



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

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ (KAH) KIZ
OLGULARDA UZUN DÖNEM İZLEMDE MENSTRUASYON
PROBLEMLERİ VE POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)
BENZERİ TABLO GELİŞİMİ**

Dr. Rovshana HASANZADE

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



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

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ (KAH) KIZ
OLGULARDA UZUN DÖNEM İZLEMDE MENSTRUASYON
PROBLEMLERİ VE POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)
BENZERİ TABLO GELİŞİMİ**

Dr. Rovshana HASANZADE

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Doğuş VURALLI KARAOĞLAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanım Doç. Dr. Doğuş Vurallı Karaoğlu danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Rovshana Hasanzade

TEŞEKKÜR

Tezimi yazarken bilgileriyle, tecrübeleriyle bana destek olan, bu süreçte yaşadığım zorluklarda bana yol gösteren ve beni yüreklendiren, işini büyük bir titizlik, özveri ve sevgi ile yapan, örnek aldığım kıymetli hocam Doç. Dr. Doğu Vurallı Karaoğlu'na,

Tez sürecim boyunca her daim yanımda hissettiğim, desteklerini benden esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrin Hastalıkları Bilim Dalı'nda çalışan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Alev Özön'a, Prof. Dr. Nazlı Gönç'e

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım, mesleki gelişimime katkı sağlayan bütün hocalarıma, süreç boyunca sıkça yardımlarına başvurduğum endokrin bölümü yandal asistanlarına ve asistan arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecinde bana destek olan, güzel anılar biriktirdiğimiz değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Nigar Mammadli, Arş. Gör. Dr. Nazrin Yusifli, Arş. Gör. Dr. Afag Kaynak, Arş. Gör. Dr. Sevil Babayeva'ya

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu dönemde de sevgileri ve güvenleri ile bana güç veren, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak her daim yanımda olan canım babam Binnat Hasanov'a, canım annem Afag Hasanova'ya, sevgili kardeşlerim Fikret Hasanli ve Murat Hasanli'ye,

Bu yolun başından beri yanımda olan, başaracağıma inandıran, en zor anlarda güç aldığım yol arkadaşım, meslektaşım, sevgili eşim Uzm. Dr. İftihar Gurbanov'a ve ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Rovshana Hasanzade

Temmuz/2024

ÖZET

Hasanzade R, Konjenital Adrenal Hiperplazili (KAH) Kız Olgularda Uzun Dönem İzlemde Menstruasyon Problemleri ve Polikistik Over Sendromu (PKOS) Benzeri Tablo Gelişimi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2024.

Giriş: Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH), kolesterolde kortizol sentezinin gerçekleşmesi için gereken 5 enzimden birisinin eksikliğiyle meydana gelen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. KAH olgularının % 90-95'i 21-hidroksilaz (21-OHaz) enziminin eksikliğiyle ilgilidir. 21-OHaz eksikliğinde enzimdeki eksikliğin derecesine dayalı olarak klinik tablo değişir. Hastalık klinik anlamda “klasik” ve “klasik olmayan” şeklinde iki şekilde ortaya çıkar. Klasik tip aldosteron eksikliğinin düzeyine dayalı olarak tuz kaybı ve basit virilizan tip şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Klasik vakaların 2/3'ünü tuz kaybeden KAH oluştururken, 1/3'ünü tuz kaybetmeyen basit virilize KAH oluşturur. Hiperandrojenizm, söz konusu vakalarda kemik yaşında ilerlemeye, adet düzensizliklerine, boyda kısalığa ve PKOS'a yol açmaktadır. Tedavi esnasında glukokortikoid ile mineralokortikoid hormon replasmanı ile ACTH salgısının ve dolayısıyla adrenal androjen üretiminin azaltılması amaçlanmaktadır. Yeterli tedavi almayan KAH'lı kadınlarda polikistik over sendromu benzeri bir tablo görülebilir. 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'lı kızlarda menstruasyon problemleri görülebilmesine rağmen bu konuda yapılan çalışma sayısı çok azdır. Menstrüel bozuklukların sıklıkla konjenital adrenal hiperplazinin (KAH) bir özelliği olduğu söylene de, bu semptomun mekanizması hakkında çok az bilgi vardır.

Amaç: Çalışmamızın amacı 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'lı kızların uzun süreli izlemde menstruasyon problemlerinin ve polikistik over sendromu benzeri tablonun görülme sıklığının tespit edilmesi ve menstruasyon problemlerinin ve PKOS benzeri tablonun olası nedenlerinin araştırılmasıdır.

Hastalar ve yöntem: Araştırma Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'nde 21-OHaz eksikliğine dayalı klasik KAH tanısı ile izlenen ve tedavisi yapılan 53 kız hastanın dosyaları incelenmiştir. Araştırmaya 01

Ocak 2004 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında (son 20 yılda) Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında 21-OHaz eksikliğine dayalı klasik KAH tanısıyla takip edilen kız olgulardan ilk adet kanamasının üzerinden 2 yıl veya daha fazla geçmiş olanları dahil edildi. Ayrıca 16 yaşına geldiği halde henüz hiç adet görmeyen vakalar da primer amenore olarak değerlendirilerek çalışmaya alındı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi, başvuru ve takipte klinik, hormonal ve radyolojik özellikleri ile ilgili analizin neticeleri bir araya getirildi. Veriler SPSS 23 paket programıyla analiz edildi.

Bulgular: Araştırmaya katılan toplam 53 olgunun yaş ortalaması $22,1 \pm 6,4$ yıldır. Kırk bir (%77,4) olguya klasik tuz kaybettiren KAH tanısı konulurken, 12 (%22,6) olgu basit virilizan KAH tanısı almıştı. Ortalama menarş yaşı $13,3 \pm 2,4$ (11-19) yıl, menarş sonrası geçen ortalama süre ise $8,6 \pm 3,2$ (2-20) yıl hesaplandı. Olguların adet düzensizliği açısından değerlendirildiği ortalama yaş $16,1 \pm 2,1$ (13-20) yıl idi. Olguların 23'ü (%43,4) düzenli adet görürken, 20 (%37,7) hastada oligomenore, 8 (%15,1) hastada amenore, 3 (%5,7) hastada hipomenore, 2 (%3,8) hastada polimenore, 1 (%1,9) hastada ise hipermenore mevcuttu. Olgularda %49,1 oranında (26/53) hirsutizm tespit edildi. Ortanca Ferriman-Gallwey skoru 9 (3-22) bulundu. Olguların adet düzensizliği açısından değerlendirilirken adet 3-5. günü arasında hormonal evaluasyon yapıldı ve pelvik ultasonografi çekildi. Bu sırada bakılan ortalama hormon düzeyleri şu şekilde saptandı: DHEAS düzeyi $52,8 \pm 27,2$ (25,6-998) mcg/dL, testosteron düzeyi $105,8 \pm 39,2$ (34,2-1546) ng/dL, SHBG düzeyi $27,6 \pm 13,1$ (10,8-60,2) nmol/L, FSH düzeyi $4,9 \pm 1,6$ (1,9-11,1) mIU/mL, LH düzeyi ise $6,4 \pm 2,7$ (1,4-21,0) mIU/mL, estradiol düzeyi $50,4 \pm 16,5$ (20,8-156,2) pg/mL, açlık insülin $18,1 \pm 8,2$ μ IU/ml (5,1-48,5) tokluk insülin $89,2 \pm 29,1$ μ IU/ml (42,4-258,3). Olgularda menstrüel düzensizliğin değerlendirilmesi sırasında bakılan yıllık ortalama 17 (OH) progesteron düzeyi $85,9 \pm 51,3$ (10,5-845,1) ng/mL, yıllık ortalama androstenedion düzeyi $4,3 \pm 2,1$ (0,8-30,0) ng/mL, yıllık ortalama ACTH düzeyi ortancası ise $85,2 \pm 23,5$ (5,9-1190) pg/mL bulundu. Pelvik ultrasonografide ortanca sağ over hacmi $4,9 \pm 2,5$ (1,2-28,0) ml, sol over hacmi ise $5,6 \pm 2,1$ (1,2-23,6) ml saptandı. On dokuz (%35,8) <6 adet folikül kisti varken, 18 olguda (%34) 6-11 follikül, 16 olguda (%30,2) >12 follikül saptandı. Olguların %24,5'inde (13/53) over volümü >10 ml idi. Ortalama en büyük folikül çapı ise $8,7 \pm 3,2$ mm idi. Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların

demografik, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri karşılaştırıldığında; adet düzensizliği olan olgularda adetleri düzenli olan olgulara kıyasla VKİ-SDS'i daha yüksek, hirsutizm oranları daha fazla ve ortanca Ferriman-Galwey skorları daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,010$, $p<0,001$ ve $<0,001$). Adet düzensizliği olan olguların ortalama menarş yaşı düzenli adet gören olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi [$14,3\pm2,7$ yıla karşın $11,9\pm1,8$ yıl, $p=0,003$]. Değerlendirme sırasında bakılan testlerden; ortalama DHEAS, testosteron, LH, açlık ve tokluk insülin düzeyleri ve yıllık ortalama 17-OH-progesteron ve androstenedion düzeyleri adet düzensizliği olan olgularda düzenli adet görenlere nazaran kayda değer şekilde yüksek izlendi (sırasıyla, $p<0,001$, $<0,001$, $<0,001$, $0,008$, $<0,001$, $<0,001$ ve $p=0,014$). Pelvik ultrasonografide adet düzensizliği olan olguların ortalama sağ ve sol over hacimleri düzenli adet görenlere göre büyüktü (sırasıyla, $p=0,026$ ve $p=0,035$). Adet düzensizliği olan olguların düzenli adet gören olgulara göre follikül sayısının yüksek (>12 follikül) olma oranı ve over volümünün >10 ml olma oranı daha çoktu (sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,010$). Adet düzensizliği olan olguların düzenli adet gören olgulara göre ortalama en büyük follikül çapı daha fazlaydı ($10,3\pm4,8$ mm'e karşın $5,9\pm2,4$ mm). Gruplar arasında yıllık ortalama steroid dozu açısından anlamlı farklılık görülmedi. Rotterdam tanı kriterlerine göre toplam 20 (%37,8) olguya PKOS-benzeri tablo tanısı konuldu. PKOS-benzeri tablo tanısı olan olguların olmayanlara kıyasla VKİ-SDS'i daha yüksek, hirsutizm oranları daha fazla ve ortanca Ferriman-Galwey skorları daha fazla ve menarş yaşları daha geçti (sırasıyla $p<0,001$, $<0,001$, $<0,001$ ve $<0,001$). PKOS-benzeri tablo tanısı alan olgulara menstrüel düzensizlik açısından değerlendirildiği dönemde bakılan ortalama DHEASO₄, testosteron, LH, açlık ve tokluk insülin düzeyleri PKOS-benzeri tablosu olmayanlara nazaran anlamlı olarak yüksek belirlendi (sırasıyla $p=0,010$, $<0,001$, $<0,001$, $<0,001$ ve $<0,001$). Benzer şekilde PKOS-benzeri tablolı olguların değerlendirme sırasında bakılan yıllık ortalama 17(OH)Progesteron, androstenedion ve ACTH seviyeleri PKOS-benzeri tablosu olmayan olgulardan anlamlı yüksek belirlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,010$ ve $p=0,048$). Pelvik ultrasonografik ölçümlerde PKOS-benzeri tablosu olan olguların PKOS-benzeri tablosu olmayanlara göre ortalama sağ ve sol over hacimleri daha büyüktü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). PKOS-benzeri tablolı olguların PKOS-benzeri tablosu olmayan olgulara göre follikül sayısının yüksek (>12 follikül) olma oranı ve over hacminin >10 ml olma

oranı daha fazlaydı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). PKOS-benzeri tablolu olguların PKOS-benzeri tablousu olmayan olgulara göre ortalama en büyük follikül çapı daha fazlaydı ($13,1\pm5,3$ mm'e karşın $6,0\pm3,4$ mm, $p=0.003$).

Sonuç: 21-OHaz eksikliğine bağlı klasik KAH tanısı ile takip edilen kız olgularda uzun dönem izlemde yüksek oranlarda menstrüasyon problemleri ve polikistik over sendromu benzeri bir tablo gelişebilmektedir. Bu durum genellikle yetersiz glukokortikoid tedavisi nedeniyle androjen hormon düzeylerinin yeterli baskılanamamasından kaynaklanıyor olabilir. Düzensiz menstrüel sikluslar hiperandrojeneminin klinik ve laboratuvar bulguları ile beraber görülebilmektedir. Hiperinsülinemiyle androjendeki fazlalık, polikistik overin gelişmesinde rol oynar. Bu nedenle klasik KAH'li kız olgularda yeterli ve uygun dozda glukortikoid ve mineralokortikoid tedavi ile replasman yaparak aşırı salgılanan adrenal hormonlar yeterince baskılanmalıdır. Bu olgularda uzun dönemde gelişebilecek menstrüel düzensizlik ve PKOS-benzeri tablo açısından yakın izlem yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Klasik tip Konjenital Adrenal Hiperplazi, 21-hidroksilaz eksikliği, PKOS, Adet düzensizlikleri

ABSTRACT

Hasanzade R, Menstrual Problems and Development of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Like Phenotype in Long-term Follow-up in Female Cases with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH), Hacettepe University Faculty of Medicine Child Health and Diseases Specialization Thesis. Ankara, 2024.

Introduction: Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disease caused by the deficiency of one of the 5 enzymes required for the synthesis of cortisol from cholesterol. 90-95% of CAH cases are related to the deficiency of the 21-hydroxylase (21-OHase) enzyme. In 21-OHase deficiency, the clinical picture varies depending on the degree of deficiency in the enzyme. The disease manifests itself in two clinical forms: "classical" and "non-classical". The classical type is divided into two types, salt wasting and simple virilizing type, based on the level of aldosterone deficiency. While 2/3 of the classical cases are caused by salt-losing CAH, 1/3 are caused by simple virilizing CAH, which is not salt-losing. In these cases, hyperandrogenism leads to increased bone age, menstrual irregularities, short stature, and PCOS. During treatment, the aim is to reduce ACTH secretion and therefore adrenal androgen production by glucocorticoid and mineralocorticoid hormone replacement. A picture similar to polycystic ovary syndrome may occur in women with CAH who do not receive adequate treatment. Although menstrual problems may be observed in girls with CAH due to 21-OHase deficiency, the number of studies on this subject is very few. Although menstrual disorders are often said to be a feature of congenital adrenal hyperplasia (CAH), little is known about the mechanism of this symptom.

Purpose: The aim of our study is to determine the frequency of menstruation problems and polycystic ovary syndrome like phenotype in long-term follow-up in girls with CAH due to 21-OHase deficiency and to investigate the possible causes of menstruation problems and PCOS.

Patients and method: Research The files of 53 female patients who were followed up and treated with the diagnosis of classical CAH due to 21-OHase deficiency at

Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Endocrinology Polyclinic were examined. The study included female cases who were followed up with the diagnosis of classical CAH due to 21-OHase deficiency at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Department of Pediatric Endocrinology between January 1, 2004 and December 31, 2023 (in the last 20 years), and those who had 2 years or more passed since their first menstrual bleeding. The files of these patients were examined retrospectively, and the results of the analysis of their clinical, hormonal and radiological characteristics were collected during the application and follow-up period. The data were analyzed with the SPSS 23 package program.

Results: The average age of a total of 53 cases participating in the study was 22.1 ± 6.4 years. Forty-one (77.4%) cases were diagnosed with classical salt-wasting CAD, while 12 (22.6%) cases were diagnosed with simple virilizing CAD. The average age at menarche was calculated as 13.3 ± 2.4 (11-19) years, and the average time after menarche was calculated as 8.6 ± 3.2 (2-20) years. The average age at which the cases were evaluated for menstrual irregularity was 16.1 ± 2.1 (13-20) years. While 23 (43.4%) of the cases had regular menstruation, 20 (37.7%) had oligomenorrhea, 8 (15.1%) had amenorrhea, 3 (5.7%) had hypomenorrhea, and 2 (3.8%) had polymenorrhea and 1 (1.9%) patient had hypermenorrhea. Hirsutism was detected in 49,1% (26/53) of the cases. The median Ferriman-Gallwey score was 9 (3-22). When evaluating the cases in terms of menstrual irregularity, hormonal evaluation was performed at the 3rd-5th day of menstruation, and pelvic ultrasonography was performed on the following day. The average hormone levels measured at this time were determined as follows: DHEAS level 52.8 ± 27.2 (25.6-998) mcg/dL, testosterone level 105.8 ± 39.2 (34.2-1546) ng/dL, SHBG level 27.6 ± 13.1 (10.8-60.2) nmol/L, FSH level 4.9 ± 1.6 (1.9-11.1) mIU/mL, LH level 6.4 ± 2.7 (1.4-21) mIU/mL, estradiol level 50.4 ± 16.5 (20.8-156.2) pg/ml, fasting insulin $18,1 \pm 8,2$ μ IU/ml (5,1-48,5), postprandial insulin $89,2 \pm 29,1$ μ IU/ml (42,4-258,3). The average annual 17 (OH) progesterone level of the cases measured during the evaluation was 85.9 ± 51.3 (10.5-845.1) ng/mL, and the annual average androstenedione level was 4.3 ± 2.1 (0.8-30, 0) ng/mL, and the median annual mean ACTH level was 85.2 ± 23.5 (5.9-1190) pg/mL. Pelvic ultrasonography revealed median right ovary volume as 4.9 ± 2.5 (1.2-28.0) ml and left ovary volume as 5.6 ± 2.1 (1.2-23.6) ml. While nineteen (35.8%) had <6

follicular cysts, 6-11 follicles were detected in 18 cases (34%), and >12 follicles were detected in 16 cases (30.2%). The ovarian volume was >10 ml in 24.5% (13/53) of the cases. The average largest follicle diameter was 8.7 ± 3.2 mm. When demographic, clinical, laboratory and ultrasonographic features are compared between cases with regular menstruation and cases with menstrual irregularity, BMI-SDS, hirsutism ratios and median Ferriman-Galwey scores were higher in cases with menstrual irregularities compared to cases with regular menstruations ($p=0,010$, $p<0,001$ ve $<0,001$, respectively). The mean age of menarche in cases with menstrual irregularity was significantly higher than in cases with regular menstruation [14.3 ± 2.7 years vs. 11.9 ± 1.8 years, $p=0.003$]. Among the tests taken during the evaluation; mean DHEAS, testosterone, LH, fasting and postprandial insulin and annual mean 17-OH-progesterone and androstenedione levels were observed to be significantly higher in cases with menstrual irregularities compared to those with regular menstruation ($p<0,001$, $<0,001$, $<0,001$, $0,008$, $<0,001$, $<0,001$ ve $p=0,014$, respectively). In pelvic ultrasonography, the average right and left ovarian volumes of cases with menstrual irregularities were larger than those with regular menstruations ($p=0.026$ and $p=0.035$, respectively). Cases with menstrual irregularities were more likely to have a higher follicle count (>12 follicles) and an ovarian volume of >10 ml than cases with regular menstruation ($p=0.009$ and $p=0.010$, respectively). The average largest follicle diameter of the cases with menstrual irregularity was larger than the cases with regular menstruation (10.3 ± 4.8 mm vs. 5.9 ± 2.4 mm). There was no significant difference between the groups in terms of mean annual steroid dose. A total of 20 (37.8%) cases were diagnosed with a PCOS-like phenotype according to the Rotterdam diagnostic criteria. Cases with PCOS-like phenotype had higher BMI-SDS, higher hirsutism ratios, higher median Ferriman-Galwey scores, and later age at menarche compared to those without PCOS-like phenotype ($p<0.001$, <0.001 , <0.001 , and <0.001 , respectively). The average DHEASO₄, testosterone, LH, fasting and postprandial insulin levels of the cases diagnosed with a PCOS-like phenotype were determined to be significantly higher than those of without a PCOS-like phenotype (sırasıyla $p=0,010$, $<0,001$, $<0,001$, $<0,001$ ve $<0,001$, respectively). Similarly, the annual average 17(OH)Progesterone, androstenedione and ACTH levels of cases with PCOS-like phenotype measured during evaluation were determined to be significantly higher

than those of cases without PCOS-like phenotype ($p<0.001$, $p=0.010$ and $p=0.048$, respectively). In pelvic ultrasonographic measurements, the average right and left ovarian volumes of cases with a PCOS-like phenotype were larger than those without a PCOS-like phenotype ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Cases with a PCOS-like phenotype were more likely to have a higher follicle count (>12 follicles) and an ovarian volume of >10 ml than cases without a PCOS-like phenotype ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). The average largest follicle diameter of cases with PCOS-like phenotype was larger than cases without PCOS-like phenotype (13.1 ± 5.3 mm vs. 6.0 ± 3.4 mm, $p=0.003$).

Conclusion: In female cases followed up with the diagnosis of classical CAH due to 21-OHase deficiency, menstrual problems and a picture similar to polycystic ovary syndrome may develop at high rates during long-term follow-up. This may be due to insufficient suppression of androgen hormone levels, usually due to inadequate glucocorticoid treatment. Irregular menstrual cycles can be seen together with clinical and laboratory findings of hyperandrogenemia. Excess androgens with hyperinsulinemia play a role in the development of polycystic ovary. Therefore, in female cases with classic CAH, excessively secreted adrenal hormones should be adequately suppressed by replacement with adequate and appropriate doses of glucocorticoid and mineralocorticoid therapy. In these cases, close monitoring is required for menstrual irregularity and PCOS-like phenotypes that may develop in the long term.

Key words: Classic type Congenital Adrenal Hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, PCOS, Menstrual irregularities

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiv
ŞEKİLLER.....	xv
TABLolar.....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Adrenal Bez	6
2.1.1. Adrenal Bez Anatomisi	6
2.1.2. Adrenal Bez Gelişimi.....	7
2.1.3. Adrenal Bezde Steroid Hormon Sentezi	9
2.1.3.1. Mineralokortikoid (Aldosteron) Biyosentezi	12
2.1.3.2. Kortizol Biyosentezi	13
2.1.3.3. Androjenlerin Biyosentezi.....	13
2.1.3.4. Adrenal Bezden Steroid Salgılanmasının Düzenlenmesi.....	14
2.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	18
2.2.1. 21 Hidroksilaz (CYP21A2) Eksikliği	21
2.2.1.1. 21 Hidroksilaz Eksikliğinin Klinik Formları	23
2.2.1.1.1. Klasik Tuz Kaybı ile Giden Form	23
2.2.1.1.2. Klasik Basit Virilizan Form.....	26
2.2.1.1.3. Klasik Olmayan (Geç Başlangıçlı) Form	28
2.2.1.2. 21 Hidroksilaz Eksikliğinde Tanı	30
2.2.1.3. 21 Hidroksilaz Eksikliği Genetiği.....	34
2.2.1.4. Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması.....	41
2.2.1.5. 21 Hidroksilaz Eksikliğinde Tedavi	44
2.2.1.5.1. Glukokortikoid Tedavisi	44
2.2.1.5.2. Mineralokortikoid Tedavisi	47
2.2.1.5.3. Diğer Tedavi Yaklaşımları	49

2.2.1.5.3.1. Modifiye Glukokortikoid Preparatları	49
2.2.1.5.3.2. Anti-androjen İlaçlar ve Aromataz İnhibitörleri	50
2.2.1.5.3.3. CRH ve ACTH Antagonistleri	51
2.2.1.5.3.4. Adrenalektomi.....	51
2.2.1.5.3.5. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Analogu (GnRHa) ve Büyüme Hormonu Tedavisi	52
2.2.1.5.3.6. Hücre ve Gen Temelli Tedaviler	53
2.2.1.5.4. Düzeltici Ameliyatlar.....	53
2.2.1.5.5. Prenatal tedavi	55
2.3. Konjenital Adrenal Hiperplazi Takibinde Karşılaşılabilecek Sorunlar	55
2.3.1. Boy Kısıklığı.....	55
2.3.2. Kemik Sağlığı ve Osteoporoz.....	57
2.3.3. Metabolik Sorunlar	57
2.3.3.1. Obezite	57
2.3.3.2. Hiperinsülinemi ve İnsulin Direnci.....	59
2.3.3.3. Hipertansiyon	60
2.3.3.4. Dislipidemi.....	61
2.3.4. Gonadal Fonksiyonlar ve Sekonder İnfertilite.....	62
2.4. Polikistik Over Sendromu (PKOS)	64
2.4.1. Tanım ve Sıklık.....	64
2.4.2. Etiyopatogenez	69
2.4.2.1. Gonadotropin Sekresyon Defektleri.....	71
2.4.2.2. Steroidogenez Değişiklikleri.....	72
2.4.2.3. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci.....	73
2.4.2.4. Genetik Faktörler	74
2.4.3 Klinik Bulgular	75
2.4.4 Laboratuvar Bulguları.....	81
2.4.5 PKOS’da Ultrasonografi Bulguları.....	83
2.4.6. PKOS’ta Ayırıcı Tanı	85
2.4.7. PKOS Tedavisi.....	85
2.4.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	86
2.4.7.2. İnsülin Duyarlılığını Artırıcı Ajanlar.....	86
2.4.7.3. Hiperandrojenizmin Medikal Tedavisi.....	87
2.4.7.4. Cerrahi Tedaviler.....	88

2.4.8. PKOS’lu Hastanın İzlemi	88
2.5. PKOS ve KAH İlişkisi	89
3. GEREÇ VE YÖNTEM	93
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi	93
3.2. Verilerin Toplanması.....	93
3.3. İstatistiksel Analiz	97
3.4. Etik Kurul Onayı	98
4. BULGULAR.....	99
5. TARTIŞMA.....	111
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	125
7. KAYNAKLAR.....	129
8. EKLER.....	148
Ek 1: Veri Toplama Formu	148

KISALTMALAR

11-βOHaz	: 11β-hidroksilaz
17-OHP	: 17 hidroksiprogesteron
21-OHaz	: 21 hidroksilaz
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
Ark	: arkadaşları
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CYP21A2	: Cytochrome P450, subfamily XXI
CYP21P	: CYP21Pseudogeni
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
LH	: Lüteinizan Hormon
NK	: Nonklasik
PKOS	: Polikistik over sendromu
SDS	: Standart deviasyon skoru
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
BV	: Basit virilizan
TK	: Tuz kaybettiren
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Adrenal kortekste steroidlerin sentez basamakları.....	11
Şekil 2.	Adrenal kortekste steroid sentez basamaklarında sorumlu genler.....	11
Şekil 3.	Adrenal bölgeleme ve enzim ekspresyon modeli.....	12
Şekil 4.	21 hidroksilaz eksikliğinde artan ve azalan steroidler	22
Şekil 5.	Prader evrelemesi	24
Şekil 6.	CYP21A2 ve CYP21A1P'nin 6. Kromozom üstündeki dizilişi	35
Şekil 7.	CYP21A2 geni ve etkisi bilinen mutasyonların dağılımı.....	40
Şekil 8.	Konjenital Adrenal Hiperplazi Tarama Akış Şeması.....	43
Şekil 9.	PKOS etiyopatogenezi	70
Şekil 10.	PKOS 'de hipofiz işlev bozukluğunun neden olduğu hormonal kısır döngü	72
Şekil 11.	Kadınlarda over ve adrenal bezlerde androjen yapımının oranları	73
Şekil 12.	Modifiye Ferriman Gallwey (FG) Skorlaması	78
Şekil 13.	Her iki overde, periferik olarak düzenlenmiş ve "inci dizisi" görünümü veren birden fazla folikülün ultrason ile görüntülenmesi	84
Şekil 14.	Olguların tanı esnasında başvuru şikayetleri.....	99
Şekil 15.	Olguların adet düzeni	100
Şekil 16.	Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların menarş yaşı açısından karşılaştırılması	104
Şekil 17.	Polikistik over sendromu benzeri tablo olan ve olmayan olguların en büyük folikül çapı açısından karşılaştırılması.....	110

TABLOLAR

Tablo 1.	Konjenital adrenal hiperplazide klinik ve laboratuvar bulgular	20
Tablo 2.	21 hidroksilaz eksikliğinde görülen klinik formların özellikleri	30
Tablo 3.	21 hidroksilaz eksikliğinde sık görülen mutasyonlar ve beklenen fenotipleri	37
Tablo 4.	Türkiye'deki KAH Tarama Kriterlerinin Yıllara Göre Değişimi.....	43
Tablo 5.	PKOS Tanı Kriterleri	68
Tablo 6.	PKOS'un belirtilerle ve bulgularla karşılaşılma sıklığı.....	76
Tablo 7.	PKOS'la ilişkili sıkça karşılaşılan klinik bulguların hayat dönemleriyle korelasyonu	81
Tablo 8.	Olguların bazal demografik ve klinik özellikleri.....	100
Tablo 9.	Olguların menstrüel özellikleri	101
Tablo 10.	Olguların tanı anında ve değerlendirme sırasında bakılan hormonal düzeyleri	102
Tablo 11.	Tanıda ve takip sürecinde uygulanan medikal tedaviler.....	103
Tablo 12.	Pelvik ultrasonografi bulguları	103
Tablo 13.	Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	105
Tablo 14.	Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.	106
Tablo 15.	Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların ultrasonografik bulguları ve yıllık ortalama steroid dozlarının karşılaştırılması.....	107
Tablo 16.	Polikistik over sendromu olan ve olmayan olguların demografik ve klinik özelliklerinin kıyaslanması.	108
Tablo 17.	Polikistik over sendromu benzeri tablo olan ve olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.	109
Tablo 18.	Polikistik over sendromu benzeri tablo olan ve olmayan olguların ultrasonografik bulguları ve yıllık ortalama steroid dozlarının karşılaştırılması.....	110

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid sentez basamaklarında görevli değişik enzimlerden birisi veya birkaçının eksikliğinden kaynaklanan, otozomal resesif kalıtılan bir tek gen bozukluğudur [1]. Dünyada genel görülme sıklığı 1:14,000-1:18,000 arasında değişmektedir. Etkilenmiş enzime göre en sık görülen 6 alt grubu bulunmaktadır: 21-hidroksilaz (21-OH_{az}) eksikliği, 11 β -hidroksilaz (11 β -OH_{az}) eksikliği, 17 α -hidroksilaz (17 α -OH_{az}) eksikliği, 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) eksikliği, P450 oksidoredüktaz eksikliğiyle konjenital lipoid adrenal hiperplazi. 21-OH_{az} eksikliği KAH olgularının %90-95'inden fazlasını oluşturur ve en sık görülen tipidir. Olguların çoğunda 21-OH_{az} enzimini kodlayan *CYP21A2* geninde mutasyon tanımlanmıştır [2]. 21-OH_{az} eksikliğinde enzimdeki eksikliğin düzeyine dayalı olarak klinik tablo değişir. Hastalığın klinik anlamda “klasik” ve “klasik olmayan” şeklinde ikiye ayrılmaktadır [3]. Klasik 21-OH_{az} eksikliği ise aldosteron eksikliğinin düzeyine dayalı olarak tuz kaybettiren (TK) ve basit virilizan (BV) 2 alt tipi vardır. Klasik KAH olgularının yaklaşık %75'ini tuz kaybettiren KAH oluştururken, 1/4'ünü tuz kaybetmeyen basit virilize KAH oluşturur [3].

21-OH_{az} eksikliğine bağlı KAH olgularında temel problem kortizolün yeteri kadar sentezlenememesidir. Kortizol ve aldosteron senteziyle ilgili olarak 21-hidroksilasyon basamağı gerektiği için hastalığın daha fazla tuz kaybettiren tipinde her iki hormon da eksiktir. Kortizol ve aldosteron eksikliği belirti ve bulguları ilerleyen kilo kaybı, dehidratasyon, iştah problemi, kusma, hipotansiyon, halsizlik, hiponatremi ve hiperkalemidir. Bu problemler etkilenmiş olan bebeklerde hemen hemen postnatal 10-14. günlerde ortaya çıkar. Hastalık tanınmazsa klasik KAH olgularının %75'inde hayatın ilk 3 haftasında hayatı tehdit eden tuz kaybı krizi (hiponatremi, hiperpotasemi, asidoz, hipovolemi ve şok) gelişmektedir. Tedavileri yapılmadığında, günler ya da haftalar içerisinde kardiyak arrestle ölüm söz konusu olabilir [4]. Kortizol sentezindeki azalma, hipofizer adrenokortikotropik hormonla (ACTH) hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormonu (CRH) yükseltip adrenal korteks hiperplazisiyle öncül steroid hormonlarda artışlara yol açar. 21-OH_{az} eksikliğinde, söz konusu öncül hormonlar 17-

hidroksiprogesteron (17-OHP) ile progesterondur. Ayrıca 21-OHaz eksikliğinde steroid sentez yolağı androjen (androstenedion, dehidroepiandrosteron ve testosteron) yönüne kayarak kız cinsiyete sahip olgularda prenatal dönemde aşırı androjene maruziyet sonucunda dış genital yapıda virilizasyona neden olabilir. Klasik 21-OHaz eksikliğinde erkeklerde kuşkulu genital yapı görülmediğinden kızlardan farklı olarak tanı gecikebilir. Basit virilizan tipinde ise tuz kaybı gözükmezken androjendeki artışa bağlı olarak kızlarda şüpheli genitelyayla, erkeklerde makrogenitalya, erken ergenlikle prematür adrenarş görülebilir. Daha hafif olan klasik olmayan veya geç başlangıçlı 21-OHaz eksikliği ise çoğunlukla asemptomatik olup, etkilenen kadınlarda ergenlik veya yetişkinlik döneminde hafif hiperandrojenizm belirgin hale gelebilir. Semptomlar arasında hirsutizm, akne, oligomenore, polikistik over sendromu (PKOS) benzeri klinik tablo, kısırlık ve tekrarlayan düşükler yer alabilir.

21-OHaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazinin tanısı için birincil biyobelirteç, 21-OHaz'ın substratı olan ve dolayısıyla enzimatik bloktan önce biriken steroid öncüsü 17- α -hidroksiprogesterondur (17-OHP). Olgularda serum 17-OHP düzeyinde artış görülmektedir (N:<100 ng/dl) ve klasik KAH vakalarında söz konusu yükseklik tanı için yetmektedir. Hafif olgularda kortikotropin stimülasyon testiyle uyarak 17-OHP seviyesi ölçülebilir. Adrenokortikotropik hormon stimülasyonundan sonra 30 nmol/L'den (1000 ng/dL) yüksek 17-OHP düzeyleri 21-OHaz eksikliği tanısını doğrular. Adrenokortikotropik hormonla uyarılan 17-OHP düzeyleri, KAH'ın farklı tipleri arasında ayırım yapmak için kullanılabilir. 21-OHaz eksikliğinin klasik formuna sahip bireylerde genellikle 300 nmol/L'den (10 000 ng/dL) daha yüksek 17-OHP düzeyleri bulunurken, klasik olmayan formda, olgular 30 nmol/L (1000 ng/dL) ile 300 nmol/L (10 000 ng/dL;) arasında değerlere sahiptir; asemptomatik taşıyıcı olan bireyler, klasik olmayan formdaki bireylerle örtüşen değerlere sahip olabilir [4] .

21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'da tedavi hedefleri arasında etkilenen çocuklarda normal doğrusal büyüme hızının sağlanması ve ergenliğin zamanında gerçekleşmesi sayılabilir. Ergen ve yetişkin kadınlar için tedavi hedefleri arasında adetlerin düzenlenmesi, hirsutizm ilerlemesinin önlenmesi ve doğurganlığın korunması yer alır. 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'ın klasik formlarının tedavisi iki

temele dayanır: birincisi glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanıdır, ikincisi ise androjen kontrolüdür [4].

Yeterli tedavi edilen kadınlarda, menarş sonrası adet düzeyinin normal olması beklense de 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH olan kadınlarda adet döngüleri düzensiz olabilir veya hatta hiç olmayabilir [5]. KAH'lı olgularda gebelik olanaklıdır fakat genel doğurganlık oranının düştüğü de ifade edilmiştir [2]. Doğurganlık oranları hormonal, anatomik, psikososyal ve psikoseksüel nedenler gibi çeşitli nedenlerle önemli ölçüde azalmaktadır [6]. Menstrüel bozukluk sıklıkla KAH'ın bir özelliği olarak belirtilse de, bu semptomun mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hastalarda amenore ve infertilite genellikle uygun tedavi ile androjen hormon düzeylerinin yeterli baskılanamamasından kaynaklanıyor olabilir [7]. Over işlevsizliğine yol açan yüksek androjen seviyesi dışında kronik anovulasyon, yüksek progesterin seviyeleri, anormal endometriyal implantasyon da menstrüel düzensizliğiyle infertiliteye neden olabilir. Foliküler faz sırasında adrenal kaynaklı 17-OHP ve progesteronun aşırı birikimi, progesterin kontraseptiflerinin etkisine benzer bir şekilde servikal mukusu kalınlaştırır ve hipotrofik veya atrofik endometriumu yol açarak oligomenore veya amenoreye yol açabilir [3]. Kısa etkili glukokortikoidlerin dozunun arttırılması veya uzun etkili glukokortikoid olan deksametazonun tedaviye eklenmesi, KAH'lı kadınlarda amenore veya adet düzensizlikleri için tercih edilen tedavidir.

Yeterli tedavi almayan KAH'lı kadınlarda polikistik over sendromu (PKOS) benzeri bir tablo görülebilir. Polikistik over sendromu (PKOS), bilhassa üreme dönemindeki kadınlarda sıkça karşılaşılan bir endokrin bozukluğudur. Tüm dünyada sıklığının %5-10 olduğu düşünülmektedir. Kronik hiperandrojenik anovulasyonun ve genç kadınlarda infertilitenin en sık nedenidir. PKOS aynı zamanda metabolik sendromla ilişkili komorbiditeler, sağlık durumunun bozulması ve mortalite için de bir risk faktörüdür. PKOS tanısı akneyle, obeziteyle, infertiliteyle, amenoreyle ya da oligomenoreyle, hirsutizmle, insülin direnciyle, hiperandrojenizmle ve ultrasonografiyle polikistik overlerin görülmesiyle konulur [2].

Ergenlerde polikistik over sendromu için kabul edilen tanı kriterleri şunlardır [8]:

- Ovulasyon fonksiyon bozukluğunun ispatı olarak normal olmayan adet düzeni
 - Yaş ya da jinekolojik yaşa dayalı olarak normal olmayan
 - 1-2 yıldır kalıcı semptomların olması
- Hiperandrojenizmin klinik ya da biyokimyasal ispatı
 - Hiperandrojenizmin klinik kanıtı olarak özellikle orta-şiddette hirsutizmin olması
 - Hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtı olarak serum toplam veya serbest testosteronun yükselmesi

Richards ve arkadaşları KAH'ta menstrüel bozukluklarının önemli bir nedeninin adrenal androjen fazlalığı olduğunu öne sürmüştür. Hughes ve Read, KAH'lı kadınlarda deksametazon tedavisi ile androjen düzeylerinin baskılanması sonrasında menarşın oluştuğunu göstermişlerdir. Ancak her iki çalışmada da normal androjen düzeylerine rağmen kalıcı menstrüel bozuklukları olan olgular da bildirilmiştir. Rosenfield ve ark. KAH hastalarında androjen fazlalığı olmadan da aşırı adrenal progesteron üretiminin adet bozukluklarına neden olabileceğini öne sürmüştür [5]. Hastaların PKOS şüphesi ile yapılmış olan pelvik ultrasonografi (USG) değerlendirmelerinde çoklu kistler belirlenebilir. Klasik olmayan KAH'da kadınlardaki temel başvuru nedeni hiperandrojenemidir. Fransa'da hirsutizm sebebiyle başvuruda bulunan 400 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada hormon profili çerçevesinde KAH'la uyumlu hastaların oranı %6 saptanmıştır ki bu çalışma bugüne kadar yapılan en büyük çalışmalardan biridir. Kaliforniya'da 83 hastada yapılan bir çalışmada aynı oran %1.2, New York'da yapılan bir çalışmada ise %14 saptanmıştır. Klasik olmayan KAH'lı kızlarda insülin direnci de aynı kilo ve yaşlardaki sağlıklı kişilere nazaran daha yüksek sıklıkta saptanmıştır [2].

21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'lı kızlarda menstrüasyon problemleri görülmesi olası olmasına rağmen bu konuyla alakalı çalışmalar çok azdır. Bu araştırmada 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'lı kızların uzun süreli izlemde menstrüasyon problemlerinin ve polikistik over sendromunun görülme sıklığının tespit

edilmesi ve menstrüasyon problemlerinin olası nedenlerinin araştırılması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adrenal Bez

2.1.1. Adrenal Bez Anatomisi

Adrenal bez (sağda üçgen, solda hilal şeklinde) her iki böbreğin üst kısmında retroperitoneal alanda sağ tarafta 12. kosta, sol tarafta 11-12. kosta hizasında karın boşluğunun ortasında bulunur. Bu bezler diyafram ile böbreklerin arasında, inferior frenik arterin lateralinde, yer almaktadır. Yenidoğan döneminde ağırlığı 7-9 gram olup, 1 yaş sınırlarında 2 grama kadar düşer. Bu dönemde fetal korteks hücrelerinin nükleuslarında piknoz, sitoplazmalarında yağlı dejenerasyon görülür. Erişkinde ortalama 8 gr ağırlığında olan adrenal korteks, 2-3 cm genişliğe, 4-6 cm uzunluğuna ve 1 cm kalınlığa sahiptir. Adrenal bezler perirenal yağ dokusuna gömülüdür ve renal fasya ile çevrelenmiştir. Renal fasyanın ventral ve dorsal katmanları yukarı doğru uzanır, adrenal bezleri çevreler ve diyaframa bağlanır [9]. Adrenal bezler aort, renal, inferior frenik arter, interkostal ve nadiren de sol internal spermatic arter ya da sol overyan arterden kanlanır. Venöz dolaşımı sağda vena cava inferiora, solda renal vene dökülmektedir. Adrenal bezin innervasyonu nervus vagus ve splanchnik sinirden gelen sempatik viseral sinir sisteminin dallarıyla sağlanmaktadır. Söz konusu sinirler korteksi geçerek sekretuar ile vasomotor innervasyon sağlamaktadır. Medullanın kendisi sinir sistemine aittir ve gerçekte presinaptik sempatik bir sinirdir [10].

Adrenal bezler korteks ile medulla olarak 2 farklı basamaktan oluşmaktadır. Söz konusu iki tabaka iç tarafta katekolaminlerin yapımından sorumlu medulla bölümüyle dış kısımda korteks bölümü olarak adlandırılmaktadır. Adrenal bezin merkezindeki medulla, kromaffin hücrelerden oluşur ve sempatik sinir sistemi ile yakından ilişkilidir. Sempatik uyarı sonucunda adrenal medulla, epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) hormonlarını salgılar. Korteks, adrenal bezin ağırlığın %90'ını oluşturmaktadır ve steroid hormonunun üretim yeri olarak normal fizyolojide hayati bir rol oynar. Morfolojik ve fonksiyonel olarak üç farklı bölümden oluşur:

- Zona glomeruloza: En dışta bulunur ve korteksin %15'ini oluşturur. Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin kontrolü altında minerolokortikoid olan aldosteron burada sentezlenmektedir. [11, 12].
- Zona fasikülat: Korteksin yaklaşık %75'ini oluşturan en büyük tabakadır. Orta kısımda yer alır ve burada en güçlü doğal glukokortikoid olan kortizol sentezlenmektedir. [13].
- Zona retikülaris: En içte bulunan ve korteksin %10'luk kısmını oluşturan kısımdır. İnsanlarda yüksek seviyelerde androjen ve androjen öncülerinin (androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) üretiminden sorumludur [14].

2.1.2. Adrenal Bez Gelişimi

Adrenal bez embriyolojik bakımdan korteks ve medulla şeklinde 2 bölümden oluşur. Adrenal korteksin gelişmesi fetal hayatın 3-4. haftasında mezodermdermden kaynaklanan ürogenital katlantının komşusu olan çölomik kavitedeki çölomik epitelden gonadların yanında başlamaktadır. 4-6 haftalarda oluşan epitelde farklılaşmayla adrenal bezin normal yerine göçmesinin ardından, 6- 7. haftalarda provizyonel zonda (fetal yaşamdaki işlevsel korteks) steroid sekreyonu başlamaktadır [2, 15].

Adrenogonadal primordiumu (AGP) oluşturan bu hücre toplulukları ve progenitor belirteçler GATA4, Wilms' tümör proteini 1 (WT1) ve Cbp/p300 etkileşimli transaktivator 2'yi (CITED2) eksprese etmektedir [16]. NR5A1 geni tarafından eksprese edilen SF-1, adrenaller ile birlikte gonadlar, dalak ve çeşitli organların farklılaşmasında gerekli olan nükleer reseptör ailesine ait bir transkripsiyon faktörü olarak bilinmektedir. WT1, CITED2 ve GATA4' ün aksine SF-1' in steroidojenik hücrelerin tümünde eksprese edilmesinin nedeni sitokrom P450 steroid hidroksilazın ekspresyon kontrolünün düzenlenmesidir. Medial AGP postkonsepsiyonel 32-40. günler arasında dorsal AGP'den ayrılır. Nöral krest hücreleri gebeliğin 48-52. günleri arasında adrenal primordium içerisinde hücre adaları oluşturmak için göç eder. Bu hücre adaları daha sonra adrenal bezin merkezinde katekolamin üreten ve adrenal medullayı oluşturacak olan kromaffin hücrelerine, primordiumu çevreleyen

mezenkimal hücreler ise, adrenal primordiumun çevresinde hücre tabakası meydana getirerek adrenal korteksi oluştururlar. [17].

Fetal adrenal korteks gebeliğin 8-10. haftasında iç tarafta fetal, dış tarafta steroid sentezini sorumlu erişkin tabaka (neokorteks) olarak 2 farklı tabakadan oluşmaktadır [15]. Gebeliğin 8. haftasında steroid senteziyle görevli zona retikularisin gelişeceği fetal tabakada 3- β HSD enzimi haricindeki bütün enzimler işlevselleşir, buna dayalı olarak DHEAS sentezlenebilmektedir. Fetal kortekste üretilmiş olan DHEAS fetal karaciğere gitmektedir, karaciğerde 16 α -hidroksilasyona uğramaktadır, ardından plasentada 16 α -DHEAS'dan fetal iyilik durumunun bir işareti olan estriol oluşmaktadır. Zona glomerulozaya neden olacak dışta yer alan tabakadaysa (erişkin tabakada) P450c17 haricindeki bütün enzimler eksprese edilmektedir. Söz konusu tabaka aldosteronun sentez bölgesidir. Sonuçta, hamileliğin ikinci yarısında gelişen geçici (ortadaki) tabaka erişkin bireydeki fasikülata tabakasına (zona fasciculata) eşdeğerdir ve bu noktada P45011B2 haricindeki bütün enzimler eksprese edilerek kortizol ve androjen sentezlenmektedir. Gebeliğin 16-20. haftalarına dek daha da baskınlaşan fetal tabaka doğumun ardından atrofiye olup 3. ayda kaybolarak zona retikularisi oluşturmaktadır. Adrenal bezin korteks tabakasının öteki katmanı olan zona glomerülosa tabakası erişkin tabakadan, zona fasikülata tabakasıysa fetal tabakayla erişkin tabaka arasındaki geçici tabakadan (transitional zone) gelişmektedir. Adrenal bezdeki büyüme doğumun ardından sürmekte ve 1 yaştan sonra yavaşlamaktadır, fakat puberteden sonra erişkin boyutlarına ulaşmaktadır [18, 19]. Zona fasikulatayla glomeruloza 3 yaşına, zona retikularis ise puberteye dek olgunlaşmayı sürdürmektedir.

Adrenal bezin gelişesinde etkisi olan öne çıkan transkripsiyon etkenleri, geni 9.kromozomun uzun kolundaki steroidojenik faktör-1 (SF-1, Ad4BP) ile geni Xp21 pozisyonunda yerleşen doza hassas X'e bağlı konjenital hipoplazi faktörüdür (DAX-1). SF-1 steroid sentezinde görevli genleri indükler iken DAX-1 tarafından inhibe edilmektedir. Adrenal bezin gelişmesi intrauterin 15. haftaya dek adrenokortikotrop hormondan (ACTH) bağımsızdır, ardından ACTH otokrin/parakrin etkisi ile adrenal bez işlevinin düzenlenmesiyle ve fetal tabakayla geçici tabakanın gelişmesinde temel düzenleyici olmaktadır, anensefali gibi bir sebebe dayalı olarak ACTH sentezi

etkilenmektedir ise fetal tabakada 2. trimesterden başlayarak atrofi ya da hipoplazi gelişmektedir [18, 20].

Fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insan koriyonik gonadotropin (hCG) ve insüline benzeyen büyüme faktörü I ile II (IGFI-IGFII) mitojenik özellikleri ile adrenal bezin gelişmesini olumlu etkiler iken, aktivin ile “transforming growth factor- β ” (TGF- β) inhibitör etki göstermektedir. IGF-II, aktivin ile TGF- β bilinen etkilerinden başka steroidogenezi artırarak da etkide bulunur [18, 20]. Bütün bunlara ilaveten adrenal medulladan salgılanmış olan katekolaminle ve nöropeptidlerle adrenal korteksin doğrudan innervasyonu da korteksin gelişmesine etkide bulunmaktadır [20, 21].

2.1.3. Adrenal Bezde Steroid Hormon Sentezi

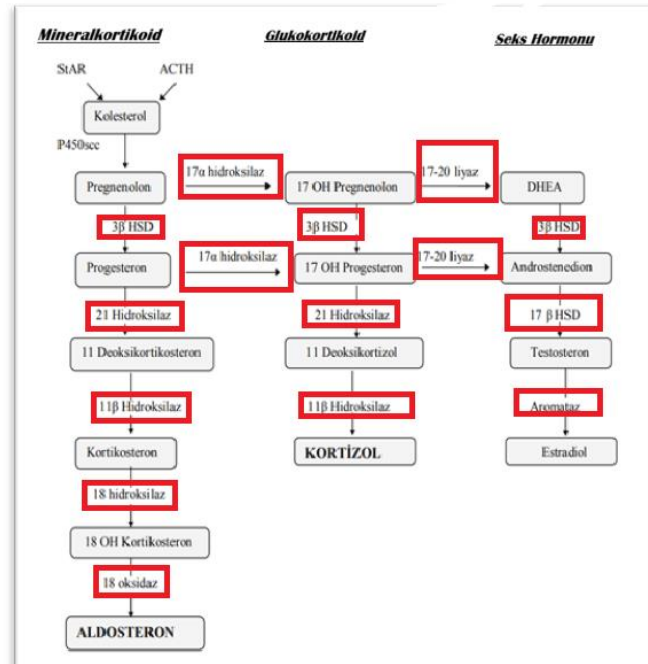
İnsanlarda steroidogenez aslında adrenal bez, testisin leydig hücreleriyle overlerin granüloza ve teka hücrelerinde gerçekleşmektedir. Adrenal bez korteksinde glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve cinsiyet steroidleri sentezlenir [22]. Tüm steroidlerin (D vitamini ve safra asitleri dahil) temel moleküler yapısı, ortak öncülleri olan kolesterol tarafından da paylaşılan siklopentan-perhidrofenantren çekirdeğini içerir [22]. Kolesterol, adrenal korteksten salgılanan tüm hormonların ortak öncüsüdür. Sürat kısıtlayıcı basamak, serbest kolesterolün sitozolden mitokondri iç zarına geçiş basamağıdır. Bu geçiş 37-kDa’luk bir fosfoprotein olan steroidojenik akut regülatuar protein (StAR) aracılığıyla kontrol edilir. StAR proteinini kodlamış olan gen 8p11.2 üstünde bulunmaktadır, üretimi ACTH stimülasyonu, zona glomerülosada intrasellüler kalsiyum artışıyla SF-1 tarafından artırılırken, DAX-1 StAR ekspresyonuyla kortizol sentezini inhibe etmektedir. StAR’ın mitokondriyal membran boyunca kolesterol taşınmasına aracılık ettiği mekanizma henüz bilinmemektedir [23]. StAR haricinde, mitokondri dış membranındaki 18-kDa’lık bir protein olan periferik benzodiazepin reseptörü de söz konusu transferde gerekmektedir. Söz konusu taşıyıcı proteinse, diazepam bağlayan inhibitör şeklinde de bilinen endozepinler tarafından aktive edilir. Bu noktada steroid sentezinin ilk ve sürat kısıtlayıcı basamağı olan kolesterolden pregnanolon oluşumu gerçekleşmektedir. Bu tepkimede kolesterol yan zincir ayırıcı enzim diğer adıyla 20,22 desmolaz (CYP11A1, P450SCC) rol almaktadır ve 27 karbonlu kolesterolün 21. karbonundan yan zincirin ayrılması sağlanmaktadır,

neticede 21 karbonlu pregnanolon oluşmaktadır [24]. P450scc 15. kromozomda kodlanan mitokondriyal bir enzimdir. Bu sırada mitokondri membranına dayalı bir flavoprotein olan adrenodoksin redüktaz aracılığıyla adrenodoksin üstünden elektron transferi sağlanmaktadır. Sentezlenen pregnanolon zona glomerülosadaki aldosteron, zona fasikulatadaki kortizol ile zona retiküleriste başlayarak periferde sonlanan androjen sentezi için öncül maddedir [2].

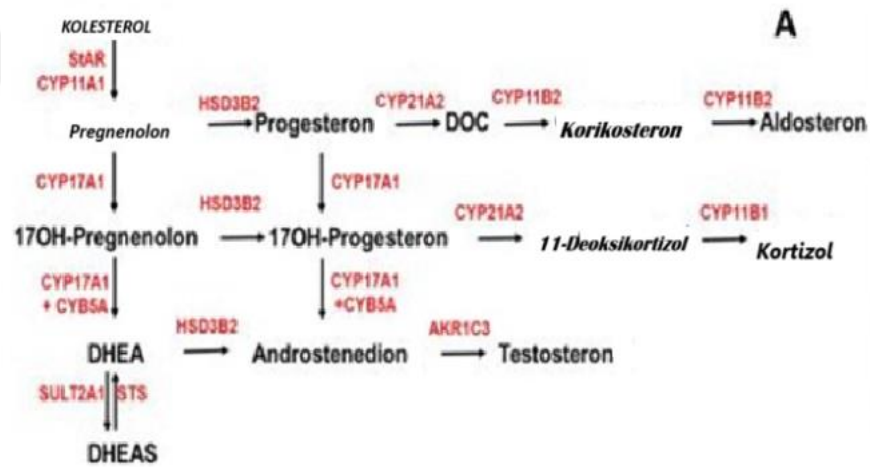
Hidroksisteroid dehidrogenazlar: 17β -HSD, 3α ve 3β -HSD'lar ve 11β -HSD'dan oluşmaktadır. Kofaktör olarak okside halindeki nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺) ile NADP⁺'yi kullanmaktadır [25, 26].

3- β hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD3B2); pregnenolondan progesteron, 17-OH-pregnenolondan 17-OHP ve DHEA'dan androstenedion üretiminde görevlidir. Düz endoplazmik retikulumda bulunmaktadır. P450c17 (17α -hidroksilaz, CYP17) ile P450c21 (21-hidroksilaz, CYP21A2); kolesterolün 17. ile 21.karbonlarını hidroksiller, düz endoplazmik retikulumda bulunmatkadır. CYP21A2 progesteronla 17-OHP'den deoksikortikosteronla 11 deoksikortizol oluşturmaktadır [25, 26]. P450c11 (11β -hidroksilaz, CYP11B2) kolestrolün 11.karbonunun hidroksilasyonunda görevlidir. 11-DOC ile 11-deoksikortikosterondan kortizolla kortikosteron oluşturmaktadır. %93 benzeyen 2 izoenzimden CYP11B2 kortikosteronu, evvela 11-hidroksilasyon, ardından 18-hidroksilasyon, sonunda da 18-oksidasyonla aldosterona çevirirken, CYP11B1 de 11-DOC'un kortizola çevrilmesinde görevlidir [27].

Steroid hormonları, büyük ölçüde adrenal korteksler ve gonadlar tarafından sentezlenen, aynı zamanda plasenta ve beyin tarafından da sentezlenen, muhtemelen 60'tan fazla hormonal ürün ailesini oluşturur. Steroid hormonları, biyokimyasal özelliklerine ve nispeten spesifik etkilerine göre sınıflandırılır ve başlıca fizyolojik etkilerini ifade eden isimlerle sınıflandırılır: Mineralokortikoidler, glukokortikoidler, ve seks steroidleri [22]. Adrenal steroid sentezinde yer alan basamaklar Şekil 1 ve 2'de verilmiştir.

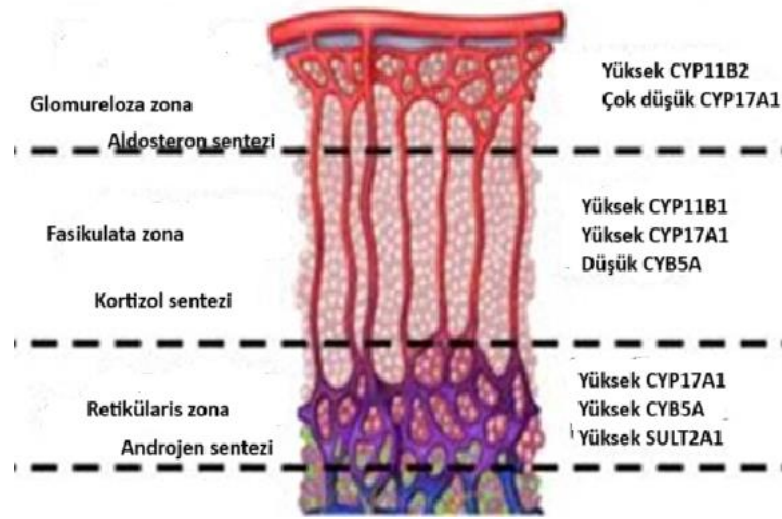


Şekil 1. Adrenal kortekste steroidlerin sentez basamakları



Şekil 2. Adrenal kortekste steroid sentez basamaklarında sorumlu genler

StAR, steroidojenik akut düzenleyici protein; CYP11A1, yan zincir parçalama enzimi; HSD3B2, 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2; CYP21A2, 21-hidroksilaz; CYP11B2, aldosteron sentaz; CYP17A1, 17α-hidroksilaz/17,20-liyaz; CYP11B1, 11β-hidroksilaz; CYB5A, sitokrom b5; AKR1C3, 17p-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 5; SULTA1/STS, steroid sülfotransferaz tip 2A1



Şekil 3. Adrenal bölgeleme ve enzim ekspresyon modeli.

CYP11B2, aldosteron sentaz; CYP17A1, 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz; CYP11B1, 11 β -hidroksilaz; CYB5A, sitokrom b5; SULT2A1, steroid sülfotransferaz tip 2A1

2.1.3.1. Mineralokortikoid (Aldosteron) Biyosentezi

En kritik mineralokortikoid aldosterondur ve aldosteron sentezi adrenal korteksin zona glomeruloza tabakasında gerçekleşir [28]. Mineralokortikoid sentezinin gerçekleşmesi üç enzimin sırayla etki etmesini gerektirir: 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (HSD3B2), 21-hidroksilaz (CYP21A2, P450c21) ve aldosteron sentaz (CYP11B2, P450c11AS). 3 β -HSD enzimi ilk basamakta görevlidir, 2 izoenzimi bulunmatkadır. Tip 1 (plasenta, deriyle memede) ile Tip 2 (adrenalle gonadlarda) %93,5 benzemektedir [29]. 3 β -HSD enzimini kodlamış olan gen 1p13.1 bölgesinde bulunmaktadır. Aldosteronin sentezinde ilk basamakta, mitokondriyle endoplazmik retikulumdaki 3 β -HSD tip 2 vasıtasıyla, pregnenolon progesterona dönüşmektedir [2, 28]. Bu sırada 3. karbondaki hidroksil grubu geri dönüşümsüz olarak keto grubuna dönüştürülür iken, Δ^5 konumundaki çift bağın Δ^4 e izomerizasyonu sağlanmaktadır [28]. 3 β -HSD tip 2 bunun yanı sıra 17-OH-pregnenolonun 17-OHP'a, DHEA'nın androstenediona dönüşümünü sağlamaktadır. Glomeruloza tabakasında 17 α -OHaz aktivitesi olmadığı zaman, endoplazmik retikulumdaki 21-hidroksilaz (CYP21A2, P450c21) aktivitesi ile progesterondan deoksikortikosteron (DOC) sentezlenmektedir. Aldosteron sentezinin son 3 basamağını bir mitokondrial P450 enzimi olan aldosteron sentaz (CYP11B2, P450c11AS) katalizler [27]. Son üç basamak 11 β -hidroksilasyon, 18-hidroksilasyonla

18-metil oksidasyonu içermektedir. Öncelikle DOC 11β -hidroksilasyon ile kortikosterona dönüşür, sonrasında ise 18-hidroksilasyon ve 18- metil oksidasyon ile aldosteron sentezi gerçekleşir. Zona glomeruloza aldosteron sentezi için uygun yerdir. Bu tabaka CYP11B2'ye sahip olan tek bölgedir ve bunun tersine, steroid substratlarını kortizol ve androjen sentezine yönlendiren bir enzim olan 17α -hidroksilaz/ $17,20$ -liyazı (CYP17A1, P450c17) ise çok az içerir (Şekil 3). Anjiyotensin 2 ve yüksek hücre dışı potasyum, artan hücre içi kalsiyum yoluyla aldosteron sentezinin ana uyarıcılarıdır [3]. ACTH ikazı serum aldosteron seviyesinde sadece geçici bir artış oluşturmaktadır.

2.1.3.2. Kortizol Biyosentezi

Kortizol sentezi adrenokortikotropin (ACTH) kontrolü altında korteksin zona fasikulata tabakasında gerçekleşir. Pregnenolon ve progesterondan, 17α -hidroksilaz (CYP17A1) enzimi aracılığıyla, glukokortikoidlerin öncü maddelerinden olan 17-OH-pregnenalonla 17-OHP oluşmaktadır. Ek olarak, CYP17A1 daha sonra 17-hidroksipregnenolonun C17-C20 bağıını ve çok daha az derecede 17-OHP keser ve bu da DHEA ve androstenedion gibi 19-karbon (C19) steroidlerin üretimine yol açar. Endoplazmik retikulumda 17α -OHaz enzimi pregnenolonu 17-hidroksipregnenolona dönüştürür. 17-hidroksipregnenolon 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD3B2) ile 17-OHP'a dönüşür. 17-OHP 21-hidroksilaz enzimi (CYP21A2) ile 11-deoksikortizole ve devamında mitokondrideki 11β -hidroksilaz (CYP11B1, P450c11 β) ile kortizole dönüşür. Kemirgenlerde ve birçok küçük hayvanda zona fasikülata, CYP17A1'den yoksundur. Sonuç olarak, yeni oluşan progesteron, bu türlerde baskın glukokortikoid olan kortikosteronu vermek üzere 21- ve 11β -hidroksillenir, ancak normalde bu glukokortikoid insan adrenalinin küçük bir ürünüdür [3].

2.1.3.3. Androjenlerin Biyosentezi

Zona retikularis adrenal korteksin temel androjen sentez bölgesidir, bu tabakada yaşla beraber olgunlaşma gelişmektedir, 6 yaşlarında adrenaş oluşmaktadır, bu duruma koşut şekilde adrenal androjenlerin yapımı da yaşla artmaktadır [30]. Söz konusu tabakadan, esasında DHEA, DHEAS ile androstenedion formunda salgılanmış olan androjenlerin bir bölümü periferde testesterona dönüştürülür iken; bir bölümü de aromataz enzimiyle (P450aro) östrojene dönüştürülmektedir. Söz konusu enzimin geni

15q21.1 üstünde bulunmaktadır. Testesteron da 5α -redüktaz enzimiyle daha potent olan dihidrotestosterona dönüşmektedir. Söz konusu enzimin, kafa derisiyle periferik dokulardaki tip 1 ve daha çok erkek reproduktif sistemdeki tip 2 olarak 2 formu vardır [25].

17-20 liyazla (CYP17A1) onun kofaktörü olan sitokrom b5 (CYB5A) ile, 17-OH pregnanolonla 17-OHP'dan sırasıyla DHEA ile androstenedion oluşmaktadır. DHEA, 3β -HSD (HSD3B2) ile androstenediona, ve bir sülfotransferaz olan SULT2A1 tarafından DHEAS'a dönüştürülür. 17-HSD ailesinden iki enzim androjen sentezinde rol oynar: testislerde androstenedionun testosterona dönüşümünü katalize eden 17-hidroksisteroid dehidrojenaz tip 3 (HSD17B3) ve adrenal bezde az miktarda da olsa androstenediondan testesteron üretilmesini sağlayan 17-HSD tip 5 veya aldo/ketoredüktaz C3 (17β -HSD5, AKR1C3). Zona retikülaristeki androjen sentezinin temel regülatörü ACTH'dır. Söz konusu hormon bunun dışında adrenal bezin gelişmesine yönelik olarak gerekir. Zona retikülaris doğumda yalnızca birkaç hücre katmanından oluşmakla beraber, ergenlik dönemine doğru gelişmektedir. Bu durumun neticesinde aksiller kıllanma ve pubarşla bulgu veren adrenarş oluşmaktadır. 25 yaşında iken en üst noktasındaki DHEAS salınımı, yaşı ilerlemesiyle düşmektedir ve yaşamın 7. ya da 8. dekadında çocukluktaki değerlere geri dönmektedir [28].

2.1.3.4. Adrenal Bezden Steroid Salgılanmasının Düzenlenmesi

Adrenal steroid biyosentezinin düzenlenmesi hem harici olarak (örneğin, ACTH, anjiyotensin gibi) spesifik sekretagoglar tarafından trofik uyarı yoluyla, hem de otonom sinir sisteminden gelen innervasyon yoluyla ve dahili olarak, tüm vücuda dağılmış çeşitli spesifik steroidojenik enzimlerin varlığı ve katalitik aktivitesi yoluyla gerçekleştirilir. Adrenal korteksten steroidin salgılanması, hipofizer ACTH ile hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) kontrolünde gerçekleşir. Ön hipofiz ACTH üretir. Tropik bir hormon olarak kabul edilir. Tropik hormonlar, öncelikle diğer endokrin bezlerini uyararak hedef hücreleri dolaylı olarak etkiler. Kortikotropin salgılayan hormon (CRH), hipotalamustan salınmaktadır ve ön hipofiz bezini adrenokortikotropik hormonu (ACTH) salgılamasına yönelik olarak uyarır. ACTH sonradan hedef organı olan adrenal kortekse etkiye bulunur [31]. Sentezlenmiş olan kortizol, negatif geri denetimle ACTH ve CRH salgısını baskılamaktadır. Kortizol

sentezinde rolü bulunan enzimlerden birinin eksik olması durumunda negatif geri bildirim ortadan kalkarak ACTH'nın aşırı salgılanmasına, sekteye uğramış kortizol sentezindeki öncül maddelerin artışına ve adrenal bez hiperplazisine neden olur. Konjenital adrenal hiperplazinin histolojik özellikleri şunları içerir [32]:

- Adrenal korteks hiperplazisi
- Adrenal medulla ve korteksin düzensiz mimarisi
- Steroid sentezi için mitokondriye giremeyen kolesterol esterlerini temsil eden lipoid birikintileri
- Tuz kaybı mevcut olduğunda jukstaglomerüler aparatın hipertrofisi

ACTH adrenal bezin gelişmesiyle steroid hormonu sentez işlevinin düzenlenmesi için temel düzenleyicidir. ACTH, ön hipofizde üretilen 39 amino asitlik bir peptiddir. ACTH ön hipofizden peptid yapıda bir prekürsör olan proopiomelanokortin (POMC) biçiminde salınmaktadır. Ardından POMC β -lipotropin (β -LPH) ile ACTH'yı oluşturmaktadır, daha sonra bu 2 hormondan α -MSH, β -MSH, γ -LPH, β - ile γ -endorfin ve enkefalin oluşmaktadır. POMC hipofizin haricinde gastrointestinal sistem, farklı tümörlerle testiste de bulunabilmektedir. Ön hipofiz bezinden küçük miktarlarda salgılanır ve ACTH reseptörüne önemli ölçüde bağlanmaz [2]. Proopiomelanokortin (POMC) geninde bulunan mutasyonlar adrenokortikal dokunun gelişimini bozabilir. ACTH, ön hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinden kaynaklanan, "biyolojik saat" olarak adlandırılan, genetik olarak çalıştırılan bir zaman tutma sistemi tarafından belirlenen sirkadiyen ritmi takiben ön hipofiz tarafından üretilir ve salınır. Stresli durumlarda hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen büyük ölçüde aktive olur [33]. Serbest bırakıldığında ACTH, adrenokortikal hücrelerin dış zarında bulunan spesifik G proteinine bağlı reseptörlere (MC2R) bağlanır ve onlarla etkileşime girer. ACTH etkisini G-proteini üstünden hücre içindeki cAMP'yi artırarak göstermektedir. Kısa vadeli olarak hücre içi cAMP artışıyla mitokondri içine kolesterol alımı, uzun vadedeyse protein kinaz A üstünden kortizol sentezleyen enzimlerin transkripsiyonunu artırarak kortizol sentezi artmaktadır. IGF-1 ile IGF-2, ACTH'nın kimi steroid sentezinde görev alan enzimlerin ekspresyonu ile steroidin üretilmesini artırıcı etkisini potansiyalize etmektedir. ACTH'nın salınmasında en kritik faktör hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden salgılanmakta olan CRH'dır. Arka

hipofizden salgılanmış olan vazopressin de CRH'yle sinerjistik etkide bulunacak ACTH'nin salınımını artırmaktadır. CRH plasentadan salgılanarak adrenal bezlerdeki tip 1 ile 2 CRH reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak doğrudan, hipofiz ile plasentadan ACTH salınımını artırarak dolaylı olarak etkide bulunmaktadır. Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) ile Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive edici polipeptid (PACAP) hipotalamusta parakrin etki ile CRH sentezi artmaktadır [2]. CRH bunun dışında DHEAS ile kortizolun üretilmesini, fetal adrenal hücrelerde P450scc ile P450c17 ekspresyonunu artırır [34]. CRH'nın pulsatil salgılanmasının neticesinde ACTH ile kortizol sentezindeki diüurnal ritm 3 yaştan sonra kazanılarak bütün hayatta süremektedir. ACTH salgısındaki tüm artışlara sabit bir kortizol yanıtı olduğu için, kan kortizol seviyesinin temel belirleyicisi CRH ile ACTH'nın zirve büyüklüğünden ziyade zirve sayısıdır [2].

Kortizol, hipotalamus ile hipofizdeki tip II kortikosteroid reseptörleri (yani klasik glukokortikoid reseptörleri) üstünden ACTH ile CRH'ya olumsuz geri bildirim yapıp hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını inhibe eden temel faktördür [2]. Fare adrenokortikal hücrelerinin tercih edildiği in vitro araştırmalarda kortikosteronun kortekste steroidogenezi inhibe edebileceği gösterilmiştir ve bireylerde daha glukokortikoid reseptörlerin inhibisyona yol açabileceği kanıtlanamamıştır [2].

Zona glomerulozada sentezlenen aldosteronun kandaki düzeyi kortizolden ciddi oranda (100-1000 kat) daha azdır. ACTH'nın aldosteron sentezi üzerindeki etkisi kısa sürelidir, asıl olarak anjiyotensin-II ve serum potasyum düzeyi aldosteron sentezini düzenlemektedir. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) aktivasyonunun son ürünüdür; serum sodyumu ve özellikle potasyum düzeyleri zona glomerulozanın spesifik trofik uyarıcılarıdır. ATII etkisini spesifik zona glomerulozada bulunan hücre zarı reseptörlerine (AT2R) bağlanması ve biyosentezin aktivasyonu ile gösterir. Anjiyotensin II, G proteinine bağlı reseptör aktive edici bir fosfolipaz C'yi artırarak etkisini gösterir. İkinci protein, fosfatidilinositol bisfosfatı hidrolize ederek inositol trifosfat ve diasilgliserol üretir; bunlar hücre içi kalsiyum seviyelerini yükseltir ve protein kinaz C ve kalmodulin bağımlı protein (CaM) kinazları aktive eder. Kan potasyum düzeylerinde artış olduğundaysa hücre membranı depolarize olmaktadır, voltaj kapılı L-tipi kalsiyum kanallarından hücre içerisine

kalsiyum akışı sağlanmaktadır. CaM kinazların daha bilinmeyen kimi maddeleri fosforillemesiyle aldosteron sentezinde kilit role sahip olan aldosteron sentaz (*CYP11B2*) enziminin transkripyonu artmaktadır. Zona glomerulozada 21-hidroksilaz (*CYP21*) ekspresyonunu etkileyen yollar açıklığa kavuşturulmamıştır [2].

Plasentada steroid hormon sentezi için görev alan P450_{scc}, 3 β -HSD ile P450_{aro} enzimleri eksprese edilmektedir, P450_{c17} enzimi ekspresyonu olmamaktadır. Plasentada kolesterolden pregnenolonla progesteron yapılmaktadır, fakat androjenlere dönüşüm olmamaktadır. Androjenler fetal adrenal bezde östrojenlere dönüşüp düşük dansiteli lipoprotein (Low-density lipoprotein, LDL) reseptörleri ekspresyonunuyla P450_{scc} enzim aktivitesinin artmasını, bunun dışında miyometriumda oksitosin reseptör ekspresyonunu, gap birleşimlerini (gap junctions), amniyonla desidüadan prostaglandin üretimini sağlamaktadır. Östrojendeki artış plasentada 11 β -HSD-2 ekspresyonunun artırarak, kortizol seviyesinin düşmesine ve fetal hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen aktivasyonuna yol açar. Hamileliğin ortasında aslında plasentada 11 β -HSD-1 ekspresyonuyla kortizondan kortizole dönüşümde artış olurken, sonlara doğru östrojenlerle 11 β -HSD-2 ekspresyonunda artış olmaktadır, anneden plasentaya ulaşan kortizol kortizona dönüştürülmektedir. Postnatal dönemde stres anlarında ADH (vasopressin) ile CRH salınımının artmasının sonucunda ACTH üretimi, dolayısıyla kortizol düzeyi artar iken, pretermelerde söz konusu mekanizma daha az geliştiğinde daha kolay yetersizlik gelişebilmektedir [34].

Steroid hormon sentezi intrauterin 10. haftadan başlayarak belirlenebilir. Östrojenler bilhassa östrodiol seviyesi, fetal adrenal bezin aktivitesinin önemli bir göstergedir, ayrıca intrauterin 8. haftadan başlayarak anne kanında fetus adrenal bezinden kaynaklı östriol artışı belirlenebilmektedir. Dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) senteziye hemen hemen 8. haftada başlamaktadır. Sürrenal bez ağırlığıyla DHEAS sentezindeki artışa korelasyon göstermektedir. Doğumla birlikte fetusun dolaşımındaki aldosteronun %80'nin kaynağı fetal adrenal bezlerdir ve söz konusu salınım aslında serum potasyum düzeyleriyle ACTH ile kontrol altına alınmaktadır [34].

2.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kortizol senteziyle ilgili olarak gereken enzimlerden birinin eksilmesiyle karakterize, otozomal resesif kalıtıma sahip olan bir hastalık grubudur. KAH'ın sonucu olarak hipotalamus ve hipofiz bezlerinden kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) ve adrenokortikotropik hormonun (ACTH) aşırı üretimi, bloğun proksimalinde çeşitli steroid öncüllerinin artmasına ve birikmesine neden olur. Bu birikim, kusurlu kortizol sentezine, birikmiş steroid öncüllerinin alternatif yollara kaymasına ve sıklıkla adrenal bez hiperplazisine yol açar [35].

KAH tanısı ilk olarak 1865 yılında İtalyan anatomist Luigi Decrecchio tarafından 44 yaşında Addison krizinden ölen bir erkek hastanın tanımlanması ile belgelenmiştir. Bu olgunun genitoüriner sistem muayenesinde penis boyu 10 cm olarak saptanmış, eşlik eden birinci derece hipospadias görülmüş ancak testisler izlenmemiştir. Otopside böbrek üstü bezlerinde büyümenin yanı sıra normal overler, fallop tüpleri, uterus ve vajina görülmesi ile hastalık tanımlanmıştır [36].

Konjenital adrenal hiperplazinin genel görülme sıklığı 1:14,000-1:18,000'dir. En yüksek insidans izole yaşayan Yupik Eskimoları (1:280) ve Hint Okyanusu'ndaki La Reunion Adası'nda (1:2100) görülmektedir. Hastalığın görülme sıklığı; etnik kökene, coğrafyaya ve akraba evliliği sıklığına göre değişiklik göstermektedir. KAH Japonya'da 1/21000, Çin'de 1/28000 oranında görülürken, Amerika'daki Afroamerikalılarda KAH oranı beyaz ırka nazaran belirgin biçimde daha düşüktür (1/42000) [37]. Ülkemizde akraba evlilikleri nedeniyle, tarama programına alınacak kadar sık görülmektedir [2]. Ülkemizde bu hastalığın tarama programına girmesi ile beraber Güran ve ark.larının yürüttüğü 38,935 yenidoğanı içeren bir pilot yenidoğan KAH tarama çalışmasında klasik 21-OH-az eksikliği sıklığı 1/7787 olarak yüksek oranda bulunmuştur [38]. Ülkemizde 241,083 olguda yapılan diğer bir çalışmada ise taranan popülasyonda sıklık 1:15,067 olarak saptanmıştır [39].

Konjenital adrenal hiperplazinin etkilenmiş enzime göre en sık görülen 6 alt grubu tanımlanmıştır. Bunlar 21-OH-az eksikliği, 11- β OH-az eksikliği, 3 β -HSD eksikliği, 17 α -OH-az eksikliği, sitokrom P450 oksidoreduktaz (POR) eksikliğiyle

konjenital lipoid adrenal hiperplazi'dir [35]. KAH'ın en önemli sebebi %90-95 oranındaki 21-OHaz enzim eksikliğidir. Bunu %5-8 sıklıkla 11 β -OHaz eksikliği izlemektedir [25].

Eksik olan enzime nazaran klinik bulgular değişebilir. Enzim eksikliğinin derecesine dayalı olarak semptomlar doğumdan önce veya doğumun ardından ortaya çıkmaktadır, klinik tablo hafif ya da ağır olabilmektedir. Kusurlu enzim aktivitesine dayalı olarak kortizol eksikliğinin dışında androjenlerle mineralokortikoidler de yetersiz veya aşırı miktarda sentezlenebilmektedir. Sonuç olarak KAH olguları, virilize veya yetersiz virilize, tuz kaybı olan yahut olmayan ya da hipertansiyonla giden olgular şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Adrenal androjenlerin aşırı yapımıyla giden hallerde, kızlarda doğumla virilizasyonla her iki cinsten doğumda androjen fazlalığına dair belirti ve bulgular görülür. Enzim kusurunun gonadları da etkilediği durumlardaysa, androjen eksikliğinden dolayı erkek bireylerde doğumla yetersiz virilizasyonla her iki cinsten pubertal bulguların gelişmesinde gerilik olabilir. Vakaların önemli bir kısmında enzimdeki eksiklik tam değildir. Hayat için yeterince kortizol yapılabilir, fakat stres anlarında kortizol yetersizliği söz konusu olabilir [2, 40]. Konjenital adrenal hiperplazide enzim eksikliklerine bağlı klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Konjenital adrenal hiperplazide klinik ve laboratuvar bulgular

Eksik Enzim	Defektif Gen/kromozom	İnsidans ve Popülasyonlar	Klinik özellikler		Laboratuvar bulguları
			Kızlar	Erkekler	
21-hidroksilaz Klasik tip (P450c21)	CYP 21 /6p21.3	1/14.000- 1/20.000	Virilizasyon Tuz kaybı var/yok	Makrogenitalya, Tuz kaybı var/yok	17-OHP ↑↑ Renin, ACTH ↑ Hiponatremi, hiperkalemi Adrenal androjenler ↑
21-hidroksilaz Geç başlangıçlı tip (P450c21)	CYP 21 /6p21.3	1/100-1/1000	Prematür adrenarş Adet düzensizliği Hırşutizm, akne	Prematür adrenarş	ACTH'ya 17-OHP yanıtı ↑
11β-hidroksilaz (P450c11β)	CYP11B1 /8q24.3	1:200.000 Fas Yahudilerinde prevalansı yüksek	Virilizasyon Hipertansiyon Hipokalemi	Makrogenitalya Hipertansiyon Hipokalemi	11DOC, 11-deoksikortizol, Androstenedion, Testosteron ↑ Renin baskılanmış Adrenal androjenler ↑ Aldosteron, kortizol ↓
17α-hidroksilaz/ 17,20-liyaz (P450c17)	CYP17A1 /10q21-q22	1:50.000 Brezilya'da en sık görülen 2. KAH formu	Seksüel infantilizm Hipertansiyon Hipokalemi Hipogonadizm (46XX: primer amenore; ikincil cinsel özelliklerin yokluğu)	Makrogenitalya Hipertansiyon Hipokalemi Hipogonadizm (46,XY: yetersiz virilizasyon; karın içinde testis varlığı)	ACTH↑ Renin↓ 17-OHP, Kortizol, DHEA, DHEAS; Androstenedion, testosteron↓ Progesteron, 11DOC, kortikosteron, LH ve FSH ↑ Androjen, östrojen ↓↓
3-β-HSD tip 2	HSD3B2 /1p13.1	Nadir	Virilizasyon , Tuz kaybı Hacim azalması Hiponatremi Hiperkalemi 46,XX: hafif kliteromegali	Yetersiz virilizasyon Tuz kaybı 46,XY: hipospadiastan kadın görünümüne kadar yetersiz virilizasyon	ACTH ve renin ↑ Δ5 steroidler-pregnenolon, 17OH-pregnenolon, DHEA, DHEAS↑ Kortizol, aldosteron↓ Androstenedion ↓

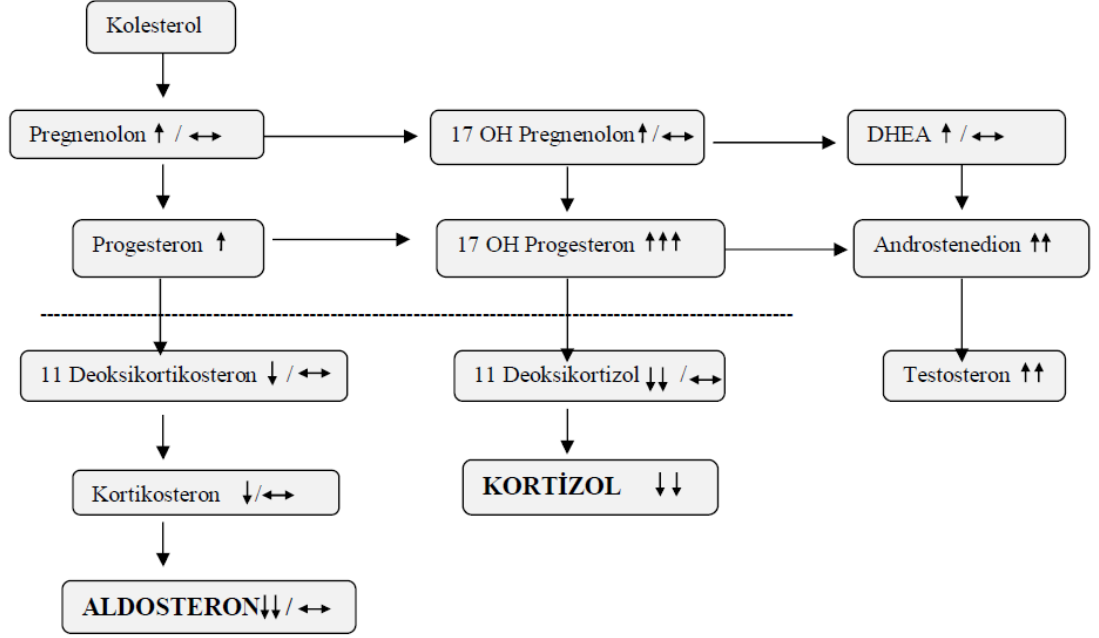
Tablo 1. (devam) Konjenital adrenal hiperplazide klinik ve laboratuvar bulgular

Lipoid form	<i>STAR</i> /8p11.2	Nadir Japonlarda, Filistinlilerde ve Korelilerde daha sık	Seksüel infantilizm Tuz kaybı Adrenal yetmezlik Lipid yüklü büyük adrenal bezler	Yetersiz virilizasyon Tuz kaybı	Tüm steroid hormonlar ↓ ACTH ve renin ↑
Kolesterol yan zincir parçalama enzimi (P450 _{scc})	<i>CYP11A1</i> /15q23-q24	İzole vaka raporları	Adrenal yetmezlik; adrenal yokmuş gibi görünebilir	Adrenal yetmezlik; adrenal yokmuş gibi görünebilir	Tüm steroidler azalır
P450-oksidoredüktaz (POR) eksikliği	<i>POR</i> /7q11.2	Nadir Japonya ve Kore'de daha yaygın	Virilizasyon İskelet deformitesi (Antley-Bixler) Annede virilizasyon 46,XX: hafif-orta derecede virilizasyon	Yetersiz virilizasyon İskelet deformitesi (Antley-Bixler) 46,XY: hipospadiastan kadın görünümüne kadar yetersiz virilizasyon	Son derece değişken hormon profili (çok sayıda kısmi kusur bir arada görülür) ACTH uyarısına azalmış kortizol yanıtı Aldosteron, androjenler ve östrojenler ↓ 17-OHP, progesteron, 11 DOC, kortikosteron ↑

2.2.1. 21 Hidroksilaz (CYP21A2) Eksikliği

Konjenital adrenal hiperplazi vakalarının hemen hemend %90'ından fazlasını 21-OH_{az} enzimde eksiklik oluşturmaktadır [41]. 21-OH_{az} enzimi, progesteronun deoksikortikosterona (DOC), 17-OHP'un 11-deoksikortizole dönüşümünü sağlar [42]. 21-OH_{az} eksikliğine bağlı KAH olgularında temel kusur kortizolün yeterince sentezlenememesidir. [43]. 11-DOC ve DOC da yeterince sentezlenemediğinden 21-OH_{az} eksikliğinde bu iki hormon da eksiktir [44]. Kortizol sentezindeki azalma, hipofizer adrenokortikotropik hormonla (ACTH) hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormonu (CRH) artıp adrenal korteks hiperplazisiyle öncül steroid hormonlarda artışa neden olur. 21-OH_{az} eksikliği durumunda, bu öncül hormonlar 17-OHP ve progesterondur. Ayrıca 21-OH_{az} eksikliğinde steroid sentez yolağı androjenler (androstenedion, dehidroepiandrostenedion ile testosteron) yönüne kayıp kız

çocuklarda virilizasyona yol açabilir [3]. Şekil 4’de 21-OHaz eksikliğinde, steroid sentezinde artan/azalan steroidler ortaya konmuştur.



Şekil 4. 21 hidroksilaz eksikliğinde artan ve azalan steroidler

21-OHaz eksikliğiyle ilgili olarak KAH olguları klasik ve daha fazla görülen klasik olmayan (geç başlangıçlı) KAH olarak 2 farklı gruba ayrılmaktadır. Klasik KAH, yeni doğan ile erken süt çocukluğu aşamasında bulgu vermektedir. Klasik KAH, halihazırdaki aldosteron eksikliğinin düzeyine dayalı olarak kendi içerisinde tuz kaybettiren (TK) ve tuz kaybettirmeyen (basit virilizan, BV) olarak 2 alt grupta incelenmektedir [43]. Klasik KAH olguların yaklaşık %75’i tuz kaybettiren tiptedir. Geç başlangıçlı (klasik olmayan) KAH da daha geç dönemlerde; prematur adrenarş, hirsutizm, adet düzensizliğiyle bulgu vermektedir. Klasik 21-OHaz eksikliği dünya çapında hemen hemen 1:10000-1:15000 canlı doğumda görülür iken, klasik olmayan 21-OHaz eksikliği ise çok daha sık görülür; beyaz ırkta yaklaşık 1:1.000 oranında görülmektedir [45, 46]. İnsidans bölgesel ve etnik farklılıklardan dolayı değişkenlik göstermektedir. Klasik olmayan KAH Askenazi Yahudileri (1:27), Hispanikler (1:53), Yugoslavlar (1:62) ve İtalyanlar (1:62) gibi belirli etnik gruplarda ise daha sık görülür [2].

21-OHaz eksikliğinde karşılaşılan farklı fenotipik grupların nedeni, 21-OHaz enziminin aktivitesindeki değişikliklerdir. Klinik bulguları, etkilenmiş olan enzimatik basamak ile enzim eksikliğinin düzeyi belirlemektedir. Enzim eksikliğinin düzeyine dayalı olarak önemli tuz kaybıyla ağır virilizasyondan klinik bulguya sahip olmayan formlara dek geniş klinik seyri bulunmaktadır. Enzim aktivitesi $<2\%$ ise tuz kaybettiren KAH oluşurken, aktivitedeki $1-2\%$ artışta basit virilizan kliniği görülmektedir, normal 21-OHaz işlevinin $20-50\%$ arasında korunduğu durumdaysa hastalar karşımıza klasik olmayan (non-klasik) KAH'la gelmektedir [43].

2.2.1.1. 21 Hidroksilaz Eksikliğinin Klinik Formları

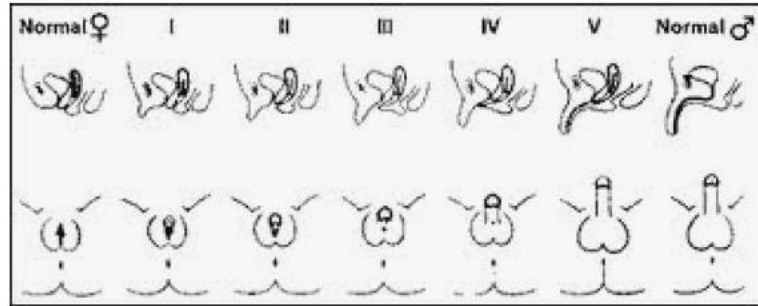
2.2.1.1.1. Klasik Tuz Kaybı ile Giden Form

Bu form, 21-OHaz enzim aktivitesinin tamamıyla kaybının sonucunda kortizol ve aldosteron eksikliğiyle androjenin üretilmesinde artışla kendini gösterir. Kortizol ve aldosteron sentezine yönelik olarak 21-hidroksilasyon gerektiği için hastalığın bu daha ağır tuz kaybettiren biçiminde her iki hormon da eksiktir. Kortizol sentezinin azalması, hipotalamus-hipofiz-adrenal negatif geri besleme sistemini etkileyerek hipofizer adrenokortikotropik hormonla (ACTH) hipotalamik kortikotropin salgılatıran hormonu (CRH) yükseltip adrenal korteks hiperplazisiyle öncül steroid hormonlarda artışlara yol açar [43]. 21-OHaz eksikliği durumunda, bu öncül hormonlar 17-OHP ve progesterondur. Ayrıca 21-OHaz eksikliğinde steroid sentez yolağı androjenler (androstenedion, dehidroepiandrostenedion ile testosteron) yönüne kayıp kız çocuklarda virilizasyona yol açabilir.

Kortizoldaki eksiklik, etkilerini intrauterin hayattan başlayarak gösterir. Fötal kortizol eksikliğinin sonucunda ACTH uyarısıyla artmış androjenlerin sonucunda hamileliğin 7. haftasından başlayarak dış genitya virilize olmaktadır ve etkilenmiş kız bebekler şüpheli genital yapı ile doğmaktadır. 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH, 46XX kız bebeklerde kuşkulu genitalyanın en sık nedenidir. Bu da etkinin başlama zamanıyla şiddetine dayalı olarak; basit kliteromegaliden, gonadların palpe edilemediği erkek görünümüne dek değişen geniş bir spektrumda oluşabilir [43]. Olguların çoğunda klitoriste büyüme, fallus oluşumu, kısmi veya tam labioskrotal kıvrımlarda füzyon vardır. Söz konusu vakalarda ayrı bir vajen ile üretral kanal olmaz,

ikisinin ortak açıldığı tek bir ürogenital sinus vardır. İç genital organlarsa androjen artışından etkilenmez, overler, fallopian tüplerle uterus normal gelişmektedir, wolffian kanal yapıları bulunmaz. Virilizasyon derecesi 1 puanın fizyolojik dışı eksternal genitalyasına en yakın durumu, 5 puanınsa tam maskülenizasyonu yansıttığı Prader evrelemesine göre belirlenir (Şekil 5) [3].

Androjen öncüllerinin aşırı sekresyonu erkek fetusta cinsel farklılaşmayı çok fazla etkilememektedir. Erkek bebekte hafif penis büyüklüğü olabilmektedir. ACTH'nin artmasına ayalı iki cinste de hiperpigmentasyon gelişmektedir. Klasik KAH'lı erkek çocuklarda, hafif hiperpigmentasyonla muhtemel penis büyümesi haricinde doğumda KAH'a dair hiçbir belirti görülmez [3]. Bu nedenle erkek çocuklarda tanı yaşı aldosteron eksikliğinin şiddetine göre değişmektedir. Tuz kaybeden formdaki erkek çocuklar tipik olarak yaşamın 7-14. günlerinde kusma, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, hiponatremi, hiperkalemi hatta şok tablosu ile başvurur. Kız bebekler doğumda var olan virilizasyon nedeniyle daha erken tanı aldıklarından genellikle tuz kaybına bağlı adrenal kriz görülmez ancak bu olgularda da doğumdan hemen sonra tedavi edilmezse yenidoğan döneminde tuz kaybına bağlı adrenal krizi görülebilir.



Şekil 5. Prader evrelemesi

Prader I: Kliteromegali

Prader II: Kliteromegali ile posterior labial füzyon

Prader III: Kliteromegali, tam labial füzyon ile perineal ürogenital sinus

Prader IV: Fallus görünümünde klitoris ile tabanında ürogenital sinus

Prader V: Penis görünümünde fallus, uretral meatus glans ucunda, labiumlar scrotuma benzer görünüm almıştır (palpabl gonadı olmayan erkek bebek görünümü)

Klasik KAH hastalarının yaklaşık %75'i, progesteronun 21-hidroksilasyonunun ciddi şekilde bozulması nedeniyle yeterli miktarda aldosteron

sentezleyemez ve bu daha ağır olgular klasik KAH'ın TK formunu oluşturur. Aldosteron normal sodyum homeostazisi için gereklidir. Bu olgular sodyum dengesini korumak için yeterli aldosteron sentezleyemediği için tedavi edilmezse potansiyel olarak ölümcül "tuz kaybı" krizleri geliştirirler [2]. Böbrek tübül hücrelerinden sodyum geri emilimi azalmaktadır. Renal sodyum kaybının sonucunda hiponatremi, hipovolemiyle ren yükselir. Potasyum atılamadığı için hiperkalemi gelişmektedir, metabolik asidoz görülmektedir. Kortizol ile aldosterondaki eksikliğin belirtileriyle bulguları progresif kilo kaybı, kusma, beslenme güçlüğü, iştahsızlık, ishal, dehidratasyon, halsizlik, letarji, dehidratasyon, hipotansiyon gibi nonspesifik bulgulardır. Söz konusu bulgular genel olark doğumun ardından geçen ilk 2 haftada belirginleşir. Bu tablo enfeksiyon, sepsis, gastrointestinal problemlerle karışabilmektedir. Tanı almaz ve tedavi edilmezlerse olgular postnatal 1-4. haftalarda hipoglisemi, hiponatremik dehidratasyon, hiperkalemi, metabolik asidoz, nöbetler ve hipovolemik şokla seyreden adrenal kriz nedeniyle kaybedilebilir [43]. Aldosteron eksikliğine bağlı renal, gastrointestinal sistem ile ter bezlerinden kaynaklanan tuz kaybı oluşur [2]. Vakaların bir bölümünde tuz kaybı kompanse edilebilmektedir, bazal şartlarda serum sodyumla potasyum seviyeleri normal, plazma renin aktivitesiyle artmaktadır. Büyümeyle beraber kimi olgularda büyük olasılıkla renal sodyum tutulumunun artmasına dayalı olarak sodyum dengesinde düzelme olmaktadır.

Aldosteron eksikliğiyle beraber oluşan kortizol eksikliği TK formunda klinik tabloyu daha ağırlaştırmaktadır. Glukokortikoidler kalbin kontraktilesiyle kardiyak outputunu artırır. Kortizoldaki eksiklik kardiyak kontraktilesiyle debide azalma, damarların katekolaminlere cevabında azalmanın sonucunda hipotansiyona, glomeruler filtrasyon süratinde azalmaya, glukoneogenezin azalmasıyla hipoglisemiye yol açmaktadır. Bu durumun neticesinde oluşan glomeruler filtrasyonda düşmeye koşut olarak idrar ile su atılımı azalmaktadır, hiponatremi gelişmektedir. Bütün bunlardan 21-OHaz eksikliğinde tek başına aldosteron sentaz eksikliğinde görülene nazaran hiponatremiyle şok görülme olasılığı artmaktadır [25, 37]. Bilhassa tedavi edilemeyen olgularda birikmiş olan, progesteron gibi steroid prekürsörleri mineralokortikoid reseptörlerine antagonist etkide bulunup kliniği daha ağırlaştırabilmektedir.

