



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

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI
OLGULARIN GENETİK SONUÇLARI İLE KLİNİK
BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi AKGÜL

Antalya, 2024



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

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI
OLGULARIN GENETİK SONUÇLARI İLE KLİNİK
BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi AKGÜL

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hale ÜNVER TUHAN

“Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Yıllardır ciddi emek ve özveriyle çalışmakta olduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi ve tezimi tamamlamış olmanın heyecanını ve gururunu yaşıyorum.

Bu süreçte bilgisi, deneyimi, nezaketi, hekimliği ile yanımda olduğunu hissettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Hale Ünver TUHAN'a,

Uzmanlık eğitimi süresince bilgisi ve tecrübelerini benimle paylaşan, hekimlik bilgisi ve akademik duruşu ile bize rehber olan sayın hocam Prof. Dr. Oğuz DURSUN'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, usta- çırak ilişkisini her daim bana gösteren, deneyimlerini benimle paylaşan ve gece-gündüz fark etmeden yanımda hissettiğim Ayşenur ve Çiğdem ablam başta olmak üzere tüm uzmanlarımıza,

Her daim yanımda olan, destekleri ile güç veren ve beni değerli hissettiren, Antalya'nın hayatıma kattığı en güzel varlıklar olan canım dostlarım Meltem ve Ceren'e,

Antalya'ya geldikten sonra bile peşimi bırakmayan, birlikte büyüdüğüm, en güzel kapıları aralarken cesaret veren ve arkamda hissettiğim kız kardeşlerim Elif ve Kumru'ya,

Tez istatistik verilerimi büyük bir özveri, sıcaklık ve titizlik ile değerlendiren desteğini yanımda hissettiğim canım arkadaşım Kevser Durgun'a,

Hayatımı güzelleştiren, attığım her adımda beni destekleyen ve yanımda olan, sevgisini her daim hissettiğim Vahap Kartal'a,

Varlığı her zaman güç veren sevgili abim Emre Akgül'e, beni bu yolculuğa hazırlamak için sonsuz emek veren ve her koşulda ışık olabilmek için büyük fedakârlıklar gösteren sevgili anneme ve babama sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Ezgi AKGÜL

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Adrenal Bez.....	4
2.1.1. Adrenal Bezin Embriyolojisi	4
2.1.2. Adrenal Bezin Anatomisi	5
2.2. Adrenal Bezde Steroid Hormonların Sentezi.....	6
2.2.1. Aldosteron Sentezi.....	6
2.2.2. Kortizol Sentezi.....	7
2.2.3. Androjen Sentezi.....	7
2.3. Adrenal Bezde Steroid Sentezinin Düzenlenmesi.....	7
2.4. Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	9
2.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tipleri.....	11
2.5.1. 21 Hidroksilaz Eksikliğinin Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	11
2.5.2. 21 Hidroksilaz Eksikliğinin Genetik Bulguları.....	20
2.5.3. 21 Hidroksilaz Eksikliğinin Tedavisi.....	24
2.5.4. 21 Hidroksilaz Eksikliğinin Prenatal Tanı ve Tedavisi.....	27
2.5.5. 11 Beta Hidroksilaz Eksikliği.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Verilerin İstatiksel Analizi.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Olguların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	35
4.2. Olguların Genetik Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	89
4.3. Korelasyon ve Regresyon Analizi.....	97
5. TARTIŞMA.....	100
6. SONUÇLAR.....	117
7. ÖZET.....	120
8. ABSTRACT.....	122

9. KAYNAKLAR..... 124

10. EKLER.....131

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

Ek 2. Konjenital Adrenal Hiperplazi Klinik İzlem Formu



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
AT1R	: Anjiotensin reseptörü
CRH	: Kortikotropin uyaran hormon
CYB11B1	: 11 beta hidroksilaz enzimi
CYB11B2	: 11 deoksikortikosteron aldosteron sentaz
CYB5A	: Sitokrom b5 kompleksi
CYP21A2	: 21 hidroksilaz enzimi
CYP17A1	: 17 alfa hidroksilaz enzimi
CYP21A1P	: Sitokrom p450 21 Alt Ailesi 1 psödogeni
DAX-1	: X' e bağlı konjenital hipoplazi faktörü
DHEA-S	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
DOC	: Deoksikortikosteron
GNRH	: Gonadotropin uyaran hormon
HPA	: Hipotalamik pitüiter adrenal eksen
IGF-2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KY	: Kemik yaşı
MHC	: Major histon kompleksi
NKAH	: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRA	: Plazma renin aktivitesi
RP1	: Serin treonin nukleolar protein kinaz
SF-1	: Adrenal korteks steroidojenik faktör
StAR	: Steroidojenik akut düzenleyici protein
SULT2A1	: Sulfotransferaz enzimi
TART	: Testiküler adrenal rest tümör
TNXA	: Tenascin A
TNXB	: Tenascin B
TY	: Takvim yaşı
VKİ	: Vücut kitle indeksi

11-DOC	: 11 deoksikortikosteron
TK	: Tuz kaybettiren
BV	: Basit Virilizan
NKAH	: Nonklasik Adrenal Hiperplazi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: Steroidogenez Basamakları.....	9
Şekil 2	: Prader Evrelemesi.....	13
Şekil 3	: CYP21A2 ve CYP21A1P Genlerinin Dizilimi.....	20
Şekil 4	: Olguların Tanı Yaşlarının Dağılımı.....	39
Şekil 5	: Olguların İlk Başvuru Ağırlık SDS'lerinin Dağılımı.....	45
Şekil 6	: Olguların Başvuru Boy SDS'lerinin Dağılımı.....	46
Şekil 7	: Olguların İlk Başvuru Vücut Kitle İndeksi SDS'lerinin Dağılımı.....	47
Şekil 8	: Olguların İlk Başvuru Sodyum Düzeylerinin Dağılımı.....	66
Şekil 9	: Olguların İlk Başvuru Potasyum Düzeylerinin Dağılımı.....	67
Şekil 10	: Olguların İlk Başvuru Glukoz Düzeylerinin Dağılımı.....	68
Şekil 11	: Olguların İlk Başvuru ACTH Düzeylerinin Dağılımı.....	69
Şekil 12	: Olguların İlk Başvuru 17-OH Progesteron Düzeylerinin Dağılımı.....	70
Şekil 13	: Olguların İlk Başvuru 11- Deoksikortikosteron Düzeylerinin Dağılımı.....	71
Şekil 14	: Olguların İlk Başvuru Renin Düzeylerinin Dağılımı.....	72
Şekil 15	: Olguların İlk Başvuru Glukortikoid Dozlarının Dağılımı.....	73
Şekil 16	: Olguların Son Muayene Glukokortikoid Dozlarının Dağılımı.....	86

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1	: CYP21 Geninde Fenotip-Genotip Dağılımı.....	23
Tablo 2	: Olguların Klinik Tiplere Göre Dağılımı.....	35
Tablo 3	: Tanı Gruplarının Yetiştirildiği Cinsiyete Göre Dağılımı.....	36
Tablo 4	: Olguların Başvuru Yakınmalarının Dağılımı.....	36
Tablo 5	: Tanı Gruplarına Göre Başvuru Yakınmalarının Dağılımı.....	37
Tablo 6	: Tanı Gruplarında Akraba Evliliği Sıklığı.....	38
Tablo 7	: Olguların Aile Öyküsü Sıklığı.....	38
Tablo 8	: Olguların Tanı Yaşlarının Dağılımı.....	39
Tablo 9	: Olguların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması.....	40
Tablo 10	: Olguların Perinatal Öykülerinin Değerlendirilmesi.....	41
Tablo 11	: Olguların İlk Başvuru Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi....	42
Tablo 12	: İlk Başvuru Demografik Özelliklerinin Yetiştirildiği Kimliğe Göre Değerlendirilmesi.....	44
Tablo 13	: Olguların İlk Başvuru Ağırlık SDS'lerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 14	: Olguların Başvuru Boy SDS'lerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 15	: Olguların İlk Başvuru Vücut Kitle İndeksi SDS'leri Karşılaştırılması.....	47
Tablo 16	: Olguların İlk Başvuru Tanner Evrelemesinin Değerlendirilmesi.....	48
Tablo 17	: Olguların Puberte Başı Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	49
Tablo 18	: Puberte Başı Demografik Özelliklerinin Yetiştirildiği Kimliğe Göre Değerlendirilmesi.....	52
Tablo 19	: Olguların Puberte Başı Obezite Durumunun Değerlendirilmesi.....	53
Tablo 20	: Olguların Genital Düzeltme Operasyonu Geçirme Sıklığı.....	54
Tablo 21	: Olgularda Santral Puberte Prekoks Görülme Sıklığı.....	54
Tablo 22	: Olguların Puberte Zirvesi Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....	55
Tablo 23	: Olguların Puberte Zirvesi Obezite Sıklığının Değerlendirilmesi.....	57
Tablo 24	: Olguların Son Muayene Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	58

Tablo 25	: Olguların Son Muayene Obezite Sıklığının Değerlendirilmesi.....	61
Tablo 26	: Olguların Son Muayene Boy Kısaldığı Sıklığının Dağılımı.....	61
Tablo 27	: Olguların Erişkin Boya Ulaşma Durumunun Değerlendirilmesi.....	62
Tablo 28	: Son Muayenede Erişkin Boyu Hedef Boyun Altında Kalan Vakaların Oranı.....	62
Tablo 29	: Olguların İlk Başvuru Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi....	63
Tablo 30	: Olguların İlk Başvuru Sodyum Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	66
Tablo 31	: Olguların İlk Başvuru Potasyum Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	67
Tablo 32	: Olguların İlk Başvuru Glukoz Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	68
Tablo 33	: Olguların İlk Başvuru ACTH Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	69
Tablo 34	: Olguların İlk Başvuru 17-OH Progesteron Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	70
Tablo 35	: Olguların İlk Başvuru 11- Deoksikortikosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	71
Tablo 36	: Olguların İlk Başvuru Renin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	72
Tablo 37	: Olguların İlk Başvuru Glukokortikoid Dozlarının Karşılaştırılması.....	73
Tablo 38	: Olguların Puberte Baş Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	74
Tablo 39	: Olguların Puberte Baş Glukortikoid Dozlarının Karşılaştırılması.....	77
Tablo 40	: Olguların Puberte Baş Ek Tedavilerinin Dağılımı.....	78
Tablo 41	: Olguların Puberte Zirvesi Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	79
Tablo 42	: Olguların Puberte Zirvesi Glukokortikoid Dozlarının Karşılaştırılması.....	82
Tablo 43	: Olguların Son Muayene Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	83
Tablo 44	: Olguların Son Muayene Ek Tedavilerinin Dağılımı.....	87
Tablo 45	: Kız Olgularda Polikistik Over Sendromu Sıklığının Değerlendirilmesi.....	87
Tablo 46	: Erkek Olgularda Testiküler Adrenal Rest Tümör Sıklığının Değerlendirilmesi.....	88
Tablo 47	: Olguların Mutasyon Analizlerinin Dağılımı.....	89

Tablo 48	: Olguların Mutasyon Analizi ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	90
Tablo 49	: Birinci Aleldeki Mutasyon Analizi Sonuçlarının Dağılımı.....	92
Tablo 50	: İkinci Aleldeki Mutasyon Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	94
Tablo 51	: Birleşik Heterozigot Mutasyon Analizi Sonuçlarının Dağılımı.....	95
Tablo 52	: Mutasyonların Akraba Evliliğine Göre Dağılımı.....	95
Tablo 53	: Konjenital Adrenal Hiperplazide Genotip- Fenotip İlişkisi.....	96
Tablo 54	: Puberte Başı Yaş ile Kemik Yaşı/Takvim Yaşı Oranı Arasındaki İlişki.....	97
Tablo 55	: Santral Puberte Prekoks ile Obezite Arasındaki İlişki.....	97
Tablo 56	: Obeziteyle İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi.....	98
Tablo 57	: Santral Puberte Prekoks İlişki Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi.....	99

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjenlerin biyosentezindeki enzimatik kusurlara bağılı olarak ortaya çıkan, tek gen bozukluğundan kaynaklanan otozomal resesif (OR) bir hastalıktır. Mutasyonların ciddiyetine bağılı olarak enzim eksiklikleri sonucu, adrenokortikotropin hormon (ACTH) seviyelerinden bağımsız olarak biyosentez yolundaki steroid ara ürünlerin birikmesine neden olur. 21 hidroksilaz eksikliği KAH vakalarının %90'ını oluşturmaktadır. Bunun dışında 11 beta hidroksilaz eksikliği, 17 alfa hidroksilaz eksikliği, 3 beta hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, P450 oksidoredüktaz eksikliği ve konjenital lipoid adrenal hiperplazi olmak üzere 6 klinik alt grubu bulunmaktadır (1, 2).

21 hidroksilaz eksikliği klasik ve nonklasik olmak üzere iki farklı klinik fenotip göstermektedir. Klasik 21 hidroksilaz eksikliğinin tuz kaybettiren ve basit virilizan olmak üzere iki formu mevcuttur. Tuz kaybettiren formunda enzimdeki tam fonksiyon kaybı, aldosteron üretimini azaltarak bozulmuş idrar sodyum geri emilimi nedeniyle hiponatremiye, hipovolemiye, hiperpotasemiye, plazma renin seviyelerinin yükselmesine ve şoka yol açmaktadır. Kız bebekler intrauterin yüksek androjen düzeylerine maruz kalması nedeniyle kuşkulu genitalya ile doğarlar. Basit virilizan formu ise kız çocuklarında reaktif androjen artışına bağılı dış genital organların virilizasyonuna ve kuşkulu genitalyaya neden olurken, erkek cinsiyette prematür adrenarşa neden olur. Daha hafif olan nonklasik veya geç başlangıçlı formu ise çoğunlukla asemptomatik olup, ilerleyen yaşlarda erken psödopuberte, hirsutizm, oligomenore ve polikistik over sendromu (PKOS) benzeri klinik tablo ile kendini gösterebilmektedir. 11 beta hidroksilaz eksikliği KAH vakalarının %5-8'ini oluşturmakta olup enzimdeki eksiklik kortizol salgısının azalmasına ve glukokortikoid öncüsü 11-deoksikortizol ve mineralokortikoid öncüsü deoksikortikosteronun (DOC) birikmesine neden olur. Deoksikortikosteronun artmasına bağılı olarak hastalarda hipertansiyon görülür. Birikmiş öncüler androjen sentez yoluna yönlendirilerek hiperandrojenizme neden olur. Bu durum kızlarda dış genital organların şiddetli virilizasyonu ve her iki cinsiyette erken psödopuberteye neden olur (3, 4).

21 hidroksilaz eksikliği ile ilişkili kromozom 6p21.3 üzerinde HLA bölgesinde CYP21A2 geninde saptanan 127 mutasyon rapor edilmiştir (5). 21 hidroksilaz eksikliğine neden olan mutasyonların çoğu psödogende var olan mutasyonların aktif CYP21A2 genine konversiyonu ile olmaktadır (6). CYP21A2'deki mutasyonların %95'inden fazlasını büyük gen delesyonları (%20), intron 2 splice bölgesindeki IVS2-13 A,C>G (%20-25), büyük gen konversiyonları (%10), ekzon 6 küme mutasyonu, p.173L, p.P30L, ekzon3'te 8bp delesyonu, Q318X, P453S, R369W gibi nokta mutasyonları oluşturmaktadır (7).

Tuz kaybettiren formu için %100, basit virilizan form için %95 ve nonklasik KAH için %70 genotip-fenotip uyumu mevcut olup genetik sonuçlarla klinik tahminde bulunmak mümkündür (8). IVS-2, dünyada farklı ırklarda yüksek insidanslara sahip klasik KAH'ın en sık nokta mutasyonu olup %80'inde enzim aktivitesinde tam kayıpla sonuçlanır ve ağır virilizasyonla seyreden tuz kaybettiren forma neden olur. Ancak %20'sinde basit virilizan forma neden olduğu bildirilmiştir (4, 9). I172N mutasyonu taşıyan hastaların %76'sında basit virilizan, %23'ünde ise tuz kaybettiren kliniğin olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde P30L ve V281L mutasyonu nonklasik KAH formuyla ilişkilendirilmesine rağmen, P30L mutasyonu taşıyan hastaların %30'unun; V281L mutasyonu taşıyan hastaların %20'sinin klasik KAH'a sebep olduğu gösterilmiştir (10). CYP21A2'nin moleküler analizinin yapılması tanının doğrulanması, prenatal tedavi, genetik danışmanlık ve prognozları tahmin etmede yarar sağlamaktadır (11).

CYP11B1 ve yüksek derecede benzerlik gösterdiği CYP11B2 geni 8. kromozomun 8q24.3 bölgesinde bulunur. CYB11B1 geninde missense/nonsense, splice (ekleme), büyük ve küçük delesyonlar vb. toplam 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (12). İsrail'de Faslı göçmenlere yapılan çalışmada arjinin 448'in histidin ile yer değiştirmesi sonucu oluşan R448H mutasyonunun yüksek prevalansta olduğu görülmüştür. CYP11B1'de görülebilen diğer mutasyonlar arasında p.T318M, p.R374Q, p.R384Q, W247X, A331V bulunmaktadır. Bu enzim eksikliğinde güçlü genotip-fenotip ilişkisi gösterilememiştir (13).

Konjenital adrenal hiperplazinin prenatal tanı konularak erken tedavinin başlanması ile genital organların virilizasyonunun azaldığı ve sonrasında düzeltici

operasyon ihtiyacının ve cinsel işlevde bozulmanın azaldığı belirtilmiştir. Aynı zamanda erken tanı ve tedavi sayesinde adrenal yetersizlik nedeniyle gelişebilecek ölümlerin önlenebildiği bildirilmiştir (14, 15).

Konjenital adrenal hiperplazi izleminde tedaviye bağlı olarak birçok ek sorun ortaya çıkabilmektedir. Yaşamın erken döneminde artan androjenlere bağlı hızlanmış lineer büyüme epifizlerin erken kapanmasına ve nihai boy kısalığına neden olur (16). Hastalar takipte PKOS, testiküler adrenal rest tümör (TART), erken puberte, bilişsel fonksiyonlarda azalma, doğurganlıkta azalma, infertilite, obezite, kardiyovasküler hastalık, hirsutizm, oligomenore, akne, insülin direnci gibi birçok ek sorunlarla karşımıza gelmektedir (17, 18).

2017 yılında ülkemizde yapılan pilot çalışmada; KAH insidansı 1:7787 oranında tahmin edilmiş olup, akraba evliliğinin yüksek olması nedeniyle çoğu popülasyona göre prevalansı yüksek saptanmıştır (19). Akraba evliliğinin yüksek olması nedeniyle bu hastalara yapılan genetik analizlerde her iki alelde farklı mutasyonların olduğu birleşik heterozigot mutasyon oranı yüksektir. Yenidoğan tarama testi ve genetik çalışmaların yaygınlaşması ile erken tanı alan bebeklerde daha az hiponatremi, daha kısa hastanede kalış süresi, daha az erken adrenarş gelişim riski sağlanmaya çalışılmaktadır (20). Kuşkulu genitalyanın görülmediği erkeklerde ciddi tuz kaybına bağlı morbiditenin ve mortalitenin önüne geçilmesi hedeflenmiştir (21).

Çalışmamıza 1999-2022 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde genetik analizleri mevcut olan 2-18 yaş arası, 69 konjenital adrenal hiperplazi tanımlı hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda, hastaların dosyalarından KAH ile ilişkili demografik, antropometrik, klinik ve genetik özelliklerin tanımlanması, olguların klinik bulguları ile genetik analiz sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi ve bu sayede dünya literatürüne katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ADRENAL BEZ

2.1.1.ADRENAL BEZİN EMBRİYOLOJİSİ

Adrenal bez gelişimsel kökenleri ve vücuttaki işlevleri birbirinden farklı korteks ve medulladan oluşan endokrin bir organdır. Gelişimsel olarak adrenal korteks mezodermal dokudan, adrenal medulla ise nöroektodermden köken almaktadır. Adrenal korteks ürogenital sırt ve dorsal mezenter arasındaki mezodermden türetilen sölomik epitelin kalınlaşmasından oluşur. Adrenogonadal primordium olarak adlandırılan bipotansiyel öncül kümeleri; medial tarafında adrenal prekürsör hücreleri, lateral tarafında gonadal prekürsör hücrelerini oluşturur (6).

Konsepsiyondan sonra 3-4. gebelik haftalarında primitif ürogenital sırt ve dorsal mezenter arasındaki çentikte sölomik epitel kalınlaşarak kordonlar oluşturur ve mezonefrozun kranial ucuna göç etmeye başlar. Sekizinci gebelik haftasında adrenal blastema hücre kordonları anastomozlar yaparak organize olur. Gebeliğin dokuzuncu haftasında, adrenal blastema mezenkimal hücrelerden oluşan adrenal kapsül tarafından tamamen çevrelenir ve fetal bölgenin kordonları arasında geniş bir sinüzoidal kılcıl damar ağı gelişir. 8-10. gebelik haftasında fetal adrenal kortikal hücreler fetal bölge ve neokorteks bölgesi olmak üzere iki farklı morfolojik bölgeye farklılaşır. Fetal bölge, korteksin %80-90'ını oluşturur ve steroidogenez bölgesidir. Yetişkin korteksi olarak adlandırılan neokorteks ise fetal bölgeyi çevreleyen sıkı bir şekilde paketlenmiş dar bir hücre bandı içerir. 16-20. gebelik haftasına kadar daha baskın olan fetal tabaka doğumdan sonra atrofiye olarak 3. ay civarı kaybolup zona retikülarisi oluşturur (22).

Fetal adrenal bez 8-10. gebelik haftasında dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S) üretmeye başlar. Kortizol, ACTH sekresyonunu baskılamak ve cinsel farklılaşmanın androjene duyarlı fazında (özellikle kadınlarda) adrenal androjenlerin aşırı üretimini önlemek için gebeliğin 10. haftasında fetal adrenal tarafından üretilmektedir. Hipofizden salgılanan ACTH'a yanıt olarak fetal adrenal bölgesi DHEA-S üretirken, neokorteks kortizol üretmeye başlar. Gebeliğin 16.

haftasında fetal adrenal bezde anjiotensin reseptörlerini eksprese edilebilmesine rağmen mineralokortikoid üretimi 3. trimesterde artmaktadır (22).

Adrenal korteks steroidojenik faktör (SF-1) ve X'e bağlı konjenital hipoplazi faktörü (DAX-1) ile diğer transkripsiyon faktörlerinin etkileşime girmesiyle oluşmaktadır. Adrenokortikotropin hormon SF-1'in etkisiyle subkapsüler bölgede oluşan progenitör hücrelerin steroid üretmek için farklılaşmasına neden olmaktadır. DAX-1, SF-1'in baskılayıcısı olarak transkripsiyonu önler. Buna karşılık ACTH stimülasyonu DAX-1'i inaktive eder ve steroidogenezi başlatır (23).

Adrenal korteks çevresi mezenkimal hücrelerle çevrili olup en dıştan içe doğru zona glomeruloza, zona retikularis ve zona fasikularis olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır. Üç ana kortikal bölgenin içinde zona retikularis en son gelişendir. 6-8 yaşlarında adrenal korteksin kortikal-medüller sınırında zona retikularis oluşur ve adrenal androjenlerin üretimi bu aşamadan itibaren açıkça gözlenir (6).

2.1.2.ADRENAL BEZİN ANATOMİSİ

Adrenal bezler retroperitonda perirenal boşluğun superoposterior kısmında, vertebranın lateralinde 11-12. kaburga seviyesinde yer alır. Bezler perirenal fasyanın anteromedial ve üst kısımlarının iç yüzeyine yapışıktır. Sol adrenal bez aortanın posterolateralinde yer alır ve sıklıkla adrenal venin renal vene boşaldığı renal vasküler pedikülün ön kısmına katılır. Sağ bezin alt kısmı böbreğin üst kısmının anteromedialinde bulunur. Sağ adrenal bezin anteromedial yönü vena kava inferiorun hemen arkasındadır. Sol adrenal bezin çoğu böbreğin anteromedialindedir ve böbrek hilusuna uzanır. Sol adrenal bezin üst 2/3'ü midenin arkasında ve peritonla kaplı olup, alt 1/3'ü pankreatik gövdenin ve dalağın arkasında yer almakta olup peritonla kaplı değildir (24).

Adrenal bez inferior frenik arterin bir dalı olan üst adrenal arter, aortun bir dalı olan orta adrenal arter ve renal arterden çıkan alt adrenal arterden beslenir. Sol adrenal ven renal venin üst kısmına boşalır, sağ renal ven ise vena kava inferiora

boşalır (24). Adrenal bezin lenfatik drenajı ise periaortik ve perikaval lenf nodlarına olur. İnervasyonu nervus vagus ve splanknik viseral sinir sistemine ait sempatik dallar ile sağlanmaktadır (25).

Bazı durumlarda adrenokortikal primordial hücrelerin gonadal yollar boyunca göçünden oluşan spermatik kord, testis ve ovaryumlarla ilişkili ektopik adrenal bezler oluşabilir (25).

2.2. ADRENAL BEZDE STEROİD HORMONLARIN SENTEZİ

Adrenal bezde üretilen steroid hormonların tümü ortak bir substrat olan kolesterolden sentezlenir. Steroid sentezinin ilk basamağı, kolesterolün mitokondri iç zarında bulunan sitokrom p450 enzimi ile bölünerek pregnenolonu oluşturması ile başlar (26). Steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) mitokondriyal dış membrandan iç mitokondriyal membrana kolesterol transferini sağlayarak steroidogenezin ilk ve hız sınırlayıcı adımını katalize eder (1).

2.2.1. ALDOSTERON SENTEZİ

Mineralokortikoid sentezi zona glomerulozada meydana gelir. Pregnanolon, hidroksil grubunun karbon 3'te bir keto grubuna dönüşerek 3 beta hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 enzimi ile progesterona dönüşür. Progesteron 21 hidroksilaz (CYP21A2) enzimi ile 11-deoksikortikosterona (11-DOC) dönüşür. 11 deoksikortikosteron aldosteron sentaz (CYP11B2) enzimi ile 11-beta hidroksilasyon, 18-hidroksilasyon ve 18-metil oksidasyonu ile 3 aşamalı olarak aldosterona dönüşür. Zona glomeruloza CYP11B2'ye sahip tek bölgedir ve aldosteron sentezi sadece burada gerçekleşir. Steroid substratlarını kortizol ve androjen sentezine yönlendiren enzim olan 17 alfa hidroksilaz ve 17,20-liyaz enzimi zona glomerulozada az bulunmaktadır. Anjiotensin-2 ve yüksek hücre dışı potasyum, hücre içi kalsiyumu artırarak aldosteron sentezini uyarır (1).

2.2.2.KORTİZOL SENTEZİ

Glukokortikosteroid sentezi ACTH kontrolü altında zona fasikülatada meydana gelir. Pregnanolon ve progesteron 17 alfa hidroksilaz (CYP17A1) enzimi ile 17-hidroksisteroidlere dönüşür. Ek olarak CYP17A1 enzimi 17-hidroksipregnanolonun C17-C20 bağını ve 17-hidroksiprogesteronu parçalayarak 19-karbonlu steroidlere dönüştürür. Minerakortikoid sentezi yolundakilere benzer olarak 17-hidroksisteroidler, 3-beta hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 ve CYP21A2 enzimi ile 11-deoksikortizole dönüştürülür. Son olarak 11-deoksikortizol 11-beta hidroksilaz enzimi ile kortizole dönüşür (1).

2.2.3.ANDROJEN SENTEZİ

Androjenlerin sentezi primer olarak zona retikülariste yapılır. Adrenokortikotropin hormon zona retikülariste steroidogenezin birincil uyarandır. Pregnanolondan dihidroepiandrostenedion (DHEA) sentezi ve progesterondan androstenedion sentezi için CYP17A1 kullanılır. CYP17A1 hem zona fasikularis hem de zona retikülariste bulunurken; 17, 20 liyaz reaksiyonu zona fasikulariste bulunmayan kofaktör sitokrom b5 (CYB5A) tarafından artırılmaktadır. Sulfotransferaz (SULT2A1), DHEA'yı adrenal androjen sentezinin düzenlenmesinde önemli bir rolü olan DHEA-S'a konjuge eder. Dihidroepiandrostenediondan 17-beta hidroksisteroid dehidrojenaz tip 5'in etkisiyle az miktarda testosteron sentezlenir (1).

2.3. ADRENAL BEZDE STEROİD SENTEZİNİN DÜZENLENMESİ

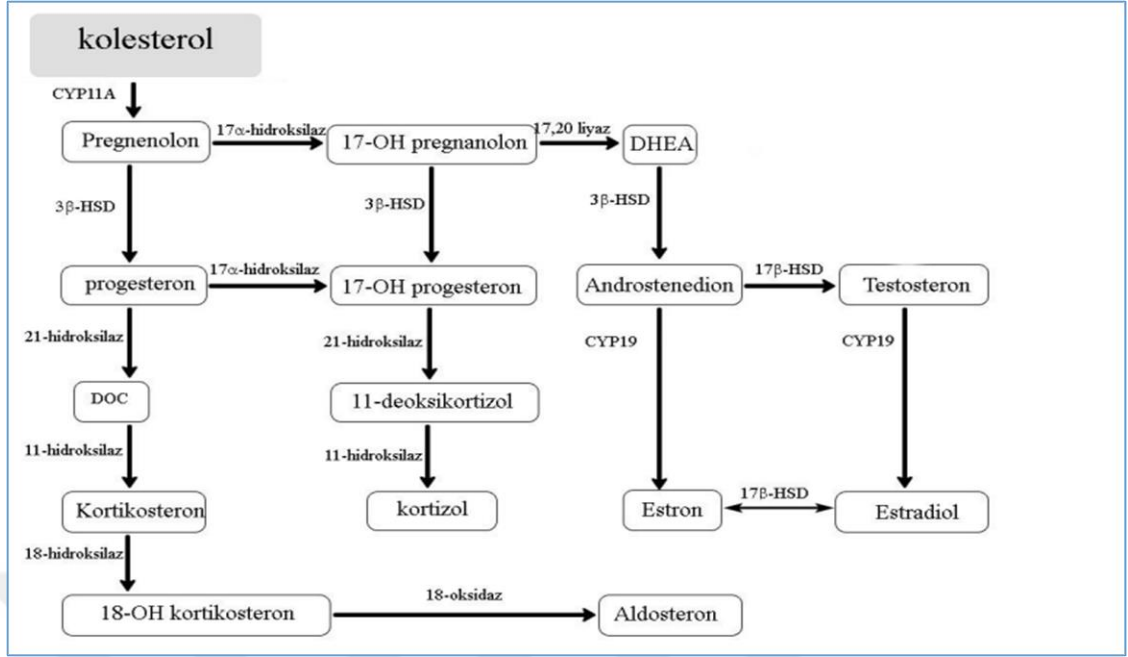
Steroid hormonlar büyük ölçüde adrenal korteksler ve gonadlar tarafından sentezlenen; biyokimyasal ve majör fizyolojik etkilerine göre sınıflandırılan büyük bir hormonal ürün ailesidir. Steroid hormonların bazıları yağ dokusu, böbrekler, karaciğer ve deri tarafından periferik olarak metabolize ve aktive edilir (27).

Adrenokortikotropin hormon, steroid hormonların düzenlenmesinde ve adrenal bezin gelişiminde esas düzenleyici prekürsördür. Adrenokotropin hormon ön hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinde kortikotropin uyarıcı hormon (CRH) tarafından salınan uyarıyı takiben ön hipofiz tarafından üretilir. Kortikotropin uyarıcı hormon, ACTH'nin epizodik sekresyonunu uyararak pulsatil

bir tarzda kortizol yanıtını belirler. Stres durumlarında hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen büyük ölçüde aktive olmaktadır. Kortizol, ACTH ve CRH sekresyonu üzerindeki negatif geri besleme yoluyla hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) ekseninin birincil negatif düzenleyicisidir. Adrenokortikotropin hormon adrenokortikal hücrelerin dış zarında yer alan spesifik G protein bağlı reseptörlere bağlanır. Reseptörlerle etkileşerek zona glomerulariste daha ağırlıklı olmak üzere, zona fasikularis ve zona retikulariste cAMP aktivasyonuna neden olur. Adrenokortikotropin hormon, sitoplazma ve mitokondri arasında steroid öncüllerinin hidrosilasyon ve indirgenme reaksiyonlarını tetikleyerek biyolojik aktif maddeleri oluşturur (8, 28).

Adrenokortikotropin hormon, cAMP aracılığıyla insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-2), fibroblast büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü sentezini teşvik ederek adrenal hücresel hipertrofiyi uyarır. Adrenokortikotropin hormon ve anjiotensin-2 çeşitli steroidojenik enzimleri ve kofaktörleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu uyarak steroidojenik doku miktarını belirler. Aynı zamanda STAR'ın ekspresyonunu artırarak ilk ve hız sınırlayıcı enzim olan sitokrom p450 enzimi için gerekli substrat olan kolesterolün iç mitokondriyal membrana taşınmasını artırır (29).

Anjiotensin II, G protein bağlı reseptör ailesinin bir üyesi olan anjiotensin tip 1 reseptörü (AT1R) aracılığıyla etki ederek aldosteron sentaz kodlayan genin ekspresyonunu uyarır. Anjiotensin II, fosfolipaz C aktivasyonu yoluyla hücre içi kalsiyum artışına neden olur. Diaçilgliserol ve inositol trifosfat üretimi içeren çoklu hücre içi sinyal yolunu aktive ederek aldosteron üretimini uyarır (30). Benzer şekilde hücre dışı artan potasyum seviyesi hücre zarındaki kalsiyum kanallarını aktive ederek hücre içi kalsiyumu artırır ve aldosteron üretimini uyarır (8).



Şekil 1: Steroidogenez Basamakları (31).

2.4. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Konjenital adrenal hiperplazi glukokortikoid, mineralokortikoid ve androjenlerin biyosentezindeki enzimatik kusurlara bağlı olarak ortaya çıkan, tek gen bozukluğundan kaynaklanan OR bir hastalıktır. Enzim eksiklikleri sonucu, ACTH seviyelerinden bağımsız olarak biyosentez yolundaki steroid ara ürünlerin birikmesine ve farklı klinik fenotiplerin oluşmasına neden olmaktadır. Mutasyonların ciddiyetine bağlı olarak tam fonksiyon kaybından kısmi enzim aktivitesine kadar değişen bir klinik spektrum oluşturmaktadır. Azalmış kortizol üretimi, negatif geri besleme yoluyla CRH ve ACTH üretiminin artmasına sebep olur ve adrenal korteksin hiperplazisine neden olur. 21 hidroksilaz eksikliği KAH vakalarının %90'ını oluşturmaktadır. Bunun dışında 11 beta hidroksilaz eksikliği, 17-alfa hidroksilaz eksikliği, 3-beta hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, P450 oksidoredüktaz eksikliği ve konjenital lipoid adrenal hiperplazi olmak üzere 6 klinik alt grubu mevcuttur (1, 5, 31).

İlk olarak 1865 yılında İtalyan bir patolog olan Luigi De Crecchio tarafından erkek bir vakanın adrenal krizden kaybedilmesi sonrası yapılan postmortem

otopside kadın iç anatomisine ve büyük adrenal bezlere sahip olduğunu göstermesiyle hastalık tanımlanmıştır (32).

21 hidroksilaz enzim eksikliği, 17-OH progesteron ve progesteron düzeylerinin artmasına neden olur ve kortizol biyosentezini bozar. Klasik KAH'ın tuz kaybettiren formunda enzimdeki tam fonksiyon kaybı; aldosteron üretimini azaltarak hiponatremiye, hipovolemiye, hiperpotasemiye, plazma renin seviyelerinin yükselmesine ve şoka yol açmaktadır. (3). Basit virilizan formu kız cinsiyette dış genital organların virilizasyonuna ve kuşkulu genitalyaya neden olur. Daha hafif olan nonklasik formu ise çoğunlukla asemptomatik olup ilerleyen yaşlarda erken psödopuberte, hirsutizm, oligomenore ve PKOS benzeri klinik tablo ile kendini gösterir (4).

