



T.C.

Sağlık Bakanlığı

Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu

Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

DR. SAMİ ULUS KADIN-DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**21-HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ
HASTALARDA FİNAL BOYUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Burçin KURTİPEK

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Zehra AYCAN

ANKARA-2017

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkısı olan hastane yönetimine teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin tasarlanmasında ve yürütülmesinde destek olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum tez hocam Sayın Prof. Dr. Zehra AYCAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, uzmanlık eğitimi sürecimin en büyük kazancı olarak gördüğüm başta Rumeysa Yalçinkaya ve Sevgi Yaşar Durmuş olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, desteklerini ve güvenlerini hep yanımda hissettiğim, iyi kötü her anımda yanımda olan sevgili babam Naci Doğan, annem Kadriye Doğan ve ağbim Burak Doğan'a,

Hayattaki mucizelerin gerçek olduğuna beni inandıran minik Ayşeme,

Sevgi ve desteğini her an hissettiren ve tez yazım sürecinde de bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sevgili eşim Rıdvan Kurtipek'e,

Hayatımın anlamı, evimin neşesi, yaşama sevincim, en kıymetlim, canım oğlum, minik yaramazım Kaan'a,

En içten teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. F.Burçin KURTIPEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VI
GRAFİKLER.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ADRENAL BEZ	3
2.1.1. Embriyoloji, Anatomi, Histoloji, Fizyoloji.....	3
2.1.2. Adrenal Kortekste Steroid Hormon Sentezi	5
2.2. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ	7
2.2.1. 21-Hidroksilaz Enzim Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	10
2.2.1.1. Klasik Tuz Kaybettiren Tip	11
2.2.1.2. Klasik Basit Virilizan Tip	12
2.2.1.3. Non-Klasik Tip.....	13
2.2.2. 21-Hidroksilaz Eksikliği Laboratuvar Tanısı.....	13
2.2.3 21-Hidroksilaz Eksikliğinde Genetik Tanı.....	17
2.2.4. 21-Hidroksilaz Eksikliğinde Prenatal Tanı ve Tedavi.....	20
2.2.5. Konjenital Adrenal Hiperplazide Tedavi	22
2.2.5.1. Glukokortikoid Tedavisi.....	22
2.2.5.2. Mineralokortikoid Tedavisi.....	25
2.2.5.3. Diğer Tedavi Yaklaşımları	26
2.2.5.4. Düzeltici Ameliyatlar	28
2.2.5.5. Psikolojik Tedavi	29
2.3. 21-OH EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE BÜYÜME VE BOY KISALIĞI.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	37
4. BULGULAR	38

5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
7. ÖZET	67
8. KAYNAKLAR.....	69



KISALTMALAR

11-β-HSD	: 11- β -hidroksisteroid dehidrogenaz
17-OHP	: 17-hidroksiprogesteron
21-OH	: 21-hidroksilaz
3-β-HSD	: 3- β -hidroksisteroid dehidrogenaz
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AKŞ	: Açlık kan şekeri
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HK	: Hidrokortizon
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme hormonu-1
İV	: İntravenöz
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KB	: Kan basıncı
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRA	: Plazma renin aktivitesi
StAR	: Steroidojenik akut regulatuar protein
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR

Tablo 1. Konjenital Adrenal Hiperplazinin Farklı Formlarının Genel Özellikleri.....	9
Tablo 2. 21 Hidroksilaz Enzim Eksikliğinin Klinik Formlarının Genel Özellikleri	10
Tablo 3. Erken Doğan Bebeklerde Doğum Ağırlığına Göre Anormal 17-Ohp Değerleri ..	15
Tablo 4. Erken Doğan Bebeklerde (<36 Hafta) 17-Ohp Düzeylerine Göre İzlenecek Yol.	16
Tablo 5. Hastaların Tanı ve İzlemdeki Özellikleri Dağılımı	40
Tablo 6. Hedef Boyunu Yakalayamayan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri.....	42
Tablo 7. Final Boya Erişmiş Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	44
Tablo 8. Final Boya Erişmiş Klasik KAH'lı Erkek Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	45
Tablo 9. Final Boya Erişmiş Klasik KAH'lı Kız Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	46
Tablo 10. Final Boya Erişmiş Kız Non-Klasik KAH Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	47
Tablo 11. 21 OH Eksikliği Alt Tiplerinin Antropometrik Değerlendirilmesi.....	50
Tablo 12. Hidrokortizon Doz Ortalamasına Göre Dağılım	52
Tablo 13. Klasik KAH'lı Olguların Metabolik Kontrole Göre Antropometrik Dağılımı ...	53

ŞEKİLLER

Şekil 1. Adrenal Bezde Steroid Basamakları.....	6
Şekil 2. Normal Olgularda Ve Konjenital Adrenal Hiperplazide Kortizol Sekresyonunun Regülasyonu	7
Şekil 3. Zamanında Doğan Bir Yenidoğanda KAH Tarama Testinin Yorumlanması	14
Şekil 4. 17 OH Progesteron Nomogramı.....	15
Şekil 5. KAH'ta Saptanan Mutasyonların Alt Tiplerine Göre Dağılımı.....	18
Şekil 6. CYP21A1P Geninde Mikrokonversiyonla Sonuçlanan Sık Karşılaşılan CYP21A2 Mutasyonları.....	19
Şekil 7. 21 Hidroksilaz Eksikliğinde Prenatal Tanı Ve Tedavi	21
Şekil 8. Glukokortikoidlerin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri.....	30

GRAFİKLER

Grafik 1. KAH Tiplerine Göre Final Boyu -2 SD Altında Olanlar	48
Grafik 2. Final Boyu Hedef Boyundan 5 cm'den Daha Fazla Kısa Olanların Yüzdesi.....	49
Grafik 3. KAH Tiplerine Göre Hidrokortizon Kullanım Dozu	51
Grafik 5. Hidrokortizon Doz Oranına Göre Final Boy SD ve GGDB SD	53
Grafik 6. Klasik KAH'lı Olgularda Metabolik Kontrol Final Boy SD - GGDB SD	54



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH); adrenal kortekste kolesterolden glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidi sentezlenmesi için gerekli enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucunda ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Klinik bulgular enzim eksikliğinin yerine ve derecesine göre değişiklik göstermektedir[1-7]. En sık görülen KAH tipi 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı gelişen tiptir ve glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid eksikliklerine neden olmaktadır. Tedavide sentezlenemeyen kortizolün yerine konması amaçlanmaktadır. KAH, genellikle yaşamın ilk aylarında tanı alan ve ömür boyu tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Uygulanan tedavi her ne kadar yerine koyma tedavisi olsa da izlemde suprafizyolojik dozlara ihtiyaç duyulabilmektedir. Yetersiz tedavi ile aşırı tedavi arasındaki alan son derece dardır ve kullanılan dozlar bireyselleştirilmediğinde komplikasyonların ortaya çıkma riski artmaktadır. Kullanılan glukokortikoid dozu; seks steroidlerinin aşırı yapımını baskılayacak kadar yüksek, ilacın dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak gelişebilecek yan etkileri minimize edecek kadar düşük tutulmalıdır. Ancak ideal glukokortikoid dozunun ne olduğu ve bu dozun hangi kriterlere göre belirleneceği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır[8, 9].Bununla birlikte hastaların antropometrik klinik ve önerilen hormonal değerlendirmelerle izlenmesi tavsiye edilmektedir. Hastalarda kullanılan glukokortikoid dozunun normal büyümeyi sağlayacak, obezite oluşturmayacak, kemik yaşını ilerletmeyecek ve serum androjenlerini baskılayacak şekilde bireysel olarak ayarlanması gerekmektedir.

Steroid dozunun kişiye özgü olarak titizlikle ayarlanmasını takiben yan etkiler yönünden hastaların dikkatle izlenmesi gerekmektedir. KAH tedavisinin hedefi eksik hormonları yerine koyarak adrenal androjenleri azaltmak ve adrenal krizden koruyarak normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır [3]. Fazla dozun neden olduğu hiperkortizolizmle yetersiz doza bağlı hiperandrojenizm dengesini yönetmek oldukça zor olabilir.

Tedavi dozu düşük olan vakalarda aşırı androjen maruziyeti kemik yaşında ilerleme ve puberte prekoksia neden olarak erişkin final boyun olumsuz etkilenmesine neden olurken diğer yandan, aşırı dozda glikokortikoid tedavisi de lineer büyümeyi büyüme hormonu-IGF-1 aksını etkileyerek baskılar sonuçta düşük ve yüksek olanlarda final boy kısa kalabilir [10-12]. Obezite 21-OH eksikliği olan hastalardaki glikokortikoid kullanımına bağlı diğer bir problemidir. VKİ birçok KAH'lı hastalarda artmış olarak görülmektedir [13-18]. Glukokortikoid tedavisi bazen uygun dozlarda bile cushing sendromuna yol açabilir [19].

Yüksek doz steroid tedavisinin diğer yan etkileri osteopeni, osteoporozdur ve hastalar bu bakımdan da izlenmelidir [20]. KAH'lı çocuklarda özellikle peripubertal dönemde gelişen adrenal rest hiperplazisi/tümörü de diğer bir komplikasyondur. Özellikle steroid dozu düşük olan veya tedavi uyumsuzluğu sonucu kısmi metabolik kontroldeki hastalarda daha sık görülmekle birlikte iyi metabolik kontrollü hastalarda da bildirilmektedir [21]. KAH'lı adölesanların bir kısmında hiperandrojenizme sekonder olduğu düşünülen vasküler endotelial ve düz kas disfonksiyonu saptanmıştır KAH'lı hastaların erişkin dönemde artmış kardiyovasküler hastalık riski oluşturan birçok vasküler riske sahip olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. KAH'lı erişkinlerde VKİ, [14] yağ kitlesi, [22] insülin rezistansı [23-25] artmış olarak bulunmuştur. KAH'lı çocuklar ve adölesanlar obezite, yüksek VKİ ve trunkal yağlanma [25], artmış açlık serum insülin seviyeleri ve insülin rezistansı [26] ve 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümleri [27] ve üreme fonksiyonları (PCOS) açısından yüksek riske sahiptirler [17].

Bu çalışmada, 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi nedeni ile glukokortikoid±mineralokortikoid tedavisi alan final boya ulaşmış hastalarda final boyların ve final boyu etkileyen faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı gelişen konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile glukokortikoid±mineralokortikoid tedavisi alan hastalarda gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada cevaplamaya çalıştığımız başlıca sorular şunlardır:

- 1- Final boy normal popülasyona göre azalmış mıdır?
- 2- Hastaların final boyları genetik boy potansiyellerine göre nasıldır?
- 3- KAH tipleri ve final boyun ilişkisi nedir?
- 4- Hidrokortizon dozunun final boy üzerindeki etkisi nedir?
- 5- Metabolik kontrolün final boy üzerine etkisi nedir?

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ADRENAL BEZ

2.1.1. Embriyoloji, Anatomi, Histoloji, Fizyoloji

Adrenal bezler, her iki böbrek üst kısmında gerota fasyası içinde retroperitoneal olarak yerleşmiş olup, iki farklı kısımdan meydana gelmektedir: İç kısımda nöroektodermden gelişen medulla, dış kısımda ise mezodermden gelişen korteks bölümü bulunmaktadır [28].

Adrenal korteks fetal yaşamın 3-4. haftasında ürogenital katlantıya komşu çöломik kavitedeki çöломik epitelden gonadların yanında gelişmeye başlar. Gebeliğin 5-6. haftalarından itibaren adrenal ve gonadal hücrelerde farklılaşma başlamakta, adrenal bezler retroperitoneal yoldan böbreküstü bölgesindeki yerine göç ederken gonadlar kaudale doğru göç etmektedir [28, 29].

6-8. gebelik haftasında bez hızla genişlemekte, korteksin iç tabakasındaki hücreler fetal tabakayı oluşturmak amacıyla farklılaşmaktadır. Dış kısımda yer alan hücreler ise erişkin tabakayı (neokorteks/kalıcı korteks) oluşturmaktadır. Bu aşamada adrenal bez sempatik sinir sistemi elemanlarının invazyonuna uğramaktadır. Bu elemanlar daha sonra katekolamin sentez ve depolanmasında görev alacak olan kromafin hücrelere dönüşmektedir. 8. gebelik haftasının sonunda adrenal bez böbrek üst kısmındaki yerine ulaşmaktadır. Gebeliğin 9-12. haftalarında fetal zondaki hücreler steroid sentezleyebilmektedir. Gebeliğin 2. ayında adrenal bezler böbreklerden büyükken, 4. ayda böbrekler hızla büyümeye başlamakta ve 6. ayın sonunda böbrekler adrenal bezlerin iki katı büyüklüğe ulaşmaktadır. Zamanında doğmuş bir infantta adrenal bezler böbreklerin 1/3'ü büyüklüğünde ve toplam 7-9 gram ağırlığındadır. Doğumda fetal tabaka adrenal korteksin %80-90'ını, erişkin tabaka ise %10-20'sini oluşturmaktadır. Doğumdan sonra fetal tabaka hızla involüsyona uğramakta ve yaklaşık 1. ayda %50 oranında küçülmektedir. Bunun tersine; adrenal medulla doğumda nispeten küçüktür ve doğum sonrasındaki ilk 6 ayda boyutlarında göreceli bir artış meydana gelmektedir. 1 yaşında adrenal bezlerin her biri 1 gramdan daha küçüktür. Sonrasında yaşanan büyüme ile birlikte adrenal bezlerin toplam ağırlığı 8 gram olmaktadır. Zona fasikülata ve zona glomeruloza 3 yaş civarında farklılaşmasını tamamlarken, zona retikülaris puberte dönemine kadar tam olarak farklılaşmamaktadır. Steroid hormon sentezinden esas sorumlu tabaka erişkin tabakadır.

Fetal tabaka gebeliğin ortalarına (16-20. haftalara) kadar dominanttır. Doğumdan sonra fetal tabaka atrofiye olmaya başlamakta, 3. ay civarında kaybolmaktadır ve bu tabakadan retikülaris tabakası ortaya çıkmaktadır. Ultrastrüktürel çalışmalar erişkin tabaka ile fetal tabaka arasında üçüncü bir tabakanın varlığını göstermiştir. Bu tabakaya geçici tabaka adı verilmektedir. Otuzuncu gebelik haftasından itibaren erişkin kalıcı tabaka glomeruloza tabakasına, geçici tabaka ise fasikülata tabakasına farklılaşmaktadır [28]. Doğumdan sonra da adrenal bezin büyümesi devam etmektedir. Bir yaşına kadar adrenal bezin büyümesi hızla devam ederken, 1 yaşından sonra 7-8 yaşına kadar büyüme yavaşlamakta, ardından yine büyüme hızlanmakta ve adrenal bezler pubertenin sonunda erişkin şekil ve ağırlığına ulaşmaktadır [28].

Fetal hipofizin ön ve orta lobundan 6. haftadan itibaren adrenokortikotrop hormon (ACTH) salgılanmaktadır. Fetal adrenal bezin büyümesinin ilk trimesterde, postnatal 15. haftada ACTH'dan bağımsız olduğu düşünülmektedir [28]. Onuncu haftadan sonra fetal adrenal bezin steroid hormon sentezi yapmaya başladığı *invivo* ve *invitro* olarak gösterilmiştir. Östrojenler, özellikle östrodiol düzeyi, fetal adrenal bezin aktivitesi hakkında bilgi vermektedir. Gebeliğin 8. haftasından itibaren anne kanında fetus kaynaklı östriol artışı saptanabilmektedir. Fetal adrenal bez yaklaşık 8. hafta civarlarında dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) sentezi de yapmaya başlamaktadır. DHEAS üretimindeki artış fetal bezin ağırlığının artışı ile paralellik göstermektedir. Fetal tabakada, 3- β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3- β -HSD) enzimi dışında steroid sentezinde görevli tüm enzimler eksprese olmakta ve DHEAS yapılmaktadır. Bu tabaka, erişkin adrenal bezindeki retikülaris tabakasına eşittir. Dıştaki tabakada (erişkin tabaka) P450c17 dışındaki tüm enzimler eksprese edilmekte ve burada aldosteron sentez edilmektedir. Bu tabaka erişkin adrenal bezinin glomeruloza tabakasına eşdeğerdir. Geçici (ortadaki) tabaka, gebeliğin ikinci yarısında gelişmeye başlamakta, P45011B2 dışında tüm enzimleri eksprese etmektedir. Kortizol ve androjen sentezi yapılmaktadır. Bu tabaka erişkindeki fasikülata tabakasına eşdeğerdir [28, 29]. 16-20. gebelik haftaları arasında umblikal arterde aldosteron ve kortikosteron konsantrasyonu umblikal venden daha yüksektir. Bu da her iki steroid hormonunun fetus tarafından sentez edilebildiğini göstermektedir. Doğumda fetusun dolaşımındaki aldosteronun %80'nin kaynağı fetal adrenal bezlerdir [29].

Adrenal korteks, adrenal bezin %80-90'ını oluşturmaktadır ve 3 ayrı tabakadan meydana gelmektedir. En dışta bulunan zona glomerulozada en güçlü doğal mineralokortikoid olan aldosteron sentezlenmektedir. Orta kısımda yer alan zona

fasikülatada en güçlü doğal glukokortikoid olan kortizol sentezlenmektedir. En içte bulunan zona retikulariste ise adrenal androjenler sentezlenmektedir. Zona fasikülata, en büyük kısım olup korteksin $\frac{3}{4}$ 'ünü oluşturmaktadır. Zona glomeruloza %15'ini, zona retikularis ise %10'unu meydana getirmektedir.

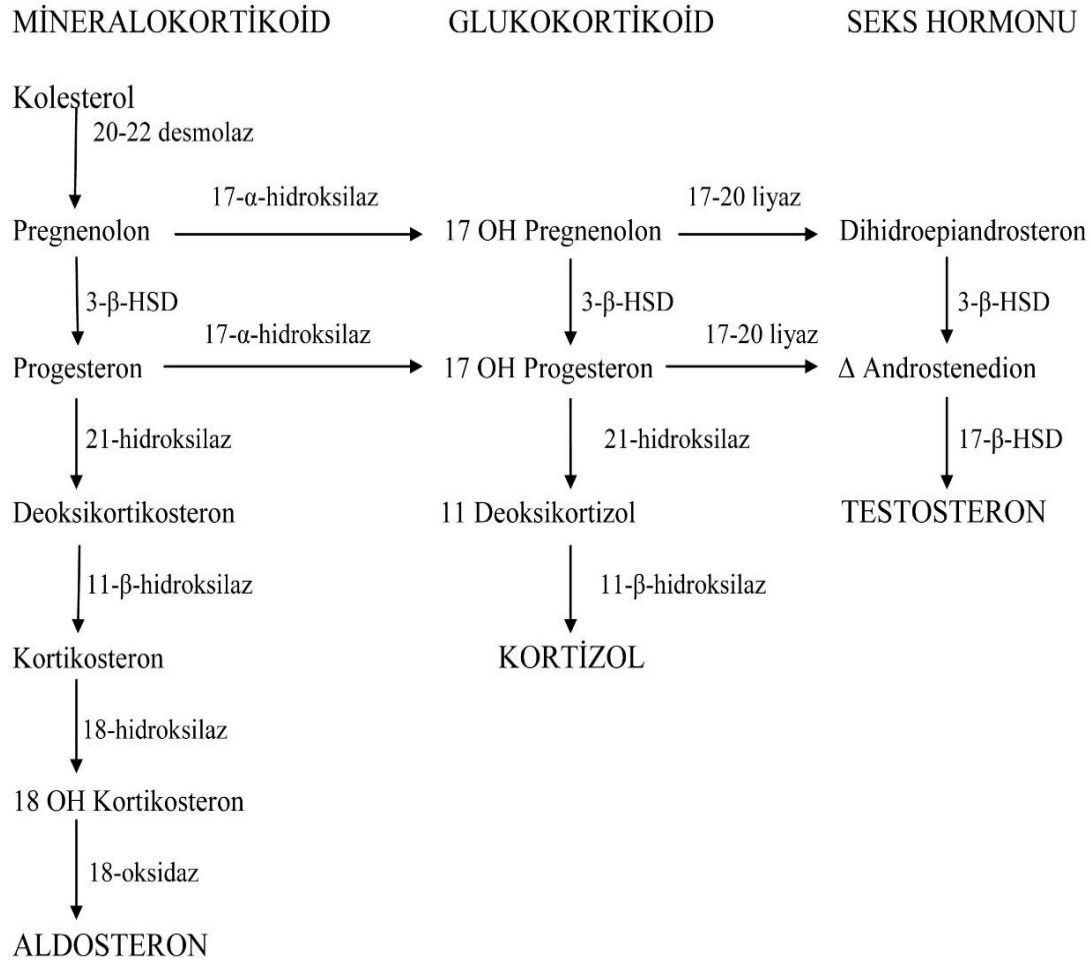
Adrenal medullada birtakım nöroendokrin (kromafin) hücreler, glial hücreler, bağ doku elemanları ve vasküler yapılar yer almaktadır.

Adrenal bezlerin erişkindeki yapısı piramide benzemektedir; 2-3 cm genişliğinde, 4-6 cm uzunluğunda ve yaklaşık 1 cm kalınlığındadır. Yağ dokusu ile çevrili bir fibröz kapsülü bulunmaktadır.

Aort, inferior frenik, renal, interkostal, nadiren de sol ovarian veya sol internal spermatik arterlerden kanlanmaktadır. Venöz dolaşımı sağ tarafta vena cava inferiora, sol tarafta renal vene dökülmektedir [30, 31].

2.1.2. Adrenal Kortekste Steroid Hormon Sentezi

Adrenal kortekste; mineralokortikoid, glukokortikoid ve androjenler olmak üzere 3 tip steroid hormon sentezlenmektedir [1] Kolesterol, tüm steroid hormonlar için öncül maddedir. Steroid sentezindeki ilk basamak kolesterolün sitozolden iç mitokondri membranına taşınmasıdır. Kolesterol taşınmasını steroidojenik akut regülatuar protein (StAR) sağlamaktadır. Bu basamak adrenal korteks hormonlarının sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaktır [32] Kolesterol, 20-22 desmolaz (P450 scc) enzimi ile pregnenolone dönüşmektedir. Pregnenolon, steroid hormonların sentezindeki ortak öncü moleküldür. Zona glomerulozada pregnenolon; 3- β -HSD, 21-hidroksilaz, 11- β -hidroksilaz, 18-hidroksilaz ve 18-oksidaz enzim basamaklarından geçerek aldosterona dönüşmektedir. Kortizol sentezi ise zona fasikülatada gerçekleşmektedir. Pregnenolon sırasıyla 17- α -hidroksilaz, 3- β -HSD, 21-hidroksilaz ve 11- β -hidroksilaz enzim basamaklarından geçerek kortizole dönüşmektedir. Seks steroidlerinin sentezi ise pregnenolonun 17- α -hidroksilaz enzimi ile 17-hidroksipregnenolona, onun da 17,20-liyaz enzimi ile dehidroepiandrosterona dönüşümü ile başlamaktadır. Dehidroepiandrosteron 3- β -HSD enzimi ile androstenediona, o da 17- β -HSD ile testosterona dönüşmektedir [8, 33]. Adrenal kortekste steroid biyosentezi Şekil 1'de gösterilmiştir.

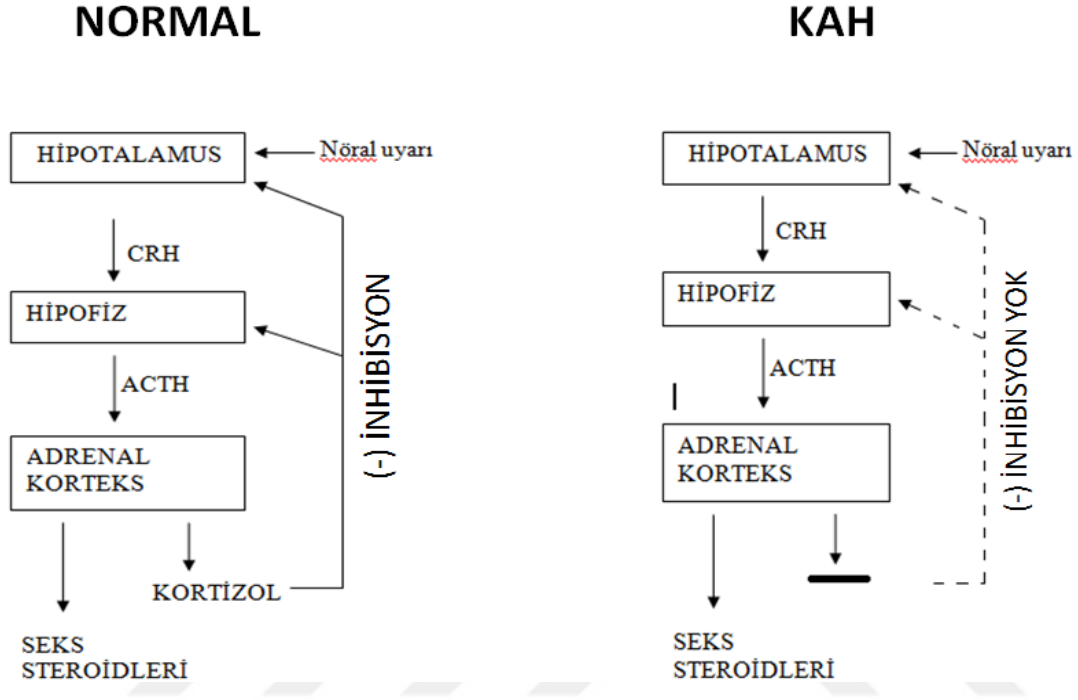


Şekil 1. Adrenal Bezde Steroid Basamakları

Adrenal korteksten glukokortikoidlerin sentezi hipotalamustan salınan kortikotropin releasing hormon (CRH) ve ön hipofizden salınan ACTH kontrolündedir [1, 4, 34, 35]. ACTH; adrenallerde, kolesterolün pregnenolona dönüşümünü uyararak steroid sentezini kontrol etmektedir. Dolaşımdaki kortizol de negatif geri bildirim ile ACTH salınımına etki etmektedir. Kortizol sentezinin azaldığı durumlarda negatif geri bildirimin ortadan kalkması ile ACTH salınımında artış meydana gelmektedir. ACTH'nın aşırı salınımı adrenal bezlerde hiperplaziye, adrenal androjenlerin ve öncül metabolitlerinin aşırı üretilmesine neden olmaktadır [1, 4, 10, 11, 36, 37] (Şekil 2). CRH'nın pulsatil salınımı, ACTH ve kortizol salınımında diurnal varyasyonlara yol açmaktadır. Plazma ACTH ve kortizol konsantrasyonları sabah erken saatlerde yüksek, gece saatlerinde ise düşük olma eğilimindedir [33].

ACTH'nın aldosteron sentezi üzerinde sadece kısa süreli etkisi mevcuttur. Aldosteron sentezi asıl olarak anjiyotensin-II ve serum potasyum düzeyi tarafından kontrol

edilmektedir [38]. ACTH'nın androjen salınımı üzerine etkisi olduğu bilinmekle birlikte, ACTH'dan başka yine hipofizer kaynaklı bir peptidin (adrenal androjen uyarıcı hormon) etkisi olduğu düşünülmektedir [33].



Şekil 2. Normal Olgularda Ve Konjenital Adrenal Hiperplazide Kortizol Sekresyonunun Regülasyonu

2.2. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Konjenital adrenal hiperplazi; adrenal kortekste, kolesterolden glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan, glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid eksikliğine neden olan bir hastalıktır. Kortizol eksikliği nedeni ile ACTH düzeyinde artış, adrenal bezlerde hiperplazi, öncül metabolitlerin ve androjenlerin sentezinde artış görülmektedir. Klinik bulgular enzim eksikliğinin yerine ve derecesine göre değişiklik göstermektedir [1-7]. Konjenital adrenal hiperplazi ilk kez 1865 yılında De Crecchio tarafından tanımlanmıştır [1].