Endojen glukokortikoidler, adrenal medulla gelişimiyle fonksiyonu için de gerekmektedir. Kortizoldaki eksiklikle birlikte adrenal medulla gelişimi bozulmaktadır ve bilhassa epinefrin olarak katekolamin eksikliği meydana gelmektedir. Bunun bilhassa tuz kaybı ile giden durumlarda adrenal krizin gelişmesinde etken olabileceği ifade edilmiştir. Plazma epinefrinle metanefrin seviyesiyle idrar epinefrin atılımı sağlıklı vakalara nazaran % 40-80 daha düşük bulunmuştur, bilateral adrenalectomi yapılmış olan 3 olguda, adrenal medullanın yetersiz geliştiği, hücrelerde birçok vezikulin bulunduğu ortaya konmuştur. Bilhassa araya girmiş olan stres halinde gözlenmiş olan hipoglisemide epinefrin eksikliği önemlidir. Egzersize epinefrin yanıtı da çok düşüktür. Stress dozunda kullanılmış olan hidrokortizonun bu cevabı düzeltmediği ortaya konmuştur. Kortizoldaki ve epinefrindeki eksiklik, uzamış açlık ve hastalık dönemlerindeki hipoglisemi riskine yol açmaktadır.

21-OH az eksikliği erkeklerde şüpheli genitelyayla erken bulgu vermemesinden dolayı erkek cinsiyeti şok ve dehidratasyon bakımından daha riskli olmaktadır. Yapılmış olan vaka bildirimleri incelendiği zaman bilhassa bilinen KAH tanısı almadan süt çocukluğu aşamasında şok tablosuna girerek yitirilen erkeklerden dolayı hastalığın mortalitesinin yükseldiği görülmektedir. Bundan dolayı pek çok ülkede yeni doğan taraması yapılır. Klinik bulguların ağırlığı, tuz kaybı, akraba olmayıp aynı mutasyona sahip olanlarda, hatta kardeşlerde de aynı düzeyde olmayabilir, hatta aynı bireyde de yaşamın değişik aşamalarında değişmektedir [25].

2.2.1.1.2. Klasik Basit Virilizan Form

Klasik KAH'ın basit virilizan (BV) formu, bütün klasik KAH olgularının %25'ini oluşturmaktadır. Aldosteron eksikliği olmadan kortizol eksikliğiyle androjen fazlalığına dayalı semptomlar öne çıkmaktadır. Kızlar çocuklarda intrauterin aşamada başlayan aşırı androjene maruziyetten dolayı dış genital yapıda virilizasyon gelişmektedir. Dolaşımdaki androjenler genital bölgenin cildindeki androjen reseptörlerini uyararak, hafif seyreden bir klitoris hipertrofisinden, kliteromegali, labial katlantıların kısmi veya tam birleşmesi, klitorisin aşırı büyüğü penis görünümüne sahip olması, üretral ve vajinal açıklıkların birleşip tek bir ürogenital sinüs biçiminde klitorisin ucuna açılması veya tam maskülenizasyona varan bir

tabloya dek değişebilmektedir. Ağır virilizasyon belirtileri olan kız vakalar, ailelerince erkek kabul edilerek, geç yaşta testislerin inmemesi, hipospadias ya da pubik kıllanma şikayetleriyle getirilebilmektedir.

21-OHaz eksikliğinin yol açtığı androjen fazlalığı, dişilerde virilizasyonla bulgu verir iken erkeklerde daha çok doğumda normal dış genitalyaya sahiptir, nadir olarak fallusta büyüme olur. Yeni doğan döneminde gözden kaar ise tuz kaybetmeyen formdaki erkek çocuklar genellikle 2-4 yaşlarında erken virilizasyon belirtileri ile tanı alabilir. Bazı olgular da 3-7 yaşlarında izoseksel periferik puberte prekoks semptomları (pubik kıllanma, testis gelişmesinin eşlik etmediği penil büyüme, makropenis, apokrin vücut kokusu, kemik yaşında ilerleme) ile getirilirler. Erkeklerde hızlı somatik büyüme, hızlanmış kemik matürasyonu ve erken epifiz kapanması görülür [47].

İki cinsiyette de hiperpigmentasyon, kas gelişiminde sratlenme, erken pubik ile aksiler kıllanma, seste kalınlaşma, akne, süratli boy uzaması vb. androjen fazlalığı bulguları gözlenmektedir. Androjendeki yükseklik iki cinste yaşamın bilhassa 18. ayında daha da belirginleşen süratli somatik büyümeye yol açar. Başta akranlarına nazaran boyu uzun olmasına karşın kemik yaşının süratli ilerlemesiyle epifiz hatları erken kapanmaktadır, erişkinlikte boyları kısa kalmaktadır. Kemik yaşı ilerlemesinin, artan adrenal androjenlerin aromatizasyon ile östrojene dönüşmesinin sonucunda geliştiği varsayılmaktadır. Tedavinin geç başlanmasıyla, bir müddet sonra yüksek androjen seviyelerinin hipotalamo-hipofizer sistemini uyarmasının sonucunda gerçek erken puberte başlayabilmektedir. Kızlarda artan androjenlerin etkisi ile gonadotropinler baskılandığı için iç genital yapı normal olmasına rağmen meme gelişimiyle menstruasyon olmamaktadır [47]. Tedaviye iyi uymayan kızlarda; over disfonksiyonu, akne, adet düzensizliği, hırşutizm ile sekonder amenore sıkça rastlanır [25].

KAH olgularında virilizasyon seviyesinin tüm bireylerde farklılığa sahip olması birçok bilim adamı tarafından androjen düzeyi haricinde, 5 α -redüktaz enzim aktivitesi, androjen reseptörlerinin konsantrasyon ve transkripsiyon aktivasyonu vb. androjenin etkisini ortaya koyan ilave etkenlerle ilişkilendirilmiştir. Androjen reseptör geni ekzon bölgesindeki yüksek polimorfik CAG tekrarı reseptör konsantrasyonuyla

transkripyon aktivitesini etkilemektedir. Ekzon 1'deki CAG tekrarlarında oluşabilecek bir artış, androjen reseptörlerinin hedef DNA transaktivasyon özelliğini azaltmaktadır. Yapılmış olan bir araştırmada virilizasyon skorları daha fazla olan idiopatik hirsutizimli kadın bireylerde CAG tekrarının daha az olduğu anlaşılmıştır [25, 47]. Genotipi dışı olan kişilerde, iç genital yapı Müller kanalı etkisiyle genel olarak dışı yönünde gelişmektedir, prostat karsinomu belirlenen dışı olgular da vardır [25, 47].

2.2.1.1.3. Klasik Olmayan (Geç Başlangıçlı) Form

Klasik olmayan KAH doğumda asemptomatik olmakla beraber; yaşamın daha geç aşamasında başlayarak androjen yüksekliğinin hafif bulgularını ortaya koyan bir biçimdir. KAH'ın bu formu, 21-OHaz enziminin hafif bir eksikliğinden kaynaklanır ve normogramda etkilenmeyen bireyler ile klasik bozukluğu olan hastalar için aralık arasında yer alan serum 17-OHP yükselmeleriyle tanı alır. Genel nüfusta %0.1 gibi bir sıklıkta görülmektedir, Hispanik ile Yugoslavlarda %1-2, Askenazi Yahudilerinde %3-4 şeklinde saptanmıştır. Yeni Zellanda'da yapılmış olan bir araştırmada, yeni doğanların %5'inin 21-OHaz geninde mutasyon belirlenmiş, buradan klasik olmayan 21-OHaz eksikliğinin %0.06 civarında olduğu düşünülmüştür. Söz konusu değer ABD toplumu için beklenen değerlerle örtüşür [48].

Klasik olmayan KAH ile ilişkili hafif hiperandrojenizm, etkilenen kadınlarda ergenlik veya yetişkinlik döneminde belirgin hale gelebilir ancak ergenlik sonrası erkeklerde asemptomatiktir. Doğumda androjen artışı olmadığından dış genitalya gelişimi normaldir. Süt çocukluğundan erişkinliğe dek herhangi bir dönemde androjen fazlalığı bulgularıyla tanı almaktadır. Bulgu veren çocuklar en sık prematür adrenarş, ergen kızlar ise PKOS benzeri tablo nedeniyle hekime başvururlar. Her iki cinsten de süratli büyümeyle kemik yaşı ilerliği, prematur adrenarş, gelecekte kısa erişkin boyuyla infertilite görülmektedir. Etkilenmiş kız kişilerde şüpheli genitalya görülmez, dış genitaller normaldir veya hafif kliteromegali vardır. Kızlarda ayrıca PKOS'a benzer şekilde hirsutizm, akne, menstruel düzensizlik (oligomenore ve/veya anovulatuvar sikluslar), temporal saç dökülmesi, infertilite ve tekrarlayan düşükler görülür. Erkek hastalar genel olarak asemptomatik olduğu için tanı almayabilir ya da genel olarak aile taraması sırasında tanı alır. Erkek olgular puberteden sonra akne,

testisin büyüklüğüyle orantılı olmayan penis büyüklüğü veya infertilite semptomlarıyla da karşımıza gelebilirler [2].

Daha çok hiperandrojenizme dayalı bulgular ve şikayetler ile ya da infertiliteden dolayı başvuruda bulunan hastalardan toplanmış olan veriler değerlendirildiği için, güvenilirliği kuşkulu olsa da, yapılmış olan bir araştırmada, kızların %39'unun hirsutizm, %39'unun oligomenore ile PKOS'un farklı belirtileriyle, %22'sininse herhangi bir şikayet olmadan başvurduğu belirlenmiştir [2]. Hastaların PKOS şüphesi ile yapılmış olan pelvik ultrasonografi değerlendirmesinde çoklu kistler belirlenebilir. Klasik olmayan KAH'da kadınlardaki temel başvuru neteni hiperandrojenemidir, Fransa'da hirsutizmden dolayı başvuruda bulunan 400 kadında, günümüze kadarki en önemli araştırma, hormon profiline nazaran KAH'la uyumlu hastaların oranı %6, Kaliforniya'da 83 hastada %1.2, New York'da %14 belirlenmiştir [2]. 17-OHP seviyeleri heterozigot taşıyıcılara nazaran hafif yüksektir, hatta gün içerisinde yapılacak 17-OHP ölçümünde normal değerler belirlenebilir. Klinik özelliklerin daha sık görülen polikistik over sendromundan ayırt edilmesi zordur ve tanıyı koymak için ACTH (cosynotropin) testi yapılması gerekir [3]. Bolus ACTH (cosynotropin) uygulanmasından 1 saat sonra belirlenecek 10 ya da 15 ng/ml'yi geçen 17-OHP değerleri tanı koydurucudur [2]. Klasik olmayan KAH'lı kadınlarda insülin direnci de benzer yaştaki ve kilodaki sağlıklı kişilere nazaran daha yüksek sıklıktadır [2]. Farklı ırklarda 1/500-1/1000 arasında değişen sıklıkta rastlanır [37].

KAH alt sınıfları tanısında net olarak tespit edilmiş 17-OHP seviyeleri olmadığı için, virilizasyonun değerlendirilemediği erkek hastalarda alt grup ayrımı daha güçtür. Klasik olmayan KAH'lılarda kortizol ile aldosteron sentezi stres altında da klinik açıdan anlamlı düzeyde bozulmamıştır, tuz kaybı ya da adrenal krizler görülmemektedir. Klasik olmayan KAH'lıların etkilanmemiş kardeşleri, erişkin boyu bakımından karşılaştırıldığı zaman kayda değer farklılığa rastlanmamıştır [2]. Farklı bir araştırmada ortalama boya göre kısa (-0.99 ± 0.98 SDS), fakat ortalama anne baba boyuna uygun (0.43 ± 0.77 SDS) oldukları belirlenmiştir [2]. Tablo 2'de 21-OH az eksikliğinde görülen klinik formların özellikleri vardır.

Tablo 2. 21 hidroksilaz eksikliğinde görülen klinik formların özellikleri

Klinik ve laboratuvar bulguları	Klasik-tuz kaybettiren	Klasik-basit virilizan	Geç başlangıçlı (klasik olmayan)
Sıklık	1/14.000-1/20.000	1/50.000	1/100-1/1000
Tanı Yaşı	İlk 1 ay	İlk 2 yıl	Çocukluk-erişkin dönem
Genital muayene	Erkek: Normal veya makropenis Kız: Kuşkulu genitalya	Erkek: Normal Kız: Kuşkulu genitalya	Erkek: Normal Kız: Kliteromegali/normal
Enzim aktivitesi (%)	0	1-2	20-50
Renin	Yüksek	Normal ya da hafif yüksek	Normal
Aldosteron	Düşük	Normal	Normal
Kortizol	Düşük	Düşük	Normal
Kan biyokimyası	Hipoglisemi Hiponatremi Hiperpotasemi	Hipoglisemi	Normal
17-OHP (ng/ml)	> 200	> 100-200	15-100 (ACTH uyarısı ile yükselir)
Tedavi	Glukokortikoid+ Mineralokortikoid	Glukokortikoid	Glukokortikoid
Mutasyon	Delesyon veya konversiyon	Nokta mutasyon	Birleşik heterozigot

2.2.1.2. 21 Hidroksilaz Eksikliğinde Tanı

KAH altgrupları arasında tedaviyle beraber oluşabilecek komplikasyonlar açısından farklılıklar söz konusu olabilir, bundan dolayı doğru tanıyı koyabilmek önemlidir. Hastanın yalnızca kliniğine bakılıp, tam bir adrenal korteks hormon profili oluşturmadan bu alt grupları birbirlerinden ayırmak olanaklı olmayabilir. Çok yüksek hormon seviyeleri çapraz tepkimeye yok açarak yanlış neticeler çıkmasına yol açabileceği için hastanın örneklerinin çalışılacağı laboratuvarın öncelikli olarak kromatografiyi de içeren yüksek kalite standartlarına sahip olması lazımdır [39]. Günümüzde kütle spektrofotometri steroid analizinde en duyarlı yöntem olarak kabul edilmektedir. Sıvı kromatografisi (LC) veya gaz kromatografisi (GC) spesifikiteyi arttırırken aynı zamanda birden çok komponent analizini tek çalışmada yapma imkanı vermektedir.

21-OHaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazinin tanısı için birincil biyobelirteç, 21-OH-az'ın substratı olan ve dolayısıyla enzimatik bloktan önce biriken steroid öncüsü 17- α -hidroksiprogesterondur (17-OHP) [4]. 17-OHP seviyeleri tanı için yardım eder, hastalığın takibi için de önemlidir. 21-OHaz eksikliğinde artmış progesteron ile 17-OHP, CYP11B1 ile tepkimeye girerek sırasıyla 11 β -hidroksiprogesteronla (11-OHP) 21-deoksikortizol oluşmaktadır, testesteronla 5 α -dihidrotesteron üretiminde 17-hidroksipregnenalon DHEA'ya, 17-OHP da androstenediona dönüşebilmektedir. Buradaki 3. bir yolaksa “arka kapı yolağı” üstünden 5 α -Adiol oluşmasıdır. Burada 17-OHP evvela 5 α , ardından 3 α redüksiyonuna girer, sonra da 17,20-liyazla tepkimeye girer, en sonunda 17 β -redüksiyona uğrayarak 5 α -Adiol'ü oluşturur. Söz konusu maddenin hedef dokularda 3 α -oksidasyonu ile dihidrotestesteron oluşur. Arka kapı yolağının bir ara ürünün olan 5 α -pregnane-3 α ,17 α -diol-20-one (Pdior)'ün üriner atılımı da bu hastalıkta artmıştır [28].

17-OHP etkilenmiş yeni doğanların %10'unda olağan sınırlarda belirlense de genel olarak 100 ng/ml'den yüksek bazal değerler saptanmaktadır. ACTH testinin neticesinde 1000 ng/ml'ye çıkabilen değerlerle en yüksek 17-OHP seviyeleri tuz kaybetti formunda belirlenir. Klasik KAH vakalarında bazal 17-OHP seviyeleri belirgin bir şekilde yüksektir, birçok vakada 40 ng/ml'nin üstündedir ve söz konusu yükseklik tanı için yetmektedir. Basit virilizan formdaysa 17-OHP seviyeleri tuz kaybı formuna nazaran daha düşüktür. En hafif KAH formu olan klasik olmayan KAH'da, bilhassa yeni doğan aşamasında daha düşük 17-OHP seviyeleri tanıya yardım eden seviyelere henüz yükselmemiş olabileceği için, sabahleyin erken saatlerde bakılanlar haricinde 17-OHP bazal düzeyleri normal sınırlarda belirlenebilir. Bu tip vakalarda ACTH uyarı testine cevapların değerlendirilmesi daha güvenilir neticeler verir. Çocuklukta da klasik olmayan formun belirlenebilmesine yönelik olarak, bazal serum 17-OHP'un 2 ng/ml'nin üstünde olması patolojik olarak kabul edilmektedir, kesin tanı için ACTH ikaz testinin yapılması lazımdır. Serum 17-OHP seviyesi, 21-OHaz eksikliğinin dışında 11 β -OHaz ile 3 β -HSD eksikliğinde artabileceği için ACTH uyarısından sonra bütün adrenal korteks hormonlarının değerlendirilmesi lazımdır. CTH uyarı testinde, intravenöz 0,25 mg sentetik ACTH verilmesinin ardından 0 ve 60. dakikada alınacak numunelerde 17-OHP, kortizol, DOC, 11-DOC, 17-OH-pregnenolon, DHEA ve androstenedion ölçümleri yapılmaktadır. Kan almanın

problemlili olduğu hallerde yalnızca 60. dakikada alınmış olan numune yeterlidir. Tanıyla alakalı kuşku duyulduğunda glukokortikoid tedavisine başlanarak sonraki zamanlarda testin yinelenmesi tavsiye edilmektedir. Adrenokortikotropik hormon stimölasyonundan sonra 30 nmol/L'den (10 ng/mL) yüksek 17-OHP düzeyleri 21-OHaz eksikliği tanısını doğrular [4]. Klasik ve klasik olmayan 21-OHaz eksikliği birleşik heterozigot mutasyon taşıyıcıları, ACTH uyarı testine klasik olmayan mutasyonların homozigot taşıyıcılarına nazaran daha belirgin bir 17-OHP cevabı verir. En yüksek 17-OHP düzeyleri (ACTH stimölasyonundan sonra 1000 ng/ml'ye kadar) hastalığın tuz kaybettiren formu olan hastalarda görülür. Basit virilize olan hastalar biraz daha düşük seviyelere sahip olma eğilimindedir, ancak bu aralık tuz kaybı olan hastalarda görülenlerle örtüşebilmektedir. Adrenokortikotropik hormonla uyarılan 17-OHP düzeyleri farklı şiddet biçimleri arasında ayırım yapmak için kullanılabilir: ACTH'yle uyarılan 17-OHP'un 40 ng/ml'nin üstünde olması klasik KAH tanısını koydurmaktadır. 12-40 ng/ml arasında yer alan değerlerde geç başlangıçlı KAH, 6-12 ng/ml de heterozigot 21-OHaz enzim taşıyıcılığını düşündürmektedir [4]. Farklı bir araştırmada; ACTH uyarı testinden sonra heterozigot taşıyıcıların yalnızca %50'sinin 17-OHP seviyeleri normal genotipli kişilerden yüksek saptandığı için 17-OHP'nin bir belirteç olarak sensitivitesi tartışmalıdır [2, 25, 49]. Bu tür durumlar karşısında 17-OHP'nin kortizole oranını ölçmenin daha doğru bir yöntem olduğunu belirten araştırmalar vardır.

ACTH, kortizol, testosteron, androstenedion, DHEASO₄ düzeyleri de tanıda yol göstericidir. Progesteron, androstenedion, az bir miktarda da testosteron da KAH olgularında artmıştır. 161 olguluk klasik olmayan KAH serisinde androstenedion seviyesinin, diğerlerine nazaran daha sık arttığı belirlenmiştir [50]. Androstenedionun periferik dönüşümüyle testosteron seviyesi de artmaktadır. Anormal bir steroid olan 21-deoksikortizol da karakteristik olarak yükselir, heterozigot taşıyıcıların %90'ından çoğunun belirlenmesini sağlamaktadır [50]. DHEASO₄, hafif ya da orta derecede artmıştır. Ana adrenal 19 karbonlu steroid ürünü olan DHEA, 21-OHaz aktivitesinin iyi bir belirteci değildir. DHEA-sülfat (DHEAS), albümine yüksek afiniteyle bağlanır, uzun bir plazma yarı ömrüne sahiptir ve bu nedenle akut ACTH stimölasyonuna çok duyarlı değildir [2]. Tedavi gören klasik KAH vakalarında DHEAS oranı düşükken, DHEAS'ın hafif arttığı prematür adrenarş tablosu tedavi görmeyen klasik olmayan

KAH'ın bulgusu olabilmektedir. 17-OHP'nin idrardaki ana metaboliti olan pregnanetriol glukuronid idrarda artmıştır. Söz konusu madde tedavideki etkinliği ölçmek üzere kullanılabilir. Bir androjen metaboliti olan 3 α -androstenediol glukuronid, testosteron ve androstenedionla yakın ilişkidir ve klasik olmayan 21-OHaz eksikliğinde artmış olarak bulunmaktadır. İdrardaki steroid metabolitlerinin belirlenmesi için RIA yerine kütle spektrometresi kullanılabilir. Bu sayede KAH ile öteki steroid metabolizma bozuklarıyla ilişkili idrardaki birçok madde aynı anda incelenebilir.

Tuz kaybında; hiperkalemi, hiponatremi, anormal yüksek idrar sodyumu, metabolik asidoz vardır. Serum aldosteron seviyesi düşük, plazma renin aktivitesi fazladır. Tuz kaybettiren 21-OHaz eksikliğinin tanısının konmasında en kritik göstergeler yüksek PRA değerleriyle bilhassa PRA'nın 24 saatlik idrar aldosteronuna oranıdır. Fenotipe, idrarla serum aldosteronu, PRA düzeyiyle sodyum dengesi değerlendirilip karara varılmalıdır. Aktif reninin doğrudan immünoradiometrik değerlendirmesi, PRA ölçümüne iyi bir alternatif olsa da, kullanımı daha yaygın değildir. Renin ile PRA değerleri değerlendirilir iken yaşla testin uygulandığı merkeze dayalı olarak farklılıklar gösteren referans değerler dikkate alınmalı, yeni doğanlarda çocuklara nazaran daha yüksek değerlerin normal kabul edilebileceği bilinmelidir. Aldosteron sentezinde bozulma olduğu hallerde de ACTH, 17-OHP ile progesteron seviyelerinin artışından dolayı tuz kaybettiren formundaki gibi PRA artabilir. Ayrıca, tuz kaybının yaşandığı durumlarda kullanılmakta olan mineralokortikoid tedavisi BV formunda da adrenal korteks supresyonu sağlayabilmektedir.

KAH'lı kızlarda yeni doğan aşamasında LH seviyeleri sağlıklı erkek bebelerinkiyle uyumlu olacak biçimde normalden fazla bulunmuştur. Hastalığın iyi kontrol edildiği klasik KAH'lı kadın erişkinlerde yapılmış olan çalışmalarda GnRH'ya aşırı bir LH yanıtı ve artmış ovaryan androjen üretimi belirlenmesi, erken aşamada androjen ile progestine maruz kalmanın hipotalamo- hipofizer-adrenal aksda kalıcı değişimlere yol açabileceği düşüncesini desteklemektedir. KAH olgularında temel görüntüleme metodu ultrasonografi olmakla beraber her KAH olgusunda hiperplaziye rastlanmayabilir, bundan dolayı bezin boyutlarının dışında yüzey özellikleri,

ekojenitesi, kontürü ile biçimini de dikkate almak gerekir. Steroid tedavisi gören hastalarda USG bulgularının gerilediği belirlenmiştir [2, 25].

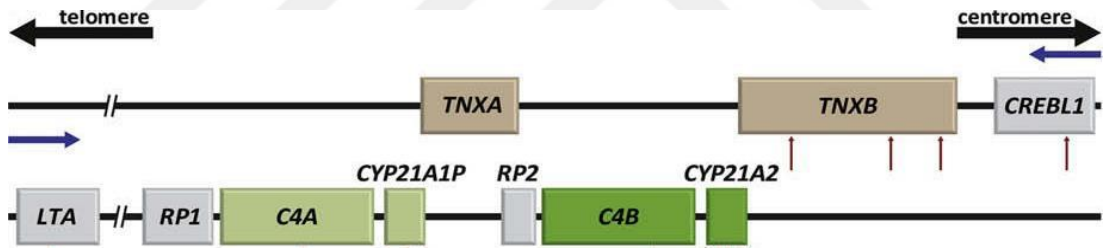
21-OHaz eksikliğinin tanısını koymak için hekimlerin yetersiz beslenme, kilo kaybı ve kusma gibi adrenal yetmezlik semptomlarına dikkat etmeleri gerekir. Genetik test, 21-OHaz eksikliği tanısını doğrulamak, erkeklerde klasik olmayan ve klasik formları ayırt etmek ve genetik danışmanlık konusunda bilgi sağlamak için faydalı olacaktır [51]. KAH ayırıcı tanısı arasında adrenal hipoplazi, androjen duyarsızlığı sendromu, bilateral adrenal kanama, testosteron sentezindeki kusurlar, Denys-Dash sendromu, cinsiyet gelişimi bozuklukları ve ailesel glukokortikoid eksikliği yer almaktadır.

Hiperandrojenemiyle uyumlu belirtileri olup, hormonal değerlendirmelerin neticesinde *CYP21A2* mutasyonu taşımasından dolayı kuşku edilen 53 kadının kalıtsal değerlendirmesinin neticesinde, 37'sinde heterozigot mutasyon saptanmıştır, klasik olmayan KAH'la uyumlu hormon tablosu bulunan 16 kadından 15'indeyse her iki allelede mutasyon saptanmıştır. Yapılmış olan farklı bir çalışmada, prematür pubarştan ya da hirsutizmden dolayı başvuran çocuklarda, heterozigot *CYP21A2* mutasyonu taşıyıcılığı oranı sağlıklı 80 denek ile karşılaştırıldığı zaman artmış bulunmuştur. Klasik olmayan ve klasik KAH'ın toplumdaki heterozigot mutasyon sıklığının sırasıyla %10 ve %1,5 belirlenmesi, kimi araştırmacılarca heterozigot mutasyon taşıyıcılığının üreme hususunda belirgin bir engel oluşturmadığının ispatı olarak belirtilmiştir [2].

2.2.1.3. 21 Hidroksilaz Eksikliği Genetiği

CYP 21 hidroksilaz enzimi (*CYP21A2*, önceki isimlendirmeye göre: CYP21, CYP21B, GeneID 1589) mikrozomal yerleşimlidir ve 495 amino asitten oluşur. Sitokrom P450 ailesinin tip II alt grubundaki söz konusu enzime, NADPH'dan bir elektron vericisi olan P450 oksidoredüktaz (POR) aracılığıyla elektron transferi sağlanmaktadır [37]. Bu bölge HLA doku uyumluluk kompleksi içinde yer alır. Oldukça homolog iki 21-OHaz geni mevcuttur; bunlardan *CYP21A2*, aktif 21-OHaz'ı kodlar ve *CYP21A1P*, aktif olmayan bir psödogendir. *CYP21A2* geni de, bunun 15 mutasyondan kaynaklı olarak tamamıyla fonksiyonsuz olan pseudogeni *CYP21A1P*

(önceki adıyla: *CYP21P*, *CYP21A2*)’de 6. kromozomun kısa kolundaki (6p21.3) HLA III’ün sentromer bölgesinin yakınındadır [43]. HLA III ise yüksek düzeyde polimorfik olan HLA I ile HLA II’nin arasındadır. Söz konusu yakınlıktan ve 21-OHaz eksikliğinin otozomal resesif geçen bir hastalık olmasından kaynaklı olarak, aynı hastalığa sahip olan kardeşlerin HLA yapıları da sık sık homoloji göstermektedir [52, 53]. Tümü de 10 ekzon ile 9 intron boyutundaki söz konusu 2 gen, ekzon bölgelerinde %98, intron bölgelerinde %96 oranında nükleotid benzerliği taşımaktadır, aralarında 30kb’lik uzaklık vardır [28, 37]. Söz konusu 2 gen kompleman sisteminin 4. faktörünün genini kodlayan *C4A* ile *C4B* ile birlikte telomer tarafında *RP1*, sentromer tarafında *TNXB*’yle sınırlandırılmış olan *RCCX* modülünü (*RP-C4-CYP21-TNX*) oluşturmaktadır. Telomer ucundan başlayarak; *RP1*’in sonra *C4A*, bunu izleyen *CYP21P*, ardından *TNXA*, *RP2*, *C4B*, *CYP21A2* ve *TNXB* olacak biçimde sıralanmış olan bu modülden kromozomlarda genel olarak 2’şer tane vardır (şekil 6). Monomodüler ile trimodüler haplotiplereyse tüm toplumlarda sıkça rastlanmaktadır [28].



Şekil 6. CYP21A2 ve CYP21A1P'nin 6. Kromozom üstündeki dizilişi

Bugüne dek CYP21A2'nin işlevinde bozulmaya yol açıp, 21-OHaz eksikliği ile sonuçlanmış olan 100'den fazla mutasyon tespit edilmiştir. Aktif *CYP21A2* genindeki mutasyonların %90'ından fazlası, aktif ve inaktif gen arasındaki rekombinasyonlar tarafından üretilir. Yüksek rekombinasyon oranı HLA doku uyumluluk kompleksine yakınlığa bağlı olabilir. Mutasyonlar, tek nokta mutasyonlarını, intronik değişiklikleri ve tam gen silinmelerini veya dönüşümlerini içerir. Mutasyon sonucunda kalan enzim aktivitesine bağlı olarak genotip ile fenotip arasında tuz kaybı açısından iyi bir korelasyon vardır. Genotip ile genital fenotip arasındaki korelasyon ise daha az açıktır. Çoğu hasta, bileşik heterozigot olarak adlandırılır; bu, iki alel üzerinde iki veya daha fazla farklı mutasyona sahip oldukları anlamına gelir. Hastalığın ciddiyeti, daha büyük rezidüel aktiviteye sahip olan daha hafif mutasyona bağlıdır [54].

CYP21A2 ile *CYP21P*'nin birbirine yüksek düzeyde benzemesi ve yakınlıkları, söz konusu 2 gen arasında "Unequal crossing-over" ile mayozda kromatidlerin yanlış eşlemesine yol açabilir. Bu sayede *C4B* ya da *CYP21A2* geninde delesyondaki ya da psödogendeki mutasyonların konversiyonla aktif gene taşınmasının sonucunda *CYP21A2* geninde mutasyon oluşmaktadır [55, 56]. Bu nokta mutasyonlarının en çok görülen nedeni, aktif olmayan *CYP21A1P*'den aktif olan *CYP21A2*'ye mikrokonversiyonla ya da belirgin konversiyonla dengesiz genetik materyal geçişidir. Psödogende meydana gelen delesyondan sonra; 2 gen arasında *CYP21A2* geninde kısmi ya da tam inaktivasyona yol açan konversiyon gelişmektedir. Bu sayede birçok 21-OHaz eksikliği hastaları, *CYP21P* genindeki mutasyonları *CYP21A2* geninde de taşımaktadır. Kimi zaman *C4* ile *CYP21A2* geni arasında mayozun metafaz aşamasında yanlış hizalanmanın gelişmesiyle, kardeş kromatidler arasında materyal geçişi oluşabilir ve bu da *C4B* ile *CYP21A2*'de delesyona yol açabilir. Bütün bu mutasyonlara ilaveten, İnsan Gen Mutasyonu Veri Bankası (Human Gene Mutation Database, HGMD) ile İnsan Sitokrom P450 (CYP) Allel İsimlendirme Komitesi (Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee) tarafından çoğu küçük topluluklarla belli ailelerde belirlenmiş 90 tane psödogen bağımsız nadir mutasyon tespit edilmiştir. Büyük kohort çalışmalarının neticesinde 21-OHaz eksikliğine yol açan mutasyonlarda yeni ya da nadir olanların oranı %3-5 arasındadır. *CYP21A2*'nin inaktivasyonuna yol açan mutasyonlarının %1'i de novo mutasyondur. ABD'de büyük seriler ile yapılmış olan çalışmaların neticesinde etnik kökenlere dayalı olarak en fazla karşılaşılan mutasyonların belirgin farklılığa sahip olabileceği belirlenmiştir. *CYP21A2*'nin inaktive edici mutasyonlarının %95'den çoğunu büyük gen delesyonları, büyük gen konversiyonlarıyla p.P31L; intron 2 splice bölgesinde IVS2-13 C>G (IVS-2); ekzon 3'de 8bp delesyonu; p.I173L; ekzon 6 küme mutasyonu (p.I236N, p.V237E, p.M239K); p.V282L; p.Q319X; p.R356W, p.P453S gibi nokta mutasyonları oluşturmaktadır [2, 35].

Söz konusu mutasyonları enzim aktivitesinde ortaya koydukları etkilere dayalı olarak 4 alt grupta sınıflayabiliriz: Büyük gen delesyonları, büyük gen konversiyonu, 8bpdel, E6 küme mutasyonu, p.Q319X, p.R366W mutasyonları enzim aktivitesini %0'a düşürerek, bu gruba dahil olan kişilerde 21-OHaz eksikliğinin TK tipi beklenir iken; IVS-2 mutasyonunda enzim aktivitesi %1'in altına inmektedir, TK ve BV

formları belirlenebilmektedir. P.I173N mutasyonundaysa %1-2 arasında bir enzim aktivitesi beklenmektedir, genel olarak basit virilizan tip KAH'la seyretmektedir. p.P31L, p.V282L ile p.453S'de enzim aktivitesi %20-50 arasında seyrederek klasik olmayan KAH beklenmektedir (Tablo 3, Şekil 7) [37, 48, 57].

Tablo 3. 21 hidroksilaz eksikliğinde sık görülen mutasyonlar ve beklenen fenotipleri

Mutasyon Grubu	0 ('Null')	A (<%1)	B (%1-2)	C (%20-50)
Beklenen Fenotip	Tuz Kaybettiren	Tuz Kaybettiren/ Basit Virilizan	Basit Virilizan	Non Klasik
Mutasyonlar	Büyük Delesyon	IVS-2	p.I173N	p.V282L
	8bpdel		p.I177T	p.R339H
	Ekzon 6kümesi			p.P453S
	p.Q319X			p.P30L
	p.R356W			
	p.Leu307fs			

Klasik KAH'ın en fazla mutasyonu nt656'deki bir A ya da C bazının G'ye konversiyonu ile oluşan nt656g alleliden dolayı, intron2'de oluşan anormal bağlantı yeridir ("splicing") (IVS-2; c.293/13A> G). Söz konusu mutasyonun neticesinde intronda erken bağlanma ile translasyonel okuma çerçevesinde kayma oluşur. Söz konusu mutasyon, 21-OHaz enziminin aktivitesinde tama yakın bir kayıp ile sonuçlanmaktadır ve etkilenmiş kişilerde genel olarak ağır virilizasyonla tuz kaybı gözlenmektedir, ancak bu tuz kaybı değişik şiddetlerde olabilmektedir [57]. IVS-2 mutasyonu taşıyan vakaların basit virilizanla uyumlu fenotipe sahip olabileceği ifade edilmiştir. Söz konusu mutasyonun kliniğe yansımadaki geniş yelpaze, artmış alternatif kırılmanın sonucunda proteinlerin yapısında kişiye has farklılıklar oluşmasından ve söz konusu proteinlerin işlevindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır [58]. 3. ekzonda 707-714 nükleotidlerinin 8 bazlık kaybı ile giden 8bpdel mutasyonunda çerçeve kaymasından dolayı protein sentezi durmaktadır ve hastalığın tuz kaybı tipi oluşmaktadır [59].

21-OHaz genindeki tam delesyon klasik 21-OHaz eksikliği vakalarının %20'sini oluşturmaktadır, homozigot mutasyonunda TK tipi beklenmektedir [2]. Bu

tip mutasyona dayalı 21-OHaz eksikliğine Ehler-Danlos sendromunun eşlik ettiği olgular da vardır [60]. Büyük gen konversiyonu sırasında psödogenden aktif gene mutasyon aktarılabilmektedir, bu tip mutasyonlar bütün mutasyonların hemen hemen %10'unu teşkil etmektedir [2]. Non-sense ya da çerçeve kayması mutasyonlarında genel olarak kortikosteroid sentezinde bozulmaya ek olarak tuz kaybı görülmektedir ve %1-2 gibi bir enzim aktivitesi de yeterli bir aldosteron sentezi sağlamaktadır ve basit virilizan form oluşmaktadır.

p.I173N (p.Ile173Asn) ekzon 4'de çerçeve kayması mutasyonundan dolayı oluşmaktadır. Genel olarak *CYP21P* genindeki mutasyonun *CYP21A2* genine transferiyle oluşmaktadır. Söz konusu mutasyondan dolayı enzimin endoplazmik retikulumla olan ilişkisi bozulmaktadır, enzim olması gerekenden farklı biçimde yerleşebilmektedir [2]. Mutasyonu taşıyan hastaların genel olarak basit virilizan formla karşımıza gelmeleri beklenir iken, p.I173N/delesyon genotipinde ve ağır varyanttaki heterozigot genotipe sahip tuz kaybettiren kliniği olan hastalar belirlenmiştir [42]. Söz konusu mutasyonu taşıyan hastaların önemli bir bölümü klasik olmayan tipte karşımıza çıkabilmektedir [5].

p.Q319X(Gln319Ter) değişimi 8. Ekzon 318. aminoasit pozisyonunda protein sentezinin erken sonlanmasına yol açan bir mutasyondur. Enzim aktivitesinin %0'a dek inmesine yol açan söz konusu mutasyona genel olarak tuz kaybettiren tip KAH beklenmektedir [2]. Ekzon 6 küme mutasyonunda da G heliksinin etkilenmesinden dolayı enzim aktivitesi tamamıyla etkilenmektedir, TK form beklenmektedir [61]. p.R356W (Arg356Trp) de enzim aktivitesinin tamamıyla bozulduğu 8. ekzonda oluşan bir mutasyon türüdür [2].

Enzim aktivitesinin %20-60'ının korunmuş olduğu klasik olmayan KAH'da da adrenal yetersizlik görülmemektedir. Söz konusu hastalar 1 klasik olan ve 1 klasik olmayan allelden oluşacak biçimde birleşik heterozigot ya da 2 non-klasik allelin birleşimiyle heterozigottur. p.V282L, p.P31L, p.R339H ve p.P453S gibi spesifik yanlış anlamlı nokta (missense) mutasyonları non-klasik KAH'la ilişkilendirilen öteki mutasyonlardır. Hastalığın orta ağırlıktaki formlarında oldukça belirgin olarak kendini gösteren bir genotip-fenotip birlikteliği bulunmasa da, ağır ve hafif formlarında söz konusu ilişki daha belirginleşmektedir [57]. p.V282L (p.Val282Leu) mutasyonu ekzon

7'de oluşmaktadır, endoplazmik retikulumla ilişkisinin zayıflamasına yol açtığı enzimin aktivitesini %50-%20'ye dek düşürmektedir. p.P31L (p.Pro31Leu) Ekzon 1'de oluşmaktadır. Klasik olmayan hastaların hemen hemen %15'inde rastlanmakla beraber [2], p.V282L heterozigot birlikteliğinde klasik fenotip de ortaya çıkabilmektedir. p.P453S (p.Pro453Ser) ekzon 10'da gelişen, hastalığın klasik olmayan tipiyle giden, psödogenin korunduğu bir mutasyon dürüdür [62].

Büyük çalışma gruplarıyla yapılmış olan değişik çalışmaların neticesinde KAH vakalarındaki birleşik heterozigot genotip oranı %65-75 şeklinde bulunmuştur ve söz konusu hastaların kliniğinin daha az etkilenmiş allel ile belirlendiği saptanmıştır. Genotiple mineralokortikoid ve glukokortikoid profilleri arasında ilişki belirlense bile Prader evresiyle söz konusu yakın ilişki belirlenememiştir. Genotiple virilizasyon arasında farklılıklara rastlanması durumu, kimi çalışmacılarca, androjen reseptörlerindeki CAG tekrar sayısı, P450 oksidoredüktazın polimorfizmi gibi androjenin virilizan etkileri üstünde modülatör etkilere sahip olan ilave etkenlere dayandırılmıştır. Brezilyalı 17 KAH hastasında, sıkça karşılaşılan bir POR varyantı olan p.A503V'nin analizi genotip-fenotip arasındaki tutarsızlıkları izah etmeye yeterli değildir. Ayrıca; belirli etnik gruplarda kimi varyantlar sık görüldüğü için POR'un 21-OHaz eksikliği klinik fenotipinde belirleyici bir faktör olabileceğiyle ilgili düşünceler vardır [37].

2.2.1.4. Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması

Yenidoğan taramasının amacı, diğer açılardan sağlıklı görünen yenidoğanlarda, genellikle >1:15.000 sıklığa sahip bozuklukları tespit etmek ve erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde gelişebilecek ciddi morbidite ve mortaliteyi önlemektir.

21-OH₂ eksikliği için neonatal kitle taraması Ocak 1989'dan bu yana Japonya'da uygulanmakta ve yaklaşık 1:18.000-19.000 canlı doğum oranında 21-OH₂ eksikliği tespit edilmektedir [44]. Değişik ülkelerdeki taramaların neticesinde yeni doğanlardaki en yüksek klasik KAH insidansı 1/280 oranıyla Yupik Eskimolara aittir. Hint okyananusundaki La Reunion adasında 1/2100, İsveç'te 1/9800, Wisconsin'de 1/11000, Japonya'da ve İtalya'da 1/18000, Yeni Zelanda'da da 1/23000 sıklığında görülmektedir [2]. Ülkemizde ise 2017 yılından itibaren önce pilot program ile üç ilde taranmaya başlanmış sonrasında da tarama program tüm illeri kapsayacak şekilde genişletilmiştir [38].

21-hidroksilaz (21-OH₂) eksikliği, pek çok ülkede yeni doğan tarama programında 17-OHP düzeyiyle taranmaktadır. Taramada bakılan 17-OHP'a ek olarak; 17-OHP'un 11 β -hidroksilasyonu ile oluşan, normalde term ve pretermelerde plazma seviyesi düşük olan 21-deoksikortizol düzeyinin yüksek bulunması 21-OH₂ eksikliği taraması için yüksek özgüllüğe sahiptir. 17-OHP düzeyi ile 21-deoksikortizol düzeyi toplamının kortizol düzeyine bölünmesiyle elde edilen oranın, tüm etkilenen çocuklarda yanlış pozitiflik olmaksızın saptadığı, pozitif prediktif değerinin %100 olduğu görülmüştür [64]. İdrarda gaz kromatografisi ve kütle spektrometresi yöntemiyle bakılan pregnantriolon ve 6 α - hidroksitetrahidrokortizonun oranı da preterm bebeklerde de yüksek özgüllüğe sahiptir [65].

KAH tarama numunelerin alınması kolaydır, tarama için hipotiroidiyle fenilketonüri taramasında da kullanılmakta olan Guthrie kağıdına topuktan kuru kan numunesi alınması yeter. Yanlış negatiften ya da pozitiflikten kaçınmak üzere örnek postnatal 48-72. saatler arasında alınmalıdır, gecikilmeksizin laboratuvara yollanmalıdır. Testin 17-OHP'nin yanlışlıkla yükselme riskinin en düşük olduğu dönem olan yaşamın 2. ve 5. günleri arasında yapılması önerilmektedir. 5-7. günlerden sonra alınan kan, tuz kaybına bağlı KAH ile ilişkili krizlerin doğumdan sonraki bir

haftadan kısa sürede ortaya çıkabilmesi nedeniyle tarama faydasını azaltmaktadır. Alınmış olan numunede RIA'yla belirlenen 17-OHP seviyesinin ölçüldüğü laboratuvarın yaş ve kiloya dayalı olarak vermiş olduğu eşik değerler baz alınıp değerlendirilmektedir. Yanlış pozitifler en sık prematüre, hasta, stres altındaki veya 36 saatten önce test edilen term yenidoğanlarda görülür.

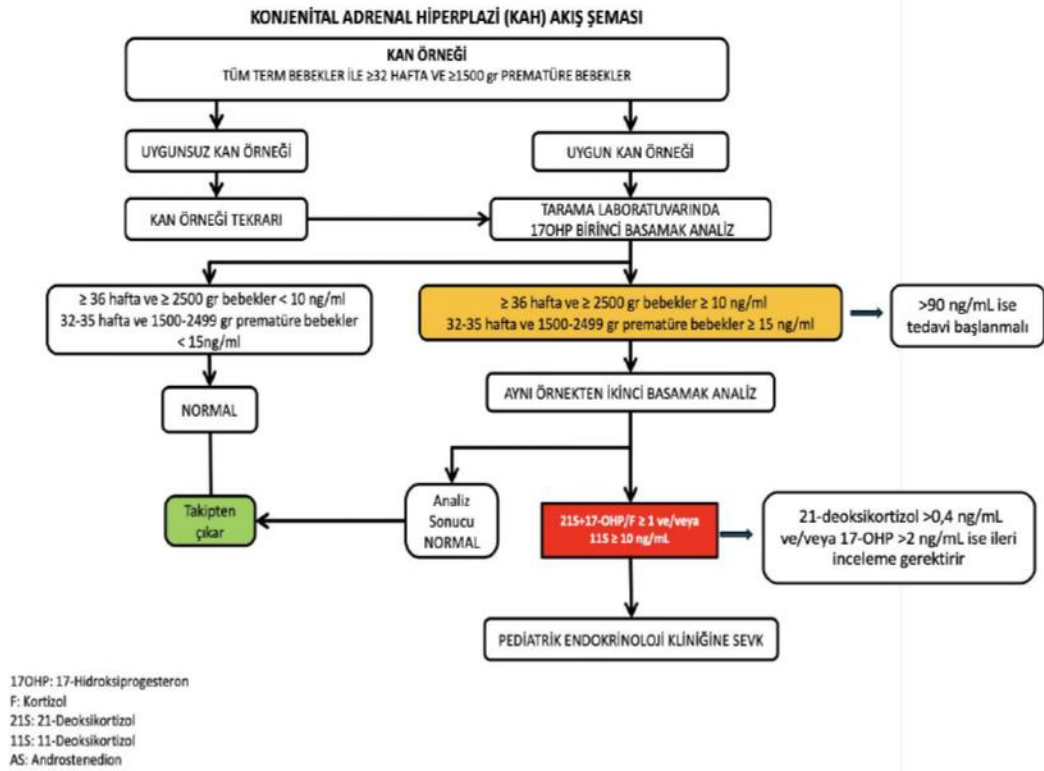
Hafif yüksek seviyelerde 17-OHP değerlerinde kuru kan numunesi tekrarlanırken, daha yüksek değerlerde serum elektrolitleriyle 17-OHP seviyesi değerlendirilerek yüksek değerler belirlendiği durumlarda pediatrik endokrinologa yönlendirilmektedir. Pediatrik endokrinolog değerlendirmesi ayrıntılı bir öyküyle fiziki muayene, pelvik USG, karyotip ya da FISH testi, serum 17-OHP ölçümüyle gereken hallerde cosynotropin testini kapsamalıdır [68].

Ülkemizde gestasyon haftası ≥ 36 hafta ya da ≥ 2500 gr doğan bebeklerde 10 ng/mL, 32-36. gestasyon haftası ya da 1500-2500 gr doğan bebeklerde 15 ng/ml kabul edilmiştir. İkinci basamakta LC-MS/MS yöntemiyle 17-OHP, 21-deoksikortizol, kortizol, 11-deoksikortizol ile androstenedion düzeyleri ölçülmüştür ve (21-deoksikortizol+17-OHP)/kortizol oranı ≥ 0.5 olması halinde bebekler ileri değerlendirmenin yapılması için çocuk endokrinolojisi polikliniklerine yönlendirilmiştir. Yıllara göre tarama kriterlerinde yapılan değişiklikler tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Türkiye'deki KAH Tarama Kriterlerinin Yıllara Göre Değişimi [38, 39]

Tarama Yılı	Gestasyon Haftasına Göre Sınır 17-OHP		Doğum Ağırlığına Göre Sınır 17-OHP		Sınır (21-deoksikortizol:17-OHP)/Kortizol
2017	≥36 GH	≥10 ng/mL	≥2500gr	≥10 ng/mL	0,5
2018					0,7
2022	32-36 GH	≥15 ng/mL	1500-2500gr	≥15 ng/mL	1,0

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından önerilen mevcut KAH akış şeması, hemen tedaviye başlama ve ileri tetkik için gereken kriterler şekil 8'te gösterilmiştir.