11 beta hidroksilaz eksikliği KAH vakalarının %5-8'ini oluşturmaktadır. 11-beta hidroksilaz enzimi, kortizol biyosentezindeki son adım olan 11-deoksikortizolün kortizole dönüşümü ve 11-DOC'un kortikosterona dönüşümünü katalize eder. Dolayısıyla enzimdeki eksiklik kortizol salgısının azalmasına ve glukokortikoid öncüsü 11-deoksikortizol ve mineralokortikoid öncüsü 11-DOC'un birikmesine neden olur. Deoksikortikosteronun artmasına bağlı olarak hastalarda hipertansiyon görülür. Birikmiş öncüler androjen sentez yoluna yönlendirilerek hiperandrojenizme neden olur. Klinikte en sık olarak kızlarda dış genital organların şiddetli virilizasyonu ve her iki cinsiyette erken psödopuberteye neden olur (4).

17 alfa hidroksilaz eksikliği, tüm KAH vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturan nadir bir KAH formudur. 17-alfa hidroksilaz, pregnenolon ve progesteronun 17-alfa hidroksilasyonunu katalize eder. 17-hidroksipregnenolon'un DHEA'ya ve 17-hidroksi progesteronun androstenedion'a dönüşümüne neden olur. Mineralokortikoid öncülleri kortikosteron ve DOC birikerek ciddi hipokalemik hipertansiyona neden olur. 17,20 liyaz aktivitesinin kaybı seks steroidlerinin azalmasına, erkek yenidoğanlarda yetersiz virilizasyona ve primer amenoreye neden olur. Her iki cinsiyette de hipergonadotropik hipogonadizme bağlı olarak pubertal gelişimin gecikmesine neden olur (4).

2.5. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİNİN TİPLERİ

2.5.1. 21 HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNİN KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI

21 hidroksilaz eksikliği KAH vakalarının %90'ından fazlasını oluşturur (1). Bildirilen 21 hidroksilaz eksikliği insidansı, etnik/ırksal kökenler arasındaki farklılıklarla birlikte 1/5000-15.000 arasında değişmektedir (3). 21 hidroksilaz eksikliği klasik ve nonklasik KAH olarak ikiye ayrılmakta, klasik KAH'ın ise basit virilizan ve tuz kaybettiren olmak üzere iki klinik formu bulunmaktadır (31).

21 hidroksilaz eksikliği ile ilgili kromozom 6p21.3 üzerinde bulunan HLA bölgesinde CYP21A2 geninde 127 mutasyon rapor edilmiştir. Bu mutasyonlardan en yaygın görüleni CYP21A2 ve aynı kromozom üzerinde bulunan yüksek düzeyde homolog işlevsel olmayan CYP21A1P (pseudogen)'nin rekombinasyonudur. Bugüne kadar rapor edilen CYP21A2 mutasyonlarının çoğu, basit virilizasyon veya tuz kaybına neden olan klasik KAH ile ilişkilidir. Klasik tuz kaybettiren KAH hastalarında genellikle her iki alelde de tam fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar varken, basit virilizan KAH'lı hastalarda sıklıkla bir alelde tam fonksiyon kaybına neden olan mutasyon mevcuttur. Nonklasik KAH'lı olgular genellikle her alelde farklı CYP21A2 mutasyonları taşıyan bileşik heterozigotlardır (5). 21 hidroksilaz aktivitesini tamamen ortadan kaldıran delesyonlar, büyük gen dönüşümleri, anlamsız veya çerçeve kayma mutasyonları enzim aktivitesinde %100'e yakın kayıpla sonuçlanır ve tipik olarak tuz kaybettiren KAH'a neden olur. %1-2 kalıntı enzim aktivitesiyle sonuçlanan mutasyonlar, yeterli aldosteron üretimine izin verir ve basit virilizan KAH formlarına yol açar. Klasik olmayan 21 hidroksilaz eksikliği hastaları, enzim aktivitesinin %20-60'ını korur ve adrenal yetmezlik yaşamazlar (1).

Tuz kaybettiren KAH, tüm klasik KAH vakalarının %75'ini oluşturur ve en şiddetli klinik formudur. CYP21A2 genindeki mutasyonlar, 21 hidroksilaz enzimatik aktivitesinin neredeyse tamamını (<%1) kaybedecek kadar yaygın olduğunda ortaya çıkar. Bu durum sadece kortizolun değil, aldosteron sentezinin de ciddi bir şekilde bozulmasına yol açar. Düşük aldosteron seviyeleri tedavi

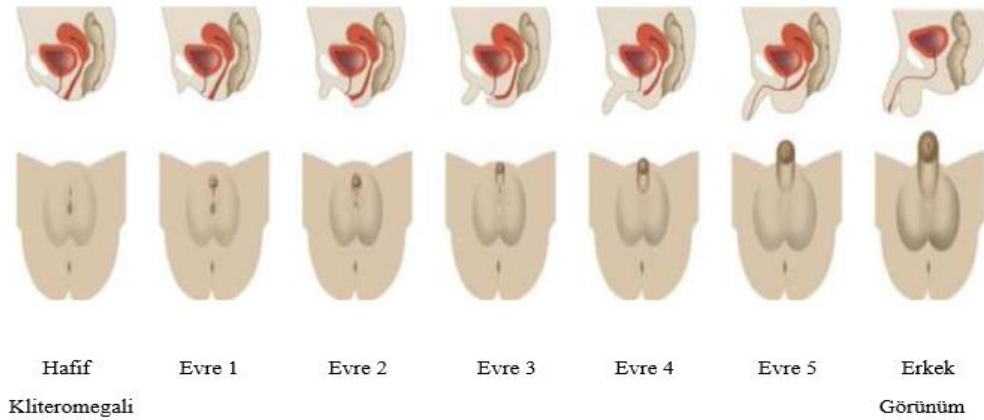
edilmezse hipovolemiye, hiponatremiye, hiperkalemiye, hiperreninemiye neden olur. Kız bebekler intrauterin yüksek androjen konsantrasyonlarına maruz kalması nedeniyle kuşkulu genitalya ile doğarlar. Karakteristik olarak kliteromegali, labial sineşi, ortak bir ürogenital sinüs ve hatta erkek üretrası ile doğabilirler. Prader evrelemesine göre beş evreden oluşan virilizasyon derecesi evre 4-5 olan bebekler yanlışlıkla erkek cinsiyette yetiştirebilirler. Erkek bebeklerde testosteronun ana kaynağı adrenal bezler olmadığından doğumda kuşkulu genitalyaları yoktur ancak skrotal hiperpigmentasyon ve genişlemiş fallus gibi minör bulgular olabilir. Erkek bebekler taburcu olduktan sonra ilk iki hafta içinde dehidratasyon, adrenal kriz ve buna bağlı ölümle karşımıza gelir (33).

Konjenital adrenal hiperplazide aldosteron eksikliği idrarla aşırı sodyum atılımı ve potasyum geri emiline neden olarak hiperkalemi, hiponatremi, hipovolemi ve hiperreninemiye neden olur. Kortizol eksikliği katekolaminlere zayıf yanıt ve antidiüretik hormonun artmasına neden olarak hiponatremik dehidratasyonu derinleştirir (34).

Özellikle travma, operasyon, enfeksiyon gibi fiziksel stres durumlarında daha fazla olmak üzere klasik KAH tanılı hastalar ömür boyu adrenal kriz açısından risk taşımaktadır. Adrenal krizlerin tipik klinik bulguları halsizlik, kusma, karın ağrısı, nöbet, hipotansiyon, ağır dehidratasyon, hipoglisemi ve mental durumdaki değişikliklerdir. Bu hastalarda adrenal krizlerin önlenmesi için fiziksel stres durumlarında mutlaka glukokortikoid dozları artırılmalıdır (35).

Basit virilizan KAH'ta CYP21A2 genindeki mutasyonlar 21 hidroksilaz enziminde %1-2'lik kalıntı enzim aktivitesine neden olmaktadır. Basit virilizan formu tüm klasik KAH vakalarının %25'ini oluşturmaktadır. Aldosteron sentezinin yeterli olması nedeni ile bu olgularda tuz kaybı gelişmemekte, ancak kortizol eksikliği ve androjen fazlalığına bağlı belirtiler ön planda bulunmaktadır. Tuz kaybettiren KAH'a benzer şekilde adrenal steroid prekürsörlerin birikmesi androjenlerin aşırı üretimine neden olur. Bu durum özellikle kızlarda çeşitli derecelerde kuşkulu genitalyaya neden olur. Tarama testleri yapılmayan erkek çocuklarda uzun süreli hiperandrojenizme bağlı bulguların ortaya çıkması geç olacağı için daha sonra tanı alırlar (36). Virilizasyonun derecesi enzim eksikliğinin

düzeyine ve androjen yüksekliğine bağlıdır. 21 hidroksilaz eksikliği olan bir fetüs cinsel farklılaşmanın yoğun olduğu gebeliğin 3. ayında aşırı androjenlere maruz kalır. Kız bebeklerde virilizasyon bulguları Prader evrelemesine göre değerlendirilir. Prader evre 1'den, labial kıvrımların tam bir füzyonu ve klitoris normal erkek cinsel organını andıran penil görünümü olan evre 5'e kadar sınıflandırılır (Şekil 2). Kızlarda rahim, fallop tüpleri ve overler dahil tüm iç genital organlar normaldir. 21 hidroksilaz eksikliği olan erkek çocuklar, tamamen normal dış genital organlara sahiptir. Yalnızca yüksek androjen seviyeleri nedeniyle çeşitli derecelerde hiperpigmentasyon gösterebilir. Tıbbi tedavi uygulanmayan hastalar erken psödupuberte ile progresif virilizasyon gösterir. Devam eden aşırı androjen üretimi hızlı somatik büyüme, epifizlerin erken kapanması ve sıklıkla erken puberte ile yetişkin dönemde boy kısalığı gösterirler (2, 37).



Şekil 2: Prader Evrelemesi (38).

Nonklasik KAH, 21 hidroksilaz enzim aktivitesinin %20-50 arasında korunduğu durumlarda karşımıza çıkar. Prenatal virilizasyon yoktur ancak etkilenen kız bebekler bazen hafif kliteromegalili genitalya ile doğabilirler. Hafif androjen yüksekliğinin belirti ve bulgularının şiddeti büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir ve etkilenen çoğu hasta asemptomatiktir. Çocuklarda en sık görülen bulgu erken pubertedir. Adolesan kızlar; hirsutizm, oligomenore, PKOS, akne ve anovulatuvar sikluslar ile karşımıza çıkmaktadır. Puberteden sonra teşhis edilen

erkek hastalar daha çok akne, boy kısalığı veya infertilite ile başvururlar. Nonklasik KAH'lı erkekler çoğunlukla aile taraması sırasında saptanırlar ve tamamen asemptomatiktirler (39, 40). Aldosteron sentezi ve sodyum dengesi önemli ölçüde bozulmaz, sadece stres koşullarında az miktarda anormallikler olabilir. Stres sırasında kortizol sentezi anlamlı ölçüde bozulmadığından adrenal yetmezlik meydana gelmemektedir (41).

Klasik 21 hidroksilaz eksikliği olan erkek ve kız bebekler doğumda ortalamadan daha uzun doğarlar. Dolaşımdaki seks steroidlerinin artan seviyeleri yaşamın erken dönemlerinde hızlandırılmış lineer büyümeyi ve kemik olgunlaşmasını teşvik eder. Bu durum erken epifiz kapanması ve nihai kısa boy ile sonuçlanmaktadır. Bu hastalarda yetersiz dozlarda hidrokortizon ile tedavi kemik olgunlaşmasının hızlanmasına ve büyüme potansiyelinin kaybına neden olan androjen fazlalığına neden olur. Öte yandan glukokortikoid fazlalığı büyüme hormonu sekresyonunu baskılayarak doğrudan kemik büyümesini azaltır. Hastalığın şiddeti, tanı yaşı, tedavi rejimi, erken puberte vb. faktör final erişkin boyunu etkiler (16, 42).

21 hidroksilaz eksikliği olan kadınların doğurganlık oranları hastalığın şiddeti ile ters orantılı olarak düşüktür. Hormonal faktörler arasında adrenal aşırı androjen üretiminin overde folikülojenezi inhibe edip normal gonadotropin salgılanmasını bozmaktadır. Foliküler fazda yükselen progesteron PKOS'a neden olmakta ve sperm penetrasyonunu bozmaktadır. Doğurganlığın bozulmasına katkıda bulunan hormonal olmayan faktörler arasında vajinal stenoz, azalmış klitoral hassasiyet, azalmış cinsel dürtü ve genital anomaliler yer almaktadır (43).

Bazı çalışmalarda KAH hastalarında yüksek IQ yüksekliği olduğu bildirilse de özellikle tuz kaybettiren formunda hiponatremik dehidratasyon ve şok tablosu sebebiyle kalıcı beyin hasarlanması meydana gelebilir (44). Tuz kaybettiren KAH olguları erken dönemlerde nörogelişimsel değerlendirmelere tabi tutulmalı ve erken müdahale programlarına alınmalıdır. Manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri ile yapılan çalışmalar KAH hastalarında beyaz cevher anormalliklerinin kontrol gruplarına göre daha sık olduğunu bildirmektedir (45).

Yapılan çalışmalarda, 21 hidroksilaz enzim eksikliğinin neden olduğu androjen fazlalığı olan kız çocuklarında; fiziksel saldırganlık eğilimlerinin ve maskülen davranışların daha yüksek olduğu, şefkatli olma ve bebelere ilginin ise etkilenmemiş kızlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (46). Başka bir çalışmada dişi KAH olgularının kamyon gibi erkek cinsiyete atfedilen oyuncaklarla oynamayı daha çok tercih ettiği ifade edilmiştir. Ayrıca evlenmeye ve çocuk bakımı üstlenmeye ilgilerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Hastaların çoğu heteroseksüel bir cinsel yönelim göstermekle birlikte homoseksüel ve biseksüel yönelim oranı genel popülasyona göre daha yüksektir (47).

21 hidroksilaz eksikliği olan prepubertal çocuklar ve adolesanlar, kendi yaşlarına göre anlamlı derecede yüksek obezite prevalansı, vücut kitle indeksleri (VKİ), artmış deri altı ve viseral yağ dokusuna sahiptir. Ayrıca KAH'lı adolesanlarda etkilenmemiş bireylere kıyasla daha yüksek leptin, açlık insülini, testosteron ve düşük insülin duyarlılığı ile daha yüksek kardiyometabolik hastalık riski ve metabolik sendrom oranları vardır (48). Tedavide kullanılan glukokortikoid de hiperinsülinemik duruma katkıda bulunmaktadır. Konjenital adrenal hiperplazili hastalar etkilenmemiş akranlarına göre daha erken yaşta adipozite reboundu gösterirler. KAH'lı gençlerle yapılan bir çalışmada daha erken olan adiposite yaşı ile yüksek bir VKİ skoru ve santral obezite arasında ilişki gösterilmiştir (49, 50).

21 hidroksilaz eksikliği olan hastalarda kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon sıklığında da artış mevcuttur. Özellikle fludrokortizon tedavisi alan hastalarda renin aktivitesinin baskılanmasına bağlı hipertansiyon olduğu gösterilmiştir. Obezite prevalansı ile kan basıncı arasında da anlamlı ilişki olabileceği düşünülmektedir (51).

Nonklasik KAH olguları hirsutizm, oligomenore, akne, insülin direnci, USG'de saptanan polikistik yapıda overler, erken pubarş gibi PKOS'a çok benzer bir fenotip gösterirler. İnsülin ve leptin adrenal bezde ve overlerde steroidogenezi uyarak menarş sonrası hastaların %76'sında PKOS'un gelişimine katkıda bulunmaktadır (17). Bu hastalar PKOS'a benzer şekilde insülin direnci, obezite, polikistik over morfolojisi, yüksek lüteinizan hormon/folikül stimulan hormon (LH/FSH) oranları gösterirken, daha yüksek 17-OH progesteron ve progesteron

düzeylerine sahiptir (33). Over disfonksiyonuna bağılı olarak progesteron ve androjenlerin adrenallerden sekresyonu, hipotalamo-hipofizer aksı bozarak gonodotropin uyaran hormon (GNRH) salınımına ve hiperandrojenizme katkı sağlayan LH hipersekresyonunu desteklemektedir (52).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı hastaların %18'inde TART bildirilmiştir. 21 hidroksilaz eksikliğinin tuz kaybettiren formunda ve yetersiz tedavi edilen hastalarda artmış ACTH yüksekliği nedeniyle görülme sıklığı daha fazladır. Ergenlikte ve erken yetişkinlikte artan LH seviyeleri tümör büyümesini uyardığı için genellikle adolesan yaşta tanı alır, ancak 3 yaşından itibaren testiste kitlelerin görüldüğü bildirilmiştir. Takip kolaylığı açısından adolesan dönemde erkek hastalara bazal testis USG taraması önerilmektedir. Genellikle benignidir, ağırlı değildir, iki taraflı ve testis hilumunun yakınında bulunurlar. Steroid tedavisine yanıt verirler ve tedavi ile tümör boyutları küçültülebilir. Ayırıcı tanıda sıklıkla leydig hücreli tümörlerle karışır. Ancak leydig hücreli tümörler genellikle ağrısız, tek taraflıdır ve kortikosteroid tedavisine yanıt vermez. Malign özellikleri olmamasına rağmen, seminifer tübülleri aşağı iterek ciddi testiküler hasara yol açar ve obstruktif azospermiye neden olabilirler. Tedavi edilmeyen TART'lar düşük testosteron üretimi ve infertiliteye neden olan distorsiyona neden olabilir. Tedaviye yanıt vermeyen tümörler kısmi ve tam orşiektomiye gidebilmektedir (18).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı hastalarda spontan gebelik ve doğurganlık oranları, enzimatik bozukluğun ciddiyeti ile ilişkilidir. En düşük doğum oranları tuz kaybettiren formunda, en yüksek doğum oranları ise nonklasik KAH formunda bildirilmiştir. Tuz kaybettiren formunda %0-10 gibi son derece düşük spontan gebelik oranları bildirilmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında klasik KAH'lı kadınlar cinsel olarak daha az aktif ve heteroseksüel ilişkilere girme oranı daha düşüktür. Gebe kalmayı isteyen grupta gebelik oranları tuz kaybettiren formda daha düşüktür. Konjenital adrenal hiperplazide tanımlanan kronik anovulasyon ve endometrial disfonksiyon üzerinde etkili en belirgin faktör adrenal androjen fazlalığıdır. Yüksek serum androjenlerinin aromatisasyonu sonucu üretilen östrojenin hipotalamik-pitüiter-gonadal aksını baskılayarak anovulasyona ve düzensiz menstrüel siklusa yol açtığı

gösterilmiştir. Doğurganlığın azalmasına katkıda bulunduğu öne sürülen bir diğer faktör ise adrenal progesteron üretiminin artmasıdır. Artan progesteron GNRH pulsasyonunu bozarak ovulasyonun inhibisyonuna ve servikal mukusu koyulaştırarak implantasyonun bozulmasına neden olur. Lüteinizan hormon hipersekresyonuna neden olabilen PKOS da overlerde androjen üretimini artırarak anovulasyon ve düzensiz mensesüel sikluslara neden olur (53).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı kadınlar idame glukortikoid tedavisi altındayken spontan gebe kalabilirler. Ancak çoğu hasta adrenal androjen ve progesteron sekresyonunun baskılanması için idame tedavisinden daha yüksek dozlarda glukokortikoid replasmanına ihtiyaç duymaktadır. Uygun glukokortikoid tedavisine rağmen gebe kalamayan hastalarda ovulasyonun gonadotropinlerle indüksiyonu, bilateral laparoskopik adrenalectomi, invitro fertilizasyon gebelik gibi diğer tedavi seçenekleri kullanılmaktadır (54).

Yaşamın ilk 2-3 haftasında adrenal krizle gelen hastaların acilen elektrolit düzeyleri, 17-OH progesteron, androstenedion, mineralokortikoid aktivitesi için plazma renin aktivitesi (PRA) ve progesteron istenmelidir. 17-OH progesteron sitokrom p450 enziminin ana substratı olduğundan dolayı 21 hidroksilaz eksikliğinde ölçülen temel metabolittir. Bebeklik döneminde 21 hidroksilaz eksikliği taraması için sabahın erken saatlerinde 17-OH progesteron düzeyi ölçülmelidir. 10 ng/ml üzerindeki 17-OH progesteron düzeyi tanısız olmakla birlikte klasik formda genellikle 100 ng/ml üzerindeki düzeyler görülmektedir. Basit virilizan hastalarda tuz kaybettiren forma göre daha düşük bazal 17-OH progesteron seviyeleri mevcuttur (32).

Kuşkulu genitelya ile başvuran hastalardan KAH şüphesi ile tanının doğrulanması için mutlaka periferik kandan kromozom analizi, serum 17-OH progesteron düzeyi ve pelvik USG taraması yapılmalıdır. Basit virilizan tipte de yüksek 17-OH progesteron düzeyleri mevcuttur, bu hastalarda serum elektrolitleri normal olmasına rağmen plazma renin aktivitesi yüksektir (5). Konjenital adrenal hiperplazide progesteron, 21-deoksikortizol, androstenedion ve daha az ölçüde testosteron da yükselmektedir. 17-OH progesteronun idrarda atılan formu olan pregnanetriol de tanı, tedavi etkinliği ve doz ayarlaması için kullanılabilir.

Prematüre adrenarş durumlarında hafif derecede DHEA-S görülür ancak 21 hidroksilaz enzim aktivitesinin çok iyi bir belirteci değildir. Tedavi altındaki hastalarda DHEA-S düzeyleri baskılanmaktadır (39).

Nonklasik olgularda ölçülen serum 17-OH progesteron düzeyleri normal olabilir. Bu hastalarda 0,25 mcg kosintropin ile ACTH uyarı testi yapılarak 0. ve 60. dakikada 17-OH progesteron, kortizol, 11-DOC, androstenedion düzeyleri ölçülür. Kortikotropin stimülasyon testi, sabah erken saatlerde alınan 17-OH progesteron tarama testinden daha duyarlı ve spesifiktir (29). Klasik ve nonklasik hastalarda birleşik heterozigot mutasyonu olanlar, nonklasik homozigot mutasyonu olan olgulara göre ACTH uyarı testi sonucu daha yüksek 17-OH progesteron düzeyleri göstermektedir (39).

Tuz kaybettiren formunda görülen bozulmuş aldosteron sentezi; yükselmiş PRA ve PRA'nın 24 saatlik üriner aldosterona oranı ile değerlendirilmektedir. Bazı virilizan tiplerde de yüksek ACTH ve 17-OH progesteron seviyeleri plazma renin aktivitesini yükseltmekte ve laboratuvar olarak tuz kaybettiren forma benzemektedir. Bu hastalarda kliniğin doğru değerlendirilmesi için PRA, sodyum düzeyi, serum ve idrar aldosteron düzeyleri birlikte değerlendirilmelidir (39).

Yenidoğan taraması postnatal 48-72. saatlerde Guthrie kâğıdı üzerine alınan kuru kan örneğinden 17-OH progesteron konsantrasyonu ölçülmesi ile yapılmaktadır. 17-OH progesteron düzeyleri doğumda yüksektir, doğumu takiben birkaç gün içerisinde hızla seviyesi düşmektedir. Konjenital adrenal hiperplaziden etkilenen bebeklerde 17-OH progesteron seviyesi zamanla artar. Prematür, stres altında ve hasta yenidoğanlarda steroidojenik enzimlerde fonksiyon bozukluğundan dolayı 17-OH progesteron yanlış yüksek çıkmaktadır (32). Gebelik haftası ne kadar düşükse 17-OH progesteron yanlış yüksek sonuçlar vermektedir. Yenidoğan taramasında teşhisin yanlış olmaması adına ilk 2 gün topuk kanı alınması önerilmez. Kan örnekleri sirkadiyen ritm sebebiyle sabahın erken saatlerinde alınmalıdır. Örnek toplama yaşı, doğum ağırlığı, komorbidite durumu, gebelik haftası gibi birçok faktörden etkilenebileceği için mümkünse 1-2 hafta içinde tekrar numunelerinin alınması önerilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzeybatı bölgesinde yapılan bir çalışmada tanı alan 164 KAH hastanın %25'inin ikinci

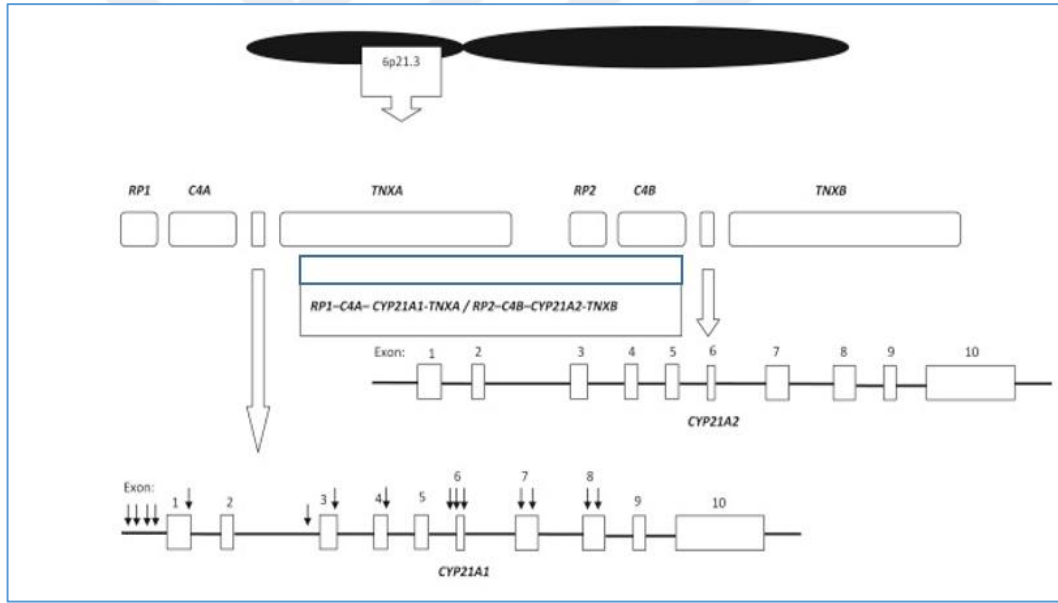
tarama testiyle tanı aldığı gösterilmiştir. 2. tarama testinde tanı alan hastaların %39'u tuz kaybettiren, %61'i basit virilizan KAH olarak kategorize edilmiştir. Özellikle tarama testi sayesinde erken tanı alan bebeklerde daha az hiponatremi, daha kısa hastanede kalış süresi, daha az mortalite ve morbidite riski vardır. Tarama testi, kuşku genitalyanın görülmediği erkeklerde ciddi tuz kaybına bağlı mortalitenin önüne geçilmesini sağlar. Basit virilizan formunda erken adrenarş gelişiminin önlenmesine katkı sağlar (21, 55).

2017 yılında Türkiye Halk Sağlığı tarafından dört şehirde yapılan pilot tarama programında KAH insidansı 1:7787 oranında tahmin edilmiştir. Klasik KAH prevalansı çoğu popülasyonda 1:14.000- 1:18.000 arası değişmekle birlikte bu çalışmada oran daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya katılan yenidoğan sayısının az olması ve katılan pilot bölgelerde akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle ülke çapında yapılan yenidoğan tarama programı oluşturulmuştur. Akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkemizde bu popülasyonda CYP21A2 geninde bialelik homozigot mutasyonlar ve her iki alelde farklı mutasyonları barındıran birleşik heterozigot insidansı yüksek olarak saptanmıştır. Yapılan taramada tuz kaybettiren formunda; birinci aşama testte neredeyse tüm vakalarda önemli ölçüde yüksek (>90 ng/ml) 17-OH progesteron konsantrasyonları görülmüştür. Bu hastalarda tuz kaybına bağlı mortaliteyi azaltmak için ikinci aşamayı beklemeden erken kontrole çağırılması önerilmiştir. Bu çalışmada immünoassay yöntemlerinin yanlış pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle LC-MS ikinci basamak test olarak önerilmiştir. Bu metot ile farklı hormonların (17-OHP, kortizol, 21-deoksikortizol) eş zamanlı ölçümünü mümkün kılmaktadır (19, 20, 56).

2018 yılında genişletilmiş tarama programına 14 farklı ilden 241.083 yenidoğan dahil edilmiştir. İlk aşamada, yaşamın 3-5. günlerinde alınan kuru kan örneğinden 17-OH progesteron düzeyleri ölçülmüştür. Başlangıç taraması pozitif olan vakalara, 17-OH progesteron, 21-deoksikortizol, kortizol, 11-deoksikortizol ve androstenedionu ölçen ikinci aşama test yapılmıştır. 16 olguya klasik 21-hidroksilaz eksikliği ve dört olguya 11 beta hidroksilaz eksikliği tanısı konulmuştur. Yenidoğan taramasında tuz kaybına neden olan KAH vakası atlanmamıştır. Taranan popülasyonda klasik 21 hidroksilaz eksikliği ve 11 beta hidroksilaz eksikliği görülme sıklığı sırasıyla 1:15.067 ve 1:60.270 olarak saptanmıştır (57).

2.5.2. 21 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNİN GENETİK BULGULARI

21 hidroksilaz eksikliği CYP21A2 genindeki mutasyonlardan oluşan OR bir hastalıktır ve KAH'nın %90-95 sıklıkta en çok görülen formudur. CYP21A2 bir sitokrom P450 tip 2 enzimi olan 21 hidroksilazı kodlar. CYP21A2 geni homolog pseudogen olan CYP21A1P'nin yakınında 6p21.3 kromozomu üzerinde majör histokompatibilite kompleksi (MHC) 3 bölgesinde bulunmaktadır. CYP21A2 ve CYP21A1P kompleman 4'ü kodlayan C4A ve C4B genleri ile tekrarlar halinde dizilir. Serin-treonin nükleer protein kinaz 1 (RP1) ve tenascini kodlayan TNXA (tenascin A) ve TNXB (tenascin B) de bu bölgeye eşlenmektedir. RCP1-C4A-CYP21-TNX kompleksi RCCX adı verilen bir birim oluşturmakta ve birbirinin tekrarı halinde dizilmektedir. Çoğu alelde birinde CYP21A1 diğeri CYP21A1P bulunan çift modüler RCCX birimi bulunmaktadır (3).



Şekil 3: CYP21A2 ve CYP21A1P Genlerinin Dizilimi (58).

CYP21A2 ile CYP21A1P arasında yüksek derecede homoloji bulunması ve birbirine çok yakın konumda olmaları sebebiyle crossing-over meydana gelmektedir. 21 hidroksilaz eksikliğine neden olan mutasyonların yaklaşık %70'i psödogende var olan mutasyonların aktif CYP21A2 genine konversiyonu ile olmaktadır. Psödogende oluşan delesyon sonrasında da inaktif olan

CYP21A1P'den aktif gene konversiyon olabilmektedir. %25-30'unda mayoz bölünme sırasında yanlış hizalama işlevsiz kimerik CYP21A2/CYP21A1P geni üreten büyük delesyonlara neden olmaktadır. Her biri CYP21A2 mutasyonlarını barındıran dokuz farklı kimera tanımlanmıştır. CYP21A2 geninde inaktivasyonun % 1-2'sini de novo mutasyonlar oluşturur (59). CYP21A2'deki mutasyonların %95'den fazlasını büyük gen delesyonları (%20), intron 2 splice bölgesindeki IVS2-13 A,C>G (%20-25), büyük gen konversiyonları (%10), ekzon 6 küme mutasyonu, p.172L, p.P30L, ekzon3'te 8bp delesyonu; Q318X, P453S, R369W gibi nokta mutasyonları oluşturmaktadır (7).

CYP21A2 geninde 230 varyant mutasyon tanımlanmış olup mineralokortikoid ve glukortikoid eksikliğinin derecesi ile mutasyonlar arasında güçlü bir genetik ilişki bulunmaktadır (34). Mutasyon tipi hastalığın şiddetini belirlemekte olup, tuz kaybettiren formunda %100, basit virilizanda %95 ve nonklasikte %70 genotip-fenotip uyumu mevcuttur. Konjenital adrenal hiperplazide birleşik heterozigot mutasyonların oranı %65-75 oranında bulunup hastanın fenotipi daha az şiddetli mutasyona uğramış alel ile iyi bir korelasyon gösterir. Enzim aktivitesini tamamen ortadan kaldıran delesyonlar veya anlamsız mutasyonlar çoğunlukla tuz kaybettiren ile ilişkilidir. Yanlış anlamlı mutasyonlarda %1-2 normal aktiviteye sahip enzim aktivitesi olduğundan basit virilizan KAH olarak kendini göstermektedir. İki farklı CYP21A2 mutasyonu içeren bileşik heterozigot olgular, çoğunlukla gen kusurlarının daha az ciddi olanı ile uyumlu bir fenotipe sahiptir (8). Genel olarak gen delesyonları, ekzon 3'teki 8-bp'lik delesyon, ekzon 6 mutasyon kümesi ve ekzon 8'deki R356W tuz kaybettiren tipi ile ilişkilidir. IVS2A/C>G mutasyonu hem tuz kaybettiren hem de basit virilizan formda bulunabilir. I172N mutasyonu basit virilizan KAH ile ilişkilidir. P30L ve V281L mutasyonu nonklasik formunda yaygın olarak görülmektedir (4).

IVS-2, dünyada farklı ırklarda yüksek insidanslara sahip klasik KAH'ın en sık görülen mutasyonudur (9). IVS-2 mutasyonunun % 80'i enzim aktivitesinde tam kayıpla sonuçlanır ve ağır virilizasyonla seyreden tuz kaybettiren formu oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu mutasyonu taşıyan %20 olgunun basit virilizan ile uyumlu kliniğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu klinik varyasyonların altında yatan mekanizma bilinmemekle birlikte kırılan proteinlerin fonksiyon

farklılığından ve proteinlerin yapısında kişiye özgü farklılıklardan meydana gelebileceği düşünülmektedir (10). Genel olarak intronik ekleme varyantı, alıcı ve verici bölgenin bozulmasına neden olarak bütün bir intronun veya bir kısmının tutulmasını indüklemektedir. IVS2A/C>G; CYP21A2 genindeki en yaygın ekleme varyantıdır. Intron 2’de nükleotid 656’daki bir A veya C bazının G’ ye konversiyonu sonucu meydana gelen anormal bağlantı yeridir. Bu mutasyon intronda ve okuma çerçevesinde erken kayma ile sonuçlanmaktadır. IVS-2 varyantı tipik olarak tuz kaybettiren formu ile ilişkilidir, nadiren basit virilizan ve non- klasik formda da karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu varyant basit virilizan ve nonklasik fenotiplerinde; homozigot mutasyonlarda bile daha az şiddetli klinik tablo ortaya çıkarmaktadır (60). Ekzon 4’te I172N mutasyonu ise genel olarak 21 hidroksilaz aktivitesinde %2’lik kalıntı aktiviteye neden olarak basit virilizan forma neden olmaktadır. Bununla birlikte basit virilizan formun bir alelde I172N, diğerinde ciddi bir mutasyon taşıyan hastaların %76’sında meydana geldiği, bu hastaların %23’ünde ise tuz kaybettiren kliniği olduğu gösterilmiştir. Buradaki genotip-fenotip farklılığının transkripsiyonel düzenlemede, protein translasyonundaki varyasyonlardan kaynaklanmakta olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde P30L ve V281L mutasyonu nonklasik KAH formuyla ilişkilendirilmesine rağmen, P30L mutasyonu taşıyan hastaların %30’u; V281L mutasyonu taşıyan hastaların %20’sinin klasik KAH’a sebep olduğu gösterilmiştir (10). Q318X mutasyonunda ekzon 8’de 318. aminoasit pozisyonunda glutamini kodlayan CAG, işlevsiz bir kodon olan TAG’ye dönüşeceği için protein sentezinin erken sonlanmasına neden olur. Bu mutasyon enzim aktivitesinin %0’a inmesine neden olarak tuz kaybettiren tipe neden olmaktadır (61).