Konjenital adrenal hiperplazide %90-95 oranında 21-hidroksilaz enzim eksikliği, %5 sıklıkta 11- β -hidroksilaz eksikliği ve daha az oranda 3- β -HSD eksikliği görülmektedir. KAH'ın daha nadir görülen diğer formları ise 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği, konjenital lipoid adrenal hiperplazi, P450 oksidoredüktaz defekti ve aldosteron sentaz eksikliğidir. KAH tiplerinin genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir [1-3, 7].



Tablo 1. Konjenital Adrenal Hiperplazinin Farklı Formlarının Genel Özellikleri

Hastalık	21-Hidroksilaz Eksikliği	11- β -Hidroksilaz Eksikliği	3- β -HSD Eksikliği	17- α -Hidroksilaz Eksikliği	Aldosteron Sentaz Eksikliği
Defektif gen	CYP 21	CYP11B1	HSD3B2	CYP17	CYP11B2
Allel	P450c21	P450c11	3 β HSD	P450c17	P450 aldo
Kromozomal lokasyon	6p21.3	8q24.3	1p13.1	10q24.3	8q24.3
Görülme Sıklığı (%)	90-95	5-8	1-3	1	Nadir
Kuşkulu genitalya	Kızlarda	Kızlarda	Erkeklerde Kızlarda hafif	Erkeklerde Kızlarda puberte yok	Yok
Hipertansiyon	Yok	+	Yok	+	Yok
Kriz	+	Nadir	+	Yok	Yalnızca tuz kaybında
Glukokortikoid	↓	↓	↓	Kortikosteron N	N
Mineralokortikoid	N/↓	↑	↓	↑	↓
Androjenler	↑	↑	↓ (erkek)	↓	N
Na dengesi	N/↓	↑	↓	↑	↓
K dengesi	N/↑	↓	↑	↓	↑
Yükselen metabolit	17 OHP	17 OHP, DOC,11 DOC	DHEA, 17 Δ Preg.	Pregnenolon, DOC, kortikosteron	Kortikosteron, $\pm$ 18 OH Kortikosteron

2.2.1. 21-Hidroksilaz Enzim Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi olgularının %90-95'ini 21-hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır. Klasik ve non-klasik olmak üzere iki klinik tipi vardır. Klasik 21-hidroksilaz eksikliğinin ise basit virilizan ve tuz kaybettiren (kompanze ve unkompanze) olmak üzere iki ayrı alt tipi bulunmaktadır. Hastalık otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır [1-8, 39]. 21-hidroksilaz enzimi geni (CYP21A2) kromozom 6p21.3 üzerinde yer almaktadır. Yapılan çalışmalar enzim eksikliğinin derecesi ile klinik tiplerin ilişkili olduğunu göstermektedir [1-7]. Tuz kaybettiren tiplerde enzim aktivitesi %0-1; basit virilizan tipte %1-10, klasik olmayan (non-klasik) tipte %20-60 arasında enzim aktivitesi mevcuttur (Tablo 2).

Tablo 2. 21 Hidroksilaz Enzim Eksikliğinin Klinik Formlarının Genel Özellikleri

Fenotip	Klasik Tuz Kaybettiren KAH		Klasik Basit Virilizan KAH		Nonklasik KAH	
	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız
Tanı yaşı	Yenidoğan-6 ay	Yenidoğan-1 ay	2-4 yaş	Yenidoğan-2 yaş	Çocukluk	Çocukluk veya erişkin
Genitalya	Normal	Kuşkulu	Normal	Kuşkulu	Normal	±klitoromegali
Aldosteron	↓		Normal		Normal	
Renin	↑		N/hafif yüksek olabilir		Normal	
Kortizol	↓		N/↓		Normal	
17 OHP	>20 ng/dl		10-20 ng/dl		1,5-10 ng/dl (ACTH stimülasyon)	
Testosteron	↑ (prepubertal)	↑	↑ (prepubertal)	↑	↑ olabilir (prepubertal)	↑ olabilir
Tedavi	Glukokortikoid+Mineralokortikoid		Glukokortikoid		Glukokortikoid (semptom varsa)	
İnsidans	1/20.000		1/60.000		1/1000	
Tipik mutasyon	İntron 2 del,E6 cluster,F306+T,L307insT,Q318*,R356W		I172N		V281L, P30L,P453S	
% Enzimatik aktivite	0-1		1-10		20-60	

CYP21A2 geninde ortaya çıkan mutasyonların enzim aktivitesi üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Bazı mutasyonlar 21-hidroksilaz enziminde tam fonksiyon kaybına yol açarken, bazı mutasyonlar yeterli miktarda kortizol ve aldosteron sentezleyebilecek kadar aktivite gösteren enzim üretilebilmektedir. Enzim aktivitesine göre CYP21A2 gen mutasyonları üç gruba ayrılmaktadır. Grup A'da geniş delesyonlar ve intron 2 mutasyonları sonucunda enzim aktivitesi hiç yoktur ve bu grup tuz kaybettiren form hastalarını kapsamaktadır. Grup B basit virilizan form hastalarından oluşmaktadır, çoğunlukla nokta mutasyonları sebebiyle %1-5 enzim aktivitesi mevcuttur. Grup C'de non-klasik formda %20-60 enzim aktivitesi vardır ve bu olgular çoğunlukla birleşik heterozigottur [40-44].

Klasik 21-hidroksilaz eksikliği insidansı 1/10000-1/15000 canlı doğum olarak saptanmıştır. Klasik KAH taşıyıcılık sıklığı 1:60'tır. Sıklıkta, ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Çinlilerde 1/28000, Alaska'daki Yupik Eskimolarında 1/282, Amerikalı beyaz ırkta 1/15600, Amerika'daki Meksikalılarda 1/14500, Afrikalı Amerikalılarda 1/42300 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Non-klasik şekli daha yaygın olup beyaz ırkta genel olarak insidansı 1/1000 olarak bildirilmesine rağmen Askenazi Yahudilerinde 1/27, İspanyollarda 1/53, Yugoslavlarda 1/63 ve İtalyanlarda 1/333 oranında bulunmuştur [1-4, 7]. Klasik KAH'ta adrenokortikal fonksiyonlarla birlikte adrenomedullar fonksiyonlar da bozulmuştur. Bu durumun nedeni intraadrenal kortizol sekresyonunun azalmasına bağlı adrenal medullada gelişimsel defektlerin oluşmasıdır. Adrenomedullar hipofonksiyon epinefrin depolarının ve metanefrin üretiminin azalmasına neden olmaktadır. Klasik KAH hastalarında idrar plazma ve idrar epinefrin düzeyleri ile plazma total ve serbest metanefrin konsantrasyonları belirgin olarak düşük bulunmaktadır [4, 45].

2.2.1.1. Klasik Tuz Kaybettiren Tip

Klasik KAH vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. 21-hidroksilaz enziminin tam eksikliği söz konusudur. Kortizolün yanı sıra aldosteron sentezi de etkilenmiştir [1-3, 7, 33, 46]. Aldosteron eksikliğine ek olarak, bazı öncül metabolitlerin aldosteron antagonisti gibi etki etmesi de tuz kaybını belirginleştirmektedir [6]. Yaşamın ilk haftalarında, genellikle de 1-4. haftalar arasında, tuz kaybı bulguları ortaya çıkmaktadır. Vakalar; tartı alımında yetersizlik, tartı kaybı, letarji, ishal, kusma, hiponatremik-hiperpotasemik dehidratasyon, metabolik asidoz, hipoglisemi, kardiyovasküler kollaps gibi adrenal kriz bulguları ile başvurabilmekte ve uygun tedavi edilemezse kaybedilebilmektedirler [1, 2, 4, 7, 11, 34, 35]. Bazen bulgular daha geç dönemde, birkaç aylık iken ortaya çıkabilmektedir. Ancak olguların

bir kısmında tuz kaybı kompanze edilebilmekte, serum sodyum ve potasyum değerleri normal bulunabilmektedir. Artmış plazma renin aktivitesi gizli tuz kaybının önemli bir kanıtıdır.

Fetal dönemde kortizolün yeterli sentezlenememesi, negatif geri bildirimin ortadan kalkması nedeni ile ACTH düzeyinde artışa neden olmaktadır. ACTH düzeylerindeki artış sonucunda adrenal bezlerde hiperplazi, öncül metabolitlerin ve androjenlerin sentezinde artış görülmektedir. Adrenal androjen sentezi artışı, dişi bebeklerde basit kliteromegaliden tüm erkek fenotipe kadar değişen derecelerde virilazyona neden olmaktadır. Mülleryan yapılarından gelişen iç genital organlar ise normaldir [1, 4, 7]. Prenatal androjen fazlalığının, dış genital sistemde virilizasyon yaptığı gibi, santral sinir sisteminde de virilizasyon yaparak kız hastaların davranışlarında maskülenizasyona yol açtığı düşünülmektedir. Postnatal hayatta kız çocuklarının daha erkeksi tavırlar sergiledikleri, oyuncak bebeklerle oynamak yerine daha çok kamyonlarla oynamayı tercih ettikleri gösterilmiştir [47]. Erkeklerde ise dış genital yapı normaldir, ancak bazı vakalarda hafif penil büyüme ve/veya skrotal hiperpigmentasyon görülebilmektedir [1, 4, 7, 11].

Tedavi edilmeyen vakalarda aşırı androjen maruziyeti nedeni ile ilerleyen penil veya klitoral büyüme, ilerlemiş kemik yaşı, erken çocukluk döneminde uzun boy, ilerleyen yaşlarda epifizlerin erken kapanmasına bağlı olarak final boyun kısa kalması, fasiyal-aksiller-pubik kıllanma artışı, akne ve seste kalınlaşma görülebilmektedir [1].

2.2.1.2. Klasik Basit Virilizan Tip

Klasik KAH vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Konjenital adrenal hiperplazinin bu formunda enzim aktivitesi %1 oranında korunmuştur. Aldosteron sentezinin yeterli olması nedeni ile tuz kaybı gelişmemekte, ancak kortizol eksikliği ve androjen fazlalığına bağlı belirtiler ön planda bulunmaktadır. Fetal dönemde kortizol sentezindeki yetersizlik nedeni ile ACTH düzeylerinde artış, adrenal bezlerde hiperplazi, adrenal androjen sentezinde artış görülmektedir. Doğumda kızlarda kuşkulu genital yapı fark edilirken erkeklerde hafif makropenis ve/veya skrotal hiperpigmentasyon görülebilmektedir. Erkeklerde kuşkulu genital yapı bulunmaması nedeniyle tanı gecikebilmektedir. İlerleyen yaşlarda kızlarda pubik ve aksiler kıllanmanın ön planda olduğu heteroseksüel puberte prekoks, erkeklerde ise homoseksüel puberte prekoks görülmektedir. Tuz kaybettiren tipte olduğu gibi; uygun tedavi edilmeyen vakalarda penil veya klitoral büyüme, ilerlemiş kemik yaşı, erken çocukluk döneminde uzun boy, ilerleyen yaşlarda epifizlerin erken kapanmasına

bağlı olarak final boyun kısa kalması, fasiyal-aksiller-pubik kıllanma artışı, akne ve seste kalınlaşma görülebilmektedir [1, 2, 4].

2.2.1.3. Non-Klasik Tip

Hastalığın bu tipinde enzim eksikliği ve klinik hafiftir. Klinik bulgular herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekte ve hastalık çok değişken seyredebilmektedir [1-4]. Dış genital yapı doğumda normaldir. Kızlar hirsutizm, adet düzensizliği, akne, erken kıllanma, erkek tipi saç dökülmesi, infertilite gibi bulgularla başvurabilmektedir. Erkek çocuklar ise erken sakal gelişimi, akne, hızlı büyüme, pubik kıllanmada artış, genişlemiş fallus ve rölatif olarak küçük testisler ile prezente olabilmektedir. Adrenal kaynaklı androjenlerin yüksek olması nedeni ile baskılanan hipotalamus-hipofiz-gonad aksı azalmış fertiliteye sebep olabilmektedir. Bazı vakalar ise bulguları belirgin olmadığı halde aile taramalarında tanı alabilmektedir. Ayrıca rastlantısal olarak tespit edilen adrenal kitlelerin araştırılması esnasında da tanı koyulabilmektedir [1, 48, 49].

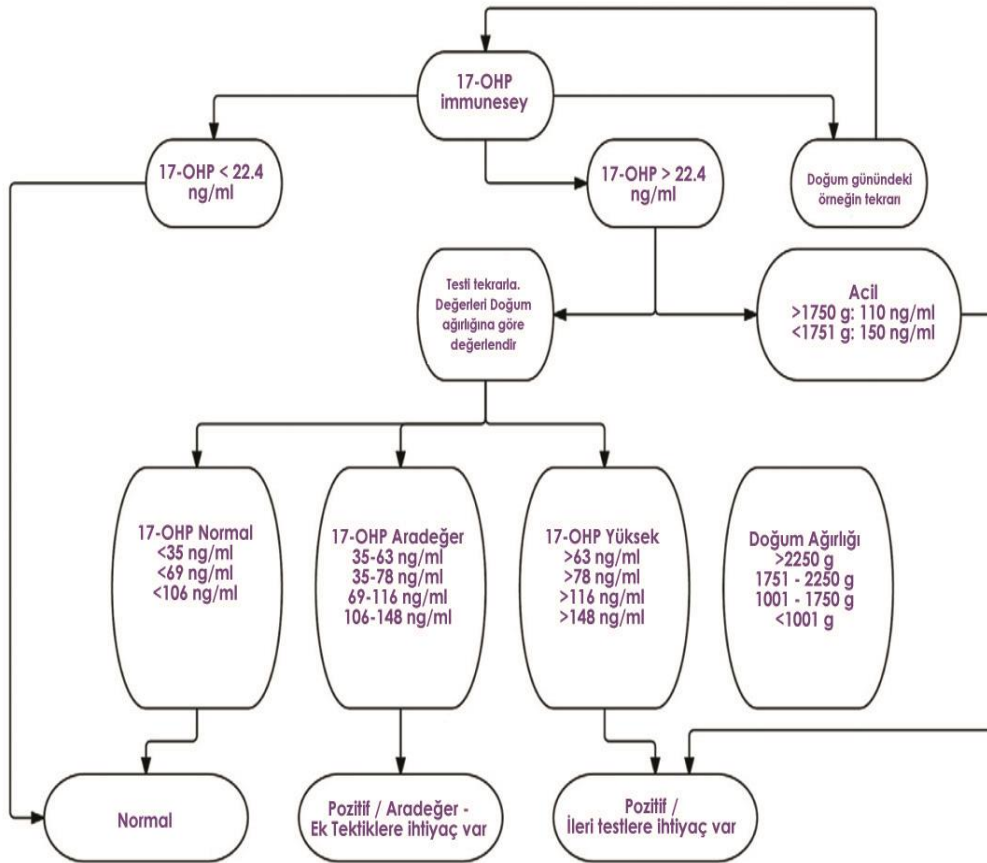
2.2.2. 21-Hidroksilaz Eksikliği Laboratuvar Tanısı

21-hidroksilaz eksikliğinden şüphelenilen vakalarda serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), kortizol, aldosteron, ACTH, testosteron, sodyum, potasyum düzeyleri ve plazma renin aktivitesi yol göstericidir. 21-hidroksilaz eksikliği tanısı koymak için yapılabilecek en iyi laboratuvar tetkiki ACTH uyarısı sonrası 17-OHP, kortizol, androstenedion yanıtlarının ve ön madde/ürün oranlamalarının değerlendirilmesidir [3, 7, 8, 49-51].

21-hidroksilaz eksikliği olan vakalarda; bazal ve/veya ACTH ile uyarı sonrası dolaşımdaki 17-OHP, androstenedion ve 21-deoksikortizol düzeyleri ve aynı zamanda idrarda 17-ketosteroidlerin ve pregnentriolün atılımı artmaktadır [3, 49, 52].

Günümüzde tarama testleri ile yenidoğan hastalara tanı koyulabilmektedir. Tarama testinin amacı; özellikle kuşkulu genitalyanın görülmediği erkek çocuklarında ciddi tuz kaybına bağlı gelişebilecek mortalitenin önüne geçebilmek, erken tanı ve tedavi ile morbiditeleri azaltmaktır [4, 8, 52-54]. Tarama testi olarak filtre kağıdındaki kan örneklerinde bazal 17-OHP düzeyleri ölçülmektedir [4, 7, 8, 46, 49, 53]. Yenidoğan döneminde 17-OHP'un yanlış yüksek bulunma olasılığı yüksektir. Bu dönemde 21-hidroksilaz enzim maturasyonunda gecikme, 17-OHP'un bazı hormonlarla çapraz reaksiyona girmesi ve ölçüm metotlarının yeterince hassas olmaması nedenleri ile tanısal güçlükler yaşanabilmektedir [4, 49, 55-57] 17-OHP düzeyleri doğumda yüksekken postnatal

dönemde ilk birkaç gün içinde normal düzeylere gerilemektedir. Ancak KAH hastalarında 17-OHP düzeyleri giderek yükselmektedir. Bu nedenle kan örnekleri doğumdan 24-48 saat sonra alınmalıdır [3, 8, 50]. 17-OHP düzeylerinin doğru saptanabilmesi için, diurnal ritmden dolayı, sabah erken saatlerde kan örnekleri alınmalı ve gerekirse uyarı testleri yapılmalıdır [1, 3, 7]. Hasta veya prematüre bebeklerde 17-OHP düzeyi KAH olmadığı halde yüksek bulunabilmektedir. Böyle durumlarda yeniden 17-OHP düzeylerine bakılmalıdır. İkinci örnek genellikle bebek 2 haftalık iken alınmalıdır [3, 55, 56]. Yenidoğan döneminde KAH tanısı koyabilmek için bakılan 17-OHP düzeyinin yorumlanmasında zamanında doğan bebekler ile erken doğan bebekler arasında da bazı farklılıklar vardır. Zamanında doğan bir yenidoğanda topuk kanından bakılan 17-OHP düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olması normal kabul edilirken, 30 ng/ml'nin üstünde olması KAH olasılığını düşündürmektedir. Erken doğan bebeklerde ise 17-OHP düzeylerinin yorumlanmasında doğum ağırlığı önem kazanmaktadır.



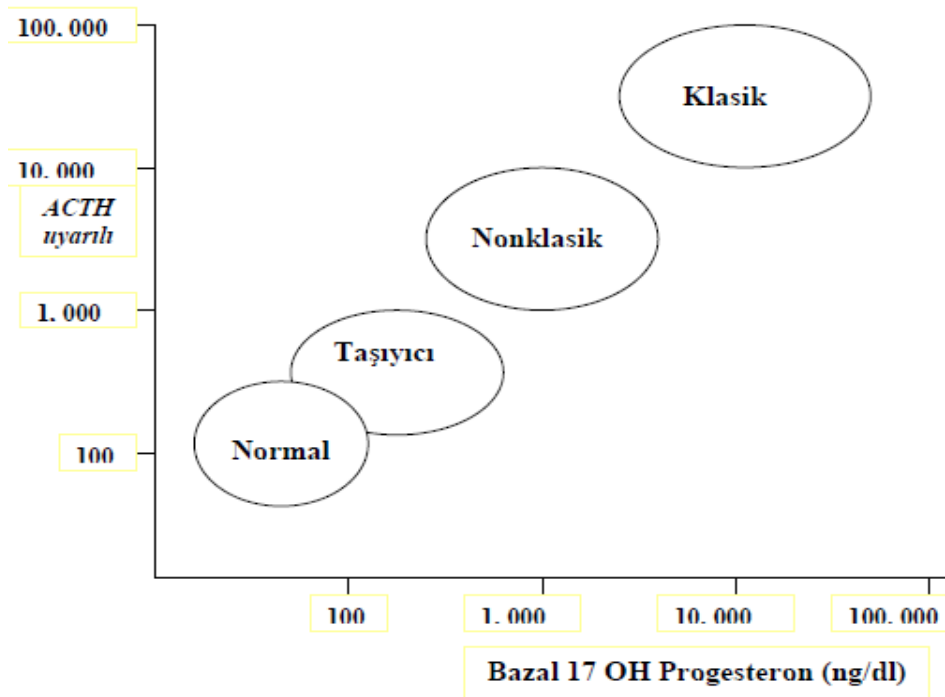
Şekil 3. Zamanında Doğan Bir Yenidoğanda KAH Tarama Testinin Yorumlanması

Zamanında doğan bebeklerde 17-OHP düzeylerinin yorumlanması ve izlenmesi gereken yol Şekil 3'te gösterilmiştir. Tablo 3'te erken doğan bebeklerde vücut ağırlığına göre yüksek kabul edilen 17-OHP düzeyleri, Tablo 4'te ise erken doğan bebeklerde yüksek 17-OHP saptanması durumunda izlenmesi gereken algoritma gösterilmiştir [55, 58].

Tablo 3. Erken Doğan Bebeklerde Doğum Ağırlığına Göre Anormal 17-OHP Değerleri

Doğum ağırlığı (gr)	Olası yüksek 17-OHP (ng/ml)	Yüksek 17-OHP (ng/ml)
≤1299	≥135	
1300-1699	115-134	≥135
1700-2199	65-89	≥90
≥2200	40-89	≥90

Çocukluk döneminde bazal serum 17-OHP düzeyinin 2 ng/ml'nin üzerinde olması KAH tanısını düşündürmektedir. Ancak kesin tanı ve tiplendirme için ACTH uyarı testi yapılması gerekmektedir[8]. ACTH ile uyarılmış 17-OHP düzeyinin 40 ng/ml'nin üzerinde olması Klasik KAH tanısı koydurmaktadır. 12-40 ng/ml arasındaki değerler Non-klasik KAH, 6-12 ng/ml arasındaki değerler heterozigot 21-hidroksilaz eksikliği taşıyıcılığını düşündürmektedir [59].



Şekil 4. 17 OH Progesteron Nomogramı

Tablo 4. Erken Doğan Bebeklerde (<36 Hafta) 17-Ohp Düzeylerine Göre İzlenecek Yol

Doğum ağırlığı (gr)	17-OHP (ng/ml)	İzlenecek yol
≤1299	≥135	1) 17-OHP 1 aylıkken tekrarla 2) Tekrarlanan ≥135 → Endokrin değerlendirme 3) Tekrarlanan <135 → İzlem
1300-1699	115-134	1) 17-OHP 1 aylıkken tekrarla 2) Tekrarlanan ≥ önceki düzey → Endokrin değerlendirme 3) Tekrarlanan < önceki düzey → İzlem
	≥135	1) 17-OHP hemen tekrarla 2) Tekrarlanan ≥135 → Endokrin değerlendirme 3) Tekrarlanan <135 → İzlem
1700-2199	65-90	1) 17-OHP 1 aylıkken tekrarla 2) Tekrarlanan ≥ önceki düzey → Endokrin değerlendirme 3) Tekrarlanan < önceki düzey → İzlem
	≥90	1) 17-OHP hemen tekrarla 2) Tekrarlanan ≥ önceki düzey → Endokrin değerlendirme 3) Tekrarlanan < önceki düzey → İzlem
≥2200	55-89	1) 17-OHP 2 hafta sonra tekrarla 2) Tekrarlanan ≥ önceki düzey → Endokrin değerlendirme 3) Tekrarlanan < önceki düzey → 2 haftada 1 tekrarla (55'in altına düşünceye kadar)
	≥90	1) 17-OHP hemen tekrarla 2) Tekrarlanan ≥ önceki düzey → Endokrin değerlendirme 3) Tekrarlanan < önceki düzey → 2 haftada 1 tekrarla (55'in altına düşünceye kadar)

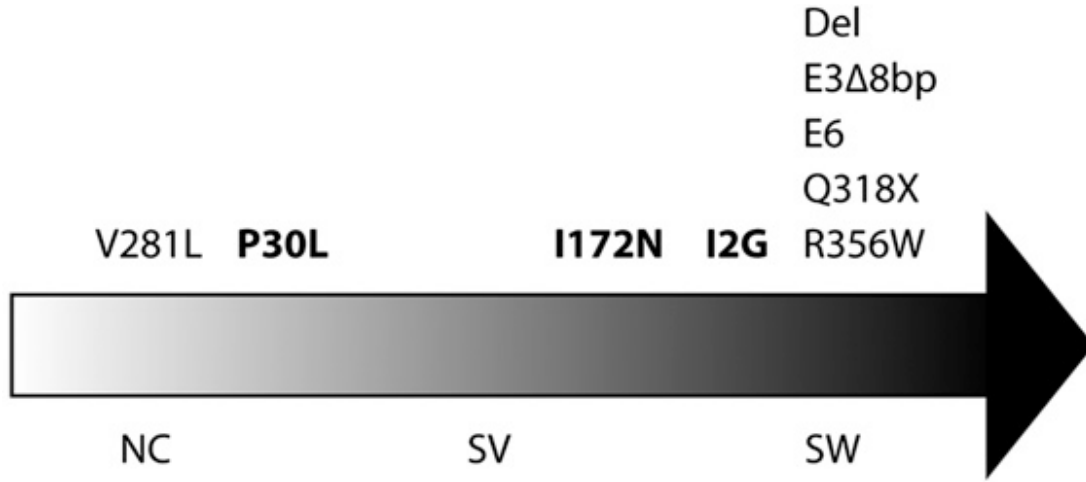
New ve arkadaşları tarafından geliştirilen normogram da bu amaçla kullanılmaktadır [50] (Şekil 4). Klasik tip 21-OH eksikliği olan vakalar en yüksek 17-OHP düzeyine sahiptir. ACTH uyarısı ile 17-OHP düzeyi 10000 ng/dl'nin üzerindedir ve 100000 ng/dl'ye kadar ulaşabilir. Non-klasik tip 21-OH eksikliğinde bazal serum 17-OHP düzeyleri 200 ng/dl üzerinde olup ACTH uyarı ile 60. dakikada 1500 ng/dl'nin üzerine çıkması beklenmektedir. Heterozigot taşıyıcı vakalar ACTH uyarısına daha düşük yanıt vermekte, 17-OHP hafifçe yükselmekte, 200-1000 ng/dl arasındaki değerlere ulaşmaktadır[6, 50, 60, 61].

21-hidroksilaz enzim eksikliğinin tuz kaybettiren formu, klinik tuz kaybı bulgularıyla beraber hiponatremi, hiperpotasemi ve hiperreninemi ile karakterizedir. Kompanze ve unkompanze ayrımında serum aldosteron düzeyleri önem taşımaktadır. Kompanze formda tuz kaybını önlemek amacı ile aldosteron aşırı miktarda salgılanmaktadır. Sonuç olarak kompanze formda serum sodyum ve potasyum değerleri normal sınırlarda iken renin ve aldosteron düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Unkompanze formda ise serum sodyumu düşük, potasyum yüksek, plazma renin düzeyi yüksek iken aldosteron düşüktür [8, 33, 62] 21-hidroksilaz enzim eksikliğinin kesin tanısı enzim düzeyinin belirlenmesi ya da CYP21 gen mutasyonlarının saptanması ile konulabilmektedir.