**Şekil 8.** Konjenital Adrenal Hiperplazi Tarama Akış Şeması

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009'dan itibaren 50 eyalette uygulanmakta olan taramada immuno-florometrik yöntem ile herhangi bir zaman diliminde belirlenen 20 ng/dl'nin üstündeki 17-OHP seviyeleri hastalık ile uyumlu kabul edilmiştir. Söz konusu taramada tuz kaybettiren KAH olgularıyla ilgili hassasiyet daha yüksekken, basit virilizan alt grubunda test güvenliği daha azdır, klasik olmayan KAH'lı vakaların söz konusu testle belirlenme oranıysa çok azdır [28].

2.2.1.5. 21 Hidroksilaz Eksikliğinde Tedavi

Glukokortikoid ve mineralokortikoid replasman tedavileri 21-OHaz eksikliğindeki asıl tedavi seçenekleridir. 21-OHaz eksikliğinde tedavinin amacı, eksik olan glukokortikoid ve gerekliyse mineralokortikoidi yerine koyarak adrenal krizi ve tuz kaybı krizlerini önlemek, adrenal androjen fazla yapılmasını baskılamak, normal büyüme ile pubertal gelişme ile fertilitiyi temin etmektir. Bu tedaviyle hipofizden aşırı ACTH ve adrenal bezlerden aşırı düzeyde seks steroidlerinin salgılanması baskılanmalı ancak fazla miktarda glukokortikoid tedavisinin getireceği yan etkilerden de kaçınılmalıdır. Glukokortikoidlerle aşırı tedavi, büyüme bozukluğu, obezite ve hipertansiyon dahil olmak üzere iatrojenik Cushing hastalığına neden olur [44]. KAH hastalarında ACTH seviyelerinin normale döndürebilmesi için diğer adrenal yetmezliklerden farklı olarak suprafizyolojik dozda glukokortikoid tedavisi vermek gerekir. Bu hastalarda tedavi takibi; yüksek doz verilmesi nedeniyle gelişebilecek büyümenin yavaşlaması, kötü metabolik kontrol, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz veya yetersiz doz verilmesi nedeniyle gelişebilecek hayatı tehdit eden adrenal kriz, virilizasyon, küçük çocuklarda kemik yaşının hızlı ilerlemesi ile erişkin boyunun kısa kalması gibi etkileri minimal düzeyde tutmak için yakın yapılmalıdır.

2.2.1.5.1. Glukokortikoid Tedavisi

Hidrokortizon öteki steroidlerle (deksametazon, prednisolon) karşılaştırıldığı zaman yan etkilerinin bilhassa büyüme üstündeki olumsuz etkilerinin daha az olmasından dolayı tercih edilir. Sağlıklı çocuklarda günlük kortizol salınımının yeni doğanlarda 7-9 mg/m²/gün, çocuklarla ergenlerde 6-7 mg/m²/gün olduğu düşünülmektedir [28, 49, 71]. 21-OHaz eksikliğinde hidrokortizon, oral olarak 10-15 mg/m²/gün dozunda 3 bölünmüş doz şeklinde verilmelidir. Bebeklik, çocukluk ve

ergenlik döneminde glukokortikoidlerin doğrusal büyüme üzerinde doza bağlı olumsuz etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle glukokortikoid dozu büyümeyi etkilemeyecek mümkün olan en düşük etkin dozda tutulmalıdır. Fakat bazen kontrolü sağlamak üzere doz yükseltilerek azaltılabilir. Yakın zamanda yapılan iki çalışmada, ergenlik sırasında günde 17-18 mg/m²'yi aşan hidrokortizon dozlarının nihai boy üzerinde olumsuz etkiler yarattığı ve daha uzun yarı ömre sahip sentetik bir steroid olan prednizolon ile tedavi altında nihai boy sonucunun azaldığı gösterilmiştir [72]. Her hastada hidrokortizon Emilimi ve yarı ömrünün farklı olması nedeniyle doz ve alınan toplam doz her hastaya göre bireysel olarak ayarlanmalı, ilaç etkilerinin takibi için yakın izlem yapılmalıdır. Fizyolojik diurnal varyasyonu taklit etmek üzere en yüksek doz hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın aktif olduğu 04:00-16:00 arasında verilmelidir. Dozun ayarlanmasında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol seviyelerinin ölçülmesi de yararlıdır.

Yenidoğan aşamasında, yüksek ACTH seviyelerinin baskılanmasıyla yeterli seviyede kontrol sağlanmasına yönelik olarak fizyolojik dozun üstünde hidrokortizon kullanımı gerekebilmektedir. Yenidoğanlar adrenal androjenler karşı düşük duyarlılığa sahip olduğundan bu dönemde tedavinin amacı adrenal androjenleri düşürmek olmamalıdır. Prepubertal çocuklarda cinsiyet steroid seviyeleri düşük olduğundan androjen üretiminin baskılanması normal büyüme ve pubertal gelişim sağlanması için önemlidir. Yüksek doz kortikosteroid iatrojenik Cushing sendromu gibi yan etkilere neden olabileceğinden 17-OHP düzeyinin normal seviyeye düşürülmesi hedeflenmemelidir. Sabah erken saatte hidrokortizonun ilk dozundan önce alınan kanda hedef 17-OHP düzeyi 1-2 ng/mL (3-36 nmol/L) olmalıdır. Büyüme çağındaki çocuklarda hormonal kontrol için kısa süreli kullanımlar haricinde uzun etkili glukokortikoidlerden kaçınılmalıdır. Kısa süreli kullanımda fazla doz kullanımından büyümeyi etkilemesi nedeniyle sakınılmalı ve kontrol sağlanır sağlanmaz doz kademeli olarak düşürülmelidir. Pubertal dönem, doğru dozda verilen tedaviye iyi uyum sağlanmış olsa bile genellikle hormonal kontrolün iyi sağlanamadığı bir dönemdir. Puberte sırasında hidrokortizon farmakokinetiği hidrokortizonu biyoaktif formu olan kortizole dönüştüren 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz redüktaz'ın aktivitesinin azalması nedeniyle ilaç klirensinin artması sonucu değişir, bu nedenle tedavide daha yüksek doz hidrokortizon kullanımı gerekebilmektedir. Tedavi etkin

olan en düşük hidrokortizon dozuyla, uzama hızının steroid hormon profiline göre daha öncelikli tutulmasıyla planlanmalıdır. Epifizleri kapanmış vakalarda, hidrokortizonun yerine tedaviye uyum bakımından deksametazon veya prednisolon kullanılabilir. Adrenal kriz aşamasında, hidrokortizon 100 mg $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gün}$ intravenöz infüzyon ya da intramusküler şeklinde verilmelidir, ardından kriz tamamen atlatılıncaya kadar idame steroid tedavisinin iki katı dozda devam edilmelidir. Hasta söz konusu tabloda çıkar çıkmaz steroid dozu hızlı bir biçimde idame dozla devam edilmelidir [73, 74].

Klasik KAH'ta farklı glukokortikoid replasman stratejileri üzerine randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Avrupa çapında 125 merkezi kapsayan bir araştırmada hidrokortizon (bebeklerin %92'si, çocukların %90'ı, ergenlerin %70'i) çocuklarda ağırlıklı olarak kullanılan steroid iken yetişkinlerde birincil replasman olarak yalnızca %36'sı hidrokortizon kullanmaktaydı (14 % prednizon, %13 prednisolon, %33 deksametazon, %4 kortizon asetat) [75]. Günlük steroid ihtiyacı, klinik bulgular, biyokimyasal değerler ve antropometrik veriler çerçevesinde belirlenmektedir. Tedaviye yanıt, serum 17-OHP, androstenedion ile testosteron düzeyleriyle izlenmektedir. Bunun dışında büyüme hızıyla kemik yaşının takibi lazımdır. Tedavinin etkinliğini değerlendirme konusunda, serum 17-OHP seviyesi en kritik ölçüttür. Serum 17-OHP seviyesinin 10 ng/ml'nin altında tutulması hedeflenmektedir. Androstenedion, ACTH, kızlarla prepubertal erkeklerde testosteron da yol gösterir. 17-OHP, diurnal ritmi olan ve stres etkenlerinden çok etkilenmiş olan bir parametre olmasından dolayı izlemde adrenal androjenlere de bakılması, androstenedion ile DHEAS seviyelerinin baskılanmış değerlerinin de yeterli kontrol kriteri şeklinde görülebileceği ifade edilmiştir [76, 77].

Klasik KAH hastaları, stres durumunda yeterli kortizol üretimi sağlayamaması nedeniyle ateşli hastalıklarda, travma durumunda ve genel anestezi ile yapılacak ameliyatlarda artmış glukokortikoid tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar. Hafif ateşli hastalıklarda alınan oral dozun üç katına çıkarılması önerilmektedir. Hasta oral alımı tolere edemeyecek durumdaysa intramusküler hidrokortizon uygulanmalı ve gerekliyse intravenöz hidrasyon sağlanmalıdır. Stres durumlarında yeterli mineralokortikoid etkisi de olmasından dolayı metilprednisolonun ya da

deksametazonun yerine hidrokortizon kullanılır. Hastaların, ailelerin ve bakım verenlerin acil durumlarda yapmaları gerekenler hakkında detaylı bilgilendirilmesi; hastaların yanlarında sağlık ekiplerini bilgilendirme amaçlı medikal durumunu anlatan bir kart taşınması gerekmektedir. Majör cerrahiye yönelik olarak hazırlanmış olan hastalardaysa, preoperatif ile postoperatif 24 saatlik dönemde glukokortikoid dozu 100 mg/m²/gün 4 doza bölünmüş biçimde verilir; sonrasında doz kademeli şekilde azaltılarak idame doza devam edilir. Mineralokortikoid dozu değiştirilmemektedir. Ertesi günden başlayıp hidrokortizon dozunda günlük %25 azaltmaya gidilmektedir ve 4-5 günde fizyolojik doza inilmektedir. Duygusal stresten veya egzersizden önce doz artırımı tavsiye edilmektedir. Klasik olmayan KAH'da streste tedavi dozunun değiştirilmesine gerek yoktur [49].

2.2.1.5.2. Mineralokortikoid Tedavisi

Klasik KAH'ta kortizol üretimi önemli ölçüde azalırken, basit virilizan formunda aldosteron üretimi klinik olarak yeterlidir. Bu nedenle tüm klasik KAH hastalarında glukokortikoid replasmanı gerekliyken, mineralokortikoid replasmanı ise öncelikli olarak tuz kaybettiren formunda gereklidir. Çalışmalarda klasik KAH hastalarının %75-95'inde subklinik veya belirgin aldosteron eksikliği görüldüğü gösterilmiştir, bu da hastalığın tuz kaybettiren form ya da basit virilizan form gibi keskin ayrımlardan ziyade süreklilik gösteren bir fenotipi olduğunu düşündürmektedir. Mineralokortikoid tedavi basit virilizan tipte de önerilir [78]. Basit virilizan tipte 17-OHP ile öteki steroid öncüllerinin yüksekliğine dayalı olarak renin seviyesi artabilir, söz konusu vakalarda düşük doz fludrokortizon ilave etmenin hidrokortizon gereksinimini azalttığı saptanmıştır [68]. Bu olgularda aldosteron salınımının bozuk olduğu ve fludrokortizon tedavisinin büyüme üstünde pozitif etkisinin bulunduğu da saptanmıştır. Bu nedenle tüm yenidoğanlara, tarama pozitifliği ile tanı alan yenidoğanlarda hiponatremi görülmesini beklemeden fludrokortizon başlanması önerilmektedir.

Mineralokortikoid replasmanı için tercih edilen ajan fludrokortizondur. Tuz kaybettiren formda, hidrokortizona ilaveten tedaviye mineralokortikoid (fludrokortizon) (0,1-0,2 mg/gün) ile oral tuz (1-2 gr/gün) eklenmelidir. Yeni doğan aşamasında fizyolojik mineralokortikoid direnci olduğu için ve yüksek 17-OHP'nun

antimineralokortikoid etkisi nedeniyle daha yüksek doz fludrokortizon ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gün}$) verilmesi gerekir [79]. Fludrokortizon genellikle $100\text{-}200 \mu\text{g}/\text{gün}$, bazen daha fazla, günde tek veya iki bölünmüş dozda verilmektedir. Fludrokortizonun yarı ömrü 18-36 saat arasında değiştiğinden düşük dozlar günde tek doz olarak kullanılabilir ancak $0,1 \text{ mg}/\text{gün}$ üzerindeki dozların ikiye bölünmüş dozda verilmesi gerekmektedir. Fludrokortizon gereksinimi, daha çok erken süt çocukluğundan sonra (6-12. ayda) azalmaktadır. İlk 2 yılda $100 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozunda fludrokortizon tedavisi yeterli olmakta, sonraki dönemde mineralokortikoid ihtiyacı serum aldosteron düzeyinin yükselmesi, böbreklerde mineralokortikoid reseptör duyarlılığının artması ve diyetteki sodyum miktarının artmasıyla beraber giderek azalmaktadır. Yetişkinlerde ve ergenlik döneminde genellikle günlük $100\text{-}200 \mu\text{g}$ 'lık (günde $50\text{-}100 \mu\text{g}/\text{m}^2$) toplam doz yeterli olmaktadır.

Hidrokortizondan farklı olarak, stres döneminde fludrokortizon dozunun yükseltilmesine gerek yoktur. Tedavi sırasında mineralokortikoid yanıtını değerlendirme konusunda serum sodyumla ve potasyumla beraber plazma renin düzeyi veya plazma renin aktivitesi ölçülmeli ve kan basıncı yakından takip edilerek fludrokortizon dozu titre edilmelidir. Mineralokortikoid gereksinimi, zamanla değişebileceği için aralıklarla kontrol edilmelidir. Hipertansiyon, hipopotasemi, hipernatremi, taşikardi ve plazma renin seviyesinin baskılanması mineralokortikoid dozunun fazla olduğunu ortaya koymaktadır [72, 80]. Yetersiz mineralokortikoid dozuysa glukokortikoid gereksiniminde artışlara yol açmakta, bu da büyüme üzerinde etkili olmaktadır [80, 81]. Yetersiz mineralokortikoid dozu, adrenal androjen üretiminin artmasına yol açmaktadır. Kronik volem düşüklüğünün sonucunda renin ile anjiyotensin II yükselmekte; anjiyotensin II, vazopressin ile ACTH'yı uyarıp adrenal androjen sentezi artmaktadır [82]. Sodyum dengesinin kurulması övolemi sağlamak açısından önemlidir; övolemi vazopressin ve ACTH seviyelerinin düşmesine ve daha az glukokortikoid ihtiyacı yaratarak normal büyümenin sağlanmasına katkıda bulunur.

Süt çocukluğu döneminde düşük glomerüler filtrasyon hızı, immatür renal tübüller, böbrek tübüllerinin sodyumu tutması daha az olduğundan ve anne sütü ve formuladaki düşük sodyum içeriği nedeniyle sodyum dengesini sağlamak için genellikle ek olarak sodyum klorür takviyesi gerekmektedir. Sodyum klorür

tedavisinin 1-2 gram/gün (4-8 mEq/kg/gün) olarak bölünmüş dozlarda verilmesi önerilmektedir. İlave besinlere başlanmasının ardından besinler ile yeterli tuz alımı sağlandığı zaman söz konusu desteğe gerek kalmaz. Sıcak havalarla yorucu egzersizlerde tuz gereksinimi artabileceği için tedaviye ilave etmek gerekebilir. Yüksek doz fludrokortizon alan hastalarda sodyum klorür takviyesine gerek kalmayabilir, bu durumda hastaya özel tedavi yaklaşımı yapılmalıdır. 0.1 mg fludrokortizonun 1 mg hidrokortizona eş değer glukokortikoid etkisi olduğundan hastalara verilen hidrokortizon dozunun bunu göze alarak ayarlanması önerilmektedir.

2.2.1.5.3. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Klasik KAH tedavisinde amaç eksik olan hormonları yerine koymak ve adrenal androjen üretimini baskılamaktır. Glukokortikoid tedavisi her iki amaç için kullanılıyor olsa da, primer adrenal yetmezlikten farklı olarak adrenal androjen üretimini baskılamak için kullanılan suprafizyolojik dozdaki glukokortikoidler komorbiditelere neden olduğundan alternatif tedaviler için çalışmalar yapılmaktadır.

2.2.1.5.3.1. Modifiye Glukokortikoid Preparatları

Kötü kontrollü vakalarda, sirkadien ritme uygun hidrokortizon infuzyonu denenmiş, adrenal hormon seviyesinde azalma elde edilmiştir [83, 84]. Modifiye ve sürekli yavaş salınımlı oral hidrokortizon preparatları fizyolojik kortizol salınımını taklit etmek üzere prednizon/prednizolon veya deksametazon gibi daha uzun etkili kortikosteroidlere alternatif olarak geliştirilmiştir [85]. Modifiye edilmiş uzun etkili hidrokortizon preparatı olan Plenadren® (Shire Services BVBA, Belgium) 'in primer adrenal yetmezlik tedavisinde kullanımı Avrupa'da onaylanmıştır. Primer adrenal yetmezlikli hastalarda konvansiyonel hidrokortizon replasmanına kıyasla Plenadren®'in aynı dozda günde bir kez kullanımı; vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve HbA1c gibi metabolik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir [86, 87]. Uzun etkili modifiye hidrokortizon preparatlarının KAH hastalarındaki etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır; klinik deneyimler uzun etkili preparatların ACTH'nin sabah saatlerinde olan yükselişini engelleyemediği, bu nedenle adrenal androjenlerde artış görüldüğünü ve akşam ek glukokortikoid dozu gerektirdiğini göstermiştir. Akşam kullanılan ek doz glukokortikoidlerin ise kötü metabolik sonuçlara neden olabileceği

bilinmektedir [88, 89]. Çocuklarda KAH tedavisinde Plenadren® kullanımı onay almamıştır. Başka bir modifiye preparat olan Chronocort® (Diurnal, UK), KAH hastalarına özel olarak gecikmiş salınım (alımdan 4 saat sonra) ve devamlı etki yaratmak üzere geliştirilmiştir [90]. Akşam 23.00'te alınan dozun gecikmiş salınımıyla kortizol gece boyunca giderek artarak sabah pik düzeye ulaşp ACTH'ı baskılamakta ve sabah 07:00'de uygulanan ikinci doz ise gün içindeki kortizol ihtiyacını karşılamaktadır [90, 91]. Klasik KAH olan 122 hastayla yapılan faz III çalışmada standart tedaviye göre bu tedavide sabahları ve öğleden sonraları hormonal kontrolün daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu preparatın da çocuklarda kullanım onayı henüz bulunmamaktadır [92].

2.2.1.5.3.2. Anti-androjen İlaçlar ve Aromataz İnhibitörleri

Androjen üretimi veya etkisini azaltan ilaçların primer adrenal yetmezlikteki gibi fizyolojik dozdaki glukokortikoid replasmanı ile beraber tedavi rejiminde kullanılmasının KAH tedavisi için gerekli olan glukokortikoid dozunun azaltılmasında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Antiandrojen tedaviyle (flutamid) aromataz inhibitörleri (testolacton); kemik yaşının ilerlemesiyle virilizasyon artışını azaltmak, steroid dozunu azaltmak üzere verilmiştir. Yirmisekiz çocuk hastayla yapılan iki yıllık randomize kontrollü bir çalışmada; aromataz inhibitörü olan testolacton ve androjen reseptör inhibitörü olan flutamidin 8,3 mg/m²/gün hidrokortizon ile beraber tedavide kullanılmasıyla büyümenin ve kemik olgunlaşmasının normaleştiği gösterilmiştir. Fakat bu araştırma, takip süresi kısa olduğu için final boy konusunda bir görüş vermez [93].

Günde tek doz kullanım olması ve daha etkili olması nedeniyle günümüzde KAH harici boy kısalıklarında da kullanılan üçüncü zon aromataz inhibitörleri letrozol ve anastrozol'un KAH hastalarında kemik yaşına göre hesaplanan erişkin boyunu düzeltmede etkili olduğu gösterilmiştir.

Abirateron asetat geçmişte prostat kanseri tedavisinde kullanılan CYP17A1'in potent bir inhibitörüdür. 20 mg/gün hidrokortizona karşılık 100-250 mg/gün olarak eklenen abirateron asetatın 6 yetişkin kadın hastada androstenedion düzeyini normale getirdiği, eşzamanlı testosteron, androjen metabolitleri ve 11-okso-androjen

düzeylerinin de normale döndüğü gösterilmiştir [94, 95]. Prostat kanserli hastaların abirateron asetat ile tedavisi sırasında DOC birikimi ve buna bağlı olarak hipertansiyon ve/veya hipokalemi yan etkileri gözlenmiştir. Klasik KAH hastalarında bu yolaktaki enzimler eksik olduğundan DOC birikimi görülmemektedir [96]. Prepubertal klasik KAH'lı hastalarda puberteye ulaşıncaya dek androjen ve östrojen üretimini baskılamak ve dolayısıyla yüksek doz glukokortikoid ihtiyacını azaltmak amacıyla abirateron asetat kullanımının faydalı olacağı düşünülmekte ve bu konuyla ilgili faz I çalışmaları sürdürülmektedir [97].

2.2.1.5.3.3. CRH ve ACTH Antagonistleri

ACTH-bağımlı androjen üretimini azaltmak amacıyla ACTH üretimini baskılayan ajanların kullanımı olası tedavi yaklaşımları arasında değerlendirilmektedir. CRH'nın tip 1 reseptörüne (CRHR1) bağlanması kortikotroplarda hücre içi cAMP'yi artırarak ACTH salgılanmasını uyarmaktadır. Akşam 22.00 saatinde 300 veya 600 mg tek doz CRHR1 antagonisti verilen 8 KAH'lı kadını içeren çalışmada doz verilişinden 16 saat sonra glukokortikoid tedavisi uygulanan döneme kıyasla ACTH ve 17-OHP düzeylerinde önemli düşüşler görülmüştür [98]. Bu tedaviyle ilgili çalışmaların çoğu hakem değerlendirmesine girmemiştir ve uzun dönem etkilerini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Teorik olarak ACTH'a karşı geliştirilen bir antikorun veya melanocortin tip 2 reseptörü (MC2R) antagonisti bir ajanın adrenal androjen sentezini azaltmaya yönelik faydalı olacağı düşünülmekle beraber, prelinik çalışmalarla sınırlı kalmıştır. Bu ajanların glukokortikoidlere bağımlılığa son vermediği, sadece ihtiyaç duyulan dozu azaltmada faydalı olabileceği akılda tutulmalıdır [99, 100].

2.2.1.5.3.4. Adrenalektomi

Tek taraflı veya bilateral adrenalektomi KAH hastalarında uzun dönemde hiperandrojenimiyi baskılamak amacıyla önerilmekteydi. Bilateral adrenalektomi, ağır seyirli, kötü kontrollü, virilizasyonun önlenmediği sınırlı sayıdaki vakada kullanılmıştır [101-103]. Laparoskopik adrenalektomi yapılmış olan 18 vakanın ele alındığı bir araştırmada operasyondan sonra 5 olguda adrenal kriz, 2 vakada hastalık döneminde hipoglisemi atağı saptanmıştır [104]. Söz konusu vakalarda ektopik

adrenal doku gelişimiyle hiperpigmentasyonu önlemek üzere hidrokortizon 11 mg/m²/gün dozu yeterli olmaktadır, tedaviye fludrokortizon da ilave edilmesi lazımdır. Adrenalektomi yapılmış olan vakalarda adrenal medullanın da çıkarılmasının sonucunda stres esnasında epinefrin eksikliği hipoglisemiye hassaslaştırmakta, bu aşamada steroid dozu iyi düzenlenemez ise, adrenal kriz riski artmaktadır [102]. Güncel bir metaanaliz çalışmasında 48 KAH hastasının 34'ünde (%71) bilateral adrenalektomiden sonra semptomlarında belirgin gerileme görülmüştür, fakat hastaların 5'inde (%10) kısa dönem, 13'ünde (%27) ise uzun dönemde adrenal kriz gibi yan etkiler görülmüştür [105]. Adrenalektomi sonrası artan ACTH ile beraber adrenal rest tümörlerin gelişimi bildirilmiştir [106]. Adrenalektomi yaklaşımı günümüzde uygulanmamaktadır [40].

2.2.1.5.3.5. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Analogu (GnRHa) ve Büyüme Hormonu Tedavisi

Büyüme hormonu tedavisi KAH'lı hastalarda boy uzamasını iyileştirmek amacıyla kullanılmıştır, 12 tanesi klasik olmayan KAH olan 34 KAH'lı hastada ortalama 5.6 yılda verilen büyüme hormonu tedavisi sonucunda hastaların beklenen yetişkin boyuna ulaştığı gösterilmiştir [107, 108]. Bu çalışmada bazı hastalarda ise GnRHa puberteyi geciktirmek amacıyla kullanılmıştır. KAH'lı hastalar standart glukokortikoid ve mineralokortikoid tedaviye uyum sağladıklarında normal yetişkin boya ulaşmaları beklenmektedir, boy uzatıcı ilaçlar yalnızca boyları yaşlılarına göre belirgin geride olan hastalar için düşünülebilir. Daha büyük popülasyonlu kontrollü çalışmaların sayısı az olduğundan büyüme hormon ve GnRHa rutin destek tedavi olarak önerilmemektedir [40, 97].

Kronik androjendeki fazlalık hipotalamo-hipofiz-gonad aksı erken olgunlaştırabilir. Yeterli tedaviyle androjen seviyelerinin ani bir biçimde azalması hipotalamik aktivasyonun sonucunda hipofizden gonadotropin salgılanmasını tetiklemektedir, gerçek puberte prekoks tabloya ilave edilebilmektedir [2, 109]. Erkek vakalarda kemik yaşının 12 yaş-12 yaş 6 ay olmasıyla santral puberte prekoks arasında bağlantı saptanmıştır, kızlardaysa kemik yaşıyla puberte arasında bağlantı saptanmamıştır [110]. Söz konusu olgularda tedaviye gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoglarının ilave edilmesi lazımdır.

2.2.1.5.3.6. Hücre ve Gen Temelli Tedaviler

Son yıllarda potansiyel hücre temelli tedavilerin üzerinde çalışılmaktadır. Steroidojenik faktör-1 ekspresyonu, protein kinaz A ve gonadotropin salgılatıcı hormon yolağının aktivasyonu; cilt, kan ve idrarda bulunan hücrelerden steroid salgılayan hücrelere yapısal olarak benzeyen hücreler üretilmiştir. Bu hücreler de novo steroideojenik enzim eksprese etmelerinin yanısıra fizyolojik ve farmakolojik uyarılara yanıt olarak steroid hormonu da salgılayabilmişlerdir. Gelecekte normal steroidogenez elde etmek için hastalardan elde edilen yeniden programlanmış hücrelere gen düzenlemesi uygulanabileceği öngörülmektedir. Potansiyel gen temelli tedavilerde adenovirus ilişkili virüsler aracılığıyla yapılan gen tedavisi, 21-OHaz eksikliği olan hayvan modelinde test edilmiş ve insan CYP21A2 geni taşıyan virüslerin adrenal beze enjeksiyonu sonrası KAH benzeri fenotipi 40 gün boyunca geri döndürmeyi başarmıştır.^{80,81} Bu tedaviler gelecekte hastalığı iyileştirme veya kür için yeni seçenekler sunmakla beraber, kullanım için verilerin netleşmesi gerekmektedir [49].

2.2.1.5.4. Düzeltici Ameliyatlar

Klasik KAH olan çoğu kız hasta virilize eksternal genitalya veya kuşkulu genital yapı ile doğmaktadır. Virilizasyon; kliteromegali, labial sineşi, ortak ürogenital sinüsü içeren tek açıklık, fallus oluşumu gibi enzim defektinin derecesine bağlı olarak değişen klinik bulgularla karşımıza gelebilir. Cerrahi tedavinin hedefleri arasında cinsiyetle uyumlu dış genital görünüm, inkontinansla ve enfeksiyonlarla komplike olmayan ve obstruksiyon yapmaksızın idrar boşaltımını gerçekleştirebilen üretra ile erişkin dönemde seksüel ve üreme sağlığının sağlanması bulunur [111]. Düzeltici cerrahi tedavinin amacı; erektil dokunun uygun hale getirilmesi, klitorisin korunması, menstruasyon, cinsel ilişki ve doğum için fonksiyonel vajinal açıklığın sağlanmasıdır. Anatomik varyasyonlar; ameliyatın zamanlaması, tek veya iki basamaklı operasyon kararı, ameliyat tekniği, ameliyatın kapsamı ve komplikasyon riskinin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır [112].

Kuşkulu genital yapıda düzeltici ameliyatlar (kliteroplasti ve vajinoplasti gibi) genellikle erken bebeklik veya çocukluk döneminde, cerrahi işlemin daha kolay

uygulanabilmesi, psikolojik travma ihtimalinin düşük olması, hastanın çocukluk döneminde dışı eksternal genitalyaya sahip olarak büyüebilmesi ve erişkin hayatta sağlıklı cinsel hayata sahip olması için önerilmektedir. Çoğu cerrah doku elastikiyetinin iyi olması, muhtemel hidrometrokolposu önlemesi ve ebeveynlerin daha az stresli olması nedeniyle tam düzeltme ameliyatlarını erken yaşta önermekteydi [113]. Fakat son senelerde yapılmış olan araştırmalarda erken infant döneminde östrojenin dokuya pozitif etkileriyle ameliyattan sonra kısa ve uzun dönemde idrar yolu, periton ve fallop tüpleri arasındaki bağlantılarda gelişebilecek potansiyel komplikasyonlardan dolayı erken dönemde ameliyat yapılması tartışmalı bir konu olmuştur [111]. Ayrıca vücut bütünlüğünün bozulması ve hastanın erken yaşta rızasının alınamaması nedeniyle erken yaşta ameliyat konusunda çekinceler mevcuttur. Ameliyat sonrası, cinsel haz alma ve cinsel fonksiyonlarla ilgili tatmin edici olmayan sonuçların olması, günümüzde cinsel yönelim açısından daha kabullenici bir ortam oluşması nedeniyle hastaların kendi cinsel yönelim ve isteklerini açıklayabilecek yaşa gelene kadar düzeltici ameliyatların ertelenmesini önerenler giderek artmaktadır [114]. Bununla birlikte atipik genital yapıyla büyümenin, hastaların yaşadığı ülke ve kültüre bağlı olarak ruh sağlığını, cinsel yönelimi ve cinsel yaşam kalitesini nasıl etkileyeceği tam olarak bilinmemektedir.

Hafif virilize hastaların ailelerine düzeltici ameliyat ile ilgili bilgi verilerek ameliyat kararı, yapılması isteniyorsa ameliyat zamanı konusunda seçenek sunulması; tek ürogenital açıklığı olan ileri kuşku genital yapı varlığında ise ancak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına neden oluyorsa ürogenital sinüs tamiri açısından erken yaşta ameliyat önerilmektedir. Vajinal dilatasyon gibi girişimler içerisinde ergenlik çağı beklenmelidir. Vajinal onarımlarsa vakanın ruhsal anlamda uygun olduğunda ve cinsel etkinliğin başlayacağı dönemlerde yapılmalıdır. Ameliyat kararının endokrinolog, cerrah ve ruh sağlığı hastalıkları uzmanları ile ailenin ve olduğu yaş grubuna göre hastanın da içinde olduğu bir karar verme süreci sonunda verilmesi ve yapılacak ameliyatın bu konuda uzman bir cerrah tarafından gerçekleştirilmesi önerilmektedir [40].

2.2.1.5.5. Prenatal tedavi

Daha önce KAH'lı çocukları öyküsünden dolayı heterozigot taşıyıcılık belirlenen hamilelerde, fetal hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı baskılamakla etkilenmiş dişi fetusta şüpheli genitelya gelişimini engellemek için anneye deksametazon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Deksametazon kullanılmasının sebebi, plasental 11 β -HSD2'yle inaktive olmadan fetusa geçip fetal steroid sentezini baskılamasıdır. Fetusta virilizasyon hamileliğin 6-8. haftalarında başlamaktadır [118]. Tedaviye hamileliğin 6-7. haftasından başlayarak 20 μ g/kg/gün dozda başlanmaktadır, daha geç başlanmış olan tedavilerde virilizasyon tam olarak engellenememektedir. 9-11. haftalarda koryonik villus örneklemesiyle ya da 2. trimesterde (15-18. hafta) amniosentez yapılmak suretiyle fetusun cinsiyetiyle hasta olup olmadığına bakılmaktadır. Erkeklerde veya hasta olmayan kızlarda deksametazon tedavisi kesilmektedir. Hasta kızlarda doğuma dek devam edilmektedir [119].

2.3. Konjenital Adrenal Hiperplazi Takibinde Karşılaşılabilecek Sorunlar

Klasik KAH tedavisinde amaç erken tanı ve tedaviyle mortaliteyi önlemek, glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanını sağlarken aynı zamanda adrenal androjen fazlalığını kontrol altına almaktır. KAH'lı hastalarda hormonal dengesizliklerin ortaya çıkması çeşitli komplikasyonlara neden olabilir [32]. Adrenal androjen fazlalığını baskılamak için suprafizyolojik dozlarda verilen glukokortikoidler boy kısalığı, osteoporoz, obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına; yetersiz glukokortikoid tedavisi sonucu baskılanamayan adrenal androjenler ise PKOS, ikincil infertilite, ACTH artışına sekonder testiküler adrenal rest tümörlerinin (TART) gelişimine neden olabilmektedir. Çocukluk çağında cerrahi onarım yapılmayan şiddetli virilizasyonu olan kadın hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve adet akışının tıkanmasına sekonder hematokolpus gelişebilir [40, 97].

2.3.1. Boy Kısalığı

KAH'da boy gelişimi üzerinde etkili olan 2 etken bulunmaktadır; tedavide kullanılmış olan steroidlerin yüksek dozda verilmesiyle yetersiz tedavinin sonucunda artan androjenlerin epifizlerin erken kapanmasına yol açmasıdır [5, 102]. Tedavide,

steroid dozunun büyümeyi baskılayacak kadar yüksek veya androjen yüksekliğine yol açacak denli düşük olmasından uzak durulmalıdır. Yeterli androjen baskılanmasını oluşturacak en az steroid dozu kullanılmalıdır [120, 121]. Kemik yaşının hızlı ilerlemesine neden olmadan yaşına uygun büyüme süratinin sağlanması, tedavinin temel amacıdır [122]. Tuz desteğinin yeterli seviyede olması da büyüme üzerinde etkilidir [123, 124].

Steroid tedavisinin uzun süreli ve yüksek doz olması, büyüme hormonunun salınımını ve etkisini bozar. Glukokortikoidler, ghrelin reseptörünü inhibe edip, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını azaltmaktadır, hipotalamik etkiyle somatostatin salgısıyla etkisini artırmaktadır [125, 126]. Glukokortikoidlerin epifiz-metafiz arasındaki büyüme plağı üstünde de etkileri vardır. Büyüme plağında büyüme hormon reseptör ekspresyonunu, büyüme hormonu aracılı IGF-1 yapımıyla reseptörlere bağlanmasını önleyerek büyüme geriliğine neden olmaktadır [127].

Androjen fazlalığı, kemik maturasyonunda hızlanmayla epifizlerde erken kapanmaya yol açarak erişkin boyunda azalmaya neden olmaktadır. Androjenler doğrudan etkiden çok östrojene aromatize olarak dolaylı olarak büyüme plağına etkide bulunmaktadır [128, 129]. Retrospektif araştırmalarda, final boyun adrenal androjen seviyesinden bağımsız olduğu, yüksek androjen ve yüksek kortizol seviyesinin boy kısalığına nedne olduğu ortaya konmuştur. Alan yazındaki 18 araştırmanın meta analizinde, final boyun hedef boyun 1,4 standart deviasyon (SD) (10 cm) altında, boy kaybının minimum 0,8 SD olduğu ifade edilmiştir (80). Boy kazanımını arttırmak üzere GnRH agonistleriyle büyüme hormonu tedavisi verilmiştir, söz konusu tedavilerin final boya pozitif etkide bulunduğu belirlenmiştir [107, 108].

Final boy, tedavinin iyi monitorizasyonu ile alakalıdır. Final boyun bilhassa yaşamın ilk 2 senesi ve puberte aşamasındaki tedaviden etkilendiği ortaya konmuştur [74, 130, 131]. Olgular boy uzamasıyla ilgili olarak yakından izlenmeli, senede bir el bilek grafisi çekilerek kemik yaşı değerlendirilmelidir.

2.3.2. Kemik Sağlığı ve Osteoporoz

Standart glukokortikoid tedavi alan çocuk ve adolesan KAH hastalarında DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) yöntemiyle boya göre yapılan kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümünde hastaların tedavi aldığı süre, kullanılan glukokortikoid tipi, 17-OHP ve androjen seviyelerinden bağımsız olarak kontrol gruplarına göre kemik mineral ölçümünde azalma saptanmamıştır [132]. Kemik sağlığı için standart olarak yaşa uygun D vitamini ve kalsiyum desteği, ağırlık egzersizleri önerilmektedir. Buna karşılık erişkin KAH hastalarında yapılan iki kohort çalışmada farmakolojik dozlarda glukokortikoid kullanımına bağlı olarak yüksek prevalansta osteopeni ve osteoporozda hafif artış gözlenmiştir [75, 133]. Kırık insidansında normal popülasyona kıyasla artış saptanmamıştır [134]. Kemik kaybının sıklığı ve derecesinin hastalık genotipi veya fenotipinden ziyade alınan glukokortikoid dozuyla korele olduğu bulunmuştur. Chakhtoura vd. tarafından yapılmış olan bir çalışmada hayat boyu alınan glukokortikoidlerin kümülatif dozuyla BMD arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. [135] Bu bilgiler ışığında hastaların kemik sağlığını korumanın en önemli basamağının glukokortikoid tedavisinin mümkün olan en az dozda verilebilmesi olduğu anlaşılmaktadır.

2.3.3. Metabolik Sorunlar

2.3.3.1. Obezite

Obezite, KAH tedavisinde en fazla karşılaşılan sorunlardan biridir. KAH'lı pediatrik hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada artmış yağ oranına bağlı olarak daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olduğu; yaklaşık yarısının fazla kilolu, %16-25'inin ise obez olduğu saptanmıştır. Obezite gelişiminde, glukokortikoid tedavisi rol oynamaktadır [2, 136]. Glukokortikoidlerin suprafizyolojik düzeyde kullanılması KAH hastalarında obezite riskini arttırdığından tedavinin mümkün olduğunca fizyolojik dozlarda yapılması ve hastaların sağlıklı yaşam tercihlerine yöneltilerek vücut kitle indeksinin normal aralıkta tutulması hedeflenmelidir [40].

Obeziteyle cinsiyetle KAH tipi (tuz kaybettiren-basit virilizan) arasında bağlantıya rastlanmamıştır. Steroid tedavi dozuyla beden kitle indeksi olumlu ilişkili

bulunmuştur, anne babası obez olanlarda obeziteye daha fazla rastlanmıştır. Obezitenin ortalama 2,5-5,5 yaşlarında görüldüğü ifade edilmiştir [137]. Obezlerde, VKİ'nin artmasıyla kan basıncının arttığı belirlenmiş, bu vakalarda tansiyon izleminin de yapılması tavsiye edilmiştir [136, 138]. Yetişkin bireylerde yapılmış olan araştırmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır [139, 140].

Kronik glukokortikoid kullanımı vücuttaki yağların dağılımını değiştirmekte, dorsoservikal ve supraklavikular bölgelerde, karında ve gövdede belirgin yağ depolanmasına neden olmaktadır. Vücuttaki yağ dağılım farkında 11- β -HSD-1 enziminin aktivite artışının rolü olduğu düşünülmekte ve glukokortikoid ile oluşturulan adiposit farklılaşmasında bu enzimin yeri giderek önem kazanmaktadır [141].

Yağ dokusunda glukokortikoid ve insülin reseptörleri bulunmaktadır. Glukokortikoid etkisi 11- β -HSD enzimi tarafından regüle edilmektedir. Bu enzim hormonal olarak aktif kortizolü inaktif kortizona dönüştürmektedir. Enzimin iki izoenzimi bulunmaktadır. 11- β -HSD-2; kortizole yüksek afinite göstermekte, hedef dokularda kortizolü kortizona dönüştürerek inaktive ederek mineralokortikoid etkisini engellemektedir. Kortizonu kortizole çeviren 11- β -HSD-1 enzimi ise yağ dokusunda artışa ve obeziteye yol açmaktadır. Bu nedenle uzun süreli glukokortikoid tedavisi kullanımlarında 11- β -HSD-1 enziminin uyarılması ve kortizol/kortizon oranının artmasıyla kortizol fazlalığı ortaya çıkmaktadır ki, bu durum visseral dokularda yağlanmaya neden olarak obezite gelişimine yol açmaktadır [142, 143].

Kronik adrenomedullar hipofonksiyon ve hiperinsülinizm de obezite gelişiminde rol oynamaktadır. Adrenomedullar hipofonksiyon durumunda adrenalın ve diğer katekolaminler yetersiz salgılanmaktadır. Yetersiz salgılanan katekolaminlerin, lipoliz ve insülin sekresyonu inhibisyonu etkileri yetersiz kalmaktadır. Lipoliz oranında azalma ve insülin sekresyonunda artma nedenleri ile yağ dokusu artışı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca erkeklerde hipogonadizm ve dişilerde hiperandrojenizm de KAH hastalarında obezite gelişimine katkı sağlamaktadır [144-146].

Obezite; hiperglisemi, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, “high density lipoprotein” (HDL) düşüklüğü ve insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. Santral yağ dokusunun artması koroner kalp hastalığıyla diyabet riskini artırmaktadır. Santral yağlanmanın işareti olan bel çevresiyle kardiyovasküler morbidite arasında, beden kitle indeksi ya da vücut yağ oranı arasında olduğu gibi korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca bel çevresinin insülin direnç düzeyi ile daha korele olduğu düşünülmektedir [147].

Normal vücut kitle indeksi (VKİ)’ne sahip fakat visceral yağ depolanması artmış olanlarda metabolik sendrom ve insülin direnci görülebilir. Fazla kilolu veya obez olmak, insülin direnciyle metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Çocuklarda, VKİ infant döneminde pik yaparak hızla artmaktadır. Ardından VKİ artış ivmesinde bir azalma görülmekte ve geç çocukluk döneminde yeniden ivme artışı yaşanmaktadır. VKİ’deki ivme artışının görüldüğü yaşı erkeneye kaymasının, gelecekte gelişebilecek obezite için belirleyici olduğu ve riskin yaşla ters orantılı arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir [148].

2.3.3.2. Hiperinsülinemi ve İnsulin Direnci

Klasik ve geç başlangıçlı KAH vakalarında, insülin direnci belirlenmiştir [42, 149]. Bundan androjendeki yükseklik, glukokortikoid tedavisiyle epinefrin eksikliğinin rol oynadığı belirtilmiştir. Konjenital adrenal hiperplazi hastalarında; insülin direncindeki artışın, öncelikli olarak glukokortikoid eksikliğine bağlı gelişen adrenomedullar hipofonksiyon nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Adrenomedullar hipofonksiyon sonucunda katekolamin sentezi azalmakta ve β adrenerjik reseptörler aracılığı ile insülin sekresyonu üzerine olan inhibitör etkisi ortadan kalkmaktadır. Glukokortikoidler, periferik dokularda insülin bağımlı glukoz alımını azaltmaktadır ve karaciğerde glukoneogenezi arttırarak hiperinsülinemiyle insülin direncine yol açmaktadır. Söz konusu vakalarda leptin yüksekliğinden de söz edilmiştir [150, 151]. Androjen yüksekliğiyle epinefrin eksikliği, hiperinsülinizmle beraber leptin yüksekliğine de yol açmaktadır [54]. Pioglitazon tedavisinin insülin direnciyle beraber kan basıncını da düzelttiği ortaya konmuştur [152]. Hiperandrojenemi durumunda, büyüme hormonu ve IGF-1 salınımının uyarılması sonucu insülin direnci geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca androjenler kadınlarda lipid metabolizmasını ve vücut yağ

dağılımını etkileyerek santral obeziteye neden olmakta ve bunun sonucunda insülin duyarlılığını azaltmaktadır.

Yeni tanı almış KAH hastalarında; glukokortikoid tedavisi başlanmadan önce yapılan tetkiklerde insülin direnci saptanabilmesi, bu durumun hastalığın kendisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Hayvan deneylerinde; prenatal ve neonatal dönemde androjenlere maruziyetin, erişkin dönemde insülin direnci, yağ dokusu artışı ve lipoliz değişiklikleri ile ilişkili olduğu görülmüş ve androjenlerin metabolik yeniden programlanmada etkili olduğu düşünülmüştür. Bir çalışmada, klasik olmayan KAH hastalarında insülin direncinin daha fazla bulunmasından dolayı; prenatal dönemde başlamış olan hiperandrojeneminin, insülin direncinin gelişiminde, hayat boyu glukokortikoid tedavisi alınmasına göre daha etkili olduğu ileri sürülmüştür. Erkeklerde de hipogonadizm insülin direnci gelişimine katkı sağlamaktadır [140, 153].

İnsülin direnci ile dislipidemi ve proinflatuvar olaylar arasında kuvvetli bir ilişki söz konusu iken hipertansiyon ve protrombotik durumlar arasındaki ilişki zayıftır. Bugüne dek yapılmış olan araştırmalar; glukoz intoleransı, aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, hiperandrojenemi, polikistik over sendromu, metabolik sendrom vb. sorunların ortaya çıkmasında insülin direncinin temel role sahip olduğunu ortaya koymaktadır [154].

2.3.3.3. Hipertansiyon

Yaş aralığı çok geniş olan (14 aylıktan 63 yaşa kadar) 14 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği metaanalizde değerlendirilen 437 KAH hastasında KAH olmayan kontrol gruplarına göre sistolik ve diastolik kan basıncı, insülin direnci ve internal karotid arter kalınlaşması hafif artmış olarak bulunmuştur [155].

11 β -HSDaz ve 17 α -OHaz eksikliği olan KAH olgularında, mineralokortikoid etkisi olan öncül metabolitlerin birikmesi nedeni ile kan basıncı artışı beklenen bir durumdur. Ancak mineralokortikoid etkili öncül metabolitlerin sentezlenemediği 21-OHaz eksikliğinde hipertansiyon beklenen bir durum olmamasına rağmen bu hastalarda hipertansiyon sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. Sistolik ve/veya diastolik hipertansiyon görülme sıklığı artmışken, fizyolojik gece kan basıncı düşüşü

normalden daha az görülmektedir. KAH hastalarında hipertansiyon gelişmesinde ve/veya gece kan basıncı düşüşünün ortadan kalkmasında rol oynayan ana faktör insülin direncidir [138].

Hiperinsülinemi bazı mekanizmalarla kan basıncının artışına yol açabilmektedir. İnsülin direncinde renal tubuluslardan sodyum reabsorpsiyonu artmaktadır. Serbest yağ asitlerinin de uyarısıyla adrenerjik sistem, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu artmakta ve kan basıncı yükselmektedir. İnsülin direncinde anjiyotensine hassasiyet artmakta ve ayrıca endotel işlevlerinin bozulmasıyla da nitrik oksid senteziyle vazodilatatör etki azalmaktadır. İnsülin bunların dışında vasküler kaslarda hipertrofiye neden olmakta, IGF-1 ve öteki büyüme faktörlerinin yapımını arttırmaktadır. Sonuç olarak da damar lümeninde daralmayla kan basıncında yükselme meydana gelmektedir [154, 156].

Mineralokortikoid etkili glukokortikoidlerin yüksek dozlarda kullanılması hipertansiyon gelişimine neden olabilmektedir. Ayrıca tuz kaybettiren tip KAH hastalarında kullanılan fludrokortizon tedavisi de hipertansiyon gelişimi açısından önemli bir faktördür. Tüm bunlara rağmen bazı KAH hastalarında, glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavi dozlarının azaltılmasına rağmen hipertansiyonun sebat ettiği gösterilmiştir. Hiperkortizolizm ve obezite ise, hipertansiyon gelişiminde rol oynayan bağımsız faktörlerdir [157].

Bir çalışmada, klasik olmayan KAH hastalarında hipertansiyon sıklığının klasik KAH grubuna göre daha fazla bulunması nedeniyle; prenatal dönemde başlayan hiperandrojeneminin, hipertansiyon gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Hiperandrojeneminin hangi mekanizma ile hipertansiyona neden olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte hiperinsülinizm ve insülin direnci gelişimine katkı sağlayarak hipertansiyon gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir [149].