Nonklasik KAH tanımlı hastaların % 50-75’inde biri klasik diğeri nonklasik genin birleşimi ile birleşik heterozigot, % 25-50’sinde her iki alel için homozigot veya tek bir alelde heterozigot mutasyon mevcuttur (62). Ekzon 1’deki p.P30L ve ekzon 7’deki p.V281L mutasyonu hastalığın bu formu ile ilişkilidir. P30L mutasyonu taşıyanlar, daha yaygın olarak görülen V281L mutasyonu taşıyan hastalardan daha şiddetli androjen fazlalığı belirtilerine sahip olma eğilimindedir. P453S, R339H, R369W ve I230T nonklasik KAH ilişkili diğer mutasyonlardır (63).

21 hidroksilaz eksikliği hastalarının çoğu birleşik heterozigot mutasyona sahiptir. Klasik formların şiddetli fenotiplerinde iki ciddi patojenik varyant mevcuttur. Nonklasik hastalarda iki hafif patojenik varyant veya bir hafif ve bir daha şiddetli patojenik varyant bulunabilmektedir. Bu hastalarda ciddi patojenik varyant olmasına rağmen hafif varyant; enzim aktivitesinin %50'sine kadar normal olmasına izin vermektedir. Biri hafif diğeri şiddetli patojenik varyant taşıyan grupta; iki hafif patojenik varyant taşıyan gruba göre daha yoğun hiperandrojenizm ve hirsutizm kliniği mevcuttur. İlk grupta hem bazal hem de ACTH uyarı testinden sonra daha yüksek 17-OH progesteron seviyeleri olduğu bildirilmiştir (61).

Tablo 1: CYP21 Geninde Fenotip-Genotip Dağılımı (11).

FENOTİP	TK	TK-BV	BV	NKAH
ENZİM AKTİVASYONU	%0-1	<%1	% 1-2	% 20-50
MUTASYON	Büyük Delesyon	IVS-2	PI172N	P30L
	8bp delesyonu		I177T	V281L
	Ekzon 6 Kümesi			P453S
	Q318X			R339H
	R356W			I230T
	F306T			R369W

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi)

Son yıllarda KAH genotipi hakkında daha fazla bilgi edinilmeye başlanmıştır. Şüpheli ve klinik olarak tanısı konulmuş hastalarda mutlaka genotipleme yapılmalı ve patojenik varyantın her iki aleli etkileme durumunun anlaşılması için her iki ebeveynin gen analizi ile doğrulanmalıdır. Ancak KAH tanılı hastalarda %1-2 oranında de novo mutasyon olabileceği unutulmamalıdır.

CYP21A2'nin moleküler analizi tanının doğrulanması, prenatal tedavi, genetik danışmanlık ve prognozları tahmin etmede yarar sağlamaktadır (11, 61).

2.5.3. 21 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNİN TEDAVİSİ

Konjenital adrenal hiperplazide medikal tedavinin amacı adrenal androjenleri baskılayarak ilerleyici virilizasyonun önüne geçmek, büyümeyi bozmadan normal pubertal gelişimi sağlamak, infertiliteyi ve cinsel işlev bozukluklarını önlemek, adrenal krizlere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Bu hedeflere ulaşmak için fizyolojik kortizol sekresyonunun (6 mg/m²/gün) üzerinde olacak şekilde 10-15 mg/m²/gün hidrokortizon 2-3 doza bölünerek kullanılır. Prednizon veya deksametazon gibi uzun etkili kortikosteroidler lineer büyümeyi baskıladıkları için prepubertal dönemde genelde tercih edilmez (37).

Klasik KAH tanılı hastalar ateşli hastalık, ameliyat, travma gibi stres durumlarında fiziksel strese yanıt olarak yeterli kortizol üretemeyeceklerinden daha yüksek hidrokortizon dozları kullanması gerekmektedir. Stres durumlarında hidrokortizon dozu günlük 2 veya 3 katına çıkarılmalıdır. Oral alım mümkün olmadığı durumlarda intramusküler, subkutan ve intravenöz hidrokortizon tedavisi önerilmektedir. Ameliyat ve doğum gibi acil durumlar için parenteral hidrokortizon stres dozu olarak 50-100 mg/m² (maksimum 100 mg) uygulanmaktadır, sonrasında doz kademeli olarak ameliyat öncesi miktara indirilmektedir. Nonklasik hastalarda kronik glukokortikoid uygulamasıyla hipoadrenal olmadıkları sürece stres durumlarında doz artırımı yapılması gerekmemektedir (5, 37).

Tedavinin etkinliğine testosteron, androstenedion ve 17- hidroksi progesteron seviyeleri izlenerek karar verilmektedir. Yıllık kemik yaşı tayini ve lineer büyüme dikkatli izlenmeli, boy kısalığı ve büyüme hızı açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavide kullanılan glukokortikoidler; osteoblast aktivitesini baskılayıp, osteoklastlar tarafından yapılan kemik rezorbsiyonunu artırarak kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olmaktadır. Uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan hastalara belli aralıklarla kemik dansitometre (DEXA) taraması yapılmalı ve D vitamini yeterliliği açısından değerlendirilmelidir (5).

Nonklasik KAH'lı hastalar androjen fazlalığının belirti ve bulgularını gösterdiklerinde tedavi önerilmektedir. İleri kemik yaşının eşlik ettiği erken pubarş tablolarında ve infertil hastalarda kalıcı anovulasyon riskini azaltmak için başlangıçta glukokortikoid tedavisi yeterli olabilir. Nonklasik KAH'lı erkekler glukokortikoid tedavisi ile daha iyi sperm sayısı ve fertilite elde edebilmektedir. Oligomenore, akne, hirsutizm gibi sekonder PKOS geliştiren kız hastalarda oral kontraseptifler tedaviye eklenmelidir. Hirsutizm tedavisinde anti-androjenlerin hidrokortizonlara göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (5, 39).

Konjenital adrenal hiperplazide adrenal androjenlere uzun süre maruz kalınması hipotalamus- hipofiz-gonadal eksenin erken olgunlaşmasına neden olur. Özellikle kemik yaşı belirgin şekilde ileri olan hastalarda yeterli tedavi ile androjen seviyesinde ani düşme hipofiz tarafından gonadotropinlerin salınmasını tetikleyerek santral erken puberteye neden olmaktadır. Santral erken pubertede GNRH analogları tedaviye eklenerek hipofiz gonadotropinleri ve gonadal seks steroidlerinin üretimi baskılanır. Tedavinin diğer amacı ise erken epifiz kapanmasına karşı boy kısalığını önlemektir (39).

Mineralokortikoidler esas olarak tuz kaybettiren formunda yenidoğan döneminde tanı anında normal aralıkta PRA elde etmek için kullanılmaktadır. Mineralokortikoid dozu vücut yüzey alanından bağımsızdır, ancak yenidoğan döneminde mineralokortikoid direncinden dolayı daha yüksek dozlarda (150-300 mcg/gün) kullanılmaktadır. Çocuk büyüdükçe günde 100 mcg/gün maksimum doz yeterlidir, ergenlerde 50-100 mcg/gün doza kadar düşülmektedir. Ayrıca sadece anne sütü ile beslenen hastalarda tuz alım azlığı ve rölatif psödohipoaldosteronizmden dolayı sodyum takviyesi alması gerekmektedir. Bu dönemde fludrokortizonun yanına sodyum replasmanı yapılmazsa serum sodyumunda düzelme olmaz. İlk 6-8 haftada adrenal krize karşı hastalar haftada 1-2 kez kontrole çağrılmalıdır. Serum elektrolitleri, kan basıncı, insülin direnci ve kardiyovasküler kontrol için hastalar yaşamın ilk yılında 2-3 ayda bir biyokimyasal ölçümler, büyüme hızı, ağırlık, kan basıncı açısından izlenmelidir. Fazla baskılanmış PRA, hipertansiyon ve taşikardi mineralokortikoid aşırı tedavinin belirtileridir. Basit virilizan formlarda da rölatif aldosteron yetmezliği olduğu için erken dönemlerde mineralokortikoid replasmanı önerilmektedir (32, 34).

Kuşkulu genitalyası olan hastalarda düzeltici genital cerrahiler de tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kuşkulu genitalyası olan dişiler için genellikle yaşamın ilk yılında yapılan genitoplasti; vajinal girişin açılması, üretral meatusun perineye yaklaştırılması ve kliteromegalinin küçültülmesinden oluşmaktadır (5). Vajinal girişimler ve vajinal dilatasyon işlemleri ergenlik döneminde yapılabilmekte, vajinal onarımlar ise cinsel olarak aktif dönemde yapılabilmektedir. 1 yaş ile ergenlik dönemi arasında zorunlu olmadıkça cerrahi girişim önerilmemektedir. Sıklıkla genetik cinsiyet yönünde gerçekleştiren bu operasyonların karar verme sürecinde çocuk endokrinolojisi, çocuk cerrahisi, çocuk ürolojisi, çocuk psikiyatrisi vb multidisipliner bir uzman ekibi yer almaktadır. Genellikle prepubertal erken dönemde klitoroplasti, labioplasti ve vajinoplasti cerrahileri uygulanmaktadır. 46 XX, virilize dişi hastalarda operasyonlar idrar kaçırma, tekrarlayan vajinal stenozlar ve klitoral ağrı gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. 46 XY erkek cinsiyetli hastaların cerrahi düzeltici operasyonları daha karmaşıktır ve bu hastalarda üretral darlık, meatal stenoz, üretrokutanöz fistül gibi komplikasyonlar gelişmektedir (32).

Glukokortikoidlerle standart medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda alternatif olarak cerrahi adrenalektomi önerilmektedir. Medikal tedavide yetersizlik ve tedaviye uyumsuzluk lineer büyümenin gerilemesine ve virilizasyonun artmasına neden olmaktadır. Özellikle ciddi şekilde etkilenen kadın hastalarda aşırı androjen salgılayan adrenal bezlerden ziyade düşük doz glukokortikoid ve mineralokortikoidlerle daha iyi yönetilebilir. Adrenalektomi ile iyatrojenik olarak adrenal yetmezlik riski mevcut olduğundan hala uygulanması tartışmalıdır (39).

CYP21 genini kodlayan adenoviral vektörlerle yapılan hayvan çalışmalarında gen transferlerinin; adrenal bezde 21 hidroksilaz enzim ekspresyonunu, gen kusurunu, adrenal medulla-korteks anormalliklerini düzelttiği gözlenmiştir. Hayvan modellerine uygulanan gen transferleri adrenal sistemin gelişimi ve işleyişi ile yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine aracı olmuştur. Uzun vadeli entegrasyona izin veren vektörlerin geliştirilmesi ile gen tedavisi ilerde bu hastaların yönetiminde bir seçenek haline gelebilir (64).

2.5.4. 21 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNDE PRENATAL TANI VE TEDAVİ

Konjenital adrenal hiperplaziden etkilenen fetüslerin tanısı için ilk olarak 1965 yılında amniyotik sıvı örneklemeinden ketosteroid ve pregnanetriol seviyeleri ölçümü yapılmıştır. Hormonal tanı günümüzde moleküler tanı mevcut olmadığına kullanılmakla birlikte hormonal tanı için artık amniyon sıvısı 17-OH progesteron ölçümü yapılmaktadır. Genetik tanıdaki son gelişmelerle birlikte gebeliğin 12-13. haftalarında amniyosentezle elde edilen fetal DNA'da CYP21A2 geni moleküler analizi yapılmaktadır. Moleküler genotipleme için amniyosentez yerine gebeliğin 8-9. haftalarında koryon villüs örnekleme de tercih edilebilmektedir. Bununla birlikte prenatal tanı alan hastaların küçük bir kısmında alel kaybı olabilir ya da mutasyonlar saptanamayabilir (14).

Prenatal tanı alanlarda doğuma kadar sadece dişilerin tedavi edilmesi amaçlanır. Klasik KAH'lı dişiler inutero aşırı androjen üretimi nedeniyle kuşku genitalya ile doğarlar. Bu hastaların prenatal tanı ve tedavisinin başlanması genital organların virilizasyonunu azalttığı ve daha sonra düzeltici operasyon ihtiyacı ve cinsel işlevde bozulmanın azaldığı gösterilmiştir. Ancak doğum öncesi tedavi ile adrenal kriz riski ortadan kalkmaz, doğum sonrası rutin ve dikkatli takibin devam etmesi gerekir (15, 65).

Prenatal tedavide adrenal androjen sekresyonu başlamadan önce gebeliğin 8-9. haftasında deksametazon tedavisi başlanır. Deksametazon tedavisi yarılanma ömrü uzundur ve ACTH sekresyonunu baskılar. Deksametazon tedavisi 20 mg/m2/gün üç doza bölünmüş olarak başlanır. Fetüsün karyotipi erkek ya da etkilenmemiş bir dişi olduğu DNA analizinde saptanırsa tedavi kesilir, aksi takdirde tedavi terme kadar devam etmektedir. Hamilelik boyunca annenin hemoglobin A1c, kan basıncı, glukozüri, kilo ve ödem bulguları takip edilmelidir (65).

Deksametazon tedavisinin etkinliği, 2. ve 3. trimesterde maternal östradiolün baskılanması ile değerlendirilir. Tedavi edilen gebelerde amniyotik sıvıda 17-OH progesteron, androstenedion ve testosteron seviyeleri azalmaktadır (66).

2014 yılında Avrupa Pediatrik Endokrin Derneği tarafından, prenatal tanı ve tedavi için;

-Kardeşleri veya birinci derece akrabaları arasında KAH'a spesifik mutasyonlar bulunması veya proband ile aynı babaya sahip olmak

-Tedavinin annenin son adet tarihinden sonra, 9. haftadan daha önce başlamış olması, tedaviye uyumun yüksek olması ve küretajın düşünülmemesi endikasyonları konusunda uzlaşısı yapılmıştır (15).

2.5.5. 11 BETA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ

11 beta hidroksilaz eksikliği %6-8 sıklıkta görülen konjenital adrenal hiperplazinin 21 hidroksilaz eksikliğinden sonra en yaygın ikinci alt tipidir. Nadir görülen bu formun insidansı 1/100.000-200.000 olup OR kalıtım gösterir. Akraba evliliğinin görüldüğü Kuzey Afrika (Faslı Yahudiler) ve Ortadoğu'da görülme sıklığı yüksektir.

İnsanlarda %90'dan fazla homoloji gösteren 11 beta hidroksilaz (CYP11B1) ve aldosteron sentetaz (CYP11B2) olarak adlandırılan 2 izoenzim bulunmaktadır. Zona glomerulozada CYP11B2, DOC'yi kortikosterona dönüştürür ve aldosteron üretimi için gerekli sonraki adımlarda 18-hidroksilaz ve 18-oksidaz olarak işlev görür. 11 beta hidroksilaz enzimi; adrenal korteksin zona fasikülatasında 11-deoksikortizolün kortizole, 11-DOC'un kortikosterona dönüşümünü sağlar. Bu enzimin eksikliği düşük kortizole sekonder ACTH üretiminde artışa neden olur. Enzim eksikliğinden dolayı yüksek seviyelerdeki 11-deoksikortizol ve 11-DOC, androjen sentez yolağına kayarak androstenedion üretiminde artışa neden olur. Güçlü mineralokortikoid aktiviteye sahip 11-DOC' un birikmesi düşük reninle seyreden hipertansiyona ve hipokalemiye neden olmaktadır (67, 68). 11 beta hidroksilaz enziminin ekspresyonu ACTH ile cAMP üzerinden kontrol edilirken, CYPB11B2'nin ekspresyonu; renin, anjiotensin ve potasyum seviyeleri ile düzenlenir (69).

11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı dişiler dış genital organları belirgin virilize doğarlar. 46 XX dişilerde şiddetli virilizasyonun 21 hidroksilaz eksikliğinin

klasik tiplerine göre daha yaygın olduğu, bu hastaların %70'inin başvuru sırasında Prader evre 4-5 olduğu gösterilmiştir. Dış genitalerin anormal virilizasyonuna rağmen iç genital organlar normaldir. Her iki cinsiyette de doğum sonrası hiperandrojenizm bulguları belirgindir. Hiperandrojenizme bağlı hızlı somatik büyüme, kemik yaşında hızlı ilerleme, erken puberte ve nihai boy kısalığı gelişmektedir. 21 hidroksilaz eksikliğinden farklı olarak mineralokortikoid aktiviteye sahip steroid prekürsörlerinin birikmesi ile hipertansiyona neden olur. Hipertansiyonun virilizasyon derecesi ile ilişkisi yoktur. Ciddi derecede virilize olan dişiler normotansif olabilirken, hafif virilize olanlarda şiddetli hipertansiyon görülebilir. Kan basıncı yüksekliği hafif-orta düzeyde seyretse de, hastaların çok az bir kısmında sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomyopati, retinal ven tıkanıklığı ve serebrovasküler olaylar görülmektedir. Bazı hafif formlarında hipertansiyon görülmez; sadece hafif virilizasyon, akne, hirsutizm, adet düzensizliği veya erken puberte ile karakterize klinikle karşımıza çıkarlar (70). Hastaların biyokimyasal parametrelerinde DOC ve 11-DOC seviyelerinde artış, kortizol ve aldosteronda düşme görülür. 11-deoksikortikosteron; 11 beta hidroksilaz eksikliğinin teşhisi için en önemli biyokimyasal belirteçtir. Kortizol seviyelerinin düşmesine sekonder ACTH yükselir. Artan mineralokortikoid aktiviteye sahip steroidler renin sekresyonunun baskılanmasına neden olur. Aldosteron düşük renin ve potasyum seviyelerine sekonder olarak düşüktür. Hastalarda orta derecede yüksek androstenedion, testosteron ve 17-OH progesteron seviyeleri görülmektedir (12, 68).

21 hidroksilaz eksikliğine benzer şekilde tedavide glukokortikoidler kullanılmaktadır. Tedavinin amacı; adrenal androjenlerin ve aşırı glukokortikoid üretimini baskılamak, virilizasyonu önlemek, normal büyümeyi sağlamak ve doğurganlığı korumaktır. Glukokortikoid tedavisi DOC sekresyonunu azaltarak zona glomerulozada ayrı bir 11 beta/18 alfa hidroksilasyon yoluyla plazma renin ve aldosteron üretimini artırır. Ayrıca natriürez ve diürezi tetikleyerek plazma hacmi ve kan basıncının optimize edilmesini sağlar. Serum 11-DOC seviyesinin normale gelmesi yeterli hormonal tedavinin göstergesidir. Tipik olarak glukokortikoid tedavi olarak oral hidrokortizon 10-15 mg/m²/gün olarak kullanılmaktadır. Hipertansiyon glukortikoid tedavisiyle genellikle düzelmekle birlikte bazı

hastalarda antihipertansif ihtiyacı olabilmektedir. Bu hastalara antihipertansif olarak potasyum tutucu spironolakton, kalsiyum kanal blokeri ve amilorid kullanılabilir. Anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin renin-anjiotensin-aldosteron sistemini baskıladığından dolayı kullanımı önerilmemektedir (12). Nonklasik 11 beta hidroksilaz eksikliği olan hastalarda hipertansiyonun yaygın olmadığı öne sürülse de bazı hastalarda antihipertansif ihtiyacı olacak kadar kan basıncı yüksekliği bildirilmiştir. Bu hastalarda hipertansiyonun başlangıcı, sıklığı ve patogenezi belirsizliğini korumaktadır, bu yüzden hastaların tanı ve takiplerine kan basıncı ölçümü dahi edilmelidir (71).

CYP11B1'in dokuz ekzonik geni, yüksek derecede benzerlik gösterdiği CYP11B2 geninden 40 kb uzaklıkta ve 8. kromozomun uzun kolunda 8q24.3 bölgesinde bulunur. CYB11B1 geninde missense/nonsense, splice (ekleme), büyük ve küçük delesyonlar vb toplam 50'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bilinen mutasyonların çoğu enzim aktivitesinin tamamen kaybına neden olmaktadır. CYB11B1 ve CYP11B2 arasında mayoz bölünme sırasında rekombinasyon ve bölünme ile oluşan gen ekspresyonu da tanımlanan mutasyonlar arasındadır (12). İsrailde Faslı göçmenlere yapılan çalışmada arjinin 448'in histidin ile yer değiştirmesi sonucu oluşan R448H mutasyonunun yüksek prevalansta olduğu görülmüştür. Bu mutasyon 11 beta hidroksilaz aktivitesini tamamen ortadan kaldırır ve farklı etnik gruplarda görülen en sık mutasyondur. CYP11B1'de görülebilen diğer mutasyonlar arasında p.T318M, p.R374Q, p.R384Q, W247X, A331V bulunmaktadır (13). Mutasyonlar CYB11B1'in her bölgesine yayılmış olsa da %30'dan fazlası ekzon 6, 7, 8 bölgesine lokalizedir. 11 beta hidroksilaz enziminin aminoasit dizileri ile bu ekzonlardaki aminoasit dizilerinin %70'i aynıdır. Yine CYP11B1 kodlama dizisindeki CpG dinükleotidlerinin %49'u bu ekzon bölgesinde yer almaktadır. Bildirilen mutasyonlarda, T318M, R374Q, R384Q, R448H, R448C'nin hepsi CpG dinükleotiddeki değişimlerden kaynaklanır (69).

11 beta hidroksilaz eksikliğinin klinik fenotipi rezidüel enzim aktivitesinin derecesine bağlı olarak değişmektedir. %5'in altındaki rezidüel enzim aktivitesi klasik 11 beta hidroksilaz eksikliği ile sonuçlanırken %10 veya üzerinde rezidüel enzim aktivitesine neden olan mutasyonlar nonklasik forma neden olmaktadır. Birleşik heterozigot mutasyona sahip hastalar taşıdığı şiddetli mutasyonun

enzimatik aktivite üzerindeki etkisine göre klinik göstermektedir. Biri hafif diğeri şiddetli mutasyon için birleşik heterozigot olan hastalar, iki hafif mutasyon taşıyanlardan daha şiddetli bir klinik tabloya sahip olabilirler (71).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 1999-2022 yılları arasında konjenital adrenal hiperplazi tanısı hormonal ve genetik verilerle kanıtlanmış olan 0-18 yaş arası 69 hasta dahil edilmiştir. Çalışma için polikliniğimiz arşivindeki hastaların dosyaları ve MiaMED bilgi sistemindeki kayıtlar retrospektif olarak incelenmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır. (Ek 1)

Çalışmaya alınma kriterleri olarak konjenital adrenal hiperplazi tanısını almış olmak, hastaların genetik analizlerinin hasta dosyalarında bulunması, Miamed bilgi sistemi ve dosyalarından demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin olması alınmıştır. Genetik analizi olmayan, mevcut bilgileri eksik olan, 21 hidroksilaz eksikliği ve 11 beta hidroksilaz eksikliği dışında enzim eksikliği nedeniyle KAH tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların demografik verileri, başvuru şikâyeti, tanı yaşları, soygeçmişi, ailede benzer öykü varlığı, akraba evliliği öyküsü, doğum haftası ve doğum kilosu olarak perinatal öyküsü değerlendirildi. Hastaların tanı anı, puberte anı, puberte zirvesi ve son muayeneki antropometrik ölçümleri, laboratuvar verileri, eşlik eden sorunları, yapılan tedavi ve dozları, görüntülemeleri, geçirdiği operasyonları takip formuna kaydedildi.

Hastaların her muayenede antropometrik ölçümleri Densi GL -150 cihazı kullanılarak ölçüldü. Boy, kilo ölçümleri ve kilonun boyun metrekaresine bölünerek hesaplanan VKİ'leri değerlendirildi. Anne ve baba boyu kullanılarak aşağıdaki şekilde hedef boy hesaplandı:

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

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

Erişkin boya ulaşan hastalarda (son muayenesinde eski değerlendirmesine göre boy artışı olmayan, pubertesi tamamlanmış veya kemik yaşı ≥ 18 yaş) erişkin boy ile hedef boyun metrik ve standart sapma skorları (SDS) farkı (erişkin/son

muayenedeki boy SDS -hedef boy SDS) alınarak düzeltilmiş boy SDS hesaplandı ve hastaların ne kadarının erişkin boyunun hedef boyun altında kaldığı değerlendirildi.

Hastaların tanı anı, puberte başı, puberte zirvesi ve son muayenedeki antropometrik ölçümlerinin standart deviyasyon skoru (SDS) ÇEDD-Çözüm kullanılarak hesaplandı (72). VKİ SDS'si; DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) standartlarına göre >2 olanlar obez, 1 ve 2 SDS arasında olanlar fazla kilolu, -2 ile 1 arasında olanlar normal kilolu, < -2 olan hastalar düşük kilolu olarak değerlendirilmiştir (73). Hastaların obezite durumuna etki eden faktörler irdelendi. Hastaların kemik yaşları Greulich-Pyle kemik yaşı atlası kullanılarak tayin edildi. Son muayenesinde boy artışı olmayan, kemik maturasyonu tamamlanmış olan hastaların ne kadarının kısa boylu olduğu (< -2 SDS) ve kısa boya etki eden faktörler irdelendi.

Hastaların puberte muayenesi yapılarak Tanner evrelemesine göre sınıflandırıldı. Puberte tanı anı erkek çocuklar için testis volumünün 4 cc, kızlar için meme gelişim Tanner Evre 2 olduğu dönem olarak kabul edildi. Puberte zirvesi erkeklerde testis volumünün 10-15 cc, kızlarda meme gelişiminin Tanner Evre 3 ile uyumlu olduğu dönem olarak değerlendirildi (74).

Hastalar tuz kaybettiren, basit virilizan, non klasik ve 11 beta hidroksilaz eksikliği olmak üzere dört ayrı alt gruba ayrıldı. Hastaların periferik kan örneğinden elde edilen DNA materyali üzerinde mutasyonları belirlemek amacı ile CYP21A2 geninin protein kodlayan bütün ekzonlarına ve tüm intron bölgeleri özgü primerler ile amplifikasyon ve Sanger yöntemi ile DNA dizi analizi yöntemi uygulandı. Hastalarda tanı gruplarına göre her iki alelde en sık görülen mutasyonlar, homozigot, heterozigot, birleşik heterozigot olmak üzere dağılımları incelendi. Hastaların laboratuvar verileri açısından serum sodyum (mmol/L), potasyum (mmol/L), glukoz (mg/dl), ALT (U/L), kortizol (mcg/dl), ACTH (pg/ml), 17-OH progesteron (ng/ml), DHEA-S (mcg/dl), 11-DOC (ng/dl), LH, FSH, testosteron (ng/ml), renin (ng/ml), aldosteron (ng/dl) ve androstenedion (ng/ml) seviyeleri ölçüldü ve tanı gruplarına göre karşılaştırıldı.

Hastaların takiplerinde yapılan, kadın pelvik ve skrotal USG görüntüleri değerlendirildi. Erkek hastalarda TART ve kızlarda PKOS'un tanı gruplarına göre dağılımı ve sıklığı belirlendi.

PKOS; 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin varlığı ve diğer etyolojilerin dışlanmasıyla konulmuştur (75).

1. Oligomenore ve/veya anovulasyon
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
3. USG'de polikistik overler

Hastaların tedavilerinde kullanılan glukokortikoidler metrekare başına düşen miligram cinsinden günlük dozları (mg/m²/gün) hesaplanarak, mineralokortikoidler ise hastaya uygulanan mikrogram cinsinden dozu ile değerlendirildi. Hastaların puberte başı ve son muayenede GnRH analogu, aromataz inhibitörü ve oral kontraseptif tedavi ihtiyacı belirlendi. Hastaların cerrahi genital düzeltme operasyonu yapılma durumuna bakıldı. Eşlik eden ek sorunlara ve tanı gruplarına göre ek tedavi ihtiyacı belirlendi.

3.1. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

İstatiksel analizler için IBM SPSS for Windows Version 23.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ SDS (minimum-maksimum) ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerde ikili karşılaştırmada ki-kare testi, sürekli değişkenler karşılaştırılırken parametrik koşulları sağlama durumuna göre Student T testi veya Mann Whitney U kullanılmıştır. Üç ya da daha fazla grubu karşılaştırırken parametrik koşulları sağlama durumuna göre Oneway Anova testi, Benferroni testi ya da Kruskal Wallis kullanılmıştır. Bağımsız sürekli değişkenlerin dağılım analizi için $n < 30$ olduğundan Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Korelasyon analizi için veriler normal dağılıma uymadığından Spearman kullanılmıştır. İstatiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. OLGULARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 1999-2022 yılları arasında genetik sonuçları mevcut olan toplam 69 KAH hastası dahil edilmiştir. Olguların 36'sı (%52,2) tuz kaybettiren, 17'si (%24,6) basit virilizan, 10'u (%14,5) nonklasik, altısı (%8,7) 11 beta hidroksilaz eksikliği olarak takip edilmektedir.

Tablo 2: Olguların Klinik Tiplere Göre Dağılımı

	HASTA SAYISI	DAĞILIM YÜZDESİ
Tuz Kaybettiren	36	% 52,2
Basit Virilizan	17	% 24,6
Nonklasik	10	% 14,5
11-beta hidroksilaz eksikliği	6	% 8,7
Toplam	69	% 100

Olguların 40'ı (%58) kız, 29'u (%42) erkek cinsiyette yetiştirilmiştir. Tuz kaybettiren olguların 22'si (%61,1) kız, 14'ü (%38,9) erkek; basit virilizan olguların sekizi (%47,1) kız, dokuzu (%52,9) erkek; nonklasik olguların sekizi (%80) kız, ikisi (%20) erkek; 11-beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların ikisi (%33,3) kız, dördü (%66,7) erkek cinsiyettedir.

Tablo 3: Tanı Gruplarının Yetiştirildiği Cinsiyete Göre Dağılımı

		Kız	Erkek	Toplam
Tuz kaybettiren	Hasta sayısı	22	14	36
	%	%61,1	%38,9	%100,0
Basit virilizan	Hasta sayısı	8	9	17
	%	%47,1	%52,9	%100,0
Nonklasik	Hasta sayısı	8	2	10
	%	%80,0	%20,0	%100,0
11-beta hidroksilaz eksikliği	Hasta sayısı	2	4	6
	%	%33,3	%66,7	%100,0
Toplam	Hasta sayısı	40	29	69
	%	%58,0	%42,0	%100,0

Olguların 15'i (%21,7) kuşkulu genitalya, 13'ü (%18,8) tuz kaybı/genel durum bozukluğu, 11'i (%16) hem kuşkulu genitalya hem tuz kaybı kliniğiyle, biri (%1,5) hiperpigmentasyon, 19'u (%27,5) genital tüylenme, üçü (%4,3) aile taraması, biri (%1,5) boy kısalığı ile hastaneye başvurmuştur. Bir (%1,5) hastanın başvuru yakınmasına ulaşamamıştır.

Tablo 4: Olguların Başvuru Yakınmalarının Dağılımı

	Başvuru Yakınması	Dağılım Yüzdesi
Kuşkulu genitalya	15	% 21,7
Tuz kaybı/genel durum bozukluğu	13	% 18,8
Kuşkulu genitalya ve tuz kaybı	11	% 16
Hiperpigmentasyon	1	% 1,5
Genital tüylenme	19	% 27,5
Aile taraması	3	% 4,3
Boy kısalığı	1	% 1,5
Hirsutizm	5	% 7,2
Belirsiz	1	% 1,5
Toplam	69	% 100,0

Tuz kaybettiren 36 olgunun 11'i (%30,6) kuşkulu genitalya, 13'ü (%36,1) tuz kaybı, 11'i (%30,6) kuşkulu genitalya ve tuz kaybı bulguları ile başvurmuş olup bir (%2,7) hasta aile taraması sonucu tanı almıştır. Basit virilizan 17 hastadan 13'ü (%76,5) genital tüylenme, üçü (%17,6) kuşkulu genitalya ve biri (%5,9)

hiperpigmentasyon ile başvurmuştur. Nonklasik dokuz hastadan beşi (%55,6) hirsutizm, üçü (33,3) genital tüylenme ve biri (%11,1) boy kısalığı ile başvurmuştur. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı altı hastadan üçü (%50) genital tüylenme, ikisi (%33,3) aile taraması, biri (%16,7) kuşkulu genitalya ile başvurmuştur.

Tablo 5: Tanı Gruplarına Göre Başvuru Yakınmalarının Dağılımı

		1	2	3	4	5	6	7	8	Toplam
TK	Hasta	11	13	11	0	0	1	0	0	36
	%	%30,6	%36,1	%30,6	%0,0	%0,0	%2,7	%0,0	%0,0	%100
BV	Hasta	3	0	0	1	13	0	0	0	17
	%	%17,6	%0,0	%0,0	%5,9	%76,5	%0,0	%0,0	%0,0	%100
NKAH	Hasta	0	0	0	0	3	0	1	5	9
	%	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%33,3	%0,0	%11,1	%55,6	%100
11-B (OH)	Hasta	1	0	0	0	3	2	0	0	6
	%	%16,7	%0,0	%0,0	%0,0	%50,0	%33,3	%0,0	%0,0	%100

(1: Kuşkulu genitalya, 2: Tuz kaybı, 3: Tuz kaybı ve kuşkulu genitalya, 4: Hiperpigmentasyon, 5: Genital tüylenme, 6: Aile taraması, 7: Boy kısalığı, 8: Hirsutizm, TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11-B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Olguların 41'inde (%59,4) akraba evliliği bulunmakta olup, 28'inde (%40,6) akraba evliliği yoktur. Tuz kaybettiren olguların 23'ünde (%63,9), basit virilizan olguların 10'unda (%58,8), nonklasik olguların dördünde (%40), 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların dördünde (%66,7) akraba evliliği bulunmaktadır.

Tablo 6: Tanı Gruplarında Akraba Evliliği Sıklığı

		Var	Yok
Tuz kaybettiren	Hasta sayısı	23	13
	%	%63,9	%36,1
Basit virilizan	Hasta sayısı	10	7
	%	%58,8	%41,2
Nonklasik	Hasta sayısı	4	6
	%	%40,0	%60,0
11-beta hidroksilaz eksikliği	Hasta sayısı	4	2
	%	%66,7	%33,3
Toplam	Hasta sayısı	41	28
	%	%59,4	%40,6

Olguların 57'sinde (%82,6) aile öyküsü bulunmazken, 12'sinde (%17,4) aile öyküsü bulunmaktadır. Tuz kaybettiren olguların yedisinde (%19,4), basit virilizan olguların ikisinde (%11,8), 11-beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların üçünde (%50) aile öyküsü bulunmaktadır. Nonklasik olguların hiçbirinde aile öyküsü bulunmamaktadır.

Tablo 7: Olguların Aile Öyküsü Sıklığı

		Var	Yok
Tuz kaybettiren	Hasta sayısı	7	29
	%	%19,4	%80,6
Basit virilizan	Hasta sayısı	2	15
	%	%11,8	%88,2
Nonklasik	Hasta sayısı	0	10
	%	%0,0	%100,0
11-beta hidroksilaz eksikliği	Hasta sayısı	3	3
	%	%50,0	%50,0
Toplam	Hasta sayısı	12	57
	%	%17,4	%82,6

Tuz kaybettiren olguların tanı yaşı ortalaması $0,5 \pm 0,7$ ay olarak değerlendirilmiş olup en erken yaşamın ilk günü; en geç ise üç aylıkken tanı almışlardır. Basit virilizan olguların ortalama tanı yaşı $59,8 \pm 34,3$ ay olarak değerlendirilmiş olup en erken üç ay; en geç 132 (11 yaş) aylıkken tanı almıştır.