2.2.3 21-Hidroksilaz Eksikliğinde Genetik Tanı

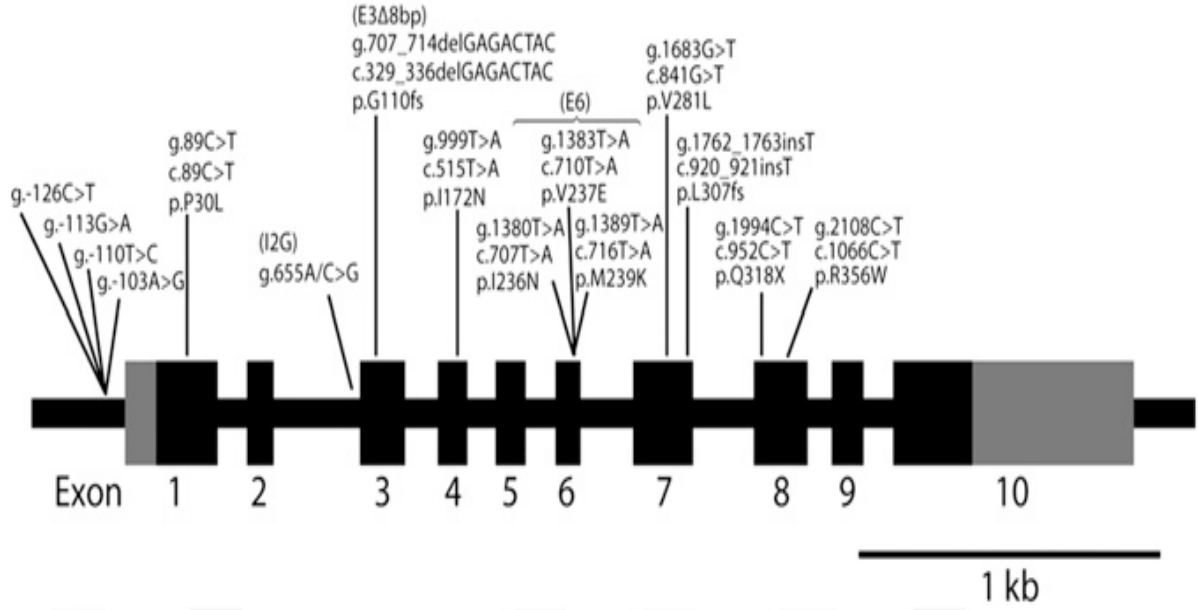
İnsan genom mutasyon veritabanına (HGMD:Human Genome Mutation Database) göre CYP21A2 geninde 243 farklı mutasyon saptanmıştır. Çoğunluğu missense/nonsense tip mutasyondan oluşmaktadır (%64.2,156/243).

Tuz kaybettiren tipte büyük gen delesyonu ve intron 2 mutasyonları; basit virilizan tipte I172N ve non-klasik tipte V281L, P30L, P453S mutasyonları daha sık bulunmuştur [42-44, 63]. Birleşik heterozigot tanımı her iki allelde farklı mutasyon taşıyan vakalar için kullanılmakta olup bu vakalar hafif bulgular göstermektedir. Sık rastlanılan 10 ayrı mutasyonun aranması ile vakaların %95'inde mutasyon saptanabilmektedir [3, 8] .



Şekil 5. KAH'ta Saptanan Mutasyonların Alt Tiplerine Göre Dağılımı

21-OH eksikliğine bağlı KAH'lı hastalarda genotip fenotip ilişkisi şekil-5 de görülmektedir. V281L, E3Δ8bp, E6, Q318X ve R356W mutasyonlarında yüksek genotip fenotip uyum görülmektedir. Buna karşın P30L mutasyonu sıklıkla nonklasik KAH'la ilişkili olsa da, 30%'un üzerinde geni taşıyan hastada klasik KAH fenotipi de görülmektedir. Benzer olarak I172N mutasyonu sıklıkla basit virilizan hastalarda görülsede, %23 oranında tuz kaybettiren KAH'lı hastalarda da görülmektedir. Benzer şekilde I2G mutasyonu sıklıkla tuz kaybettiren KAH'lı hastalarda görülürken,%20 oranında basit virilizan KAH'lı hastalarda da saptanmıştır [64].



Şekil 6. CYP21A1P Geninde Mikrokonversiyonla Sonuçlanan Sık Karşılaşılan CYP21A2 Mutasyonları

Sık karşılaşılan mutasyonlar: P30L, ekzon 1 de C>T; IVS2A/C>G, intron 2 deki A/C'nin G bazıyla değişiminden kaynaklanan anormal RNA yapışması stop kodonunu kaydırır; I172N ekzon 4 deki 172 rezidusunda missens mutasyon; ekzon 6 daki 236, 237 ve 239 rezidülerindeki missens mutasyon; V281L, ekzon 7 deki G nin bazının C ile değişmesi; Q318x ekzon 8 de değişiklik yapıp stop kodona neden olur ve R356W ekzon 8 deki missens mutasyondur [65].

Genel olarak tuz kaybettiren tipte ki gen delesyonları, ekzon 3 deki 8-bp delesyonları, ekzon 6 daki küme mutasyonlar ve ekzon 8 deki R356W mutasyonudur. İntron 2 mutasyonu (IVS2A/C>G , 656A/C>G olarak da bilinir) hem tuz kaybettiren hem de basit virilizan KAH da bulunabilir. I172N basit virilizan tipte ilişkili iken, P30L ve V281L sıklıkla non-klasik vakalarda görülür. Daha az etkilenen alelin enzim aktivitesi göz önünde tutularak, kesin olmasa da akla yatkın makul fenotip kesin olmasa da tahmin edilebilir [66-68].

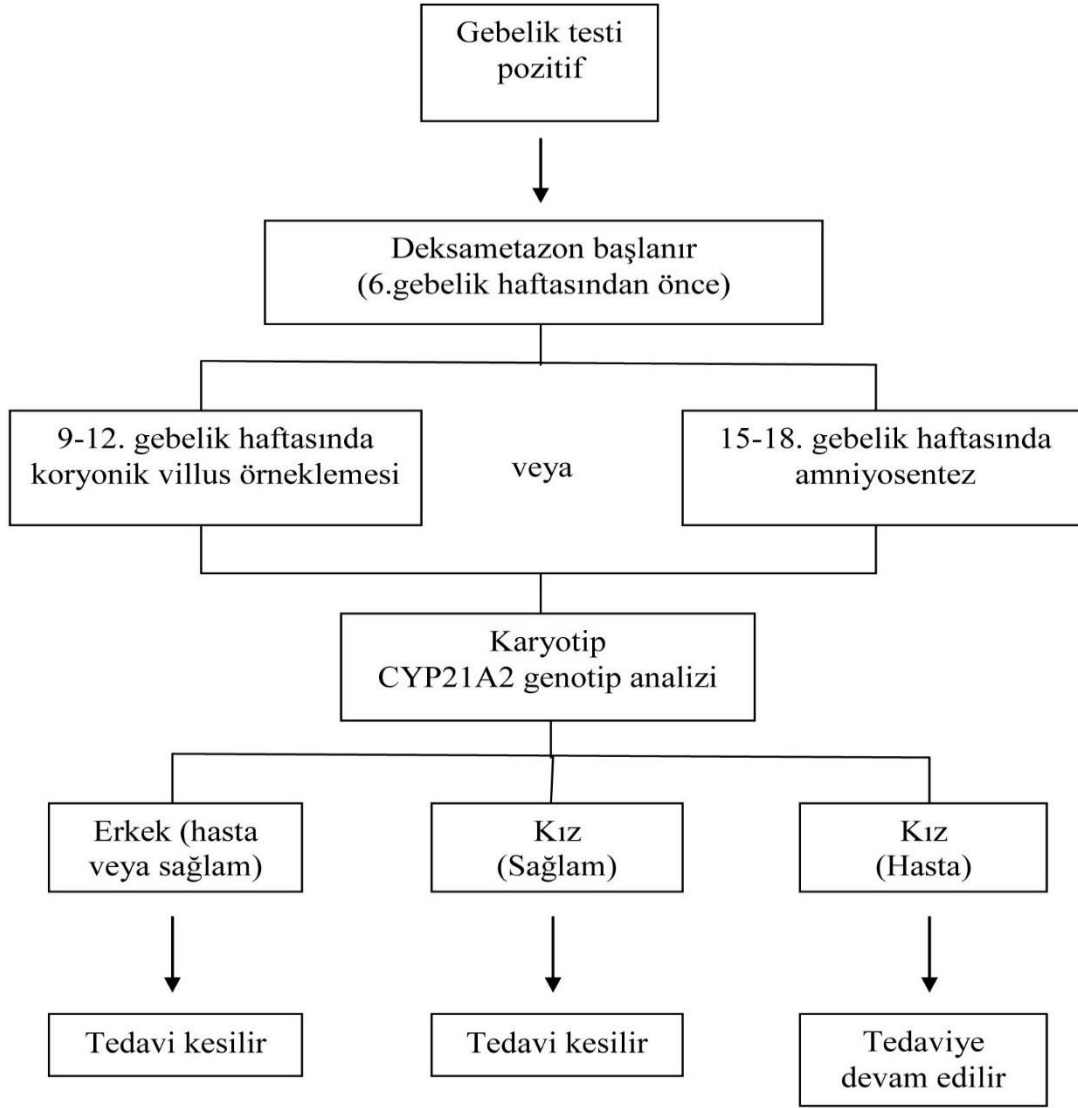
Genotip-fenotip uygunsuzluğu olan vakalarda nadir mutasyonları gösteren DNA sekanslaması yapılması önerilmektedir [64].

2.2.4. 21-Hidroksilaz Eksikliğinde Prenatal Tanı ve Tedavi

KAH'ta prenatal tanı, daha önceden etkilenmiş çocuklardan dolayı riskli olduğu bilinen annelerin gebeliklerinde uygulanmaktadır [3, 8, 69] .

KAH'lı vakalar için 1965 yılından beri prenatal tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Başlangıçta amniyotik sıvıda pregnanetriol düzeyinin ölçülmesiyle prenatal tanı konurken, daha sonraki yıllarda 21-hidroksilaz eksikliği için 17-OHP ölçümü ve HLA tiplmesi ile prenatal tanı yapılmaya başlanmıştır. Son dönemde ise, mutasyon analizi ile prenatal tanı koyulmaktadır [70, 71].

Altıncı gebelik haftasından önce, anneye üç dozda 20 µg/kg/gün deksametazon (maksimum 1.5 mg) tedavisi başlanarak dişi bebeklerde kuşku genitalya oluşumu engellenebilmektedir [1, 8, 72-74]. Bu tedavinin amacı dişi bebeklerde virilizasyonu engelleyerek rekonstruktif cerrahi ihtiyacını ve emosyonel stresi azaltmaktır. Prenatal tedavi, yaşam boyu gerekli olan hormon replasman tedavisi ihtiyacını değiştirmemektedir[3]. Tedavide deksametazonun tercih edilme nedeni plasental 11-β-HSD-2 enzimi tarafından inaktive edilememesi ve plasentayı geçerek fetusun dolaşımına katılabilmesidir [8, 75]. Gebeliğin 9-11. haftalarında koryonik villus örnekleme ile veya 16-20. haftalarında amniyosentez ile fetusun cinsiyeti tayin edilmekte ve KAH için mutasyon taraması yapılmaktadır. Fetus erkek ise veya hasta olmayan dişi ise deksametazon tedavisi kesilmektedir. Hasta ve dişi bebeklerde, doğuma kadar anneye deksametazon tedavisine devam edilmektedir. 21-hidroksilaz enzim eksikliğinde prenatal tanı ve tedavi algoritması Şekil 7 de özetlenmiştir. Deksametazon tedavisi ile dişi bebekte kuşku genitalya önemli ölçüde önlenmekte ve böylece doğum sonrasında dış genitalya düzeltici operasyon ihtiyacı azaltılabilmektedir. Deksametazon tedavisinin anne ve fetus üzerinde önemli bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmektedir [1, 3, 7, 8, 73, 74].



Şekil 7. 21 Hidroksilaz Eksikliğinde Prenatal Tanı Ve Tedavi

2.2.5. Konjenital Adrenal Hiperplazide Tedavi

Tedavide en önemli nokta ACTH sekresyonunun normale getirilerek adrenal androjenlerin aşırı sekresyonunun inhibe edilmesi ve adrenal bez tarafından sentezlenmeyen steroidlerin replasmanının yapılmasıdır. Konjenital adrenal hiperplazili vakaların idame tedavisinde amaç normal büyüme, pubertal gelişme, cinsel fonksiyon ve fertilitiyi sağlamaktır [1-4, 49]. KAH'ta steroid replasmanının yanı sıra düzeltici ameliyatlara ve psikolojik tedavi de gereklidir. KAH'ta yapılabilecek tedaviler aşağıda sıralanmıştır:

- 1) Glukokortikoid tedavisi
- 2) Mineralokortikoid tedavisi
- 3) Diğer tedavi yaklaşımları (farmakolojik tedaviler, adrenalektomi, gen tedavisi)
- 4) Düzeltici ameliyatlara
- 5) Psikolojik tedavi

2.2.5.1. Glukokortikoid Tedavisi

21-hidroksilaz enzim eksikliği olan tüm hastalar ve semptomatik non-klasik 21-hidroksilaz eksikliği bulunan olgular glukokortikoid tedavisi almalıdır. Bu tedavi ile hem glukokortikoid eksikliği giderilmekte hem de hipofizden ACTH salınımı baskılanmakta ve adrenal kortekste androjenlerin yapımı engellenmektedir[1, 4, 8, 49]. Yeni tanı vakalarda, adrenal korteksi baskılamak için başlangıçta kısa bir dönem yüksek dozda glukokortikoid tedavi gerekebilmektedir. Ancak mümkün olan en kısa zamanda doz azaltılmalıdır. Glukokortikoid tedavisinde hidrokortizon, kortizon asetat, prednizolon, deksametazon gibi ilaçlardan biri tercih edilmektedir. Özellikle çocukluk döneminde diğer glukokortikoid ilaçlara göre yan etkileri daha az ve büyüme üzerine olumsuz etkisi en az olan hidrokortizon tercih edilmektedir. Normalde fizyolojik ihtiyaç 6-7 mg/m²/gün hidrokortizon olmasına karşın KAH'lı vakalarda adrenal korteksten androjen yapımını baskılamak için 10-15 mg/m²/gün dozunda ve 3 dozda hidrokortizon tedavisinin verilmesi gerekmektedir.

Yenidoğan döneminde endojen kortizol salınımı biraz yüksektir (7-9 mg/m²/gün) ve 15-20 mg/m²/gün gibi daha yüksek dozda hidrokortizon tedavisi verilmesine gereksinim olmaktadır [3, 4, 8, 60, 76].

Büyüyen çocuklarda artmış kümülatif günlük glukokortikoid kullanımının lineer büyüme ters etkili olduğu iyi bilinmektedir. Glukokortikoidler hipotalamus, hipofiz ve hedef organ düzeyinde normal GH/IGF-1 sinyal kaskadını etkileyerek hormon salınması, sinyal ve gen transdüksiyonunu ve mRNA sentezlenmesine etki ederler [77]. Yapılan insan çalışmalarında, glukokortikoid fazlalığı GHRH a GH cevabının azalmasına neden olur ve paradoksal olarak IGF-1 seviyelerini artırır ve GH rezistansı oluşturur [78]. İtalya’da yapılan bir çalışmada hayatının ilk yılında düşük doz hidrokortizon tedavisi alan çocukların daha iyi bir final boya ulaştıkları tespit edilmiştir [79]. Lineer büyümedeki olumsuz etki infant döneminde hidrokortizon dozu 20-25 mg/m²/gün üzerinde kullanıldığında daha belirgin olmaktadır [80-82]. İlginç olarak androjen fazlalığının büyüme üzerindeki etkisi infant döneminde görülmezken geç çocukluk çağında bu etki belirgin hale gelir [83]. İsveç’ten yapılan bir çalışmada, gecikmiş tanılı Konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda veya yaşamın ilk dönemlerinde tedavi almamış çocuklarda 18 aya kadar büyümede hızlanma ve virilizasyon bulgusu saptanmamış bu durum hayatın bu döneminde büyümenin androjenlere duyarsız olduğunu akla getirmektedir. Bununla birlikte bu dönemden sonra androjen maruziyetinin derecesi ve süresine bağlı olarak kemik maturasyonunda ve büyüme hızında ilerleyici bir artış görülmüştür[82]Büyümedeki diğer kritik bir dönemse erken adölesan ve puberte dönemidir. KAH’lı çocuklarda pubertede lineer büyümenin arttığını gösteren birçok yayın bulunmaktadır [81, 84-87]. Stikkelbroeck ve ark. 12 aydan 8 yaşa kadar olan dönemde glukokortikoidlerin boy SD üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını saptamışlar [87]. Bununla birlikte 8-14 yaş arasında glukokortikoidlerin lineer büyümede doz bağımlı negatif etkisi bulunmaktadır. Yapılan diğer yayınlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KAH’lı hastalarda pik pubertal sıçramanın yaklaşık 2 yıl daha önce olduğu ve boy uzama hızının daha az olduğu görülmüştür [84, 88].

Geç ergenlik döneminde ve erişkinlerde prednizolon (5-7.5 mg/gün, 2 dozda) veya deksametazon (0.25-0.5 mg/gün, 1 dozda) verilmektedir [3, 7, 8]. Kortizon asetat KAH tedavisinde ilk tercih değildir. Biyoyararlılığı hidrokortizonun 2/3’ü kadardır [7]. Ayrıca kortizonun etki edebilmesi için 11-β-HSD enzimi tarafından aktif kortizole dönüştürülmesi gerekir ki, bu enzim aktivitesinin azaldığı durumlarda yeterli etki elde edilememektedir [8]. Uzun etkili glukokortikoidlerin büyüme baskılayıcı yan etkilerinden dolayı çocuklarda kullanılması önerilmemektedir [3]. Hidrokortizon tedavisi alan bireyleri prednizon tedavisi alan bireyleri karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada total pubertal büyümenin her iki grupta anlamlı dercede azaldığı ve prednizonla tedavi edilen grupta final boyun daha kısa

olduğu saptanmıştır [89]. Hidrokortizonla tedavi edilen grupta puberte başlangıcındaki doz $16,7 \pm 4,1$ mg/m²/gün olmasına karşılı prednison kullanılan grupta $21,0 \pm 8,1$ mg/m²/gündü. Puberte başlangıcında hidrokortizon eş değeri doz final boyla negatif ilişkili olarak tespit edilmiştir. Gelişmiş analizlerde araştırmacılar hidrokortizon dozu 17 mg/m²/gün aşılmadığı sürece pubertal büyümedeki istenmeyen etkinin oluşmayacağını söylemişlerdir [90]. Puberte başlangıcında KAH'lı hastaları yüksek dozlarla tedavi edilmesi seks steroidlerinin büyüme üzerindeki etkisini zayıflatmaktadır[89]. Bu nedenle puberte boyunca hipofizden GH salgısının inhibe edilmesi glikokortikoid fazlalığına bağlı olarak hipotalamik somatostatin salgılanmasını artırır, ki bu da büyüme hormonu salınımını baskılayarak büyümeyi olumsuz etkiler [91, 92].

Testislerde adrenal kalıntı dokusu bulunan hastalarda ACTH salınımını baskılamak için daha yüksek dozlarda glukokortikoid tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir [8, 60].

Tedavi İzlemi: KAH'ta tedavi monitorizasyonu oldukça güçtür. Normal büyüme ve uzama hızı çocukluk döneminde önemli göstergelerdir. Artmış ya da azalmış uzama hızı, virilizasyon bulguları, erken ya da geç kemik maturasyonu glukokortikoid tedavisinin uygun dozda olmadığını göstermektedir. 17-OHP, androstenedion ve testosteron tedavi yeterliliğini göstermede en iyi laboratuvar parametreleridir [3]. Hastanın antropometrik ölçümlerinin (vücut ağırlığı, boy, büyüme hızı, vücut kitle indeksi) ve kemik yaşının yakın takip edilmesi önem taşımaktadır. Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde 3 ay aralıklarla, daha büyük çocuklarda ise 3-6 ay aralıklarla hasta kontrollere çağrılmalıdır. Kontrollerde 17-OHP, Androstenedion, PRA, serum elektrolitleri ve testosteron düzeylerine, büyüme hızı ve kemik yaşı ilerlemesine bakılarak tedavi dozlarının ayarlanması gerekmektedir [1, 8, 49]. Alternatif olarak 17-OHP'un idrar metaboliti olan pregnanetriol, DHEAS veya filtre kağıdına emdirilmiş kan ve tükürük örneklerinde hormon değerlerine bakılması da tedavi dozunun ayarlanmasında yararlı olabilmektedir. ACTH ölçümü ise tedavi değerlendirilmesinde fayda sağlamamaktadır. Hormon düzeylerine bakılmak üzere kan örneğinin sabah ilaç tedavisi uygulanmadan önce, saat 07:30-08:30 arasında alınması önerilmektedir. 17-OHP ve diğer steroid düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olması uygun tedaviden ziyade aşırı tedaviyi işaret etmektedir[3]. 17-OHP düzeyinin 100-1000 ng/dl arasında olması; androstenedion, testosteron düzeylerinin yaşa ve cinse uygun normal sınırlar içinde bulunması tedavinin yeterli olduğunu göstermektedir [6, 8, 60].

Stres Dozu: Klasik KAH vakalarında stres hallerinde daha fazla glukokortikoid tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Ateşli hastalık, dehidratasyona neden olan gastroenterit, travma, diş çekimi gibi basit cerrahi işlemlerde glukokortikoid dozu en az 2-3 kat arttırılmalıdır. Egzersiz, emosyonel ve mental stres sırasında ise steroid dozunun arttırılması gerekmemektedir. Stres hallerinde hidrokortizon ilk tercihtir [3, 7, 8, 60]. Ameliyat, travma, adrenal kriz gibi ciddi stres hallerinde ise hidrokortizon ihtiyacı çok yüksek düzeylerde ve hasta hastaneye yatırılarak uygun protokollerle izlenmelidir. Bu durumda önerilen hidrokortizon doz şeması şu şekildedir: 3 yaş altında 25 mg IV tek doz verilir, sonra 25-30 mg/gün; 3-12 yaş arasında 50 mg IV tek doz verilir, sonra 50-60 mg/gün; 12 yaş üstü adolesan ve erişkinlerde ise 100 mg tek doz bolus yapıp, 100 mg/gün ilk 24 saat 4 doza bölünerek IV olarak verilmeye devam edilmelidir. 24 saat sonra doz %25 azaltılarak birkaç günde yeniden fizyolojik dozlara inilmelidir [3, 93]. Uzun dönem steroid tedavisi almayan non-klasik KAH vakaları stres dozunda steroid tedavisine ihtiyaç duymamaktadırlar. Literatürde öldürücü adrenal yetmezliğe girdiği bildirilen non-klasik KAH vakası bulunmamaktadır [60].

2.2.5.2. Mineralokortikoid Tedavisi

Klasik tuz kaybettiren tip 21-hidroksilaz eksikliği vakalarında, glukokortikoid tedavisine ek olarak mineralokortikoid tedavisi (fludrokortizon 0.05-0.2 mg/gün, max: 0,4 mg/gün) de uygulanmaktadır. Erken infant döneminde 0,3 mg/gün'e kadar çıkan daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilmektedir; ancak daha sonra doz ihtiyacı giderek azalmaktadır. Ek olarak, tuz kaybettiren formda, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde sodyum klorid replasmanına (1-2 gr/gün NaCl, 1 gr NaCl 17 mEq Na içerir.) ihtiyaç duyulmaktadır. Anne sütü ve formullarla beslenen bebeklerde sodyum desteği gerekli ise de çocukluk döneminde besinlerle yeterli tuz alımı sağlandığından bu desteğe gerek kalmamaktadır. Fludrokortizon; basit virilizan tipteki 21-hidroksilaz eksikliğinde, yenidoğan döneminde, adrenal bez baskılanmasına yardımcı olduğu ve glukokortikoid dozunun daha düşük tutulmasını sağladığı için tedaviye eklenebilmektedir [3, 7, 8, 94]. Mineralokortikoid duyarlılığı zamanla değişkenlik gösterdiğinden mineralokortikoid ihtiyacı belli aralıklarla değerlendirilmelidir. Mineralokortikoid ve sodyum yerine koyma tedavi dozları için kan basıncı, serum elektrolitleri ve plazma renin aktivitesi izlenmelidir. Hipertansiyon ve/veya taşikardi gelişmesi ve PRA'nın baskılanması aşırı mineralokortikoid ve sodyum tedavisinin göstergeleridir [3, 49].

Erken başlanan oral tuz ve mineralokortikoid tedavisinin final boya olumlu katkıları olduğu bildirilmiştir. İtalyada yapılan bir çalışmada, mineralokortikoidlerin erken (3 yaşından önce) başlandığı KAH'lı hastalarda geç başlanan (5 yaşından sonra) veya hiç tedavi verilmeyen vakalarla karşılaştırıldığında final boyda anlamlı farklılık saptanmış. Erken yaşta mineralokortikoid tedavisi başlanılan vakaların final boyu $158,2 \pm 5,6$ cm ($-0,66 \pm 0,98$ SD), geç başlanılan veya hiç kullanılmayan vakalarda $153,6 \pm 4,8$ cm ($-1,49 \pm 0,79$ SD) bulunmuştur ($p < 0,05$) [79].

Yaşamın ilk yılında tuz desteği verilmesi final boy ve lineer büyümenin gelişmesiyle ilişkilidir. Hollanda da 34 hastayla $0,19 \pm 0,15$ yıldan $0,9 \pm 0,38$ yıla kadar $2,5 \pm 3,0$ mmol/kg/gün (veya yaklaşık olarak 150 mg/kg/gün) tuz desteği ve benzer dozda fludrokortizon verilerek yapılan bir çalışmada ;yaşamlarının 2.yılında tuz desteği alan grup ($-1,0$ SD) la tuz desteği almayan grup ($-1,56$ SD) karşılaştırıldığında tuz desteği alan grubun ortalama boyunun daha fazla olduğu saptanmış [86].

2.2.5.3. Diğer Tedavi Yaklaşımları

KAH vakalarında uygun glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavilerine rağmen erişkin dönemde boy kısalığı, obezite, dislipidemi, hiperandrojenemi, infertilite, iyatrojenik Cushing sendromu v.b. sorunlar görülmesi yeni tedavi arayışlarına neden olmaktadır [37]. Bununla birlikte alternatif tedaviler rutin uygulamaya girmemiş, seçilmiş olgularda kullanılabilen tedavilerdir.

Anti-androjen ilaçlar ve aromataz inhibitörleri: Glukokortikoid ve mineralokortikoid tedaviye ek olarak, anti-androjen etkili flutamid ve aromataz inhibitörü testolakton kullanımının steroid dozu ihtiyacını azalttığı, büyüme hızını ve kemik yaşı ilerleme hızını yavaşlatarak tedaviye yardımcı olduğu bildirilmektedir. Bu ilaçlarla henüz uzun süreli çalışmalar bulunmamakta ve fertiliteye etkileri bilinmemektedir. Kısa süreli sonuçlar ümit vaad etmektedir. Bu ilaçların kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir [8, 95, 96].

KAH'lı hastalarda bir diğer tedavi rejimi de anti androjen (flutamide), aromataz inhibitörü (testolakton veya letrozol) ve azaltılmış hidrokortizon dozu ($9 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ den daha az) uygulamasıdır. Bu rejim uygulanan 12 çocukla geleneksel hidrokortizon tedavisini karşılaştıran Randomize çapraz tasarımlı, kısa süreli yapılan pilot çalışmada; lineer büyüme,kilo alımı ve iskelet gelişimi üzerinde olumlu veriler elde edilmiş [95, 96].

CRH ve ACTH antagonistleri: Glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavi yanında CRH ve/veya ACTH antagonistlerinin kullanımı henüz deneysel aşamadadır [3, 8, 37, 97]. Bu ilaçlar spesifik steroidojenik basamakları bloke ederek etki etmektedir. CRH ve ACTH antagonistleri daha düşük dozlarda glukokortikoid kullanımına olanak tanıyabilmektedir [3].

Fizyolojik kortizol replasmanı: KAH tedavisinde uygulanan glukokortikoid replasmanı fizyolojik değildir ve bazı istenmeyen etkileri mevcuttur. Kortizolün normal adrenokortikal salınımı sirkadyan ritm göstermektedir: Uykunun ilk saatlerinde düşüken, 02:00-04:00 arasında yükselmeye başlamakta, 08:00'da en yüksek düzeye ulaşp, gün içinde giderek azalmaktadır. Kötü kontrollü KAH hastalarında, programlanmış şekilde uygulanan kortizol infüzyonu ile ACTH ve 17-OHP düzeyleri normal sınırlarda seyretmiştir. Subkütan insülin pompası ile sürekli hidrokortizon infüzyonu uygulaması sonucunda maruz kalınan hidrokortizon dozunda azalma ve daha iyi hormonal kontrol sağlanmıştır [98, 99].