2.3.3.4. Dislipidemi

İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, uzun süreli glukokortikoid kullanımı sonucunda serum total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir [158].Farmakolojik dozlarda glukokortikoid kullanımı ile

sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, 14 gün gibi kısa bir sürede lipid profilinde anlamlı değişikliklerin olduğu bildirilmiştir [159].

Glukokortikoid ilişkili hiperlipideminin temelinde, glukokortikoid ilişkili insülin direnci sonucu ortaya çıkan kompanzatuvar hiperinsülinemi yatmaktadır [156].

Yağ hücrelerinin insülin duyarlılığı iskelet kası hücrelerine oranla daha fazla olduğundan hiperinsülinizm durumunda lipogenez ve kilo alımı artmaktadır. İnsülin direnci durumunda; β adrenerjik reseptörlerinin daha fazla, α_2 adrenerjik reseptörlerinin daha az olması nedeni ile viseral yağ depolarında görülen yüksek lipolitik aktivite sonucu karaciğere serbest yağ asidi (SYA) mobilizasyonu artmaktadır. Karaciğer SYA akışındaki artış sonucunda; hepatik insülin klirensi azalmakta, karaciğerde insülinin 'very low density lipoprotein' (VLDL) sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisi kaybolmakta, VLDL sekresyonu ve glukoneogenez artmakta, periferik glukoz kullanımı azalmaktadır. Yüksek düzeyde SYA akışına uzun süreli maruziyet sonucunda β hücrelerinde harabiyet ve tip 2 DM gelişmektedir [83-93-95]. Ekolarak, aterojenik potansiyeli olduğu bilinen 'low density lipoprotein' (LDL); abdominal obezite, viseral yağlanma ve insülin direnci gelişimine katkı sağlamaktadır [160].

Hiperandrojenizmin, lipolizi azaltarak ve lipogenezi arttırarak dislipidemiye neden olduğu bilinmektedir. Lipid metabolizmasındaki değişikliklerin erken tanınmasında ve takip edilmesinde, LDL düzeyinin yol gösterici olabileceği düşünülmektedir [158].

2.3.4. Gonadal Fonksiyonlar ve Sekonder İnfertilite

KAH'lı hastalarda mutasyonun durumuna dayalı olarak fertilite oranı değişebilir [161]. Araştırmalar, klasik tuz kaybettiren formlarda fertilite yüzdesinin %7-60, basit virilizanlarda %60-80 arasında değişim gösterdiğini ortaya koymaktadır [162, 163]. Klasik KAH'lı erkek hastalarda gonadal ve reproduktif fonksiyonlar TART veya yüksek adrenal androjenlere bağlı baskılanan hipotalamus-hipofiz-gonadal aksın neden olduğu sekonder gonadal yetmezlik nedeniyle genellikle bozulmuştur. Erkek vakalarda, adrenal kaynaklanan testosteron; LH salgısında baskılanmaya, testisten testosteron salgılanmamasına (hipogonadotropik hipogonadizm) ve

spermatogenezinde bozulmaya yol açar. Steroid dozunun fazla gelmesine dayalı olarak gelişen hipogonadizm de benzer bir duruma neden olmaktadır [164].

Klasik KAH'lı kadın hastalarda KAH tablosunun ciddiyeti ile gonadal disfonksiyon ve infertilite derecesi paralel seyretmektedir. KAH'lı kızların önemli bir bölümünde tedavinin etkinliğine dayalı olarak değişen dönemlerde menarş gelişmektedir. Menarş yaşı iyi kontrollü tuz kaybettiren, basit virilizan ve klasik olmayan KAH hastalarında normal yaş aralığında görülmektedir [165]. Glukokortikoid dozu yetersiz veya fazla olduğunda menarşta gecikme görülebilmektedir [166]. Hastaların bir kısmındaysa 17-OHP seviyeleri yeteri kadar baskılansa da progesteron baskı altına alınarak menarş başlayamayabilir.

Meme gelişimi de hiperandrojenemi kontrol altına alınamazsa yetersiz görülebilmektedir. İntrauterin testosteron yüksekliğiyle kortizol yetersizliğinden dolayı KAH'lı kızlarda adolesan dönemdeki göğüs gelişimi de etkilenir ama söz konusu problem genel olarak tedavi ile geri dönüşümlüdür [166].

Yetersiz glukokortikoid tedavisinden kaynaklanan androjen yüksekliği anovulatuvar siklusa yol açmaktadır [161, 167]. Düzensiz menstrüel sikluslar hiperandrojenemik semptomlar olan akne, hirsutizm ve insülin direncinin klinik bulguları ile beraber görülebilmektedir. Bu klinik tablo polikistik over sendromuna (PKOS) benzemektedir. Erişkin kadın KAH hastalarının over ultrasonografilerinde polikistik görünüm hastaların yaklaşık %20-50'sinde görülmüştür. Hiperinsülinemiyle androjendeki fazlalık, polikistik over gelişiminde etkilidir. Artmış androjen, aromatisasyonla östrojene dönüşmektedir, östrojensa hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonu uyarıp hipofizden LH salınımını arttırmaktadır. Ovarian hiperandrojenizm, söz konusu vakalarda en önemli infertilite nedenlerindendir [168].

KAH'lı kadınlarda infertiliteye rastlanır iken, Fransa'da 20 klasik olmayan KAH'lı kızlarda yapılmış olan çalışmada, yüzde ellisinin daha tedavi başlamadan önce çocuk sahibi olduğu, çocuk isteyen kalan kısmın da hidrokortizon tedavisi esnasında gebe kaldığı, yalnızca birinin klomifen sitrat indüksiyonuna gereksinim hissettiği görülmüştür. Klasik ve klasik olmayan KAH'lı erkeklerde, tedavi altında olmayanlarında da, genel olarak sperm sayısı ile testis işlevleri normaldir, fakat

infertiliteyle oligospermi de görülebilmektedir. İnfertil erkekler üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda da klasik olmayan KAH sıklığında artış saptanmamıştır.

Çocuk sahibi olmak isteyen kadın KAH hastalarda spontan yolla gebelik sağlanamaması durumunda ilk tedavi yaklaşımı normal androjen düzeyi ve foliküler fazda normal progesteron seviyelerinin sağlanabilmesi için glukokortikoid tedavisinin optimal düzeye getirilmesidir. Tuz kaybettiren ve basit virilizan formlarda mineralokortikoid tedavisinin de optimize edilmesinin fertilitate katkı sağladığı mekanizması tam olarak anlaşılamasa da gösterilmiştir [167]. Bu yöntemlerin işe yaramaması durumunda ovulasyon indüklenmesi ve konsepsiyon amacıyla yardımcı üreme tekniklerine başvurulabilmektedir [6].

Gebelik sırasında steroid metabolizmasında oluşan değişimlerden kaynaklı olarak tedavinin dozu artırılmalıdır. Süreç boyunca tedavide kullanılan hidrokortizon ile prednizon plasentayı yeteri kadar geçemediği için, fetusa etkide bulunmaz. Annesinde testosteron seviyeleri yüksek olan, kendisi etkilenmemiş KAH'lı annelerin çocukları virilize olmayabilir. Bu da kimi araştırmacılarca plasental aromataz aktivitesine, annede seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) yükselmesiyle progesteronun androjen antagonisti etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Klasik olmayan KAH'lı annelerin hamilelikleri sırasında da eğer anne hidrokortizon tedavisine gereksinim hissetmeden gebe kaldıysa, gebelikte tedavi verilmesin gerek yoktur.

2.4. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

2.4.1. Tanım ve Sıklık

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme dönemindeki kadınların hemen hemen %6-8'inde rastlanan, genetik ve çevresel nedenler ile oluşan kronik anovulasyonla ve hiperandrojenizmle kendini gösteren bir sorundur. Hipokrat zamanına kadar uzanan tıbbi kayıtlar, kadınlarda PKOS ile uyumlu, oligomenore, kısırlılık, obezite, hirsutizm ve virilizasyon gibi çeşitli fiziksel özelliklerin varlığına dair kanıtlar sunmaktadır. Polikistik over sendromu (PKOS) ilk defa 1935 senesinde Irving F. Stein ile Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm ve büyük polikistik

görünümde overleri bulunan 4'ü obez 7 kadında bulgulanmıştır. Overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu belirttikleri bu baka 'Stein- Leventhal Sendromu' şeklinde isimlendirilmiştir [182].

PKOS semptomlarının çoğu ergenlik döneminde erken ortaya çıkar [183]. Peripubertal aşamada başlayan PKOS doğurganlık dönemindeki kadınlarda en fazla görülen endokrin sorundur. Hiperandrojenizmle ve kronik anovulasyon ile karakterizedir, erişkin bireylerdeki sıklığı tanı kriterleriyle toplumlara dayalı olarak değişmekle beraber %6-8 civarındadır [184]. Kronik anovulasyon, klinikte kendisini menstrüel düzensizliklerle, disfonksiyonel kanamalarla, oligomenoreyle ve infertiliteyle göstermektedir. PKOS tüm yaşlarda anovulasyonun, hirsutizmin ve infertilitenin başta gelen sebebidir. Adolesan dönemdeki PKOS sıklığı hususunda yeterince veri bulunmamaktadır. Adolesan aşamada PKOS tanı güçlük gösterebilmektedir. Menarşı takip eden ilk 2 senede gözlemlenen fizyolojik değişikliklerle anovulatuvar sikluslar, PKOS bulgularıyla karışabileceği için, menarştan minimum 2 sene geçmesinden sonra düzenli mensturasyon paterni kuramayan vakalarda PKOS araştırılmalıdır [185].

Klinik araştırmalarda kronik oligo-amenore ölçütü olarak siklusların arasında 45 günden çok olması ya da senede 6 ya da daha az adet görme, hiperandrojenizm ölçütü olaraksa klinik hirsutizm mevcudiyeti (hirsutizm, akne, androjenik alopesi) ya da laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin fazlalığı (serum total ile serbest testosteron seviyelerinde artış) kullanılır [186]. PKOS'de en fazla karşılaşılan hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Akne, ciltteki yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizmin öteki bulgularındandır. Fakat androjenlere hassasiyet kişisel farklılıklar gösterdiği için androjen fazlalığıyla ilgili bulgular değişebilir [187].

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü vakalarda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgular ile desteklenir. Hastaların laboratuvar ortamındaki incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artış ile kendini gösteren hiperandrojenemi gözlenmektedir. Bunların dışında, LH düzeyleriyle LH/FSH oranı artabilir [188].

PKOS ile polikistik over farklı terimlerdir. PKOS'li hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha çok follikül olması veya artmış over hacmi (>10 ml) polikistik over şeklinde tanımlanmaktadır. Söz konusu bulgunun tek overde olması yeter. Histopatolojik incelemede overlerde atretik follikül sayısı artmıştır. İçteki teka hücre tabakasında luteinizasyonda, hipertrofide, kortikal stromada ve tunikada kalınlaşma görülmektedir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmamaktadır. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilmektedir [188]. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda olabilir, tanı için şart değildir. Her polikistik overi olan vaka da PKOS olmayabilir [189].

PKOS'un fiziksel özellikleri binlerce yıldır bilinmesine rağmen şu anda PKOS'un evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur. Bu da sendromun klinik ve endokrin bulgularının heterojen özelliğinden kaynaklanmaktadır. PKOS tanı ölçütlerinin belirlenmesine yönelik olarak pek çok konsensus grubu toplanmıştır. 1990 senesinde, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde (National Institutes of Health, NIH) toplanan uzmanlardan oluşan bir panel, PKOS için hiperandrojenizmin (biyokimyasal hiperandrojenemi ya da hirsutizmin klinik kanıtı) ile oligomenore ya da amenorenin belgelenmesini ve ilgili hastalıklarının dışlanmasını gerektiren tanı kriterlerini önerdi. Bu kriterler daha sonra modifiye edilmiştir. Modifiye NIH ve "National Institute of Child Health and Human Development" (NICHD) 1990 ölçütleri şu şekilde tanımlanmıştır:

- 1) Androjendeki fazlalık. Klinik (sözelimi hirsutizm) ya da biyokimyasal hiperandrojenizm (sözelimi yüksek total ya da serbest testosteron seviyeleri)
- 2) Over işlevsizliği (Oligo/anovulasyon ya da polikistik over morfolojisi)
- 3) Diğer androjen fazlalıkları ya da ovulatuvar hastalıkların tanından uzaklaştırılması (21-OHazi tipi klasik olmayan adrenal hiperplazisi, tiroid işlevsizliği, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler ya da ilaca dayalı androjen fazlalığı vb. hastalıklar dahil olmak üzere, ama bunların haricindeki diğer akla gelen sebepler de tanından uzaklaştırılmalıdır) [190].

Polikistik over sendromu tanısı için, “European Society for Human Reproduction and Embryology” (ESHRE) ile “American Society for Reproductive Medicine” (ASRM) tarafından Rotterdam 2003 ölçütleri konmuştur. Rotterdam PKOS Konsensus Grubu, NIH kriterlerini ultrasonla polikistik over kanıtlarını da içerecek şekilde genişletmiş ve PKOS tanısı koymak için bu 3 kriterden 2'sinin karşılanmasının gerektiğini belirtmiştir [191]. 2003 ESHRE/ASRM (Rotterdam) kriterlerine göre, ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların bulunmadığı ispatlanmasının ardından aşağıdaki 3 kriterden ikisine sahip olan bir kişiye PKOS tanısı konabilir [183].

ESHRE/ ASRM Rotterdam 2003 kriterleri:

1. Oligomenore (menstrasyonların senede 6'dan az olması) / amenore (ikincil seks karakterleri gelişmesine karşın 16 yaşına dek ilk menstrasyonun görülmemesi ya da normal siklusları olan bir kişide 3 siklus boyunca menstrasyon olmaması)
2. Hiperandrojenizm klinik ya da biyokimyasal bulgularının olması
3. Ultrasonografide polikistik overlere rastlanması (Over ultrasonografisine göre bir overde periferik dizilimli 12 ya da daha çok follikül bulunur ise ya da over hacmi büyük ise (>10 ml) polikistik over şeklinde tanımlanmaktadır. Bir tek polikistik over görülmesi polikistik over tanımı için yeter [192].

Ancak hiperandrojenizm olmaksızın PKOS tanısı konulması genellikle kabul görmemiştir ve tartışmalara konu olmuştur. 2006 senesinde Androgen Excess Study (AES)' de söz konusu ölçütler tekrar düzenlenmiştir, hiperandrojenizm yeniden PKOS 'nin odak noktası şeklinde görülmüştür.

“Androgen Excess Study, AES” 2006 ölçütleri şu şekilde tanımlanmıştır:

- 1) Hiperandrojenizm: Hirsutizm ya da hiperandrojenizmle
- 2) Over disfonksiyonu: Oligo-anovulasyon ya da polikistik overlerle
- 3) Androjen fazlalığıyla devam eden veya ilişkili olabilecek diğer durumların ekartasyonu (androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, androjenik/ anabolik ilaçların kullanılması ya da

suistimali, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonuyla hiperprolaktinemi)

PKOS tanı kriterleri tablo 5’dedir.

Tablo 5. PKOS Tanı Kriterleri [183]

Konsensus Grubu, Tarihi	Tanı kriterleri
NIH 1990 Ulusal Sağlık Enstitüsü/Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NIH/NICD)	1) Hiperandrojenizm/hiperandrojenemi 2) Oligo-ovülasyon ya da anovülasyon 3) Tiroid, hiperprolaktinemi ve konjenital adrenal hiperplazi vb. çeşitli ilişkili bozuklukların dışlanması
Rotterdam kriterleri 2003 Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ESHRE/ASRM)	Aşağıdaki üç özellikten herhangi ikisine sahip olan kadınlar: 1) Hiperandrojenizm 2) Oligo-ovülasyon veya anovülasyon 3) Polikistik over morfolojisi İlişkili bozuklukların dışlanması gereklidir
AE-PCOS Society 2006-2008 Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği	1) Hiperandrojenizm, hirsutizmi (klinik analiz) ve hiperandrojenemi (biyokimyasal analiz) içerir. 2) Oligo-ovulasyon/anovulasyon veya polikistik overleri içeren over fonksiyon bozukluğu Androjen benzeri bozuklukların aşırı üretiminin dışlanması

NIH 1990, Rotterdam 2003 ve AES 2006 ölçütlerinin tümüne göre 4 PKOS fenotipi vardır:

- 1- Hiperandrojenizm, kronik anovulasyon, polikistik overlerle karakterize grup: Klasik PKOS, PKOS olgularının %90’ını temsil etmektedir. Androjen seviyeleri, beden ağırlığı, insülin direnciyle kardiyovasküler risk etkenleri fazladır.
- 2- Hiperandrojenizm, kronik anovulasyon, normal overler: Tip1’e benzer, yaygın değildir. Androjen seviyeleri, beden ağırlığı, insülin direnciyle kardiyovasküler risk etkenleri fazladır.

- 3- Hiperandrojenizm, ovulatuvar sikluslar, polikistik overler (Ovulatuvar PKOS): Androjen seviyeleriyle kardiyovasküler riskler fazladır. Beden ağırlığı normaldir.
- 4- Hiperandrojenizm olmadan polikistik overler ile kronik anovulasyon: PKOS'nin hafif formu şeklinde değerlendirilmektedir. Varlığıyla ilgili tartışmalar vardır. Hiperandrojenizm ya da insülin direnci bulunmamaktadır. Beden ağırlığı normaldir [193].

Hiçbir çalışma grubu adolesan popülasyondaki PKOS tanısı için farklı bir ölçüt sunmamıştır. Adolesan dönemi için ayrı tanı ölçütleri olmamakla beraber genellikle Rotterdam ölçütleri kullanılır. Adolesan dönemde PKOS tanısını koymak zordur. Hiperpulsatil GnRH salınımı, over/adrenal kaynaklı steroid sentezinde artış, seks hormon bağlayıcı globulinde (SHBG) düşme, hiperinsülinemi ile insülin direnci vb. pubertenin fizyolojik bulgularla PKOS'un patolojik özellikleri birbirine benzer. Menarşi takip eden ilk 2 senede menstruel siklusların yüzde ellisi anovulatuardır. Bundan dolayı fizyolojik anovulasyon, PKOS'a dayalı anovulasyondan ayırt edilmelidir, menarştan 2 sene sonra düzenli menstrasyon paterni kuramayan vakalarda ileri incelemeler yapılmalıdır.

2.4.2. Etiyopatogenezi

Etiyoloji net olarak bilinmemekle beraber PKOS, kalıtsal ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle oluşan, sık karşılaşılan karmaşık bir hastalıktır. PKOS'un fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişimler, steroidogenez defektleri, insülin salınımıyla etki bozuklukları ve kalıtsal etkenler öne çıkmaktadır. Şekil 9'da PKOS'un etyopatogenezi özetlenmiştir.

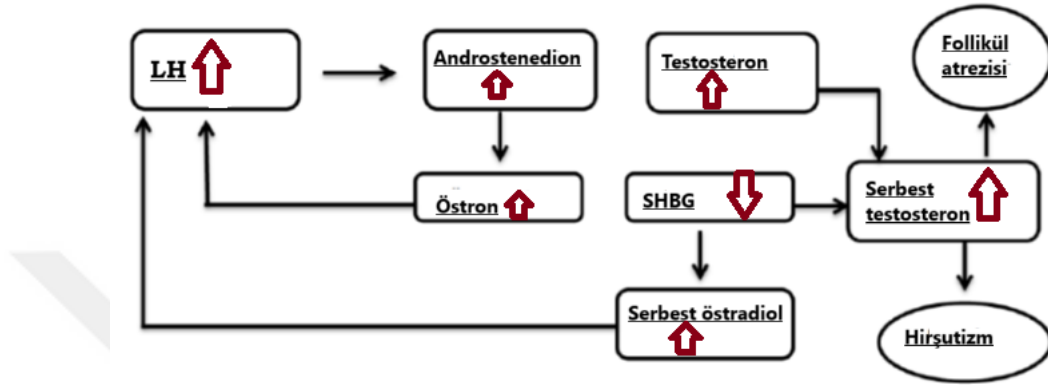
hiperinsülinemi, hiperandrojenizm, oksidatif stres, düzensiz adet döngüsü, oligo-ovülasyon veya anovulasyona yol açan ovülasyon bozuklukları, infertilite ve kardiyovasküler risklerden sorumludur [183]. PKOS'a katkıda bulunan çevresel faktörler arasında fiziksel hareketsizlik, yağ, tuz, şeker oranı yüksek abur cubur tüketimi, ileri glikasyon son ürünleri ve obezite yer almaktadır [183].

2.4.2.1. Gonadotropin Sekresyon Defektleri

Hipotalamustan pulsatil olarak GnRH'nın salgılanmasının bozulması PKOS'tan sorumlu bir faktör olarak kabul edilmektedir. GnRH, hipofiz bezinin Folikül uyarıcı hormonla (FSH) luteinize edici hormon (LH) salgılamasını sağlamaktadır. Bu iki hormon adet döngüsünün iki farklı aşaması için gereklidir. Normal menstruel siklusa (LH) overlerde teka hücrelerini uyarıp androstenedion ile testosteron yapımını artırır. Folikül uyarıcı hormonsa (FSH) granüloza hücrelerini uyarıp bunların östrona ile östrodiol dönüşmesini sağlamaktadır. LH hipersekresyonu PKOS'un karakteristik bir özelliğidir ve pulsatil bir şekilde salgılanır. PKOS olan vakalarda LH pulslarının amplitüdüyle ve frekansı ile ortalama serum LH seviyeleri artmıştır. LH salgısındaki bu artışın, hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) puls sıklığının artması ile birlikte GnRH'ye verilen yanıtta artışın yol açtığı düşünülmektedir [194]. PKOS'lu hastalarda LH'nin tersine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düzeyde düşüktür [195]. Sebebi tam olarak anlaşılamamaktadır, kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisiyle artmış GnRH pulsatilitesinin LHβ gen ekspresyonunu FSHβ gen ekspresyonuna nazaran daha fazla arttırması patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir [196].

Artan LH, overde androjen yapımından birincil derecede sorumlu olan teka hücrelerini uyarıp androjen, bilhassa androstenedion yapımında artışa neden olur [197]. Artan androstenedion periferde 17β-hidroksi steroid dehidrogenaz enzimiyle testosterona çevrilmektedir. FSH salınımı bozulduğu için, yeni follikül büyümesi devamlı olarak uyarılmaktadır ama folliküller tam olgunlaşmadığı için ovulasyona ulaşamamaktadır. Gonadotropin salınımı folliküllerde steroid hormon sentezinin devam etmesini uyarmaktadır. Söz konusu folliküller 1-2 ay sonra atreziye uğramaktadır, atreziye uğrayan folliküller overde stromanın artışını sağlar. Menstrüel döngü bozulduğu zaman birincil ya da ikincil amenore oluşur. Primer amenore, genel

olarak kromozomal ya da anatomik sorunlardan dolayı menarşın hiç olmaması demekken , hipotalamik amenore şeklinde de isimlendirilen sekonder amenore, birbirini izleyen 3 ya da daha fazla ay boyunca adet döngüsünün olmamasıyla karakterize edilir [198]. Şekil 10’da PKOS’da hipofiz işlev bozukluğunun neden olduğu hormonal kısır döngü verilmiştir.

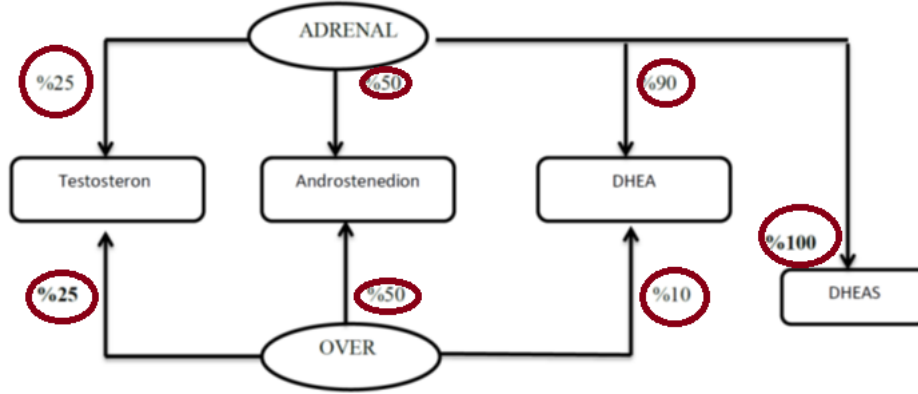


Şekil 10. PKOS ‘de hipofiz işlev bozukluğunun neden olduğu hormonal kısır döngü

2.4.2.2. Steroidogenez Değişiklikleri

PKOS’da over ve adrenal bezlerde steroid sentezinde birçok değişikliğe rastlanmıştır. LH seviyesinin artması overlerde steroidogenez androjenlerin yapımı yönüne kaydırır, bu durumda follikül gelişiminde duraklamaya neden olur. Sitokrom P450c17 17 α -OHaz ve 17,20 liyaz enzimlerini içeren adrenal ve overden androjen sentezinde anahtar rol oynayan enzimdir. Aktivitesi overde LH’ya, adrenalde ACTH’a dayalıdır. Söz konusu enzimler pregnenolon ve progesterondan, DHEA ve androstenedion sentezi için görevlidir [199].

Overlerin kama rezeksiyonu ile androjen üreten dokunun azaltılmasının sonucunda ovulatuvar siklusların geri dönmesi overlerden salgılanmış olan androjenlerin patogeneze önemli olduğunu gösterir. Normal şartlarda over ve adrenal bezde androjen üretimi eşittir. PKOS’da ise androjenlerin temel kaynağı overlerdir. Şekil 11’de kadınlarda over ve adrenal bezlerde androjen yapımının oranları verilmiştir. Dolaşıma geçen androstenedion periferik ciltte ve yağ dokusunda testosterona dönüşmektedir. Androjen etkisi ile SHBG azalmaktadır, bu sayede serbest androjen artıp androjen etkisinde artış olmaktadır.



Şekil 11. Kadınlarda over ve adrenal bezlerde androjen yapımının oranları

2.4.2.3. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, hiperinsülinemi ve obezite yaygın olarak tanımlanır. İnsülin direnciyle hiperinsülinizmin PKOS'un patogenezinde rolü olduğu düşünülür. Birçok çalışmada obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmle hiperinsülinemi arasında pozitif korelasyon olduğu ve zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, tüm PKOS olgularında insülin direnci bulunmaz ve tek bir yayın dışında, mevcut tanımların, tavsiyelerin veya kılavuzların hiçbiri, tanısal bir özellik olarak insülin direnci ve/veya hiperinsülinemiyi içermemektedir [200].

Hiperinsülinemi ve insülin direnci birden fazla mekanizmayla hiperandrojenizm gelişmesinde kritik rol oynamaktadır. İnsülin, hipofiz GnRH'a hassasiyetini artırıp LH sekresyonunu etkiler. GnRH'ye yanıt olarak insülinle IGF-1 artmaktadır. IGF-1 de granüloza hücrelerine doğrudan etkide bulunarak östrojen üretimini uyarmaktadır, inhibin sekresyonuyla oosit maturasyonunu artırmaktadır. Bunun dışında teka hücrelerinin LH'ye yanıtını artırmaktadır, LH'le sinerjistik olarak teka hücrelerinden androjen sekresyonunu uyarmaktadır. Teka hücrelerinde insülin, insüline benzer büyüme faktörü 1 ile 2 (IGF-1, IGF-2) reseptörleri vardır ve söz konusu reseptörlerin aracılığıyla overde androjen yapımında etkili oldukları belirlenmiştir. İnsülin overde sitokrom p450c17 enzim aktivitesini uyurup teka hücrelerinde pregnolonun 17-OH-pregnonona ile progesteronun 17-OHP'a dönüşümünü artırmaktadır. İnsülin seviyelerinin azalması ile söz konusu enzim aktivitesi normale döner. İnsülin ayrıca adrenaldeki sitokrom p450c17 enzimini de

uyarır. Bunun dışında, hiperinsülineminin bulunduğu durumlarda insülin follikül duvarındaki IGF-1 reseptörüne bağlanmaktadır. Böyle olunca IGF-1 kendi reseptörüne bağlanamamaktadır, oysa bağlanması halinde ovulasyona gidiş kolaylaşmaktadır. İnsülin bunun aynı sıra karaciğerden SHBG'nin sentezini azaltıp dolaşımdaki serbest testosteron gibi androjen seviyelerini artırmaktadır [201]. Hiperinsülineminin düzeltilmesiyle LH'de değişim olmadan serum androjen seviyelerinde azalma gösterilmiştir [202].

Hiperinsülinemi ve insülin direncinin neden olduğu fizyopatolojik mekanizmanın pubertal başlangıç göstermesi önem arz eder. Puberte dönemi haricinde gelişen insülin direnci vakalarında (sözelimi tip 2 DM) PKOS gelişmemektedir. PKOS'lu erişkin vakalarda %19 oranında bozulmuş glukoz toleransı belirlenmiştir. Adolesanda da söz konusu oran %9,7 şeklindedir. Prematur adrenarşlı kız çocuklarında hiperinsülinemi, lipid profil bozukluğu, insülin direnci, SHBG düşüklüğü saptanmıştır, söz konusu çocuklarda daha sonra anovulasyon ile beraber işlevsel overyan hiperandrojenizm ile dislipideminin geliştiği belirtilmiştir. Sendromun fetal yaşamdan yetişkinliğe kadarki muhtemel tabii seyrinde, prematür adrenarşın PKOS'nin habercisi olabileceği düşünülür. Prematür adrenarşlı olan kızların %15-20 civarında PKOS riskine sahip olduğu belirlenmiştir [203, 204].

2.4.2.4. Genetik Faktörler

PKOS'un etiolojisi hala tam olarak bilinmemektedir, aile öyküsü çalışmaları PKOS'un belirli ailelerde genel popülasyona göre daha yaygın olduğunu göstermektedir. PKOS hastalarında ailevi kümelenmenin bulunması kalıtsal özelliklerin araştırılmasına yol açmıştır [205]. Kalıtsal etkenler sendromun reproduktif ve metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemlidir. Genetik faktörler arasında birinci derece akrabalar arasında PKOS'un aile öyküsünün, erken cinsel olgunlaşma ve fetüsün erken gelişimi öyküsünün olması yer alır. PKOS'lı hastaların anneleriyle kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ile menstruel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanında, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen seviyeleri artmış olarak görülmektedir. Bir çalışma, 93 PKOS hastası arasında menopoza öncesi kadınların %35'inin, kız kardeşlerinin de %40'ının bu bozukluktan etkilendiğini ileri sürmektedir [206]. Bütün birinci derece yakınlarında insülin direnciyle farklı düzeylerde

glukoz homeostaz bozukluklarıyla karşılaşılma riski, yaş ve beden kitle indeksi eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere dayalı olarak artmıştır [207]. PKOS gelişiminde etkisi olabilecek muhtemel kalıtsal bozuklukların ele alındığı değişik araştırmalar söz konusu sendromun kompleks poligenik bir bozukluk olduğunu ortaya koymaktadır [208].

PKOS etiyolojisinde rol oynayan kalıtsal faktörler incelendiğinde veritabanlarına göre PKOS etiyolojisinde 241 gen varyasyonunun rol oynadığı saptanmıştır. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ya da herhangi bir nükleotid değişikliği, bir genin transkripsiyonel aktivitesinde PKOS'a neden olan bir kusura yol açar. Çoğunlukla androjen reseptörünü kodlayan genler, LH ve FSH reseptörleri, leptin reseptörlerinin PKOS gelişimden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Gen kusuru biyokimyasal yolağı bozar ve over fonksiyon bozukluğuna yol açar. StAR polimorfizmi, FSHR polimorfizmi, FTO polimorfizmi, VDR polimorfizmi, IR ve IRS polimorfizmi, GnRHR polimorfizmi gibi polimorfizmlerin PKOS nedeninde rol oynadığı öne sürülmüştür.

2.4.3 Klinik Bulgular

PKOS'lu hastaların akne, hirsutizm, alopesi, akantozis nigrikans, deri benleri, obezite, adet düzensizlikleri gibi klinik bulguları mevcuttur [209]. PKOS'lu hastalardaki klinik bulguların görülme oranları Tablo 6'da verilmiştir. Tipik olarak PKOS ile ilişkili menstrüel disfonksiyon peripubertal dönemde başlar ve bu bulgu sendromun en fazla görülen bulgularından birisidir. Menstrüel düzensizlik oligomenore ya da amenore biçiminde olabilmektedir. PKOS tanısı alan kadınların çoğunluğu anovulatuvar olsa da, yalnızca küçük bir yüzdesi tamamen amenoreiktir [197]. PKOS tanısı alan kadınların çoğunluğu oligomenoreiktir. Oligomenore senede 6 veya daha az sayıda veya 45 günden uzun aralıklar ile adet görme şeklinde tanımlanmaktadır. Amenore ise 3 aydan uzun süre adet görmemesidir. Döngüsel, öngörülebilir adet döngüsü geçmişi olan ve ardından oligomenore veya amenore öyküsü olan bir kadında büyük olasılıkla PKOS yoktur. Bunun tersine, PKOS'lu vakalarda %20'ye varan oranlarda ovulasyon olmamasına rağmen adetlerin düzenli olabileceği de ifade edilmiştir [210].

Kronik anovulasyona dayalı sabit ve yüksek östrojen seviyesi endometriumda aşırı proliferasyonla damarlanma artışına neden olur. Progesteron eksikliğinden kaynaklı olarak endometriumun stromal desteği sağlanamaz, endometrium tabakası kolay ve fazla kanayabilir. Bundan dolayı PKOS’de oligo-amenoreik periyotlar kadar düzensiz uterin kanamalar da gerçekleşebilir. Uzun dönemde kronik anovulasyon karşılanmamış östrojene dayalı sürekli endometrial stimülasyonla endometrial hiperplaziye neden olur, bu durum da endometrial kanser riskini artırmaktadır [211].

Tablo 6. PKOS’un belirtilerle ve bulgularla karşılaşılma sıklığı

Polikistik Over Sendromunun Belirti ve Bulguları	Sıklığı
Hirsutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik Over Görünümü	%50-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Disfonksiyonel uterus kanaması	%30
Akne	%25
Normal menstruel siklus	%22

Hiperandrojenizmin klinik semptomları hastaların büyük bir kısmında mevcuttur ve en çok hirsutizm olmakla beraber, yağlı cilt, akne ve alopesi de hiperandrojenizmin öteki semptomlarındandır [212]. Hirsutizm, kadınlarda androjen duyarlılığıyla tutarlı bir şekilde aşırı kıl büyümesi olarak tanımlanır. Belirli anatomik bölgelerdeki kıl büyümesi androjenler tarafından yönlendirilir ve bu bölgelerde aşırı vücut kıllarının gelişimi hiperandrojenizmin önemli bir klinik belirtisidir [213]. Kadınlarda hirsutizmin en fazla görülen sebebi (%80) polikistik over sendromudur. Androjen düzeyleri referans aralığının üst sınırının iki katından fazla olan kadınların çoğunda bir dereceye kadar hirsutizm vardır, ancak geleneksel

tekniklerle ölçülen androjen düzeylerinin hirsutizm şiddeti ile zayıf bir korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, aşırı vücut tüyünün olduğu ancak plazma androjen seviyelerinin normal olduğu olgular da görülebilir. Etnik özelliklerle bireysel farklılıklara dayalı olarak tüm PKOS'lu hastalarda hirsutizm bulunmayabileceği de dikkate alınmalıdır [187].

Bu gözlemlerden dolayı PKOS tanısı için en çok kullanılan kriterler hiperandrojenizm kriterini klinik ve/veya biyokimyasal olarak kabul etmektedir. Modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorum sistemi klinik uygulamada aşırı terminal kılları görsel olarak skorlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Söz konusu yöntemle üst dudak, göğüs bölgesi, çene, alt ve üst abdomen, sırtın alt ve üst kısımları, kol ve bacakların üst kısımları olarak toplamda 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılıp toplam Ferriman Gallwey skoru >8 olduğu zaman hirsutizm şeklinde tanımlanmaktadır. Şekil 12'de modifiye Ferriman Gallwey skorum sisteverilmiştir. PKOS'lu kadınlarda hirsutizm değerlendirilirken etnik köken, cilt tipi, yaş ve ilişkili komorbiditeler (örn. obezite ve insülin direnci) birleştirilmelidir [214].



Ferriman-Gallwey Skoruması

Bölge	Derece	Tanım
1.Üst dudak	1 2 3 4	Dış kenarda hafif kıllanma Dış kenarda küçük bıyık şeklinde Üst dudağın dış ¼'ünü kaplar Üst dudağın yarısından fazlasını kaplar
2.Çene	1 2 3,4	Çok seyrek Sıklığı artmış, dağınık Çenede yaygın (ince, kalın)
3.Göğüs	1 2 3 4	Areola çevresinde Orta hatta da kıllanma Orta hattaki kıllar areola ile birleşir Tüm göğüs kaplanmış
4.Üst sırt	1 2 3,4	Çok seyrek, dağınık kıllanma Daha fazla, dağınık kıllanma Sırtta yaygın kıllanma (ince, kalın)
5.Alt sırt	1 2 3 4	Sakral tutam şeklinde kıllanma Laterale doğru yayılmış Dörtte üçünü kaplayan kıllanma Tamamını kaplayan kıllanma
6.Üst abdomen	1 2 3,4	Orta hatta hafif kıllanma Orta hatta daha fazla (Yarisını, tamamını) kaplayan kıllanma
7.Alt abdomen	1 2 3 4	Orta hatta hafif kıllanma Orta hatta çizgi şeklinde kıllanma Orta hatta sütun şeklinde kıllanma Ters V şeklinde kıllanma
8.Üst kol	1 2 3,4	Üst kolda ¼ den az kıllanma Daha geniş kıllanma Tamamen kaplayan (ince, kalın)
9. Önkol	1,2,3,4	Dorsal yüzü tam kaplar; hafif ise 2, ağır ise 3-4
10. Uyluk	1,2,3,4	Üst kolda olduğu gibi
11. Bacak	1,2,3,4	Üst kolda olduğu gibi

Şekil 12. Modifiye Ferriman Gallwey (FG) Skoruması

Androjenler pilosebace bölgelerin yoğun olduğu yüz, sırt ve göğüsteki yağ bezlerinin salınım aktivitesini de arttırmaktadır. Adolesanlarda sıkça rastalanan akne, pilosebace bezlerin inflamatuvar hastalığıdır. Patogenezinde yağ bezi salgısıyla folliküler keratinizasyonun artması, folliküler mikroflora, inflamasyon yer almaktadır. Pubertede adrenal androjenler bilhassa DHEAS'ye dayalı olarak sebace bezler genişlemektedir ve yağ bezlerinden sebum salgısı artmaktadır. PKOS'da %15-25 oranında akne bildirilmiştir ve testosterondan çok DHEAS düzeyiyle ilişkilidir [215, 216]. Şiddetli aknesi olan veya izotretinoin (Accutane) dahil oral ve topikal ajanlara dirençli aknesi olan kızlarda %40 oranında PKOS gelişme olasılığı vardır.

Androjenik alopesi, saçlı derideki terminal kılların androjenlerin etkisi ile sebace folliküllerle vellus kıllarına dönüşümüyle ortaya çıkmaktadır. Hirsutizmle veya akneyle beraber veya tek başında da görülebilmektedir. Hiperandrojenemili kadınlarda saç dökülmesi paternleri değişir; tipik olarak verteks, taç ya da yaygın paternde, daha şiddetli hiperandrojenemisi bulunan kadınlarda bitemporal saç kaybıya ön saç çizgisi kaybı görülebilmektedir [213].

PKOS'da obezite görülme sıklığı farklı serilerde farklı bildirilmekle beraber %30-50 arasındadır [217]. Toplumda genel obezite prevalansına dayalı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılaşabilir. Mesela ABD'de PKOS tanısı almış olan kadınlarda obezitenin daha yaygın olduğu saptanmıştır. PKOS'taki obezite derecesinin bir Amerikan özelliği olduğu ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki daha büyük obezite salgınıyla doğrudan ilişkili olabileceği ileri sürülebilir. Diğer ülkelerdeki PKOS'lu kadınlar daha zayıf olma eğilimindedir; ortalama VKİ'leri İngiltere'de 25 kg/m², Finlandiya'da 28 kg/m², Almanya'da 31 kg/m² ve İtalya'da 29 kg/m² 'dir [218]. Obezite daha çok bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipindedir ve PKOS'lu hastalara ilave riskler getirir. Obezite, normal ovulasyonu bozan 3 değişiklik yapmaktadır, zayıflamayla söz konusu değişikliklerin tümü düzelebilir:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış (Yağ dokusu aynı zamanda bir aromataz kaynağıdır ve androjenleri östron ve östradiol dahil olmak üzere östrojenlere dönüştürebilir ve bu da uygunsuz

gonadotropin salgılanmasına ve endometriyum üzerinde karşılanamayan östrojen etkilerine yol açabilir [193])

2. Serbest östradiol ve testosteron seviyelerinin artmasına yol açan SHBG düzeylerinin hepatik üretiminde azalma (hem obezite hem de insülin direnci, SHBG seviyelerinin düşmesine ve biyoyararlanımlı androjen seviyelerinin yükselmesine neden olur)
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin seviyesinde artış

PKOS'lu hemen hemen % 25-60 vakada hiperinsülinemiyle insülin direnci belirlenir. Akantozis nigrikans insülin direnciyle hiperinsülinizmin klinik göstergesi olarak görülür ve PKOS'da %2 civarındadır [217]. Akantozis nigricans tipik olarak ense, koltuk altı, kasıklar ve diğer sürtünme bölgelerinde yer alan kalın, koyu, kadifemsi cilt çoğu zaman insülin direncinin ilk ipucu olabilir. Kalınlaşma, epidermisteki tirozin kinaz büyüme faktörü sinyal yollarının uyarılması nedeniyle meydana gelir. İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü 1 (IGF1R), epidermis ve over dahil birçok dokuda bulunur. Yüksek insülin seviyeleri doğrudan veya dolaylı olarak IGF1R'yi uyararak ciltte değişikliklere neden olur. Boyun, koltuk altı, kasık, alt meme gibi sürtünme bölgelerinde ve hatta sarkık karın kıvrımının altındaki deri nevusları özellikle obez bireylerde yaygındır [209].

Obezite PKOS gelişimini predispoze eder iken, hiperandrojenemi de obeziteyi arttırmaktadır. Bu sayede PKOS'la obezite arasında kısır döngü oluşmaktadır. Söz konusu durumda androjenlerin anabolizan etki ile iştahı arttırmaları da rol oynar. Diyetle ve fiziki aktiviteyle kilo kaybeden obez PKOS'lu hastalarda metabolik, endokrin bulgularla fertilitenin pozitif olarak etkilenmektedir [219].

İnfertilite nedeniyle gelen anovulatuvar kadınların % 75'i PKOS'dir. Söz konusu olguların spontan ya da yardımcı tekniklerle hamilelik oranları azalmıştır. Hamileliklerinde spontan abortus, gestasyonel DM ve HT riskleri artmıştır. % 20 hastaysa asemptomatik olabilir [220].

PKOS ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki ispatlanmıştır. Aynı VKİ'ye sahip kişilerde yapılmış olan araştırmalarda depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları PKOS'lu hastalarda daha fazla görülür. Androgen Excess Society her

PKOS hastasının duygu durum bozukluğu açısından değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir [221]. PKOS ilişkili sık görülen klinik bulguların hayat dönemleriyle ilişkisi Tablo 7’de dir.

Tablo 7. PKOS’la ilişkili sıkça karşılaşılan klinik bulguların hayat dönemleriyle korelasyonu

	Prenatal	Çocukluk	Adolesan	Reproduktif dönem	Peri-post menopozal
Hirsutizm/Akne					
Oligo/anovulasyon					
Obezite					
Depresyon/anksiyete					
İnfertilite					
Diyabet					
Kardiyovasküler hastalık					

2.4.4 Laboratuvar Bulguları

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü vakalarda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgular ile desteklenmelidir. Bireyselleştirilmiş laboratuvar testleri tipik olarak tiroid işlev testlerinin yanında prolaktin, total testosteron, androstenedion, SHBG, DHEAS ve 17-OHP düzeylerinin ölçülmesini içermektedir. Bu testlerin duyarlılığının, doğruluğunun ve tekrarlanabilirliğinin yetersiz olması nedeniyle doğrudan serbest testosteron bakılması önerilmemektedir [222]. İdeal olarak ovulasyon öncesi dönemde hormonal değerlendirme yapılmalı ve kan örnekleri sabah 8:30'dan önce alınmalıdır. Çeşitli hormonların seviyeleri tek bir adet döngüsünde önemli ölçüde dalgalandığından, araştırmaların döngü içinde sabit bir zamanda yapılması en iyisidir. Hormonal değerlendirme için 14. gün ideal görünmektedir, ancak çoğu hastada ovulasyonun olmadığı için veya düzensiz döngüler olduğundan, araştırma için tek sabit pencere adet kanamasının başlamasından hemen sonra, yani döngünün 2-4 günü arasında olmaktadır. Normalde bu aşamada FSH seviyeleri LH'den 3-4 kat daha yüksektir, ancak PKOS'lu hastalarda bu durum tersine döner ve LH/FSH

oranının 2'den büyük olması hipofiz fonksiyon bozukluğunu düşündürür. Gonadotropinlerden bilhassa LH'nin artışıyla LH/FSH oranının 2'nin üstünde olması hastaların %30-50'sinde görülmektedir ve mutlak tanı ölçütü değildir [223]. Prolaktin (PRL) düzeyine de PKOS'lu olgularda bakılmalıdır. Vakaların %20-30'unda PRL düzeyi yüksektir ve söz konusu yükseklikten östrojenlerin artışı sorumlu tutulmaktadır [205].

Overdan ve adrenalden dolayı androjenlerin artışı PKOS'nin en kritik ve karakteristik laboratuvar bulgusudur. Artışı en belirgin olan androjen testosterondur. Dolaşımdaki testosteronun %1-2'si serbesttir, geri kalanı albümine ile SHBG'ye bağlanmaktadır. SHBG'ye bağlanmış olan steroidler biyolojik olarak inaktiftir, SHBG seviyesinin azalması serbest androjen seviyesini artırmaktadır. Östrojenler, oral kontraseptifler, hipertiroidizm SHBG'yi artırır iken; androjenler, kortizol, obezite ve insülin SHBG'yi azaltmaktadır. PKOS'ta androstenedion seviyesi de genel olarak artmıştır. Androstenedion, testosteronla östronun majör prekürsörüdür ve androjenik etkisi testosteronun %10'udur. DHEA ile DHEAS adrenal androjenlerdir, salgılanması ACTH'ye bağlıdır ve çevrede testosteron ile dihidrotestosterona dönüşmektedir. PKOS'lu kadınların %30-40'ında adrenal androjenlerde artış olduğu ifade edilmiştir [222].

Yüksek derecede yükselmiş serum testosteron seviyesi (normal aralığın üst sınırının 3 katından fazla olan) neoplazmi düşündürmelidir. Eğer androstenedion seviyesi eş zamanlı olarak yükselirse, bu over veya adrenal malignite olasılığını daha da desteklemektedir. Bu nedenle, testosteron düzeyleri ciddi derecede yüksek olan tüm hastalara, herhangi bir over veya adrenal tümörü dışlamak için ultrasonografi (mümkünse trans-vajinal) yapılması önerilmektedir. PKOS'lu hastalarda klinik bilgilere, fizik muayene ve ilk laboratuvar verilerine bağlı olarak adrenal ve pelvik görüntüleme düşünülebilir [224]. Adrenal tümörler daha virilize edicidir ve artan DHEAS seviyeleri (>8 mmol/ml) ile ilişkilidir. Bu gibi durumlarda artan testosteron seviyeleri, artan periferik dönüşüme ikincildir. Karın BT taraması, adrenal tümörleri dışlamak için tercih edilen görüntüleme yöntemidir [209].

PKOS'lu kadınların en az %30'unda obezite mevcuttur ve bazı çalışmalarda prevalans %75'e kadar çıkmaktadır. PKOS'ta yaygın olarak görülen obezite, gövde

veya genel obezitenin aksine bel çevresinde bir artış ile karakterize edilir. Bu tip obezite insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemiyle koreledir. Bu nedenle PKOS düşünülen olgularda açlık glukozu, HbA1c ve lipit düzeylerine de bakılmalıdır. İnsülin direnciyle hiperinsülinizm, tanı aracı olarak kullanılmamaktadır fakat PKOS'un fizyopatolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Hemen hemen %25-60 vakada hiperinsülinemiyle insülin direnci belirlenebilir. PKOS'de dislipidemi de ifade edilmiştir. Total kolesterol, trigliserit ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyeleri yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile apoprotein A1 seviyeleri düşük bulunmuştur [225]. Dislipidemi, insülin direnciyle ve hiperinsülinemiyle ilişkilidir [226]. Obezite aynı zamanda SHBG'in azalmasıyla da ilişkilidir; bu da dolaşımdaki serbest testosteronun artmasına neden olur ve bu da androjen fazlalığına bağlı semptomları şiddetlendirebilir. Kilo kaybı insülin duyarlılığını artırabilir ve PKOS ile ortaya çıkan birçok metabolik ve klinik bozukluğu iyileştirebilir [197].