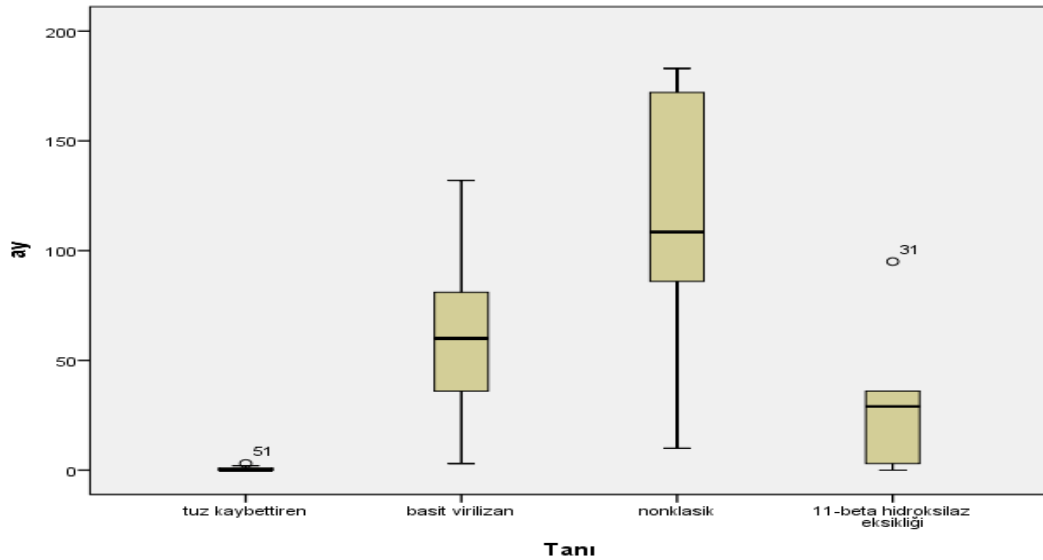
Nonklasik hastaların ortalama tanı yaşı $115,1 \pm 52,4$ ay olarak değerlendirilmiş olup en erken 10 ay; en geç 182 (15 yaş 2 ay) aylıkken tanı almışlardır. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı hastaların ortalama tanı yaşı $32,0 \pm 34,4$ ay olarak değerlendirilmiş olup en erken yenidoğanken, en geç ise 95 (7 yaş 11 ay) aylıkken tanı almışlardır.

Tablo 8: Olguların Tanı Yaşlarının Dağılımı

Tanı Yaşı (ay)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	0,5 $\pm$ 0,7
		Min.-Maks.(medyan)	0-3 (0)
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	59,8 $\pm$ 34,3
		Min.-Maks.(medyan)	3-132 (60)
	Nonklasik	Ortalama+Ss	115,1 $\pm$ 52,4
		Min.-Maks.(medyan)	10-183 (108,5)
11-beta hidroksilaz eksikliği		Ortalama+Ss	32,0 $\pm$ 34,4
		Min.-Maks.(medyan)	0-95 (29)

(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum)

Şekil 4: Olguların Tanı Yaşlarının Dağılımı



Tablo 9: Olguların Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

Tanı Grupları	Tanı Yaşı (ay) Ortalaması		P
TK- NKAH	0,5±0,7	115,1±52,4	0,000
TK- BV	0,5±0,7	59,8±34,3	0,000
TK- 11B (OH)	0,5±0,7	32±34,4	0,081
NKAH- BV	115,1±52,4	59,8±34,3	1,000
NKAH- 11B (OH)	115,1±52,4	32±34,4	0,254
BV- 11B (OH)	59,8±34,3	32±34,4	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Tuz kaybettiren olguların tanı ayının basit virilizan ve nonklasik olgulara göre düşük ($p<0,001$) olduğu görülmüştür. Diğer gruplar ikili karşılaştırıldığında tanı ayları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların perinatal öyküleri değerlendirildiğinde tuz kaybettiren olguların ortalama doğum haftasının $38,06\pm1,56$, doğum ağırlığının $3,19\pm0,43$ kg ve doğum ağırlığı SDS'sinin $0,31\pm0,79$ olduğu görülmüştür. Basit virilizan olguların ortalama doğum haftası $37,47\pm2,26$, doğum ağırlığı $3,06\pm0,70$ kg ve doğum ağırlığı SDS'si $0,09\pm1,13$ olarak değerlendirilmiştir. Nonklasik olguların ortalama doğum haftası $37,22\pm2,22$, doğum ağırlığı $2,75\pm0,49$ kg ve doğum ağırlığı SDS $-0,21\pm1,02$ olarak sonuçlanmıştır. 11- beta hidroksilaz eksikliği tanılı hastaların ise ortalama doğum haftasının $37,83\pm1,72$, doğum ağırlığının $3,32\pm0,38$ kg ve doğum ağırlığı SDS'sinin $0,73\pm1,79$ olduğu görülmüştür.

Tablo 10: Olguların Perinatal Öykülerinin Değerlendirilmesi

Doğum Haftası	Tuz kaybettiren	Ortalama±Ss.	38,06±1,56
		Min.–Maks.	34-41
	Basit virilizan	Ortalama±Ss.	37,47±2,26
		Min.–Maks.	31-40
	Nonklasik	Ortalama±Ss.	37,22±2,22
		Min.–Maks.	34-41
Doğum Ağırlığı (kg)	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama±Ss.	37,83±1,72
		Min.–Maks.	36-41
	Tuz kaybettiren	Ortalama±Ss.	3,19±0,43
		Min.–Maks.	2,4- 4,3
	Basit virilizan	Ortalama±Ss.	3,06±0,70
		Min.–Maks.	1,25-4,00
Doğum ağırlığı SDS	Nonklasik	Ortalama±Ss.	2,75±0,49
		Min.–Maks.	1,80-3,50
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama±Ss.	3,32±0,38
		Min.–Maks.	2,80-3,80
	Tuz kaybettiren	Ortalama±Ss.	0,31±0,79
		Min.–Maks.	-1,16- 2,35
Doğum ağırlığı SDS	Basit virilizan	Ortalama±Ss.	0,09±1,13
		Min.–Maks.	-1,83- 1,60
	Nonklasik	Ortalama±Ss.	-0,21±1,02
		Min.–Maks.	-2,20-1,04
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama±Ss.	0,73±1,09
		Min.–Maks.	-0,73-2,57

(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SDS: Standart deviasyon skoru)

Tablo 11: Olguların İlk Başvuru Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Tanı		
Anne boy (cm)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	159,84±4,46
		Min.- Maks.	150,0-172,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	160,96±5,79
		Min.- Maks.	154,2-174,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss	159,71±4,50
		Min.- Maks.	152,0-166,0
Anne boy SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	-0,55±0,75
		Min.- Maks.	-2,23-1,50
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	-0,36±0,98
		Min.- Maks.	-1,52-1,86
	Nonklasik	Ortalama+Ss	-0,57±0,76
		Min.- Maks.	-1,89-0,49
Baba boy (cm)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	169,66±3,59
		Min.- Maks.	164,0-185,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	173,01±7,04
		Min.- Maks.	156,0-183,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss	169,34±4,80
		Min.- Maks.	161,5-178,0
Baba boy SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	-0,97±0,72
		Min.- Maks.	-2,14-1,43
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	-0,49±1,09
		Min.- Maks.	-2,89-1,10
	Nonklasik	Ortalama+Ss	-1,11±0,77
		Min.- Maks.	-2,38-0,29
Hedef boy (cm)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	163,41±6,20
		Min.- Maks.	154,5-173,5
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	167,29±8,3
		Min.- Maks.	154,6-184,5
	Nonklasik	Ortalama+Ss	160,59±8,26
		Ortalama+Ss	160,59±8,26

		Min.- Maks.	151,2-174,7
	11-beta hidroksilaz	Ortalama+Ss	168,25±8,0
	eksikliği	Min.- Maks.	156,5-174,5
Hedef boy SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	- 0,81±0,60
		Min.- Maks.	-1,69-1,50
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	-0,44±0,88
		Min.- Maks.	-2,14-1,35
	Nonklasik	Ortalama+Ss	-0,85±0,71
		Min.- Maks.	-1,86-0,41
	11-beta hidroksilaz	Ortalama+Ss	-0,58±0,36
	eksikliği	Min.- Maks.	-1,12-(-)0,28
Boy SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	-0,45±0,99
		Min.- Maks.	-2,84-2,36
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	1,59±2,28
		Min.- Maks.	-3,09-5,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss	-,06±1,01
		Min.- Maks.	-1,50-1,63
	11-beta hidroksilaz	Ortalama+Ss	1,32±1,35
	eksikliği	Min.- Maks.	0,03-3,71
Ağırlık SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	-1,39±0,94
		Min.- Maks.	-3,01-1,36
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	1,16±2,45
		Min.- Maks.	-3,71-7,20
	Nonklasik	Ortalama+Ss	0,48±1,38
		Min.- Maks.	-1,10-3,30
	11-beta hidroksilaz	Ortalama+Ss	1,32±1,23
	eksikliği	Min.- Maks.	0,23-3,67
VKI SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss	-1,85±1,44
		Min.- Maks.	-5,9-0,42
	Basit virilizan	Ortalama+Ss	0,27±1,88
		Min.- Maks.	-3,11-4,70
	Nonklasik	Ortalama+Ss	0,63±1,08
		Min.- Maks.	-0,69-2,58
	11-beta hidroksilaz	Ortalama+Ss	0,72±0,49
	eksikliği	Min.- Maks.	0,28-1,34

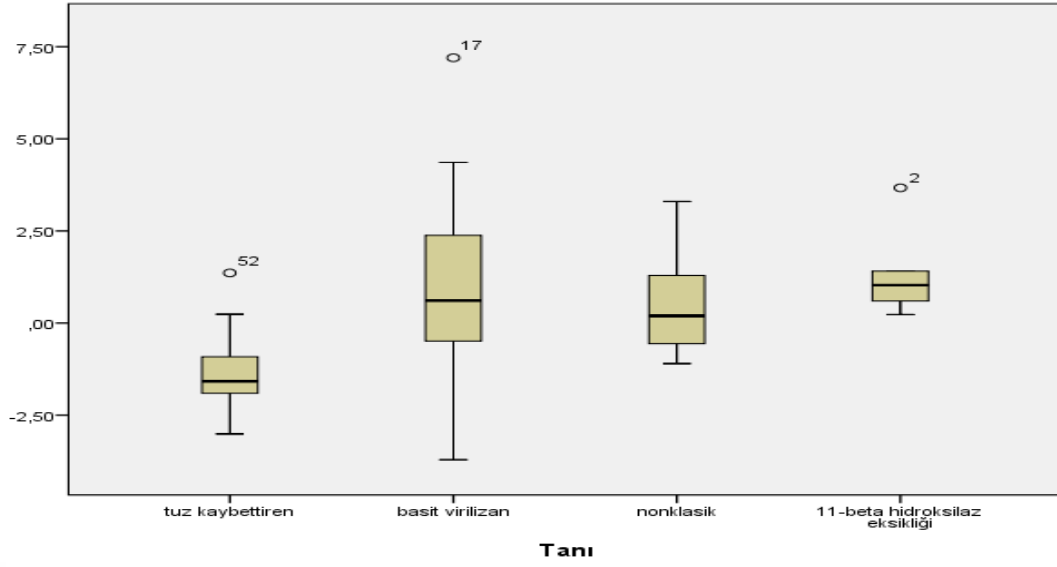
(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SDS: Standart deviasyon skoru, VKI: Vücut kitle indeksi)

Tablo 12: İlk Başvuru Demografik Özelliklerinin Yetiştirildiği Kimliğe Göre Değerlendirilmesi

	Tanı	Erkek	Kız
Ağırlık (kg)	Tuz kaybettiren	3,30±0,55	3,30±0,58
	Basit virilizan	27,2±11,8	21,2±14,3
	Nonklasik	43,5±18,2	39,10±14,4
	11-beta hidroksilaz eksikliği	11,6±5,79	15,9±17,38
Ağırlık SDS	Tuz kaybettiren	-1,81±0,77	-0,96±1,18
	Basit virilizan	1,59±1,81	0,67±3,08
	Nonklasik	0,03±0,74	0,61±1,51
	11-beta hidroksilaz eksikliği	1,67±1,43	0,63±0,04
Boy (cm)	Tuz kaybettiren	51,96±1,78	51,45±3,66
	Basit virilizan	123,2±16,4	103,82±32,6
	Nonklasik	149,6±13,6	137,73±14,7
	11-beta hidroksilaz eksikliği	78,7±19,05	90,3±56,9
Boy SDS	Tuz kaybettiren	-0,88±0,81	-0,14±0,99
	Basit virilizan	2,42±2,18	0,66±2,15
	Nonklasik	0,06±2,2	-0,10±0,77
	11-beta hidroksilaz eksikliği	1,73±1,53	0,52±0,42
VKİ (kg/m ²)	Tuz kaybettiren	12,17±1,71	12,68±2,13
	Basit virilizan	17,33±3,68	17,06±4,48
	Nonklasik	18,8±4,73	19,8±4,03
	11-beta hidroksilaz eksikliği	17,7±0,84	15,4±1,48
VKİ SDS	Tuz kaybettiren	-2,05±1,07	-1,52±1,86
	Basit virilizan	0,56±1,65	-0,06±2,18
	Nonklasik	0,31±0,24	0,71±1,21
	11-beta hidroksilaz eksikliği	0,84±0,57	0,49±0,24

(VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru)

Olgulardan biri 46 XX genetik cinsiyette olup Prader Evre 5 ile doğmuştur. Yapılan multidisipliner toplantı sonucunda ailesinin isteği üzerine genital düzeltici operasyonu yapılmamıştır ve erkek cinsiyette yetiştirilmiştir.



Şekil 5: Olguların İlk Başvuru Ağırlık SDS'lerinin Dağılımı

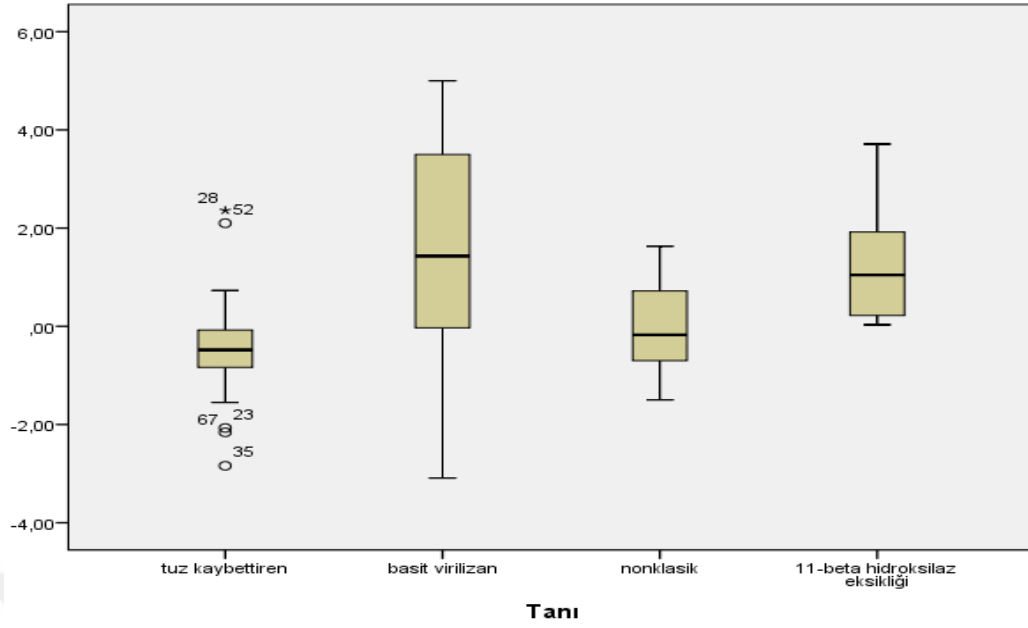
Tablo 13: Olguların İlk Başvuru Ağırlık SDS'lerinin Karşılaştırılması

Tanı Grupları	Ağırlık SDS Ortalaması		P
TK- NKAH	-1,39±0,94	0,48±1,38	0,007
TK- BV	-1,39±0,94	1,16±2,45	0,000
TK- 11B (OH)	-1,39±0,94	1,32±1,23	0,001
NKAH- BV	0,48±1,38	1,16±2,45	1,000
NKAH- 11B (OH)	0,48±1,38	1,32±1,23	1,000
BV- 11B (OH)	1,16±2,45	1,32±1,23	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği, SDS: Standart deviasyon skoru)

11 beta hidroksilaz eksikliği, basit virilizan ve nonklasik olguların ilk başvuru ağırlık SDS'lerinin tuz kaybettiren olgulara göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,001, p<0,001, p=0,007).



Şekil 6: Olguların Başvuru Boy SDS'lerinin Dağılımı

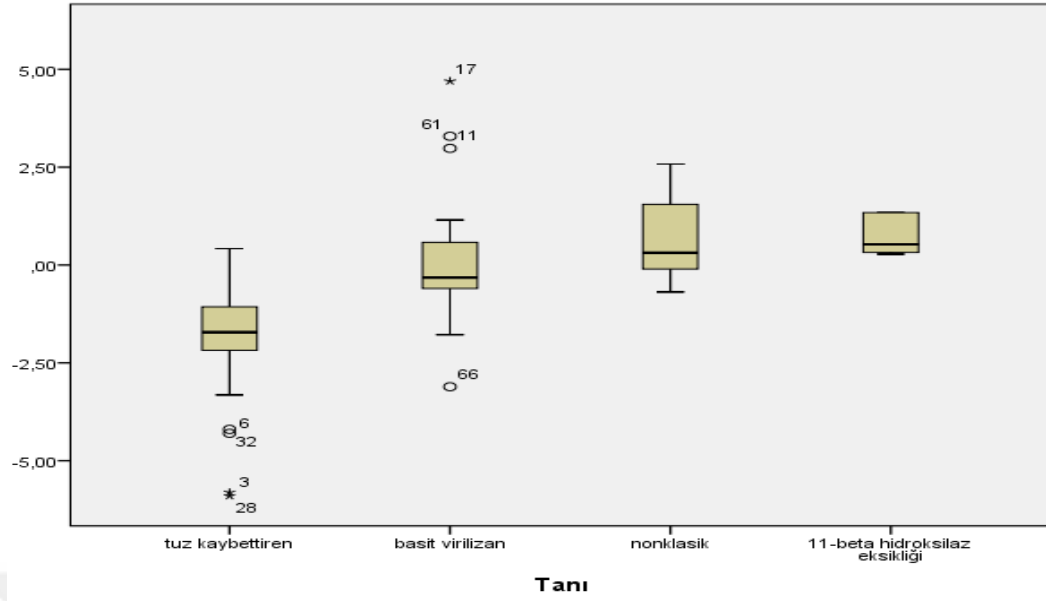
Tablo 14: Olguların Başvuru Boy SDS'lerinin Karşılaştırılması

Tanı Grupları	Boy SDS Ortalaması		P
TK- NKAH	-0,45±0,99	-0,06±1,01	1,000
TK- BV	-0,45±0,99	1,59±2,28	0,001
TK- 11B (OH)	-0,45±0,99	1,32±1,35	0,022
NKAH- BV	-0,06±1,01	1,59±2,28	0,302
NKAH- 11B (OH)	-0,06±1,01	1,32±1,35	0,357
BV- 11B (OH)	1,59±2,28	1,32±1,35	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği, SDS: Standart deviasyon skoru)

Basit virilizan ve 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların başvuru boy SDS'lerinin tuz kaybettiren olgulara göre belirgin yüksek ($p=0,001$, $p=0,022$) olduğu görülmüştür. Diğer tanı grupları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 7: Olguların İlk Başvuru Vücut Kitle İndeksi SDS'lerinin Dağılımı

Tablo 15: Olguların İlk Başvuru Vücut Kitle İndeksi SDS'leri Karşılaştırılması

Tanı Grupları	VKİ SDS Ortalaması		P
TK- NKAH	-1,85±1,44	0,63±1,08	0,000
TK- BV	-1,85±1,44	0,27±1,88	0,001
TK- 11B (OH)	-1,85±1,44	0,72±0,49	0,001
NKAH- BV	0,63±1,08	0,27±1,88	1,000
NKAH- 11B (OH)	0,63±1,08	0,72±0,49	1,000
BV- 11B (OH)	0,27±1,88	0,72±0,49	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(VKİ SDS: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru, TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

11 beta hidroksilaz eksikliği, basit virilizan ve nonklasik olguların ilk başvuru VKİ SDS'lerinin tuz kaybettiren olgulara göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,001,p=0,001, p<0,001).

Olguların ilk başvuru tanner evrelemesi değerlendirildiğinde tuz kaybettiren, basit virilizan ve 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı hastaların tamamının tanner evre 1 olarak başvurduğu görülmüştür. Nonklasik alt gruptaki 10 hastanın üçü (%30) evre 1, ikisi (%20) evre 2, ikisi (%20) evre 3, biri (%10) evre 4, ikisi (%20) ise evre 5 olarak başvurduğu görülmüştür.

Tablo 16: Olguların İlk Başvuru Tanner Evrelemesinin Değerlendirilmesi

		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Toplam
Tuz kaybettiren	Hasta sayısı	36	0	0	0	0	36
	%	%100,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0
Basit virilizan	Hasta sayısı	17	0	0	0	0	17
	%	%100,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0
Nonklasik	Hasta sayısı	3	2	2	1	2	10
	%	%30,0	%20,0	%20,0	%10,0	%20,0	%100,0
11-beta hidroksilaz eksikliği	Hasta sayısı	6	0	0	0	0	6
	%	%100,0	%0,0	%0,0	%0,0	%0,0	%100,0

Tablo 17: Olguların Puberte Başı Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Tanı	İstatistik
Ağırlık (kg)	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss.
		38,97±11,1
		Min.-Maks.
		23,0-56,6
	Basit virilizan	Ortalama + Ss.
		42,91±12,02
Ağırlık SDS	Basit virilizan	Min.-Maks.
		29,0-61,5
	Nonklasik	Ortalama + Ss.
		37,50±9,15
		Min.-Maks.
		26,5-48,9
Ağırlık SDS	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss.
		35,76±13,33
		Min.-Maks.
		23,4-49,9
Boy (cm)	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss.
		0,78±1,26
		Min.-Maks.
		-1,55-3,70
	Basit virilizan	Ortalama + Ss.
		1,42±2,23
Boy SDS	Basit virilizan	Min.-Maks.
		-1,52-6,70
	Nonklasik	Ortalama + Ss.
		0,47±1,19
		Min.-Maks.
		-1,06-1,86
Boy SDS	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss.
		1,39±1,11
		Min.-Maks.
		0,21-2,42
Boy (cm)	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss.
		137,96±8,07
		Min.-Maks.
		120,0-150,8
	Basit virilizan	Ortalama + Ss.
		143,07±6,26
Boy SDS	Basit virilizan	Min.-Maks.
		132,0-155,8
	Nonklasik	Ortalama + Ss.
		140,87±8,76
		Min.-Maks.
		129,2-150,0
Boy SDS	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss.
		135,03±15,27
		Min.-Maks.
		117,4-144,0
Boy SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss.
		0,21±1,41
		Min.-Maks.
		-3,30-3,70
	Basit virilizan	Ortalama + Ss.
		0,98±2,21
Boy SDS	Basit virilizan	Min.-Maks.
		-2,20-4,61
	Nonklasik	Ortalama + Ss.
		0,38±1,25
		Min.-Maks.
		-1,34-1,50
VKİ (kg/m2)	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss.
		1,43±0,39
		Min.-Maks.
		0,98-1,68
	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss.
		20,14±4,30
VKİ (kg/m2)	Tuz kaybettiren	Min.-Max.
		14,3-27,0
	Basit virilizan	Ortalama + Ss.
		20,75±5,25
	Basit virilizan	Min.-Maks.
		14,8-31,0
VKİ (kg/m2)	Nonklasik	Ortalama + Ss.
		18,70±3,53

		Min.-Maks.	15,8-23,5
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss.	19,13±4,30
		Min.-Maks.	16,4-24,1
VKİ SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss	0,77±1,23
		Min.-Maks.	-1,48-2,90
	Basit virilizan	Ortalama + Ss	0,87±1,50
		Min.-Maks.	-1,60-3,00
	Nonklasik	Ortalama + Ss	0,38±1,13
		Min.-Maks.	-0,53-1,84
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss	0,95±1,23
		Min.-Maks.	-0,36-2,40
UH (cm)	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss	6,02±1,67
		Min.-Maks.	3,80-10,5
	Basit virilizan	Ortalama + Ss	5,95±1,46
		Min.-Maks.	3,80-9,50
	Nonklasik	Ortalama + Ss	5,82±0,85
		Min.-Maks.	5,0-6,70
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss	6,16±1,75
		Min.-Maks.	4,50-8,00
UH SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss	0,07±1,51
		Min.-Maks.	-1,92-4,58
	Basit virilizan	Ortalama + Ss	0,60±1,42
		Min.-Maks.	-1,69-3,12
	Nonklasik	Ortalama + Ss	0,35±1,09
		Min.-Maks.	-0,56-1,83
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss	0,40±1,57
		Min.-Maks.	-1,40-1,47
Kemik yaşı (yıl)	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss	11,55±1,04
		Min.-Maks.	10,0-13,5
	Basit virilizan	Ortalama + Ss	12,20±1,91
		Min.-Maks.	10,0-16,0
	Nonklasik	Ortalama + Ss	12,00±0,81
		Min.-Maks.	11,0-13,0
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss	12,33±1,25
		Min.-Maks.	11,0-13,5
KY/TY	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss	1,19±0,19
		Min.-Maks.	0,97-1,63
	Basit virilizan	Ortalama + Ss	1,29±0,36
		Min.-Maks.	0,95-2,06

Puberte Yaşı (yıl)	Nonklasik	Ortalama + Ss	1,15±0,12
		Min.-Maks.	1,01-1,30
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss	1,69±0,87
		Min.-Maks.	1,08-2,70
	Tuz kaybettiren	Ortalama + Ss	9,78±1,33
		Min.-Maks.	7,40-11,6
	Basit virilizan	Ortalama + Ss	9,86±2,15
		Min.-Maks.	6,30-14,0
	Nonklasik	Ortalama + Ss	9,97±0,05
		Min.-Maks.	9,90-10,0
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama + Ss	8,23±2,73
		Min.-Maks.	5,10-10,1

(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, UH: yıllık uzama hızı, SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, KY: Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı)

Tablo 18: Puberte Başı Demografik Özelliklerinin Yetiştirildiği Kimliğe Göre Değerlendirilmesi

	Tanı	Erkek	Kız
Ağırlık (kg)	Tuz kaybettiren	36,80±13,77	39,93±10,09
	Basit virilizan	41,47±13,72	40,44±14,12
	Nonklasik	-	37,4±9,16
	11-beta hidroksilaz eksikliği	35,76±13,3	-
Ağırlık SDS	Tuz kaybettiren	0,87±1,72	0,75±1,07
	Basit virilizan	1,82±2,55	0,95±1,38
	Nonklasik	-	1,19±1,84
	11-beta hidroksilaz eksikliği	1,39±1,11	-
Boy (cm)	Tuz kaybettiren	134,24±9,56	139,59±7,06
	Basit virilizan	139,85±14,2	141,08±6,82
	Nonklasik	-	135,15±8,28
	11-beta hidroksilaz eksikliği	135,03±15,2	-
Boy SDS	Tuz kaybettiren	0,42±2,27	0,11±0,90
	Basit virilizan	1,42±2,20	0,58±2,23
	Nonklasik	-	0,28±1,15
	11-beta hidroksilaz eksikliği	1,43±0,39	-
VKİ (kg/m2)	Tuz kaybettiren	19,84±4,96	20,27±4,15
	Basit virilizan	20,70±5,55	19,88±5,14
	Nonklasik	-	20,25±3,48
	11-beta hidroksilaz eksikliği	19,13±4,30	-
VKİ SDS	Tuz kaybettiren	0,74±1,53	0,78±1,13
	Basit virilizan	0,93±1,67	0,67±1,14
	Nonklasik	-	1,15±1,35
	11-beta hidroksilaz eksikliği	0,95±1,23	-

(VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru)

Olguların puberte başlama yaşları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte başı ağırlık, ağırlık SDS'leri, boy, boy SDS, karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte başı uzama hızı SDS'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte başı kemik yaşı/takvim yaşı (KY/TY) oranı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte başı VKİ SDS'leri değerlendirildiğinde verilerine ulaşılan toplam 44 hastanın 24'ü (%54,5) normal kilolu, dokuzu (%20,5) fazla kilolu, 11'i (%25) obez olarak değerlendirilmiştir. Tuz kaybettiren olguların 13'ü (%56) normal kilolu, beşi (%22) fazla kilolu, beşi (%22) obez; basit virilizan olguların yedisi (%54) normal kilolu, ikisi (%15) fazla kilolu, dördü (%31) obez; nonklasik olguların üçü (%60) normal kilolu, biri (%20) fazla kilolu, biri (%20) obez; 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların biri (%33,3) normal kilolu, biri (%33,3) fazla kilolu, biri (%33,4) obez olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 19: Olguların Puberte Başı Obezite Durumunun Değerlendirilmesi

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği
Normal kilolu	Hasta sayısı	13	7	3	1
($-2<VKİ\ SDS<1$)	%	%56,0	%54,0	%60,0	%33,3
Fazla kilolu	Hasta sayısı	5	2	1	1
($1<VKİ\ SDS<2$)	%	%22,0	%15,0	%20,0	%33,3
Obez	Hasta sayısı	5	4	1	1
($VKİ\ SDS>2$)	%	%22,0	%31,0	%20,0	%33,4
Toplam	Hasta sayısı	23	13	5	3
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

(VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru)

Olguların 23'üne (%33,3) düzeltme operasyonu yapılmış olup 46'üne (%66,7) düzeltme operasyonu yapılmamıştır. Tuz kaybettiren olguların 20'sine (%55,5), basit virilizan olguların ikisine (%11,7), 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların birine (%16,6) düzeltme operasyonu yapılmıştır. Nonklasik olguların hiçbirine düzeltme operasyonu yapılmamıştır.

Tablo 20: Olguların Genital Düzeltme Operasyonu Geçirme Sıklığı

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği
Var	Hasta Sayısı	20	2	0	1
	%	%55,5	%11,7	%0,0	%16,6
Yok	Hasta Sayısı	16	15	10	5
	%	%44,5	%88,3	%100,0	%83,4
Toplam	Hasta Sayısı	36	17	10	6
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

Olguların 14'ünde (%24) santral puberte prekoks mevcutken, 44'ünde (%76) santral puberte prekoks yoktur. Tuz kaybettiren olguların altısında (%20,6), basit virilizan olguların altısında (%37,5), nonklasik olguların birinde (%14,2), 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların birinde (%16,6) santral puberte prekoks vardır.

Tablo 21: Olgularda Santral Puberte Prekoks Görülme Sıklığı

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği
Var	Hasta sayısı	6	6	1	1
	%	%20,6	%37,5	%14,2	%16,6
Yok	Hasta sayısı	23	10	6	5
	%	%79,4	%62,5	%85,8	%83,4
Toplam	Hasta sayısı	29	16	7	6
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

Tablo 22: Olguların Puberte Zirvesi Demografik Özelliklerinin Dağılımı

	Tanı	Sonuçlar
Yaş (yıl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		12,50±1,53
	Basit virilizan	Min.-Maks.
		10,50-15,80
	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		12,81±1,42
Ağırlık SDS	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.
		10,70-14,50
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		11,65±0,28
	Nonklasik	Min.-Maks.
		11,20-12,00
Boy SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		12,45±0,77
	Basit virilizan	Min.-Maks.
		11,90-13,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		0,33±1,55
VKİ SDS	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.
		-2,90-2,80
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		0,95±1,79
	Nonklasik	Min.-Maks.
		-1,39-3,48
UH SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		0,61±0,96
	Basit virilizan	Min.-Maks.
		-0,20-2,07
	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		1,14±0,45
VKİ SDS	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.
		0,82-1,46
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		Min.-Maks.
	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		0,03±0,93
UH SDS	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.
		-0,86-1,20
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		0,18±1,15
	Nonklasik	Min.-Maks.
		-0,64-1,00
UH SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		0,64±1,33
	Basit virilizan	Min.-Maks.
		-1,84-3,10
	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		0,86±1,60
UH SDS	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.
		-1,30-2,90
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		0,76±1,06
	Nonklasik	Min.-Maks.
		-0,60-2,20
UH SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		1,28±0,26
	Basit virilizan	Min.-Maks.
		1,10-1,47
	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		-0,24±1,53
UH SDS	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.
		-3,91-2,95
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		-0,17±1,76
	Nonklasik	Min.-Maks.
		-3,81-1,80
UH SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		0,31±0,49
	Basit virilizan	Min.-Maks.
	Nonklasik	Ortalama+Ss.

		Min.-Maks.	-0,35-0,95
	11-beta hidroksilaz	Ortalama+Ss.	-0,07±0,67
	eksikliği	Min.-Maks.	-0,55-0,41
Kemik yaşı (yıl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	13,60±2,14
		Min.-Maks.	11,00-18,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	15,05±1,51
		Min.-Maks.	12,50-18,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	12,83±0,93
		Min.-Maks.	11,50-14,00
	11-beta hidroksilaz	Ortalama+Ss.	15,00±1,41
		Min.-Maks.	14,00-16,00
KY/TY	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	1,08±0,09
		Min.-Maks.	0,85-1,23
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	1,18±0,17
		Min.-Maks.	1,02-1,60
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	1,10±0,06
		Min.-Maks.	1,02-1,17
	11-beta hidroksilaz	Ortalama+Ss.	1,21±0,02
		Min.-Maks.	1,19-1,23

(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, UH: yıllık uzama hızı, KY: Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi)

Olguların puberte zirvesi yaşları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte zirvesi ağırlık, boy ve VKİ SDS'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte zirvesi UH SDS'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte zirvesi KY/TY oranı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

İkili gruplar karşılaştırıldığında basit virilizan grubun kemik yaşının nonklasik gruba göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Olguların puberte zirvesinde 21'i (%56,5) normal kilolu, altısı (%16,2) fazla kilolu, 10'u (%27,3) obez olarak değerlendirilmiştir. Düşük kilolu olgu saptanmamıştır. Tuz kaybettiren olguların 11'i (%61) normal kilolu, üçü (%16,5)

fazla kilolu, dördü (%22,5) obez olarak değerlendirilmiştir. Basit virilizan olguların altısı (%54,5) normal kilolu, beşinin (%45,5) obez olduğu görülmüştür. Nonklasik olguların dördü (%66,6) normal kilolu, biri (%16,7) fazla kilolu, biri (%16,7) obez olarak değerlendirilmiştir. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı iki hastanın tamamının fazla kilolu olduğu görülmüştür.