Hidrokortizonun modifiye salınımlı oral formu geliştirilme aşamasındadır [100]. Fizyolojik kortizol replasmanının uzun dönem sonuçlarını görebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [3].

11-β-hidroksisteroid dehidrogenaz inhibitörleri: 11-β-HSD inhibitörleri, glukokortikoidlerin doku düzeyinde etkilerini düzenlemektedirler. Henüz 11-β-HSD tip 1 ve tip 2 için selektif inhibitör bileşikler bulunmamaktadır ve non-spesifik inhibitörlerle klinik deneyimler de çok kısıtlıdır [8, 101].

Bilateral adrenalectomi: Tedaviye dirençli; hiperandrojeneminin engellenemediği, hiperkortizolemi bulguları gelişen olgularda bilateral adrenalectomi önerilmektedir. Bilateral adrenalectomili vakalarda fizyolojik dozlarda glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma tedavileri yeterli olmaktadır. Ancak; adrenal kriz, ciddi hipoglisemi, DHEA eksikliği, adrenal kalıntı gelişimi, Nelson sendromu gelişme riski gibi durumlar yaşam kalitesini bozan ve adrenalectominin istenmeyen etkileridir. Yalnızca seçilmiş vakalara adrenalectomi uygulanabilmektedir [3, 102-104]. Tedaviye uyumsuz olduğu bilinen vakalarda bilateral adrenalectomi iyi bir tedavi seçeneği değildir. Çünkü operasyon sonrası yaşanabilecek tedavi uyumsuzlukları ölümcül olabilmektedir [3].

Adrenalin tedavisi: KAH'ta glukokortikoid eksikliği sonucu adrenomedüller yetmezlik gelişebilmektedir. Adrenalin eksikliğinin klinik önemi tam olarak bilinmemekle birlikte; özellikle küçük çocuklarda, ateşli hastalıklar ve egzersiz sırasında hipoglisemi riski

oluşturduğu düşünülmektedir [3, 8, 105, 106]. Ayrıca; kronik adrenomeduller hipofonksiyon, insülin direnci gelişimine de neden olmaktadır. Epinefrin tedavisi henüz çalışma aşamasındadır [3, 8].

Büyüme hormonu ($\pm$ GnRH agonisti): Standart replasman tedavisine ek olarak büyüme hormonu ($\pm$ GnRH agonisti) kullanımının nihai boy üzerine olumlu etki yaptığı gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda bu tedavi rejimi uygulanan hastalar beklenen nihai boylarına ulaşmışlardır [107, 108] .

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada 12 KAH'lı hastaya GH verilmiş 8 hastaya da GH'a ek olarak GnRH analogu birlikte verilmiş, her iki grupta tedavinin 1-2.yılında kemik yaşına göre boy defisitinde azalma olmuş, büyüme hızı ve tahmini boylarında artış saptanmıştır.[107, 109]. 14 KAH tanılı GH ve GnRH tedavisini birlikte alan hastalardan oluşan randomize olmayan bir çalışmada, final boy ve boy uzaması diğer tedavi almayan benzer grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha iyi sonuçlar alınmıştır. İkili tedavi alan grupta ortalama final boy SD $-0,4 \pm 0,8$ tedavi edilmeyen grupta ise $-1,4 \pm 1,1$ olarak saptanmıştır[108]. Bununla birlikte KAH'lı hastalarda GH ve GnRH agonisti tedavileri rutin uygulamada değildir. Seçilmiş vakalarda bireysel değerlendirilmelerle verilmesi tavsiye edilebilir.

Gen tedavisi: Gen tedavisi ile ilgili henüz insan çalışmaları bulunmamaktadır [3, 7, 8].

2.2.5.4. Düzeltici Ameliyatlar

Kuşkulu genitalyaya sahip kızlarda cerrahi tedavinin amacı; erektile dokunun uygun hale getirilmesi, klitorisin korunması, menstruasyon-cinsel ilişki ve doğum için yeterli olacak vajinal açıklığın sağlanmasıdır [8]. 46,XX genotipine sahip vakaların kuskulu genitalyası olmasına karşın iç genital organlarının normal dışı yapısında olması ve fertilité imkanı bulunması nedenleri ile dışı kimliğinde yetiştirilmeleri ve bu yönde düzeltici ameliyatlar yapılması önerilmektedir. Kuşkulu genitalyası olan kız çocuklarına kliteroplasti (damar ve sinir yapıları korunarak klitoris küçültülmesi) ve vajinoplasti uygulanmaktadır. Kliteroplasti için en uygun zaman ilk 2-6 ay arası olup, 1 yaşına kadar yapılabilmektedir. Vajinal girişimler için ise ergenlik dönemine kadar beklenmelidir. Bir yaş-ergenlik dönemi arasında ise zorunlu kalınmadıkça cerrahi girişim önerilmemektedir. Ergenlik döneminde vajinoplasti revizyonu gerekebilmektedir. Vajinal dilatasyon ergenlik döneminde, vajinal

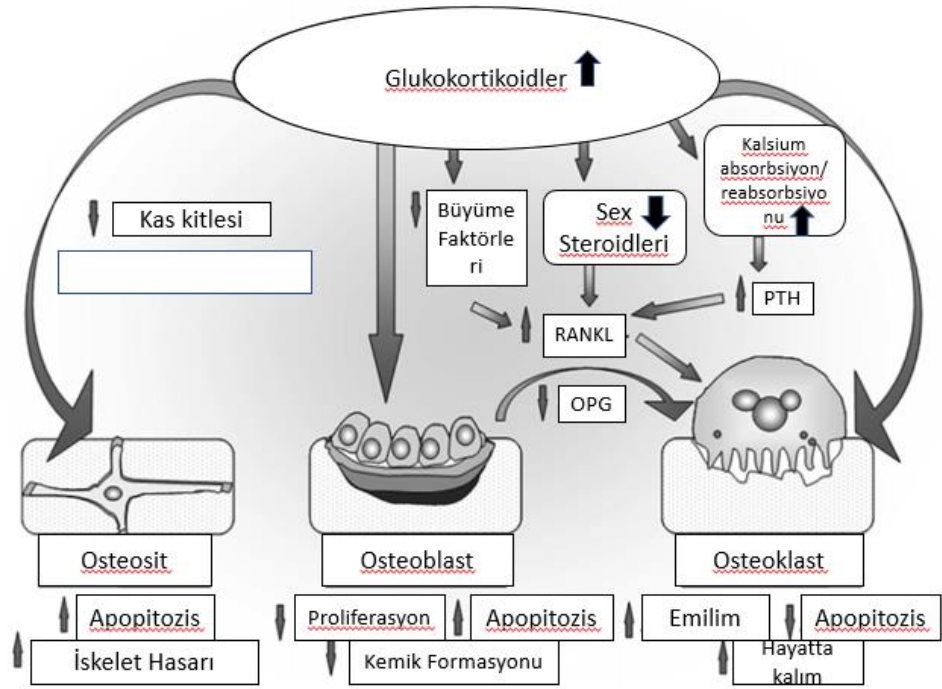
onarımlar ise cinsel aktivitenin başlayacağı zamanlarda yapılmalıdır [8, 110-112]. Erkek kimliğinde yetiştirilmiş ve geç tanı almış çocukların erkek kimliğinde yetiştirilmesine devam edilmesi zorunluluğu olmakta ve bu vakaların uterus, fallop tüpleri ve overlerinin çıkarılıp, dış genital yapının erkek yönünde düzeltilmesi gerekmektedir. Ergenlik döneminde testis protezi konulmaktadır. Hayat boyu testosteron yerine koyma tedavisi alması gerekmektedir. Testosteron tedavisine puberte yaşlarında başlanmalıdır. Kimlik değişimi düşünülen çocukların mutlaka çocuk cerrahi uzmanı, psikiyatrist, çocuk endokrinoloji uzmanının bulunduğu bir ekip tarafından ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir. Ailenin bilgilendirilip onayı alındıktan sonra kimlik değişimi yapılması uygun olmaktadır [8, 113, 114].

2.2.5.5. Psikolojik Tedavi

Özellikle intrauterin dönemde başlayan androjen fazlalığı kız olgularda cinsel kimlik kazanmada sorunlara neden olabilmektedir. Bu tip sorunlarda hastaların psikolojik olarak değerlendirilmeleri ve geç tanı alan olgularda bu değerlendirmeye göre cinsiyet seçimi yapılması gerekmektedir [115].

2.3. 21-OH EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE BÜYÜME VE BOY KISALIĞI

Konjenital adrenal hiperplazi tedavisinde kullanılan glukokortikoid replasmanı her ne kadar yerine koyma tedavisi olsa da zaman zaman suprafizyolojik dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumda, steroid fazlalığı büyüme hormonunun salınımını baskılayarak, büyüme hormonu reseptör sayısını azaltarak, IGF-1 sentez ve etkisini azaltarak boy kısalığına neden olabilmektedir. Bununla birlikte aşırı steroid alımı kemikteki büyümeyi direk olarak da olumsuz etkilemektedir.



Şekil 8. Glukokortikoidlerin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Uygun dozlarda replasman yapılmasına rağmen glukokortikoid tedavisinin büyümeyi ve final boyu azalttığı ve ileri ki dönemde osteoporoza yol açtığı bilinmektedir. Glukokortikoidler şekil 8 'de de görüldüğü gibi osteoblastların proliferasyonunu azaltıp apoptozislerini arttırarak kemik formasyonunu azaltmaktadırlar ve yine osteositlerin apoptozislerini arttırarak ve kas kitlesini azaltarak iskelet hasarını arttırmaktadırlar. Osteoklastların apoptozisini azaltıp yaşam sürelerini uzatarak da osteoklast aktivitesinde artışa neden olmaktadır[116].Bununla birlikte glukokortikoidler GH-IGF-1- insülin aksını da değişik derecelerde etkilemektedir [117]. Diğer yandan yetersiz steroid replasman tedavisi androjen fazlalığına yol açarak kemik maturasyonunu hızlandırdığı, epifizlerin erken kapanmasına neden olarak büyüme potansiyelini azalttığı bilinmektedir [118, 119]. Glukokortikoidlerle tedavide amaç androjen salgılanmasını baskılamak, normal büyüme ve maturasyonu düzenlemektir. Bununla birlikte fazla supresyon cushing sendromu ve büyüme geriliğine neden olabilmektedir [6, 85, 118, 120, 121].

Artmış büyüme hızı çocukluk çağında aşırı androjene maruz kalmanın en belirgin bulgusudur ancak KAH'lı çocuklarda birçok faktör büyümeyi ve final boyu etkilediğinden

artmış büyüme hızı yalnızca tek bir faktöre bağlanamaz. Büyümeyi ve final boyu etkileyen faktörlerden bir diğeri de tedaviye erken dönemde başlanmasıdır. Erken infansi döneminde tedavi edilen KAH'lı hastalarda final boy SD'nin daha iyi olduğu gösterilmiştir [122]. Hargitai ve ark. prepubertal yaşta büyüme hızında artış olmadan kemik maturasyonunda artış olan geniş bir grup tarif etmişlerdir [84]. Kemik maturasyonundaki bu artış erişkin boyda ve pik büyüme hızında azalmaya asıl neden olan puberteye ileri kemik yaşında başlamanın bir sonucudur [122]. Tedaviye 1 yaşından önce başlanılmış olması erken maturasyonun önüne geçiş sağlayabilmektedir [118, 123]. Final boyun kısa kalmasındaki önemli faktörlerden birisi de geç tanı ve /veya tedaviye geç başlamadır. Eugster ve ark.yapmış oldukları çalışmada final boya olumlu etkisi olduğu gösterilen faktörler tanıda küçük yaşta olmak ve tedaviye uyumlu olmak olarak belirlenmiştir [120].

Prepubertal klasik KAH hastalarında adrenal androjenlerin fazla üretimi büyüme hızında hızlanmaya ve kemiklerde erken maturasyona yol açarak erişkin boyun kısa olmasına neden olmaktadır [3, 86, 118, 120, 124].

İskelet büyümesi ve maturasyonu sadece androjenlere değil östrojen ve diğer büyüme faktörlerine de bağlı olan karmaşık bir olaydır. Testosteron osteoblast,osteoklast,osteosit ve kondrositlerdeki büyüme plağındaki androjen reseptörlerini doğrudan uyarak büyümeyi direkt uyarmaktadır [125]. Bununla birlikte testosteronun büyüme uyarıcı etkisi asıl olarak östrojene aromatize olması yoluyla olmaktadır. Erkek hastalarda östrojen eksikliği veya rezistansının olması, iskelet gelişimin belirgin gecikmesi östrojenin kemik maturasyonunda baskın rolü olduğunu düşündürmektedir [125-127]. İskelet büyümesindeki etkilerinin arkasında androjen ve östrojenlerin büyüme hormonu -insülin benzeri büyüme faktörü 1 aksı üzerine etkisi de bulunmaktadır [125, 126]. Androjen duyarlılığı yaş gruplarında farklılıklar göstermektedir. Hayatının ilk yılında tedavi almamış klasik basit virilizan KAH'lı çocukların büyüme paternlerini inceleyen bir çalışmada, hayatın ilk yılında reseptör veya postreseptör etkilere göreceli bir androjen direnci olduğu öne sürülmüş ve bu dönemde büyüme hızında ve kemik maturasyonunda herhangi bir artış olmadığı gösterilmiştir. Bundan sonraki dönemde androjen maruziyeti, maruziyetin süresiyle güçlü ilişkili olarak büyüme hızı ve kemik maturasyonunda ilerleyici bir artışa neden olmaktadır [124]. Bu nedenle 1 yaşından sonra aşırı androjen maruziyeti olan çocukların tanısı ve izlemine büyüme hızı ve kemik maturasyonu ile değerlendirmek oldukça değerlidir. Bununla birlikte androjenlerin etkileri sadece yaş değil aynı zamanda doza da bağlıdır. Pijnenburg-Kleizen ve ark yapmış olduğu bir çalışmada tedavi almamış semptomatik non-klasik KAH'lı

çocuklarda hafif androjen maruziyeti büyüme hızlarında değişikliğe neden olmuştur ancak kemik gelişimindeki etkinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu nedenle çocukluk çağında hafifçe artmış androjenlerin büyüme hızından ziyade kemik maturasyonu üzerinde daha güçlü negatif etkisi olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı etki klasik KAH'lı iyi metabolik kontrollü olmayan ve androjenleri hafifçe yüksek olan hastalarda da saptamışlardır [128].

Girgis ve ark.yapmış oldukları tedaviye uyumun final boya etkisini inceledikleri çalışmada; iyi metabolik kontrollü hastalarda kötü metabolik kontrolü hastalardan daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Uyumsuz hastalarda fazla androjen maruziyet periyodları epifizyal büyüme plağında erken kapanmaya neden olmuştur [129].



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya; Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Kliniği'nde 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan, takip ve tedavi edilen final boya ulaşmış olan 30 hasta dahil edildi.

Çalışma için Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulundan onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tanısında başvuru yakınması (kuşkulu genitalya, tuz kaybı bulguları, pubik kıllanma, hızlanmış somatik gelişim, erken puberte); karyotip ile genotipik cinsiyetin belirlenmesi; bazal, gerektiğinde ACTH ile uyarılmış serum 17-OHP düzeylerinin yaşa göre yorumu; sürrenal androjen düzeyleri (DHEAS, androstenedion); serum testosteron ve ACTH düzeyleri; 21-hidroksilaz için gen analizi; antropometrik ölçümler ve kemik yaşı denetimi retrospektif olarak değerlendirildi.

21-hidroksilaz eksikliği tanısı alan hastalar; başvuru şikâyeti, tanı yaşı, klinik ve laboratuvar bulgularına göre klasik ve non-klasik KAH olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. Klasik KAH vakaları da tuz kaybettiren ve basit virilizan alt gruplarına ayrıldı. Tüm hastalar hidrokortizon tedavisi almaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular 3-4 ay aralar ile rutin kontrolleri düzenli yapılan olgulardı. Her kontrolde hastaların antropometrik değerlendirmeleri (boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, uzama hızı), yılda bir kez kemik yaşı değerlendirmesi yapıldı. Metabolik kontrol için; serum bazal 17-OHP, ACTH, testosteron, androstenedion ve tuz kaybettiren tipte plazma renin aktivitesi düzeyleri ölçüldü. Glukokortikoid±mineralokortikoid tedavisi altında izlemde yılda en az 3 kez serum 17-OHP ve ACTH ölçümü yapılarak istenen değerlerin sağlanıp sağlanmadığı denetlendi. İstenen düzey 17-OHP için <10 nmol/l (3,3 ng/ml), ACTH için <70 pg/ml olarak kabul edildi. Tüm denetimlerde ACTH ve 17-OHP düzeyleri için %70 ve daha yüksek oranlarda istenen metabolik denetim değerleri sağlanan olgular iyi metabolik kontrollü, diğerleri ise kötü metabolik kontrollü olarak yorumlandı [129, 130]. Tuz kaybı olan KAH'lı hastaların ayrıca her kontrolde serum Na ve K ve plazma renin düzeyleri ölçüldü ve tuz kaybının silik bulguları araştırıldı. Ayrıca iyi metabolik

kontrolde testosteron ve androstenedion düzeylerinin normal aralıklarda kalmasına dikkat edildi.

Tüm izlem boyunca kullanılan HK veya HK eşdeğeri glukokortikoid dozlarının ortalaması $\text{mg/m}^2/\text{gün}$ olarak hesaplandı.

Hastaların özgeçmişinde doğum ağırlığı, bilinen hastalık öyküsü ve ilaç kullanım öyküsü sorgulandı.

Anne ve babanın boyları Harpenden stadiometre, ağırlıkları baskül ile ölçülüp forma kaydedildi.

Çalışmamızın yapıldığı dönem içerisindeki son kontrolde hastaların muayene tarihi dikkate alınarak doğum tarihine göre güncel desimal yaş hesaplandı.

Antropometrik ölçümlerin tamamı deneyimli ve aynı sağlık personeli tarafından yapıldı. Antropometrik ölçümlerin hesaplamaları ise çocuk endokrin uzmanı tarafından yapıldı.

Ağırlık: Taşınabilen hassas elektronik 50 grama duyarlı baskül düz bir zeminde sıfıra ayarlandıktan sonra sabah aç karnına ince iç çamaşırli olacak şekilde yapıldı. Baskülde görülen değer kg cinsinden kaydedildi.

Boy: Harpenden stadiometre ile olguların ayakları çıplak ve birleşik olarak arkalarındaki stadiyometreye baş arkası, sırt, kalça, ayak topuklarının arkasının değmesi ve dik bir şekilde sabit durmaları sağlanarak, ölçüm yapacak kişi olgunun yanına geçerek son kontrolü yaptıktan sonra ölçüldü. Çene mandibula köşesinden hafifçe yukarı doğru kaldırılarak, göz ile kulak kepçesi üst kısmı arasından geçirilen çizginin yere paralel olmasına dikkat edilerek başın üzerinden ayak tabanına kadar olan uzunluk ölçüldü.

VKİ: Ölçülen vücut ağırlığının kilogram olarak boy uzunluğunun metrekaresine bölünmesi ile bulundu. VKİ'nin 85-95 persentil ($>+1,5 \text{ SD}$) arasında olması fazla kiloluluk, 95 persentil ($>+2\text{SD}$) ve üzerinde olması obez, >97 persentil ($>+3\text{SD}$) şiddetli obez olarak tanımlandı.

Hedef Boy Hesaplanması:

Hedef boylar anne baba boy ölçümlerine göre aşağıdaki formüllerle hesaplandı;

Hedef boy (kız): $[(\text{baba boyu}-13)+ \text{anne boyu})/2]$

Hedef boy(erkek): $[(\text{anne boyu}+13)+\text{baba boyu})/2]$ formülleri kullanıldı [131]

Standart Deviasyon Skoru (SD) Hesaplanması: Tartı, boy ve VKİ değerleri için SD hesaplaması LMS yöntemiyle yapıldı.

Bu yöntemde $z = [\text{ölçülen değer}/M) L - 1]/LS$ formülü kullanılarak (L: eğrinin başlangıç değeri, M: medyan değeri, S: değişkenlik katsayısı), ölçülen değer yerine sırasıyla olguların tartı (kg), boy (cm), VKİ (kg/m^2) değerleri getirilmek suretiyle her olgu için ilgili antropometrik değerlerin SD değeri ülkemiz standartları dikkate alınarak hesaplandı [132].

Hedef Boy SD Hesaplanması: Kız çocuklar için (Hedef boy-163cm) /5,93, erkek çocuklar için (Hedef boy-176cm) /6,3 formülü kullanıldı.

Genetiğe Göre Düzeltilmiş Boy Standart Deviasyonu Skoru Hesaplanması: Boy SD- Hedef boy SD formülü kullanılarak hesaplandı. Düzeltilmiş boy SD ≥ 0 ise genetik boy potansiyeline göre uygun boy ve < 0 ise genetik boy potansiyelinin altındaki boy olarak yorumlandı [133].

Final boya ulaşan hastaların boyları, hedef boylarının $\pm 5\text{cm}$ içerisinde kalması dikkate alınarak da değerlendirildi. Final boy, hedef boyundan 5 cm daha kısa ise genetiğine göre kısa boy olarak yorumlandı.

Final boya ulaşım; kızlarda kemik yaşı 15, erkeklerde 16 yaş olması olarak kabul edildi. Ayrıca son 1 yıllık büyüme hızı 1cm 'in altına düşen hastalar da final boya ulaşmış olarak yorumlandı.

Vücut ağırlığı, boy ve VKİ persentilleri Türk çocuklarının büyüme eğrileri kullanılarak belirlendi [134].

Ergenlik evrelemesi Tanner sınıflamasına göre yapıldı [135].

Kemik yaşı tayini, sol el bilek grafisi ile Greulich-Pyle atlası kullanılarak yapıldı [136]. Kemik yaşındaki hızlanma, kemik yaşı/takvim yaşı oranı ile yorumlandı. Bu oranın 1,2'nin üzerinde olması kemik yaşının ileri gittiğini gösteren bir ölçüt olarak kabul edildi.

Hastalardan rutin kontrollerde, 8 saatlik açlığı takiben, sabah 08:00-09:00 saatleri arasında kan örnekleri alınmıştı. Alınan kan örneğinden glukoz, kortizol, 17-OHP, ACTH,

aldosteron, PRA, DHEAS, androstenedion, testosteron düzeyleri çalışılmıştı. Glukoz, düzeyleri Architect C16000 otoanalizör sistemleri ile çalışıldı. Total testosteron ve DHEAS düzeyleri kemiluminesans metodu (Advia Centaur X-P) ile ölçüldü. ACTH ölçümü de kemiluminesans yöntemi (Immulite 2000) ile gerçekleştirildi. 17-OHP, androstenedion ve plazma renin düzeyleri radioimmunoassay yöntemi ile çalışıldı.



3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Bütün istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programı aracılığıyla yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grup arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Farklı değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Pearson korelasyon analizine göre elde edilen korelasyon katsayısı (r) 0-0,25 zayıf, 0,26-0,50 orta, 0,51-0,75 güçlü, 0,76-1 çok güçlü derecede korelasyon kabul edildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı¹.

¹ Anlamlılık düzeyi genel olarak $p < 0,05$ alınmakla birlikte iki analiz için anlamlılık düzeyi $p < 0,1$ olarak alınmıştır. İlgili analizlerde $p < 0,1$ anlamlılık düzeyi ayrıca belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı gelişen KAH tanılı 30 hastanın 24'ü (%80) genotipik kız, 6'sı (%20) genotipik erkek idi. Tuz kaybettiren tip KAH'lı 1 genotipik kız hastamız (BS) tedavi uyumsuzluğu ve takiplere gelmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın 8'i (%28) tuz kaybettiren tip, 8'i (%28) basit virilizan tip ve 13'ü (%45) non-klasik tip olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın, 16'sı (%55) klasik ve 13'ü (%45) non-klasik tip olarak değerlendirildi. Klasik KAH'ların yarısı basit virilizan diğer yarısı tuz kaybeden KAH olgularıydı.

Tuz kaybettiren KAH olgularının birisi hariç tamamı yenidoğan döneminde, bir hasta 1,5 yaşında tanı almıştı. Basit virilizan tipteki hastaların üçü yenidoğan döneminde diğerleri çocukluk çağında tanı almışlardı.

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın final boy ortalaması $156,75 \pm 7,44$ cm'di. Genotipik kız olanların final boy ortalaması $155,7 \pm 6,81$ cm, genotipik erkek olanların boy ortalaması $160,7 \pm 9,09$ cm bulundu. Basit virilizan KAH'lı olguların final boy ortalaması $160,84 \pm 8,07$ cm, tuz kaybettiren KAH'lı olguların $153,86 \pm 6,00$ cm, non-klasik KAH'lı olguların ki ise $156,01 \pm 7,28$ cm olarak hesaplandı. Basit virilizan tip KAH'lı olguların final boy ortalamaları, tuz kaybettiren tip KAH'lı olgulardan anlamlı uzundu ($p < 0,10$).

Tablo 5'de hastaların tanı ve klinik izlemdeki özellikleri dağılımı görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın final boy SD ortalaması $-1,71 \pm 1,50$. Genotipik kız olanların final boy SD ortalaması $-1,56 \pm 1,53$ SD, genotipik erkek olanların final boy SD ortalaması $-2,28 \pm 1,33$ dü. Basit virilizan KAH'lı olguların final boy SD ortalaması $-0,95 \pm 1,12$ SD, tuz kaybettiren KAH'lı olguların $-2,56 \pm 1,13$ SD, non-klasik KAH'lı olguların ki ise $-1,65 \pm 1,69$ SD olarak hesaplandı. Hastalarımızın genetiğe göre düzeltilmiş boy ortalaması $-0,66 \pm 1,11$ SD olarak hesaplandı.

Cinsiyet ve hastalık tipine göre dağılımını değerlendirdiğimizde genotipik kız olanların genetiğe göre düzeltilmiş boy SD ortalaması $-0,55 \pm 1,17$ SD, genotipik erkek olanların genetiğe göre düzeltilmiş SD ortalaması $-1,09 \pm 0,79$, basit virilizan KAH'lı olguların genetiğe göre düzeltilmiş boy SD ortalaması $-0,30 \pm 0,71$ SD, tuz kaybettiren

KAH'lı olguların $-1,28 \pm 0,74$ SD, non-klasik KAH'lı olguların ki ise $-0,50 \pm 1,38$ SD olarak hesaplandı. Tuz kaybettiren KAH'lı olgular ile basit virilizan KAH'lı olgular, final boy SD ve genetiğe göre düzeltilmiş boy SD bakımından karşılaştırıldığında, basit virilizan KAH'lı hastaların final boyları anlamlı olarak uzun bulundu ($p < 0,05$).