KAH tanısasal bir olasılık ise ACTH stimülasyon testi yapılabilir. Klasik olmayan adrenal hiperplazi, PKOS'a çok yakın bir klinik tablodur ve şüpheli vakalarda sabah 8:00 serum 17-OHP düzeyi bakılmalıdır. Bazal 17-OHP değeri 8 ng/ml'nin üstünde olması tanısasal olarak kabul edilmekle birlikte 2-8 ng/ml arasındaki değerler daha ileri araştırma gerektirir [227]. ACTH stimülasyon testi yapmak için eşik değer olarak da bazal 17-OHP düzeyinin >2 ng/ml olması önerilmiştir. Bununla birlikte, klinik tablo steroidojenik enzim eksikliğini yüksek oranda düşündürüyorsa bazal değer ne olduğundan bağımsız ACTH stimülasyon testi yapılması gerekebilir.

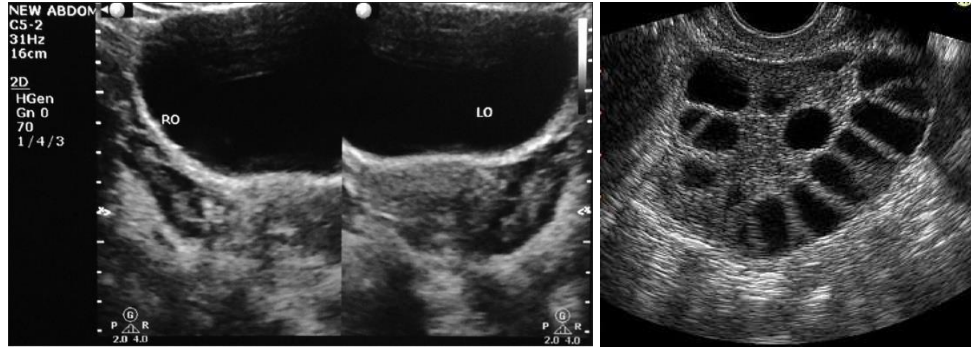
PKOS'lu kadınlarda AMH düzeyleri de sıklıkla yükselir. AMH düzeyleri over rezervini yansıtır ve büyüyen foliküllerin sayısı ile ilişkilidir [228]. PKOS tanısı koymak için rutinde AMH düzeyleri kullanmak için henüz önerilmemesine rağmen, PKOS'lu obez olmayan kızlarda AMH düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [229].

2.4.5 PKOS'da Ultrasonografi Bulguları

PKOS'daki overlerin en eski morfolojik tanımı, ilk defa 1935 senesinde iki Amerikalı jinekolog (Stein ve Leventhal) tarafından, infertilite, amenore ve maskülinizasyon olan yedi kadında birden fazla foliküler kist içeren bilateral

genişlemiş overlerin varlığı olarak tanımlanmıştır. Bu morfolojik gözlemler overin kama rezeksiyonu bulgularına dayanmaktaydı. Önceleri PKOS şüphesi olan kadınlarda overlerin değerlendirilmesi, laparotomi veya laparoskopiyi içeren invaziv bir işlemdi; ancak 1970'lerde pelvik USG'nin klinik uygulamaya girmesi overlerin invazif olmayan bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağladı [230].

2003 yılında Rotterdam kriterlerine göre polikistik overlerin ultrasonografik kanıtları üçüncü tanı kriteri olarak PKOS tanımına dahil edildi. Polikistik over morfolojisi, tüm over boyunca boyutları 2-9 mm arasında olan 12 ya da daha çok folikülün varlığı (FNPO) ya da over hacminin (OV)>10 ml olması şeklinde tanımlanmıştır [231]. Trans-vajinal ultrason muayenesinde overin morfolojisi daha iyi gösterilse de, trans-abdominal ultrason muayenesi ergenlerde ve evli olmayan kadınlarda tercih edilir. Kan incelemelerinden farklı olarak ultrasonografi (USG), adet döngüsünün herhangi bir aşamasında yapılabilir, ancak baskın folikül ile herhangi bir karışıklığı önlemek için, adet kanamasından sonraki birkaç gün içinde yapılması en iyisidir. USG'de klasik olarak overlerde çok sayıda santimetreden küçük (>12, 2-9 mm) kistler görülür (Şekil 13) [209].



Şekil 13. Her iki overde, periferik olarak düzenlenmiş ve "inci dizisi" görünümü veren birden fazla folikülün ultrason ile görüntülenmesi [209]

Menarşın başlamasından sonraki aşamada adolesanlarda USG'yle 3 temel görünüm belirlenmektedir.

- 4 ve daha az kistik alanı olan homojen overler
- 5-10 mm boyutlarında çoklu kistik alanı (4-10 tane) olan normal ekojenite ve hacimde, stromanın normal olduğu multikistik overler

- Çevresel yerleşimli 3-8 mm boyutlarında 10 ve daha fazla kistik alanda ve stromada artış içeren polikistik görünümlü overler

Homojen overler düzenli menstruel siklusları olanlardaki hakim görüntüdür, düzensiz siklusları olanlarda da görülebilmektedir. Ancak düzensiz siklusları bulunan adolesanlarda, düzenli siklusları olan erişkinlere ve adolesanlara göre over boyutlarında artış dikkatleri çekmektedir. Polikistik overlerin ergenlikte normal olarak görülebilen multikistik overlerden ayrımı yapılmalıdır. Multikistik overlerde, stromada artışın olmaması ve kistlerin daha büyük olması ayırıcı tanıda kullanılabilir [232].

2.4.6. PKOS'ta Ayırıcı Tanı

PKOS tanısını doğrulamak için klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, obezite ile ilişkili hiperandrojenizm, steroid ve androjenlerin eksojen kullanımı ve tiroid hastalıkları dahil olmak üzere benzer menstruel düzensizlikler ve hirsutizm kliniğine neden olabilecek diğer bozuklukların dışlanması gerekir. Hızlı gelişen hirsutizm ve virilizan bulguların olması, altta yatan neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. PKOS'lu kadınların küçük bir alt grubu, hipertrikozis olarak adlandırılan, tanı konulması zor olan ve over veya adrenal tümörden ayırt edilmesi gereken daha şiddetli bir hiperandrojenizm tablosu geliştirir. PKOS'lu kadınların tanı ve tedavisi, infertilite, anormal kilo alımı, metabolik sendrom, gebelik diyabeti, obstrüktif uyku apnesi, hepatik steatoz, depresyon, serebrovasküler olay ve potansiyel kardiyovasküler risk gibi uzun vadeli komplikasyonlar nedeniyle kritik öneme sahiptir [233].

2.4.7. PKOS Tedavisi

PKOS'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmediğinden bugün halihazırdaki tedavi alternatifleri genel olarak semptomatiktir. Tedavi amaçları arasında dolaşımdaki androjen düzeylerini azaltmak, hayat tarzı modifikasyonu ile kilo kaybı, insülin direncini engelleme, dislipidemiyle hipertansiyon tedavisi, endometriumun korunması ve gebelik istemine yönelik tedavi yer alır. PKOS tedavisi için yaşam tarzı değişiklikleri, medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur [234].

2.4.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

PKOS'de uzun dönem sağlık risklerini önlemek amacıyla yapılan hayat biçimi değişiklikleri son senelerde dikkate alınmaktadır. Hayat tarzı değişiklikleri arasında obeziteyi iyileştirmek için diyet, egzersiz ve davranışsal müdahalelerdeki değişiklikler sayılabilir. Beden ağırlığının %5'inden fazlasının kaybedilmesi androjen düzeylerini düşürebilmektedir ve ovulasyonun spontan geri dönmesine yardımcı olabilmektedir. Kilo kaybıyla SHBG düzeyi yükselmektedir ve insülin direnci azalmaktadır. Düzenli egzersiz de insülin direncini azaltmaktadır [235, 236]. Yaşam tarzı değişikliklerine ilişkin yapılan bir metaanalizde, yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybı, VKİ'de azalma ve serbest androjen indeksinde düşme olduğu gösterilmiş, ancak canlı doğum veya adet düzeni üzerinde spesifik bir etki görülmemiştir. 2019'da yapılan PKOS'lu olgularda davranış değişikliğinin menstrüel düzenliliğe etkisini inceleyen bir randomize çalışmada, dört aylık bir müdahaleden sonra önemli ölçüde kilo kaybı (-%2,1) ve adet düzensizliğinde iyileşme görüldüğü, ancak ovulasyonda iyileşme olmadığı gösterilmiştir [237].

2.4.7.2. İnsülin Duyarlılığını Artırıcı Ajanlar

Son senelerde insulin direncinin PKOS gelişimi üstünde ciddi etkilerinin olduğunun anlaşılmasının ardından, insulin hassasiyetini artırıcı ajanlar tedavi alternatifleri içerisinde yerini aldı. Bu grupta en fazla tercih edilen ajan bir biguanid analogu olan metformindir. Metformin özellikle yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte kullanıldığında, PKOS tedavisinde menstrüel döngülerin, glukoz seviyelerinin ve yağlanmanın iyileştirilmesi konusunda en fazla veriye sahip farmakolojik ajandır. Metformin etkisini esasında karaciğerde insulin hassasiyetini artırmak ve glukoneogenezi inhibe etmek suretiyle göstermektedir. Bunun yanı sıra, kas ve yağ dokusunda insulin-aracılı glukoz alımını artırmaktadır. Klinik araştırmalarda PKOS tedavisinde metformin kullanımıyla androjen seviyelerinde azalma, spontan ovulasyon süratinde artma ve klomifene artmış ceva gösterilmiştir.. Metformine bağlı en sık görülen yan etkiler gastrointestinal semptomlardır ve tedaviye uyumu sağlamak için hastaya mutlaka vurgulanmalıdır [237].

Thiazolidinedionlar (TZD), Peroxisome Proliferator- Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ)'ya bağlanıp insulin hassasiyetine artış sağlamaktadır. Rosiglitazonla ve pioglitazonla yapılan küçük ölçekli araştırmalar, söz konusu ajanların PKOS'de hiperandrojenizm ile ovulatuvar disfonksiyon üstüne pozitif etkisinin olduğunu ortaya koymuştur [234].

2.4.7.3. Hiperandrojenizmin Medikal Tedavisi

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde medikal yaklaşımlarda amaç androjenlerin baskılanmasıyla hedef organlar üzerindeki etkilerinin azaltılmasıdır. Söz konusu etkiler, overdan ile adrenalenden kaynaklanan androjen sekresyonunun azaltılması, androjenlerin plazma proteinlerine bağlanmasının değiştirilmesi, androjen öncüllerinin periferde aktif androjenlere dönüşmesinin engellenmesiyle androjenlerin hedef dokularda reseptörlerine bağlanmasının engellenmesi yolu ile sağlanabilmektedir. Bunların yanı sıra, başarılı tedaviyle ilgili olarak için farmakolojik ajanlar, mekanik/kozmetik yöntemler ile beraber kullanılır. Androjeni baskılayan tedavide oral kontraseptif ajanlar, uzun etkili GnRH analoglarıyla insulin hassasiyetini artıran ajanlar kullanılabilmektedir. Oral kontraseptif ajanın kullanılmasında androjenik etkisi bulunmayan progestinleri içeren kombine preparatların tercih edilmesi önemlidir. Kombine kontraseptifler (KOK'lar) düzensiz adet döngülerinin tedavisinde etkilidir ve ayrıca hirsutizm ve akne tedavisinde sadece progestin içeren preparatlara kıyasla daha üstündür. Herhangi bir östrojen-progestin kombinasyonunun üstünlüğünü gösteren hiçbir veri olmadığı göz önüne alındığında, KOK seçimi uygulama tercihi göre ve uyumu sağlamak için yan etki profili en aza indirilerek yapılabilir . Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerildiği gibi, siproteron asetat ile kombinasyon halinde 35 μ g östrojenin, bu preparatlarla ilişkili artan vasküler tromboembolizm riski göz önüne alındığında, kalıcı akne veya hirsutizm için yalnızca ikinci basamak seçenek olarak kullanılması gerekir. Ancak yeni bir yaklaşım olarak yeni kılavuz, özellikle PKOS'lu aşırı kilolu veya obez kadınlarda metforminin KOK'larla birleştirilmesini önermektedir. Androjenlerin periferik blokajını temin eden ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ilaveten kullanılması optimal tedavi yanıtının alınmasını kolaylaştırmaktadır. Bu grupta androjen reseptör blokerleriyle

(spironolakton, siproteron asetat ve flutamit) 5α -reduktaz inhibitörü finasterid bulunmaktadır [238].

2.4.7.4. Cerrahi Tedaviler

Cerrahi müdahaleler bazen PKOS ile ilişkili semptomları hafifletebilir. Bariatrik cerrahi, diğer tüm tedavi seçenekleri başarısız olduktan sonra obezite ve PKOS semptomları için etkili bir tedavidir ve ileri derecede obez hastalara önerilmelidir. Ancak bu olgularda cerrahiye bağlı riskler ve beslenme komplikasyonları olabileceği unutulmamalıdır ve ameliyatı takip eden 12 ay boyunca olguların yakın takibi gereklidir.

Laparoskopik over delme işlemi, PKOS'ta over fonksiyonunu yeniden dengelemeyi ve iyileştirmeyi amaçlayan, minimal invaziv laparoskopik teknikler kullanılarak over dokusunun bir lazer ışını veya cerrahi iğne ile yok edildiği bir prosedürdür. Prosedür yaygın olarak kullanılmamaktadır, ancak klomifen sitrat dirençli vakalarında ve endikasyon dışı kullanım nedeniyle letrozolün bir seçenek olmadığı durumlarda bir seçenek olarak kalmıştır [237].

2.4.8. PKOS'lu Hastanın İzlemi

Yeni uluslararası PKOS kılavuzu, her ziyarette hastanın kilosunun değerlendirilmesini ve bel çevresinin ölçülmesini, her 6-12 ayda bir kilo alımının önlenmesine ve hamilelik öncesi kilo yönetimine büyük önem verilmesini önermektedir. PKOS'lu zayıf kadınların bile insüline dirençli olduğu göz önüne alındığında, tüm kadınların her 3 yılda bir glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri açısından ölçülmesi ve tip 2 DM için bilinen risk faktörleri varsa her 1-3 yılda bir oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilir. Hamilelik sırasında, OGTT ilk olarak ilk trimesterde yapılmalı ve eğer ilk trimesterde normalse ikinci trimesterde, 24-28. gebelik haftalarında tekrarlanmalıdır. Obezitenin PKOS'ta da gestasyonel diyabet için yüksek bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir, ancak PKOS ayrıca bağımsız bir risk faktörü olarak da ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyon yıllık olarak taranmalı, aşırı kilolu ve obez kadınlarda tanı sırasında dislipidemi göz önünde bulundurulmalı ve test edilmelidir [237].

2.5. PKOS ve KAH İlişkisi

Yeterli tedavi almayan KAH'lı kadınlarda PKOS benzeri bir tablo görülebilir. Yeterli tedavi edilen KAH'lı kadınlarda, menarş sonrası adet düzeyinin normal olması beklense de 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH olan kadınlarda adet döngüleri düzensiz olabilir veya hatta hiç olmayabilir [5]. KAH'lı olgularda gebelik olanaklıdır fakat, genel doğurganlık oranlarının düştüğü ifade edilmiştir [2]. Klasik 21-OHaz eksikliğinde doğurganlık oranlarına ilişkin raporlar %7-60 arasında değişmektedir. KAH'lı kadınlarda doğurganlığın bozulmasına androjenlerle progestinlerin (17-OHP ve progesteron) adrenalden aşırı üretimi, over hiperandrojenizmi, PKOS, overin adrenal rest tümörleri, nöroendokrin faktörler, geçmişte mevcut olan cerrahi genital rekonstrüksiyon tekniklerinin yetersiz olması, psikolojik faktörler, gecikmiş psikoseksüel gelişim, azalmış cinsel aktivite ve azalmış annelik duyguları gibi çeşitli faktörlerin katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [239]. Gastaud ve arkadaşları 21-OHaz eksikliği olan kadın olgularda cinsel fonksiyonu kadın cinsel fonksiyon indeksi ile değerlendirmiş ve cinsel fonksiyonun kontrollere göre çok daha düşük olduğunu, en düşük indekslerin Prader evresi yüksek olgularda olduğunu ortaya çıkarmıştır. Olguların %81'i vajinal penetrasyon sırasında ağrı tariflemiştir [241]. Crouch ve ark. küçük bir pilot çalışmada termal, titreşim ve hafif dokunma duyusu eşikleri de dahil olmak üzere klitoral ve vajinal duyarlılığı değerlendirmiştir. Tüm KAH'lı kadın olgularda klitoral bölgede duyu açısından oldukça bozulmuş sonuçlar tespit etmiştir. Bu tablonun cerrahi rekonstrüksiyondan önce test edilemediğini ve bu nedenle KAH'lı kadınların klitoral duyumda doğuştan bir kusur olup olmadığını açık olmadığını belirtmişlerdir [54].

Menstrüel bozukluk sıklıkla KAH'ın bir özelliği olarak belirtilse de, bu semptomun mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hastalarda amenore ve infertilite genellikle uygun tedavi ile androjen hormon düzeylerinin yeterli baskılanamamasından kaynaklanıyor olabilir [7]. Over disfonksiyonuna yol açan yüksek androjen seviyesi dışında kronik anovulasyon, yüksek progestin seviyeleri, anormal endometriyal implantasyon da menstrüel düzensizliğe ve infertiliteye neden olabilir. Foliküler faz sırasında adrenal kaynaklı 17-OHP ve progesteronun aşırı birikimi, progestin kontraseptiflerinin

etkisine benzer bir şekilde servikal mukusu kalınlaştırır ve hipotrofik veya atrofik endometriuma yol açarak oligomenore veya amenoreye yol açabilir [3]. Kısa etkili glukokortikoidlerin dozunun artırılması veya uzun etkili glukokortikoid deksametazonun tedaviye eklenmesi, KAH'lı kadınlarda amenore veya adet düzensizlikleri için tercih edilen tedavidir [5].

Richards ve arkadaşları KAH'ta menstrüel bozukluklarının önemli bir nedeninin adrenal androjen fazlalığı olduğunu öne sürmüştür. Hughes ve Read, KAH'lı kadınlarda deksametazon tedavisi ile androjen düzeylerinin baskılanması sonrasında menarşın oluştuğunu göstermişlerdir. Ancak her iki çalışmada da normal androjen düzeylerine rağmen kalıcı menstrüel bozuklukları olan hastalar vardır. Rosenfield ve ark. androjen fazlalığının yokluğunda aşırı adrenal progesteron üretiminin KAH hastalarında adet bozukluklarına neden olabileceğini öne sürmüştür [5]. Hastaların PKOS şüphesi ile yapılmış olan pelvik USG değerlendirmesinde çoklu kistlere rastlanabilir. Hafif form olan klasik olmayan KAH, ergenlikte veya erken erişkinlik döneminde polikistik over sendromuna benzeyen bir klinik tabloyla ortaya çıkabilir ve bu durum klinik olarak PKOS'tan ayırt edilemeyebilir [43]. Klasik olmayan KAH'lı kızlarda insülin direnci de benzer yaşta ve kilodaki sağlıklı kişilere nazaran daha yüksek sıklığa sahiptir [2].

Holmes-Walker ve ark tarafından yapılan çalışmada, 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'lı kadınlarda adet düzeni ve biyokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır [4]. Bu amaçla klasik KAH tanısı ile izlenen 21 kadın hasta erişkin dönemde tekrar değerlendirilmiştir [4]. Menarş yaşları ve adet düzenleri kaydedilmiş ve adet döngüsünün foliküler fazında, olağan idame tedavileri sırasında alınan kan örneklerinde serum FSH, LH, progesteron, 17-OHP, testosteron, androstenedion ve plazma renin aktivitesi ölçümleri yapılmıştır [4]. İdrar steroid profilleri LC-MS/MS yöntemi ile ölçülmüş ve lökosit DNA'sı üzerinde 21-OHaz geninin moleküler genetik analizi yapılmıştır. Spontan menarş yaşayan 18 hastada menstrüel bozuklukların derecesi ve progesteron fazlalığı adrenal supresif tedavinin etkinliği ile ilişkilendirilmiş. Ancak 21 hastadan üçü, standart tıbbi tedaviyle menarşı deneyimleyememiştir. Primer amenoresi olan bu hastalar, azalmış endometriyal kalınlaşma, 17-OHP seviyelerinin baskılanmasına rağmen baskılanamayan serum

progesteron düzeyleri ve idrar steroid profillerinde progesteron metabolitlerinin varlığı ile karakterize edilmiştir. Moleküler genetik analiz ile, progesteron düzeyi yüksek olan ve olmayan hastalar arasında ayırım yapılamamıştır [7].

KAH ve PKOS arasındaki fenotipik benzerlikler ile ilgili bir tartışma da obezite ve insülin direnci üzerinden yapılmaktadır. PKOS'lu kadınlarda obezite ve insülin direncinin arttığı bilinmektedir. PKOS'lu olguların yaklaşık %50-75'inde insülin direnci/hiperinsülinemi tespit edilmiştir. KAH'lı kadınlarda da benzer şekilde uygun steroid tedavisine karşın, çocukluk çağında obezite riskinde artış olduğu, erişkinlikte uzun süre devam eden hiperandrojeneminin insülin hassasiyetini azalttığı ve insülin direncinin oluşmasına neden olduğu ileri sürülmektedir [242].

Son senelerde KAH'lı olgularda adrenomedullar işlevinin bozulduğu, katekolaminlerle metabolitlerinin üretiminin azaldığı belirlenmiştir. Charmandari vd. tarafından klasik KAH tanısı ile takip edilen çocuklarda katekolamin seviyeleri düşük, insülin ve leptin seviyeleri yüksek bulunmuştur, insülin direncinin geliştiği belirlenmiştir. β adrenerjik reseptörler baskılanmadığı için insülin ile leptin salınımının arttığı saptanmıştır. Hiperinsülinemiyle insülin direncinden dolayı söz konusu çocukların daha ileriki dönemlerde metabolik sendromla ve bu sendromla korele lipid metabolizması bozuklukları kardiyovasküler hastalık, diyabet, polikistik over sendromu gelişimi risklerinin arttığı belirlenmiştir [120]. KAH'lı olgularda ergenlikte optimal steroid tedavisine karşın hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması yeteri kadar olmaz. Kortizol klirensinde artışıyla beraber ACTH artışı hiperandrojenemiye neden olmaktadır. Hipokortizolemi, hiperandrojenemiye ve beraberinde insülin hassasiyetinde azalma ve insülin direnci gelişmesine neden olmaktadır. KAH'lı çocuklarda insülin hassasiyetindeki azalmanın erken dönemlerde belirlenmesi ve önlemlerin alınmasıyla erişkinlikte gelişecek metabolik sendrom ile onun komplikasyonlarının oluşma riski azaltılabilir. Bunun dışında insülin hassasiyetinin artırılmasıyla ilgili tedaviler, steroid yerine koyma tedavi dozunun minimumda tutulmak suretiyle uygun metabolik kontrolün temin edilmesine katkı verebilir [155].

21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'lı kızlarda menstrüasyon problemleri, infertilite ve PKOS benzeri bir klinik tablo görülmesi olası olmasına rağmen bu

konuda yapılmış olan araştırmaların sayısı çok azdır. Bu araştırmayla 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'lı kızların uzun süreli izlemde menstrüasyon problemlerinin ve polikistik over sendromu benzeri tablonun görülme sıklığının tespit edilmesi ve menstrüasyon problemlerinin olası nedenlerinin araştırılması hedeflenmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda son 20 yılda (2004-2023 arasında) 21-OHaz eksikliğine bağlı klasik KAH tanısı ile takip edilen ve ilk adet kanamasının üzerinden en az 2 yıl veya daha fazla geçmiş olan veya 16 yaşına geldiği halde hiç adet görmeyen, yaşları 13.8 ve 36 yaş arasında değişen 53 kız olgu çalışmaya alındı. Klasik olmayan KAH tanısı ile izlemde olan veya 21-OHaz eksikliğine bağlı klasik KAH tanısı ile takip edildiği halde ilk adetin üzerinden 2 yıldan daha az süre geçmiş olan kız olgular çalışmaya dahil edilmedi. Dosya kayıtlarında eksik veri saptanan olgular da çalışma dışı bırakıldı. Olgular tanılarına göre klasik tuz kaybı ile giden ve klasik basit virilizan KAH olarak iki gruba ayrıldı.

3.2. Verilerin Toplanması

01 Ocak 2004 ile 31 Aralık 2023 tarihlerinde Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında 21-OHaz eksikliğine dayalı klasik KAH tanısıyla takip edilen kız olguların klinik, hormonal ve radyolojik özellikleri sistematik veri toplama formu kullanılarak hasta dosyaları ve hastane dijital arşivi taranarak geriye yönelik olarak elde edildi. Sistematik veri toplama formu ile olguların ilk başvuru tarihindeki takvim yaşı, başvuru şikayetleri, KAH tanı alma yaşı, tanı anındaki vücut ağırlığı ve boy ölçümleri, kemik yaşı, puberte evresi ve hormon düzeyleri, menarş yaşı, menarşın üzerinden yıl olarak geçen süre, adet düzeni, tanıda ve takipte kullandığı ilaçlar (hidrokortizon, metilprednizolon, dekzametazon, fludrokortizon), tanıda ve takipte kullandığı hidrokortizon eşdeğeri olarak ortalama ilaç dozu (mg/m²/gün), menstrüel bozukluk açısından değerlendirildiği yaş, ve bu dönemdeki VKİ ve hormon düzeyleri elde edilmiştir. Dosya verilerinde eksiklik olan olgular telefon ile aranarak eksik veriler tamamlanmaya çalışıldı.

Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi:

Olguların vücut ağırlığı ölçümleri 100 grama duyarlı baskül ile yapıldı. Boy ölçümü oksoloji hususunda eğitimli personelce 2 yaşından küçük vakalarda yatarak, 2

yaşından büyük vakalarda da duvara sabitlenmiş stadiometre kullanılmak suretiyle ayakta yapılmıştır. Büyümeyle ilgili verilerin yorumunda Dünya Sağlık Örgütü'nün büyüme persentil eğrileri kullanılmıştır. Boy-SDS için Tanner Whitehouse standartları kullanılmıştır [241]. VKI-SDS için yaşa ve cinsiyete dayalı olarak hazırlanan Hollanda VKI referans çizelgeleriyle LMS yöntemi kullanılmıştır [242].

Kemik Yaşı Değerlendirmesi:

Kemik yaşı değerlendirilmesiyle ilgili olarak 1 yaşın altındaki vakaların diz grafisi, 1 yaşın üstündeki vakaların sol el bilek grafisi incelenmiştir. Kemik yaşı Greulich ve Pyle yöntemi ile kemik yaşı atlasından değerlendirilmiştir [243, 244].

Puberte Değerlendirmesi:

Puberte evrelemesi Tanner evreleme sistemine dayalı olarak meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanma derecesine bakılmak suretiyle yapılmıştır [244, 245].

Adet Düzeninin Değerlendirilmesi:

Olguların adet düzeni düzenli, oligomenoreik, amenoreik, polimenoreik, hipermenoreik, hipomenoreik olarak 6 gruba ayrılarak değerlendirildi. Sikluslar 21-45 gün aralığında düzenli aralıklarla gerçekleşiyorsa düzenli, menstrüasyonların senede 6'dan az olması veya 45 günden uzun aralıklar ile adet görmek oligomenore, normal siklusları bulunan bir kişide 3 siklus boyunca mensturasyon olmaması sekonder amenore, 2 adet arası sürenin 21 günden az olması polimenore, adetlerin normalden fazla ve pıhtılı olması hipermenore, 1 siklusda 30 ml'den az kanama olması ve kanama süresi ortalama 2 gün sürmesi hipomenore olarak değerlendirilmiştir. Sekonder seks karakterleri geliştiği halde 16 yaşına kadar adet görmemiş olgular da primer amenore olarak değerlendirilmiştir.

Aldıkları Medikal Tedavilerin ve Dozlarının Değerlendirilmesi:

Olguların glukokortikoid tedavisi değerlendirilir iken; evvela hidrokortizon eş değerliliği (prednizon için:5, metilprednizon için:4, dekzametazon için:30'le çarpılmıştır) hesaplanarak, ardından elde edilen değer hastanın beden yüzeyine bölünüp metrekaire başına miligram cinsinden günlük hidrokortizon dozu;

mineralokortikoid tedavisinde mikrogram cinsinden doz beden yüzey alanına bölünmek suretiyle hesaplanmıştır.

Hormon Ölçüm Yöntemleri:

17-OH-Progesteron, androstenedion, DHEASO₄, ACTH, kortizol, folikül stimülan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E₂), total testosteron, prolaktin, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri gibi adet döngüsünü etkileyebilecek hormonların düzeyleri hastane kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından bulunarak kaydedilmiştir. FSH, LH, estradiol, testosteron, DHEA-SO₄, SHBG ve PRL düzeylerine adet 3.-5. gün arasında olgular folliküler fazda iken bakılmıştır. Klinikte 6 ayda bir rutin olarak 17-OHP, androstenedion, ACTH düzeyleri ölçülmüştür. Bu hormonların yıllık düzeyleri hesaplanırken menstrüel düzensizlik açısından değerlendirme yapıldığı yaştan önceki son 1 yıl içinde üç kez bakılan bu hormon düzeylerinin ortalamaları alınmıştır.

Serum 17-OH Progesteron Ölçümü:

Serum 17-OHP düzeyi ölçümü DSL-5000 Active ® 17-OHP kiti kullanılarak radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü.

Serum Androstenedion ve DHEA-SO₄ ölçümü:

Serum androstenedion düzeyi DSL-3800 Active ® Androstenedion kiti kullanılarak radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü. Serum DHEA-SO₄ düzeyi ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Serum Kortizol ve Plazma ACTH Ölçümü:

Serum kortizol seviyesiyle plazma ACTH seviyesi IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır kitleri kullanılmak suretiyle kemiluminesan yöntemle ölçülmüştür.

Serum FSH ve LH Ölçümü:

Serum FSH ile LH ölçümü ARCHITECH System, Abbott Laboratory Diagnostics, USA hazır kitiyle ICMA metodu kullanılmak suretiyle ölçülmüştür.

Serum Estradiol ve Testosteron Ölçümü:

Serum estradiol ölçümü ARCHITECH System, Siemens, USA hazır kitiyle ICMA metodu kullanılmak suretiyle yapılmıştır. Serum testosteron seviyesi IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır kitiyle ICMA yöntemiyle ölçülmüştür.

Serum Prolaktin Ölçümü:

Serum prolaktin seviyesi IMMULITE 2000 System, Siemens, İngiltere hazır kitleriyle ve kemiluminesan yöntemle ölçülmüştür.

Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) Ölçümü:

Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) ECLIA (Elektro-kemilüminesans) yöntemi ile ölçüldü.

Pelvik Ultrasonografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

Olguların adet düzensizliği açısından değerlendirildiği ve pelvik ultrasonografilerinin çekildiği ortalama yaş $16,1 \pm 2,1$ (13-20) yıl idi. Olguların pelvik ultrasonografi neticeleri hastalığın gidişatı sırasında gelişebilecek polikistik over sendromu (PKOS)-benzeri tablo açısından irdelendi. Olguların pelvik ultrasonografi incelemeleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümünde Sonoline Elegra (Siemens, Erlangen, Almanya) marka cihaz ile 2-5 MHz konveks prob ile yapılmıştır. Bütün hastalarda her iki overin uzunluğu, genişliği ve yüksekliği sagittal ve koronal planlarda ölçülmüştür. Over hacmi elipsoid formüle (uzunluk x genişlik x yükseklik) x $\pi/6$ göre hesaplanmıştır. Rotterdam ölçütlerine göre hacmi 10 ml ve üstü olan overler büyük olarak kabul edilmiştir. Follikül sayısı ve boyutu değerlendirilmiştir. Çapı 10 mm'den büyük olan follikül kistleri ayrıca kaydedildi.

Polikistik over Sendromu Tanısı:

Polikistik over sendromu tanısı Rotterdam 2003 ölçütlerine uygun olarak konmuştur.

1. Oligomenore (menstrasyonların senede 6'dan az olması) / amenore (ikincil seks karakterleri gelişmesine karşın 16 yaşına dek ilk menstrasyonun görülmemesi primer amenore ya da normal siklusları olan bir kişide 3 siklus boyunca menstrasyon olmaması sekonder amenore olarak tanımlanmıştır)
2. Hiperandrojenizm klinik ya da biyokimyasal bulgularının bulunması
3. Ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi (Over ultrasonografisine göre bir overde periferik dizilimli 12 ya da daha çok follikül bulunur ise ya da over hacmi büyük ise (>10 ml) polikistik over şeklinde tanımlanmaktadır [192].

PKOS benzeri tablo tanısı konulan tüm olgularda oligomenore veya amenore ve buna eşlik eden hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları mevcuttu.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiki analizler IBM® SPSS sürüm 27.0 yazılımı kullanılmak suretiyle yapılmıştır. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerdeyse ortalama±standart sapma (SS) ya da ortanca (minimum-maksimum) değerleriyle sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve ihtimal grafikleri) ile analitik yöntemler ile (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher Exact testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında yerine göre Student-t testi veya Mann Whitney U testinden yararlanıldı. İstatistiki anlamlılıkla ilgili olarak tip-1 hata seviyesi %5 şeklinde belirlenmiştir.

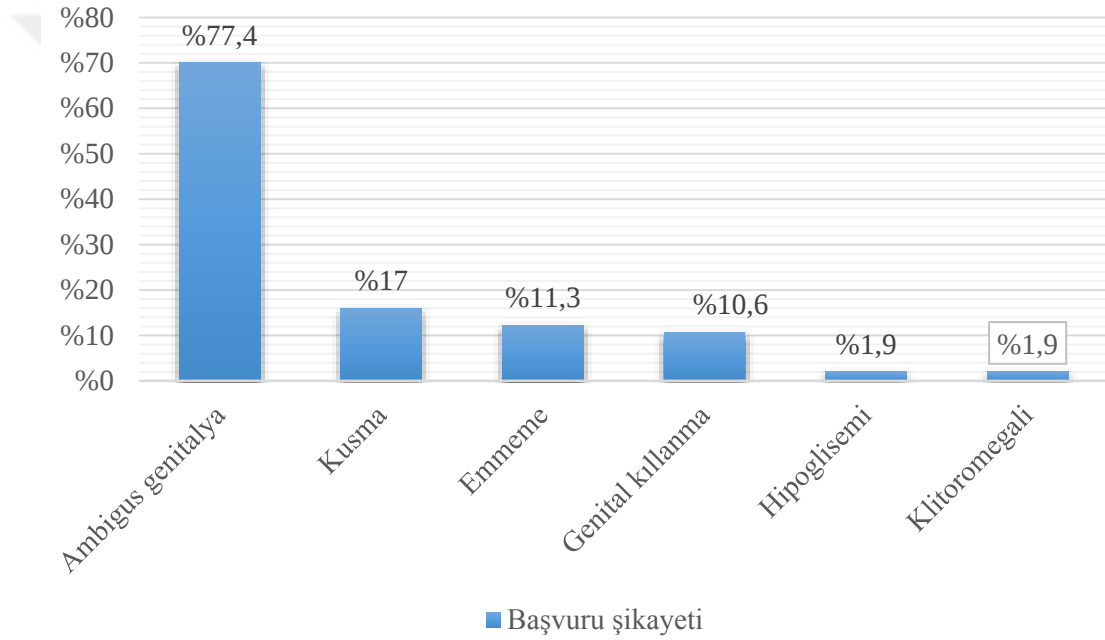
3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulunca 19.12.2023 yılında 2023/09-10 karar numarasıyla onaylandı.



4. BULGULAR

Araştırmaya katılan toplam 53 olgunun çalışma sırasındaki yaş ortalaması $22,1 \pm 6,4$ yıldır. Tanı yaşı 21 ± 20 (1-1050) gün, tanıda ortalama boy 53 ± 5 (44-112) cm, ortalama vücut ağırlığı ise $3,8 \pm 1,1$ (2,2-20) kg idi. En sık başvuru şikayeti ambigu genitalya (%77,4) olup, diğerleri sırasıyla, kusma (%17), emmede azalma (%11,3), genital kıllanma (%10,6), hipoglisemi (%1,9) ve klitoromegali (%1,9) idi (Şekil 14). Kırk bir (%77,4) olguya klasik tuz kaybettiiren KAH tanısı konulurken, 12 (%22,6) olgu basit virilizan KAH tanısı almıştı (Tablo 8).



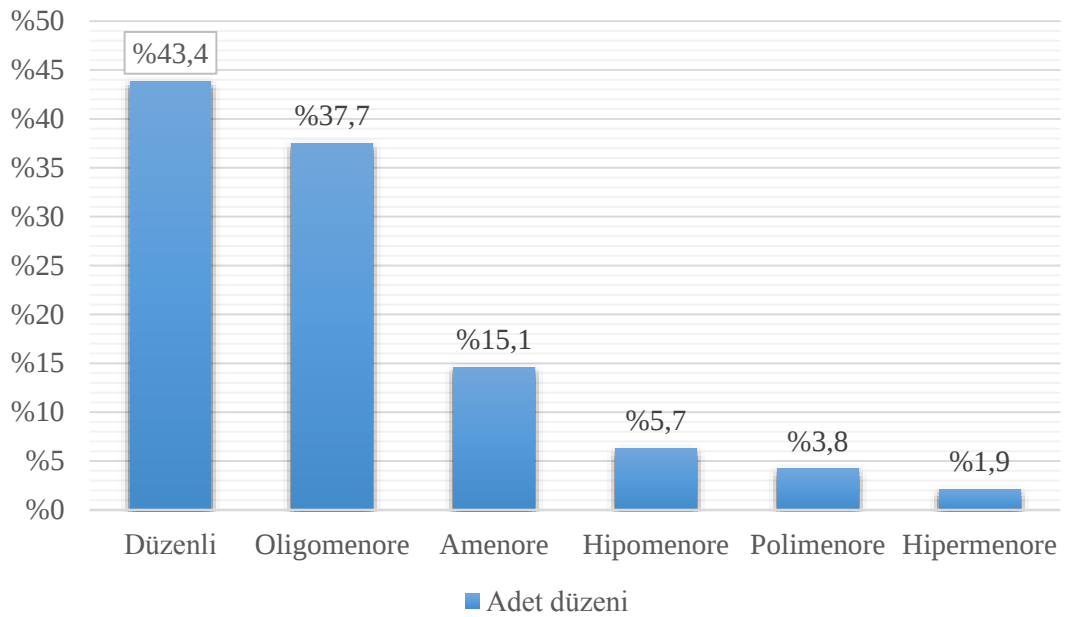
Şekil 14. Olguların tanı esnasında başvuru şikayetleri.

Tablo 8. Olguların bazal demografik ve klinik özellikleri (n=53).

Özellikler	Sıklık (%)
Çalışma sırasındaki yaş, ortalama±SS, yıl	22,1±6,4
Tanı yaşı, ortalama±SS (min-maks), gün	21,5±15,1 (1-1050)
Tanıda boy, ortalama±SS (min-maks), cm	53,2±5,7 (44-112)
Tanıda vücut ağırlığı, ortalama±SS (min-maks), kg	3,8±1,1 (2,2-20,0)
Başvuru şikayeti	
Ambigus genitalya	41/53 (77,4)
Kusma	9/53 (17,0)
Emmeme	6/53 (11,3)
Genital kıllanma	5/47 (10,6)
Hipoglisemi	1/53 (1,9)
Kliteromegali	1/53 (1,9)
Tanı	
Klasik tuz kaybettiren KAH	41/53 (77,4)
Basit virilizan KAH	12/53 (22,6)

KAH: konjenital adrenal hiperplazi, SS: standart sapma.

Olguların 23'ü (%43,4) düzenli adet görürken, 20 (%37,7) hastada oligomenore, 8 (%15,1) hastada amenore, 3 (%5,7) hastada hipomenore, 2 (%3,8) hastada polimenore, 1 (%1,9) hastada ise hipermenore mevcuttu (Şekil 15).

**Şekil 15.** Olguların adet düzeni (n=53).

Olguların menstrüel düzensizlik açısından yapılan değerlendirme sırasındaki ortalama yaşı $16,1 \pm 2,1$ (13-20) yıl, bu sıradaki ortalama VKİ-SDS $1,7 \pm 0,9$ (0,5-4,4) idi. Olgularda %49,1 oranında (26/53) hirsutizm tespit edilmişti. Ortanca Ferriman-Gallwey skoru 9 (3-22) idi. Ortalama menarş yaşı $13,3 \pm 2,4$ (11-19) yıl, menarş sonrası geçen ortalama süre ise $8,6 \pm 3,2$ (2-20) yıl hesaplandı (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların menstrüel özellikleri (n=53).

Özellikler	Değerler
Menstrüel düzensizlik açısından yapılan değerlendirme sırasındaki yaşı ortalama $\pm$ SS, yıl, n=53	$16,1 \pm 2,1$ (13-20)
Menstrüel düzensizlik açısından yapılan değerlendirme sırasındaki VKİ-SDS, n=53	$1,7 \pm 0,9$ (0,5-4,4)
Adet düzeni	
Düzenli	23/53 (43,4)
Oligomenore	20/53 (37,7)
Amenore	8/53 (15,1)
Hipomenore	3/53 (5,7)
Polimenore	2/53 (3,8)
Hipermenore	1/53 (1,9)
Hirsutizm (n=53)	26/53 (49,1)
Ferriman-Gallwey skoru, ortanca (min-maks), n=53	9 (3-22)
Menarş yaşı, ortalama $\pm$ SS (min-maks), yıl, n=53	$13,3 \pm 2,4$ (11-19)
Menarş sonrası geçen süre, ortalama $\pm$ SS (min-maks), yıl, n=53	$8,6 \pm 3,2$ (2-20)

Olguların tanı esnasında ortalama 17-OHP düzeyi 3508 ± 2100 (124,3-42184) ng/mL, ortalama androstenedion düzeyi $11,8 \pm 3,2$ (3,6-50,7) ng/mL, ortalama ACTH düzeyi $538,2 \pm 245,5$ (51,6-1800) pg/mL, ortalama kortizol düzeyi $6,2 \pm 4,5$ (0,4-25,8) mcg/dL idi. Menstrüel düzensizlik açısından değerlendirildiği yaşta bakılan ortalama DHEAS düzeyi $52,8 \pm 27,2$ (25,6-998) mcg/dL, ortalama testosteron düzeyi $105,8 \pm 39,2$ (34,2-1546) ng/dL, ortalama SHBG düzeyi $27,6 \pm 13,1$ (10,8-60,2) nmol/L, ortalama FSH düzeyi $4,9 \pm 1,6$ (1,9-11,1) mIU/mL, ortalama LH düzeyi ise $6,4 \pm 2,7$ (1,4-21,0) mIU/mL, ortalama estradiol düzeyi $50,4 \pm 16,5$ (20,8-156,2) pg/ml, ortalama açlık insülin düzeyi $18,1 \pm 8,2$ (5,1-48,5) μ IU/ml ve ortalama tokluk insülin düzeyi $89,2 \pm 29,1$ (42,4-258,3) μ IU/ml saptandı. Menstrüel düzensizlik açısından değerlendirildiği

yaştan bir yıl öncesi içinde ölçülen yıllık ortalama 17-OHP düzeyi $85,9 \pm 51,3$ (10,5-845,1) ng/mL, yıllık ortalama androstenedion düzeyi $4,3 \pm 2,1$ (0,8-30,0) ng/mL, yıllık ortalama ACTH düzeyi ise $85,2 \pm 23,5$ (5,9-1190) pg/mL bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların tanı anında ve değerlendirme sırasında bakılan hormonal düzeyleri (n=53).

Parametreler		Bulgular
Tanı anında	17 (OH) progesteron, ng/mL (n=53)	3508 ± 2100 (124,3-42184)
	Androstenedion, ng/mL (n=53)	$11,8 \pm 3,2$ (3,6-50,7)
	ACTH, pg/mL (n=53)	$538,2 \pm 245,5$ (51,6-1800)
	Kortizol, mcg/dL (n=53)	$6,2 \pm 4,5$ (0,4-25,8)
Değerlendirme sırasında	DHEA-SO ₄ , mcg/dL (n=53)	$52,8 \pm 27,2$ (25,6-998)
	Testosteron, ng/dL (n=53)	$105,8 \pm 39,2$ (34,2-1546)
	SHBG, nmol/L (n=26)	$27,6 \pm 13,1$ (10,8-60,2)
	FSH, mIU/mL (n=53)	$4,9 \pm 1,6$ (1,9-11,1)
	LH, mIU/mL (n=53)	$6,4 \pm 2,7$ (1,4-21,0)
	Estradiol, pg/mL (n=53)	$50,4 \pm 16,5$ (20,8-156,2)
	Açlık İnsülin (μ IU/ml) n=45	$18,1 \pm 8,2$ (5,1-48,5)
	Tokluk İnsülin (μ IU/ml) n=45	$89,2 \pm 29,1$ (42,4-258,3)
	Yıllık ortalama 17 (OH) progesteron, ng/mL (n=53)	$85,9 \pm 51,3$ (10,5-845,1)
	Yıllık ortalama androstenedion, ng/mL, (n=53)	$4,3 \pm 2,1$ (0,8-30,0)
	Yıllık ortalama ACTH, pg/mL, (n=53)	$85,2 \pm 23,5$ (5,9-1190)

ACTH: adrenokortikotrop hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: luteinizan hormon, SHBG: seks hormonu bağlayıcı globulin.

Tanı sonrasında 51 (%96,2) olguya hidrokortizon, 39 (%73,6) olguya fludrokortizon, 2 (%3,8) olguya ise metilprednizolon başlanmıştı. Takip sürecinde 41 (%77,4) olgu fludrokortizon, 41 (%77,4) olgu hidrokortizon, 6 (%11,3) olgu metilprednizolon, 4 (%7,5) olgu deksametazon, 2 (%3,8) olgu ise prednizolon tedavisi almakta idi. Olguların aldığı yıllık ortalama kortikosteroid dozu ortalaması $16,3 \pm 5,8$ mg/m²/gün (hidrokortizon) olarak hesaplandı (Tablo 11).

Tablo 11. Tanıda ve takip sürecinde uygulanan medikal tedaviler (n=53).

Tedaviler		Sıklık (%)
Tanı anında	Hidrokortizon	51 (96,2)
	Metilprednizolon	2 (3,8)
	Prednizolon	0 (0)
	Deksametazon	0 (0)
	Fludrokortizon	39 (73,6)
Takip sürecinde	Hidrokortizon	41 (77,4)
	Metilprednizolon	6 (11,3)
	Prednizolon	2 (3,8)
	Deksametazon	4 (7,5)
	Fludrokortizon	41 (77,4)
	Yıllık ortalama steroid dozu, ortalama $\pm$ SS, mg/m ² /gün hidrokortizon	16,3 $\pm$ 5,8

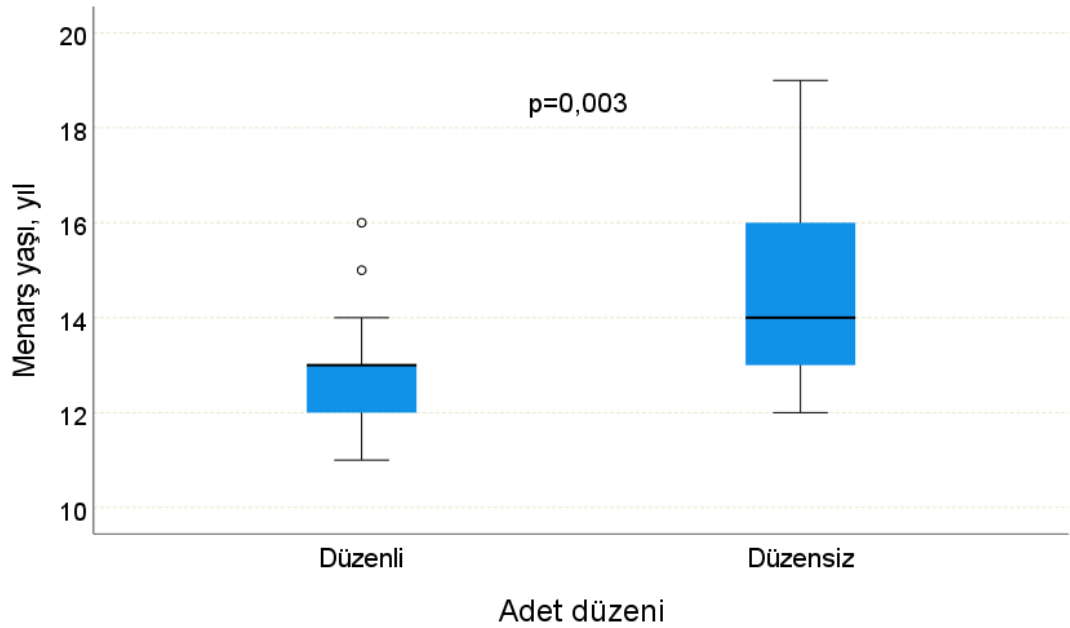
SS: standart sapma.