Tablo 23: Olguların Puberte Zirvesi Obezite Sıklığının Değerlendirilmesi

		TK	BV	NKAH	11B (OH)	Toplam
Normal kilolu	Hasta Sayısı	11	6	4	0	21
(-2<VKİ SDS<1)	%	%61,0	%54,5	%66,6	%0,0	%56,5
Fazla kilolu	Hasta Sayısı	3	0	1	2	6
(1<VKİ SDS<2)	%	%16,5	%0,0	%16,7	%100,0	%16,2
Obez	Hasta Sayısı	4	5	1	0	10
(VKİ SDS>2)	%	%22,5	%45,5	%16,7	%0,0	%27,3
Toplam	Hasta Sayısı	18	11	6	2	37
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği, VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru)

Tablo 24: Olguların Son Muayene Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Tanı	Sonuçlar	
Yaş (yıl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	10,82±5,48
		Min.-Maks.	0,7-18,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	11,67±5,33
		Min.-Maks.	1,1-18,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	14,36±1,68
		Min.-Maks.	12,1-16,8
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	9,55±3,36
		Min.-Maks.	5,9-15,0
Ağırlık SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	0,26±1,44
		Min.-Maks.	-2,06-3,90
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	1,06±2,18
		Min.-Maks.	-2,20-4,64
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	0,36±1,25
		Min.-Maks.	-0,80-2,30
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	0,96±0,79
		Min.-Maks.	-0,38-1,93
Boy SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	-0,33±1,37
		Min.-Maks.	-3,60-3,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	0,39±2,15
		Min.-Maks.	-2,20-4,70
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	-0,49±1,16
		Min.-Maks.	-1,80-1,40
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	0,17±0,92
		Min.-Maks.	-1,10-1,32
VKİ SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	0,65±1,28
		Min.-Maks.	-2,10-3,70
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	1,01±1,88
		Min.-Maks.	-2,50-3,80
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	0,57±1,21
		Min.-Maks.	-1,10-2,31
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	0,95±0,77
		Min.-Maks.	-0,47-1,60
UH SDS	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	-0,86±1,91
		Min.-Maks.	-5,48-3,12
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	-1,24±1,99
		Min.-Maks.	-5,72-0,98
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	-1,43±2,22

	11-beta hidroksilaz eksikliği	Min.-Maks.	-4,60-1,43
		Ortalama+Ss.	0,07±1,01
		Min.-Maks.	-1,44-1,42
Kemik Yaşı (yıl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	13,30±4,35
		Min.-Maks.	3,00-18,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	15,13±3,36
		Min.-Maks.	6,90-18,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	15,81±1,88
		Min.-Maks.	13,00-18,00
KY/TY	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	11,91±3,63
		Min.-Maks.	7,00-17,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	1,10±0,16
		Min.-Maks.	0,78-1,56
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	1,20±0,23
		Min.-Maks.	1,00-1,72
Erişkin Boya Ulaşanlar SDS (n=14)	Tuz kaybettiren (n=7) (%19,4)	Ortalama+Ss.	1,10±0,09
		Min.-Maks.	1,03-1,28
	Basit virilizan (n=5) (%29,4)	Ortalama+Ss.	1,26±0,16
		Min.-Maks.	1,10-1,58
	Nonklasik (n=2) (%25,0)	Ortalama+Ss.	-1,71±1,13
		Min.-Maks.	-3,60-0,01
Erişkin boy- Hedef boy SDS Farkı	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	-0,96±1,33
		Min.-Maks.	-2,00-1,30
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	-0,26±1,36
		Min.-Maks.	-1,23-0,70
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	-0,72±0,86
		Min.-Maks.	-2,11-0,06
	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	-0,12±0,76
		Min.-Maks.	-0,92-1,01
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	0,46±0,24
		Min.-Maks.	0,29-0,63
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	
		Min.-Maks.	

(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum UH: yıllık uzama hızı, VKİ: Vücut kitle indeksi, KY: Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı, SDS: Standart deviasyon skoru)

Olguların son muayene yaşları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların son muayenelerindeki boy SDS'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların son muayenelerindeki ağırlık ve VKİ SDS'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların son muayenelerindeki UH SDS'leri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların son muayenelerindeki kemik yaşları ve KY/TY oranı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Son muayenede erişkin boya ulaşan hasta sayısı, erişkin-hedef boy SDS ve erişkin boya ulaşanlarda bakılan boy SDS ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Olguların son muayenede 15'i (%22,3) obez, 11'i (%16,4) fazla kilolu, 39'u (%58) normal kilolu ve ikisi (%3,3) düşük kilolu olarak değerlendirilmiştir. Tuz kaybettiren olguların altısı (%16,5) obez, beşi (%13,8) fazla kilolu, 24'ü (%66,6) normal kilolu ve bir (%3,1) hastanın düşük kilolu olduğu görülmüştür. Basit virilizan olguların yedisi (%41,1) obez, biri (%5,8) fazla kilolu, sekizi (%47,3) normal kilolu ve biri (%5,8) düşük kilolu olarak değerlendirilmiştir. Nonklasik olguların ikisinin (%25) obez, birinin (%12,5) fazla kilolu, beşinin (%62,5) normal kilolu olduğu görülmüştür. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların dördü (%66,5) fazla kilolu, ikisi (%33,5) normal kilolu olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 25: Olguların Son Muayene Obezite Sıklığının Değerlendirilmesi

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği	Toplam
Düşük kilolu (VKİ SDS <-2)	Hasta Sayısı	1	1	0	0	2
	%	%3,1	%5,8	%0,0	%0,0	%3,3
Normal kilolu (2<VKİ SDS<1)	Hasta Sayısı	24	8	5	2	39
	%	%66,6	%47,3	%62,5	%33,5	%58,0
Fazla kilolu (1<VKİ SDS<2)	Hasta Sayısı	5	1	1	4	11
	%	%13,8	%5,8	%12,5	%66,5	%16,4
Obez (VKİ SDS>2)	Hasta Sayısı	6	7	2	0	15
	%	%16,5	%41,1	%25,0	%0,0	%22,3
Toplam	Hasta Sayısı	36	17	8	6	67
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

(VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru)

Olguların son muayenedeki boy kısalığı dağılımı incelendiğinde toplam 67 hastanın altısında (%9) boy kısalığı mevcut olduğu, 61'inde (%91) boy kısalığı olmadığı görülmüştür. Tuz kaybettiren 36 olgunun dördünde (%11,1), basit virilizan 17 olgunun ikisinde (%11,7) boy kısalığı saptanmıştır. Nonklasik ve 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olgularda son muayenede boy kısalığı görülmemiştir.

Tablo 26: Olguların Son Muayene Boy Kısalığı Sıklığının Dağılımı

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği	Toplam
Var	Hasta Sayısı	4	2	0	0	6
	%	%11,1	%11,7	%0,0	%0,0	%9,0
Yok	Hasta Sayısı	32	15	8	6	61
	%	%88,9	%88,3	%100,0	%100,0	%91,0
Toplam	Hasta Sayısı	36	17	8	6	67
	%	%100	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

Son muayenede olguların 14'ünün (%20,8) erişkin boya ulaştığı, 53'ünün (%79,2) erişkin boya ulaşmadığı görülmüştür. Tuz kaybettiren olguların yedisinin (%19,4) erişkin boya ulaştığı, 29 (%80,6) hastanın erişkin boya ulaşmadığı; basit virilizan 17 olgunun beşinin (%29,4) erişkin boya ulaştığı, 12'sinin (%70,6) erişkin boya ulaşmadığı; nonklasik 8 olgunun ikisinin (%25) erişkin boya ulaştığı, altısının (%75) erişkin boya ulaşmadığı görülmüştür. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı altı olgunun hiçbirisi erişkin boya ulaşmamıştır.

Tablo 27: Olguların Erişkin Boya Ulaşma Durumunun Değerlendirilmesi

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği	Toplam
Ulaşan (+)	Hasta Sayısı	7	5	2	0	14
	%	%19,4	%29,4	%25,0	%0,0	%20,8
Ulaşmayan (-)	Hasta Sayısı	29	12	6	6	53
	%	%80,6	%70,6	%75,0	%100,0	%79,2
Toplam	Hasta Sayısı	36	17	8	6	67
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

Erişkin boya ulaşan 14 hastanın 12'sinin (85,7) erişkin boyu hedef boyun altında kalmıştır. Tuz kaybettiren olgulardan erişkin boya ulaşan yedi (%100) olgunun ve basit virilizan olgulardan erişkin boya ulaşan beş (%100) olgunun tamamı hedef boyun altında kalmıştır. Nonklasik erişkin boya ulaşan iki (%100) olgunun erişkin boyu hedef boyun altında kalmamıştır.

Tablo 28: Son Muayenede Erişkin Boyu Hedef Boyun Altında

Kalan Vakaların Oranı

		TK	BV	NKAH
Erişkin boyu hedef boyun altında kalan(+)	Hasta Sayısı	7	5	0
	%	%100	%100	%0,0
Erişkin boyu hedef boyun altında kalmayan(-)	Hasta Sayısı	0	0	2
	%	%0,0	%0,0	%100,0
Toplam	Hasta Sayısı	7	5	2
	%	%100,0	%100,0	%100,0

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi)

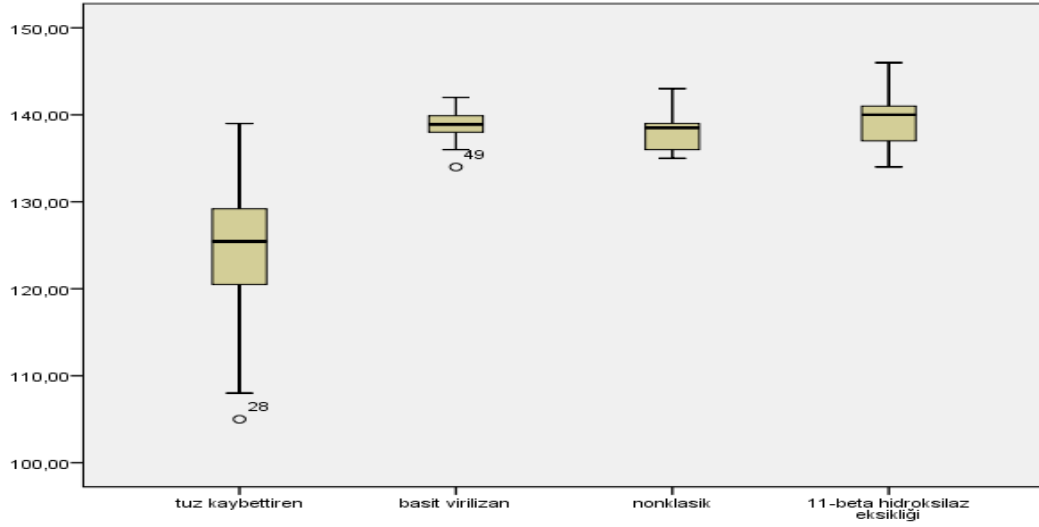
Tablo 29: Olguların İlk Başvuru Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Tanı	Sonuçlar
Sodyum (mmol/L)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		124,60±7,30
		Min.-Maks.
		105,0-139,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		138,60±1,86
		Min.-Maks.
		134,0-142,0
Potasyum (mmol/L)	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		138,30±2,31
		Min.-Maks.
		135,0-143,0
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.
		139,66±4,03
		Min.-Maks.
		134,0-146,0
Glukoz (mg/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		65,77±16,45
		Min.-Maks.
		26,0-96,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		79,29±10,73
		Min.-Maks.
		69,00-103,00
ALT (U/L)	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		79,80±6,79
		Min.-Maks.
		72,00-96,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.
		83,50±6,94
		Min.-Maks.
		76,00-92,00
Kortizol (ug/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		18,0±7,18
		Min.-Maks.
		12,00-52,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		24,70±33,07
		Min.-Maks.
		12,00-152,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		15,80±4,26
		Min.-Maks.
		10,00-21,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.
		14,00±4,77
		Min.-Maks.
		10,00-21,00
	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		5,76±7,61
		Min.-Maks.
		0,50-35,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		8,01±8,82
		Min.-Maks.
		2,30-35,60
	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		10,60±8,92
		Min.-Maks.
		2,10-25,10

ACTH (pg/ml)	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	8,31±10,90
		Min.-Maks.	0,50-29,00
	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	202,66±342
		Min.-Maks.	10,00-2000,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	111,58±71,28
		Min.-Maks.	10,60-252,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	49,54±32,83
		Min.-Maks.	16,50-106,30
17-OH Progesteron (ng/ml)	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	342,6±416,43
		Min.-Maks.	63,70-1090,0
	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	190,75±135,10
		Min.-Maks.	10,90-462,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	174,49±206,27
		Min.-Maks.	2,96-593,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	54,68±141,49
		Min.-Max.	3,95-456,50
DHEAS (uq/dl)	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	10,88±8,73
		Min.-Maks.	0,43-21,50
	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	195,50±328,88
		Min.-Maks.	0,07-1670,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	143,27±122,39
		Min.-Maks.	3,91-421,60
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	152,16±114,70
		Min.-Maks.	20,80-364,0
11-DOC (ng/dl)	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	91,90±56,80
		Min.-Maks.	9,20-170,0
	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	24,25±37,97
		Min.-Maks.	1,20-180,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	59,21±59,59
		Min.-Maks.	1,90-173,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	54,88±66,35
		Min.-Maks.	2,94-182,10
Total Testosteron (ng/ml)	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	4207,33±4298,70
		Min.-Maks.	1080,0-12400,0
	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	1,05±2,68
		Min.-Maks.	0,01-14,40
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	0,88±0,81
		Min.-Maks.	0,01-2,35
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	1,47±2,36
		Min.-Maks.	

		Min.-Maks.	0,10-5,86
		Ortalama+Ss.	0,47±0,70
Renin (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	0,01-1,40
		Ortalama+Ss.	26,43±23,29
	Basit virilizan	Min.-Maks.	0,33-91,00
		Ortalama+Ss.	6,99±3,45
	Nonklasik	Min.-Maks.	4,10-14,10
		Ortalama+Ss.	4,34±1,25
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Min.-Maks.	2,52-5,60
		Ortalama+Ss.	1,67±2,01
Aldosteron (ng/dl)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	0,04-5,30
		Ortalama+Ss.	40,81±93,34
	Basit virilizan	Min.-Maks.	0,98-520,0
		Ortalama+Ss.	15,16±10,63
	Nonklasik	Min.-Maks.	2,50-36,50
		Ortalama+Ss.	12,90±3,97
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Min.-Maks.	10,20-19,80
		Ortalama+Ss.	13,58±8,82
Androstenedion (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	1,42-26,0
		Ortalama+Ss.	8,39±9,94
	Basit virilizan	Min.-Maks.	0,05-56,0
		Ortalama+Ss.	5,64±4,42
	Nonklasik	Min.-Maks.	0,30-16,40
		Ortalama+Ss.	3,18±2,21
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Min.-Maks.	0,30-6,70
		Ortalama+Ss.	5,40±7,41
Glukortikoid Dozu (mg/m2/gün)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	0,53-20,0
		Ortalama+Ss.	14,64±5,11
	Basit virilizan	Min.-Maks.	8,00-26,00
		Ortalama+Ss.	13,30±3,69
	Nonklasik	Min.-Maks.	8,00-22,00
		Ortalama+Ss.	8,91±2,83
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Min.-Maks.	6,00-14,70
		Ortalama+Ss.	9,46±2,01
Mineralokortikoid Dozu (mg)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	8,00-13,00
		Ortalama+Ss.	0,10±0,07
		Min.-Maks.	0,03-0,40

(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, ALT: Alanin aminotransferaz, ACTH: Adrenokortikotropin hormon, DHEAS: Dihidroepiandrostenedion sülfat, 11-DOC: 11 deoksikortikosteron)



Şekil 8: Olguların İlk Başvuru Sodyum Düzeylerinin Dağılımı (mmol/L)

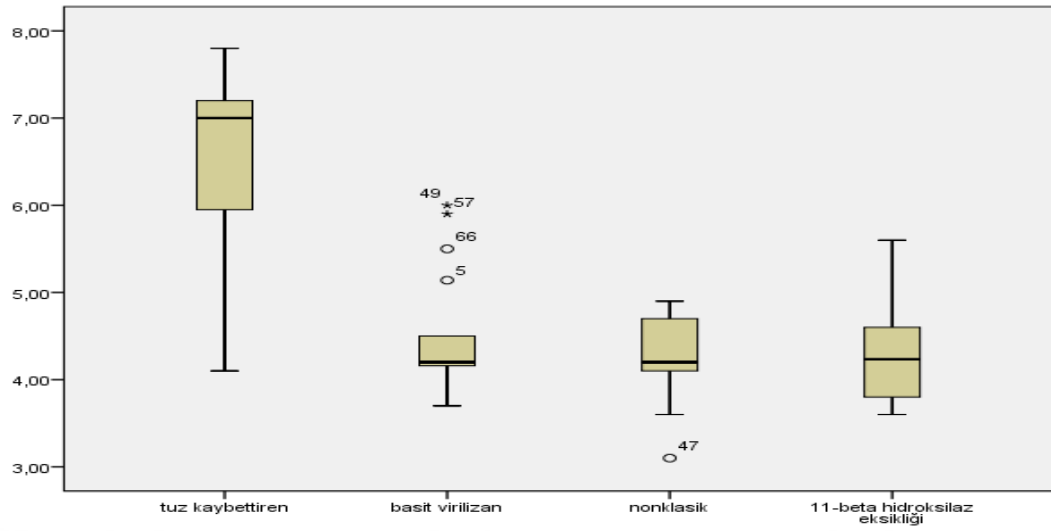
Tablo 30: Olguların İlk Başvuru Sodyum Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tanı Grupları	Sodyum düzeyi Ortalaması (mmol/L)		P
TK-NKAH	124,60±7,30	138,30±2,31	0,000
TK- BV	124,60±7,30	138,60±1,86	0,000
TK-11B (OH)	124,60±7,30	139,66±4,03	0,000
NKAH-BV	138,30±2,31	138,60±1,86	1,000
NKAH-11B (OH)	138,30±2,31	139,66±4,03	1,000
BV-11B (OH)	138,60±1,86	139,66±4,03	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Tuz kaybettiren olgularının ilk başvuru sodyum düzeylerinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Basit virilizan, nonklasik ve 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların ikili karşılaştırmalarında sodyum düzeyleri arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 9: Olguların İlk Başvuru Potasyum Düzeylerinin Dağılımı (mmol/L)

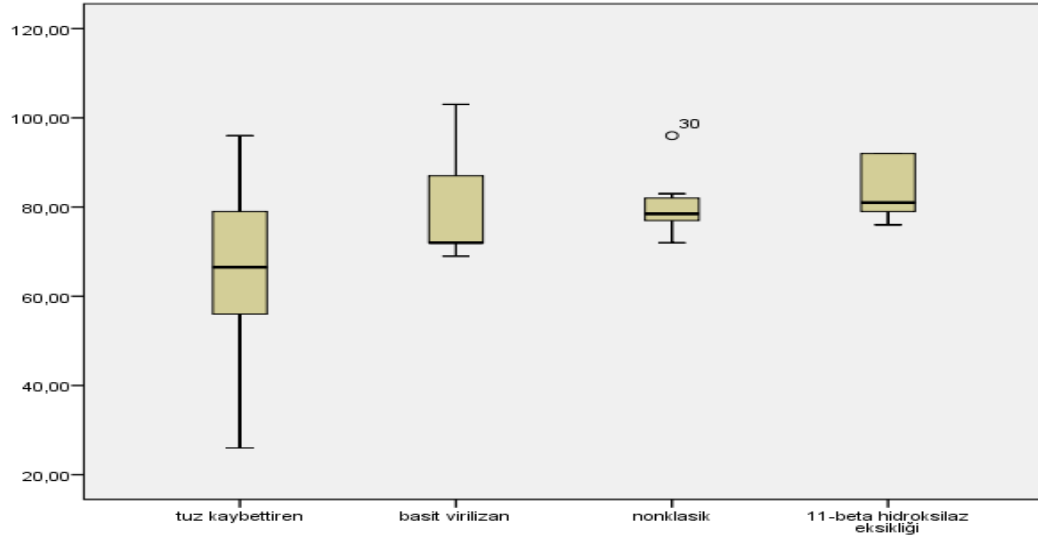
Tablo 31: Olguların İlk Başvuru Potasyum Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tanı Grupları	Potasyum düzeyi Ortalaması (mmol/L)		P
TK- NKAH	6,59±0,92	4,21±0,54	0,000
TK- BV	6,59±0,92	4,49±0,70	0,000
TK- 11B (OH)	6,59±0,92	4,34±0,72	0,001
NKAH-BV	4,21±0,54	4,49±0,70	1,000
NKAH- 11B (OH)	4,21±0,54	4,34±0,72	1,000
BV- 11B (OH)	4,49±0,70	4,34±0,72	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Tuz kaybettiren olgularının ilk başvuru potasyum düzeylerinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında yüksek olduğu gözlenmiştir (P=0,001, P<0,001, P<0,001). Basit virilizan, nonklasik ve 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların ikili karşılaştırmalarında potasyum düzeyleri arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).



Şekil 10: Olguların İlk Başvuru Glukoz Düzeylerinin Dağılımı (mg/dl)

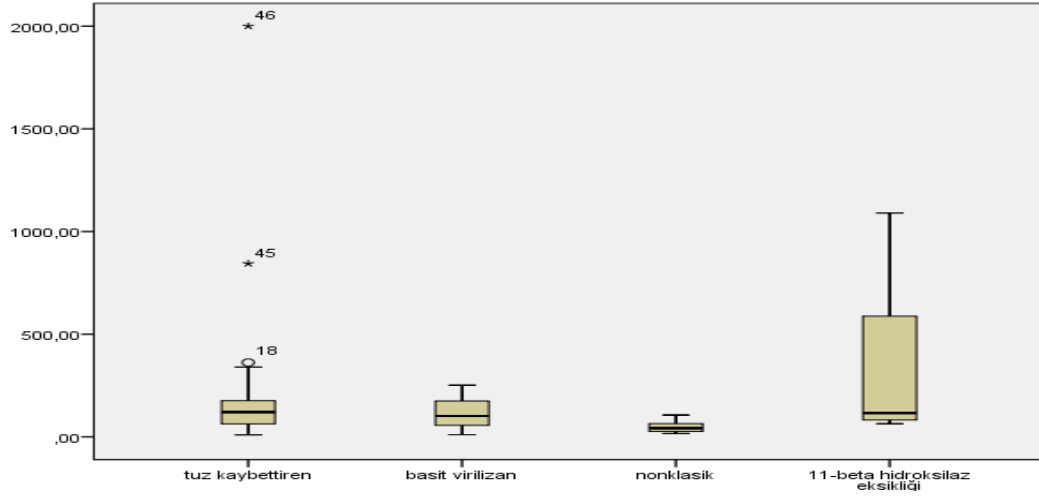
Tablo 32: Olguların İlk Başvuru Glukoz Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tanı Grupları	Glukoz düzeyi (mg/dl)		P
TK- NKAH	65,77±16,45	79,80±6,79	0,064
TK- BV	65,77±16,45	79,29±10,73	0,064
TK- 11B (OH)	65,77±16,45	83,50±6,94	0,027
NKAH- BV	79,80±6,79	79,29±10,73	1,000
NKAH- 11B (OH)	79,80±6,79	83,50±6,94	1,000
BV- 11B (OH)	79,29±10,73	83,50±6,94	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Tuz kaybettiren olguların glukoz düzeyleri 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olgulara göre belirgin düşüktür ($p=0,027$). Diğer grupların ilk başvuru glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 11: Olguların İlk Başvuru ACTH Düzeylerinin Dağılımı (pg/ml)

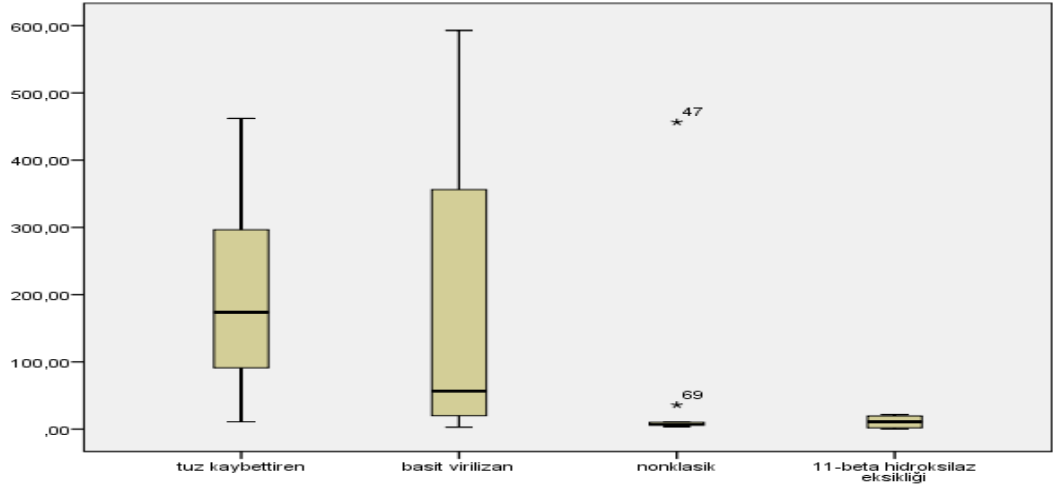
Tablo 33: Olguların İlk Başvuru ACTH Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tanı Grupları	ACTH düzeyi Ortalaması (pg/ml)		P
TK- NKAH	202,66±342	49,54±32,83	0,038
TK- BV	202,66±342	111,58±71,28	1,000
TK- 11B (OH)	202,66±342	342,6±416,43	1,000
NKAH- BV	49,54±32,83	111,58±71,28	0,304
NKAH- 11B (OH)	49,54±32,83	342,6±416,43	0,058
BV- 11B (OH)	111,58±71,28	342,6±416,43	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Tuz kaybettiren olguların ilk başvuru anındaki ACTH düzeyleri nonklasik olgulara göre belirgin yüksektir ($p=0,038$). Olguların ilk başvuru ACTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 12: Olguların İlk Başvuru 17-OH Progesteron Düzeylerinin Dağılımı (ng/ml)

Tablo 34: Olguların İlk Başvuru 17-OH Progesteron Düzeylerinin Karşılaştırılması

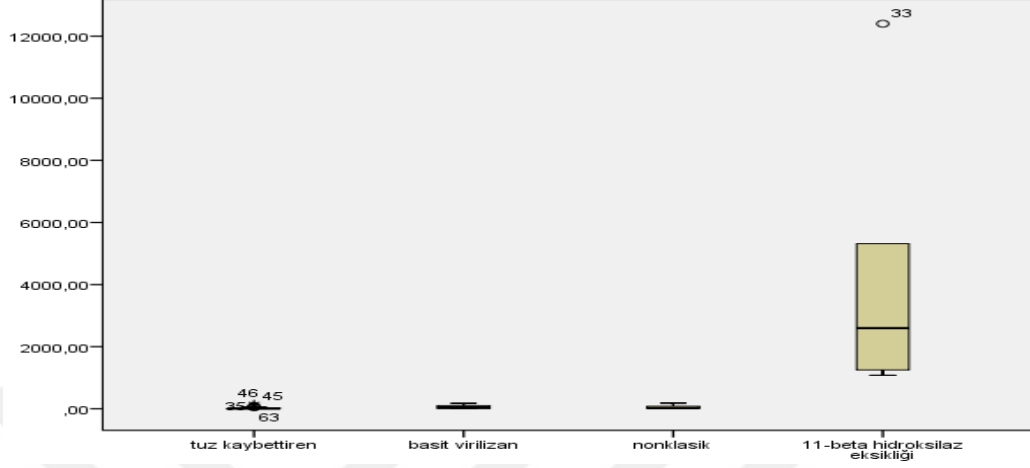
Tanı Grupları	17-OH Progesteron düzeyi (ng/ml)		P
TK- NKAH	190,75±135,10	54,68±141,49	0,001
TK- BV	190,75±135,10	174,49±206,27	1,000
TK- 11B (OH)	190,75±135,10	10,88±8,73	0,003
NKAH- BV	54,68±141,49	174,49±206,27	0,095
NKAH- 11B (OH)	54,68±141,49	10,88±8,73	1,000
BV- 11B (OH)	174,49±206,27	10,88±8,73	0,082

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Tuz kaybettiren olguların 17-OH progesteron düzeylerinin; nonklasik ve 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olgulara göre yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,003$). Diğer tanı gruplarının ikili karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların ilk başvurularındaki DHEAS düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 13: Olguların İlk Başvuru 11- Deoksikortikosteron Düzeylerinin Dağılımı (ng/dl)

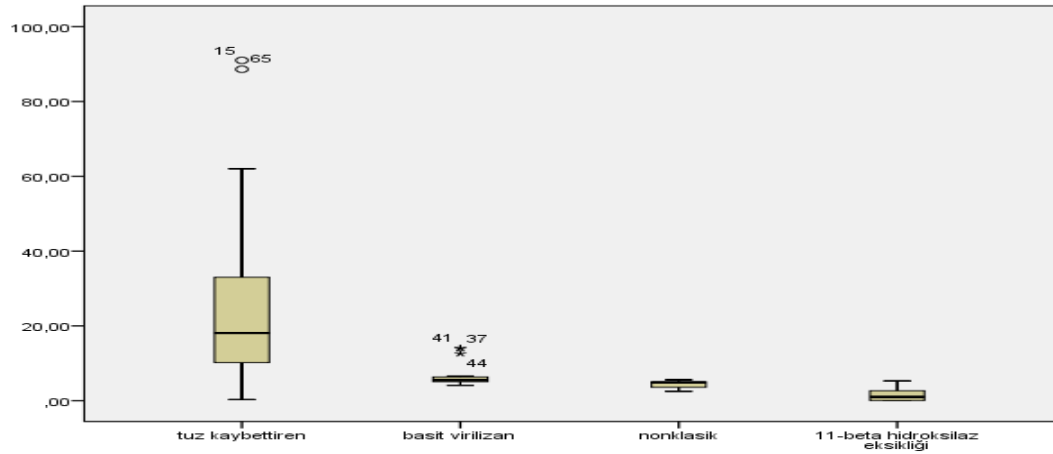
Tablo 35: Olguların İlk Başvuru 11- Deoksikortikosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tanı Grupları	11- DOC düzeyi Ortalaması (ng/dl)		P
TK- NKAH	24,25±37,97	54,88±66,35	1,000
TK-BV	24,25±37,97	59,21±59,59	0,592
TK- 11B (OH)	24,25±37,97	4207,33±4298,70	0,000
NKAH-BV	54,88±66,35	59,21±59,59	1,000
NKAH-11B (OH)	54,88±66,35	4207,33±4298,70	0,036
BV- 11B (OH)	59,21±59,59	4207,33±4298,70	0,022

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği, DOC: Deoksikortikosteron)

11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların 11-DOC düzeylerinin diğer tanı gruplarına göre yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$, $p=0,036$, $p=0,022$). Diğer tanı gruplarının ikili karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 14: Olguların İlk Başvuru Renin Düzeylerinin Dağılımı (ng/ml)

Tablo 36: Olguların İlk Başvuru Renin Düzeylerinin Karşılaştırılması

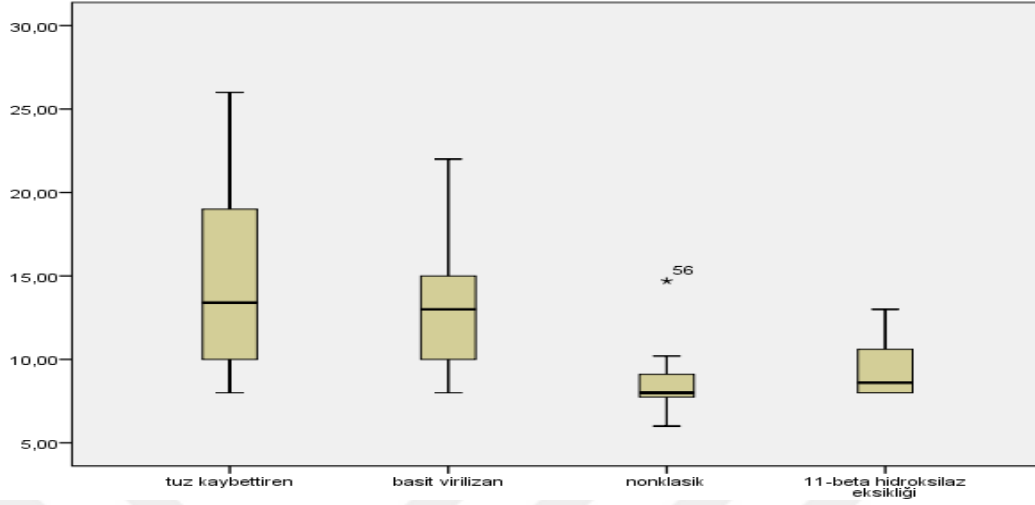
Tanı Grupları	Renin düzeyi (ng/ml)		P
TK- NKAH	26,43±23,29	4,34±1,25	0,008
TK- BV	26,43±23,29	6,99±3,45	0,006
TK- 11B (OH)	26,43±23,29	1,67±2,01	0,000
NKAH-BV	4,34±1,25	6,99±3,45	1,000
NKAH- 11B (OH)	4,34±1,25	1,67±2,01	1,000
BV- 11B (OH)	6,99±3,45	1,67±2,01	0,344

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Tuz kaybettiren olguların renin düzeylerinin; basit virilizan, nonklasik ve 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olgulara göre yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,008$, $p<0,001$). Diğer tanı gruplarının ikili karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların ilk başvurularındaki aldosteron ve androstenedion düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 15: Olguların İlk Başvuru Glukokortikoid Dozlarının Dağılımı (mg/m²/gün)

Tablo 37: Olguların İlk Başvuru Glukokortikoid Dozlarının Karşılaştırılması

Tanı Grupları	Glukokortikoid Dozu (mg/m ² /gün)		P
TK- NKAH	14,64±5,11	8,91±2,83	0,008
TK- BV	14,64±5,11	13,30±3,69	1,000
TK- 11B (OH)	14,64±5,11	9,46±2,01	0,065
NKAH- BV	8,91±2,83	13,30±3,69	0,063
NKAH- 11B (OH)	8,91±2,83	9,46±2,01	1,000
BV- 11B (OH)	13,30±3,69	9,46±2,01	0,270

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Tuz kaybettiren olguların glukokortikoid dozlarının nonklasik olgulara göre yüksek olduğu görülmüştür (p=0,008). Diğer tanı gruplarının ikili karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05)

Tablo 38: Olguların Puberte Başı Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Tanı	Sonuçlar
Sodyum (mmol/L)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		139,74±2,18
		Min.-Maks.
		136,0-145,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		140,04±1,56
		Min.-Maks.
		137,0-143,0
Potasyum (mmol/L)	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		140,6±1,75
		Min.-Maks.
		139,0-143,6
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.
		139,50±0,86
		Min.-Maks.
		139,0-140,5
Glukoz (mg/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		4,29±0,44
		Min.-Maks.
		3,40-5,43
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		4,22±0,30
		Min.-Maks.
		3,80-4,80
ALT (U/L)	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		4,05±0,53
		Min.-Maks.
		3,10-4,38
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.
		4,1±0,20
		Min.-Maks.
		4,00-4,40
Kortizol (uq/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		77,30±8,85
		Min.-Maks.
		65,0-99,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		80,3±7,75
		Min.-Maks.
		69,0-97,0
ALT (U/L)	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		78,0±6,04
		Min.-Maks.
		72,0-86,0
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.
		80,33±7,23
		Min.-Maks.
		72,0-85,0
ALT (U/L)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		20,08±5,99
		Min.-Maks.
		12,0-35,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		17,69±5,26
		Min.-Maks.
		12,00-29,0
Kortizol (uq/dl)	Nonklasik	Ortalama+Ss.
		12,20±3,34
		Min.-Max.
		10,0-18,0
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.
		15,0±5,19
		Min.-Maks.
		12,0-21,0
Kortizol (uq/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.
		6,16±5,45
		Min.-Maks.
		0,05-19,65
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.
		8,67±9,73
		Min.-Maks.
		1,30-40,0
Nonklasik		Ortalama+Ss.
		8,78±8,82

		Min.-Maks.	2,10-24,20
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	4,43±1,50
		Min.-Maks.	2,90-5,90
ACTH (pg/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	185,90±300,3
		Min.-Maks.	5,91-1250,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	115,50±176,9
		Min.-Maks.	7,41-514,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	38,40±39,91
		Min.-Maks.	9,73-106,3
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	52,90±28,05
		Min.-Maks.	22,10-77,0
17- OH Progesteron (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	60,38±94,56
		Min.-Maks.	1,23-440,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	42,76±83,07
		Min.-Maks.	0,54-271,50
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	93,04±203,18
		Min.-Maks.	0,62-456,50
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	9,52±8,16
		Min.-Maks.	4,03-18,90
DHEAS (uq/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	28,34±39,91
		Min.-Maks.	1,37-182,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	92,86±68,89
		Min.-Maks.	11,00-222,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	101,62±71,19
		Min.-Maks.	30,00-194,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	21,17±25,26
		Min.-Maks.	3,43-50,10
11-DOC (ng/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	56,46±65,87
		Min.-Maks.	5,20-220,0
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	66,44±62,17
		Min.-Maks.	1,56-185,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	102,03±110,4
		Min.-Maks.	4,78-282,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	565,66±869,8
		Min.-Maks.	50,80-1570,0
Total Testosteron (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	0,33±0,45
		Min.-Maks.	0,01-1,46
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	0,65±0,64
		Min.-Maks.	0,02-2,03

	Nonklasik	Ortalama+Ss.	0,25±0,11
		Min.-Maks.	0,10-0,40
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	0,11±0,08
		Min.-Maks.	0,03-0,20
	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	4,57±3,81
		Min.-Maks.	0,08-12,00
Renin (ng/ml)	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	6,48±4,61
		Min.-Maks.	0,95-16,60
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	4,10±1,38
		Min.-Maks.	2,50-4,90
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	4,10±2,54
		Min.-Maks.	2,30-5,90
Aldosteron (ng/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	11,24±6,57
		Min.-Maks.	1,90-32,30
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	26,55±37,65
		Min.-Maks.	2,90-143,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	16,63±7,38
		Min.-Maks.	10,20-24,70
Androstenedion (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	4,01±3,40
		Min.-Maks.	0,17-10,20
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	3,11±3,36
		Min.-Maks.	0,13-8,43
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	1,95±0,88
		Min.-Maks.	0,90-2,80
Glukokortikoid dozu (mg/m2/gün)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	14,37±2,15
		Min.-Maks.	10,00-18,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	12,84±4,75
		Min.-Maks.	5,00-23,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	7,82±1,52
		Min.-Maks.	6,10-10,20
Mineralokortikoid dozu (mg)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	0,08±0,05
		Min.-Maks.	0,03-0,25

(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, ALT: Alanin aminotransferaz ACTH: Adrenokortikotropin hormon, DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat, 11-DOC: 11 deoksikortikosteron)

Olguların puberte başı sodyum, potasyum ve glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte başı ALT düzeyleri ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında nonklasik olguların ALT düzeylerinin tuz kaybettiren olgulara göre düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olguların puberte başı kortizol, ACTH, 17-OH progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte başı 11-DOC, DHEA-S, total testosteron, renin, aldosteron ve androstenedion düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 39: Olguların Puberte Başı Glukortikoid Dozlarının Karşılaştırılması

Tanı Grupları	Glukokortikoid Dozu ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$)		P
TK- NKAH	14,37 $\pm$ 2,15	7,82 $\pm$ 1,52	0,001
TK- BV	14,37 $\pm$ 2,15	12,84 $\pm$ 4,75	0,355
TK- 11B (OH)	14,37 $\pm$ 2,15	12,33 $\pm$ 1,52	1,000
NKAH- BV	7,82 $\pm$ 1,52	12,84 $\pm$ 4,75	0,165
NKAH- 11B (OH)	7,82 $\pm$ 1,52	12,33 $\pm$ 1,52	0,868
BV- 11B (OH)	12,84 $\pm$ 4,75	12,33 $\pm$ 1,52	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Olguların puberte başı glukokortikoid tedavisi dozları ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında tuz kaybettiren olguların glukokortikoid dozlarının nonklasik olgulara göre yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Puberte başı olguların ek tedavi gereksinimleri incelendiğinde toplam 45 olgunun sekizinin (%17,7) GNRH analogu, dördünün (%9) aromataz inhibitörü, altısının (%13) GNRH analogu+ aromataz inhibitörü tedavileri aldığı, 27'sinin (%60,3) ek tedavi gereksinimi olmadığı görülmüştür. Tuz kaybettiren olguların

dördünün (%17,3) GNRH analogu, ikisinin (%8,6) aromataz inhibitörü, ikisinin (%8,6) GNRH analogu+ aromataz inhibitörü aldığı görülmüştür. Basit virilizan olguların üçünün (%23) GNRH analogu, ikisinin (%15,3) aromataz inhibitörü, üçünün (%23) GNRH analogu+ aromataz inhibitörü tedavisi aldığı saptanmıştır. Nonklasik olguların birinin (%16,6) GNRH analogu; 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı üç olgunun birinin (%33,3) GNRH analogu+ aromataz inhibitörü tedavisi aldığı görülmüştür.