Tablo 5. Hastaların Tanı ve İzlemdaki Özellikleri Dağılımı

Değişkenler	Sayı / %
Cinsiyet	
Kız	23 (%79)
Erkek	6 (%21)
Tanı alma yaşı ortancası±SD (aralık)	5,50 ±6,00 yıl (yd-17yaş)
Tanı alma yaşı	
Yenidoğan	10 (%34)
>1 ay	19 (%66)
KAH tipi	
Tuz kaybettiren	8 (%28)
Basit virilizan	8 (%28)
Non-klasik	13 (%44)
Final Boy ortalaması±SD (aralık)	
Tüm olgular	156,75±7,44 cm (144,7-177,1)
Klasik tip KAH (n:16)	157,35±7,76 cm (148,0-177,1)
Basit Virilizan (n:8)	160,84±8,07 cm (152,8-177,1)
Tuz Kaybettiren (n:8)	153,86±6,00 cm (148,0-163,0)
Non-klasik tip KAH (n:13)	156,01±7,28 cm (144,7-168,0)
Final Boy ortalaması±SD (aralık)	
Genotipik kız (46,XX)	155,7±6,81 cm (144,7-168)
Genotipik erkek (46,XY)	160,7±9,09 cm (150,6-177,1)
HK dozu ortalaması±SD (aralık)	
Tüm olgular	11,91±5,12 mg/m ² /g (5,1-27,0 mg/m ² /g)
Klasik tip KAH (n:16)	15,17±4,21 mg/m ² /gün (10,1-27,0 mg/m ² /g)
Basit Virilizan (n:8)	14,69±3,32 mg/m ² /g (10,1-18,3 mg/m ² /g)
Tuz Kaybettiren (n:8)	15,65±5,15 mg/m ² /g (10,3-27,0 mg/m ² /g)
Non-klasik tip KAH (n:13)	7,90±2,74 mg/m ² /gün (5,1-15,3 mg/m ² /g)
HK dozu ortalaması (n/%)	
5-10 mg/m ² /g	11 (%38,0)
10-15 mg/m ² /g	9 (%31,0)
≥15 mg/m ² /g	9 (%31,0)
Metabolik kontrol (n/%)	
İyi	15(%52)
Kötü	14(%48)

Final boya ulaşan klasik KAH'lı olguların hedef boylarına ulaşp ulaşamadıklarına göre değerlendirildiğinde 16 olgunun yalnızca 4'ü (%25) hedef boyuna göre kısa kalmış, %75 i ise genetiğinden beklenen hedef boyuna ulaşmıştır. Hedef boyuna ulaşamayan 4 olgunun birisi basit virilizan tip,3'ü ise tuz kaybettiren tip KAH hastalarıydı. Basit virilizan tip KAH olgusu (MK) 0,5 yaşında tanı almış olup 17 mg/m² /gün gibi yüksek dozlardan hidrokortizon tedavisi almaktaydı. İkinci olgu (ÖB), yenidoğan döneminde tanı almış tuz kaybettiren tip KAH olgusu;15,3 mg/ m²/gün dozunda hidrokortizon almaktaydı. Bu hastanın tedavi uyumunda ciddi problem vardı ve tedavisini düzensiz kullandığı için 11 yaşında epifizleri kapanmış ve hedef boyuna ulaşamamıştı. Üçüncü hasta(TH) yenidoğan döneminde tanı almış tuz kaybettiren tip KAH vakası olup 12,2 mg/ m²/gün'den hidrokortizon almaktaydı. 16 yaşında final boya ulaşan olgunun VKİ'nin 24 olması steroid doz fazlalığına bağlı olarak final boyunun kısa kalmış olabileceğini düşündürdü. . Bununla birlikte hidrokortizon dozu tuz kaybeden forma göre yüksek değildi. Tüm olguların metabolik kontrolleri kötüydü.

Non-klasik KAH'lı 13 olgunun yalnızca 3'ü (%23) hedef boyuna ulaşamamış, %77'si hedef boyunu yakalamıştı. Hedef boyuna ulaşamayan olgular ayrıca değerlendirildiğinde; birinci olgu (FT) 15 yaşında tanı aldığı zaman epifizleri kapalı olup final boydaydı. İkinci olgu (DY) 7 yaşında tanı alan ve 13,5 mg/ m²/gün gibi yüksek doz hidrokortizon tedavisine gereksinim duyan A/C-65 5->G mutasyonu olan bir olguydu ve tanıda kemik yaşı ileri olması nedeniyle 13,5 yaşında final boya ulaşmıştı. Son olgunun (FA) ise 10 yaşında tanı aldığı ,5,1 mg/ m²/gün hidrokortizon tedavisi ile iyi metabolik kontrolde bir vaka olduğu ve 15 yaşında final boya ulaştığı görüldü. Bu olgunun final boyu 157 cm olup hedef boyunun altında olmasına rağmen ülkenin standartlarına göre -2SD altında değildi. İlk iki olgunun ise final boyları sırasıyla 144,7 cm ve 148,1 cm olup -2 SD'nin altındaydı. Tablo 6'da hedef boyunu yakalayamayan hastaların klinik ve demografik özellikleri görülmektedir.

Tablo 6. Hedef Boyunu Yakalayamayan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Olgu	KAH Tipi	Cinsiyet	Genetik Mutasyon	Tanı Yaşı	Final Boya Ulaşma Yaşı	Takvim Yaşı	HC Dozu	Final Boy (cm)	Hedef Boy (cm)	Final Boy SD	Hedef Boy SD	GGDB SD	Vücut Ağırlığı	VKİ	VKİ SD	Metb/ Kontri
1	MK	BV	46XX	A/C-656>G Hom	0,5	16	17	158	164	-0,89	0,15	-1,04	57,65	22,8	0,04	kötü
2	ÖB	TK	46XX	Q318X	YD	11	18	15,3	148	-3,4	-1,50	-1,90	57,3	24	0,92	kötü
3	TH	TK	46XY	Q318X	YD	16	20	12,2	155,9	-3	-1,78	-1,22	80,4	33,3	2,45	kötü
4	HU	TK	46XY	R356 W+ Hom	YD	12	16	18,3	150,6	-3,7	-1,30	-2,40	63	27,6	1,5	kötü
5	FT	NK	46XX	V281L Hom	15	15	19	7,5	144,7	-4,6	-0,78	-3,82	50,65	24,1	0,8	kötü
6	DY	NK	46XX	A/C-65 5->G	7	13,5	15	15,3	148,1	-3,4	-1,53	-1,87	43,05	19,6	-0,5	iyi
7	FA	NK	46XY	Mut. Saptanmadı	10	15	20	5,1	157	-2,85	-1,54	-1,31	60	22,2	0,66	iyi

KAH Tipi: Konjenital adrenal hiperplazi tipi, **HC Dose:** Hidrokortizon Dozu, **TK:** Tuz kaybettiren, **BV:** Basit virilizan, **NK:** Non-klasik, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **VA:** Vücut ağırlığı, **SD:** Standart deviasyon, **GGDB SD:** Genetiğe göre düzeltilmiş boy standart deviasyonu, **TAK:** Tanı Anında Kapalı, **YD:** Yenidoğan

Tüm olguların ortalama hidrokortizon dozu $11,91 \pm 5,12$ mg/m²/g (5,1-27,0 mg/m²/g) olarak hesaplandı. Klasik KAH grubunda yer alan 16 hastanın ortalama HK dozu $15,17 \pm 4,21$ mg/m²/gün (10,1-27,0 mg/m²/g) iken, non-klasik KAH grubunda yer alan 13 hastanın ortalama HK dozu $7,90 \pm 2,74$ mg/m²/gün (5,1-15,3 mg/m²/g) bulundu. HK doz ortalaması 11 hastada (%38) 5-10 mg/m²/gün, 9 hastada (%31) 10-15 mg/m²/gün, 9 hastada ise (%31) 15 mg/m²/gün ve üzerinde idi. Klasik KAH'lar daki hidrokortizon dozu non-klasik KAH'lı hastalarla kıyaslandığında, klasik KAH'lı hastaların daha yüksek dozda hidrokortizon tedavisi aldığı görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Olguların VKİ si ortalaması $24,49 \pm 4,02$ kg/ m² olarak hesaplandı. Olgularımızın 3'ü kilolu (ikisi tuz kaybettiren biri basit virilizan KAH), 3'ü obez (biri basit virilizan biri tuz kaybettiren diğeri ise non klasik KAH) diğer olgularımız normal VKİ ne sahipti. Olgularımız arasında morbid obez bulunmamaktaydı. Basit virilizan KAH'lı olguların VKİ ortalaması $25,01 \pm 3,94$ kg/ m², tuz kaybettiren KAH'lı olguların VKİ ortalaması $26,17 \pm 4,26$ kg/ m², non-klasik KAH'lı olguların VKİ ortalaması ise $23,14 \pm 3,75$ kg/ m² olarak hesaplandı. Klasik KAH'lı olguların VKİ ortalaması $25,59 \pm 4,01$ kg/ m², non-klasik KAH'lı olguların $23,14 \pm 3,75$ kg/ m² olarak hesaplandı aradaki fark istatistiksel olarak incelendiğinde klasik KAH'lı olguların VKİ ortalamasının non-klasik KAH'lı olgulara göre daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,10).

Olgularımızın 15'inin (%52) iyi metabolik kontrollü, 14'ünün ise (%48) kötü metabolik kontrollü olduğu saptandı.



Tablo 7. Final Boya Erişmiş Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Olgu	KAH Tipi	Cinsiyet	Genetik Mutasyon	Tanı Yaşı	Final Boya Ulaşma Yaşı	Takvim Yaşı	HC Dozu	Final Boy (cm)	Hedef Boy (cm)	Final Boy SD	Hedef Boy SD	GGDB SD	Vücut Ağırlığı	VKİ	VKİ SD	Metb/ Kontri	
1	MY	BV	46XX	V281L Hom	10	13	15	10,6	159	157,5	-0,4	-0,94	0,54	53,5	21	-0,6	iyi
2	BT	BV	46XX	P30L+v281L	5,5	15	19	11,6	168	168,5	0,8	0,91	-0,11	75,6	26,6	1,8	iyi
3	MK	BV	46XX	A/C-656>G Hom	0,5	16	17	17	158	164	-0,89	0,15	-1,04	57,65	22,8	0,04	kötü
4	MŞ	BV	46XX	Mut. Saptanmadı	1	17	22	10,1	157,8	153,5	-0,9	-1,62	0,72	70	28,4	1,47	kötü
5	ME	BV	46XX	CYP21B R356W Hom	YD	12	19	16,7	152,8	153,5	-2,1	-1,62	-0,48	74,1	32	2,6	kötü
6	PD	BV	46XX	V281L Hom	YD	13	18	16,5	153,4	158,5	-1,96	-0,78	-1,18	47,5	20,1	-1,2	kötü
7	MK	BV	46XY	Mut. Saptanmadı	4	16	16	18,3	177,1	182,5	0,14	1,00	-0,86	75,3	24,2	0,78	iyi
8	KH	BV	46XY	CYP21B P30L	YD	15	16	16,7	160,6	161,7	-2,3	-2,30	0,00	64,4	25	0,59	kötü
9	ÖB	TK	46XX	Q318X	YD	11	18	15,3	148	154,2	-3,4	-1,50	-1,90	57,3	24	0,92	kötü
10	HU	TK	46XX	R356 W+ Hom	YD	14	19	10,3	151,6	155,6	-2,4	-1,26	-1,14	59,05	25,9	0,8	kötü
11	GS	TK	46XX	Mut. Saptanmadı	YD	14	18	14,3	150,5	156	-2,7	-1,20	-1,50	47,6	20,9	-0,2	kötü
12*	BS	TK	46XX	Q138X Hom	YD	9	14	13,5	138,5	159,9	-7	-0,54	-6,46	59,1	31	2,7	kötü
13	HY	TK	46XX	Mut. Saptanmadı	YD	14	20	13,1	162,6	162	-0,1	-0,19	0,09	66,09	24,9	1,19	iyi
14	AC	TK	46XX	12a/656 Hom	YD	14	18	27	148,7	152,7	-3,2	-1,75	-1,45	47,9	21,9	-0,1	kötü
15	TH	TK	46XY	Q318X	YD	16	20	12,2	155,9	165	-3	-1,78	-1,22	80,4	33,3	2,45	kötü
16	HU	TK	46XY	R356 W+ Hom	YD	12	16	18,3	150,6	168	-3,7	-1,30	-2,40	63	27,6	1,5	kötü
17	MÇ	TK	46XY	Mut. Saptanmadı	1,5	15	15	14,7	163	168,3	-2	-1,25	-0,75	79,35	30,8	2,52	kötü
18	EC	NK	46XX	P.r340H Het	17	TAK	18	5,8	161	160,5	-0,2	-0,44	0,24	55	21,2	-0,5	iyi
19	AD	NK	46XX	Q318X Het	12	TAK	15	6	147,8	150,5	-3,5	-2,12	-1,38	50,1	22,8	0,6	iyi
20	ÜÇ	NK	46XX	V281L Hom	16	TAK	18	7	155	158,8	-1,5	-0,73	-0,77	66	27,6	1,9	iyi
21	MT	NK	46XX	V281L Hom	14	TAK	18	6,2	164	165,8	0,23	0,46	-0,23	55	20,4	-0,9	iyi
22	AY	NK	46XX	V281L Hom	6	13	15	6	153,6	152,5	-1,9	-1,90	0,00	77,2	32,4	2,94	iyi
23	EY	NK	46XX	V281L Hom	8	13	16	7,5	152,5	151	-2,1	-2,04	-0,06	46,6	19,9	-0,5	iyi
24	DB	NK	46XX	Mut. Saptanmadı	14	TAK	16	9,5	155,2	154,4	-1,5	-1,47	-0,03	52,5	21,6	0,2	kötü
25	KY	NK	46XX	P30L Hom	14	17	19	6,9	167	159,5	0,71	-0,61	1,32	62,75	22,2	0,07	iyi
26	ŞT	NK	46XX	V281L Het	6	15	22	10,2	168	160	0,86	-0,52	1,38	58	20	-1,2	iyi
27	KE	NK	46XX	V281L	8	14	15	9,8	154,2	159,3	-1,7	-1,70	0,00	63,55	26,9	1,7	iyi
28	FT	NK	46XX	V281L Hom	15	15	19	7,5	144,7	158,5	-4,6	-0,78	-3,82	50,65	24,1	0,8	kötü
29	DY	NK	46XX	A/C-65 5->G	7	13,5	15	15,3	148,1	154	-3,4	-1,53	-1,87	43,05	19,6	-0,5	iyi
30	FA	NK	46XY	Mut. Saptanmadı	10	15	20	5,1	157	166,5	-2,85	-1,54	-1,31	60	22,2	0,66	iyi
Ortalama							11,91	156,75	159,75	-1,71	-1,05	-0,66	60,66	24,49	0,69		
+/-							+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-		
SD							5,12	7,44	6,94	1,50	0,87	1,11	10,77	4,02	1,17		

KAH Tipi: Konjenital adrenal hiperplazi tipi, **HC Dose:** Hidrokortizon Dozu, **TK:** Tuz kaybettiren, **BV:** Basit virilizan, **NK:** Non-klasik, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **VA:** Vücut ağırlığı, **SD:** Standart deviasyon, **GGDB SD:** Genetiğe göre düzeltilmiş boy standart deviasyonu, **TAK:** Tanı Anında Kapalı, **YD:** Yenidoğan

* 12. Olgu BS YD döneminde tanı almasına rağmen ilaç kullanımında uyumsuz olması(yaklaşık 5 sene hiç ilaç kullanmamış)ve kontrollere gelmemiş olması nedeniyle epifizleri erken kapanmış ve çok kısa final boya ulaşmış olduğu için çalışmadan çıkartıldı.

Tablo 8. Final Boya Erişmiş Klasik KAH'lı Erkek Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Olgu		KAH Tipi	Cinsiyet	Genetik Mutasyon	Tanı Yaşı	Final Boya ...	Takvim Yaşı	HC Dozu	Final Boy (cm)	Hedef Boy (cm)	Final Boy SD	Hedef Boy SD	GGDB SD	Vücut Ağırlığı	Vki	Vki SD	Metb/ Kontrl
1	MK	BV	46XY	Mut. Saptanmadı	4	16	16	18,3	177,1	182,5	0,14	1,00	-0,86	75,3	24,2	0,78	iyi
2	KH	BV	46XY	CYP21B P30L	YD	15	16	16,7	160,6	161,7	-2,3	-2,30	0,00	64,4	25	0,59	kötü
3	TH	TK	46XY	Q318X	YD	16	20	12,2	155,9	165	-3	-1,78	-1,22	80,4	33,3	2,45	kötü
4	HU	TK	46XY	R356 W+ Hom	YD	12	16	18,3	150,6	168	-3,7	-1,30	-2,40	63	27,6	1,5	kötü
5	MÇ	TK	46XY	Mut. Saptanmadı	1,5	15	15	14,7	163	168,3	-2	-1,25	-0,75	79,35	30,8	2,52	kötü
Ortalama								16,04	161,44	169,10	-2,17	-1,13	-1,05	72,49	28,19	1,57	
+/-								+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	
SD								2,61	9,96	7,95	1,45	1,26	0,88	8,26	3,86	0,90	

KAH Tipi: Konjenital adrenal hiperplazi tipi, **HC Dose:** Hidrokortizon Dozu, **TK:** Tuz kaybettiren, **BV:** Basit virilizan, **NK:** Non-klasik, **VKI:** Vücut kitle indeksi, **VA:** Vücut ağırlığı, **SD:** Standart deviasyon, **GGDB SD:** Genetiğe göre düzeltilmiş boy standart deviasyonu, **TAK:** Tanı Anında Kapalı, **YD:** Yenidoğan

Tablo 8.'de de görüldüğü üzere klasik KAH'lı erkek hastalarımızın 2'si basit virilizan, 3'ü ise tuz kaybettiren KAH tanısı almıştı. Bu hastalarımızın 3'ü yenidoğan döneminde tanı konulmuştu. Klasik KAH erkek olgularımızın final boy ortalaması 161,44±9,96 cm, hedef boy ortalaması 169,10±7,95 cm, hidrokortizon doz ortalaması ise 16,04±2,61 mg/m²/gün olarak hesaplandı. Klasik KAH'lı erkek hastalarımızın final boy ile hedef boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Hastalarımızın final boylarının hedef boylarından daha kısa olduğu görüldü (p>0,05). Bununla birlikte olgu KH'nın final boyu genetik boy potansiyelinin içinde, olgu MK ve MÇ ise hedef boyundan yalnızca 5,3cm daha kısa kalmışlardı. Diğer iki olgunun final boyları, hedef boylarından 10 cm ve üzerinde kısa kalmıştı. Bu iki olgu (TH ve HU) yenidoğan döneminde tanı alan tuz kaybettiren KAH olgularıydı. Hastaların hidrokortizon dozları 12,2 ve 18,3 mg/m²/gün gibi yüksek olmalarına rağmen VKİ +2,4 ve +1,5 SD ile şişman ve kilolu oldukları görüldü. Bu durum önerilen ilaç dozunun üzerine çıkmalarından kaynaklanabilmekle beraber kötü metabolik kontrolde olmaları tedavi uyumlarının da kötü olabileceğini düşündürdü. Kötü metabolik kontrolde olan bu iki hasta da androjen fazlalığının epifizleri erken kapatması sonucu final boylarının kısa olduğu, sağlıklı pasif yaşam tarzları sonucu da obezite gelişebileceği kanaatine varıldı.

Tablo 9. Final Boya Erişmiş Klasik KAH'lı Kız Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Olgu	KAH Tipi	Cinsiyet	Genetik Mutasyon	Tanı Yaşı	Final Boya İlaçlama	Takvim Yaşı	HC Dozu	Final Boy (cm)	Hedef Boy (cm)	Final Boy SD	Hedef Boy SD	GGDB SD	Vücut Ağırlığı	Vki	Vki SD	Metb/ Kontrl	
1	MY	BV	46XX	V281L Hom	10	13	15	10,6	159	157,5	-0,4	-0,94	0,54	53,5	21	-0,6	iyi
2	BT	BV	46XX	P30L+v281L	5,5	15	19	11,6	168	168,5	0,8	0,91	-0,11	75,6	26,6	1,8	iyi
3	MK	BV	46XX	A/C-656>G Hom	0,5	16	17	17	158	164	-0,89	0,15	-1,04	57,65	22,8	0,04	kötü
4	MŞ	BV	46XX	Mut. Saptanmadı	1	17	22	10,1	157,8	153,5	-0,9	-1,62	0,72	70	28,4	1,47	kötü
5	ME	BV	46XX	CYP21B R356W Hom	YD	12	19	16,7	152,8	153,5	-2,1	-1,62	-0,48	74,1	32	2,6	kötü
6	PD	BV	46XX	V281L Hom	YD	13	18	16,5	153,4	158,5	-1,96	-0,78	-1,18	47,5	20,1	-1,2	kötü
7	ÖB	TK	46XX	Q318X	YD	11	18	15,3	148	154,2	-3,4	-1,50	-1,90	57,3	24	0,92	kötü
8	HU	TK	46XX	R356 W+ Hom	YD	14	19	10,3	151,6	155,6	-2,4	-1,26	-1,14	59,05	25,9	0,8	kötü
9	GS	TK	46XX	Mut. Saptanmadı	YD	14	18	14,3	150,5	156	-2,7	-1,20	-1,50	47,6	20,9	-0,2	kötü
10	HY	TK	46XX	Mut. Saptanmadı	YD	14	20	13,1	162,6	162	-0,1	-0,19	0,09	66,09	24,9	1,19	iyi
11	AC	TK	46XX	12a/656 Hom	YD	14	18	27	148,7	152,7	-3,2	-1,75	-1,45	47,9	21,9	-0,1	kötü
Ortalama							14,77	155,49	157,82	-1,57	-0,89	-0,68	59,66	24,41	0,62		
+/-							+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-		
SD							4,84	6,20	5,05	1,36	0,85	0,88	10,44	3,64	1,12		

KAH Tipi: Konjenital adrenal hiperplazi tipi, **HC Dose:** Hidrokortizon Dozu, **TK:** Tuz kaybettiren, **BV:** Basit virilizan, **NK:** Non-klasik, **VKI:** Vücut kitle indeksi, **VA:** Vücut ağırlığı, **SD:** Standart deviasyon, **GGDB SD:** Genetiğe göre düzeltilmiş boy standart deviasyonu, **TAK:** Tanı Anında Kapalı, **YD:** Yenidoğan

Klasik KAH'lı hastalarımızın 11'i genotipik olarak kız cinsiyete sahipti. Genotipik kız klasik KAH hastalarımızın 6'sı basit virilizan KAH, 5'i tuz kaybettiren KAH tanısı almıştı. Bu olgularımızın final boy ortalaması 155,49±6,20 cm, hedef boy ortalaması 157,82±5,05, hidrokortizon doz ortalaması ise 14,77±4,84 mg/m²/gün olarak hesaplandı. Basit virilizan KAH'lı kız hastalarımızın 3'ü iyi, 3'ü kötü metabolik kontrollü idi; tuz kaybettiren tipteki Klasik KAH'lı kız hastalarımızın 1'i iyi diğerleri kötü metabolik kontrollüydü. Klasik KAH'lı kız hastalarımızın final boy ortalamaları ile hedef boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Hastalarımızın final boy ortalamalarının hedef boylarından daha kısa olduğu görüldü (p>0,05). Bununla birlikte hastaların 9'unun final boyları hedef boylarına yakın ve 5 cm'den daha kısaydı. Yalnızca 2 hasta genetik boy potansiyeline göre kısa kalmıştı. Bunlardan ilkinin(MK) final boyu 158 cm, hedef boyu 164 cm olup, genetiğindne 6 cm kısa olmakla birlikte ülke standartlarına göre %25-30 persentildeydi. Diğer olgu (ÖB) ise genetik boy potansiyeli de kötü olan (hedef boyu 154,2cm) bir olguydu ve final boyu 142 cm ile ülke standartlarına göre de %3'ün altındaydı.

Tablo 10. Final Boya Erişmiş Kız Non-Klasik KAH Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Olgu	KAH Tipi	Cinsiyet	Genetik Mutasyon	Tanı Yaşı	Final Boya Ulaşma	Takvim Yaşı	HC Dozu	Final Boy (cm)	Hedef Boy (cm)	Final Boy SD	Hedef Boy SD	GGDB SD	Vücut Ağırlığı	Vki	Vki SD	Metb/ Kontrl	
1	EC	NK	46XX	P.r340H Het	17	TAK	18	5,8	161	160,5	-0,2	-0,44	0,24	55	21,2	-0,5	iyi
2	AD	NK	46XX	Q318X Het	12	TAK	15	6	147,8	150,5	-3,5	-2,12	-1,38	50,1	22,8	0,6	iyi
3	ÜÇ	NK	46XX	V281L Hom	16	TAK	18	7	155	158,8	-1,5	-0,73	-0,77	66	27,6	1,9	iyi
4	MT	NK	46XX	V281L Hom	14	TAK	18	6,2	164	165,8	0,23	0,46	-0,23	55	20,4	-0,9	iyi
5	AY	NK	46XX	V281L Hom	6	13	15	6	153,6	152,5	-1,9	-1,90	0,00	77,2	32,4	2,94	iyi
6	EY	NK	46XX	V281L Hom	8	13	16	7,5	152,5	151	-2,1	-2,04	-0,06	46,6	19,9	-0,5	iyi
7	DB	NK	46XX	Mut. Saptanmadı	14	TAK	16	9,5	155,2	154,4	-1,5	-1,47	-0,03	52,5	21,6	0,2	kötü
8	KY	NK	46XX	P30L Hom	14	17	19	6,9	167	159,5	0,71	-0,61	1,32	62,75	22,2	0,07	iyi
9	ŞT	NK	46XX	V281L Het	6	15	22	10,2	168	160	0,86	-0,52	1,38	58	20	-1,2	iyi
10	KE	NK	46XX	V281L	8	14	15	9,8	154,2	159,3	-1,7	-1,70	0,00	63,55	26,9	1,7	iyi
11	FT	NK	46XX	V281L Hom	15	15	19	7,5	144,7	158,5	-4,6	-0,78	-3,82	50,65	24,1	0,8	kötü
12	DY	NK	46XX	A/C-65 5->G	7	14	15	15,3	148,1	154	-3,4	-1,53	-1,87	43,05	19,6	-0,5	iyi
Ortalama							8,14	155,93	157,07	-1,55	-1,12	-0,43	56,70	23,22	0,39		
+/-							+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	
SD							2,73	7,59	4,57	1,73	0,79	1,42	9,46	3,91	1,26		

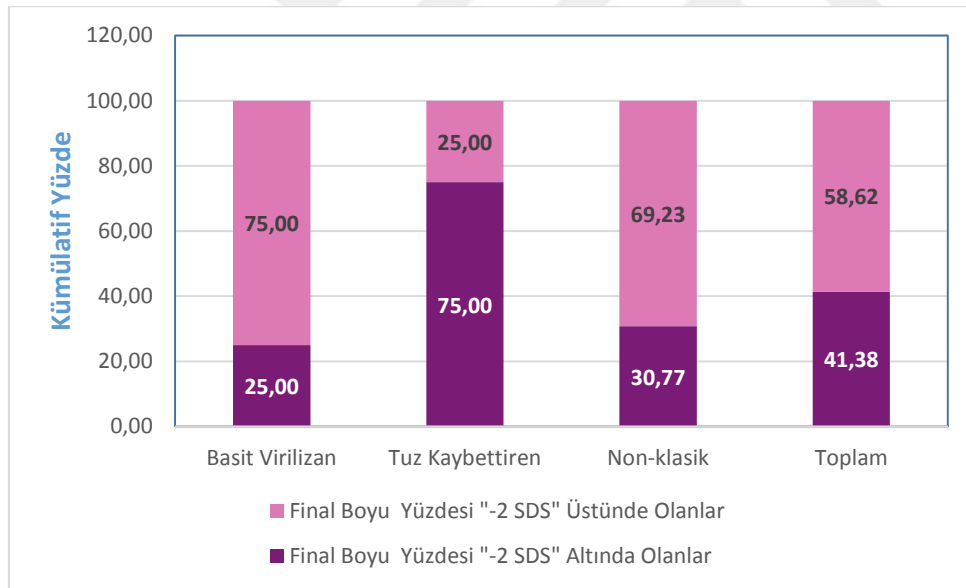
KAH Tipi: Konjenital adrenal hiperplazi tipi, **HC Dose:** Hidrokortizon Dozu, **TK:** Tuz kaybettiren, **BV:** Basit virilizan, **NK:** Non-klasik, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **VA:** Vücut ağırlığı, **SD:** Standart deviasyon, **GGDB SD:** Genetiğe göre düzeltilmiş boy standart deviasyonu, **TAK:** Tanı Anında Kapalı, **YD:** Yenidoğan

Non-klasik KAH'lı hastalarımızın 12'si genotipik olarak kız cinsiyete sahipti. Bu hastalarımızın ortalama final boyu $155,93 \pm 7,59$ cm, ortalama hedef boyu $157,07 \pm 4,57$ cm, ortalama final boy SD $-1,55 \pm 1,73$, ortalama hidrokortizon dozları ise $8,14 \pm 2,73$ olarak hesaplandı. Non-klasik KAH tanısı almış olan hastalarımızın 5'inin tanı anında epifizleri kapalıydı. Non-klasik KAH'lı kız hastalarımızın final boy ortalamaları ile hedef boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Hastalarımızın ortalama final boylarının hedef boylarından daha kısa olduğu görüldü ($p > 0,05$). Ancak olgular tek tek değerlendirildiğinde 12 olgunun 10'unun final boylarının hedef boyunu yakaladığı yalnızca iki olgunun (FT ve DY) kısa kaldığı görüldü. FT 15 yaşındaki ilk başvurusunda epifizleri kapalı bulunan final boyda bir hastaydı. DY ise genetik boy potansiyeli de kötü (hedef boy 154 cm) olan ve 7 yaşında tanı alıp 14 yaşında 148 cm ile final boyaya ulaşan bir olguydu.