Pelvik ultrasonografide ortanca sağ over hacmi 4,9 $\pm$ 2,5 (1,2-28,0) ml, sol over hacmi ise 5,6 $\pm$ 2,1 (1,2-23,6) ml saptandı. On dokuz (%35,8) olguda <6 adet folikül kisti var ike, 18 olguda (%34) 6-11 follikül, 16 olguda (%30,2) >12 follikül saptandı. Olguların %24,5'inde (13/53) over hacmi>10 ml idi. Ortalama en büyük folikül çapı ise 8,7 $\pm$ 3,2 mm idi (Tablo 12).

Tablo 12. Pelvik ultrasonografi bulguları (n=53).

Parametreler	Bulgular
Over hacmi, ortalama $\pm$ SS (min-maks), ml Sağ, n=53 Sol, n=53	4,9 $\pm$ 2,5 (1,2-28,0) 5,6 $\pm$ 2,1 (1,2-23,6)
Folikül sayısı, n (%) 2-9 mm boyutunda <6 follikül 2-9 mm boyutunda 6-11 follikül 2-9 mm boyutunda, >12 follikül (2-9 mm)	19/53 (35,8) 18/53 (34,0) 16/53 (30,2)
Over volümü < 5ml (n,%) 5-10 ml (n,%) >10 ml (n,%)	24/53 (45,3) 16/53 (30,2) 13/53 (24,5)
En büyük folikül çapı, ortalama $\pm$ SS (min-maks), mm, n=53	8,7 $\pm$ 3,2 (3-35)

Çalışmamızda düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların demografik, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında çalışma sırasındaki yaş, menstrüel düzensizlik açısından yapılan değerlendirme sırasındaki ortalama yaş ve KAH tipi açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Adet düzensizliği olan olgularda adetleri düzenli olan olgulara kıyasla menstrüel düzensizlik açısından yapılan değerlendirme sırasındaki ortalama ortalama VKİ-SDS'i daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Adet düzensizliği olan olgularda adetleri düzenli olan olgulara kıyasla hirsutizm oranları daha fazla ve ortanca Ferriman-Galwey skorları daha yüksek idi (sırasıyla $p<0,001$ ve $<0,001$). Adet düzensizliği olan olguların ortalama menarş yaşı düzenli adet gören olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi [$14,3\pm2,7$ yıla karşın $11,9\pm1,8$ yıl, $p=0,003$] (Şekil 16). Menarş sonrası geçen süreyle ilgili olarak gruplar arasında kayda değer bir farklılık yoktu ($p=0,714$) (Tablo 13).



Şekil 16. Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların menarş yaşı açısından karşılaştırılması

Tablo 13. Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Adet düzeni		p değeri
	Düzenli n=23	Düzensiz n=30	
Tanı (n,%)			
Klasik tuz kaybettiren KAH	19 (82,6)	22 (73,3)	0,401
Basit virilizan KAH	4 (17,4)	8 (26,7)	
Çalışma sırasındaki yaş, ortalama±SS, yıl	21,7±7,0	23,7±5,7	0,281
Menstrüel düzensizlik açısından yapılan değerlendirme sırasındaki yaş, ortalama±SS, yıl	15,8±2,3	16,3±2,3	0,389
Menstrüel düzensizlik açısından yapılan değerlendirme sırasındaki VKİ-SDS	1,4±0,7	1,9±0,9	0.010
Hirsutizm (n,%)	3/23 (13,0)	23/30 (76,7)	<0,001
Ferriman-Gallwey skor, ortanca (min-maks)	3 (3-12)	10 (3-22)	<0,001
Menarş yaşı, ortalama±SS, yıl	11,9±1,8	14,3±2,7	0,003
Menarş sonrası geçen süre, ortalama±SS, yıl	8,8±3,2	8,4±2,9	0,714

KAH: konjenital adrenal hiperplazi, SS: standart sapma.

Adet düzensizliği olan olgularla adetleri düzenli olan olguların tanıdaki 17-OHP, androstenedion, ACTH, kortizol düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 14). Değerlendirme sırasında bakılan testlerden; ortalama DHEAS, testosteron, LH, açlık insülin, tokluk insülin ve yıllık ortalama 17-OHP ve androstenedion düzeyleri adet düzensizliği olan olgularda düzenli adet görenlere göre anlamlı olarak yüksek izlendi (sırasıyla, $p<0,001$, $<0,001$, $<0,001$, $0,008$, $<0,001$, $<0,001$ ve $p=0,014$). İki grup arasında değerlendirme sırasındaki ortalama FSH, estradiol, SHBG ve yıllık ortalama ACTH düzeyleri açısından farklılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Parametreler		Adet düzeni		p değeri
		Düzenli, n=23	Düzensiz, n=30	
Tanı sırasında	17 (OH) progesteron, ng/ml(<630, Yenidoğan)	2869±1365	3844±2125	0,069
	Androstenedion, ng/ml(0,3-3,3)	12,1±3,2	11,2±2,5	0,766
	ACTH, pg/ml(0-46)	624,6±262,2	492,8±214,4	0,103
	Kortizol, mcg/dl(6,7-22,6)	6,9±5,2	5,9±4,8	0,616
Değerlendirme sırasında	DHEA-SO ₄ , mcg/dl(26-460)	18,2±11,2	69,2 ±34,8	<0,001
	Testosteron, ng/dl(11,8-43,3)	65,5 ±38,1	121,4 ±48,6	<0,001
	SHBG, nmol/L(19,3-161,8)	22,2±8,6	31,3±13,4	0,792
	FSH, mIU/ml(2,5-10,2)	4,8 ±1,4	5,0 ±1,5	0,236
	LH, mIU/ml(1,9-12,5)	2,7 ±1,1	9,2±3,6	<0,001
	Estradiol, pg/ml(19,5-144,2)	44,6±14,9	56,2 ±21,5	0,429
	Açlık İnsülin (µIU/ml)	14,1±5,8	21,2±9,6	0,008
	Tokluk İnsülin (µIU/ml)	58,4±17,5	112,8±29,6	<0,001
	Yıllık ortalama 17-OHP, ng/mL	28,6 ±18,5	130,0 ± 73,8	<0,001
	Yıllık ortalama androstenedion, ng/ml	2,7±1,5	5,9±2,8	0,014
	Yıllık ortalama ACTH, pg/mL	52,2±18,3	114,1±63,1	0,129

ACTH: adrenokortikotrop hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: luteinizan hormon, SHBG: seks hormonu bağlayıcı globulin.

Pelvik ultrasonografide adet düzensizliği olan olguların ortalama sağ ve sol over hacimleri düzenli adet görenlere göre büyüktü (sırasıyla p=0,026 ve p=0,035). Adet düzensizliği olan olguların düzenli adet gören olgulara göre follikül sayısının yüksek (>12 follikül) olma oranı ve over volümünün >10 ml olma oranı daha yüksek idi (sırasıyla p=0,009 ve p=0,010). Adet düzensizliği olan olguların düzenli adet gören olgulara göre ortalama en büyük follikül çapı daha fazlaydı (10,3±4,8 mm'e karşın 5,9±2,4 mm). Gruplar arasında yıllık ortalama steroid dozu açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların ultrasonografik bulguları ve yıllık ortalama steroid dozlarının karşılaştırılması.

Parametreler	Adet düzeni		p değeri
	Düzenli, n=23	Düzensiz, n=30	
Over hacmi, ortalama $\pm$ SS, ml			
Sağ	3,6 $\pm$ 1,2	5,9 $\pm$ 2,1	0,026
Sol	4,4 $\pm$ 1,4	6,5 $\pm$ 2,4	0,035
Folikül sayısı, n (%)			
2-9 mm boyutunda <6 follikül	14/23 (60,9)	5/30 (16,7)	0,009
2-9 mm boyutunda 6-11 follikül	9/23 (39,1)	9/30 (30)	
2-9 mm boyutunda, >12 follikül	0/23 (0)	16/30 (53,3)	
Over volümü			
<5 (n,%)	12/23 (52,2)	8/30 (26,7)	0,010
5-10 (n,%)	8/23 (34,8)	12/30 (40,0)	
>10 ml (n,%)	3/23 (13,0)	10/30 (33,3)	
En büyük folikül çapı, ortalama $\pm$ SS, mm, n=53	5,9 $\pm$ 2,4	10,3 $\pm$ 4,8	0,001
Yıllık ortalama steroid dozu, ortalama $\pm$ SS, mg/m ² /gün hidroksizon	15,6 $\pm$ 5,7	16,9 $\pm$ 6,2	0,345

SS: standart sapma.

Rotterdam tanı kriterlerine göre toplam 20 (%37,8) olguya PKOS-benzeri tablo tanısı konuldu. Çalışmamızda PKOS-benzer tablo tanısı alan (n=20) ve almayan (n=33) olguların demografik, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında çalışma sırasındaki yaş ortalaması ve PKOS açısından yapılan değerlendirme sırasındaki yaş ortalaması açısından ve KAH tipleri, ve menarş sonrası geçen ortalama süre açısından anlamlı fark belirlenmedi (sırasıyla p=0,498, p=0,452, p=0,500, ve P=0,745). PKOS-benzeri tablo tanılı olguların bu tanıyı aldığı dönemdeki VKİ-SDS, hirsutizm oranları, ortanca Ferriman-Gallwey skoru ve ortalama menarş yaşı PKOS-benzeri tablo tanısı olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı [sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001 ve p<0,001] (Tablo 16).

Tablo 16. Polikistik over sendromu olan ve olmayan olguların demografik ve klinik özelliklerinin kıyaslanması.

Özellikler	Polikistik over sendromu		p değeri
	Var, n=20	Yok, n=33	
Çalışma sırasındaki yaş, ortalama $\pm$ SS, yıl	22,9 $\pm$ 6,2	21,7 $\pm$ 6,5	0,498
PKOS açısından yapılan değerlendirme sırasındaki yaş, ortalama $\pm$ SS, yıl	16,5 $\pm$ 2,9	15,9 $\pm$ 2,4	0,452
PKOS açısından yapılan değerlendirme sırasındaki VKİ-SDS	2,8 $\pm$ 1,1	1,4 $\pm$ 0,5	<0,001
Tanı (n,%)			
Klasik tuz kaybettiren KAH	17 (85,0)	24 (72,7)	0,500
Basit virilizan KAH	3 (15,0)	9 (27,3)	
Hirsutizm (n,%)	20/20 (100)	6/33 (18,2)	<0,001
Ferriman-Gallwey skor, ortanca (min-maks)	14 (3-22)	3 (3-12)	<0,001
Menarş yaşı, ortalama $\pm$ SS, yıl	15,3 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,0	<0,001
Menarş sonrası geçen süre, ortalama $\pm$ SS, yıl	8,4 $\pm$ 2,8	8,7 $\pm$ 3,1	0,745

KAH: konjenital adrenal hiperplazi, SS: standart sapma.

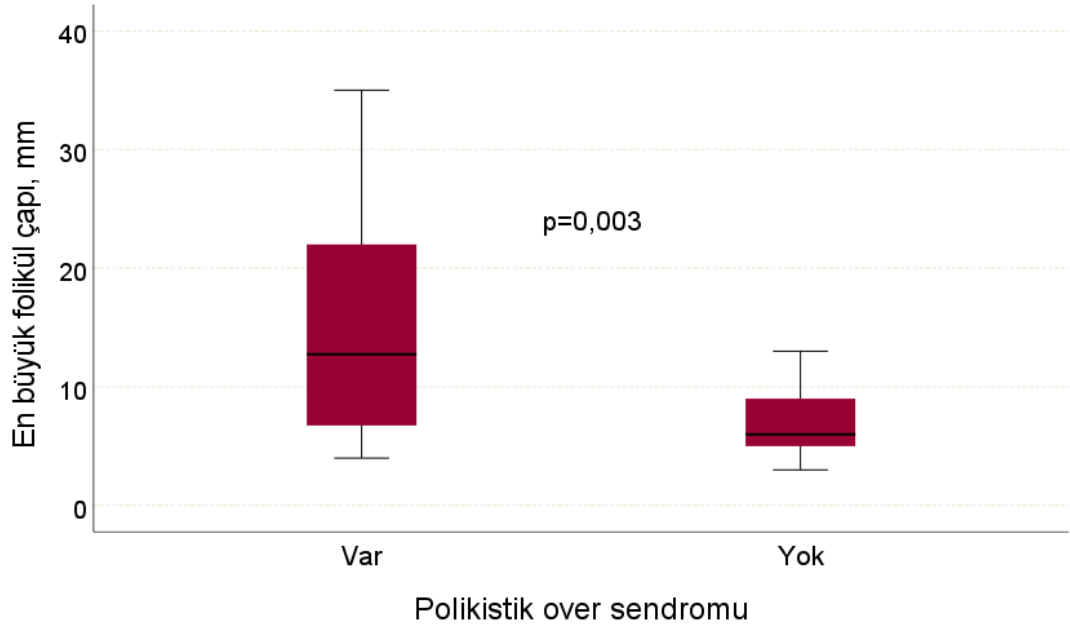
PKOS-benzeri tablo tanılı olguların tanıdaki ortalama 17 (OH) progesteron, androstenedion, ACTH ve kortizol düzeyleri PKOS-benzeri tablo tanısı olmayan olgulara benzerdi. PKOS-benzeri tablo tanılı olgularda değerlendirme sırasında bakılan ortalama DHEASO₄, testosteron, LH, açlık insülin ve tokluk insülin düzeyleri PKOS-benzeri tablo tanısı olmayanlara nazaran anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0,010, <0,001, <0,001, <0,001 ve <0,001). Benzer şekilde PKOS-benzeri tablo tanılı olguların yıllık ortalama 17(OH)Progesteron, androstenedion ve ACTH düzeyleri PKOS-benzeri tablo tanısı olmayan olgulardan anlamlı yüksek belirlendi (sırasıyla p<0,001, p=0,010 ve p=0,048) (Tablo 17). Gruplar arasında değerlendirme sırasındaki ortalama SHBG, FSH ve estradiol düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Polikistik over sendromu benzeri tablo olan ve olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Parametreler		Polikistik over sendromu		p değeri
		Var, n=20	Yok, n=33	
Tanı anında	17 (OH) progesteron, ng/ml	3560±1945	3126±1746	0,826
	Androstenedion, ng/ml	12,5±2,5	11,7±2,9	0,263
	ACTH, pg/ml	624,2 ±246,4	486±198,8	0,148
	Kortizol, mcg/dl	5,9±4,1	6,5±4,2	0,880
Değerlendirme Sırasında	DHEA-SO ₄ , mcg/dl	77,2±32,4	38,0±14,2	0,010
	Testosteron, ng/dl	198±72,4	59,9±27,4	<0,001
	SHBG, nmol/L	26,5±12,6	29,1±11,8	0,662
	FSH, mIU/ml	5,1±1,6	4,9 ±1,5	0,638
	LH, mIU/ml	11,2±3,8	3,1±1,2	<0,001
	Estradiol, pg/ml	62,4±24,5	40,6±15,1	0,626
	Açlık İnsülin (µIU/ml)	28,1±9,3	12,1±6,8	<0,001
	Tokluk İnsülin (µIU/ml)	133,6±35,9	63,2±27,6	<0,001
	Yıllık ortalama 17-(OH)-progesteron, ng/ml	142,8±62,4	51,6 ±28,5	<0,001
	Yıllık ortalama androstenedion, ng/ml	6,6±3,1	3,1±1,6	0,010
	Yıllık ortalama ACTH, pg/ml	122,1±42,8	65,8±21,2	0,048

ACTH: adrenokortikotrop hormon, FSH: folikül uyarıcı hormon, LH: luteinizan hormon, SHBG: seks hormonu bağlayıcı globulin.

Pelvik ultrasonografik ölçümlerde PKOS-benzeri tablo tanılı olguların PKOS-benzeri tablo tanısı olmayanlara göre ortalama sağ ve sol over hacimleri daha büyüktü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). PKOS-benzeri tablo tanılı olguların PKOS-benzeri tablo tanısı olmayan olgulara göre follikül sayısının yüksek (>12 follikül) olma oranı ve over volümünün >10 ml olma oranı daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). PKOS-benzeri tablo tanılı olguların PKOS-benzeri tablo tanısı olmayan olgulara göre ortalama en büyük follikül çapı daha fazlaydı ($13,1\pm5,3$ mm'e karşın $6,0\pm3,4$ mm, $p=0.003$) (Şekil 17). Gruplar arasında yıllık ortalama steroid dozu açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 18).



Şekil 17. Polikistik over sendromu benzeri tablo olan ve olmayan olguların en büyük folikül çapı açısından karşılaştırılması.

Tablo 18. Polikistik over sendromu benzeri tablo olan ve olmayan olguların ultrasonografik bulguları ve yıllık ortalama steroid dozlarının karşılaştırılması.

Parametreler, ortalanca (min-maks)	Polikistik over sendromu		p değeri
	Var, n=20	Yok, n=33	
Over hacmi, ml			
Sağ	7,1±2,9	3,7±1,8	<0,001
Sol	7,7±3,1	4,4±1,6	<0,001
En büyük folikül çapı, mm	13,1±5,3	6,0±3,4	0.003
Folikül sayısı, n (%)			
2-9 mm boyutunda <6 follikül	2/20 (10,0)	17/33 (51,5)	<0,001
2-9 mm boyutunda 6-11 follikül	6/20 (30,0)	12/33 (36,4)	
2-9 mm boyutunda, >12 follikül)	12/20 (60,0)	4/33 (12,1)	
Over volümü			
< 5ml	4/20 (20,0)	20/33 (60,6)	<0,001
5-10 ml	6/20 (30,0)	10/33 (30,3)	
>10 ml	10/20 (50,0)	3/33 (9,1)	
Yıllık ortalama steroid dozu, ortalama±SS, mg/m ² /gün, hidrokortizon	17,2±6,5	15,9±5,5	0,511

SS: standart sapma.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 21-OHaz eksikliğine bağlı klasik KAH tanısı ile takip edilen yaşları 13.8 ve 36 yaş arasında değişen 53 kız olgunun uzun dönem izleminde olguların yarısından fazlasında (%56.5, 30/53) menstrüasyon problemleri olduğu görülmüş ve olguların yaklaşık %40 gibi yüksek bir oranında da izlemde polikistik over sendromu benzeri tablounun geliştiği saptanmıştır. 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'lı kızlarda menstrüasyon problemleri, infertilite ve PKOS benzer bir klinik tablo görülmesi olası olmasına rağmen bu konuda yapılan çalışma sayısı çok azdır. Menstrüel bozukluk KAH'ın bir özelliği olarak belirtilse de, bu semptomun adolesan ve erken erişkin dönemdeki sıklığı hakkında literatürde yeterli veri yoktur. Çalışmamızda klasik KAH tanısı ile takip edilen kız olgular erken erişkinlik döneminde değerlendirilmiş ve bu dönemde olguların yarısından fazlasında menstrüel düzensizlik tespit edilmiştir.

Konjenital adrenal hiperplazinin en fazla karşılaşılan formu 21 hidroksilaz eksikliğidir, tedavisi glukokortikoid ile mineralokortikoid hormonlarını yerine koymak suretiyle adrenal androjen yapımını azaltmaya dönüktür. Klasik KAH tedavisinde amaç erken tanı ve tedaviyle mortaliteyi önlemek, glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanını sağlarken aynı zamanda adrenal androjen fazlalığını kontrol altına almaktır [4]. KAH'lı hastalarda hormonal dengesizliklerin ortaya çıkması çeşitli komplikasyonlara neden olabilir [32]. Adrenal androjen fazlalığını baskılamak için suprafizyolojik dozlarda verilen glukokortikoidler boy kısalığı, osteoporoz, obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına; yetersiz glukokortikoid tedavisi sonucu baskılanamayan adrenal androjenler ise PKOS, ikincil infertilite, ACTH artışına sekonder testiküler adrenal rest tümörlerinin (TART) gelişimine neden olabilmektedir. KAH tedavisinin yeterli ve uygun olarak yapılması, hiperandrojenizmi engellemektedir. Ancak yeterli tedavi edilen KAH'lı kadınlarda, menarş sonrası adet düzeyinin normal olması beklense de 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH olan kadınlarda adet döngüleri düzensiz olabilir veya hatta hiç olmayabilir [5].

Menstrüel bozukluk sıklıkla konjenital adrenal hiperplazinin (KAH) bir özelliği olarak belirtilse de, bu semptomun mekanizması hakkında çok az şey

bilinmektedir. Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) hastalarda amenore ve infertilite genellikle uygun tedavi ile androjen hormon düzeylerinin yeterli baskılanamamasından kaynaklanıyor olabilir [7]. Nitekim çalışmamızda olguların uzun dönem izleminde menstrüel düzensizlik olanlarla olmayanlar arasında adrenal androjenler açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. KAH olgularında da görülen intrauterin yaşamda başlayan hiperandrojenizm iyi kontrol edilemezse PKOS benzeri bir tabloya neden olabilir. Kötü kontrol edilen KAH hastalığı olan hastalarda hastaların menstrüasyon durumlarına ve fertilitate potansiyeline etki eden iki ana etken vardır: adrenal androjenler ve progesteron. Aşırı salgılanan adrenal androjenlerin overlerde foliküler gelişimi doğrudan baskıladığı ve olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Over disfonksiyonuna yol açan yüksek androjen seviyesi haricinde kronik anovulasyon, yüksek progestin seviyeleri, anormal endometriyal implantasyon da menstrüel düzensizlikle infertiliteye neden olabilir. Kötü kontrol edilen KAH'lı hastalarda gözlemlendiği gibi, progesteron aşırı salgılanması da menstrüel döngüleri kritik şekilde etkiler [6]. Artan progesteron düzeylerinin oligo-amenore ve infertilite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Foliküler faz sırasında adrenal kaynaklı 17-OHP ve progesteronun aşırı birikimi, progestin kontraseptiflerinin etkisine benzer bir şekilde servikal mukusu kalınlaştırır ve hipotrofik veya atrofik endometriuma yol açarak oligomenore veya amenoreye yol açabilir [3]. Yüksek adrenal androjen düzeyleri aynı zamanda folikül uyarıcı hormona (FSH) kıyasla artan luteinize edici hormon (LH) düzeyleriyle birlikte gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) atım sıklığının artmasına da yol açar. Hipotalamustan pulsatil olarak GnRH'nın salgılanmasının bozulması PKOS'tan sorumlu bir faktör olarak kabul edilmektedir. Normal menstrüel siklusta (LH) overlerde teka hücrelerini uyarıp androstenedion ile testosteron üretimini artırmaktadır. Folikül uyarıcı hormon (FSH) de granüloza hücrelerini uyarıp bunların östron ile östrodiol dönüşmesini sağlamaktadır. LH hipersekresyonu PKOS'un karakteristik bir özelliğidir ve pulsatil bir şekilde salgılanır. PKOS'lı vakalarda LH pulslarının amplitüdüyle ve frekansı ile ortalama serum LH düzeyleri artmıştır. LH salgısındaki bu artışın, hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) puls sıklığının artması ile birlikte GnRH'ye verilen yanıtta artışın neden olduğu düşünülmektedir [194]. PKOS'ta olduğu gibi, bu durum overin teka hücreleri tarafından artan androjen salgılanması ve overlerin kistik morfolojisi ile sonuçlanır.

Testosteron seviyelerinin normalden yüksek olması, hipotalamus ve hipofizden LH salgısını arttırmaya neden olur, bunun dışında pubertedeki fizyolojik insülin direncini artırır. LH ile insülin seviyesinin artışı overlerden androjen üretimini artırır ve anovulasyonun oluşmasına etkide bulunur. PKOS'lu hastalarda LH'nin tersine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düzeyde düşük seviyede bulunmaktadır [195]. Sebebi tam olarak anlaşılamamakla birlikte kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisiyle artmış GnRH pulsatilitesinin LHβ gen ekspresyonunu FSHβ gen ekspresyonuna nazaran daha çok arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir [196].

PKOS'da over ve adrenal bezlerde steroid sentezinde birçok değişiklik vardır. LH seviyesinin artması overlerde steroidogenezi androjenlerin yapımı yönüne kaydırır, bu durumda follikül gelişiminde duraklamaya neden olur. Artan LH, overde androjen üretiminde birincil derecede sorumlu olan teka hücrelerini uyarıp androjen, bilhassa androstenedion üretiminde artışa yol açar [197]. Artan androstenedion periferde 17β-hidroksi steroid dehidrogenaz enzimiyle testosterona çevrilmektedir. Sitokrom P450c17 17α-OHaz ve 17,20 liyaz enzimlerini içeren adrenal ve overden androjen sentezinde anahtar rol oynayan enzimdir. Aktivitesi overde LH'ya, adrenalde ACTH'a dayalıdır. Söz konusu enzimler pregnenolon ve progesterondan, DHEA ve androstenedion sentezinde görev almaktadır [199]. FSH salınımı bozulduğu için yeni follikül büyümesi devamlı olarak uyarılmaktadır, ama folliküller tam olgunlaşmadığı için ovulasyona ulaşamamaktadır. Gonadotropin salınımı folliküllerde steroid hormon sentezinin devam etmesini uyarmaktadır. Söz konusu folliküller 1-2 ay sonra atreziye uğramaktadır, atreziye uğramış olan folliküller overde stromanın artmasında etkilidir. Menstrüel döngü bozulduğunda birincil veya ikincil amenore meydana gelir. Çalışmamızda PKOS-benzeri tablolı olgularda ve menstrüel dengesizlik olanlarda LH düzeylerinde artış saptanırken FSH düzeyleri de düşük bulunmuştur.

Overlerin kama rezeksiyonu ile androjen üretmeye devam eden dokunun azaltılmasının sonucunda ovulatuvar siklusların geri dönmesi overlerden salgılanmış olan androjenlerin patogeneizde önemli role sahip olduğunu gösterir. Normalde over ve adrenal bezde androjen üretimi eşittir. PKOS'da da androjenlerin temel kaynağı overlerdir. KAH'lı olgularda adrenal bezden kaynaklanan aşırı androjen artışına ek

olarak PKOS geliştirenlerde over kaynaklı androjenlerde de artış olduğu düşünölmektedir. Dolaşımdaki androstenedion periferik cilt ve yağ dokusunda testosterona dönüşmektedir. Çalışmamızdaki PKOS benzer tablo görölen olgularda görölmeyenlere kıyasla ve menströel düzensizlik olanlarda olmayanalara kıyasla adrenal ve over kaynaklı serum androjen düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu bulgu hiperandrojenizmin PKOS gelişiminde rolü olduğunu desteklemektedir. Androjen etkisi ile SHBG azalmaktadır, bu sayede serbest androjen artmak suretiyle androjen etkisi artmaktadır. Çalışmamızdaki tüm olgulardan SHBG çalışılmadığı ve SHBG düzeyi çalışılan olgu sayısı yetersiz olduğu için PKOS benzeri tablosu olan ve olmayan olgular arasında SHBG açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Klasik KAH olguları arasında yeterli tedavi almayan kadınlarda uzun dönem izlemde PKOS benzeri bir tablo görölebildiği bilinmektedir. Yetersiz glukokortikoid tedavisinden kaynaklanan androjen yüksekliği anovulatuvar sikluslara yol açmaktadır [161, 167]. Düzensiz menströel sikluslar hiperandrojenemik semptomlar olan akne, hirsutizm ve insölin direncinin klinik bulguları ile beraber görölebilmektedir. Bu klinik tablo polikistik over sendromuna (PKOS) benzemektedir. Erişkin kadın KAH hastalarının over ultrasonografilerinde polikistik görönum hastaların yaklaşık %20-50'sinde görölmüştür. Hiperinsölinemiyle androjendeki fazlalık, polikistik overın gelişmesinde rol oynar. Artmış androjen, aromatisasyonla östrojene dönüşmektedir, östrojen de hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonu uyarıp hipofizden LH salınımını arttırmaktadır. Ovarian hiperandrojenizm, söz konusu olgularda en önemli infertilite nedenlerindendir [168].

PKOS üreme dönemindeki kadınlarda en fazla karşılaşılan endokrin bozukluktur. PKOS semptomlarının çoğu ergenlik döneminde erken ortaya çıkar [183]. Hiperandrojenizm ile kronik anovulasyon ile karakterizedir ve erişkinlerde sıklığı tanı kriterleriyle toplumlara dayalı olarak değişmekle beraber %6-8 dolayındadır [184]. Kronik anovulasyon, klinikte kendisini menströel düzensizliklerle, oligomenoreyle, disfonksiyonel kanamalarla ve infertiliteyle göstermektedir. Kronik hiperandrojenik anovulasyonun ve genç kadınlarda infertilitenin en yaygın nedenidir. Aynı zamanda metabolik sendromla ilişkili komorbiditeler, sağlık durumunun bozulması ve mortalite için de bir risk faktörüdür. Adolesan aşamadaki PKOS

sıklığıyla ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Adolesan dönemde PKOS tanısını koymak zordur. Hiperpulsatil GnRH salınımı, seks hormon bağlayıcı globulinde (SHBG) düşme, over/adrenal kaynaklı steroid sentezinde artış, hiperinsülinemiyle insülin direnci vb. pubertenin fizyolojik bulgularıyla PKOS'un patolojik özellikleri birbirine benzer. Menarşi takip eden ilk 2 senede menstruel siklusların yüzde ellisi anovulatuardır. Bundan dolayı menarşi takip eden ilk 2 senede gözlemlenen fizyolojik değişikliklerle anovulatuvar sikluslar, PKOS bulgularıyla karışabileceği için menarştan minimum 2 sene geçmesinden sonra düzenli mensturasyon paterni kuramayan vakalarda PKOS araştırılmalıdır [185]. Çalışmamıza da menarş üzerinden en az 2 yıl veya daha fazla süre geçmiş olan olgular dahil edilmiştir.

PKOS'un fiziksel özellikleri binlerce yıldır bilinmesine rağmen şu anda PKOS'un evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur. Bu da sendromun klinik ve endokrin bulgularının heterojen özelliğinden kaynaklanmaktadır. PKOS tanı kriterlerinin belirlenmesi amacıyla birçok konsensus grubu toplanmıştır. Çağımızda en yaygın şekilde tercih edilen ve en çok kabul gören kriterler 2003 Rotterdam kriterleridir. Çalışmamızda PKOS tanı kriteri olarak en çok kullanılan ve kabul gören Rotterdam kriterleri kullanılmıştır. 2003 ESHRE/ASRM (Rotterdam) kriterlerine göre, aşağıdaki üç kriterlerden ikisine sahip olan bir kişiye PKOS tanısı konabilir [183].

1. Oligomenore (mensturasyonların senede 6'dan az olması) / amenore (ikincil seks karakterleri gelişimine karşın 16 yaşına dek ilk menstrasyonun görülmemesi ya da normal siklusları olan bir kişide 3 siklus boyunca menstrasyonun bulunmaması)
2. Hiperandrojenizm klinik ya da biyokimyasal bulgularının olması
3. Ultrasonografide polikistik overlere rastlanması (Over ultrasonografisine göre bir overde periferik diziliimli 12 ya da daha çok follikül bulunur ise ya da over hacmi büyük ise (>10 ml) polikistik over olarak tanımlanmaktadır. Bir tek polikistik over görülmesi polikistik over tanımı için yeter [192].

PKOS tanısı akne, infertilite, amenore ya da oligomenore, insülin direnci, obezite, hirsutizm, hiperandrojenizm ve ultrasonografi ile polikistik overlerin görülmesi ile konulur. Klinik araştırmalarda kronik oligo-amenore ölçütü olarak

siklusların arasında 45 günden çok olması ya da senede 6 ya da daha az adet görme, hiperandrojenizm ölçütü olaraksa klinik hirsutizm mevcudiyeti (akne, hirsutizm, androjenik alopesi) ya da laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron seviyelerinde artış) kullanılır [186]. PKOS’de en fazla karşılaşılan hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Çalışmamızda PKOS benzeri tablosu olan olguların hepsinde, adet düzensizliği olan olguların ise yaklaşık %80’inde klinik olarak hiperandrojenizm bulgusu ve hirsutizm saptanmıştır. PKOS benzeri tablosu olan olguların olmayanlara kıyasla ve adet düzensizliği olanların olmayanlara kıyasla ferriman gallway skoru belirgin yüksek saptanmıştır. Akne, ciltte yağlanmayla androjenik alopesi de hiperandrojenizmin öteki bulgularıdır. Fakat androjenlere hassasiyet kişisel farklılıklar gösterdiği için androjen fazlalığıyla ilgili bulgular değişkendir [187]. PKOS ile polikistik over farklı kavramlardır. PKOS’li hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 ya da daha çok follikül olması ya da artmış over hacmi (>10 ml) polikistik over olarak tanımlamaktadır. Çalışmamızda da benzer şekilde overlerin ultrasonografik değerlendirilmesinde follikül sayısının >12 olması ya da over hacminin >10 ml olması durumunda polikistik over tanımı kullanılmıştır. Çalışmamızda PKOS benzeri tablosu olan olgularda follikül sayısının daha fazla olduğu ve over volümlerinin daha büyük olduğu gösterikmiştir. Benzer şekilde PKOS benzer tablosu olan olgularda olmayanlara kıyasla ve adet düzensizliği olan olguların olmayanlara kıyasla follikül sayısının 12’den fazla olma oranı ve over volümünün >10 ml olma oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Etiyoloji net olarak bilinmemekle beraber PKOS, kalıtsal ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle kendini gösteren, sık karşılaşılan kompleks bir hastalık olarak değerlendirilebilmektedir. PKOS'a katkıda bulunan tüm risk faktörleri birbirine bağımlıdır. Genetik, çevresel, aşırı androjen maruziyeti ve obezite gibi predispozan faktörler; hiperinsülinemi, hiperandrojenizm, oksidatif stres, düzensiz adet döngüsü, oligo-ovülasyon veya anovulasyona yol açan ovulasyon bozuklukları, infertilite ve kardiyovasküler risklerden sorumludur [183]. PKOS'a katkıda bulunan çevresel faktörler arasında fiziksel hareketsizlik, yağ, tuz, şeker oranı yüksek abur cubur tüketimi, ileri glikasyon son ürünleri ve obezite yer almaktadır [183]. PKOS’un fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişimler, steroidogenez defektleri,

insülin salınımla etki bozuklukları ve kalıtsal etkenler öne çıkmaktadır. PKOS patogenezi için çeşitli teoriler öne sürülmüştür:

- 1) Gonadotropin salgılayan hormon salgısındaki bir değişiklik, luteinize edici hormon (LH) salgısının artmasına neden olur.
- 2) Overlerde androjen üretiminin artmasına neden olan androjen sentezindeki bir bozukluk mevcuttur.
- 3) İnsülin sekresyonunda ve insülin etkisinde meydana gelen bir değişiklik, hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olur.
- 4) PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması altta yatan genetik nedenler olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar adrenal bezlerden aşırı androjen üretiminin klasik KAH'li kızlarda gonadal disfonksiyona, adet düzensizliklerine, anovülasyona ve infertiliteye katkıda bulunan başlıca faktör olduğunu açıkça göstermektedir. Genel olarak kabul gören teori, aşırı adrenal androjenlerin gonadotropin salgılanmasını bozabileceği ve nihayetinde hipogonadizme yol açabileceğidir [44]. Kısa etkili glukokortikoidlerin dozunun arttırılması veya uzun etkili glukokortikoid deksametazonun tedaviye eklenmesi, KAH'lı kadınlarda amenore veya adet düzensizlikleri için tercih edilen tedavidir [5]. Richards ve arkadaşları KAH'ta menstrüel bozukluklarının önemli bir nedeninin adrenal androjen fazlalığı olduğunu öne sürmüştür. Hughes ve Read, KAH'lı kadınlarda deksametazon tedavisi ile androjen düzeylerinin baskılanması sonrasında menarşın oluştuğunu göstermişlerdir. Ancak her iki çalışmada da normal androjen düzeylerine rağmen kalıcı menstrüel bozuklukları olan olgular da bildirilmiştir. Rosenfield ve ark. KAH hastalarında androjen fazlalığı olmadan da aşırı adrenal progesteron üretiminin adet bozukluklarına neden olabileceğini öne sürmüştür [5]. Literatürde 40'ı tuz kaybettiren, 40'ı basit virilize tipte olan 80 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH olgusunu inceleyen bir çalışmada, olguların %61.3'ünde (49/80) menstrüel siklusların düzenli olduğu saptanırken %17,5'unda (14/80) adet kanamalarının düzensiz olduğu, %12.5 olguda (10/80) amenore olduğu, 5 olgunun histerektomi geçirdiği ve 2 olgunun da menopoza girdiği saptanmıştır [163]. Çalışmamızda olguların %43,4'ünün (23/53) düzenli adet gördüğü, %37,7'sinde (20/53) oligomenore, %15,1'inde (8/53) primer veya sekonder amenore olduğu görülmüştür.

Holmes-Walker ve ark tarafından yapılan çalışmada, 21-OHaz eksikliğine bağlı KAH'lı kadınlarda adet düzeni ve biyokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır [4]. Bu amaçla klasik KAH tanısı ile izlenen 21 kadın hasta erişkin dönemde tekrar değerlendirilmiştir [4]. Menarş yaşları ve adet düzenleri kaydedilmiş ve adet döngüsünün foliküler fazında, olağan idame tedavileri sırasında alınan kan örneklerinde serum FSH, LH, progesteron, 17-OHP, testosteron, androstenedion ve plazma renin aktivitesi ölçümleri yapılmıştır [4]. İdrar steroid profilleri LC-MS/MS yöntemi ile ölçülmüş ve lökosit DNA'sı üzerinde 21-OHaz geninin moleküler genetik analizi yapılmıştır. 21 klasik KAH olgusunun dahil edildiği araştırmada da 18 hastada (%85,7) oligomenore saptanırken, 3 hasta (%14,3) standart tıbbi tedaviyle hiç menarş olmamış ve bu olgular primer amenore olarak kabul edilmiştir [7]. Spontan menarş yaşayan 18 hastada menstrüel bozuklukların derecesi ve progesteron fazlalığı adrenal supresif tedavinin etkinliği ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada KAH'lı kadınların adet düzeni ile biyokimyasal özellikleri arasındaki ilişkiyi belirlenmeye çalışılmıştır. Foliküler fazda bakılan 17-OHP düzeyinin iyi kontrollü hasta grubunda 35 nmol/L, kötü kontrol hasta grubunda ise 105 nmol/L olarak bulmuşlardır. Ayrıca, primer amenoresi olan hastaları, azalmış endometrial kalınlaşma, 17-OH-progesteron seviyelerinin baskılanmasına rağmen baskılanamayan serum progesteron düzeyleri ve idrar steroid profillerinde progesteron metabolitlerinin varlığı ile karakterize etmişlerdir. Yazarlar KAH'lı kadınlardan oluşan bir alt grup olduğunu ve adrenal kaynaklı baskılanamayan serum progesteronu, primer amenore ve endometriyal kalınlaşmanın yetersizliğine bağlı infertilite triadının bu alt grubu tanımlamada kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Karakteristik idrar steroid profilinin, bu kadın alt grubunu, yetersiz adrenal supresyona bağlı menstrüel bozukluğu olan diğer KAH olgularından ayırmada kullanılabileceğini önermiştir. Moleküler genetik analiz ile, progesteron düzeyi yüksek olan ve olmayan hastalar arasında ayırım yapılamamıştır [7]. Bu çalışmanın da vurguladığı gibi yetersiz veya aşırı tedavi, adet görmenin gecikmesine veya hatta primer amenoreye neden olabilir. Yetersiz tedavi gören hastalarda, adet görme gecikebilir ve bunun nedeni adrenal seks steroidlerinin hipotalamus-hipofiz-over ekseninin döngüsellliğini etkilemesi olabilir. Aşırı glukokortikoid tedavisi uygulanan hastalarda adet görmenin gecikmesi ise kemik yaşında ve genel pubertal olgunlaşmada gecikme ile ilişkili olabilir [44].

PKOS'lu hastalarda KAH'lı hastalara benzer şekilde androjen fazlalığı, adet düzensizlikleri ve metabolik sendrom belirtileri görülür. Hem KAH hem de PKOS, hiperandrojenizm, metabolik sendrom ve adet düzensizlikleri gibi benzer klinik tablolar gösterir [251]. Literatürde KAH tanılı hastalarda PKOS izlenmesini araştıran veriler az sayıdadır. Kepczynska ve ark. tarafından 2011-2015 arasında yapılan yaşları 18-40 yaş arasında değişen 21 KAH, 63 PKOS tanılı hastayı ve 20 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmada KAH'lı kadınlarda PKOS grubuna kıyasla akne insidansı daha düşük, 17OHP plazma seviyeleri ve insülin direnci indeksi daha yüksek, total testosteron ve glukoz düzeyleri ise daha düşük saptanmıştır [251].

KAH ve PKOS arasındaki fenotipik benzerlikler ile ilgili bir tartışma da obezite ve insülin direnci üzerinden yapılmaktadır. PKOS'lu kadınlarda obezite ve insülin direncinin arttığı bilinmektedir. PKOS'lu olguların yaklaşık %50-75'inde insülin direnci/hiperinsülinemi tespit edilmiştir. KAH'lı kadınlarda da benzer şekilde uygun steroid tedavisine karşın, çocuklukta obezite riskinin arttığı, erişkinlikte uzun süre devam eden hiperandrojeneminin insülin hassasiyetini azalttığı ve insülin direncinin oluşmasına yol açtığı ileri sürülmektedir [240].

KAH tedavisinde obezite en sık karşılaşılan sorunlardandır. KAH'lı pediatrik hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada artmış yağ oranına bağlı olarak daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olduğu; yaklaşık yarısının fazla kilolu, %16-25'inin ise obez olduğu saptanmıştır. Obezite gelişiminde, glukokortikoid tedavisi rol oynamaktadır [2, 136]. Glukokortikoidlerin suprafizyolojik düzeyde kullanılması KAH hastalarında obezite riskini arttırdığından tedavinin mümkün olduğunca fizyolojik dozlarda yapılması ve hastaların sağlıklı yaşam tercihlerine yönlendirilerek vücut kitle indeksinin normal aralıkta tutulması hedeflenmelidir [40]. Obeziteyle cinsiyet ile KAH tipi (tuz kaybettiren-basit virilizan) arasında bağlantıya rastlanmamıştır. Steroid tedavi dozuyla beden kitle indeksi pozitif ilişki bulunmuştur, anne babası obez olan vakalarda obezite daha fazla görülmüştür. Obezitenin ortalama 2,5-5,5 yaşlarında görüldüğü ifade edilmiştir [137]. Obez vakalarda, VKİ arttığında kan basıncını yükseldiği saptanmıştır, söz konusu olgularda tansiyon izleminin de yapılması tavsiye edilmektedir [136, 138]. Son yıllarda kronik adrenomedullar hipofonksiyon ve hiperinsülinizmin de KAH hastalarında obezite gelişiminde rol

oynadığı üzerinde durulmaktadır. Adrenomedullar hipofonksiyon durumunda adrenalın ve diğer katekolaminler yetersiz salgılanmaktadır. Yetersiz salgılanan katekolaminlerin, lipoliz ve insülin sekresyonu inhibisyonu etkileri yetersiz kalmaktadır. Lipoliz oranında azalma ve insülin sekresyonunda artma nedenleri ile yağ doku artışı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca erkeklerde hipogonadizm ve dişilerde hiperandrojenizm de KAH hastalarında obezite gelişimine katkı sağlamaktadır [144-146]. Çalışmamızda PKOS benzer tablosu olan olgularda olmayanlara kıyasla ve adet düzensizliği olanlarda olmayanlara kıyasla VKİ-SDS düzeyi ve obezite oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu obezitenin PKOS gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir.

Klasik ve geç başlangıçlı KAH vakalarında, insülin direnci belirlenmiştir [42, 149]. Bu durumdan androjen yüksekliği, glukokortikoid tedavisi ve epinefrin eksikliği sorumludur. Konjenital adrenal hiperplazi hastalarında; insülin direncindeki artışın, öncelikli olarak glukokortikoid eksikliğine bağlı gelişen adrenomedullar hipofonksiyon nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Adrenomedullar hipofonksiyon sonucunda katekolamin sentezi azalmakta ve β adrenerjik reseptörler aracılığı ile insülin sekresyonu üzerine olan inhibitör etkisi ortadan kalkmaktadır. Glukokortikoidler, periferik dokularda insülin bağımlı glukoz alımını azaltmaktadır ve karaciğerde glukoneogenezi arttırarak hiperinsülinemiyle insülin direncine yol açar. Söz konusu vakalarda leptin yüksekliği de ifade edilmiştir [150, 151]. Androjen yüksekliğiyle epinefrin eksikliği, hiperinsülinizmle beraber leptin yüksekliğine de yol açmaktadır [54]. Charmandari ve ark.'ın çalışmasında klasik KAH tanısı ile takip edilen çocuklarda katekolamin seviyeleri düşük, insülin ve leptin seviyeleri yüksektir, insülin direncinin olduğu saptanmıştır [120]. Hiperinsülinemiyle insülin direncinden dolayı KAH'lı çocukların daha ileri yaşta metabolik sendromla söz konusu sendromla ilgili diyabet, lipid metabolizması sorunları kardiyovasküler hastalık, polikistik over sendromu gelişimi risklerinin arttığı ifade edilmiştir. KAH'lı olgularda ergenlikte optimal steroid tedavisine karşın hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması yeter kadar olamamaktadır. Kortizol klirensinde artışıyla beraber ACTH'deki artış hiperandrojenemiye neden olmaktadır. Hiperandrojenemi durumunda, büyüme hormonu ve IGF-1 salınımının uyarılması sonucu insülin direnci geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca androjenler kadınlarda lipid metabolizmasını ve vücut yağ

dağılımını etkileyerek santral obeziteye neden olmakta ve bunun sonucunda insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Hipokortizolemi, hiperandrojeniyle beraberinde insülin hassasiyetinde azalma ve insülin direnci gelişmesine neden olmaktadır. KAH'lı vakalarda insülin hassasiyetindeki azalmanın erken dönemlerde tanınmasıyla ve tedbir alınmasıyla erişkinlikte gelişebilecek metabolik sendromla onun komplikasyonların oluşma riski azaltılabilir. Bunun dışında insülin hassasiyetinin artırılmasına dönük tedaviler, steroid yerine koyma tedavi dozunun minimumda tutulup uygun metabolik kontrolün temin edilmesine de katkı verebilmektedir. Pioglitazon tedavisinin insülin direnciyle beraber kan basıncını da düzelttiği belirtilmiştir [152].

Yeni tanı almış KAH hastalarında; glukokortikoid tedavisi başlanmadan önce yapılan tetkiklerde insülin direnci saptanabilmesi, bu durumun hastalığın kendisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde; prenatal ve neonatal dönemde androjenlere maruziyetin, erişkin dönemde insülin direnci, yağ dokusu artışı ve lipoliz değişiklikleri ile ilişkili olduğu görülmüş ve androjenlerin metabolik yeniden programlanmada etkili olduğu düşünülmüştür. Bir çalışmada, klasik olmayan KAH'lı hastalarda insülin direncinin daha yüksek bulunmasından dolayı; prenatal aşamada başlayan hiperandrojeneminin, insülin direncinin gelişiminde, hayat boyu glukokortikoid tedavisi alınmasına göre daha etkili olduğu ileri sürülmüştür. Erkeklerde de hipogonadizm insülin direnci gelişimine katkı sağlamaktadır [140, 153].