Tablo 40: Olguların Puberte Başı Ek Tedavilerinin Dağılımı

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) Eksikliği	Toplam
GNRH analogu	Hasta sayısı	4	3	1	0	8
	%	%17,3	%23,0	%16,6	%0,0	%17,7
Aromataz inhibitörü	Hasta sayısı	2	2	0	0	4
	%	%8,6	%15,3	%0,0	%0,0	%9,0
GNRH analogu +Aromataz inh.	Hasta sayısı	2	3	0	1	6
	%	%8,6	%23,0	%0,0	%33,3	%13,0
Yok	Hasta sayısı	15	5	5	2	27
	%	%65,5	%38,7	%83,4	%66,7	%60,3
Toplam	Hasta sayısı	23	13	6	3	45
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

(GNRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)

Tablo 41: Olguların Puberte Zirvesi Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Tanı		Sonuçlar
Sodyum (mmol/L)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	139,47±1,98
		Min.-Maks.	136,00-144,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	139,22±2,30
		Min.-Maks.	135,60-142,50
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	139,98±2,62
		Min.-Maks.	137,00-144,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	140,50±0,70
		Min.-Maks.	140,00-141,00
Potasyum (mmol/L)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	4,37±0,35
		Min.-Maks.	3,90-5,30
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	4,19±0,22
		Min.-Maks.	3,74-4,69
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	4,37±0,27
		Min.-Maks.	4,00-4,66
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	4,65±0,77
		Min.-Maks.	4,10-5,20
Glukoz (mg/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	78,38±6,42
		Min.-Maks.	69,00-91,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	78,72±8,95
		Min.-Maks.	68,00-99,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	83,00±8,98
		Min.-Maks.	72,00-92,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	84,50±7,77
		Min.-Maks.	79,00-90,0
ALT (U/L)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	17,44±4,92
		Min.-Maks.	10,00-28,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	19,09±6,20
		Min.-Maks.	12,00-33,00
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	17,33±7,91
		Min.-Maks.	12,00-32,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	18,00±2,82
		Min.-Maks.	16,00-20,00
Kortizol (ug/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	8,73±7,72
		Min.-Maks.	0,25-28,40
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	8,68±8,13
		Min.-Maks.	0,95-31,10

	Nonklasik	Ortalama+Ss.	8,28±3,77
		Min.-Maks.	3,91-15,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama+Ss.	3,10±0,42
		Min.-Maks.	2,80-3,40
ACTH (pg/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	148,93±195,37
		Min.-Maks.	7,14-682,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	212,88±327,27
		Min.-Maks.	6,68-868,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	26,76±17,41
		Min.-Maks.	7,60-57,10
17-OH Progesteron (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	45,21±60,30
		Min.-Maks.	4,10-257,80
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	71,22±112,62
		Min.-Maks.	0,52-390,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	63,39±146,47
		Min.-Maks.	0,52-362,30
DHEAS (uq/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	72,78±114,74
		Min.-Maks.	2,40-444,00
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	128,87±125,77
		Min.-Maks.	15,00-405,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	75,58±54,72
		Min.-Maks.	9,00-171,0
11-DOC (ng/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	46,58±42,11
		Min.-Maks.	1,44-120,4
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	70,86±68,49
		Min.-Maks.	10,30-220,0
	Nonklasik	Ortalama+Ss.	23,93±32,97
		Min.-Maks.	3,60-90,10
Total Testosteron (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama+Ss.	0,79±1,07
		Min.-Maks.	0,01-4,10
	Basit virilizan	Ortalama+Ss.	1,10±0,78

	Nonklasik	Min.-Maks.	0,10-2,62
		Ortalama+Ss.	0,52±0,42
Renin (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	0,11-1,30
		Ortalama+Ss.	5,45±4,28
	Basit virilizan	Min.-Maks.	0,72-16,70
		Ortalama+Ss.	6,14±3,97
	Nonklasik	Min.-Maks.	1,54-15,10
		Ortalama+Ss.	4,69±1,14
Aldosteron (ng/dl)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	3,42-6,00
		Ortalama+Ss.	10,52±5,94
	Basit virilizan	Min.-Maks.	1,90-23,00
		Ortalama+Ss.	9,74±5,88
	Nonklasik	Min.-Maks.	2,40-18,0
		Ortalama+Ss.	12,78±5,37
Androstenedion (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	4,30-19,10
		Ortalama+Ss.	3,45±3,33
	Basit virilizan	Min.-Maks.	0,20-12,50
		Ortalama+Ss.	5,83±9,92
	Nonklasik	Min.-Maks.	0,30-35,20
		Ortalama+Ss.	2,94±2,14
Glukokortikoid Dozu (mg/m2/gün)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	0,57-6,90
		Ortalama+Ss.	3,85±2,47
	Basit virilizan	Min.-Maks.	2,10-5,60
		Ortalama+Ss.	14,36±2,21
	Nonklasik	Min.-Maks.	11,60-21,00
		Ortalama+Ss.	12,93±3,79
Mineralokortikoid Dozu(mg)	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	8,60-20,00
		Ortalama+Ss.	7,30±2,65
	Basit virilizan	Min.-Maks.	5,50-12,60
		Ortalama+Ss.	12,75±0,35
	Nonklasik	Min.-Maks.	12,50-13,00
		Ortalama+Ss.	0,10±0,04
	Tuz kaybettiren	Min.-Maks.	0,05-0,20
		Ortalama+Ss.	0,07±0,03
	Basit virilizan	Min.-Maks.	0,05-0,10
		Ortalama+Ss.	

(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, ALT: Alanin aminotransferaz, ACTH: Adrenokortikotropin hormon, DHEAS: Dihidroepiandrostenedion sülfat, 11-DOC: 11 deoksikortikosteron)

Olguların puberte zirvesi sodyum, potasyum, glukoz ve ALT düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların puberte zirvesi kortizol, ACTH, 17- OH progesteron, DHEAS, 11-DOC, total testosteron, renin, aldosteron ve androstenedion düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 42: Olguların Puberte Zirvesi Glukokortikoid Dozlarının Karşılaştırılması

Tanı Grupları	Glukortikoid Dozu (mg/m ² /gün)		P
TK- NKAH	14,36±2,21	7,30±2,65	0,002
TK- BV	14,36±2,21	12,93±3,79	1,000
TK- 11B (OH)	14,36±2,21	12,75±0,35	1,000
NKAH- BV	7,30±2,65	12,93±3,79	0,073
NKAH- 11B (OH)	7,30±2,65	12,75±0,35	1,000
BV- 11B (OH)	12,93±3,79	12,75±0,35	1,000

(Kruskal Wallis Post Hoc testi/ Benferroni testi)

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

Olguların puberte başı glukokortikoid tedavisi dozları ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında tuz kaybettiren olguların glukortikoid dozlarının nonklasik olgulara göre yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,002$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 43: Olguların Son Muayene Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Tanı	Sonuçlar
Sodyum (mmol/L)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Nonklasik	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
Potasyum (mmol/L)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Nonklasik	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
Glukoz (mg/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Nonklasik	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
ALT (U/L)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Nonklasik	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
Kortizol (uq/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.
	Nonklasik	Ortalama +Ss.
		Min.-Maks.

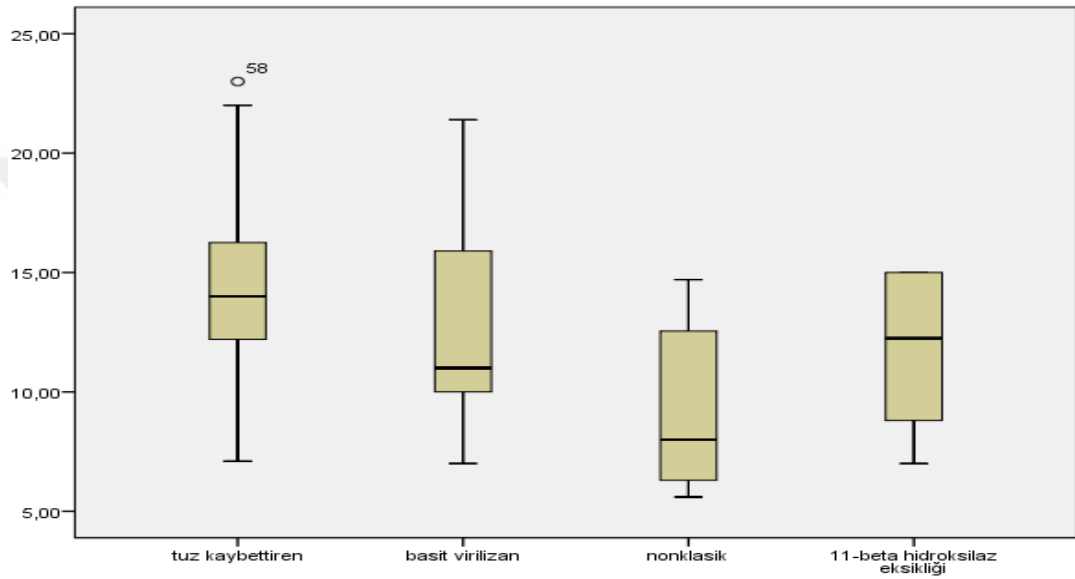
		Min.-Maks.	5,43-16,20
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	3,04±2,49
		Min.-Maks.	0,50-6,58
ACTH (pg/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	185,07±314,30
		Min.-Maks.	1,50-1250,0
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.	164,81±237,57
		Min.-Maks.	7,41-872,0
	Nonklasik	Ortalama +Ss.	25,73±12,83
		Min.-Maks.	7,34-46,10
17OH Progesteron (ng/ml)	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	229,58±178,98
		Min.-Maks.	67,30-501,0
	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	22,17±26,59
		Min.-Maks.	0,06-123,50
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.	35,59±54,26
		Min.-Maks.	0,54-220,00
DHEAS (uq/dl)	Nonklasik	Ortalama +Ss.	7,22±5,76
		Min.-Maks.	0,86-16,70
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	7,60±9,46
		Min.-Maks.	0,44-26,20
	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	52,33±51,22
		Min.-Maks.	0,20-182,00
11-DOC (ng/dl)	Basit virilizan	Ortalama +Ss.	170,55±158,11
		Min.-Maks.	0,75-581,00
	Nonklasik	Ortalama +Ss.	262,11±210,22
		Min.-Maks.	89,80-686,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	48,47±32,63
		Min.-Maks.	7,26-82,0
Total Testosteron (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	50,19±58,66
		Min.-Maks.	3,99-223,00
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.	56,20±55,34
		Min.-Maks.	2,90
	Nonklasik	Ortalama +Ss.	36,90±26,90
		Min.-Maks.	10,30-81,90
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	441,03±640,90
		Min.-Maks.	36,00-1700,00
	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	0,63±1,14
		Min.-Maks.	0,01-5,50
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.	1,16±1,17
		Min.-Maks.	0,01-4,41

	Nonklasik	Ortalama +Ss.	0,26±0,18
		Min.-Maks.	0,04-0,53
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	0,76±1,04
		Min.-Maks.	0,01-2,69
Renin (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	5,14±3,15
		Min.-Maks.	0,00-15,00
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.	6,48±4,92
		Min.-Maks.	3,60-22,30
	Nonklasik	Ortalama +Ss.	4,07±1,45
		Min.-Maks.	1,26-5,30
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	2,18±2,18
		Min.-Maks.	0,20-5,80
Aldosteron (ng/dl)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	11,03±5,50
		Min.-Maks.	2,10-22,50
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.	13,39±8,52
		Min.-Maks.	2,30-34,19
	Nonklasik	Ortalama +Ss.	14,03±7,47
		Min.-Maks.	1,30-23,00
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	11,64±5,04
		Min.-Maks.	3,20-16,00
Androstenedion (ng/ml)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	2,64±2,59
		Min.-Maks.	0,01-10,00
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.	3,17±2,64
		Min.-Maks.	0,34-10,20
	Nonklasik	Ortalama +Ss.	3,00±1,35
		Min.-Maks.	0,96-4,70
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	2,30±0,80
		Min.-Maks.	1,18-3,60
Glukokortikoid Dozu (mg/m2/gün)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	14,47±3,53
		Min.-Maks.	7,10-23,0
	Basit virilizan	Ortalama +Ss.	13,14±4,39
		Min.-Maks.	7,00-21,40
	Nonklasik	Ortalama +Ss.	9,42±3,75
		Min.-Maks.	5,60-14,70
	11-beta hidroksilaz eksikliği	Ortalama +Ss.	11,71±3,25
		Min.-Maks.	7,00-15,00
Mineralokortikoid Dozu(mg)	Tuz kaybettiren	Ortalama +Ss.	0,11±0,05
		Min.-Maks.	0,05-0,25

(Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, ALT: Alanin aminotransferaz ACTH: Adrenokortikotropin hormon, DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat, 11-DOC: 11 deoksikortikosteron)

Olguların son muayenedeki sodyum, potasyum, glukoz ve ALT düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Olguların son muayenedeki kortizol, ACTH, 17- OH progesteron, DHEA-S, 11-DOC, total testosteron, renin, aldosteron ve androstenedion düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 16: Olguların Son Muayene Glukokortikoid Dozlarının Dağılımı
(mg/m²/gün)

Olguların son muayenedeki glukokortikoid tedavisi dozları ikili gruplar arasında karşılaştırıldığında tuz kaybettiren olguların glukokortikoid dozlarının nonklasik olgulara göre belirgin yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 44: Olguların Son Muayene Ek Tedavilerinin Dağılımı

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği
GNRH analogu	Hasta S.	0	0	0	1
	%	%0,0	%0,0	%0,0	%16,6
Aromataz inhibitörü	Hasta S.	3	2	0	0
	%	%8,3	%11,7	%0,0	%0,0
GNRH analogu+Aromataz inh	Hasta S.	1	1	0	0
	%	%2,7	%5,8	%0,0	%0,0
Yok	Hasta S.	31	14	8	5
	%	%86,3	%82,5	%100,0	%83,4
Oral kontraseptif	Hasta S.	1	0	0	0
	%	%2,7	%0,0	%0,0	%0,0
Total	Hasta S.	36	17	8	6
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

(GNRH: gonadotropin salgılatıcı hormon)

Tuz kaybettiren 36 olgunun üçünün (%8,3) aromataz inhibitörü, birinin (%2,7) GNRH analogu + aromataz inhibitörü, birinin (%2,7) oral kontraseptif tedavi aldığı görülmüştür. Basit virilizan 17 olgunun ikisinin (%11,7) aromataz inhibitörü, birinin (%5,8) GNRH analogu+aromataz inhibitörü; 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı altı hastanın birinin (%16,6) GNRH analogu aldığı görülmüştür. Nonklasik sekiz olgunun hiçbiri son muayenede ek tedavi almamıştır.

Tablo 45: Kız Olgularda Polikistik Over Sendromu Sıklığının Değerlendirilmesi

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği	Toplam
Var	Hasta Sayısı	6	3	6	0	15
	%	%27,2	%37,5	%100,0	%0,0	%39,4
Yok	Hasta Sayısı	16	5	0	2	23
	%	%72,8	%62,5	%0,0	%100,0	%60,6
Toplam	Hasta Sayısı	22	8	6	2	38
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

38 kız olgunun 15'inde (%39,4) PKOS öyküsü mevcuttur. Tuz kaybettiren 22 olgunun altısında (%27,2); basit virilizan sekiz olgunun üçünde (%37,5); nonklasik olguların tamamında (%100) PKOS öyküsü saptanmıştır. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı iki olguda PKOS görülmemiştir.

Tablo 46: Erkek Olgularda Testiküler Adrenal Rest Tümör Sıklığının Değerlendirilmesi

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği	Toplam
Var	Hasta Sayısı	2	1	0	3	6
	%	%14,2	%11,1	%0,0	%75,0	%20,6
Yok	Hasta Sayısı	12	8	2	1	23
	%	%85,8	%88,9	%100,0	%25,0	%79,4
	Hasta Sayısı	14	9	2	4	29
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

29 erkek olgunun altısında (%20,6) TART öyküsü mevcuttur. Tuz kaybettiren 14 olgunun ikisinde (%14,2); basit virilizan dokuz olgunun birinde (%11,1); 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı dört olgunun üçünde (%75) TART öyküsü görülmüştür. Nonklasik iki olguda TART görülmemiştir.

4.2. OLGULARIN GENETİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Olgularının 44'ü (%63,7) homozigot, 11'i (%15,9) heterozigot, 14'ü (%20,4) birleşik heterozigot mutasyona sahiptir. Tuz kaybettiren olguların 28'i (%77) homozigot, üçü (%8,3) heterozigot, dördü (%14,7) birleşik heterozigot mutasyon; basit virilizan olguların sekizi (%47) homozigot, ikisi (%11,7) heterozigot, yedisi (%41,3) birleşik heterozigot mutasyonu; nonklasik olguların üçü (%30) homozigot, beşi (%50) heterozigot, ikisi (%20) birleşik heterozigot mutasyonu taşımaktadır. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olgularının beşinde (%83,3) homozigot, birinde (%16,7) heterozigot mutasyon görülürken, hiçbirinde birleşik heterozigot mutasyon görülmemiştir.

Tablo 47: Olguların Mutasyon Analizlerinin Dağılımı

		Tuz kaybettiren	Basit virilizan	Nonklasik	11B (OH) eksikliği	Toplam
Homozigot	Hasta sayısı	28	8	3	5	44
	%	%77,0	%47,0	%30,0	%83,3	%63,7
Heterozigot	Hasta sayısı	3	2	5	1	11
	%	%8,3	%11,7	%50,0	%16,7	%15,9
Birleşik heterozigot	Hasta sayısı	5	7	2	0	14
	%	%14,7	%41,3	%20,0	%0,0	%20,4
Toplam	Hasta sayısı	36	17	10	6	69
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

Tüm olguların mutasyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde en sık IVS-2 (%44,8) mutasyonları izlendiği görülmüştür. Tuz kaybettiren ve basit virilizan olgularda en çok görülen mutasyon IVS-2 olup; TK formunda %62,3, BV formunda %37,5 sıklıkta görülmüştür. Her iki tanı grubunda da en sık IVS2-13 C/A >G genotipi görülmüştür. Nonklasik olgularda en sık p.V281L (%60) mutasyonu görülmüştür. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olgularda en sık c.1120 C>G (%72) mutasyonu izlenmiştir.

Tablo 48: Olguların Mutasyon Analizi ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

HASTA	BİRİNCİ ALEL	İKİNCİ ALEL	MUTASYON	KLİNİK
1	V281L		Heterozigot	Basit virilizan
2	c.1120 C>G	c.1120 C>G	Homozigot	11B (OH) eks.
3	IVS2-13 C>G	IVS2-13 C>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
4	P30L	IVS2-13 C>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
5	IVS2-13 C>G	c.515 T>A	Birleşik H.	Basit virilizan
6	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
7	V281L	V281L	Homozigot	Basit virilizan
8	IVS2-13 A,C>G	IVS2-13 A,C>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
9	V281L		Heterozigot	Basit virilizan
10	c.844G>T	c.293-13A>G	Birleşik H.	Basit virilizan
11	IVS2-13 A,C>G	I172N	Birleşik H.	Basit virilizan
12	Q318X	L307fs	Birleşik H.	Tuz kaybettiren
13	c.844<T		Heterozigot	Nonklasik
14	c.518T>A	c.955C>T	Birleşik H.	Basit virilizan
15	I2A/C656G	I2A/C656G	Homozigot	Tuz kaybettiren
16	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
17	P30L	IVS2-13 C/A>G	Birleşik H.	Basit virilizan
18	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
19	p.V282L		Heterozigot	Nonklasik
20	c.844G>T	c.844G>T	Homozigot	Basit virilizan
21	p.V282L		Heterozigot	Nonklasik
22	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
23	**	**	Homozigot	Tuz kaybettiren
24	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
25	p.Q338X	p.Q338X	Homozigot	11B (OH) eks.
26	R356W	R356W	Homozigot	Tuz kaybettiren
27	c.1120 C>G	c.1120 C>G	Homozigot	11B (OH) eks.
28	R408C	IVS2-13 C/A>G	Birleşik H.	Tuz kaybettiren
29	IVS2-13 C>G	IVS2-13 C>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
30	c.952 C>T		Heterozigot	Nonklasik
31	c.456 C>G		Heterozigot	11B (OH) eks.
32	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
33	c.1120 C>G	c.1120 C>G	Homozigot	11B (OH) eks.
34	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
35	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren

36	c.518T>A	c.955C>T	Birleşik H.	Basit virilizan
37	V281L	Q318X	Homozigot	Basit virilizan
38	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
39	c.1120 C>G	c.1120 C>G	Homozigot	11B (OH) eks.
40	P30L	IVS2-13 C>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
41	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Basit virilizan
42	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
43	Q318X	Q318X	Homozigot	Tuz kaybettiren
44	IVS2-13 C/A >G	IVS2-13 C/A >G	Homozigot	Basit virilizan
45	c.923dupT	c.955 C>T	Birleşik H.	Tuz kaybettiren
46	c.952 C>T	c.1222 C>T	Birleşik H.	Tuz kaybettiren
47	P30L	V281L	Birleşik H.	Nonklasik
48	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
49	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Basit virilizan
50	c.844G>T	c.1360C>T	Birleşik H.	Nonklasik
51	I172N	I172N	Homozigot	Tuz kaybettiren
52	IVS2-13 C/A>G	IVS2-13 C/A>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
53	A/C-656->G	A/C-656->G	Homozigot	Tuz kaybettiren
54	L321P	L321P	Homozigot	Tuz kaybettiren
55	R356W	R356W	Homozigot	Tuz kaybettiren
56	c.(-126C>T;-110T>C;-113G>A)	c.(-126C>T;-110T>C;-113G>A)	Homozigot	Nonklasik
57	c.518T>A	c.518T>A	Homozigot	Basit virilizan
58	IVS2-13 A>G		Heterozigot	Tuz kaybettiren
59	IVS2-13 C>G	IVS2-13 C>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
60	c.293-13 A>G		Heterozigot	Tuz kaybettiren
61	c.844 G>T	c.293-13A>G	Birleşik H.	Basit virilizan
62	c.844 G>T	c.844 G>T	Homozigot	Nonklasik
63	c.923dupT	c.1069 C>T	Birleşik H.	Tuz kaybettiren
64	c.1225 C>T	c.1225 C>T	Homozigot	Tuz kaybettiren
65	c.955 C>T		Heterozigot	Tuz kaybettiren
66	c.518 T>A	c.518 T>A	Homozigot	Basit virilizan
67	IVS2-13 C>G	IVS2-13 C>G	Homozigot	Tuz kaybettiren
68	c.844 G>T	c.844 G>T	Homozigot	Nonklasik
69	IVS2-13 A>G		Heterozigot	Nonklasik

(**: P30L+12 splice+Del8bpE3 homozigot mutasyonu)

Tablo 49: Birinci Aleldeki Mutasyon Analizi Sonuçlarının Dağılımı

		Homozigot	Heterozigot	Birleşik Heterozigot	Total
**	N	1	0	0	1
	%	%2,3	%0,0	%0,0	%1,5
c.(-126C>T;-110T>C;-113G>A)	N	1	0	0	1
	%	%2,3	%0,0	%0,0	%1,5
c.1120 C>G	N	4	0	0	4
	%	%9,0	%0,0	%0,0	%5,8
c.923dupT	N	0	0	2	2
	%	%0,0	%0,0	%14,2	%2,9
I172N	N	3	0	2	5
	%	%6,8	%0,0	%14,2	%7,2
IVS2-13 A>G	N	1	3	0	4
	%	%2,3	%27,2	%0,0	%5,8
IVS2-13 C/A >G	N	17	0	1	18
	%	%38,8	%0,0	%7,2	%26,0
IVS2-13 C>G	N	4	1	1	6
	%	%9,0	%9,3	%7,2	%8,6
L321P	N	1	0	0	1
	%	%2,3	%0,0	%0,0	%1,5
p.Q338X	N	1	0	0	1
	%	%2,3	%0,0	%0,0	%1,5
P30L	N	2	0	2	4
	%	%4,5	%0,0	%14,2	%5,8
Q318X	N	1	2	2	5
	%	%2,3	%18,1	%14,2	%7,2
R356W	N	2	0	0	2
	%	%4,5	%0,0	%0,0	%2,9
R408C	N	1	0	1	2
	%	%2,3	%0,0	%7,2	%2,9
V281L	N	5	5	3	13
	%	%11,3	%45,4	%21,6	%18,9
Toplam	N	44	11	14	69
	%	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

(**: P30L+12 splice+Del8bpE3 homozigot mutasyonu)

Olguların mutasyon analizi sonuçları incelendiğinde birinci alelde en sık IVS2-13 C/A>G (%26) mutasyonu olduğu görülmüştür. Bu mutasyonu IVS2-13 C>G (%8,6), V281L (%18,9), I172N (%7,2), P30L (%5,8), c.1120 C>G (%5,8), IVS2-13 A>G (%5,8), Q318X (%7,2) mutasyonları izlemektedir.

Birinci aleldeki toplam 69 mutasyonun 44'ünü (%63,7) homozigot, 11'ini (%15,9) heterozigot, 14'ini (%20,4) birleşik heterozigot mutasyon oluşturmaktadır. Homozigot mutasyonu olan olgularda en sık IVS2-13 C/A>G (%38,8) mutasyonu olup, bunu V281L (%11,3), c.1120 C>G(%9) ve IVS2-13 C>G (%9) mutasyonları izlemiştir. Heterozigot mutasyonları olan olgularda en sık V281L (%45,4), IVS2-13 A>G (%27,2) mutasyonları görülmüştür. Birleşik heterozigot mutasyonu olan olgularda en sık V281L (%21,6) mutasyonu izlenmiştir.

Tablo 50: İkinci Aleldeki Mutasyon Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Homozigot	Birleşik heterozigot	Total
**	N	1	0	1
	%	%2,6	%0,0	%1,8
c.(-126C>T;-110T>C;-113G>A)	N	1	0	1
	%	%2,6	%0,0	%1,8
c.1120 C>G	N	4	0	4
	%	%9,0	%0,0	%6,8
R408C	N	1	0	1
	%	%2,6	%0,0	%1,8
I172N	N	3	2	5
	%	%6,8	%14,2	%8,6
IVS2-13 C/A>G	N	19	2	21
	%	%42,2	%14,2	%36,2
IVS2-13 C>G	N	6	0	6
	%	%13,2	%0,0	%10,3
IVS2-13 A>G	N	0	2	2
	%	%0,0	%14,2	%3,4
L307fs	N	0	1	1
	%	%0,0	%7,3	%1,8
L321P	N	1	0	1
	%	%2,6	%0,0	%1,8
p.Q338X	N	1	0	1
	%	%2,6	%0,0	%1,8
Q318X	N	2	4	6
	%	%4,5	%28,6	%10,3
R356W	N	2	1	3
	%	%4,5	%7,3	%5,0
V281L	N	3	2	5
	%	%6,8	%14,2	%8,6
Toplam	N	44	14	58
	%	%100,0	%100,0	100,0%

(**: P30L+12 splice+Del8bpE3 homozigot mutasyonu)

Olguların mutasyon analizi sonuçları incelendiğinde ikinci alelde en sık IVS2-13 C/A>G (%36,2) mutasyonu gözlenmiştir. Bu mutasyonu IVS2-13 C>G (%10,3), Q318X (%10,3), V281L (%8,6), I172N (%8,6) c.1120 C>G (%6,8) mutasyonları izlemektedir.

İkinci aleldeki toplam 58 mutasyonun 44'ü (%75,8) homozigot, 14'ünü (%24,2) birleşik heterozigot mutasyon oluşturmaktadır. Homozigot mutasyonların içinde en sık IVS2-13 C/A>G (%42,2), IVS2-13 C>G (%13,2), c.1120 C>G (%9), V281L (%6,8) mutasyonları; birleşik heterozigot mutasyonların içinde en sık Q318X (%28,6) mutasyonu görülmektedir.

Tablo 51: Birleşik Heterozigot Mutasyon Analizi Sonuçlarının Dağılımı

Birinci alel	Sayı	Sıklık (%)	İkinci alel	Sayı	Sıklık (%)
IVS2-13 C>G	1	%7,1	I172N	2	%14,2
V281L	3	%21,9	IVS2-13 A>G	2	%14,2
IVS2-12 C/A>G	1	%7,1	L307fs	1	%7,1
Q318X	2	%14,2	Q318X	4	%29,0
I172N	2	%14,2	IVS2-13 C/A>G	2	%14,2
c.923dupT	2	%14,2	V281L	2	%14,2
R408C	1	%7,1	R356W	1	%7,1
P30L	2	%14,2			
Toplam	14	100,0	Total	14	100,0

Tablo 52: Mutasyonların Akraba Evliliğine Göre Dağılımı

Akraba Evliliği		Var	Yok	Toplam
Homozigot	Hasta Sayısı	30	14	44
	%	%73,1	%53,5	%63,7
Heterozigot	Hasta Sayısı	5	6	11
	%	%12,2	%21,4	%15,9
Birleşik Heterozigot	Hasta Sayısı	6	8	14
	%	%14,7	%25,1	%20,4
Toplam	Hasta Sayısı	41	28	69
	%	%100,0	%100,0	%100,0

Tablo 53: Konjenital Adrenal Hiperplazide Genotip- Fenotip İlişkisi

MUTASYON	TK	BV	NKAH	11B(OH)	TOPLAM
IVS-2	43(%62,5)	12(%37,5)	1(%6,7)	1(%9,2)	57(%44,9)
V281L		8(%25)	9(%60)		17(%13,4)
P30L	2(%2,8)	1(%3,2)	1(%6,7)		4(%3,2)
I172N	2(%2,8)	8(%25)			10(%7,8)
Q318X	6(%8,7)	3(%9,3)	2(%13,3)		11(%8,6)
L307fs	1(%1,5)				1(%0,7)
R356W	5(%7,4)				5(%4,1)
R408C	4(%5,9)				4(%3,2)
c.923dupT	2(%2,8)				2(%1,6)
L321P	2(%2,8)				2(%1,5)
Promot. M*			2(%13,3)		2(%1,6)
c.1120 C>G				8(%72,7)	8(%6,2)
p.Q338X				2(%18,1)	2(%1,6)
**	2(%2,8)				2(%1,6)
Toplam alel	69	32	15	11	127(%100)

Promot. M*: c.-126 C>T;-110 T>C;-113G>A; **: P30L+12 splice+Del8bpE3 mutasyonu

(TK: Tuz kaybettiren, BV: Basit virilizan, NKAH: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, 11B (OH): 11 beta hidroksilaz eksikliği)

4.3. KORELASYON VE REGRESYON ANALİZİ

Olguların puberte başlama yaşı ile ilk başvurudaki antropometrik ölçümler ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişki incelendiğinde; hastaların KY/TY oranı arttıkça puberte başlama yaşının daha erkene kaydığı ve aralarında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür.

Tablo 54: Puberte Başı Yaş ile Kemik Yaşı/Takvim Yaşı Oranı Arasındaki İlişki

			Puberte Başlama Yaşı	KY/TY
Spearman's Rho	Puberte başlama yaşı	Korelasyon katsayısı	1,000	-,572**
		Sig. (2-tailed)	.	0,008
		N	44	20

Correlation is significant at the 0.01 level

(KY: Kemik yaşı, TY: Takvim yaşı)

Son muayenedeki obezite durumuna etki eden faktörler açısından hastalar düşük kilolu/normal ve fazla kilolu/obez olarak gruplandırılıp kategorize edilmiştir. Ki-kare testi yapıldığında santral puberte prekoks olan hastalarda obez olma sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,046).

Tablo 55: Santral Puberte Prekoks ile Obezite Arasındaki İlişki

			Düşük kilolu/ Normal	Fazla kilolu/ Obez	Toplam
Santral Puberte Prekoks	Var	Hasta sayısı	5	9	14
		%	%35,7	%64,3	%100,0
	Yok	Hasta sayısı	29	15	44
		%	%65,9	%34,1	%100,0
Toplam		Hasta sayısı	34	24	58
		%	%58,6	%41,4	%100,0

Sürekli değişkenler Student T testi ile analiz edildiğinde yalnızca antropometrik ölçümler ile obezite arasında ilişki gösterilmiştir. Mann Whitney U analizi yapıldığında ilk başvuru sodyum, potasyum, renin düzeyleri, puberte başı glukoz, puberte zirvesi DHEAS, son muayene KY/TY oranı ile obezite arasında

ilişki saptanmıştır. Hastaların ilk başvuru sodyum, puberte başı glukoz, puberte zirvesi DHEAS, son muayene KY/TY oranı obezite ile pozitif korelasyon gösterirken, ilk başvuru potasyum ve renin düzeyiyle negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Tanı yaşı, cinsiyet ve santral puberte prekoks eklenerek çok değişkenli analiz yapıldığında ise anlamlı ilişki kaybolmuştur.