Non-klasik KAH'lı hastalarımızın yalnızca birisi 46,XY genotipine sahipti. 10 yaşında tanı alan bu olgunun günlük 5,1 mg/kg hidrokortizon kullanmasına ve VKİ normal olmasına rağmen final boyu 157cm ile hem hedef boyunun 11 cm altında, hem de ülkemiz standartlarına göre -2 SD'nin altında kaldı. Hastanın tanı anında kemik yaşı 15 olup, final boy kısalığından kemik yaşı ileriliği sorumlu tutuldu.

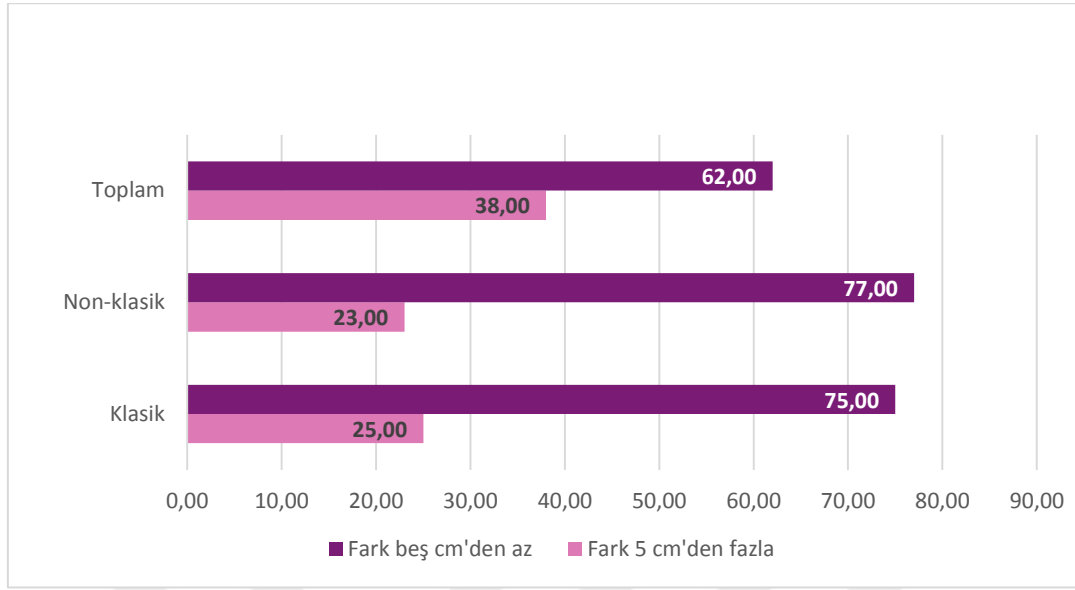
Final boy, final boy SD ve genetiğe göre düzeltilmiş boy değişkenlerinin hidrokortizon dozu ve hedef boy ile olan korelasyonu Spearman korelasyon katsayısı ile test edildiğinde final boy, final boy SD ve genetiğe göre düzeltilmiş boy değişkenlerinin sadece hedef boy ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olduğu görüldü ($p<0,05$). Diğer değişkenler ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Yani, olguların final boyları, hedef boyları ile pozitif korele iken, hidrokortizon dozu ile korelasyon bulunmadı.

Grafik 1. KAH Tiplerine Göre Final Boyu -2 SD Altında Olanlar



Grafik 1.'de final boyu ülkemiz standartlarına göre -2 SD altında olan hastaların yüzdesel dağılımı görülmektedir. 29 olgunun 12'si (%41,38'i) -2 SD'nin altındaydı Basit virilizan KAH'lı hastalarımızın %25'i, tuz kaybettiren KAH'lı hastalarımızın %75'i ve non-klasik KAH'lı %30,77'si -2 SD altında yer aldı. -2 SD altında olan hastaların hepsi incelendiğinde tuz kaybettiren KAH'lı hastaların en yüksek orana sahip olduğu görülmüştür.

Grafik 2. Final Boyu Hedef Boyundan 5 cm'den Daha Fazla Kısa Olanların Yüzdesi



Tüm olguların %62'sinin final boyları hedef boyundan 5 cm daha kısa bulundu. Olguların ulaşabilecekleri hedef boy ölçümleri ile ulaştıkları final boy arasında 5 cm'den fazla negatif fark olanlar yüzdesel olarak incelendiğinde klasik KAH'lı hastaların %25'inin, non-klasik hastalarınsa %23'ünde hedef boy-final boy arasında 5 cm'den daha fazla fark saptanmıştır.

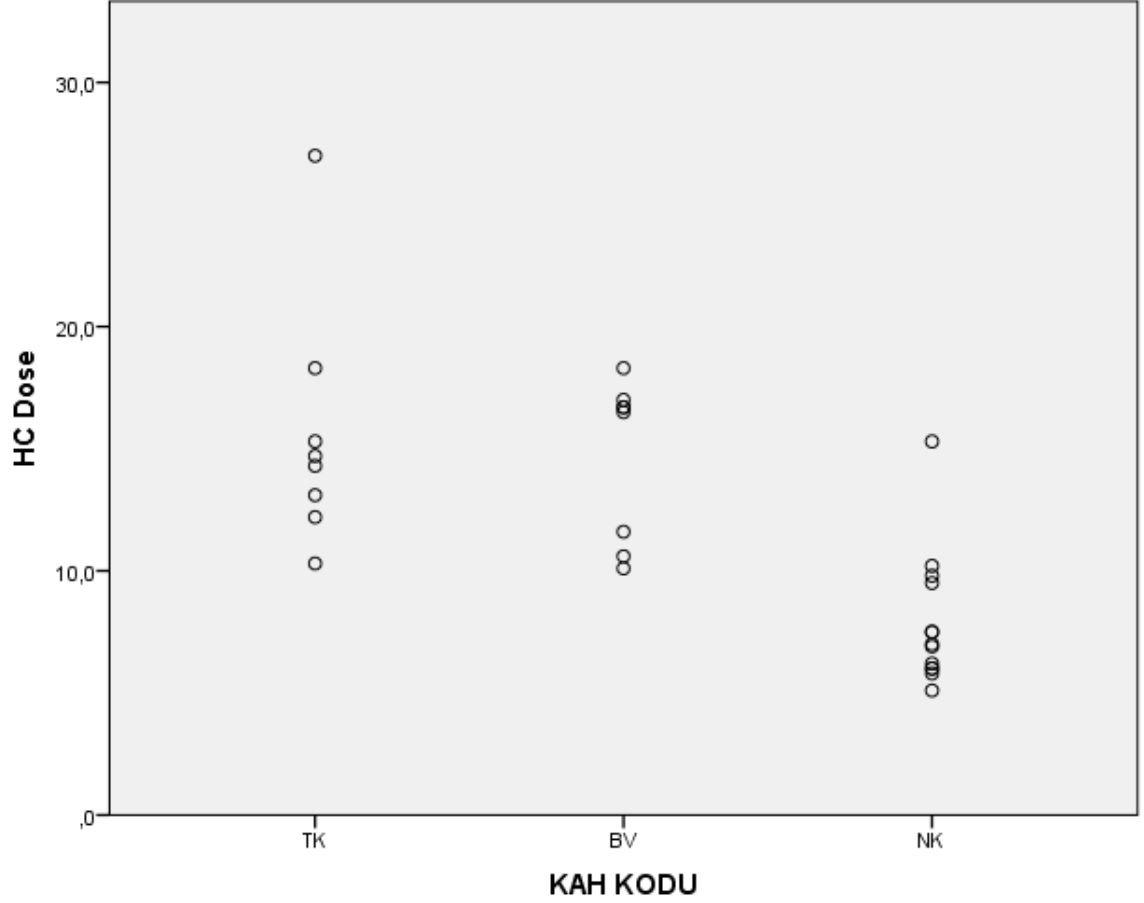
Tablo 11. 21 OH Eksikliği Alt Tiplerinin Antropometrik Değerlendirilmesi

21 Oh Eksikliği		Cinsiyet	Final Boy	Hedef Boy	Final Boy SD	Hedef Boy SD	GGDB SD	HC Dose	VKi	VKi SD	
Klasik	Basit Virilizan (8)	Kız (6)	158,2	159,3	-0,91	-0,65	-0,26	13,75	25,15	0,69	
			±	±	±	±	±	±	±	±	
		Erkek (2)	5,46	5,96	1,07	1,01	0,79	3,31	4,64	1,48	
			168,8	172,1	-1,08	-0,65	-0,43	17,50	24,60	0,69	
	Tuz Kaybettiren (8)	Kız (5)	±	±	±	±	±	±	±	±	
			11,67	14,71	1,73	2,33	0,61	1,13	0,57	0,13	
Erkek (3)		152,2	156,1	-2,36	-1,18	-1,18	16,00	23,52	0,52		
		±	±	±	±	±	±	±	±		
Non-Klasik	Non-Klasik (13)	Kız (12)	5,94	3,54	1,32	0,60	0,76	6,43	2,08	0,63	
			156,5	167,1	-2,9	-1,44	-1,45	15,0	30,5	2,16	
		Erkek (1)	±	±	±	±	±	±	±	±	
			6,2	1,8	0,85	0,28	0,85	3,0	2,8	0,56	
			Kız (12)	155,9	157,0	-1,55	-1,12	-0,43	8,14	23,22	0,39
				±	±	±	±	±	±	±	±
Ortalama		Kız (23)	7,59	4,57	1,73	0,79	1,42	2,73	3,91	1,26	
			157,0	166,5	-2,85	-1,54	-1,31	5,10	22,20	0,66	
		Erkek (6)	155,7	157,4	-1,56	-1,01	-0,55	11,31	23,79	0,50	
			±	±	±	±	±	±	±	±	
			Kız (23)	6,81	4,71	1,53	0,81	1,17	5,08	3,74	1,17
				160,7	168,6	-2,29	-1,20	-1,09	14,22	27,19	1,42
		Erkek (6)	±	±	±	±	±	±	±	±	
			9,09	7,19	1,33	1,14	0,79	5,04	4,23	0,89	

Çalışmamızdaki olgular cinsiyet ve KAH tiplerine göre değerlendirildiğinde non-klasik kız vakaların final boy ortalaması 155,9±7,59 cm, basit virilizan kızların final boy ortalaması 158,2±5,46 cm, tuz kaybettiren tipteki kız vakaların ise 152,2 ± 5,94 cm olduğu saptandı. Bu olguların sırasıyla günlük ortalama hidrokortizon dozları ise 8,14 ± 2,73 mg/m²/gün, 13,75± 3,31 mg/m²/gün, 16,0 ± 6,43 mg/m²/gün olarak saptandı. Genetiğe göre düzeltilmiş boy SD bakıldığında tuz kaybettiren kızların -1,18 ±0,76 SD, basit virilizan kızların -0,26 ± 0,79 SD, non-klasik kızlarınsa -0,43±1,42 SD olduğu saptandı. Tuz kaybettiren tipte olan kız vakaların ortalama final boyunun, genel KAH'lı kız olguların final boy ortalamasının altında olduğu, almakta oldukları ortalama hidrokortizon dozunun

ortalama hidrokortizon dozundan fazla olduđu ve genetiđe göre dűzeltilmiř boylarının ortalama genetiđe göre dűzeltilmiř boy standart sapmasından ise dűřűk olduđu saptandı.

Grafik 3. KAH Tiplerine Gűre Hidrokortizon Kullanım Dozu



Grafik 3.' de çalıřmamızdaki olguların KAH tiplerine gűre kullanmakta olduđu hidrokortizon dozu gűrűlmektedir. Bu grafiđe gűre en yűksek hidrokortizon kullanım dađılımları tuz kaybettiren KAH'lı olgularda, en dűřűk miktar ise non-klasik KAH'lı vakalardadır.

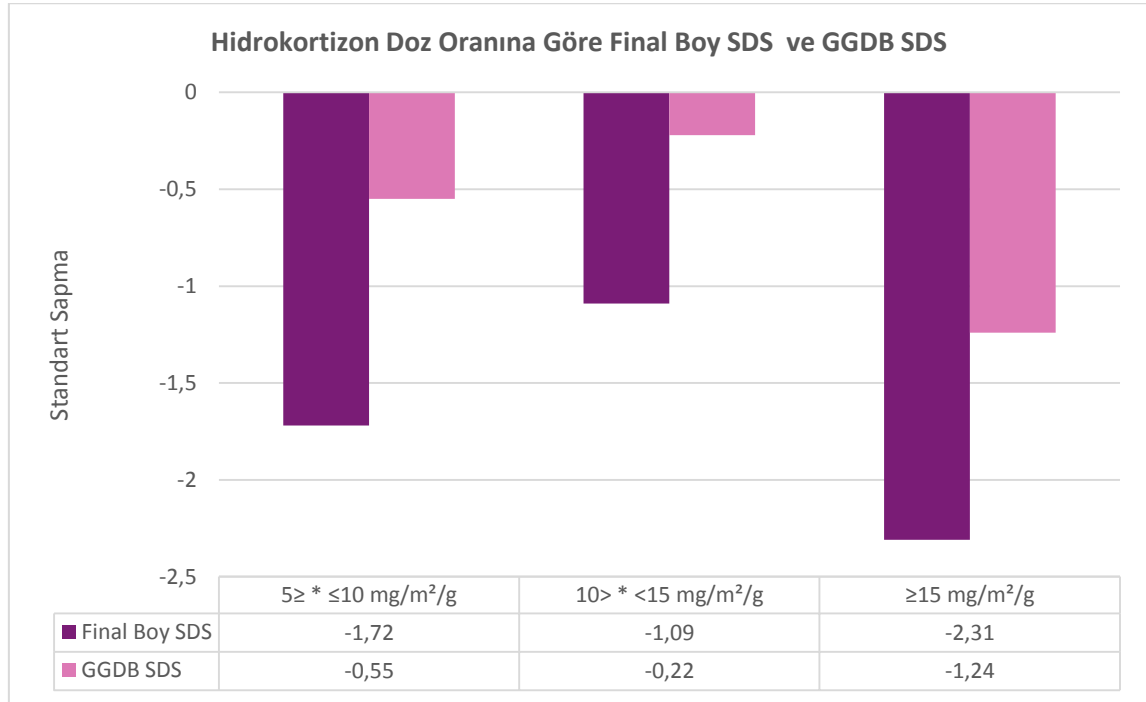
Tablo 12. Hidrokortizon Doz Ortalamasına Göre Dağılım

HK Doz Ortalaması	Olgu sayısı	Final Boy	Final Boy SD	GGDB SD	VKİ	VKİ SD
5-10 mg/m ² /g	11	155,64 ± 6,54	-1,72 ± 1,58	-0,55 ± 1,3	23,7 ± 3,77	0,63 ± 1,2
10-15 mg/m ² /g	9	159,6 ± 6,38	-1,09 ± 1,48	-0,22 ± 1,0	25,3 ± 4,8	0,9 ± 1,4
≥15 mg/m ² /g	9	155,26 ± 9,29	-2,31 ± 1,29	-1,24 ± 0,8	24,1 ± 3,8	0,52 ± 1,11

Olgularımızın 11'inin hidrokortizon doz ortalaması 5-10 mg/ m²/gün aralığındaydı. Tablo 13'de görüldüğü üzere, bu grupta yer alan olguların final boy ortalaması 155,64 ± 6,54, final boy SD -1,72 ± 1,58, genetiğe göre düzeltilmiş boy SD -0,55 ± 1,3, VKİ 23,7 ± 3,77 kg/ m², VKİ SD 0,63 ± 1,2 olarak saptandı. 9 olgumuz 10-15 mg/ m²/gün hidrokortizon kullanmaktaydı. Bu grupta ki olgularımızın final boy ortalaması 159,6 ± 6,38 cm , final boy SD -1,09 ± 1,48, genetiğe göre düzeltilmiş boy SD -0,22 ± 1,0, VKİ 25,3 ± 4,8 kg/ m², VKİ SD 0,9 ± 1,4 olarak saptandı. 9 olgumuzsa 15 mg/m²/gün ve üzerinde hidrokortizon kullanmaktaydı. Bu olgularımızın final boy ortalaması 155,26 ± 9,29cm, final boy SD -2,31 ± 1,29, genetiğe göre düzeltilmiş boy SD -1,24± 0,8 , VKİ 24,1 ± 3,8 kg/ m², VKİ SD 0,52±1,11 olarak saptandı. Aşağıdaki grafikte de görüldüğü gibi en düşük final boy ortalamaları 15 mg/m²/gün ve üzerinde hidrokortizon dozu kullanıldığında görülmektedir. Final boy SD, günlük 15 mg/ m² ve üzerinde hidrokortizon kullananlarda anlamlı olarak düşük bulundu.

Hastalara verilen hidrokortizon dozu 5 -10, 10-15 ve ≥15 mg/m²/gün olarak üç grupta toplanarak, bu gruplar arasındaki final boy, final boy SD ve genetiğe göre düzeltilmiş boy arasındaki fark Mann-Whitney U test kullanılarak incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda 10-15 mg/ m²/gün hidrokortizon dozu kullanan olguların final boyunun diğer olgulardan daha yüksek bir final boy ortalamasına ulaştığı görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p>0,10). Ayrıca, 10-15 mg/ m²/gün hidrokortizon dozu kullanan olguların, genetiğe göre düzeltilmiş boy ortalamasının 15 mg/m²/gün ve daha fazla doz hidrokortizon kullanan olgulardan daha fazla olduğu görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (p>0,05).

Grafik 4. Hidrokortizon Doz Oranına Göre Final Boy SD ve GGDB SD



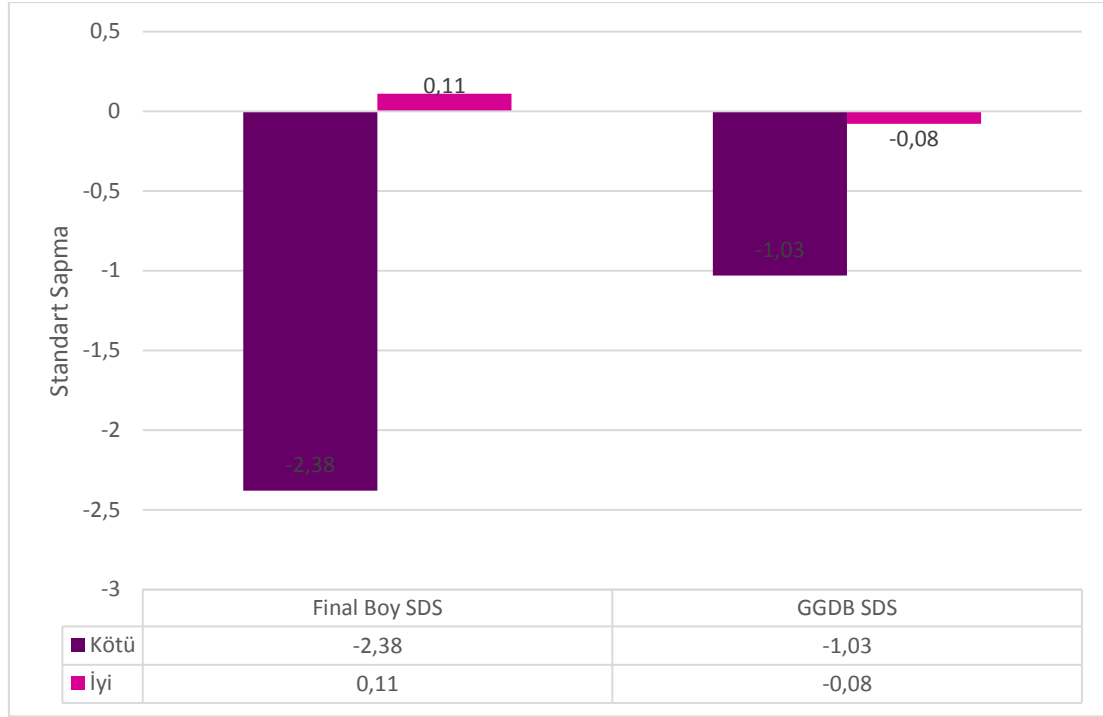
Tablo 13. Klasik KAH'lı Olguların Metabolik Kontrole Göre Antropometrik Dağılımı

Metabolik Kontrol	Final Boy	Hedef boy	Final boy SD	Hedef Boy SD	GGDB SD	HK Doz	VKİ	VKİ SD
İyi (4)	166,68	167,63	0,11	0,20	-0,09	13,40	24,18	0,79
	±	±	±	±	±	±	±	±
	7,87	10,90	0,51	0,93	0,58	3,42	2,34	1,02
Kötü (12)	154,24	159,25	-2,38	-1,35	-1,03	15,76	26,06	0,95
	±	±	±	±	±	±	±	±
	4,80	5,87	0,89	0,61	0,83	4,42	4,41	1,20

Klasik KAH tanısıyla çalışmamıza dahil edilen 16 olgumuzun 4'ü iyi kontrollü, 12'si kötü kontrollüydü. İyi metabolik kontrollü olgularımızın final boy ortalaması 166,68±7,87 cm, final boy SD 0,11±0,51 SD, genetiğe göre düzeltilmiş boy SD -0,09±0,58 SD; kötü metabolik kontrollü olguların final boy ortalaması 154,24±4,8 cm, final boy SD -2,38±0,89

SD, genetiğe göre düzeltilmiş boy SD $-1,03 \pm 0,83$ SD olarak saptandı. İyi metabolik kontrollü hastaların final boy ortalaması kötü metabolik kontrollü hastaların final boy ortalamasından anlamlı fazla bulundu. Hastaların metabolik kontrolünün iyi olmasının vücut kitle indeksi ve vücut kitle indeksi SD üzerinde olumlu etkisi olduğu gözlenmiştir.

Grafik 5. Klasik KAH'lı Olgularda Metabolik Kontrol Final Boy SD - GGDB SD



Klasik KAH'lı olguları; metabolik kontrolün final boy SD ve genetiğe göre düzeltilmiş boy SD üzerine etkisini değerlendirdiğimizde iyi metabolik kontrollü olguların final boy SD 0,11 SD, genetiğe göre düzeltilmiş boy SD -0,08 SD iken, kötü metabolik kontrollü klasik KAH'lı hastaların final boy SD si -2,38 SD, genetiğe göre düzeltilmiş boy SD si -1,03 SD olarak hesaplandı. Bu verilerden de anlaşıldığı üzere hastaların iyi metabolik kontrollü olması final boy SD'lerini ve dolayısıyla genetiğe göre düzeltilmiş boy SD'lerini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. İyi metabolik kontrollü klasik KAH'lı hastaların final boy SD ve genetiğe göre düzeltilmiş boy SD sinin, kötü metabolik kontrollü klasik KAH'lı hastaların final boy SD ve genetiğe göre düzeltilmiş SD'siyle, Mann-Whitney U test kullanılarak kıyaslandığında iyi metabolik kontrollü KAH'lı hastaların boyları anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 29 hastanın final boy ortalaması $156,75 \pm 7,44$ cm di. Klasik KAH'lı hastalarımızın final boy ortalaması $157,35 \pm 7,76$ cm, final boy SD $-1,76 \pm 1,37$ SD, non-klasik KAH'lı hastalarımızın final boy ortalaması $156,01 \pm 7,28$ cm, final boy SD $-1,65 \pm 1,69$ SD di. Tuz kaybettiren vakalarımızın final boy ortalaması $153,81 \pm 5,61$ cm, basit virilizan olgularımızın final boy ortalaması ise $161,90 \pm 8,09$ cm di. Olgularımız arasında en iyi final boy ortalamasına basit virilizan KAH'lı hastalarda ulaşılmıştır. Non-klasik KAH'lı hastalarda enzim aktivitesi basit virilizan hastalardaki enzim aktivitesinden daha fazla olmasına rağmen ortalama final boyun kısa kalması tanının geç yaşta konulmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda ortalama hidrokortizon dozu basit virilizan KAH'lı hastalarda $14,43 \pm 3,50$ mg/m²/gün, tuz kaybettiren KAH'lı hastalarımızda $15,74 \pm 4,83$ mg/m²/gün, non-klasik KAH'lı hastalarımızda ise $7,90 \pm 2,74$ mg/m²/gün olarak saptandı. Hastalarımızın genel olarak hidrokortizon doz aralığı incelendiğinde %38'i 5-10 mg/m²/gün, %31'i 10-15 mg/m²/gün, %31'i ise 15 mg ve üzerinde hidrokortizon kullanmaktaydı. Hastalarımız arasında hidrokortizon doz aralığı final boy erişim ilişkisine bakıldığında en iyi final boy ulaşan hastaların 10-15 mg/m²/gün hidrokortizon tedavisi alan grup olduğu saptandı.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın %52'si iyi, %48'i kötü metabolik kontrollüydü. Hastaların eriştiği final boyun hedef boyuna uygun olmasındaki en önemli faktörlerden birisinin de metabolik kontrolün iyi olması gerektiği saptandı.

Konjenital adrenal hiperplazi 1865 yılında De Crecchio tarafından tanımlanmıştır [1]. Adrenal kortekste, kolesterolden glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan, glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğine neden olan bir hastalıktır. Ancak; hastalığın tanı kriterleri, izlemde kullanılacak metabolik ölçütlerin seçimi, iyi ve kötü metabolik denetimin hangi ölçütlere dayandırılması gerektiği ve ideal tedavi dozunun belirlenmesi halen tartışmalıdır ve bu konularda henüz fikir birliği sağlanamamıştır[8]. Çalışmamızda KAH hastalarında metabolik denetimi değerlendirmede antropometrik ölçütlerin yanı sıra serum ACTH, 17-OHP, testosteron ve androstenedion düzeylerini kullandık. Hastalarda izlemde büyüme hızı düşmüş, kilo fazlalığı oluşmuşsa kullandığımız steroid dozunun fazla geldiği düşünülerek azaltılmıştır. Aksine büyüme ve kemik yaşındaki hızlanma steroid dozunun düşük kaldığının ve androjenlerin artmasının bir kanıtı olarak

alınmış ve steroid dozunun artışı yapılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar hormonal parametre olarak 17-OH progesterondan ziyade serum testosteron ve androstenedion düzeylerinin steroid doz ayarlanmasında daha iyi bir yol gösterici olduğunu vurgulamaktadır. Bizim çalışmaya aldığımız çok uzun süredir izlenen hastalarda daha eski literatür önerisi olan serum 17-OH progesteron düzeyi de dikkate alınmıştır. Son yıllarda ise kliniğimizde metabolik izlem kriteri olarak yeni öneriler dikkate alınarak serum testosteron ve androstenedion düzeyleri kullanılmaktadır. Bütün bunlara rağmen KAH'nin tedavi doz ayarlamasında üzerinde görüş birliği saptanan bir altın standart izlem parametresi bulunmamaktadır. Biz de hastalarımızın izlemlerindeki steroid dozlarını, hem antropometrik değişiklikleri, hem de hormonal değişiklikleri dikkate alarak titizlikle ve bireyselleştirerek yapmaya çalıştık. Bununla birlikte bütün bu zorluklar KAH hastalarında final çıktılarının görülmesini gerektirmektedir. Bu çıktılarından ve önemli komplikasyonlardan birisi de final boyların kısa kalma olasılığıdır. Farklı çalışmalarda KAH izlemi; antropometrik ölçümler ve kemik yaşı değerlendirmesi ile birlikte serum 17-OHP ve/veya ACTH düzeyi ölçümü [130]; serum 17-OHP, ACTH ve prepubertal hastalarda testosteron tayini[8]; serum 17-OHP ve 24 saatlik idrarda pregnanetriol ve 17-ketosteroid ölçümü [137] ile yapılmaktadır. Serum 17-OHP düzeyinin sabah saat 08:00'de ölçülmesi önerilmekte ise de diurnal varyasyon dikkate alınarak günlük 17-OHP profili (saat 08:00, 12:00, 17:00, 22:00) ile değerlendirmenin daha uygun olduğu vurgulanmaktadır[138]. İzlemde serum 17-OHP düzeyinin 1-10 ng/ml arasında, ACTH düzeyinin ise <71 pg/ml olması önerilmektedir[130].