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, hiperinsülinemi ve obezite yaygın olarak tanımlanır. İnsülin direnciyle hiperinsülinizmin PKOS'un patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmle hiperinsülinemi arasında pozitif korelasyon olduğu, zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, tüm PKOS olgularında insülin direnci bulunmamaktadır ve tek bir yayın dışında, mevcut tanımların, tavsiyelerin veya kılavuzların hiçbiri, tanısal bir özellik olarak insülin direnci ve/veya hiperinsülinemiyi içermemektedir [200].

Hiperinsülinemi ve insülin direnci birden fazla mekanizmayla hiperandrojenizm gelişmesinde önemlidir. İnsülin, hipofizin GnRH'a hassasiyetini arttırarak LH sekresyonunu etkiler. GnRH'ye yanıt olarak da insülinle IGF-1

artmaktadır. IGF-1 de granüloza hücrelerine doğrudan etkiye bulunarak östrojen üretimini direkt olarak uyarmaktadır, inhibin sekresyonuyla oosit maturasyonunu artırmaktadır. Bunun dışında teka hücrelerinin LH'ye yanıtını arttırmaktadır, LH'yle sinerjistik olarak teka hücrelerinden androjen sekresyonunu uyarmaktadır. Teka hücrelerinde insülin, insüline benzer büyüme faktörü 1 ile 2 (IGF-1, IGF-2) reseptörleri bulunur ve söz konusu reseptörlerin vasıtasıyla overde androjen yapımında etkili oldukları belirlenmiştir. İnsülin overde sitokrom p450c17 enzim aktivitesini uyarıp teka hücrelerinde pregnolonun 17-OH-pregnonona ile progesteronun 17-OHP'a dönüşümünü arttırmaktadır. İnsülin seviyelerinin azalması ile söz konusu enzim aktivitesi normale dönmektedir. İnsülin adrenaldeki sitokrom p450c17 enzimini de uyarmaktadır. Bunun yanı sıra, hiperinsülinemi mevcudiyetinde insülin follikül duvarındaki IGF-1 reseptörüne bağlanmaktadır. Bu durumda IGF-1 kendi reseptörüne bağlanamamaktadır, ancak bağlanması halinde ovulasyona gidiş kolaylaşmaktadır. İnsülin karaciğerden SHBG'nin sentezini azaltıp dolaşımdaki serbest testosteron gibi androjen seviyelerini artırmaktadır [201]. Hiperinsülineminin düzeltilmesiyle LH'de değişiklik olmadan serum androjen seviyelerinde azalma bulunmuştur [202]. Çalışmamızda PKOS benzeri tablosu olan olguların olmayanlara kıyasla ve adet düzensizliği olan olguların olmayanlara kıyasla açlık ve tokluk insülin değerleri istatistiksel anlamı olarak yüksek saptanmış ve bu olgularda hiperinsülinemi oranının fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçları KAH'lı kızlarda PKOS benzeri tablonun gelişiminde hiperinsülineminin rolü olduğunu desteklemektedir.

Klasik KAH'lı kadın hastalarda KAH tablosunun ciddiyeti ile gonadal disfonksiyon ve infertilite derecesi paralel seyretmektedir. KAH'lı kızların büyük bölümünde tedavinin etkinliğine dayalı olarak değişen dönemlerde menarş gelişmektedir. Menarş yaşı iyi kontrollü tuz kaybettiren, basit virilizan ve klasik olmayan KAH hastalarında normal yaş aralığında görülmektedir [165]. Glukokortikoid dozu yetersiz veya fazla olduğunda menarşta gecikme görülebilmektedir [166]. Hastaların bir bölümünde de 17-OHP seviyeleri yeteri kadar baskılansa da, progesteron baskı altına alınarak menarş başlayamayabilir. Çalışmamızda olguların ortalama menarş yaşı $13,3 \pm 2,4$ yaş olarak saptanmıştır. Olgular menarştan ortalama $8,6 \pm 3,2$ yıl sonra menstrüel düzensizlik ve PKOS- benzeri tablo açısından değerlendirilmiştir. Holmes ve ark. çalışmasında da benzer şekilde

iyi kontrol hasta grubunda menarş yaşı 13 olarak izlenmiştir [7]. Literatürde diğer bir çalışmada altı yaşından önce tedavi edilen hastalarda menarşın ortalama yaşı $13,8 \pm 3,7$ yaşta olduğu saptanmıştır [248]. Çalışmamızda ayrıca adet düzensizliği olan hastaların ortalama menarş yaşı düzenli adet gören hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir ($14,3 \pm 2,7$ yıla karşın $11,9 \pm 1,8$ yıl, $p=0,003$). Benzer şekilde PKOS-benzeri tablo geliştiren hastaların ortalama menarş yaşı PKOS-benzeri tablo olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir ($15,3 \pm 2,8$ yıla karşın $12,0 \pm 2,0$ yıl, $p<0,001$). Menarş sonrası geçen süre açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tedavi edilen klasik KAH'li birçok hastada menarştan sonra düzenli adetler görülür. Ancak literatürde özellikle özellikle 16 yaşından sonra adet görmeyen hastalar dahil edildiğinde KAH hastalarında menarşın önemli ölçüde geciktiği görülmektedir. Çalışmamızdaki olgularda da gerek primer gerekse sekonder amenore görülme oranı yüksek saptanmıştır. Doğru ve yeterli tedavi edilmeyen hastalarda menarş gözlenmemiş olup, yalnızca androjenleri baskılayacak yeterli dozda glukokortikoid tedavisi alan hastalarda menarş görülmüştür. Adet düzensizliği ve hirsutizmle birlikte veya tek başına gelişen sekonder amenore, KAH'lı hastalarda görülen komplikasyonlardır. Bu adet düzensizlikleri, hastalığı yeterince kontrol edilemeyen hastalarda sıklıkla bulunmuştur [44] Yapılan birkaç çalışmada, uzun etkili ve daha güçlü glukokortikoid tedavisiyle adrenal seks steroidlerinin yeterli şekilde baskılanmasının ardından menarş veya adet döngüsünün normale döndüğü bildirilmiştir [44]

Özetle; çalışmamızda düzenli adet gören hastalarla adet düzensizliği olan hastaların ve PKOS benzeri tablosu olan olgularla olmayan olguların demografik, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri karşılaştırıldığında adet düzensizliği olan hastalarda adetleri düzenleri olanlara kıyasla ve PKOS benzeri tablosu olan olguların PKOS benzeri tablosu olmayan olgulara kıyasla VKİ-SDS'lerinin daha yüksek, hirsutizm oranının daha fazla, ortanca Ferriman-Gallwey skorunun daha yüksek ve menarş yaşlarının daha geç olduğu görülmüştür. Menstrüel düzensizlik açısından yapılan tetkikler arasında adet düzensizliği olanlarda ve PKOS benzeri tablosu olanlarda DHEA-SO₄, testosteron, 17-OHP, androstenedion gibi androjen

hormon düzeyleri ile serum LH düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca adet düzensizliği olanlarda ve PKOS benzeri tablosu olan olgularda belirgin hiperinsülinemi saptanırken adetleri düzenli olan ve PKOS benzeri tablosu olmayan olguların açlık ve tokluk insülin değerleri daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar göstermektedir ki hiperandrojenizmin tıbbi tedavi ile kontrol altına alınamadığı olgularda ve obez ve hiperinsülinemi olan olgularda menstrüel düzensizlik ve PKOS benzeri tablo geliştirme riski daha fazladır.

Sonuç olarak, 21-OHaz eksikliğine bağlı klasik KAH tanısı ile takip edilen kız olgularda uzun dönem izlemde yüksek oranlarda menstrüasyon problemleri ve polikistik over sendromu benzeri tablo gelişebilmektedir. Bu durum genellikle yetersiz glukokortikoid tedavisi nedeniyle androjen hormon düzeylerinin yeterli baskılanamamasından kaynaklanıyor olabilir. Düzensiz menstrüel sikluslar hiperandrojeneminin klinik ve laboratuvar bulguları ile beraber görülebilmektedir. Hiperinsülinemiyle birlikte androjen fazlalığı, polikistik over gelişiminde önemli role sahiptir. Bu nedenle klasik KAH'li kız olgularda yeterli ve uygun dozda glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavi ile replasman yaparak aşırı salgılanan adrenal hormonlar yeterince baskılanmalıdır. Bu olgularda uzun dönemde gelişebilecek menstrüel düzensizlik ve PKOS-benzeri tablo açısından yakın izlem yapılması gerekmektedir. Bu olgulara uygun ve yeterli dozda yapılan glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi ile obezite, over kaynaklı hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin gelişmesinin önlenmesi PKOS benzeri tablonun gelişimini de azaltacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Araştırmaya katılan toplam 53 olgunun yaş ortalaması $22,1 \pm 6,4$ yıl idi. Tanı yaşı 21 ± 20 (1-1050) gün, tanıda ortalama boy 53 ± 5 (44-112) cm, ortalama vücut ağırlığı ise $3,8 \pm 1,1$ (2,2-20) kg idi.
2. Kırk bir (%77,4) olguya klasik tuz kaybettiren KAH tanısı konulurken, 12 (%22,6) olgu basit virilizan KAH tanısı aldı.
3. Olguların adet düzensizliği açısından değerlendirildiği ortalama yaş $16,1 \pm 2,1$ (13-20) yıl idi.
4. Olguların 23'ü (%43,4) düzenli adet görürken, 20 (%37,7) hastada oligomenore, 8 (%15,1) hastada amenore, 3 (%5,7) hastada hipomenore, 2 (%3,8) hastada polimenore, 1 (%1,9) hastada ise hipermenore mevcuttu.
5. Olgularda %49,1 oranında (26/53) hirsutizm tespit edildi. Ortanca Ferriman-Gallwey skoru 9 (3-22) bulundu.
6. Ortalama menarş yaşı $13,3 \pm 2,4$ (11-19) yıl, menarş sonrası geçen ortalama süre ise $8,6 \pm 3,2$ (2-20) yıl hesaplandı.
7. Olguların tanı esnasında ortalama 17 (OH) progesteron düzeyi 3508 ± 2100 (124,3-42184) ng/mL, ortalama androstenedion düzeyi $11,8 \pm 3,2$ (3,6-50,7) ng/mL, ortalama ACTH düzeyi $538,2 \pm 245,5$ (51,6-1800) pg/mL, ortalama kortizol düzeyi $6,2 \pm 4,5$ (0,4-25,8) mcg/dL idi.
8. Değerlendirme sırasında bakılan ortalama DHEAS düzeyi $52,8 \pm 27,2$ (25,6-998) mcg/dL, ortalama testosteron düzeyi $105,8 \pm 39,2$ (34,2-1546) ng/dL, ortalama SHBG düzeyi $27,6 \pm 13,1$ (10,8-60,2) nmol/L, ortalama FSH düzeyi $4,9 \pm 1,6$ (1,9-11,1) mIU/mL, ortalama LH düzeyi ise $6,4 \pm 2,7$ (1,4-21,0) mIU/mL, ortalama estradiol düzeyi $50,4 \pm 16,5$ (20,8-156,2), açlık insülin $18,1 \pm 8,2$ μ IU/ml (5,1-48,5) ve tokluk insülin $89,2 \pm 29,1$ μ IU/ml (42,4-258,3) olarak saptandı.
9. Olgularda menstrüel düzensizliğin değerlendirilmesi sırasında bakılan yıllık ortalama 17 (OH) progesteron düzeyi $85,9 \pm 51,3$ (10,5-845,1) ng/mL, yıllık ortalama androstenedion düzeyi $4,3 \pm 2,1$ (0,8-30,0) ng/mL, yıllık ortalama ACTH düzeyi ortancası ise $85,2 \pm 23,5$ (5,9-1190) pg/mL bulundu.

10. Tanı sonrasında 51 (%96,2) olguya hidrokortizon, 39 (%73,6) olguya fludrokortizon, 2 (%3,8) olguya ise metilprednizolon başlandı.
11. Takip sürecinde 41 (%77,4) olgu fludrokortizon, 41 (%77,4) olgu hidrokortizon, 6 (%11,3) olgu metilprednizolon, 4 (%7,5) olgu deksametazon, 2 (%3,8) olgu ise prednizolon tedavisi almakta idi. Olguların aldığı yıllık ortalama kortikosteroid dozu ortalaması $16,3 \pm 5,8$ mg/m²/gün (hidrokortizon) olarak hesaplandı.
12. Pelvik ultrasonografide ortanca sağ over hacmi $4,9 \pm 2,5$ (1,2-28,0) ml, sol over hacmi ise $5,6 \pm 2,1$ (1,2-23,6) ml saptandı. On dokuz (%35,8) <6 adet folikül kisti varken, 18 olguda (%34) 6-11 follikül, 16 olguda (%30,2) >12 follikül saptandı. Olguların %24,5'inde (13/53) over volümü >10 ml idi. Ortalama en büyük folikül çapı ise $8,7 \pm 3,2$ mm idi.
13. Düzenli adet gören olgularla adet düzensizliği olan olguların demografik, klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri karşılaştırıldığında; adet düzensizliği olan olgularda adetleri düzenli olan olgulara kıyasla VKİ-SDS'i daha yüksek, hirsutizm oranları daha fazla ve ortanca Ferriman-Galwey skorları daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,010$, $p<0,001$ ve $<0,001$).
14. Adet düzensizliği olan olguların ortalama menarş yaşı düzenli adet gören olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi [$14,3 \pm 2,7$ yıla karşın $11,9 \pm 1,8$ yıl, $p=0,003$].
15. Menarş sonrası geçen süre açısından gruplar arasında anlamlı farklılıkla bulunmuyordu ($p=0,714$).
16. Adet düzensizliği olan olgularda düzenli adet görenlere kıyasla değerlendirme sırasında bakılan ortalama DHEAS, testosteron, LH, açlık ve tokluk insülin düzeyleri ve yıllık ortalama 17-OH-progesteron ve androstenedion düzeyleri anlamlı yüksek izlendi (sırasıyla, $p<0,001$, $<0,001$, $<0,001$, $0,008$, $<0,001$, $<0,001$ ve $p=0,014$).
17. Adet düzensizliği olan olgularla adetleri düzenli olan olgular arasında ortanca SHBG, FSH, estradiol, yıllık ortalama ACTH düzeyleri açısından farklılık saptanmadı.

18. Pelvik ultrasonografide adet düzensizliği olan olguların ortalama sağ ve sol over hacimleri düzenli adet görenlere göre büyüktü (sırasıyla $p=0,026$ ve $p=0,035$).
19. Adet düzensizliği olan olguların düzenli adet gören olgulara göre follikül sayısının yüksek (>12 follikül) olma oranı ve over volümünün >10 ml olma oranı daha yüksek idi (sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,010$).
20. Adet düzensizliği olan olguların düzenli adet gören olgulara göre ortalama en büyük follikül çapı daha fazlaydı ($10,3\pm4,8$ mm'e karşın $5,9\pm2,4$ mm).
21. Gruplar arasında yıllık ortalama steroid dozu açısından anlamlı farklılık görülmedi.
22. Rotterdam tanı kriterlerine göre toplam 20 (%37,8) olguya PKOS- benzeri tablo tanısı konuldu.
23. PKOS-benzeri tablo tanısı olan olguların olmayanlara kıyasla VKİ-SDS'i daha yüksek, hirsutizm oranları daha fazla ve ortanca Ferriman-Galwey skorları daha fazla ve menarş yaşları daha geçti (sırasıyla $p<0,001$, $<0,001$, $<0,001$ ve $<0,001$).
24. PKOS-benzeri tablo tanısı alan olgulara menstrüel düzensizlik açısından değerlendirildiği dönemde bakılan ortalama DHEASO₄, testosteron, LH, açlık ve tokluk insülin düzeyleri PKOS-benzeri tablosu olmayanlara nazaran anlamlı olarak yüksek belirlendi (sırasıyla $p=0,010$, $<0,001$, $<0,001$, $<0,001$ ve $<0,001$).
25. Benzer şekilde PKOS-benzeri tablolu olguların değerlendirme sırasında bakılan yıllık ortalama 17(OH)Progesteron, androstenedion ve ACTH seviyeleri PKOS-benzeri tablosu olmayan olgulardan anlamlı yüksek belirlendi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,010$ ve $p=0,048$).
26. Gruplar arasında değerlendirme sırasında bakılan ortalama SHBG, FSH ve estradiol düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmedi.
27. Pelvik ultrasonografik ölçümlerde PKOS-benzeri tablosu olan olguların PKOS-benzeri tablosu olmayanlara göre ortalama sağ ve sol over hacimleri daha büyüktü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).
28. PKOS- benzeri tablo tanılı olguların PKOS- benzeri tablo tanısı olmayan olgulara göre follikül sayısının yüksek (>12 follikül) olma oranı ve over

volümünün >10 ml olma oranı daha yüksek idi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

29. PKOS- benzeri tablo tanılı olguların PKOS-benzeri tablo tanısı olmayan olgulara göre ortalama en büyük follikül çapı daha fazlaydı ($13,1\pm5,3$ mm'e karşın $6,0\pm3,4$ mm, $p=0.003$).
30. Gruplar arasında yıllık ortalama steroid dozu açısından anlamlı farklılık görülmedi.



7. KAYNAKLAR

1. Witchel, S.F., *Congenital Adrenal Hyperplasia*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2017. **30**(5): p. 520-534.
2. White, P.C. and P.W. Speiser, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Endocr Rev, 2000. **21**(3): p. 245-91.
3. Merke, D.P. and R.J. Auchus, *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency*. N Engl J Med, 2020. **383**(13): p. 1248-1261.
4. Auer, M.K., et al., *Congenital adrenal hyperplasia*. Lancet, 2023. **401**(10372): p. 227-244.
5. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Monitoring of menstrual cycles, ovulation, and adrenal suppression by saliva sampling in female patients with 21-hydroxylase deficiency*. Fertil Steril, 2003. **80**(4): p. 1030-6.
6. Reisch, N., *Pregnancy in Congenital Adrenal Hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019. **48**(3): p. 619-641.
7. Holmes-Walker, D.J., et al., *Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. **43**(3): p. 291-6.
8. Rosenfield, R.L., *Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2020. **33**(5): p. 445-447.
9. Avisse, C., et al., *Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands*. Surg Clin North Am, 2000. **80**(1): p. 403-15.
10. Ritchie, J.E. and S.P. Balasubramanian, *Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands*. Surgery (oxford), 2011. **29**: p. 403-407.
11. Bollag, W.B., *Regulation of aldosterone synthesis and secretion*. Compr Physiol, 2014. **4**(3): p. 1017-55.
12. Nishimoto, K., et al., *Transcriptome analysis reveals differentially expressed transcripts in rat adrenal zona glomerulosa and zona fasciculata*. Endocrinology, 2012. **153**(4): p. 1755-63.
13. Metherell, L.A., et al., *Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2*. Nat Genet, 2005. **37**(2): p. 166-70.
14. Nakamura, Y., et al., *Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of human adrenal vein corticosteroids before and after*

- adrenocorticotrophic hormone stimulation*. Clin Endocrinol (Oxf), 2012. **76**(6): p. 778-84.
15. Villee, D.B., *The development of steroidogenesis*. Am J Med, 1972. **53**(5): p. 533-44.
 16. Ecco, G., et al., *Transposable Elements and Their KRAB-ZFP Controllers Regulate Gene Expression in Adult Tissues*. Dev Cell, 2016. **36**(6): p. 611-23.
 17. Goto, M., et al., *In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development*. J Clin Invest, 2006. **116**(4): p. 953-60.
 18. Mesiano, S. and R.B. Jaffe, *Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex*. Endocr Rev, 1997. **18**(3): p. 378-403.
 19. 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.
 20. Speiser, P.W., et al., *High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency*. Am J Hum Genet, 1985. **37**(4): p. 650-67.
 21. Ehrhart-Bornstein, M., et al., *Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis*. Endocr Rev, 1998. **19**(2): p. 101-43.
 22. Kater, C.E., R.B. Giorgi, and F.A. Costa-Barbosa, *Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal*. Arch Endocrinol Metab, 2022. **66**(1): p. 77-87.
 23. Arakane, F., et al., *The mechanism of action of steroidogenic acute regulatory protein (StAR). StAR acts on the outside of mitochondria to stimulate steroidogenesis*. J Biol Chem, 1998. **273**(26): p. 16339-45.
 24. Miller, W.L. and R.J. Auchus, *The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders*. Endocr Rev, 2011. **32**(1): p. 81-151.
 25. L. Miller, W., et al., *14 - The Adrenal Cortex and Its Disorders*, in *Sperling Pediatric Endocrinology (Fifth Edition)*, M.A. Sperling, Editor. 2021, Elsevier: Philadelphia. p. 425-490.
 26. Kovacs, W.J. and S.R. Ojeda, *Textbook of Endocrine Physiology*. 2012: Oxford University Press, USA.
 27. Mornet, E., et al., *Characterization of two genes encoding human steroid 11 beta-hydroxylase (P-450(11) beta)*. J Biol Chem, 1989. **264**(35): p. 20961-7.
 28. Turcu, A.F. and R.J. Auchus, *Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015. **44**(2): p. 275-96.

29. Rhéaume, E., et al., *Structure and expression of a new complementary DNA encoding the almost exclusive 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase in human adrenals and gonads*. Mol Endocrinol, 1991. **5**(8): p. 1147-57.
30. Havelock, J.C., R.J. Auchus, and W.E. Rainey, *The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche*. Semin Reprod Med, 2004. **22**(4): p. 337-47.
31. Allen, M.J. and S. Sharma, *Physiology, Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Sandeep Sharma declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
32. Momodu, II, B. Lee, and G. Singh, *Congenital Adrenal Hyperplasia*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Brian Lee declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Gurdeep Singh declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
33. Chung, S., G.H. Son, and K. Kim, *Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications*. Biochim Biophys Acta, 2011. **1812**(5): p. 581-91.
34. Ishimoto, H. and R.B. Jaffe, *Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit*. Endocr Rev, 2011. **32**(3): p. 317-55.
35. Hannah-Shmouni, F., W. Chen, and D.P. Merke, *Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017. **46**(2): p. 435-458.
36. Delle Piane, L., P.F. Rinaudo, and W.L. Miller, *150 years of congenital adrenal hyperplasia: translation and commentary of De Crecchio's classic paper from 1865*. Endocrinology, 2015. **156**(4): p. 1210-7.
37. Krone, N. and W. Arlt, *Genetics of congenital adrenal hyperplasia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. **23**(2): p. 181-92.
38. Güran, T., et al., *Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2019. **11**(1): p. 13-23.
39. Güran, T., et al., *Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: Outcomes of Extended Pilot Study in 241,083 Infants*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2020. **12**(3): p. 287-294.

40. Speiser, P.W., et al., *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(11): p. 4043-4088.
41. Bavadiya, G., et al., *PRIMARY PIGMENTED NODULAR ADRENOCORTICAL DISEASE (PPNAD) PRESENTING AS CUSHING SYNDROME IN A CHILD AND REVIEW OF LITERATURE*. Acta Endocrinol (Buchar), 2020. **16**(3): p. 362-365.
42. Speiser, P.W., et al., *Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. J Clin Invest, 1992. **90**(2): p. 584-95.
43. Parsa, A.A. and M.I. New, *Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017. **165**(Pt A): p. 2-11.
44. Ishii, T., et al., *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision)*. Clin Pediatr Endocrinol, 2022. **31**(3): p. 116-143.
45. Therrell, B.L., *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(1): p. 15-30.
46. Pang, S. and A. Clark, *Newborn screening, prenatal diagnosis, and prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Trends Endocrinol Metab, 1990. **1**(6): p. 300-7.
47. Rocha, R.O., et al., *The degree of external genitalia virilization in girls with 21-hydroxylase deficiency appears to be influenced by the CAG repeats in the androgen receptor gene*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **68**(2): p. 226-32.
48. Krone, N., et al., *Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1059-65.
49. Speiser, P.W., et al., *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. 4133-60.
50. Bidet, M., et al., *Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1570-8.
51. White, P.C., M.I. New, and B. Dupont, *Congenital adrenal hyperplasia (2)*. N Engl J Med, 1987. **316**(25): p. 1580-6.
52. Dupont, B., et al., *Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)*. Lancet, 1977. **2**(8052-8053): p. 1309-12.

53. Levine, L.S., et al., *Genetic mapping of the 21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group*. N Engl J Med, 1978. **299**(17): p. 911-5.
54. 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.
55. 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*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. **81**(23): p. 7505-9.
56. Donohoue, P.A., et al., *Gene conversion in salt-losing congenital adrenal hyperplasia with absent complement C4B protein*. J Clin Endocrinol Metab, 1986. **62**(5): p. 995-1002.
57. Simonetti, L., et al., *CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants*. Hum Mutat, 2018. **39**(1): p. 5-22.
58. Higashi, Y., et al., *Aberrant splicing and missense mutations cause steroid 21-hydroxylase [P-450(C21)] deficiency in humans: possible gene conversion products*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(20): p. 7486-90.
59. White, P.C., et al., *Characterization of frequent deletions causing steroid 21-hydroxylase deficiency*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(12): p. 4436-40.
60. Burch, G.H., et al., *Tenascin-X deficiency is associated with Ehlers-Danlos syndrome*. Nat Genet, 1997. **17**(1): p. 104-8.
61. Tusie-Luna, M.T., P. Traktman, and P.C. White, *Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus*. J Biol Chem, 1990. **265**(34): p. 20916-22.
62. Owerbach, D., et al., *Pro-453 to Ser mutation in CYP21 is associated with nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency*. Mol Endocrinol, 1992. **6**(8): p. 1211-5.
63. Riedl, S., et al., *Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients*. Endocr Connect, 2019. **8**(2): p. 86-94.
64. Janzen, N., et al., *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(7): p. 2581-9.
65. Kamrath, C., et al., *Diagnosis of 21-hydroxylase deficiency by urinary metabolite ratios using gas chromatography-mass spectrometry analysis: Reference values for neonates and infants*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016. **156**: p. 10-6.

66. Youssefnejadian, E. and R. David, *Early diagnosis of congenital adrenal hyperplasia by measurement of 17-hydroxyprogesterone*. Clin Endocrinol (Oxf), 1975. **4**(4): p. 451-54.
67. Barnes, N.D. and S.M. Atherden, *Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia by measurement of plasma 17-hydroxyprogesterone*. Arch Dis Child, 1972. **47**(251): p. 62-5.
68. Clayton, P.E., et al., *Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*. Horm Res, 2002. **58**(4): p. 188-95.
69. <KAH_Akis_Semasi.pdf>.
70. <27122022-ADRENAL-2022-kontrol.pdf>.
71. Merke, D.P. and S.R. Bornstein, *Congenital adrenal hyperplasia*. Lancet, 2005. **365**(9477): p. 2125-36.
72. Reisch, N., W. Arlt, and N. Krone, *Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Horm Res Paediatr, 2011. **76**(2): p. 73-85.
73. Horrocks, P.M. and D.R. London, *Effects of long term dexamethasone treatment in adult patients with congenital adrenal hyperplasia*. Clin Endocrinol (Oxf), 1987. **27**(6): p. 635-42.
74. Young, M.C. and I.A. Hughes, *Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia*. Arch Dis Child, 1990. **65**(3): p. 312-4.
75. Arlt, W. and B. Allolio, *Adrenal insufficiency*. Lancet, 2003. **361**(9372): p. 1881-93.
76. 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.
77. White, P.C. and T.A. Bachega, *Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood*. Semin Reprod Med, 2012. **30**(5): p. 400-9.
78. Kamoun, M., et al., *Congenital adrenal hyperplasia: Treatment and outcomes*. Indian J Endocrinol Metab, 2013. **17**(Suppl 1): p. S14-7.
79. Martinerie, L., et al., *Physiological partial aldosterone resistance in human newborns*. Pediatr Res, 2009. **66**(3): p. 323-8.
80. Lopes, L.A., et al., *Should we monitor more closely the dosage of 9 alpha-fluorohydrocortisone in salt-losing congenital adrenal hyperplasia?* J Pediatr Endocrinol Metab, 1998. **11**(6): p. 733-7.

81. Jansen, M., J.M. Wit, and J.L. van den Brande, *Reinstitution of mineralocorticoid therapy in congenital adrenal hyperplasia. Effects on control and growth.* Acta Paediatr Scand, 1981. **70**(2): p. 229-33.
82. Schaison, G., et al., *Angiotensin and adrenal steroidogenesis: study of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia.* J Clin Endocrinol Metab, 1980. **51**(6): p. 1390-4.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al., *Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors.* Fertil Steril, 2007. **88**(3): p. 705.e5-8.
87. Johannsson, G., et al., *Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(2): p. 473-81.
88. Auchus, R.J., *Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia.* Mol Cell Endocrinol, 2015. **408**: p. 190-7.
89. Plat, L., et al., *Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning.* J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(9): p. 3082-92.
90. Debono, M., et al., *Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1548-54.
91. Whitaker, M., et al., *An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure.* Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **80**(4): p. 554-561.
92. Merke, D.P., et al., *OR25-02 A Phase 3 Study of a Modified-Release Hydrocortisone in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia.* J Endocr Soc. 2020 May 8;4(Suppl 1):OR25-02. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.214.

93. 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.
94. Goedegebuure, W.J. and A.C.S. Hokken-Koelega, *Aromatase Inhibitor as Treatment for Severely Advanced Bone Age in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Report*. Horm Res Paediatr, 2019. **92**(3): p. 209-213.
95. Hawton, K., et al., *Growth Hormone With Aromatase Inhibitor May Improve Height in CYP11B1 Congenital Adrenal Hyperplasia*. Pediatrics, 2017. **139**(2).
96. Wright, C., et al., *Abiraterone acetate treatment lowers 11-oxygenated androgens*. Eur J Endocrinol, 2020. **182**(4): p. 413-421.
97. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al., *Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management*. Endocr Rev, 2022. **43**(1): p. 91-159.
98. Turcu, A.F., et al., *Single-Dose Study of a Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 Antagonist in Women With 21-Hydroxylase Deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(3): p. 1174-80.
99. Gehrand, A.L., et al., *A Long-Acting Neutralizing Monoclonal ACTH Antibody Blocks Corticosterone and Adrenal Gene Responses in Neonatal Rats*. Endocrinology, 2019. **160**(7): p. 1719-1730.
100. Turcu, A.F. and R.J. Auchus, *Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2016. **23**(3): p. 225-32.
101. 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.
102. Bonfig, W., et al., *Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(5): p. 1635-9.
103. Gunther, D.F., et al., *Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia: pre- and postoperative studies*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(10): p. 3324-7.
104. 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.
105. MacKay, D., A. Nordenström, and H. Falhammar, *Bilateral Adrenalectomy in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(5): p. 1767-1778.

106. Burman, P., et al., *11C-Metomidate PET/CT Detected Multiple Ectopic Adrenal Rest Tumors in a Woman With Congenital Adrenal Hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2021. **106**(2): p. e675-e679.
107. 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.
108. Lin-Su, K., et al., *Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(6): p. 1710-7.
109. Soliman, A.T., et al., *Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog*. Metabolism, 1997. **46**(5): p. 513-7.
110. Flor-Cisneros, A., et al., *In boys with abnormal developmental tempo, maturation of the skeleton and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis remains synchronous*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(1): p. 236-41.
111. *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.
112. van der Zwan, Y.G., et al., *Severity of virilization is associated with cosmetic appearance and sexual function in women with congenital adrenal hyperplasia: a cross-sectional study*. J Sex Med, 2013. **10**(3): p. 866-75.
113. Yankovic, F., et al., *Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey*. J Pediatr Urol, 2013. **9**(6 Pt B): p. 1103-7.
114. Jesus, L.E., *Feminizing genitoplasties: Where are we now?* J Pediatr Urol, 2018. **14**(5): p. 407-415.
115. Meyer-Bahlburg, H.F., *Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(1): p. 155-71, viii.
116. Schnitzer, J.J. and P.K. Donahoe, *Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001. **30**(1): p. 137-54.
117. 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.
118. White, P.C., *Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls*. J Clin Invest, 2006. **116**(4): p. 872-4.

119. 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.
120. Dörr, H.G., *Growth in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Horm Res, 2007. **68 Suppl 5**: p. 93-9.
121. Bonfig, W., et al., *Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(10): p. 3882-8.
122. Hindmarsh, P.C., *Management of the child with congenital adrenal hyperplasia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. **23**(2): p. 193-208.
123. Gallagher, M.P., L.S. Levine, and S.E. Oberfield, *A review of the effects of therapy on growth and bone mineralization in children with congenital adrenal hyperplasia*. Growth Horm IGF Res, 2005. **15 Suppl A**: p. S26-30.
124. Aycan, Z., et al., *Final height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia*. Turk J Pediatr, 2009. **51**(6): p. 539-44.
125. Tönshoff, B. and O. Mehls, *Interaction between glucocorticoids and the somatotrophic axis*. Acta Paediatr Suppl, 1996. **417**: p. 72-5.
126. Mehls, O., et al., *Interaction between glucocorticoids and growth hormone*. Acta Paediatr Suppl, 1993. **388**: p. 77-82.
127. Hochberg, Z., *Mechanisms of steroid impairment of growth*. Horm Res, 2002. **58 Suppl 1**: p. 33-8.
128. Bouillon, R., et al., *Estrogens are essential for male pubertal periosteal bone expansion*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(12): p. 6025-9.
129. Grumbach, M.M. and R.J. Auchus, *Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(12): p. 4677-94.
130. 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.
131. Shen, S.X., et al., *17OH-progesterone response to acute dexamethasone administration in congenital adrenal hyperplasia*. Horm Res, 1989. **32**(4): p. 136-41.
132. 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.

133. Finkelstein, G.P., et al., *Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(12): p. 4429-38.
134. Ceccato, F., et al., *Long-term glucocorticoid effect on bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Eur J Endocrinol, 2016. **175**(2): p. 101-6.
135. Chakhtoura, Z., et al., *Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency*. Eur J Endocrinol, 2008. **158**(6): p. 879-87.
136. Völkl, 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.
137. Cornean, R.E., P.C. Hindmarsh, and C.G. Brook, *Obesity in 21-hydroxylase deficient patients*. Arch Dis Child, 1998. **78**(3): p. 261-3.
138. Roche, E.F., et al., *Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(5): p. 589-96.
139. Mooij, C.F., et al., *Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia?* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **73**(2): p. 137-46.
140. Zhang, H.J., et al., *Metabolic disorders in newly diagnosed young adult female patients with simple virilizing 21-hydroxylase deficiency*. Endocrine, 2010. **38**(2): p. 260-5.
141. Vargatu, I., *Williams Textbook of Endocrinology*. Acta Endocrinol (Buchar). 2016 Jan-Mar;12(1):113. doi: 10.4183/aeb.2016.113.
142. 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.
143. Tomlinson, J.W., et al., *Regulation of expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue: tissue-specific induction by cytokines*. Endocrinology, 2001. **142**(5): p. 1982-9.
144. Merke, D.P., et al., *Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency*. N Engl J Med, 2000. **343**(19): p. 1362-8.
145. Wajchenberg, B.L., *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. Endocr Rev, 2000. **21**(6): p. 697-738.
146. Nonogaki, K., *New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism*. Diabetologia, 2000. **43**(5): p. 533-49.

147. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
148. Rolland-Cachera, M.F., et al., *Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity*. Am J Clin Nutr, 1984. **39**(1): p. 129-35.
149. 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.
150. Charmandari, E., et al., *Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 2114-20.
151. Völkl, T.M., et al., *Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency?* Eur J Endocrinol, 2009. **160**(2): p. 239-47.
152. Kroese, J.M., et al., *Pioglitazone improves insulin resistance and decreases blood pressure in adult patients with congenital adrenal hyperplasia*. Eur J Endocrinol, 2009. **161**(6): p. 887-94.
153. Saygili, F., A. Oge, and C. Yilmaz, *Hyperinsulinemia and insulin insensitivity in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the relationship between serum leptin levels and chronic hyperinsulinemia*. Horm Res, 2005. **63**(6): p. 270-4.
154. Ten, S. and N. Maclaren, *Insulin resistance syndrome in children*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2526-39.
155. Tamhane, S., et al., *Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(11): p. 4097-4103.
156. Fernández-Real, J.M. and W. Ricart, *Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome*. Endocr Rev, 2003. **24**(3): p. 278-301.
157. Carretero, O.A. and S. Oparil, *Essential hypertension. Part I: definition and etiology*. Circulation, 2000. **101**(3): p. 329-35.
158. Zimmerman, J., M. Fainaru, and S. Eisenberg, *The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study*. Metabolism, 1984. **33**(6): p. 521-6.
159. Ettinger, W.H., Jr. and W.R. Hazzard, *Prednisone increases very low density lipoprotein and high density lipoprotein in healthy men*. Metabolism, 1988. **37**(11): p. 1055-8.

160. Falhammar, H., et al., *Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 110-6.
161. Meyer-Bahlburg, H.F., *What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia?* J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(6): p. 1844-7.
162. Moran, C., et al., *Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(9): p. 3451-6.
163. Mulaikal, R.M., C.J. Migeon, and J.A. Rock, *Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. N Engl J Med, 1987. **316**(4): p. 178-82.
164. Reisch, N., et al., *High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1665-70.
165. Völkl, T.M., et al., *Adrenarche and puberty in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Horm Res Paediatr, 2011. **76**(6): p. 400-10.
166. Kulshreshtha, B., M. Eunice, and A.C. Ammini, *Pubertal development among girls with classical congenital adrenal hyperplasia initiated on treatment at different ages*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(4): p. 599-603.
167. Casteràs, A., et al., *Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(6): p. 833-7.
168. Bidet, M., et al., *Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(3): p. 1182-90.
169. Engels, M., et al., *Testicular Adrenal Rest Tumors: Current Insights on Prevalence, Characteristics, Origin, and Treatment*. Endocr Rev, 2019. **40**(4): p. 973-987.
170. Cabrera, M.S., M.G. Vogiatzi, and M.I. New, *Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3070-8.
171. Martinez-Aguayo, A., et al., *Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(12): p. 4583-9.
172. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al., *Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency*. Eur J Endocrinol, 2007. **157**(3): p. 339-44.

173. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004. **17**(4): p. 645-53.
174. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al., *Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. **23**(2): p. 209-20.
175. Stikkelbroeck, N.M., et al., *High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(12): p. 5721-8.
176. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging*. Eur Radiol, 2004. **14**(10): p. 1802-6.
177. Claahsen-van der Grinten, H.L., C.A. Hulsbergen-van de Kaa, and B.J. Otten, *Ovarian adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia--a patient report*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006. **19**(2): p. 177-82.
178. Falhammar, H., et al., *Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia*. Eur J Endocrinol, 2012. **166**(3): p. 441-9.
179. Collet, T.H. and F.P. Pralong, *Reversal of primary male infertility and testicular adrenal rest tumors in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(5): p. 2013-4.
180. Claahsen-van der Grinten, H.L., et al., *Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(2): p. 612-5.
181. Walker, B.R., et al., *Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome*. J Urol, 1997. **157**(4): p. 1460-3.
182. Stein, I.F. and M.L. Leventhal, *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1935. **29**: p. 181-191.
183. Siddiqui, S., et al., *A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS)*. J Assist Reprod Genet, 2022. **39**(11): p. 2439-2473.
184. Jeffrey Chang, R. and M.S. Coffler, *Polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent*. Clin Obstet Gynecol, 2007. **50**(1): p. 178-87.
185. Goldzieher, J.W. and J.A. Green, *The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features*. J Clin Endocrinol Metab, 1962. **22**: p. 325-38.

186. Apridonidze, T., et al., *Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(4): p. 1929-35.
187. Williamson, K., et al., *The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2001. **41**(2): p. 202-6.
188. Dunaif, A., et al., *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome*. Diabetes, 1989. **38**(9): p. 1165-74.
189. Polson, D.W., et al., *Polycystic ovaries--a common finding in normal women*. Lancet, 1988. **1**(8590): p. 870-2.
190. Van Der Meer, M., et al., *Cohort size rather than follicle-stimulating hormone threshold level determines ovarian sensitivity in polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(2): p. 423-6.
191. Shannon, M. and Y. Wang, *Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition*. J Midwifery Womens Health, 2012. **57**(3): p. 221-30.
192. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod, 2004. **19**(1): p. 41-7.
193. Azziz, R., et al., *Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4237-45.
194. Franks, S., *Polycystic ovary syndrome: a changing perspective*. Clin Endocrinol (Oxf), 1989. **31**(1): p. 87-120.
195. Rebar, R., et al., *Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome*. J Clin Invest, 1976. **57**(5): p. 1320-9.
196. Kaiser, U.B., et al., *A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(26): p. 12280-4.
197. King, J., *Polycystic ovary syndrome*. J Midwifery Womens Health, 2006. **51**(6): p. 415-22.
198. Patel, S., *Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018. **182**: p. 27-36.
199. Gilling-Smith, C., et al., *Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(4): p. 1158-65.
200. Sultan, C. and F. Paris, *Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls*. Fertil Steril, 2006. **86 Suppl 1**: p. S6.

201. Ajmal, N., S.Z. Khan, and R. Shaikh, *Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X, 2019. **3**: p. 100060.
202. Morán, C., et al., *Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass*. Fertil Steril, 1999. **71**(4): p. 671-4.
203. Ibañez, L., et al., *Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(6): p. 1599-603.
204. Chhabra, S., et al., *Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 2810-5.
205. Legro, R.S., et al., *Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome*. Recent Prog Horm Res, 1998. **53**: p. 217-56.
206. Kahsar-Miller, M.D., et al., *Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS*. Fertil Steril, 2001. **75**(1): p. 53-8.
207. Yildiz, B.O., et al., *Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(5): p. 2031-6.
208. Crosignani, P.G. and A.E. Nicolosi, *Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity*. Hum Reprod Update, 2001. **7**(1): p. 3-7.
209. Madnani, N., et al., *Polycystic ovarian syndrome*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013. **79**(3): p. 310-21.
210. Carmina, E., *Diagnosing PCOS in women who menstruate regularly*. CONTEMPORARY OB GYN, 2003. **48**(7): p. 53-66.
211. Park, J.C., et al., *Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome*. Clin Exp Reprod Med, 2011. **38**(1): p. 42-6.
212. Bremer, A.A., *Polycystic ovary syndrome in the pediatric population*. Metab Syndr Relat Disord, 2010. **8**(5): p. 375-94.
213. Goodman, N.F., et al., *AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME--PART I*. Endocr Pract, 2015. **21**(11): p. 1291-300.

214. Spritzer, P.M., et al., *Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS*. Diagnostics, 2022. **12**(8): p. 1922.
215. Yildiz, B.O., *Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(5): p. 294-300.
216. Shayya, R. and R.J. Chang, *Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome*. Bjog, 2010. **117**(2): p. 150-5.
217. Silfen, M.E., et al., *Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(10): p. 4682-8.
218. Moran, L.J., et al., *Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*. Fertil Steril, 2009. **92**(6): p. 1966-82.
219. Clark, A.M., et al., *Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women*. Hum Reprod, 1995. **10**(10): p. 2705-12.
220. Hull, M.G., *Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies*. Gynecol Endocrinol, 1987. **1**(3): p. 235-45.
221. Wild, R.A., et al., *Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(5): p. 2038-49.
222. Kumar, A., et al., *Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. **62**(6): p. 644-9.
223. van Montfrans, J.M., et al., *Treatment of hyperinsulinaemia in polycystic ovary syndrome?* Hum Reprod, 1998. **13**(1): p. 5-6.
224. Witchel, S.F., S.E. Oberfield, and A.S. Peña, *Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls*. J Endocr Soc, 2019. **3**(8): p. 1545-1573.
225. Talbott, E., et al., *Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995. **15**(7): p. 821-6.
226. Robinson, S., et al., *Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **44**(3): p. 277-84.
227. Escobar-Morreale, H.c.F., R. Sanchón, and J.L. San Millán, *A Prospective Study of the Prevalence of Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia*

- among Women Presenting with Hyperandrogenic Symptoms and Signs. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. **93**(2): p. 527-533.
228. Pigny, P., et al., *Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): p. 5957-62.
 229. Tokmak, A., et al., *Is anti-Mullerian hormone a good diagnostic marker for adolescent and young adult patients with Polycystic ovary syndrome?* Turk J Obstet Gynecol, 2015. **12**(4): p. 199-204.
 230. Atiomo, W.U., et al., *Ultrasound criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS).* Ultrasound Med Biol, 2000. **26**(6): p. 977-80.
 231. Lujan, M.E., et al., *Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume.* Hum Reprod, 2013. **28**(5): p. 1361-8.
 232. Venturoli, S., et al., *Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence.* Pediatr Res, 1995. **38**(6): p. 974-80.
 233. Wierman, M.E., *Hyperandrogenic Anovulation: Differential Diagnosis and Evaluation.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2021. **50**(1): p. 1-10.
 234. Yildiz, B.O., *Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome.* Expert Opin Investig Drugs, 2004. **13**(10): p. 1295-305.
 235. Norman, R.J., et al., *The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome.* Trends Endocrinol Metab, 2002. **13**(6): p. 251-7.
 236. Guzick, D.S., et al., *Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women.* Fertil Steril, 1994. **61**(4): p. 598-604.
 237. Hoeger, K.M., A. Dokras, and T. Piltonen, *Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020. **106**(3): p. e1071-e1083.
 238. Witchel, S.F., H. Roumimper, and S. Oberfield, *Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2016. **45**(2): p. 329-44.
 239. Stikkelbroeck, N.M., et al., *Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* Obstet Gynecol Surv, 2003. **58**(4): p. 275-84.
 240. Moran, C. and R. Azziz, *21-Hydroxylase-Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia: The Great Pretender.* Semin Reprod Med, 2003. **21**(03): p. 295-300.

241. Tanner, J.M., R.H. Whitehouse, and M. Takaishi, *Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I*. Archives of disease in childhood, 1966. **41**(219): p. 454-71.
242. Fredriks, A.M., et al., *Body index measurements in 1996-7 compared with 1980*. Archives of disease in childhood, 2000. **82**(2): p. 107-12.
243. Milner, G.R., R.K. Levick, and R. Kay, *Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods*. Clinical radiology, 1986. **37**(2): p. 119-21.
244. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. Archives of disease in childhood, 1969. **44**(235): p. 291-303.
245. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in the pattern of pubertal changes in boys*. Archives of disease in childhood, 1970. **45**(239): p. 13-23.
246. Lin-Su, K., S. Nimkarn, and M.I. New, *Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1135**: p. 95-8.
247. Muthusamy, K., et al., *Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. 4161-72.
248. Klingensmith, G.J., et al., *Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility*. J Pediatr, 1977. **90**(6): p. 996-1004.
249. van de Grift, T.C. and B.P.C. Kreukels, *Breast development and satisfaction in women with disorders/differences of sex development*. Hum Reprod, 2019. **34**(12): p. 2410-2417.
250. New, M.I., *An update of congenital adrenal hyperplasia*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1038**: p. 14-43.
251. Kępczyńska-Nyk, A., et al., *Sexual function in women with androgen excess disorders: classic forms of congenital adrenal hyperplasia and polycystic ovary syndrome*. J Endocrinol Invest, 2021. **44**(3): p. 505-513.
252. Teede, H.J., et al., *Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Fertil Steril, 2023. **120**(4): p. 767-793.

8. EKLER

Ek 1: Veri Toplama Formu

1. Hasta kodu	
2. Takvim yaşı (yıl)	
3. Başvuru şikayeti	
4. Tanı yaşı (gün)	
5. Tanıda kemik yaşı (yıl)	
6. Tanıda vücut ağırlığı (kg)	
7. Tanıda boy (cm)	
8. Tanıda puberte evresi	
9. Menarş yaşı (yıl)	
10. Menarşın üzerinden geçen süre (yıl)	
11. Tanı	☐ Klasik tuz kaybı ile giden KAH ☐ Klasik basit virilizan KAH
10. Adet düzeni:	☐ Düzenli ☐ Oligomenore ☐ Amenore ☐ Polimenore ☐ Hipermenore ☐ Hipomenore
11. Tanıda Hormon düzeyleri	☐ 17 OH Progesteron ☐ Androstenedion ☐ ACTH ☐ Kortizol
12. Tanıda ve takipte kullandığı ilaçlar	☐ Hidrokortizon ☐ Metilprenizolon ☐ Dekzametazon ☐ Fludrokortizon
13. Tanıda ve takipte kullandığı ortalama ilaç dozu (Hidrokortizon eşdeğeri olarak mg/m2/gün)	
14. Tedavi süresince yıllık ortalama hormon düzeyleri	☐ 17 OH Progesteron ☐ Androstenedion ☐ ACTH
15. Adet düzensizliği olanlarda yapılan ek hormon sonuçları	☐ SHBG ☐ Testosteron ☐ DHEA-SO4 ☐ FSH ☐ LH ☐ Estradiol
16. Adet düzensizliği olanlarda yapılan pelvik ultrasonografi sonuçları	☐ Over boyutları ☐ Follikül sayısı ve boyutu