Tablo 56: Obeziteyle İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Ay (tanı yaşı)	-,009	,030	,087	1	,768	,991
Yetiştirildiği kimlik	-1,870	2,593	,520	1	,471	,154
Santral Puberte Prekoks	-4,794	3,176	2,278	1	,131	,008
KY/TY	-,412	2,137	,037	1	,847	,662
İlk başvuru Sodyum	,108	,379	,081	1	,775	1,114
Puberte Başı Glukoz	,466	,298	2,457	1	,117	1,594
Sürekli değişken	-42,496	66,443	,409	1	,522	,000

Santral erken puberteyle ilişkili faktörler Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edildiğinde puberte zirvesi total testosteron, renin, aldosteron düzeyleri ve son muayene total testosteron ve 17-OH progesteron düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Tablo 54’de de daha önce gösterildiği gibi obezite ile santral erken pubertenin ilişkili olduğu gösterilmiştir. T testi yapıldığında antropometrik ölçümlerden puberte başı ve zirvesi boy ve ağırlığın hem obezite hem de santral erken puberte ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Santral puberte prekoks etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldığında sadece puberte zirvesi aldosteron seviyesiyle anlamlı ilişki görülmüştür.

Tablo 57: Santral Puberte Prekoks İlişki Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Ay(tanı yaşı)	,006	,013	,206	1	,650	1,006
Yetiştirildiği Kimlik	,638	1,455	,192	1	,661	1,893
Obezite +	1,887	1,411	1,790	1	,181	6,601
Puberte zirvesi Total Testosteron	-,892	,690	1,672	1	,196	,410
Puberte zirvesi Renin	1,042	,607	2,947	1	,086	2,835
Puberte zirvesi Aldosteron	-,319	,157	4,122	1	,042	,727
Son muayene 17OH Progesteron	-,013	,011	1,310	1	,252	,987
Sürekli değişken	-,173	2,765	,004	1	,950	,841

5. TARTIŞMA

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kortizol sentez yollarındaki kalıtsal enzim defektlerine bağlı olarak otozomal resesif bir hastalık spektrumudur. 21 hidroksilaz eksikliği KAH vakalarının %90'ını oluşturmaktadır. Klasik 21 hidroksilaz eksikliği 1:5000-15.000 sıklıkta görülmekte ve ırka göre insidansı değişmektedir. Nonklasik 21 hidroksilaz eksikliği hastaları daha sık görülmekle birlikte beyaz ırkta 1:1000 oranında görülmektedir (1). Türkiye'de 2017 yılında pilot şehirlerde yapılan KAH tarama programında klasik 21 hidroksilaz eksikliği insidansı 1:7787, 11 beta hidroksilaz eksikliği 1:38929 olarak bildirilmiştir (19).

11 beta hidroksilaz eksikliği KAH vakalarının ikinci en sık nedeni olup genel popülasyonda 1:10000 canlı doğumda görülmektedir ve tüm vakaların % 5-8'ini oluşturmaktadır (12).

Saka ve ark.nın 1998 yılında 114 hasta ile yaptığı bir çalışmada olguların 97'si (%85) 21 hidroksilaz eksikliği, 17'si (%15) 11 beta hidroksilaz eksikliği tanısı almıştır. 21 hidroksilaz eksikliği tanılı hastaların %30'u tuz kaybettiren, %63'ü basit virilizan ve %7'sinin nonklasik grupta olduğu görülmüştür (76). Bizim çalışmamıza dahil edilen olguların %91'ini 21 hidroksilaz eksikliği, %8,7'sini 11 beta hidroksilaz eksikliği oluşturmaktadır. Çalışmamızda 21 hidroksilaz eksikliği tanılı olguların %57'si tuz kaybettiren KAH hastaları olup bu oran Saka ve ark.nın çalışmasına göre yüksek saptanmıştır. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların oranı ise Saka ve ark.nın çalışmasına göre daha düşük saptanmıştır. Tuz kaybettiren olguların bizim çalışmamızda basit virilizan gruba göre daha yüksek olması, günümüzde tuz kaybı krizlerinin daha erken tanınıp tedavisine başlandığını ve erken tedaviyle adrenal krizlere bağlı ölümlerin daha az meydana geldiğini düşündürmektedir.

Yang ve ark.nın 2015 yılında yaptığı çalışmada 21 hidroksilaz eksikliği tanılı 52 hastanın %54'ünün tuz kaybettiren, %28'inin basit virilizan ve %18'inin nonklasik olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da 21 hidroksilaz eksikliği olgularının oranları benzer özelliklere sahipti (77).

Kotaska ve ark.nın yaptığı çalışmada 76 Çek KAH olgusunun %65,8'inin tuz kaybettiren, %21'inin basit virilizan, %13,2'sinin nonklasik grupta olduğu görülmüştür (78). Bu çalışmada tuz kaybı olguları bizim çalışmamıza göre daha yüksek olmakla birlikte, nonklasik olguların oranı benzer özelliklere sahipti.

Kandemir ve ark.nın yaptığı Türk popülasyonunda 273 KAH tanılı hastanın klinik özelliklerini inceledikleri epidemiyolojik çalışmada 11 beta hidroksilaz eksikliği sıklığı %13,5 olarak değerlendirilmiştir (79). Al-Jurayyan ve ark.nın Suudi Arabistan'da yaptığı çalışmada 78 KAH tanılı hastanın %25,6'sında 11 beta hidroksilaz eksikliği görülmüştür (80). Klingensmith ve ark.nın Amerika Birleşik Devletleri'nde 98 KAH tanılı olguyla yaptığı çalışmada, olguların %3'ünün 11 beta hidroksilaz eksikliği olduğunu bildirmişlerdir (81). 11 beta hidroksilaz eksikliği prevalansı farklı toplumlara göre büyük farklılıklar göstermekte olup bizim çalışmamızda görülme sıklığı %8,9'dur.

Al Shaikh ve ark.nın 2019 yılında Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada 59 KAH hastasının tanı anında %74,1'inde ambigus genitalya, %21,8'inde tuz kaybı krizi ile başvurmuş, %27'si ise aile taraması sırasında tanı almıştır (82). Bizim çalışmamızda olguların %4'ü aile taraması ile tanı alıp bu çalışmaya göre belirgin düşüktü. Hastaların %37'si kuşkulu genitalya ile başvurmuş olup yine bu çalışmaya göre düşüktü. Tuz kaybı ile başvuran hastaların oranı bu çalışmadan yüksekti.

Gezdirici ve ark.nın 2019 yılında İstanbul'da çok merkezli yaptıkları çalışmada 45 KAH olgusunun %46'sının kuşkulu genitalya, %33'ünün tuz kaybı krizi, %15'inin genital tüylenme, %6'sının hirsutizm ve adet düzensizliği ile başvurduğu görülmüştür (83). Bizim çalışmamızda tuz kaybı krizi ile başvuru bu çalışmaya benzer olup, kuşkulu genitalya ve hirsutizmle başvuran olguların oranı bu çalışmadan düşüktü. Genital tüylenme ile başvuran olgu oranı bizim çalışmamızda %27,5 olup bu çalışmaya kıyasla belirgin yüksekti.

Ling su ve ark.nın 2014-2017 yılları arasında 166 (99 tuz kaybettiren, 67 basit virilizan) hastayı dahil ettiği çalışmada tuz kaybettiren olguların %75'inin tuz kaybı ve adrenal krizle; %17'sinin kuşkulu genitalya ve %8'inin yenidoğan taraması ile tanı aldığı görülmüştür. Basit virilizan olguların ise %70'i kuşkulu genitalya, %20'si genital tüylenme, %10'u aile öyküsü ve yenidoğan taraması ile

tanı almışlardır. Tuz kaybettiren erkek hastalar daha çok adrenal krizle başvururken, kız hastaların kuşku genitalya ile başvurduğu görülmüştür. Kız bebekler intrauterin yüksek androjene maruz kaldıklarından kuşku genitalya ile tanı alırken, erkeklerde testosteronun ana kaynağı adrenal bezler olmadığından kuşku genitalya ile doğmazlar. Bu çalışmada da erkeklerin tanı yaşı kızlara göre daha geç ve genellikle adrenal krizle başvurduğu görülmüştür (84). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tuz kaybettiren kız hastalar daha çok kuşku genitalya (%64) ile başvururken, erkek hastalar daha çok adrenal krizle (%85) başvurmuşlardır. Basit virilizan gruptaki hastaların başvuru şikayetleri %76'sını genital tüylenme ve %17,6'sını kuşku genitalya oluşturmakta olup bu çalışmaya göre kuşku genitalyayla başvuru oranı oldukça düşüktür.

Salman ve ark.nın aynı bölgede yaşayan 25 KAH olgusu ile yaptıkları çalışmada ailelerin %76'sında akraba evliliği, olguların %12'sinde aile öyküsü bulunduğu görülmüştür (85). Bizim çalışmamızda akraba evliliği oranı %59,4 olup bu çalışmaya göre kıyasla düşük olmakla birlikte ülkemizdeki akraba evliliği oranına göre yüksektir. Aile öyküsü oranı bizim çalışmamızda %17,4 olmakla birlikte bu çalışmaya kıyasla daha yüksektir.

Al-Jurayyan ve ark.nın 85 KAH tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %71,2'sinde akraba evliliği olduğu, %45,8'inde ailesinde benzer hastalık öyküsü olduğu görülmüştür (86). Bizim çalışmamızdaki akraba evliliği ve aile öyküsü oranı bu çalışmaya kıyasla düşüktür.

Manoli ve ark.nın 2002 yılında 150 KAH tanılı çocuk olguyla yaptıkları çalışmada tuz kaybettiren olguların ortalama 2 ay içerisinde tanı aldıkları görülmüştür. Basit virilizan olguların $3,9 \pm 2,1$ yaş, nonklasik olguların tanı yaşının $7,5 \pm 4,8$ yaş olduğu görülmüştür (87). Bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde tuz kaybettiren olguların basit virilizandan daha önce bulgu verdiği açıkça görülmektedir. Bizim çalışmamızda tuz kaybettiren hastaların ortalama tanı yaşı $0,5 \pm 0,7$ (0-3 ay) olarak sonuçlanmış olup bu çalışmaya göre daha düşüktür. Çalışmanın 2002 yılında yapılmış olması, tuz kaybettiren olguların artık daha erken ve tedaviye başladıklarını bize düşündürmektedir. Basit virilizan hastaların ortalama tanı yaşı $59,8 \pm 34,3$ ay, nonklasik hastaların ortalama tanı yaşı $115,1 \pm 52,4$

ay olup bu çalışmaya göre daha yüksektir. Bizim çalışmamızdaki basit virilizan ve nonklasik olguların daha geç tanı almasına, uzun süreli hiperandrojenizme bağlı genital tüylenme ve hirsutizm sebebiyle ileri yaşlarda başvurularının neden olduğu düşünülebilir.

Mohsin ve ark. tarafından 2005-2018 yılları arasında Bangladeş'te üçüncü basamak bir hastanede 102 KAH tanılı olgunun %58,8'inin tuz kaybettiren, %38,2'sinin basit virilizan, %3'ünün nonklasik olduğu bildirilmiştir. Medyan başvuru yaşları tuz kaybettiren ve basit virilizan olguların sırasıyla iki ay (0-70 ay) ve 42 ay (0,8-158 ay) ve nonklasik olguların 119 ay (108-152 ay) olduğu görülmüştür (88). Bizim çalışmamızda tuz kaybettiren olguların medyan yaşı bu çalışmadan düşük olup, basit virilizan ve nonklasik olguların medyan yaşı benzerdir.

Baş ve ark.nın 2009 yılında 21 hidroksilaz eksikliği tanılı 56 hastayla yaptıkları çalışmada tuz kaybettiren olguların tanı yaşının ortalama 31 ± 7 gün, basit virilizan olguların $4,2 \pm 0,6$ yıl ve nonklasik olguların ise $9 \pm 1,3$ yıl olduğu görülmüştür (89). Bizim çalışmamızdaki hastaların tanı yaşları bu çalışmaya benzerdir.

Balsamo ve ark.nın 2006 yılında 101 (40 TK, 14 BV, 47 NKAH) İtalyan hastayı doğum ağırlığı ve doğum boyu açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada klasik KAH'lı hasta grubunun klasik olmayan gruba göre hem doğum ağırlığı hem de doğum boyu açısından anlamlı olarak yüksek olduğunu görmüşlerdir. Bu bulgular şiddetli prenatal hiperandrojenizmin fetal büyümeyi etkilediği, geç başlangıçlı hastalarda ise hiçbir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Tuz kaybettiren grubun doğum boyunun basit virilizan gruba göre yüksek olduğu ancak daha hafif olduğu görülmüştür. Bu bulgu enzim aktivite bozukluğunun fazla olmasının, prenatal androjen maruziyetini arttığını düşündürmektedir (90). Bizim çalışmamızda tanı gruplarının doğum ağırlığı SDS'leri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış olup tuz kaybettirenlerin medyan doğum ağırlığı 0,22 SDS; basit virilizanların 0,11 SDS; nonklasik olguların -0,39 SDS olarak değerlendirilmiştir.

Finkelstein ve ark.nın 21 hidroksilaz eksikliği tanılı 170 hastayı dahil ettikleri kohortta klasik KAH'lı erkek çocukların %33'ünde TART saptanmıştır.

Nonklasik KAH'lı erkek çocukların ise hiçbirinde TART görülmemiştir (91). Bizim çalışmamızda 21 hidroksilaz eksikliği olan erkeklerde TART görülme oranı %12 olup bu çalışmaya göre belirgin düşüktür. Nonklasik KAH'lı hastalarda ise benzer şekilde TART görülmemiştir.

Mazzilli ve ark.nın 2019 yılında 25 KAH tanılı erkek hastayla yaptıkları çalışmada hastaların %56'sında TART görülmüştür (92). Bizim çalışmamızda TART görülme oranı bu çalışmaya göre daha düşüktür.

Al-Ghamdi ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada, KAH tanılı 21 erkek hasta skrotal usg ile taranmış olup toplam altı hastada (%28) ilk taramada veya yıllık takipte TART saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda bu çalışmaya kıyasla TART oranı düşüktür.

Corcioni ve ark. tarafından 2021 yılında KAH tanılı 52 erkek olgunun rutin skrotal USG taramalarında 16 (%31) hastada TART görülmüştür. Tuz kaybetiren hastalarda TART prevalansı %54, nonklasik hastalarda %6 bildirilmiş olup, basit virilizan hastalarda TART bildirilmemiştir. TART görülen hastaların %96'sının tuz kaybettiren olduğu görülmüştür (94). Bizim çalışmamızda 21 hidroksilaz eksikliği olgularında TART görülme sıklığı %12 olup bu çalışmaya göre düşüktür.

Aycan ve ark. tarafında 2022 yılında 11 farklı merkezin verileri alınarak yapılan bir çalışmada 230 KAH erkek hastanın %17,4'ünde TART saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızda TART görülme sıklığı bu çalışmaya göre düşüktür.

Lahey ve ark.nın KAH tanılı 76 kadın hastayı (36 yetişkin, 41 çocuk) dahil ettikleri çalışmada yetişkinlerde menarş sonrası 27/46 (%76), çocuk hastalarda ise 5/41 (%12) PKOS'a rastlamışlardır. Ergenlik sonrası kız hastalarda ise PKOS sıklığının giderek arttığı görülmüştür. Özellikle geç başlangıçlı olgularda insülinin overlerde steroidojenezi uyararak PKOS'a zemin hazırladığı düşünülmüştür (17). Bizim çalışmamızda 38 kız hastanın 12'sinde (%31) PKOS'a rastlanmış olup nonklasik altı hastanın tamamında PKOS görülmüştür.

Çalışmamızda olguların genital düzeltme operasyonu %33,3 saptanmıştır. Sturm ve ark.nın 2014 yılında ABD'de çok merkezli yaptıkları bir çalışmada 2009-2012 yılları arasında doğan ve KAH tanısı alan toplam 573 hastanın 219'una

(%36,9) genital düzeltici operasyon yapıldığı görülmüştür (96). Bizim çalışmamızdaki hastaların genital düzeltici operasyon geçirme oranı bu çalışma ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

Hebenstreit ve ark. tarafından uluslararası cerrahi kayıt verileri incelenerek yapılan bir çalışmada, 1995-2015 yılları arasında tanı almış 184 KAH tanılı olgunun %35'inin 2 yaşından önce en az 1 kez genital cerrahi geçirdiği bildirilmiştir (97). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzerdir.

Dajusta ve ark.nın ABD'de 2004-2008 yılları arasında takip edilen 380 KAH olgusunu dahil ettikleri çalışmada, olguların 174'ünün (%46) genital rekonstruktif cerrahi geçirdiği ve bu operasyonların çoğunun ilk 2 yaşta yapıldığı görülmüştür (98). Bizim çalışmamızda olguların genital düzeltme operasyonu %33,3 olmakla birlikte bu çalışmaya kıyasla düşüktür.

Manoli ve ark.nın 21 hidroksilaz eksikliği tanılı olgularla yaptıkları çalışmada tuz kaybettiren erkeklerin puberte başlama yaşı $12,3 \pm 1,3$; kız olguların $9,9 \pm 0,7$; basit virilizan erkeklerin $9,1 \pm 1,0$, kız olguların $8,9 \pm 1,4$; nonklasik olguların ise $10,6 \pm 1,0$ yaş olarak saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda puberte yaşı tuz kaybettiren erkek olgularda $9,1 \pm 1,4$, kız olgularda $10,0 \pm 1,2$, basit virilizan erkek olgularda $9,0 \pm 3,0$, kız olgularda $9,7 \pm 2,6$, nonklasik olgularda ise $9,2 \pm 1,3$ yıl olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda tuz kaybettiren erkek olguların puberte başlama yaşı bu çalışmaya göre daha erken olup, diğer grupların puberte yaşının benzer olduğu görülmüştür.

Ganie ve ark.nın 2018'de klasik 21 hidroksilaz eksikliği tanılı 48 hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada, olguların %29,4'ünde santral erken puberte görülmüş olup puberte başı medyan yaşı 6,7'dir (99). Bizim çalışmamızda klasik KAH hastalarının %26'sında benzer şekilde santral erken puberte görülmüştür. Basit virilizan olgularda santral puberte prekoks görülme sıklığı tuz kaybettirenlere göre daha fazladır. Tuz kaybettiren olgularda santral puberte prekoksun daha az görülmesi, bu olguların çok erken yaşlarda tanı ve tedavilerinin başlanmasına, basit virilizan olguların ise daha geç yaşlarda tanı alıp tedavilerinin gecikmesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Lim ve ark.nın 1995 yılında 21 hidrokksilaz eksikliği tanıılı 85 çocuk hastayla yaptıkları çalışmada tuz kaybettiren olguların hiçbirinde puberte prekoks görölmezken, basit virilizan 10 erkek olgudan yedisinde puberte prekoks görölümüştür. Tuz kaybettiren olgularda puberte prekoksun görölmemesi, bu olguların erken tanı almasına ve iyi kontrollü tedavi altında olmasına bağlanmıştır (100). Bizim çalışmamızda da basit virilizan olgularda puberte prekoks sıklığı tuz kaybettirenlerle göre daha yüksektir.

Liu ve ark.nın Tayvan'da 22'si tuz kaybettiren, dördü basit virilizan 26 hastayı inceledikleri çalışmada ilk başvuru medyan ACTH, 17-OH progesteron, androstenedion ve plazma renin aktivitesi düzeylerinin tuz kaybettiren olgularda basit virilizan olgulara göre daha yüksek olduğı görölümüştür (101). Bizim çalışmamızda da medyan 17-OH progesteron düzeyi tuz kaybettiren grupta basit virilizan gruba göre yüksek saptanmıştır. Plazma renin aktivitesi bu çalışmaya benzer şekilde tuz kaybettiren grupta belirgin yüksektir. Baş ve ark.nın 2009 yılında Türk populasyonunda 56 KAH (26 TK, 24 BV, 6 NKAH) olgusuyla yaptıkları çalışmada hastaların başvuru anındaki androstenedion ve 17-OH progesteron düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık göstermediğı görölümüştür (89). Çilsaat ve ark.nın İstanbul'da 145 KAH olgusunu inceledikleri bir çalışmada, tuz kaybettiren olguların başvuru anındaki 17-OH progesteron, kortizol ve renin düzeylerinin basit virilizanlara göre yüksek olduğı görölümüştür. ACTH ve androstenedion düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (102). Bizim çalışmamızda da başvuru anındaki laboratuvar verileri bu çalışmaya benzerdir.

Muthusamy ve ark.nın KAH tanıılı çocuklarda yapılan 35 çalışmayı dahil ettikleri literatürün ilk metaanalizinde, glukokortikoidlerle tedavi edilen KAH olgularının nihai boyunun populasyon ortalamasından ve hedef boyuna göre tahmin edilenden daha düşük olduğı gösterilmiştir. Yapılan metaanalizde hastaların nihai boy SDS'si -1,38 ve düzeltilmiş boy SDS'si -1,03 olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmalarda mineralokortikoid kullanan hastaların daha iyi bir nihai boya ulaştığı ve hidrokortizon tedavi dozunun özellikle ergenlik döneminde 17 mg/m2/günü geçtiğı durumlarda nihai boyun daha düşük olduğı görölümüştür (42). Bebeklik döneminde aşırı yükselmiş androjenlerin baskılanması için yüksek dozlara ihtiyaç

duyulabilmektedir. Ancak puberte döneminde aşırı yüksek dozlarda glukokortikoid kullanımı hipotalamik somatostatin sekresyonunu arttırarak büyüme hormonu salgısının bozulmasına neden olur. Yüksek doz glukokortikoidlerin somatostatin üreten nöronlarda beta adrenerjik reseptör blokajına neden olarak büyüme hormonu gen transkripsiyonu ve GHRH reseptör sentezini azalttığı gösterilmiştir (103). Bizim çalışmamızda ise erişkin boya ulaşanların SDS'si $-1,23 \pm 1,25$ olup bu çalışmaya benzerdir. Düzeltilmiş boy SDS'si $-0,34 \pm 0,84$ olup bu çalışmaya göre kıyasla daha iyi ortalamaya sahiptir. Son muayenede erişkin boya ulaşan toplam 14 hastadan basit virilizan ve tuz kaybettiren 12 hastanın erişkin boyu hedef boyun altında kalmıştır. Nihai boya ulaşan iki nonklasik KAH tanılı hastanın hedef boyu erişkin boyun altında kalmamıştır.

Aycan ve ark.nın KAH'lı çocuklarda final boyların hedef boy potansiyelleri ile ilişkisi ve hidrokortizon dozunun nihai boy üzerine etkilerini inceledikleri bir çalışmada ortalama final boy SDS'sinin kadınlarda $152,2 \pm 7,2$ cm ve $-1,0 \pm 1,1$ SDS, erkeklerde $163,1 \pm 6,6$ cm ve $-1,2 \pm 1,0$ SDS olarak saptanmıştır. Final boya ulaşan hastalarda düzeltilmiş boy SDS $-0,73 \pm 0,9$ olup, olguların %79,1'inde final boyun hedef boyun altında kaldığı görülmüştür. Hastalara uygulanan $19,7 \pm 2,9$ mg/m²/gün dozunda hidrokortizon tedavisi ile final boyu arasında bir korelasyon gösterilememiştir (104). Bizim çalışmamızda erişkin boya ulaşan kadınların boyu $156,7 \pm 5,5$ cm ($-0,96 \pm 0,91$ SDS), erkeklerin ise $158,0 \pm 9,2$ cm ($-1,60 \pm 1,63$ SDS) olarak değerlendirilmiştir. Kadın olguların final boyu bu çalışmaya benzerlik göstermekte olup erkek olguların ise final boyu daha kısadır. Bizim çalışmamızda final boya ulaşan olguların düzeltilmiş boy SDS'si $-0,34 \pm 0,84$ SDS olup, olguların %85,7'sinin final boyu hedef boyun altında kalmıştır. Bizim çalışmamızda hastalara uygulanan hidrokortizon dozu $13,34 \pm 4,02$ mg/m²/gün olup bu çalışmaya göre düşüktür, benzer şekilde final boyu ile hidrokortizon dozu arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Olguların final boyu tanı yaşı, glukokortikoid tedavisinin dozu, hastanın uyumu, tedavinin yeterliliği, KAH formu, erken puberte, pubertede uygulanan ek tedaviler gibi birçok faktörden etkilenir. Bizim çalışmamızdaki olgulara takiplerinde ortalama 10-15 mg/m²/gün glukokortikoid tedavi uygulanmış olup final boyun kısa olmasında diğer birçok faktörün etkili olabileceği düşünülebilir.

Tsai ve ark.nın yaptıkları çalışmada 2023 yılında Tayvan'da yetişkin boyuna ulaşan 21 hidroksilaz eksikliği tanılı 78 olgunun nihai boy SDS'si $-1,1 \pm 1,1$ ve düzeltilmiş boy SDS $-0,5 \pm 1,0$ olduğu görülmüştür (105). Bizim çalışmamızda erişkin boyda ulaşan 21 hidroksilaz eksikliği tanılı olguların nihai boy SDS' si $-1,23 \pm 1,25$ ve düzeltilmiş boy SDS $-0,34 \pm 0,84$ 'tür ve bu çalışma ile benzer sonuçlara sahiptir.

Finkelstein ve ark.nın 244 KAH hastası ile yaptıkları bir çalışmada, olguların %35'inin obez olduğu görülmüştür. Klasik ve nonklasik KAH hastaları arasında obezite açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada obez olguların uzun etkili glukokortikoid kullanma sıklığının obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak glukokortikoid dozu, cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (91). Bizim çalışmamızda 21 hidroksilaz eksikliği tanılı hastaların son muayene obezite oranı %24 yüksek olmakla birlikte bu çalışmaya kıyasla oranı düşüktür. Bizim çalışmamızda santral puberte prekoks ile obezite arasında ilişki gösterilmiş olup, puberte prekoks olan hastalarda obezite sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Aycan ve ark.nın 2009 yılında 24 KAH tanılı hasta ile yaptıkları bir çalışmada olguların %54,2'sinin fazla kilolu/obez olduğu görülmüştür. Hastalara günlük ortalama $19.7 \pm 2,9$ mg/m²/gün glukokortikoid tedavisi verilmiş olup hidrokortizon dozu ile obezite arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (104). Bizim çalışmamızda hastaların %38,8'i fazla kilolu/obez olup bu çalışmaya göre düşüktür. Hastalarımıza verilen günlük glukokortikoid dozu da bu çalışmaya göre belirgin düşük olmakla birlikte obezite ile hidrokortizon tedavisi dozu arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) ve The European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) tarafından 2002 yılında yapılan konsensusta KAH tedavisinde virilizasyonu önlemek, büyümeyi optimize etmek, adrenal adrojenlerin aşırı sekresyonunun inhibe edilmesi için önerilen glukokortikoid tedavi dozu 10-15 mg/m²/gündür (106). Bizim çalışmamızda da olguların son muayenelerinde ortalama $13,34 \pm 4,02$ mg/m²/gün glukokortikoid tedavisi aldığı görülmüştür.

Erdeve ve ark.nın 258 nonklasik KAH hastasını dahil ederek yaptıkları çalışmada hastaların ortalama $10,3 \pm 3$ mg/m²/gün dozunda glukokortikoid tedavisi aldığı görülmüştür (107). Bizim çalışmamızda da nonklasik olguların son muayene glukokortikoid dozu $9,42 \pm 3,75$ mg/m²/gün olup bu çalışmadan düşüktür.

Völkl ve ark.nın 89 KAH hastası üzerinde yaptıkları kesitsel retrospektif çalışmada, olgulara verilen hidrokortizon tedavi dozu $14,7 \pm 4,8$ mg/m²/gün olup bizim çalışmamıza benzerdir (108).

Finkelstein ve ark.nın 182 KAH tanılı olguyla yaptıkları genotip-fenotip analizinde hastaların çoğunda (%79) birleşik heterozigot mutasyon saptanmış olup, genotipleri bilinen mutasyonların tüm spektrumunu taşımaktadır. En sık IVS2-13 C/A>G mutasyonu görülmüş olup toplam popülasyonda %25 oranında saptanmıştır. (109). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her iki alel değerlendirildiğinde %30,7 oranında IVS2-13 C/A>G mutasyonu görülmüştür. Olguların 44'i (%65,2) homozigot, 11'i (%15,9) heterozigot, 14'ü (%20,2) birleşik heterozigot mutasyona sahip olup bu çalışmaya göre birleşik heterozigot mutasyonu oranı belirgin düşüktür. Bizim çalışmamızda homozigot mutasyonun fazla olması akraba evliliğinin fazla olmasına bağlı olabilir.

Billerbeck ve ark.nın Brezilyada 21 hidroksilaz eksikliği tanılı olgularda daha önce bilinen 18 mutasyonu taramış oldukları kohortta, hastaların %18'inde bilinen mutasyonlar tespit edilememiştir. Mutasyon tespit edilemeyen hastalarda farklı ve nadir görülen yeni mutasyonlar saptanmıştır. Yeni mutasyon tespit edilen hastalardan biri ve onun kardeşinde 408 kodonunda arjinin ve sisteinin yer değiştirmesine neden olan bir C>T geçişi saptanmıştır. R408C mutasyonunun her iki kardeşte de IVS2- 13A/C>G mutasyonu ile birleşik heterozigot olarak bulunduğu farkedilmiş olup her iki hastada da R408C'nin enzimatik aktivitesinin tamamen bozulmasına neden olarak tuz kaybettiren kliniğine neden olmuştur (110). Bizim çalışmamızda da bir hastada R408C ve IVS2-13A/C>G mutasyonu birleşik heterozigot olup tuz kaybettiren formuna neden olmuştur. İstisnai bir şekilde bir hastada R408C homozigot mutasyonu görülmüş olup tuz kaybettiren kliniğine neden olmuştur.

Finkelstein ve ark.nın 182 KAH olgusunun genotip fenotip ilişkisini inceledikleri bir çalışmada toplam 364 alelin üçünde p30L mutasyonu (%0,8) saptanmış olup bu mutasyonu taşıyan hastaların hepsinin nonklasik KAH fenotipi gösterdiği görülmüştür. Bu çalışmada P30L mutasyonlarının tamamı birleşik heterozigot olarak değerlendirilmiştir (109). Bizim çalışmamızda her iki alel değerlendirildiğinde %3,1 sıklıkta P30L mutasyonu saptanmış olup; %50'sinde homozigot, %50'sinde birleşik heterozigot mutasyon vardır. P30L mutasyonu taşıyan toplam dört hastanın ikisi (%50) tuz kaybettiren, biri (%25) basit virilizan, biri (%25) nonklasik fenotipi göstermiştir.

New ve ark.nın 21 hidroksilaz eksikliği tanılı 1507 ailede genotip fenotip korelasyonuna yönelik kapsamlı mutasyon analizinde literatürde bildirilenin aksine P30L, IVS2 ve I172N mutasyonu taşıyan hastaların farklı fenotipik korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ekzon 4'teki I172N mutasyonu hastaların %76'sında 21 hidroksilaz enziminde %2'lik aktivite kaybına neden olan basit virilizan formu görülürken, yaklaşık %23'ünde tuz kaybettiren formu görülmüştür. Benzer şekilde IVS-2 mutasyonları %78,6 sıklıkta tuz kaybettiren kliniği gösterirken, %20'sinde basit virilizan kliniği gösterdiği saptanmıştır. P30L mutasyonu enzim aktivitesinde %40-70'lik kayba sebep olarak nonklasik formla ilişkilendirilmesine rağmen %30'dan fazla hastada klasik KAH'a neden olduğu görülmüştür (10). Bizim çalışmamızda IVS-2 mutasyonu taşıyan hastalar bu çalışmaya benzer şekilde %75' i tuz kaybettiren %21' i basit virilizan fenotipi göstermiş olup IVS2-13 A>G heterozigot mutasyonu taşıyan bir hastada nonklasik KAH görülmüştür. P30L mutasyonu taşıyan hastalarda bu çalışmanın aksine %50 oranında tuz kaybettiren, %25 basit virilizan ve %25 nonklasik fenotipi göstermişlerdir. Mutasyon analizinde tuz kaybettiren hastaların P30L mutasyonunun IVS2-13 A>G ile homozigot olarak bulunduğu ve muhtemelen bu mutasyonun enzim aktivitesinde tamamen kayba sebep olduğunu düşündürebilir. Bizim olgularımızdaki I172N mutasyonu taşıyan hastalar benzer şekilde %80 oranında basit virilizan, %20 tuz kaybettiren kliniği göstermiştir. Fenotiplerde görülen bu farklılık 21 hidroksilaz enziminin, gen etkisi dışında ekspresyon, transkripsiyon ve translasyonunu etkileyen birçok düzenleyici faktörün etkisi altında olabileceğini düşündürmektedir.

Krone ve ark.nın 21 hidroksilaz eksikliği tanılı 155 hastanın toplam 310 alelinin incelendiği kapsamlı genotip- fenotipleme çalışmasında %71.3 oranında nokta mutasyonları görülmüştür. En sık olarak %30.3 oranında intron 2 (IVS-2) ek yeri mutasyonu saptanmıştır. Diğer görülen nokta mutasyonları arasında I172N (%19,7), Q318X (%4,7) ve R356W (%4,5) bulunmaktadır. Toplam popülasyonda %20,3 gen delesyonu ve %7,1 sıklıkta büyük gen dönüşümleri görülmüştür. Olguların %27,7'sinde homozigot, %72,5'inde birleşik heterozigot mutasyon bulunmaktadır (4). Bizim çalışmamızda hastaların %63,7'i homozigot, %15,9'i heterozigot, %20,4'ünün birleşik heterozigot mutasyona sahip olduğu görülmüş olup bu çalışmaya göre birleşik heterozigot mutasyonlar daha az sıklıkta görülmüştür. En sık olarak benzer şekilde IVS-2 (%44,9) mutasyonu görülmüş olup bu çalışmaya göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda 21 hidroksilaz eksikliği olgularında diğer görülen nokta mutasyonları I172N (%7,8), Q318X (%8,6), V281L (%13,4) bulunmaktadır.

Wang ve ark. tarafından Çin'de yenidoğan taraması ile KAH tanısı alan 59 hastanın CYP21A2 mutasyon analizinde en sık IVS2-13 A/C>G (%36,29), Q318X (%5,65), I172N (%12,9) ve R456W (%3,23) nokta mutasyonları görülmüştür. Tuz kaybettiren hastalarda en sık olarak IVS2-13 A/C>G ve delesyonlar, basit virilizan hastalarda en sık I172N varyantı saptanmıştır (111). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık IVS2-13 A/C>G (%30,7) varyantı saptanmış olup, bunu V281L (%13,4), IVS2-13 C>G (%9,4), I172N (%7,8), Q318X (%8,6) izlemektedir. Tuz kaybettiren hastalarda benzer şekilde en sık IVS2-13 A/C>G mutasyonu görülmüştür. Basit virilizan hastalarda ise en sık V281L (%25), IVS2-13 A/C>G (%25) ve I172N (%25) mutasyonları görülmüştür.

Bidet ve ark.nın 161 nonklasik KAH tanılı kadın hastayı dahil ettikleri bir çalışmada alellerde baskın olarak görülen mutasyonun V281L (%55,9) olduğu ve toplam olguların %86,9'unda bulunduğu görülmüştür (112). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nonklasik hasta grubunda en sık V281L (%60) varyantı görülmektedir. Nonklasik hastaların %70'inin en az bir alelinde V281L mutasyonu saptanmıştır.