Yapılan bir çalışmada yılda 3 kez ölçülen serum 17-OHP düzeyinin tümünün normal olması iyi denetim, 2'sinin normal olması orta denetim ve 1'inin normal olması kötü denetim olarak yorumlanmıştır[139]. Bir başka çalışmada ise denetim ölçütü olarak serum 17-OHP ve 24 saatlik $\Delta 4$ -androstenedion kullanılmıştır. İstenen serum 17-OHP düzeyi 10 ng /ml'nin altında, 24 saatlik idrarda 17-ketosteroid veya $\Delta 4$ -androstenedion ise yaşa göre normal değerler kabul edildiğinde, istenen değerleri %50 oranında taşıyabilen hastalar iyi denetim, diğerleri kötü denetim grubu olarak kabul edilmiştir[140]. Diğer bir çalışmada metabolik denetim ölçütü olarak yalnızca serum 17-OHP düzeyi kullanılmıştır. Ölçülen tüm 17-OHP düzeylerinin 10 nmol/L (3,3 ng/ml)'nin altında olması iyi denetim, 10-40 nmol/L (3,3-13,3 ng/ml) arasında olması orta denetim ve 40 nmol/L (13,3 ng/ml) üzerinde olması kötü denetim olarak yorumlanmıştır[129]. Çalışmamızda; olguların vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin yaşlarına ve genetiklerine uygun olarak seyretmesi, boy uzama hızlarının yeterli olması, serum 17-OHP düzeyinin 10 nmol/L (3,3 ng/ml)'nin ve ACTH düzeyinin 71

pg/ml'nin altında olması iyi denetim ölçütleri olarak kullanıldı. Tüm ölçümlerde %70 oranında istenen değerleri sağlayan hastalar iyi denetim grubunda kabul edildi. Buna göre; olguların %52'si iyi metabolik kontrollü olarak değerlendirildi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; serum 17-OHP düzeyi ile değerlendirilen metabolik denetimlerin daha yüksek dozlarda steroid kullanımına yol açtığı vurgulanmakta ve metabolik denetim ölçütü olarak serum testosteron ve androstenedion düzeylerinin kullanılmasına dikkat çekilmektedir. Çalışmaya aldığımız vaka grubunda uzun süredir izlenen olgular olduğundan, biz bu çalışmada metabolik denetim ölçütü olarak serum ACTH ve 17-OHP düzeylerini kullandık.

Konjenital adrenal hiperplazi izleminde steroid dozunun iyi monitorizasyonu son derece önemlidir. Hastada doz fazlalığı söz konusu ise veya doz yetersizliğinde de erken pubertal bulguların kontrol altına alınamaması, somatik gelişimdeki hızlanmanın sürmesi ve buna bağlı epifiz kapanması nedeniyle ulaşılabilecek final boyun kısa kalması söz konusudur[6].

Bizim çalışmamızda hastalarımızın %52'si iyi metabolik kontrollü %48'i kötü metabolik kontrollüydü. Hastalarımızın KAH tiplerine göre metabolik kontrolleriyle boy ortalamaları incelendiğinde iyi metabolik kontrollü olan hastaların kötü metabolik kontrollü olanlardan daha iyi bir final boya ulaştıkları görülmüştür. İyi metabolik kontrollü hastaların final boy SD 0,11±0,51 SD, kötü metabolik kontrollü hastaların final boy SD -2,38±0,89 SD olarak bulunmuştur(p<0,05).

KAH'de erkek/kız oranının, diğer otozomal resesif hastalıklarda olduğu gibi 1/1 olduğu bilinmektedir. Tarama programlarına dayanarak yapılan bir çalışmada erkek/kız oranı 1,2/1 olarak bildirilmiştir[141]. Vaka çalışmalarına dayanarak yapılan araştırmalarda ise erkek/kız oranı; Thilen ve ark. tarafından 1/1,2 [142], Hauffa ve ark. tarafından 2/3 [80], Kandemir ve ark. tarafından 1/4 [143] olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise erkek/kız oranı yaklaşık olarak 1/4 bulundu. Erkek/kız oranının eşit olması beklenirken, grubumuzda erkekler tüm vakaların %21'iydi. Vaka çalışmalarında, erkeklerde KAH tanısının çok daha zor konulduğu görülmektedir. KAH'lı kız çocuklarında erken dönemde dış genital organlarda virilizasyon belirtileri oluşmakta bu nedenle kız çocukları erken dönemde hastaneye başvurmaktadırlar. Buna karşın erken dönemde virilizasyon bulguları gözlenmeyen veya hafif klinik bulgular gösteren erkek çocukları daha geç yaşlarda getirilmektedir. Tuz kaybettiren tipte ise, yenidoğan döneminde erkek çocukları virilizasyon bulguları belirgin olmadığından çoğu kez tanı konulamadan adrenal kriz nedeni ile

kaybedilmektedir. Çalışmamızda her ne kadar sınırlı sayıda vaka çalışması ise de erkek/kız oranının 1/4 olması, erkek olguların zor tanınması ve tuz kaybettiren tipte yenidoğan döneminde tanı alamadan kaybedildiklerini düşündürebilir.

Konjenital adrenal hiperplazi %90-95 oranında 21-hidroksilaz enzim eksikliğinden kaynaklanmaktadır. KAH'ın en sık görülen nedeni olan 21-hidroksilaz enzim eksikliğinin klasik ve non-klasik olmak üzere iki klinik tipi mevcuttur. Klasik 21-hidroksilaz eksikliğinin ise basit virilizan ve tuz kaybettiren olmak üzere iki ayrı alt tipi bulunmaktadır. Klasik 21-hidroksilaz eksikliği insidansı 1/10000-1/15000 canlı doğum olarak saptanmıştır. Klasik KAH taşıyıcılık sıklığı 1:60'tır. Klasik KAH vakalarının %75'ini tuz kaybettiren tip, %25'ini ise basit virilizan tip oluşturmaktadır. Non-klasik tipi yaygın olup beyaz ırkta genel olarak insidansı 1/1000 olarak bildirilmektedir[1-4, 7]. Non-klasik KAH'lı vakaların, tüm 21-hidroksilaz eksikliği olan olgular içindeki sıklığı değerlendirildiğinde; bu sıklığı Thilen ve ark. %4,6 [142], Hauffa ve ark. ile Kandemir ve ark. %6 [80, 143] olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda olguların %55'i klasik, %46'sı non-klasik KAH grubundaydı. Klasik KAH vakalarının da %56'sı tuz kaybettiren, %44'ü basit virilizan grupta yer aldı.

KAH tedavisinde en önemli nokta, ACTH sekresyonunun normale getirilerek adrenal androjenlerin aşırı sekresyonunun inhibe edilmesi ve adrenal bez tarafından sentezlenmeyen steroidlerin replasmanının yapılmasıdır[1-4, 8]. Bu nedenle kullanılan kortikosteroid dozu, adrenal androjenleri baskılayacak ve aynı zamanda uzun süreli tedavinin getireceği olumsuzlukları en düşük düzeyde tutabilecek doz aralığında olmalıdır. Ancak ideal tedavi dozunun ne olduğu, ideal dozun ayarlanabilmesinde kullanılacak metabolik ölçütlerin neler olacağı, iyi ve kötü metabolik denetimin hangi ölçütlere dayandırılması gerektiği hala tartışmalıdır [8]. Normalde fizyolojik ihtiyaç 6-7 mg/m²/gün hidrokortizon olmasına karşın KAH'lı vakalarda adrenal korteksten androjen yapımını baskılamak için 10-15 mg/m²/gün dozunda ve 3 dozda hidrokortizon tedavisinin verilmesi gerekmektedir [4, 7, 8]. Çalışmamızda yer alan tüm olguların ortalama HK dozu 11,91±5,12 mg/m²/g idi. Klasik KAH grubunda ortalama HK dozu 15,17±4,21 mg/m²/gün iken, non-klasik grupta 7,90±2,74 mg/m²/gün idi. Beklendiği üzere, non-klasik KAH grubunda ortalama HK dozu klasik KAH grubuna göre daha düşüktü. Tüm vakaların %69'u <15 mg/m²/g dozunda HK alırken, %31'i ≥15 mg/m²/g dozunda HK almaktaydı. Literatürde, çocuk ve adolesan hasta grubunda yapılan çalışmalarda kullanılan ortalama HK dozları; Cordeiro ve ark. tarafından 13,7 mg/m²/gün [144] Völkl ve ark. tarafından 14,8±4.76 mg/m²/gün [25] Zimmermann ve ark. tarafından 18,55±4.8 mg/m²/gün [49], Williams ve ark. tarafından klasik KAH grubunda 13,9

mg/m²/gün ve non-klasik KAH grubunda 8,2 mg/m²/gün[145] ,Aycan ve ark. tarafından yapılan çalışmada 19.7±2.9 mg/m²/gün[146] olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda hesaplanan ortalama HK dozları literatür ile uyumlu, bazı çalışmalara göre ise düşük bulunmuştur.

Tedavi dozunda, uzun süreli kullanılan steroid tedavisinin büyümeyi olumsuz etkilediği bilinmektedir[6]. Konjenital adrenal hiperplazi tedavisinde fizyolojik dozu aşan iyi denetlenmemiş glukokortikoid kullanımı gerek büyüme hormonu/IGF-1 eksenindeki, gerekse kemik kartilajındaki olumsuz etkileri ile büyüme sürecini bozduğundan steroid dozunun iyi denetimi büyük önem taşımaktadır [147-150]. Sarafoglou ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Minnessota'da 1955-2012 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen 104 hastanın hidrokortizon dozunun tahmini erişkin boyla negatif ilişkisi olduğu, her mg/m²/gün artışta final boydan 0,37cm azalma olduğunu saptamışlardır[151]. Bonfig ve arkadaşlarının Munich de 92 hastayla retrospektif olarak yaptıkları çalışmada klasik adrenal hiperplazili hastaların final boyunu en uygun değere getirmek için hidrokortizon dozunun puberte boyunca 17 mg/m²/gün'ü aşmaması gerektiğini vurgulamışlardır.[90]Bizim çalışmamızda da hidrokortizon dozu ve hedef boy bağımsız değişkenlerinin final boya etkisi doğrusal regresyon analiziyle incelenmiş, hedef boy değişkenin istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) ve pozitif olarak final boyu etkilediği görülmüştür. Hidrokortizon dozunun ise etkisi negatif görülmekle birlikte bu etki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 14: 2001-2009 yılları arasında yapılan uluslararası çalışmalardaki KAH final boy ortalamaları

Yazar (referans)	Yeri	Yıl	Sayı	Ortalama final sds
Meta-analiz	Çeşitli	2001	561	-1.37 (-1.57 K; -1.24 E)
Eugster ve ark.[120]	ABD	2001	23	-1.03
Hargitai ve ark.[84]	Avrupa	2001	124	-1.55 E; -1.25 K
Cabrera ve ark.[152]	ABD	2001	30	-1.65 M
Manoli ve ark.[85]	Yunanistan	2002	48	-0.57 M (TK); -0.61 F (TK); -1.05 M (BV); -1.4 E (BV); +0.3 E(NK)
Muirhead ve ark.[81]	Kanada	2002	54	-1.4 E; -1.1 K
Van der Kamp ve ark.[86]	Hollanda	2002	53	-1.27 E (TK); -1.25 K (TK); -1.51 E (BV); -0.96 K (BV)
Pinto ve ark.[153]	Fransa	2003	27	-2.0 (TK, BV); -1.2 (NK)
Balsamo ve ark.[79]	İtalya	2003	55	-0.95 (TK); -1.36 (BV); -0.85 (NK)
Brunelli ve ark.[154]	İtalya	2003	93	-1.3 (TK); -1.8 (BV); -1.7 (NK)
Grigorescu-Sido ve ark [155]	Romanya	2003	17	-1.49
Tung ve ark.[156]	Tayvan	2005	44	-1.4 E; -1.2 K
Lemos-Marini ve ark. [157]	Brazilya	2005	27	-1.57
Aycan ve ark.[158]	Türkiye	2006	5	-1.77
Sciannamblo ve ark [159].	İtalya	2006	30	-1.71 E; -1.06 K
Bonfig ve ark.[89]	Almanya	2007	125	-1.0 E (TK); -0.8 K (TK); -1.4 E (BV); -1.3 K (BV)
Chakhtoura ve ark.[160]	Fransa	2008	38	-0.94 (-1.35 E; -0.80 K)
Hoepff ner ve ark.[161]	Almanya	2008	39	-1.2 ^a *; +0.1 ^b *
Aycan ve ark[146]	Türkiye	2009	24	-1.0±1.1 (K), -1.2±1.0(E)

FH = final boy; SDS = standart deviasyon skoru; E = erkek ; K = kız ; TK= tuz kaybettiren ; BV = basit virilizan; NK = non-klasik; ^a 1975ten önce doğanlar (n = 13); ^b1975 -1986 arasında doğanlar (n = 26); *value is corrected FH SDS (or FH SDS—target height SDS).

Hargitai ve arkadaşlarının 2001 yılında Avrupa’da 124 KAH’lı olguyla yapmış oldukları çalışma da erkek hastaların boy SD -1,55 SD, kızlarınkini ise 1,25 SD olarak saptamışlardır[84]. Ülkemizden Aycan ve ark. tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada ortalama hidrokortizon dozu 17.64 ± 3.60 mg/m²/gün, ortalama boy SD -1,77 SD [158], 2009 yılında yaptıkları çalışmada ise kızlarda final boy ve final boy SD 152.2 ± 7.2 cm ve -1.0 $\pm$ 1.1 SD, erkeklerde 163.1 ± 6.6 cm ve -1.2 $\pm$ 1.0 SD ve hastaların almakta oldukları hidrokortizon doz ortalaması 19.7 ± 2.9 mg/m²/gün olarak saptanmıştır [146]. Bu çalışmada olguların %79,1’inin hedef boylarını yakalayamadıkları, olguların %54’ünde obezite geliştiği bildirilmiştir. Her ne kadar hidrokortizon dozu ile final boylar arasında korelasyon bulunamasa da araştırmacılar final boyların bu kadar yüksek oranda hedef boylarına ulaşamamaları ve obezite gelişmesini kullandıkları hidrokortizon dozunun fazlalığına bağlamış ve daha düşük dozların kullanılması gerektiği önerisini getirmişlerdir. Bu çalışma sonucu getirilen öneri araştırmacıların klinik pratiğine dönüşmüş ve KAH hastalarına daha düşük doz tedavisi tercih etmişlerdir. Nitekim bu tez çalışmamız bu tercihin sonuçlarını içermektedir. Şu an gerçekleştirdiğimiz çalışmada önceki final boy sonuçlarından daha iyi boylar olduğu görülmüştür. Önceki çalışmadaki klasik KAH’lı kızların final boyları $152,2 \pm 6,2$ cm iken şimdi $155,5 \pm 6,2$ cm, erkeklerin ki $163,1 \pm 6,6$ cm iken şimdiki $161,5 \pm 9,9$ cm olarak bulunmuş ve özellikle kızların 3-5 cm daha fazla uzadıkları görülmüştür. Dahası önceki çalışmada olguların yalnızca %20’si genetik boy potansiyeline ulaşırken bizim çalışmamızda klasik KAH’lı 16 olgunun 11’i (%68.75) genetik boy potansiyellerine ulaşmışlardır. Ayrıca bizim çalışmamızda obezite gelişme oranı bu çalışmanın çok altındadır. Bütün bunlar hidrokortizon doz fazlalığının final boyu olumsuz etkilediğinin gerçek kanıtlarıdır ve bugünkü çalışmada kullandığımız daha düşük hidrokortizon dozları hastalarımızın daha iyi bir final boy a erişmelerinde en önemli faktörlerden birisidir. Bizim çalışmamızda ise ülkemizde yine aynı genetik standartlarda 8 sene sonra ortalama hidrokortizon dozu $11,91 \pm 5,12$ mg/m²/gün, kızlarda final boy $155,7 \pm 6,81$ cm, erkeklerde $160,7 \pm 9,09$ cm olarak saptandı. Kızların final boy SD ortalaması -1,56 $\pm$ 1,53 SD, erkeklerde ise -2,28 $\pm$ 1,33 SD olarak saptandı.

Çalışmamızda klasik KAH’lı hastalarımızın sadece 4’ü (%25) hedef boyunun altında kalmıştır. Bu hastalarımızın 4’ü basit virilizan, 3’ü ise tuz kaybettiren tip KAH tanılıydı. Basit virilizan tip KAH olgusu (MK) 0,5 yaşında tanı almış olup 17 mg/m² /gün gibi yüksek dozlardan hidrokortizon tedavisi almaktaydı. İkinci olgu (ÖB), yenidoğan döneminde tanı almış tuz kaybettiren tip KAH olgusu; $15,3$ mg/ m²/gün dozunda hidrokortizon almaktaydı.

Bu hasta tedaviye uyumsuz ve kötü metabolik kontrollüydü. 11 yaşında epifizleri kapanmış ve hedef boyuna ulaşamamıştı. Üçüncü hasta (TH) yenidoğan döneminde tanı almış tuz kaybettiren tip KAH vakası olup 12,2 mg/ m²/gün'den hidrokortizon almaktaydı. 16 yaşında final boya ulaşan olgunun VKİ'nin 24 olması steroid doz fazlalığına bağlı olarak final boyunun kısa kalmış olabileceğini düşündürdü.

Non-klasik KAH'lı 13 olgunun yalnızca 3'ü (%23) hedef boyuna ulaşamamıştı. Hedef boyuna ulaşamayan olgular değerlendirildiğinde; birinci olgu (FT) 15 yaşında tanı aldığı zaman epifizleri kapalı olup final boydaydı. İkinci olgu (DY) 7 yaşında tanı alan ve 13,5 mg/ m²/gün gibi yüksek doz hidrokortizon tedavisine gereksinim duyan ve tanıda kemik yaşı ileri olması nedeniyle 13,5 yaşında final boya ulaşmıştı. Son olgunun (FA) ise 10 yaşında tanı aldığı 5,1 mg/ m²/gün hidrokortizon tedavisi ile iyi metabolik kontrolde bir vaka olduğu ve 15 yaşında final boya ulaştığı görüldü. Bu olgunun final boyu 157 cm olup hedef boyunun altında olmasına rağmen ülkenin standartlarına göre -2SD altında değildi.

Hargitai ve arkadaşlarının çok merkezli bir çalışmasında 598 KAH'lı olgunun 341'i doğumdan final boya ulaşmaya kadar longitudinal olarak izlenmiştir[84]. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre tüm olguların final boylarının hem ülke referanslarına, hem de hedef boylarına göre kısa kaldığı saptanmıştır. Longitudinal izlemde basit virilize formların erken çocukluk çağındaki, kendi cins ve yaş gruplarına göre daha uzun olduğu, tuz kaybettiren formların ise 0-3 yaşta büyümelerinin yetersiz olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada basit virilize formdaki boyun erken çocukluk döneminde uzun tarafta olmasını, geç tanı almak, kemik yaşı ileriliği ile açıklamışlar, tuz yitiren formda daha erken tanı ve yüksek dozda steroid kullanımının büyümeyi olumsuz etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir. Tedavideki gecikmelerde ilerlemiş kemik yaşı, boy prognozunu olumsuz etkileyen bir diğer faktör olarak dikkate alınmalıdır. Geç tanıda kemik yaşı ilerlemesi, erken tanıda ise iyi monitorizasyon olmadığında steroid yüklenmesi aynı olumsuz etkiyi göstermektedir. Hargitai ve arkadaşlarının erken tanı alan olgularda boy kısalığının daha fazla görüldüğü yorumu özellikle süt çocukluğu döneminde steroid dozu bakımından iyi monitorize edilmediğini düşündürmektedir. Erken tanı ve tedaviden çok steroid doz yüklenmesinin vurgulanması çok daha önemli görülmektedir. Nitekim bu çalışmada her iki grubun da final boylarının genetiğinden kısa kaldığı gözlenmiştir. Finalde erkeklerin hedef boylarından 9 cm, kızlarınsa 5-6 cm daha kısa kaldığı gösterilmiştir. İzlemde kemik yaşı/takvim yaşı oranının basit virilize tipte daha fazla (ky/ty:2.17 yıl) olmakla birlikte her iki tipte de yüksek olarak bildirilmiştir [84].

New ve arkadaşları hidrokortizon tedavisi alan ($10\text{-}50\text{mg/ m}^2\text{/gün}$) 47 KAH'lı olgunun tümünün final boylarının genetik potansiyellerinin altında kaldığını göstermişlerdir. Bu olguların final boy sapmaları iyi denetim grubunda kötü denetim grubuna göre daha iyi olsa da iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır[140].

Cordeiro ve arkadaşlarının 21-hidroksilaz eksikliği olan 31 olguyla yapmış oldukları çalışmada ortalama hidrokortizon dozu $13,7\text{ mg/ m}^2\text{/gün}$ ($10,9\text{-}40\text{ mg/m}^2\text{/gün}$) olarak bulmuşlar ve bu hastaların final boy $SD -2,13\pm 1,11\text{ SD}$ olarak saptanmış, final boy, cinsiyet, KAH'nin klinik forumu ve hormon kontrolü arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Final boy ve hidrokortizon dozu arasında anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır [144].

Erken başlayan glukokortikoid tedavisi $20\text{ mg/ m}^2\text{/gün}$ 'den daha yüksek dozlarda büyümeyi olumsuz etkileyebilmektedir[118]. Randomize prospektif bir çalışmada $15\text{ mg/ m}^2\text{/gün}$ hidrokortizon kullananlarda, $25\text{ mg/m}^2\text{/gün}$ hidrokortizon kullananlara göre büyümedeki olumsuz etkilenme daha az olmaktadır[162]. Knorr ve arkadaşları 97 KAH'lı olguda $30\text{ mg/ m}^2\text{/gün}$ 'den daha düşük dozlarda hidrokortizon alanlarda final boy erkeklerde 175 cm , kızlarda 159 cm bulurken, $30\text{ mg/ m}^2\text{/gün}$ 'den yüksek doz alanlarda ise erkeklerde 164 cm , kızlarda 154 cm bildirmişlerdir. Genetik hedef boyaya ulaşabilme düşük dozlarda daha iyi olmuştur. Bu çalışmada da diğerlerine benzer şekilde final boyda basit virilize form ile tuz kaybeden form arasında farklılık saptanmamıştır[163].

Bütün bu çalışmaların ortak sonucu KAH'de boy uzamasını etkileyen en önemli faktörün steroid tedavisindeki yüksek dozlar olduğudur. Girgis ve arkadaşlarının 32 KAH'lı hastada $10\text{-}15\text{ mg/ m}^2\text{/gün}$ hidrokortizon tedavisi ile en az 4 yıllık izlem sonunda boy kısalığı gelişmediğini bildirmeleri bu görüşü desteklemektedir[129].

Çalışmamızda saptanan hidrokortizon doz ortalaması, literatürde yer alan çalışmaların bir kısmıyla benzer sonuçlar elde edilirken, bir kısım çalışmalara oranla düşük bulunmuştur. KAH hastalarında geç tanı alınması, uygunsuz doz artımı yapılması, metabolik kontrolün kötü olması final boyun hedef boyaya göre kısa kalmasına en çok neden olan faktörlerdir. Bu nedenle KAH hastalarında optimal final boy için hidrokortizon dozunun $10\text{-}15\text{ mg/ m}^2\text{/gün}$ aralığında verilmesi ve düzenli kontrollerle iyi metabolik kontrol sağlanması gerekmektedir. Yaptığımız çalışmada final boyu negatif etkileyen faktörler KAH tipi, metabolik kontrolün kötü olması, hidrokortizon dozunun düşük veya yüksek tutulması idi. Metabolik kontrolü kötü olan hastalarda epifizlerin erken kapanarak kısa final boyaya erişme riskinin artmış olması nedeni ile hastaların 3-4 ayda bir kontrole çağırılması; bu kontrollerde

vücut ağırlığı, boy ve boy uzama hızı açısından değerlendirilmesi, 17-OHP, ACTH, serum elektrolitleri, renin tetkiklerinin alınması ve sonuçlara göre HK dozu ayarlaması yapılması önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak KAH'ta; gerek yetersiz tedavi ile oluşan hiperandrojenizm, gerekse yüksek doz glukokortikoid tedavisi, final boyun kısa olmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle; KAH tarama programlarıyla KAH'ın erken tanınması, uygun dozlarda glukokortikoid tedavi verilmesi (10-15 mg/ m²/gün) ve metabolik kontrol takibi açısından hastalar belirli aralıklarla ile değerlendirilmelidir. Yaptığımız çalışmada da en iyi final boy ortalamasının hidrokortizon dozu 10-15 mg/ m²/gün kullanılan grupta saptanmıştır. 5-10 mg/ m²/gün kullanımda androjenlerin yeteri kadar baskılanamadığı ve epifizlerin erken kapandığı, >15 mg/ m²/gün kullanılan olgularda da glukokortikoid doz fazlalığı nedeniyle final boyun kısa kaldığı düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç-1: Konjenital adrenal hiperplazi tanılı 29 olgunun %79'u genotipik kız, %21'i genotipik erkek idi. E/K oranı 1 /3,8 olarak tespit edildi. KAH'ın otozomal resesif olarak kalıtılması nedeni ile E/K oranının 1/1 olması beklenirken, erkek olgular fizik muayene bulgularının belirgin olmaması nedeni ile yenidoğan döneminde KAH tanısı alamadan adrenal kriz sebebi ile kaybedilmektedir.

Öneri-1: Erkek hastaların adrenal kriz nedeni ile ölmesini engelleyebilmek için yenidoğan döneminde dikkatli bir genital muayene yapılmalıdır. Dış genital muayene “erkek” dominant olduğunda nonpalpabl gonad olması KAH tanısını akla getirmelidir. Bu olguların kaçırılmayacağı ideal durum ise yenidoğan tarama programının başlatılmasıdır. Ülkemizde bir pilot çalışma yapılması planlanmaktadır.

Sonuç-2: Çalışmamızda yer alan 29 hastanın 16'sı (%55) klasik KAH nedeni ile izlenmekteydi. Bu 16 hastanın 8'i yenidoğan döneminde KAH tanısı aldı. Böylece klasik KAH hastalarının %50'si hidrokortizon tedavisi başlanması açısından hayati önem taşıyan yenidoğan döneminde tanı almış oldu. Ancak klasik KAH hastalarının %50'si de yenidoğan dönemi içerisinde tanı alamadı.

Öneri-2: Tanı alma yaşının erken çekilmesi ve tedavide geç kalınmaması için; tarama programına 17-OHP ölçümü dahil edilmeli, aile öyküsü olan olgularda prenatal tanı imkanları kullanılmalı ve tüm yenidoğanlara dikkatli genital muayene yapılmalıdır.

Sonuç-3: Konjenital adrenal hiperplazili olgularımızda ortalama günlük $11,91 \pm 5,12$ mg/m2 hidrokortizon ya da eşdeğeri kullanımı ile patolojik boy kısalığının gelişmediği gözlenmiştir. Olgularımızda uygulanan steroid dozunun ve izlem kriterlerinin doz aşımına yol açmayacak düzeyde olduğu görülmüştür. Bu nedenle patolojik boy kısalığının oluşmaması bakımından steroid tedavisindeki olguların boy gelişimlerinin longitudinal izlenmesinin ve metabolik denetimin yakından takibinin patolojik kısalığı önlemede etkili olduğu saptanmıştır. Olguların boy gelişimlerinin genetik boy potansiyeline uyumu beklendiği değerlerde bulunmuştur (genetiğe göre düzeltilmiş boy sapması: $-0,66 \pm 1,1$ SDS)

Öneri-3: Steroid tedavisi alan KAH'lı olgular sürekli izlenmeli ve büyüme eğrileri çıkartılmalıdır. Patolojik kısalık gelişmemesine özen gösterilmeli ve özellikle yetişkin final

boy prognozunun daha iyi olabilmesi için tüm olguların vizitlerinde denetim parametreleri sağlanmaya çalışılmalıdır.

Sonuç-4: Çalışmamızda yer alan olgularımızın 15'i (%52) iyi, 14'ü(%48) kötü metabolik kontrollü idi. Hastaların hedef boyuna uygun final boya erişimindeki en önemli parametrelerden birisi de metabolik kontrolün iyi olmasıdır. Metabolik kontrolün sağlanmasında hasta uyumu, sosyoekonomik düzey düşüklüğü sonucu kontrol vizitlerinin aksaması gibi sorunlar kliniğimizde sıkça yaşanmaktadır.

Öneri-4: Konjenital adrenal hiperplazili hastaların 3-6 ay aralarla boy, vücut ağırlığı ölçümleri ve metabolik kontrol tetkikleri yapılmalı ve ilaç dozu bu parametreler doğrultusunda gerekli ise revize edilmelidir.

Sonuç-5: Çalışmamızda hidrokortizon dozu arttıkça VKİ artışı olduğu görülmüştür. 5-10 mg/m²/gün arasında hidrokortizon tedavisi alan olgularda VKİ 23,7 ±3,77 kg/m² iken 10-15 mg /m²/gün doz arasında tedavi alan olguların VKİ ortalaması 25,3±4,8 kg/m² olarak saptanmıştır.

Sonuç-6: Çalışmamızda Klasik KAH'lı olgularımızın final boy ortalaması 157,35±7,76 cm, non klasik KAH'lı olgularımızın final boy ortalaması ise 156,01±7,28 cm olarak hesaplandı. Klasik olgularımızdan basit virilizan KAH'lı olgularımızın final boy ortalaması 161,90±8,09 cm, tuz kaybettiren olgularımızın 153,81±5,61 cm olarak saptandı. Final boyun hedef boya uygun olmasındaki etkili faktörler; yenidoğan döneminde tanı almış olması, metabolik kontrolün iyi olması, hidrokortizon dozunun 10-15 mg/m²/gün arasında olması olarak saptanmıştır.

Sonuç-7: Konjenital adrenal hiperplazi otozomal resesif geçiş göstermektedir. Türkiye gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde öyküde özellikle akrabalık sorgulanmalı ve ailede konjenital adrenal hiperplazi öyküsü olan tüm olgular intrauterin dönemden itibaren dikkatle incelenmelidir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hastalarda steroid dozunun fazla yada yetersiz olması final boyda kısalığa neden olabilmektedir. Bununla birlikte KAH'lı hastalarda final boyun kısa kalmasında birçok faktör rol almaktadır. Bu çalışmada; 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH'lı olgularda final boyun değerlendirilmesi ve etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Olgular ve Metod: Çalışmaya, 21-hidroksilaz eksikliği nedeniyle takip edilen 16 klasik (8'i tuz kaybettiren-8'i basit virilizan) ve 13 non-klasik tip olmak üzere toplam 29 KAH'lı hasta alındı. Olgular, tanı ve izlemdeki antropometrik, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek iyi ve kötü metabolik kontrollü olarak ayrıldı. Aldıkları tedavi dozları ve pubertal evreleri kaydedildi. Çalışmanın yapıldığı dönemde tüm hastalardan 8 saatlik açlığı takiben sabah 08.00'de, 17-OH progesteron, ACTH, androstenedion, DHEAS, testosteron, 21-OH için gen analizi ve tuz kaybettiren tiplerde plazma renin düzeyi için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Olgularımızın 23'ü kız (%79), 6'sı erkek (%21) olup 9'u yenidoğan döneminde tanı almıştı. Ortalama hidrokortizon dozları tüm olgularda $11,91 \pm 5,12$ mg/m²/gün, klasik KAH grubunda $15,17 \pm 4,21$ mg/m²/gün, basit virilizan KAH'lı olgularda $14,43 \pm 3,50$ mg/m²/gün, tuz kaybettiren tipte $15,74 \pm 4,83$ mg/m²/gün ve non-klasik KAH'lı olgularımızda ise $7,90 \pm 2,74$ mg/m²/gün olarak saptandı. Final boy ortalaması tüm olgularda $156,75 \pm 7,44$ cm, klasik tip KAH'lı olgularda $157,35 \pm 7,76$ cm, basit virilizan olgularda $161,90 \pm 8,09$ cm, tuz kaybettiren olgularda $153,81 \pm 5,61$ cm, non-klasik olgular ise $156,01 \pm 7,28$ cm olarak saptandı. Klasik tip KAH olgularının final boy SD $-1,76 \pm 1,37$ SD, non-klasik KAH olgularınca final boy SD $-1,65 \pm 1,69$ SD olarak saptandı. Olguların hedef boylarına ulaşma yüzdeleri klasik KAH'da %75, non-klasik KAH'da %77 idi. Olgularımızın 15'i (%52) iyi metabolik kontrollü, 14'ü (%48) ise kötü metabolik kontrollüydü. Final boya etki eden faktörler değerlendirildiğinde; hidrokortizon dozu ile final boy arasında korelasyon bulunmamasına rağmen en iyi final boya 10-15 mg/m²/gün aralığında hidrokortizon kullanıldığında ulaşıldığı saptandı. Ayrıca yenidoğan döneminde tanı alması, metabolik kontrolün iyi olması ve hedef boyun uzun olması final boyu olumlu etkileyen diğer faktörlerdi.

Sonuç: Bu çalışmada 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH'lı hastaların yaklaşık %80'inin final boylarını olumlu etkileyen faktörlerin; uygun hidrokortizon dozu, iyi

metabolik kontrolde olması ve hedef boyunun uzun olmasıydı. Günde 10-15 mg/m² kullanılan hidrokortizonun optimal final boy içinde en ideal doz olduğu sonucuna varıldı.



8. KAYNAKLAR

1. New, M.I., et al., *An update of congenital adrenal hyperplasia*. Recent Prog Horm Res, 2013. **37**: p. 105-181.
2. Charmandari, E. and G.P. Chrousos, *Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. **1083**(1): p. 37-53.
3. Speiser, P.W., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(9): p. 4133-4160.
4. Riepe, F.G. and W.G. Sippell, *Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2007. **8**(4): p. 349-363.
5. Levine, L.S., *Congenital adrenal hyperplasia*. Pediatr Rev, 2000. **21**(5): p. 159-70; quiz 171.
6. White, P.C. and P.W. Speiser, *Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency 1*. Endocrine reviews, 2000. **21**(3): p. 245-291.
7. Merke, D.P. and S.R. Bornstein, *Congenital adrenal hyperplasia*. The Lancet, 2005. **365**(9477): p. 2125-2136.
8. *Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(9): p. 4048-53.
9. Merke, D. and M. Kabbani, *Congenital adrenal hyperplasia*. Paediatric drugs, 2001. **3**(8): p. 599-611.
10. Newfield, R.S. and M.I. New, *21 - hydroxylase deficiency*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1997. **816**(1): p. 219-229.
11. Speiser, P.W. and P.C. White, *Congenital adrenal hyperplasia*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(8): p. 776-788.
12. Muthusamy, K., et al., *Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(9): p. 4161-4172.

13. Jääskeläinen, J. and R. Voutilainen, *Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21 - hydroxylase deficiency*. Clinical endocrinology, 1996. **45**(6): p. 707-713.
14. Hagenfeldt, K., et al., *Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy*. European Journal of Endocrinology, 2000. **143**(5): p. 667-671.
15. Paganini, C., et al., *Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia*. Hormone Research in Paediatrics, 2001. **54**(4): p. 164-168.
16. Mora, S., et al., *Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia*. Bone, 1996. **18**(4): p. 337-340.
17. Cornean, R.E., P.C. Hindmarsh, and C.G. Brook, *Obesity in 21-hydroxylase deficient patients*. Archives of Disease in Childhood, 1998. **78**(3): p. 261-263.
18. Helleday, J., et al., *Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1993. **76**(4): p. 933-936.
19. Kemink, S., et al., *Body composition determined by six different methods in women bilaterally adrenalectomized for treatment of Cushing's disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(11): p. 3991-3999.
20. Cetinkaya, S. and C. Kara, *The effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in children with congenital adrenal hyperplasia*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011. **24**(5-6): p. 265-9.
21. Aycan, Z., et al., *Prevalence and long - term follow - up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia*. Clinical endocrinology, 2013. **78**(5): p. 667-672.
22. Christiansen, P., C. Mølgaard, and J. Müller, *Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Hormone Research in Paediatrics, 2004. **61**(3): p. 133-136.
23. Paula, F., et al., *Androgen-related effects on peripheral glucose metabolism in women with congenital adrenal hyperplasia*. Hormone and metabolic research, 1994. **26**(11): p. 552-556.
24. Bachelot, A., et al., *Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Horm Res, 2007. **67**(6): p. 268-76.

25. Volkl, T.M., et al., *Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Pediatrics, 2006. **117**(1): p. e98-105.
26. Charmandari, E., et al., *Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(5): p. 2114-2120.
27. Völkl, T.M., et al., *Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(12): p. 4888-4895.
28. Mesiano, S. and R.B. Jaffe, *Developmental and Functional Biology of the Primate Fetal Adrenal Cortex 1*. Endocrine reviews, 1997. **18**(3): p. 378-403.
29. Langlois, D., J.Y. Li, and J.M. Saez, *Development and function of the human fetal adrenal cortex*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002. **15 Suppl 5**: p. 1311-22.
30. New MI, R.R., *The adrenal cortex and its disorders*. Sperling MA, ed. Pediatric Endocrinology. WB Saunders, 2008: p. 444-511.
31. Migeon, C.J. and R. Lanes, *Adrenal cortex: hypo-and hyperfunction*. Pediatric endocrinology, 2007. **8**: p. 214.
32. Stocco, D.M. and B.J. Clark, *Regulation of the Acute Production of Steroids in Steroidogenic Cells**. Endocrine reviews, 1996. **17**(3): p. 221-244.
33. New MI, G.L., Speiser PW, *Update on congenital adrenal hyperplasia from Pediatric Endocrinology*. third edition Ed by Lifshitz F. New York. Marcel Dekker 1996: p. 305-16.
34. W.L., M., *The adrenal cortex*. Pediatric Endocrinology, 2002. **2nd edition**: p. 385-438.
35. N.M., K., *The adrenal glands*. Textbook of Endocrine Physiology, 2000. **4 th edition**: p. 328-356.
36. Merke, D.P., et al., *Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Annals of internal medicine, 2002. **136**(4): p. 320-334.
37. Merke, D.P. and G.B. Cutler, *New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2001. **30**(1): p. 121-135.

38. Rainey, W.E. and P. White, *Functional adrenal zonation and regulation of aldosterone biosynthesis*. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 1998. **5**(3): p. 175-182.
39. Hughes, I.A., *Congenital adrenal hyperplasia—a continuum of disorders*. The Lancet, 1998. **352**(9130): p. 752-754.
40. Krone, N., et al., *Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(3): p. 1059-1065.
41. Speiser, P.W., et al., *Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Journal of Clinical Investigation, 1992. **90**(2): p. 584.
42. Tusie-Luna, M., P. Traktman, and P. White, *Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus*. Journal of Biological Chemistry, 1990. **265**(34): p. 20916-20922.
43. White, P.C., M.I. New, and B. Dupont, *HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1984. **81**(23): p. 7505-7509.
44. Tusie-Luna, M.-T., et al., *A Mutation (Pro-30 to Leu) in CYP 21 Represents a Potential Nonclassic Steroid 21-Hydroxylase Deficiency Allele*. Molecular Endocrinology, 1991. **5**(5): p. 685-692.
45. Merke, D.P., et al., *Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(19): p. 1362-1368.
46. Pang, S. and M.K. Shook, *Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia*. Current opinion in pediatrics, 1997. **9**(4): p. 419-423.
47. Mathews, G.A., et al., *Personality and congenital adrenal hyperplasia: possible effects of prenatal androgen exposure*. Hormones and behavior, 2009. **55**(2): p. 285-291.
48. Lightner, E.S. and L.S. Levine, *The adrenal incidentaloma: a pediatric perspective*. American Journal of Diseases of Children, 1993. **147**(12): p. 1274-1276.
49. Ambroziak, U., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency—management in adults*. Endokrynol Pol, 2010. **61**(1): p. 142-155.

50. NEW, M.I., et al., *Genotyping Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: Hormonal Reference Data**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1983. **57**(2): p. 320-326.
51. ZERAH, M., S. PANG, and M.I. NEW, *Morning Salivary 17-Hydroxyprogesterone Is a Useful Screening Test for Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987. **65**(2): p. 227-232.
52. PANG, S., et al., *Microfilter paper method for 17 α -hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1977. **45**(5): p. 1003-1008.
53. Balsamo, A., et al., *Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995*. Pediatrics, 1996. **98**(3): p. 362-367.
54. Therrell, B.L., et al., *Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia*. Pediatrics, 1998. **101**(4): p. 583-590.
55. Endocrinology, W.G.o.N.S.o.t.E.S.f.P., *Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Hormone research, 2001. **55**(4): p. 201.
56. Therrell, B.L., *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(1): p. 15-30.
57. Van der Kamp, H.J., et al., *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands*. Pediatrics, 2001. **108**(6): p. 1320-4.
58. Allen, D.B., et al., *Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels*. The Journal of pediatrics, 1997. **130**(1): p. 128-133.
59. Dolzan, V., et al., *Adrenal 21-hydroxylase gene mutations in Slovenian hyperandrogenic women: evaluation of corticotrophin stimulation and HLA polymorphisms in screening for carrier status*. European journal of endocrinology, 1999. **141**(2): p. 132-139.
60. Pescovitz, O.H. and E.A. Eugster, *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management*. 2004: Lippincott Williams & Wilkins.
61. Speiser, P.W., *Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2001. **30**(1): p. 31-59.

62. White, P.C., *Congenital adrenal hyperplasias*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2001. **15**(1): p. 17-41.
63. Witchel, S.F. and R. Azziz, *Nonclassic congenital adrenal hyperplasia*. Int J Pediatr Endocrinol, 2010. **2010**: p. 625105.
64. New, M.I., et al., *Genotype–phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. **110**(7): p. 2611-2616.
65. Torres, N., et al., *Phenotype and genotype correlation of the microconversion from the CYP21A1P to the CYP21A2 gene in congenital adrenal hyperplasia*. Brazilian journal of medical and biological research, 2003. **36**(10): p. 1311-1318.
66. Ferenczi, A., et al., *Screening for Mutations of 21-Hydroxylase Gene in Hungarian Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia 1*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(7): p. 2369-2372.
67. Keegan, C.E. and A.A. Killeen, *An overview of molecular diagnosis of steroid 21-hydroxylase deficiency*. The Journal of Molecular Diagnostics, 2001. **3**(2): p. 49-54.
68. White, P.C., *Congenital adrenal hyperplasias*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **15**(1): p. 17-41.
69. Speiser, P.W., et al., *First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(4): p. 838-48.
70. Mercado, A.B., et al., *Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995. **80**(7): p. 2014-2020.
71. New, M.I., *Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: the United States experience*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2001. **30**(1): p. 1-13.
72. Forest, M.G., M. David, and Y. Morel, *Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency*. J Steroid Biochem Mol Biol, 1993. **45**(1-3): p. 75-82.
73. Lajic, S., et al., *Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): p. 3872-80.
74. New, M.I., et al., *Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(12): p. 5651-7.

75. White, P.C., T. Mune, and A.K. Agarwal, *11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess*. Endocr Rev, 1997. **18**(1): p. 135-56.
76. Charmandari, E., et al., *Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. J Endocrinol, 2001. **169**(1): p. 65-70.
77. Hochberg, Z. and r. ev, *Mechanisms of steroid impairment of growth*. Hormone Research in Paediatrics, 2002. **58**(Suppl. 1): p. 33-38.
78. Borges, M.H., et al., *IGF-I levels rise and GH responses to GHRH decrease during long-term prednisone treatment in man*. J Endocrinol Invest, 1999. **22**(1): p. 12-7.
79. Balsamo, A., et al., *CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): p. 5680-8.
80. Hauffa, B.P., A. Winter, and H. Stolecke, *Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency*. Klin Padiatr, 1997. **209**(2): p. 71-7.
81. Muirhead, S., et al., *Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia*. The Journal of pediatrics, 2002. **141**(2): p. 247-252.
82. Einaudi, S., et al., *Auxological and biochemical parameters in assessing treatment of infants and toddlers with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. The Journal of pediatric endocrinology, 1992. **6**(2): p. 173-178.
83. Nebesio, T.D. and E.A. Eugster, *Growth and reproductive outcomes in congenital adrenal hyperplasia*. International journal of pediatric endocrinology, 2010. **2010**(1): p. 1.
84. Hargitai, G., et al., *Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study*. Horm Res, 2001. **55**(4): p. 161-71.
85. Manoli, I., et al., *Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome*. Clinical Endocrinology, 2002. **57**(5): p. 669-676.
86. Van der Kamp, H., et al., *Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients*. Archives of disease in childhood, 2002. **87**(2): p. 139-144.

87. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre) puberty*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(8): p. 3525-3530.
88. Frisch, H., et al., *Congenital adrenal hyperplasia: lessons from a multinational study*. Hormone Research in Paediatrics, 2002. **57**(Suppl. 2): p. 95-101.
89. Bonfig, W., et al., *Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(5): p. 1635-1639.
90. Bonfig, W., et al., *Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(10): p. 3882-3888.
91. Lima, L., et al., *Glucocorticoids may inhibit growth hormone release by enhancing beta-adrenergic responsiveness in hypothalamic somatostatin neurons*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1993. **76**(2): p. 439-444.
92. Devesa, J., et al., *Regulation of hypothalamic somatostatin by glucocorticoids*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 1995. **53**(1): p. 277-282.
93. Charmandari, E., et al., *Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness*. Arch Dis Child, 2001. **85**(1): p. 26-8.
94. Rosler, A., et al., *The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 1977. **45**(3): p. 500-12.
95. Merke, D.P., et al., *Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1114-20.
96. Laue, L., et al., *A preliminary study of flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(10): p. 3535-9.
97. Bornstein, S.R., et al., *Chronic effects of a nonpeptide corticotropin-releasing hormone type I receptor antagonist on pituitary-adrenal function, body weight, and metabolic regulation*. Endocrinology, 1998. **139**(4): p. 1546-55.
98. Bryan, S.M., J.W. Honour, and P.C. Hindmarsh, *Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia*

- using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(9): p. 3477-80.
99. Merza, Z., et al., *Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. **65**(1): p. 45-50.
 100. Verma, S., et al., *A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. **72**(4): p. 441-7.
 101. Walker, B.R. and P.M. Stewart, *Carbenoxolone effects in congenital adrenal hyperplasia*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000. **52**(2): p. 246-8.
 102. Van Wyk, J.J., et al., *The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(9): p. 3180-90.
 103. Van Wyk, J.J. and E.M. Ritzen, *The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(7): p. 2993-8.
 104. Gmyrek, G.A., et al., *Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency*. *Pediatrics*, 2002. **109**(2): p. E28.
 105. Hinde, F.R. and D.I. Johnston, *Hypoglycaemia during illness in children with congenital adrenal hyperplasia*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984. **289**(6458): p. 1603-4.
 106. Artavia-Loria, E., et al., *Frequency of hypoglycemia in children with adrenal insufficiency*. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*, 1986. **279**: p. 275-8.
 107. Quintos, J.B., et al., *Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(4): p. 1511-7.
 108. Lin-Su, K., et al., *Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(6): p. 3318-25.
 109. New, M., *Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia*. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 2001. **14**: p. 933-937.

110. Gonzalez, R. and E.T. Fernandes, *Single-stage feminization genitoplasty*. J Urol, 1990. **143**(4): p. 776-8.
111. Bailez, M.M., et al., *Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt-wasting adrenal hyperplasia*. J Urol, 1992. **148**(2 Pt 2): p. 680-2; discussion 683-4.
112. Premawardhana, L.D., et al., *Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience*. Clin Endocrinol (Oxf), 1997. **46**(3): p. 327-32.
113. Schnitzer, J.J. and P.K. Donahoe, *Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(1): p. 137-54.
114. Meyer-Bahlburg, H.F., *Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(1): p. 155-71, viii.
115. Gordon, A.H., et al., *Behavioral problems, social competency, and self perception among girls with congenital adrenal hyperplasia*. Child Psychiatry Hum Dev, 1986. **17**(2): p. 129-38.
116. Hardy, R. and M.S. Cooper, *Adrenal gland and bone*. Arch Biochem Biophys, 2010. **503**(1): p. 137-45.
117. Allen, D.B., *Growth suppression by glucocorticoid therapy*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 1996. **25**(3): p. 699-717.
118. Jääskeläinen, J. and R. Voutilainen, *Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height*. Pediatric research, 1997. **41**(1): p. 30-33.
119. Cameron, F.J., et al., *Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1995. **80**(7): p. 2238-2243.
120. Eugster, E.A., et al., *Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis*. The Journal of pediatrics, 2001. **138**(1): p. 26-32.
121. ESPE, J. and C. LWPES, *Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European society for paediatric endocrinology and the Lawson Wilkins pediatric endocrine society*. Horm Res, 2002. **58**: p. 188-195.
122. Brook, C., et al., *Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia*. The Journal of pediatrics, 1974. **85**(1): p. 12-19.

123. Klingensmith, G.J., et al., *Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility*. The Journal of pediatrics, 1977. **90**(6): p. 996-1004.
124. Claahsen-Van Der Grinten, H.L., et al., *Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(4): p. 1205-1209.
125. Venken, K., et al., *Sex hormones, their receptors and bone health*. Osteoporosis International, 2008. **19**(11): p. 1517-1525.
126. Vandenput, L. and C. Ohlsson, *Sex steroid metabolism in the regulation of bone health in men*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2010. **121**(3): p. 582-588.
127. Frank, G.R., *Role of estrogen and androgen in pubertal skeletal physiology*. Medical and pediatric oncology, 2003. **41**(3): p. 217-221.
128. Pijnenburg-Kleizen, K.J., et al., *Absence of clinically relevant growth acceleration in untreated children with non-classical congenital adrenal hyperplasia*. Hormone Research in Paediatrics, 2012. **77**(3): p. 164-169.
129. Girgis, R. and J.S. Winter, *The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(12): p. 3926-9.
130. Bode, H.H., et al., *Home monitoring of 17 hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples*. J Pediatr, 1999. **134**(2): p. 185-9.
131. Bundak, R., *Normal büyüme*. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Dergisi Yayınları, 2003. **1**: p. 39-64.
132. Bundak, R., et al., *Body mass index references for Turkish children*. Acta Paediatrica, 2006. **95**(2): p. 194-198.
133. Canfarani, S., et al., *Insulin resistance and insulin-like growth factors in children with intrauterine growth retardation*. Hormone Research in Paediatrics, 2001. **55**(Suppl. 1): p. 7-10.
134. Neyzi, O., et al., *Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2008. **51**(1): p. 001-14.

135. Troiano, R.P., et al., *Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991.* Arch Pediatr Adolesc Med, 1995. **149**(10): p. 1085-91.
136. Anderson, M., *Use of the Greulich-Pyle "Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist" in a clinical context.* Am J Phys Anthropol, 1971. **35**(3): p. 347-52.
137. Ercan, O., et al., *Effect of treatment on growth in congenital adrenal hyperplasia.* Indian J Pediatr, 2000. **67**(11): p. 783-9.
138. Erhardt, E., et al., *Correlation of blood-spot 17-hydroxyprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. **13**(2): p. 205-10.
139. Giacaglia, L.R., et al., *Adrenal nodules in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: regression after adequate hormonal control.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2001. **14**(4): p. 415-9.
140. New, M.I., et al., *Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency.* Acta Paediatr Jpn, 1988. **30 Suppl**: p. 79-88.
141. Therrell, B.L., Jr., et al., *Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia.* Pediatrics, 1998. **101**(4 Pt 1): p. 583-90.
142. Thilen, A. and A. Larsson, *Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969-1986. Prevalence, symptoms and age at diagnosis.* Acta Paediatr Scand, 1990. **79**(2): p. 168-75.
143. Kandemir, N. and N. Yordam, *Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients.* Acta Paediatr, 1997. **86**(1): p. 22-5.
144. Cordeiro, G.V., et al., *Final height in congenital adrenal hyperplasia: the dilemma of hypercortisolism versus hyperandrogenism.* Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2013. **57**(2): p. 126-131.
145. Williams, R.M., et al., *Insulin sensitivity and body composition in children with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia.* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(2): p. 155-60.
146. Aycan, Z., et al., *Final height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia.* The Turkish journal of pediatrics, 2009. **51**(6): p. 539.
147. Van den Brande, J., *Postnatal growth and its endocrine regulation.* Pediatric Endocrinology, ed, 1993. **2**: p. 154-174.

148. Mehls, O., et al., *Interaction between glucocorticoids and growth hormone*. Acta Paediatrica, 1993. **82**(s389): p. 77-82.
149. Stewart, P.M., A.A. Toogood, and J.W. Tomlinson, *Growth hormone, insulin-like growth factor-I and the cortisol-cortisone shuttle*. Horm Res, 2001. **56 Suppl 1**: p. 1-6.
150. Mauras, N., *Growth hormone therapy in the glucocorticosteroid-dependent child: metabolic and linear growth effects*. Horm Res, 2001. **56 Suppl 1**: p. 13-8.
151. Sarafoglou, K., et al., *Impact of hydrocortisone on adult height in congenital adrenal hyperplasia—The Minnesota Cohort*. The Journal of pediatrics, 2014. **164**(5): p. 1141-1146. e1.
152. Cabrera, M.S., M.G. Vogiatzi, and M.I. New, *Long Term Outcome in Adult Males with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia 1*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(7): p. 3070-3078.
153. Pinto, G., et al., *Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(6): p. 2624-2633.
154. Brunelli, V., et al., *Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience*. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM, 2003. **16**: p. 277-283.
155. Grigorescu-Sido, A., et al., *Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome*. Hormone Research in Paediatrics, 2003. **60**(2): p. 84-90.
156. Tung, Y.-C., et al., *Adult height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia*. Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi, 2005. **104**(2): p. 133-136.
157. Lemos-Marini, S.H., et al., *[Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: final height in 27 patients with the classical form]*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2005. **49**(6): p. 902-7.
158. Aycan, Z., et al., *Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2006. **19**(3): p. 245-252.

159. Sciannamblo, M., et al., *Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(11): p. 4453-4458.
160. Chakhtoura, Z., et al., *Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency*. European Journal of Endocrinology, 2008. **158**(6): p. 879-887.
161. Hoepffner, W., et al., *Patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency can achieve their target height: the Leipzig experience*. Hormone Research in Paediatrics, 2008. **70**(1): p. 42-50.
162. Silva, I.N., et al., *Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia*. Arch Dis Child, 1997. **77**(3): p. 214-8.
163. Knorr, D. and d.L.S. Hinrichsen, *Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy*. Acta paediatrica Japonica; Overseas edition, 1987. **30**: p. 89-92.