Chao Xu ve ark.nın 72 KAH tanılı hastayı dahil ettikleri kohortta 15'inde (%21) homozigot, 54 hastada (%75) birleşik heterozigot, üçünde (%4) heterozigot mutasyon saptanmıştır. En sık görülen mutasyonlar IVS-2 (%33), gen delesyon/dönüşümleri (%21), I172N (%17), Q318X (%7), V281L (%1,4) olarak görülmüştür. V281L mutasyonu hafif enzim eksikliğine yol açtığı için genelde nonklasik KAH'la sonuçlanmaktadır. Chao Xu ve ark. yaptıkları çalışmada nonklasik KAH vakaları %3,7 olduğundan dolayı V281L mutasyonunun popülasyona göre daha düşük olduğu düşünülmüştür. IVS-2 mutasyonları %70,1 tuz kaybettiren, %27,9'u basit virilizan, %1,1'i nonklasik formuna neden olmuştur. I172N mutasyonu taşıyan hastaların %84,1'i basit virilizan, %12,6'sı tuz kaybettiren, %3,3'ü nonklasik kliniği göstermiştir (113). Bizim çalışmamızda hastaların %20,4'ünün birleşik heterozigot mutasyona sahip olup görülmüş olup bu çalışmaya göre daha düşüktür. En sık olarak benzer şekilde IVS-2 (%44,9) mutasyonu görülmüş olup bu çalışmaya göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda diğer görülen nokta mutasyonları arasında I172N (%7,8), Q318X (%8,6), V281L (%13,4) bulunmaktadır. IVS-2 mutasyonu taşıyan hastalar bu çalışmaya benzer şekilde %75'i tuz kaybettiren, %21'i basit virilizan fenotipi göstermiş olup IVS2-13 A>G heterozigot mutasyonu taşıyan bir hastada nonklasik KAH görülmüştür. Bizim olgularımızdaki I172N mutasyonu taşıyan hastalar benzer şekilde %80 oranında basit virilizan, %20 tuz kaybettiren kliniği göstermiştir. I172N mutasyonu görülen nonklasik olgu saptanmamıştır.

21 hidroksilaz eksikliğinin nonklasik formunun CYP21A2 veya psödogenin (CYP21A1P) promotör/ düzenleyici bölgelerindeki mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Psödogenin -126, -113, -110 ve -103 pozisyonlarındaki promotör bölgelerindeki psödogen ve aktif gen arasındaki mikrodönüşümler enzimin transkripsiyonel aktivitesini belirgin düşürerek nonklasik fenotipe neden olduğu görülmüştür. Arajuo ve ark. 17 nonklasik KAH olgusunun promotör analizini yaptıkları bir çalışmada iki hastanın CYP21A2 promotöründe mutasyon saptanmıştır. Hastalardan birinde -126C>T, -113G>A ve -110T>C promotör mutasyonları ve V281L ile diğerinde -126C>T promotör mutasyonu ve IVS-2 birleşik heterozigot olarak bulunmuştur (114). Bizim çalışmamızda da bir hastada c. (-126 C>T; -110 T>C; -113 G>A) promotör bölgesinde homozigot mutasyon

görülmüş olup hastada nonklasik fenotipe neden olduğu görülmüştür. Klasik olmayan KAH vakalarında promotör sekansı analiz eden çalışmalara ihtiyaç olup, özellikle belirsiz genotipi bulunan hastaların genetik tanısına mutlaka CYP21A2 promotör analizi dahil edilmelidir.

Riedl ve ark.nın Almanya ve Avusturya'dan 538 KAH tanılı hastanın genotip fenotip korelasyonunu değerlendirdikleri kohortta en çok delesyon/konversiyon (%29,6) ve IVS-2 (%29,2) mutasyonları saptanmıştır. Ardında I172N (%13,1) ve V281L (%7,8) nokta mutasyonları görülmüştür. Hastaların üçte ikisinden fazlasında del/del veya IVS-2/IVS-2 olmak üzere %37'sinde homozigot; %63'ünde birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır. Mutasyonların ciddiyeti kalan enzimatik aktiviteyle değerlendirilen Speiser genotip sınıflandırmasına göre; Grup A (% 0-1 enzimatik aktivite; IVS-2), Grup B (% 1-2 artık enzimatik aktivite ; I172N), Grup C (%20–60 artık enzimatik aktivite; P30L, V281L, P453S) olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada Genotip B ve genotip C'nin genotip ve fenotip korelasyonu anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Genotip B'de I172N olan hastaların %54'ü tuz kaybettiren fenotipi göstermiştir. Genotip C'de P30L mutasyonuna sahip hastaların yalnızca %78'inde; V281L mutasyonuna sahip olanların %30'unda klasik KAH saptanmıştır (115). Bizim çalışmamızda da en sık olarak benzer şekilde IVS-2 (%44,9) mutasyonu görülmüş olup bu çalışmaya göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda diğer görülen nokta mutasyonları arasında I172N (%7,8), Q318X (%8,6), V281L (%13,4) bulunmaktadır. I172N mutasyonu taşıyan hastalar %80 oranında basit virilizan, %20 tuz kaybettiren kliniği göstermiş olup genotip fenotip korelasyonu bu çalışmaya göre daha yüksektir. Nonklasik hastalarda en sık V281L mutasyonu bulunmasına rağmen V281L mutasyonu taşıyan hastaların yaklaşık olarak %50'sinde klasik KAH görülmüştür. Benzer şekilde P30L mutasyonu taşıyan hastaların %75'inde klasik KAH görülmüş olup genotip fenotip korelasyonu düşüktür. P30L mutasyonu sahip olan klasik KAH hastalarının genetik analizinde ikinci alellerinde IVS-2 mutasyonu görülmüş olup enzimatik aktivitenin tam ya da tama yakın azalmasına sebep olacağını düşündürmüştür.

Baş ve ark.nın 56 KAH hastasını dahil ederek Türk popülasyonu ile yaptıkları ilk kapsamlı çalışmada tuz kaybettiren hastalarda en sık IVS-2, ardından

konversiyon/delesyonlar, Q318X ve R356W mutasyonları görülmüştür. Basit virilizan hastalarda en sık gözlemlenen mutasyon IVS-2 mutasyonu olup tuz kaybettiren ve basit virilizan formunun her ikisinde de benzer prevalansta saptanmıştır. Basit virilizan hastalarda bu mutasyonun dışında I172N, V281L, Q318X ve gen delesyonları sık görülmüştür. Nonklasik popülasyonda en sık gözlenen mutasyon V281L mutasyonu olup bunu del8bp, gen delesyonları, I172N, Q318X ve R339H mutasyonu izlemiştir. Klasik KAH'lılarda %41,3 oranında homozigot, %34,8 birleşik heterozigot mutasyon izlenmiştir (89). Bizim çalışmamızda klasik KAH olgularının %22'sinde birleşik heterozigot mutasyon mevcut olup bu çalışmaya göre belirgin düşüktür. Tuz kaybettiren ve basit virilizan hastalarda IVS-2 mutasyonu; nonklasik hastalarda en sık V281L mutasyonu izlenmiş olup bu çalışmaya benzerdir.

Marino ve ark.nın Arjantinli 454 olguda (217 NKAH, 162 TK, 75 BV) en sık görülen 11 mutasyon açısından yapılan bir çalışmada V281L (%26,2), IVS2-13A/C>G (%20,6), gen delesyonları/ konversiyonları (%11,2) en sık mutasyonlar olarak görülmüştür. TK grubunda %35,3 sıklıkta IVS-2 en sık gözlenen mutasyon iken, BV grubunda ise I172N (%37,3), IVS-2 (%26,8), Q318X (%8,5) mutasyonları saptanmıştır. NKAH'de ise %54,1 sıklıkta V281L ve IVS-2 (%7,3) mutasyonları görülmüştür (116). Bizim çalışmamızda da mutasyon analizi incelendiğinde en sık görülen mutasyonlar IVS-2 (%44,9), V281L (%13,4), I172N (%7,8) ve Q318X (%8,6) olarak görülmüştür. V281L mutasyonu Arjantin popülasyonunda bizim çalışmamıza göre daha fazla görülmüş olup bu çalışmanın sonuçları diğer ülkelerle karşılaştırıldığında da önemli ölçüde fazla olduğu görülmüştür. Nonklasik hasta popülasyonunda benzer şekilde en sık olarak V281L (%60) mutasyonu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda basit virilizan hastalarda en sık olarak IVS-2 (%37,5) mutasyonu ardından I172N (%25) ve V281L (%25) mutasyonları görülmüş olup; IVS-2 mutasyonu görülme sıklığı bu çalışmaya göre belirgin yüksektir

Dumic ve ark.nın Hırvatistan popülasyonunda 93 klasik KAH (66 TK, 27 BV) tanıli olguyla yaptıkları genotip-fenotip analizinde en sık görülen nokta mutasyonları IVS-2 (%35,5) ve R356W (%16,7) olduğu görülmüştür. Diğer ülkelerle karşılaştırıldığında nadir görülen R356W mutasyonunun Hırvat olgularda

yüksek olduğu görülmüştür (117). Farklı popülasyonlarda CYPA12 genindeki mutasyonlarının spektrumu değişkendir. Bizim çalışmamızda R356W mutasyonu tüm klasik KAH olgularında %4,9 sıklıkta görülmüş olup bu çalışmaya göre belirgin düşüktür.

Zhu ve ark.nın dört 11-beta hidroksilaz eksikliği tanılı hastanın genetik analizini yaptıkları çalışmada bir Türk olguda Q338X ve üç Dominikli olguda Q357X mutasyonu saptamıştır. Bu çalışmada Q338X mutasyonu taşıyan hastaların daha önceki çalışmalarda karşılaştırıldığında klinik bulgularının belirgin farklı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada 11 beta hidroksilaz eksikliği hastaların genotip fenotip uyumsuzluğunun yüksek olduğunu göstermeyi amaçlamışlardır. Q338X mutasyonu taşıyan 46XX dişi olgu, dış genital organlarda ciddi belirsizliğe sahip olarak değerlendirilmiştir. Curnow ve ark tarafından Q338X mutasyonu taşıyan 46,XX 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı dişide ise sadece kliteromegali mevcut olduğu bildirilmiştir (118, 119). Bizim çalışmamızda da Q338X mutasyonu taşıyan hastamız belirgin kuşkulu genitalya ile başvurmuş olup çoklu genital düzeltici operasyonlar geçirmiştir.

Dumic ve ark.nın 11 beta hidroksilaz eksikliği olan iki Hırvat aileden üç hastanın genetik analizinde ekzon 1'de p.E67fs ve ekzon 8'de R448H mutasyonu taşıdığını göstermişlerdir. Son hastada ise ekzon 3'te daha önce tanımlanmamış olan R141Q ve ekzon 5'te T318R birleşik heterozigot mutasyonu tanımlamışlardır. Bu çalışmada 11 beta hidroksilaz eksikliği olgularında genotip fenotip korelasyonunun olmadığı ve aynı mutasyona sahip hastalarda semptomların başlangıcı, virilizasyonun derecesi ile ilgili ciddi fenotipik değişkenlik bildirmişlerdir (120).

İn vitro yapılan çalışmalarda 11 beta hidroksilaz eksikliğine en sık olarak R448H mutasyonu neden olmuş olup bu mutasyon 11 beta hidroksilaz enziminin aktivitesini tamamen bozmaktadır (121). Yürekli ve ark. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı bir hastada p.A199P (c.595G>C) ve p.R448H (c.1343G>A) bileşik heterozigot mutasyonu saptamıştır. Tanımladıkları olguda şiddetli hipokalemi kliniği göstermiş olup ikinci saptanan A199P yeni bir mutasyonun hipokaleminin

derecesi ile ilgili ciddi bir KAH fenotipini tahmin edebileceğini düşünmüşlerdir (122).

Bizim çalışmamızda 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı altı hastanın dördünün CYP11B1 genine ait sekans analizinde homozigot c.1120 C>G (p.Arg374Gly) genetik değişimi saptanmıştır. Bu mutasyon protein dizisindeki 374. aminoasit olan arjininin glisine dönüşmesine neden olan yanlış anlamlı bir mutasyondur. Bu mutasyonla ilgili fonksiyonel ve klinik bir çalışma bulunmamasına rağmen ekzon- intron kesim noktasında meydana geldiğinden genel mutasyon veri tabanlarında muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır. CYP11B1 genine ait 90'dan fazla mutasyon tanımlanmış olup genel olarak ekzon 2, 6, 7 ve 8 üzerindeki kodlama bölgelerinde yer almaktadır (120).

6. SONUÇLAR

1. Olguların (n=69) 36'sının (%52,2) tuz kaybettiren, 17'si (%24,6) basit virilizan, 10'u (%14,5) non klasik ve 6'sı (%8,7) 11-beta hidroksilaz eksikliği olduğu görülmüştür.
2. Olguların yetiştirildiği kimliğe göre değerlendirildiğinde; 40'ı (%58) kız, 29'u (%42) erkek cinsiyette olduğu görülmüştür.
3. Olguların en sık olarak kuşkulu genitalya veya tuz kaybı/ genel durum bozukluğu ile tanı almış olup; genital tüylenme, hiperpigmentasyon, aile taraması, boy kısalığı ve hirsutizm de başvuru şikayetleri arasında olduğu görülmüştür.
4. Olguların 24'ünün (%34,7) adrenal krizle başvurduğu ve bu hastaların tamamının tuz kaybettiren tipte klinik gösterdiği görülmüştür.
5. Akraba evliliği oranı %59,4 olup belirgin yüksekti. Olguların %17,4'ünde aile öyküsü saptandı. Nonklasik olguların hiçbirinde aile öyküsünün olmadığı görülmüştür.
6. Tuz kaybettiren olguların medyan yaşı 0 ay (yenidoğan dönemi) (0-3 ay), basit virilizan olguların medyan yaşı 60 ay (3-132 ay), nonklasik olguların medyan yaşı 108,5 ay (10-183 ay), 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olguların medyan yaşı 29 ay (0-95 ay) olup tuz kaybettiren olguların tanı yaşı basit virilizan ve nonklasik olgulara göre belirgin düşük olfduğu görülmüştür.
7. Olguların sıklıkla term ve gebelik haftasına göre normal ağırlıkta olduğu görülmüştür.
8. Tuz kaybettiren olguların başvuru ağırlık ve VKİ SDS'lerinin diğer tanı gruplarına göre belirgin düşük olduğu görüldü. Basit virilizan ve 11 beta hidroksilaz eksikliği olgularının ilk başvuru anında boy SDS'leri tuz kaybettiren olgulara göre yüksek olduğu görülmüştür.
9. Puberte başında ve son muayenede olguların sırasıyla %45,4'ü ve %38,8'inin fazla kilolu/ obez olduğu görülmüştür. 21 hidroksilaz eksikliği tanılı hastaların obez olma durumu 11 beta hidroksilaz eksikliği olgularına göre yüksekti.

10. Olguların %33,3'ünün genital düzeltici operasyon geçirmiştir. Tuz kaybettiren olguların genital düzeltici operasyon geçirme oranı diğer gruplara göre belirgin yüksekti.

11. Olguların %24'ünde santral puberte prekoks öyküsü mevcuttu. Basit virilizan hastaların santral puberte prekoks oranı tuz kaybettiren grubuna göre daha fazla idi. Santral puberte prekoks olan hastalarda obezite anlamlı olarak yüksek görülmüştür.

12. Erişkin boya ulaşan hastaların %85,7'si hedef boyun altında idi. Erişkin boya ulaşan tuz kaybettiren ve basit virilizan olguların tamamı hedef boyun altında kalmıştır.

13. Tuz kaybettiren olgular daha çok adrenal krizle başvurduklarından dolayı laboratuvarında belirgin hiperpotasemi, hiponatremi ve hipoglisemi görülmüştür. Tuz kaybettiren olguların başvurudaki 17-OH progesteron ve ACTH düzeyleri nonklasik olgulara göre belirgin yüksekti. Tuz kaybettiren olguların başvuru anındaki renin düzeyi diğer olgulara göre yüksekti.

14. Başvuru anındaki 11-DOC düzeyi 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olgularda diğerlerine göre yüksekti.

15. Tuz kaybettiren olguların ilk başvuru, puberte başı, puberte zirvesi ve son muayenedeki glukokortikoid tedavi dozları nonklasik olgulara göre yüksekti.

16. Olguların son muayenede ortalama $13,34 \pm 4,02$ mg/m²/gün glukokortikoid tedavisi almakta olduğu görülmüştür.

17. Çalışmaya dahil edilen toplam 38 kız olgunun 15'inde (%39), nonklasik altı olgunun tamamında (%100) PKOS öyküsü saptanmıştır.

18. Çalışmaya dahil edilen toplam 29 erkek olgunun 6'sında (%20) TART öyküsü mevcut olduğu görülmüştür.

19. Olguların 45'i (%63,7) homozigot, 11'i (%15,9) heterozigot, 14'ü (%20,4) birleşik heterozigot mutasyona sahip olduğu görülmüştür.

20. Tüm olguların mutasyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde en sık IVS-2 (%44,9) mutasyonları izlenmiş olup tuz kaybettiren ve basit virilizan olgularda IVS-2 mutasyonu sıklığı sırasıyla %62,3 ve %37,5 tur. Her iki tanı grubunda da en sık IVS2-13 C/A >G genotipi görülmüştür. Nonklasik olgularda en sık p.V281L (%60) ve Q318X (%13,3) mutasyonları görülmüştür. 11 beta hidroksilaz eksikliği tanılı olgularda en sık c.1120 C>G(%72) mutasyonu izlendiği görülmüştür.

21. Basit virilizan olgularda en sık olarak IVS-2 (%37,5) mutasyonu ardından I172N (%25) ve V281L (%25) mutasyonları görülmüştür.

22. 21 hidroksilaz eksikliği tanılı olgularda IVS-2 mutasyonu dışında I172N (%7,8), Q318X (%8,6), V281L (%13,4) nokta mutasyonları saptanmıştır.

23. IVS-2 mutasyonu taşıyan olguların %75'i tuz kaybettiren %21'i basit virilizan; P30L mutasyonu taşıyan olgular %50 oranında tuz kaybettiren, %25 basit virilizan ve %25 nonklasik; I172N mutasyonu taşıyanlar ise %80 oranında basit virilizan, %20 tuz kaybettiren kliniği göstermiştir.

24. Ülkemizdeki mutasyon sıklıklarının belirlenmesi erken tanı, prenatal tanı, tedavi ve tarama stratejisinin oluşturulması açısından önemlidir.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada konjenital adrenal hiperplazi tanılı çocukların klinik bulguları ve genetik sonuçları ile fenotip arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız retrospektif bir klinik çalışma olup, 1999-2022 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde KAH tanısı alan 0-18 yaş çocuk hastaların dosyaları incelendi. Hastaların dosyalarından izlem sırasında elde edilen demografik verileri, antropometrik ölçümler, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve mutasyon analizi sonuçları toplandı. Veriler SPSS 23 paket programı ile analiz edildi.

Bulgular: Olguların (n=69) 36 (%52,2)'sının tuz kaybettiren, 17 (%24,6)'si basit virilizan, 10 (%14,5)'u non klasik ve 6 (%8,7)'si 11-beta hidroksilaz eksikliği idi. 40 (%58)'i kız, 29 (%42)'u erkek cinsiyette yetiştirildi. Başvuru medyan yaşı; tuz kaybettirenlerin 0 ay (0-3 ay), basit virilizan olguların 60 ay (3-132 ay), nonklasik tipte 108,5 ay (10-183 ay), 11 beta hidroksilaz eksikliğinde 29 ay (0-95 ay) idi. 21-OHE, özellikle tuz kaybettiren tipi en sık görülen ve en erken tanı konulan gruptu. Obezite sıklığı puberte başında ve son muayenede sırasıyla %45,4'ü ve %38,8 idi. Genital düzeltme operasyonu geçiren olguların sıklığı %33,3 idi. Santral erken puberte sıklığı %24 idi. Erişkin final boya ulaşan hastaların %85'i hedef boyun altında kaldı. 38 kız olgunun 15 (%39)'inde PKOS öyküsü, 29 erkek olgunun 6 (%20)'sında TART öyküsü mevcuttu. Akraba evliliği oranı %59,4 ve olguların %17,4'ünde aile öyküsü vardı. Olguların 45 (%63,7)'i homozigot, 11 (%15,9)'i heterozigot, 14 (%20,4)'ünün birleşik heterozigot mutasyona sahipti. En sık IVS-2 (%44,8) mutasyonları izlenmiş olup tuz kaybettiren ve basit virilizan olgularda IVS-2 mutasyonu sıklığı sırasıyla %62,3 ve %37,5 idi. TK ve BV tipinde en sık IVS2-13 C/A >G genotipi mevcut idi. NK tipinde en sık görülen mutasyon p.V281L (%60) ve Q318X (%13,3), 11B (OH) eks. ise c.1120 C>G (%72) mutasyonu idi. Basit virilizan olgularda ise en sık olarak IVS-2 (%37,5) mutasyonu ardından I172N (%25) ve V281L (%25) mutasyonları mevcuttu.

Sonuç: Akraba evliliğinin yüksek olduğu lkemizde KAH görülme insidansı ve mutasyon eşitliliğı fazladır. KAH tanısı alan hastalarda mutasyon analizi yapılması erken tanı, prenatal tanı ve tedavi planı oluşturulması açısından önemlidir. Bu sayede özellikle kuşkulu genitalyanın grlmediğı erkeklerde adrenal yetmezlik nedeniyle gelişebilecek ölümler engellenir. Çalışmamızda KAH izleminde gelişen erken puberte, PKOS, TART ve obezite gibi ek sorunların prevalansı yüksekti.

Sonuç olarak KAH beraberinde getirdiğı ek sağlık sorunları ve erken dönemde hastaların tuz kaybı ve adrenal krize bağlı hayatlarını kaybedebilme riski sebebiyle ciddi bir hastalıktır. Genetik çalışmaların yaygınlaşması genotip- fenotip ilişkisi ve hastalığın erken tanı, tedavi ve prognozu hakkında bilgi vermesi açısından önemli olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), 11 beta hidroksilaz eksikliğı, 21 hidroksilaz eksikliğı, TART(testiküler adrenal rest tümör), genotip- fenotip ilişkisi, tuz kaybettiren, basit virilizan, nonklasik.

8. ABSTRACT

Purpose: In this study, it was aimed to evaluate the relationship between the clinical findings and genetic outcomes of children with congenital adrenal hyperplasia and the phenotype.

Method: Our study is a retrospective clinical study, and the files of pediatric patients aged 0-18 years who were diagnosed with CAD in the Pediatric Endocrinology outpatient clinic of Akdeniz University Medical Faculty Hospital between 1999-2022 were reviewed. Demographic data, anthropometric measurements, clinical findings, laboratory results and mutation analysis results obtained during follow-up were collected from the files of the patients. Data were analyzed with SPSS 23 package program.

Results: Of the cases (n=69), 36 (52.2%) were salt-losing, 17 (24.6%) were simple virilizing, 10 (14.5%) were non-classical and 6 (8.7%) were) were 11-beta hydroxylase deficiency. 40 (58%) of them were bred female and 29 (42%) male. Median age of applicant; It was 0 months (0-3 months) for salt wasters, 60 months (3-132 months) for simple virilizing cases, 108.5 months (10-183 months) for nonclassical type, 29 months (0-95 months) for 11 beta hydroxylase deficiency. 21-OHE, especially the salt wasting type, was the most common and the earliest diagnosed group. The prevalence of obesity at the beginning of puberty and at the last examination was 45.4% and 38.8%, respectively. The frequency of cases who underwent genital correction operation was 34%. The frequency of central precocious puberty was 24%. 85% of the patients who reached the final adult height were below the target height. There was a history of PCOS in 15 (39%) of 38 female cases, and a history of TART in 6 (20%) of 29 male cases. The rate of consanguineous marriage was 59.4% and there was a family history in 17.4% of the cases. 45 (63.7%) of the cases had homozygous, 11 (15.9%) heterozygous, 14 (20.4%) combined heterozygous mutations. The most common IVS-2 (44.8%) mutations were observed, and the frequency of IVS-2 mutations in salt wasting and simple virilizing cases was 62.3% and 37.5%, respectively. The most common IVS2-13 C/A >G genotype was present in TK and BV types. The most common mutations in NK type are p.V281L (60%) and Q318X (13.3%), 11B (OH) ex. and

c.1120 C>G (72%) mutation. In simple virilizing cases, the most common IVS-2(37.5%) mutation was followed by I172N (25%) and V281L (25%) mutations.

Conclusion: In our country, where consanguineous marriage is high, the incidence of congenital adrenal hyperplasia and the diversity of mutations are high. Mutation analysis in patients diagnosed with congenital adrenal hyperplasia is important in terms of early diagnosis, prenatal diagnosis and establishing a treatment plan. In this way, deaths that may develop due to adrenal insufficiency are prevented, especially in men without suspicious genitalia. In our study, the prevalence of additional problems such as precocious puberty, PCOS, TART and obesity that developed during the follow-up of congenital adrenal hyperplasia was high.

As a result, congenital adrenal hyperplasia is a serious disease due to the additional health problems it brings and the risk of loss of life due to salt loss and adrenal crisis in the early period. The prevalence of genetic studies is important in terms of providing information about the genotype-phenotype relationship and early diagnosis, treatment and prognosis of the disease, and more studies are needed on this subject

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia (CAH), 11 beta hydroxylase deficiency, 21 hydroxylase deficiency, TART (testicular adrenal rest tumor), genotype-phenotype relationship, salt waster, simple virilizing, nonclassical.

KAYNAKÇA

1. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):275-96.
2. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1038:14-43.
3. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):520-34.
4. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):181-92.
5. Witchel SF, Azziz R. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(3):116-26.
6. Kim JH, Choi MH. Embryonic Development and Adult Regeneration of the Adrenal Gland. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(4):765-73.
7. Speiser PW. Molecular diagnosis of CYP21 mutations in congenital adrenal hyperplasia: implications for genetic counseling. *Am J Pharmacogenomics*. 2001;1(2):101-10.
8. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):411-7.
9. Lee HH. CYP21 mutations and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet*. 2001;59(5):293-301.
10. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(7):2611-6.
11. Choi JH, Kim GH, Yoo HW. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):1-6.
12. Nimkarn S, New MI. Steroid 11beta- hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(3):96-9.
13. Geley S, Kapelari K, Johrer K, Peter M, Glatzl J, Vierhapper H, et al. CYP11B1 mutations causing congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2896-901.
14. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;4(2):99-105.
15. Ishii T, Kashimada K, Amano N, Takasawa K, Nakamura-Utsunomiya A, Yatsuga S, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). *Clin Pediatr Endocrinol*. 2022;31(3):116-43.
16. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res*. 1997;41(1):30-3.
17. Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de Bruyn R, Grant DB, et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33(4):501-10.
18. Ozisik H, Yurekli BS, Simsir IY, Altun I, Soyaltin U, Guler E, et al. Testicular Adrenal Rest Tumor (TART) in congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Med Genet*. 2017;60(9):489-93.
19. Guran T, Tezel B, Cakir M, Akinci A, Orbak Z, Keskin M, 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):287-94.

20. Bereket A. Editorial: Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(1):1-3.
21. Eshragh N, Doan LV, Connelly KJ, Denniston S, Willis S, LaFranchi SH. Outcome of Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia at Two Time Points. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):128-36.
22. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*. 1997;18(3):378-403.
23. Ross IL, Louw GJ. Embryological and molecular development of the adrenal glands. *Clin Anat*. 2015;28(2):235-42.
24. Mitty HA. Embryology, anatomy, and anomalies of the adrenal gland. *Semin Roentgenol*. 1988;23(4):271-9.
25. Ritchie JE. Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery (Oxford)*. 2011;29(9).
26. Stocco DM, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev*. 1996;17(3):221-44.
27. Kater CE, Giorgi RB, Costa-Barbosa FA. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(1):77-87.
28. Kater CE, Biglieri EG, Brust N, Chang B, Hirai J, Irony I. Stimulation and suppression of the mineralocorticoid hormones in normal subjects and adrenocortical disorders. *Endocr Rev*. 1989;10(2):149-64.
29. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011;32(1):81-151.
30. Caroccia B, Vanderriele PE, Seccia TM, Piazza M, Lenzini L, Prisco S, et al. Aldosterone and cortisol synthesis regulation by angiotensin-(1-7) and angiotensin-converting enzyme 2 in the human adrenal cortex. *J Hypertens*. 2021;39(8):1577-85.
31. New MI, Dupont B, Pang S, Pollack M, Levine LS. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Recent Prog Horm Res*. 1981;37:105-81.
32. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194-210.
33. Podgorski R, Aebischer D, Stompor M, Podgorska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol*. 2018;65(1):25-33.
34. Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:656925.
35. Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Dorr HG, Schmidt H, Wildner M, Bonfig W. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):177-86.
36. Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):2-11.
37. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):349-63.
38. Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, Dubinsky TJ, Shnorhavorian M, Osman S, et al. Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis. *Radiographics*. 2012;32(6):1599-618.
39. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000;21(3):245-91.

40. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(2):320-6.
41. Kater CE, Biglieri EG, Wajchenberg B. Effects of continued adrenocorticotropin stimulation on the mineralocorticoid hormones in classical and nonclassical simple virilizing types of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(6):1057-62.
42. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4161-72.
43. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med.* 1987;316(4):178-82.
44. Sinforiani E, Livieri C, Mauri M, Bisio P, Sibilla L, Chiesa L, et al. Cognitive and neuroradiological findings in congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology.* 1994;19(1):55-64.
45. Nass R, Heier L, Moshang T, Oberfield S, George A, New MI, et al. Magnetic resonance imaging in the congenital adrenal hyperplasia population: increased frequency of white-matter abnormalities and temporal lobe atrophy. *J Child Neurol.* 1997;12(3):181-6.
46. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased aggression and activity level in 3- to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Horm Behav.* 2007;52(3):368-74.
47. Mathews GA, Fane BA, Conway GS, Brook CG, Hines M. Personality and congenital adrenal hyperplasia: possible effects of prenatal androgen exposure. *Horm Behav.* 2009;55(2):285-91.
48. Tuhan H, Demircan T, Altıncık A, Çatlı G, Kızılca Ö, Egeli T, et al. Impaired systolic and diastolic left ventricular function in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia receiving corticosteroid therapy. *Cardiol Young.* 2019;29(3):319-24.
49. Bhullar G, Tanawattanacharoen VK, Yeh MY, Kim WS, Vidmar AP, Geffner ME, et al. Early Adiposity Rebound Predicts Obesity and Adiposity in Youth with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(11-12):609-15.
50. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, 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):2114-20.
51. Torky A, Sinaii N, Jha S, Desai J, El-Maouche D, Mallappa A, et al. Cardiovascular Disease Risk Factors and Metabolic Morbidity in a Longitudinal Study of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):e5247-e57.
52. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017;23(5):580-99.
53. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi MG. Infertility and Reproductive Function in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: Pathophysiology, Advances in Management, and Recent Outcomes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(4):705-22.
54. Reichman DE, White PC, New MI, Rosenwaks Z. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2014;101(2):301-9.
55. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-88.

56. Guran T, Tezel B, Gurbuz F, Selver Eklioglu B, Hatipoglu N, Kara C, 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):13-23.
57. Guran T, Tezel B, Çakır M, Akıncı A, Orbak Z, Keskin M, 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):287-94.
58. Narasimhan ML, Khattab A. Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation. *Fertil Steril*. 2019;111(1):24-9.
59. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(2):435-58.
60. Kocova M, Concolino P, Falhammar H. Characteristics of In2G Variant in Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:788812.
61. Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A, Barros A, Guerreiro SG, Macut D. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:432.
62. Nordenstrom A, Falhammar H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(3):R127-R45.
63. Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New MI. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
64. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*. 2002;136(4):320-34.
65. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*. 2007;67(2):53-60.
66. Mathur R, Kabra M. Prenatal diagnosis and treatment of steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia). *Indian J Pediatr*. 2000;67(11):813-8.
67. Goyal A, Boro H, Khadgawat R. Male Gender Identity and Reversible Hypokalemic Hypertension in a 46,XX Child with 11-Beta-Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *Cureus*. 2019;11(7):e5248.
68. Matallana-Rhoades AM, Corredor-Castro JD, Bonilla-Escobar FJ, Mecias-Cruz BV, Mejia de Beldjena L. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: description of a new mutation, R384X. *Colomb Med (Cali)*. 2016;47(3):172-5.
69. Zhao LQ, Han S, Tian HM. Progress in molecular-genetic studies on congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *World J Pediatr*. 2008;4(2):85-90.
70. Menabo S, Polat S, Baldazzi L, Kulle AE, Holterhus PM, Grotzinger J, et al. Correction: Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: functional consequences of four CYP11B1 mutations. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(5):692.
71. Mooij CF, Parajes S, Rose IT, Taylor AE, Bayraktaroglu T, Wass JA, et al. Characterization of the molecular genetic pathology in patients with 11beta-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):629-35.
72. Demir K, Konakçı E, Özkaya G, Kasap Demir B, Özen S, Aydın M, et al. New Features for Child Metrics: Further Growth References and Blood Pressure Calculations. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(2):125-9.
73. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.

74. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
75. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
76. Saka N, Akdeniz M. Konjenital adrenal hiperplazili 114 vakanın retrospektif değerlendirilmesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü: İstanbul Üniversitesi; 1998.
77. Yang Y, Zhou XY, Zhou XG. [Clinical analysis of 52 cases of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(6):613-7.
78. Kotaska K, Prusa R. Frequency of CYP21 gene mutations in Czech patients with steroid 21-hydroxylase deficiency and statistical comparison with other populations. *Med Princ Pract*. 2003;12(4):243-7.
79. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr*. 1997;86(1):22-5.
80. al-Jurayyan NA. Congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency in Saudi Arabia: clinical and biochemical characteristics. *Acta Paediatr*. 1995;84(6):651-4.
81. Klingensmith GJ, Garcia SC, Jones HW, Migeon CJ, Blizzard RM. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility. *J Pediatr*. 1977;90(6):996-1004.
82. Al Shaikh A, AlGhanmi Y, Awidah S, Bahha A, Ahmed ME, Soliman AT. Clinical Patterns and Linear Growth in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia, an 11-Year Experience. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(3):298-306.
83. Yildiz M, Onal H, Aydin B, Gezdirici A, Akgün A, Yılmaz Güleç E, et al. Frequency of enzyme deficiencies in patients with congenital adrenal hyperplasia: A single-center experience with 145 patients. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*. 2019.
84. Su L, Yin X, Cheng J, Cai Y, Wu D, Feng Z, et al. Clinical presentation and mutational spectrum in a series of 166 patients with classical 21-hydroxylase deficiency from South China. *Clin Chim Acta*. 2018;486:142-50.
85. Salman H, Abanamy A, Ghassan B, Khalil M. Congenital adrenal hyperplasia. *Ann Saudi Med*. 1991;11(1):9-14.
86. Al-Jurayyan NA, Al-Herbish AS, Abo Bakr AM, Al-Rabeeah AA, Al-Samarrai Al, Jawad AJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia in a referral hospital in Saudi Arabia: Epidemiology, pattern and clinical presentation. *Ann Saudi Med*. 1995;15(5):447-50.
87. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(5):669-76.
88. Mohsin F, Mahbuba S, Jasim S, Islam N, Nahar J, Akhter S, et al. Clinical Presentation of Congenital Adrenal Hyperplasia in Children: Experience in a Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2022;31(3):725-32.
89. Baş F, Kayserili H, Darendeliler F, Uyguner O, Günöz H, Yüksel Apak M, et al. CYP21A2 gene mutations in congenital adrenal hyperplasia: genotype-phenotype correlation in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(3):116-28.
90. Balsamo A, Wasniewska M, Di Pasquale G, Salzano G, Baronio F, Bombaci S, et al. Birth length and weight in congenital adrenal hyperplasia according to the different phenotypes. *Eur J Pediatr*. 2006;165(6):380-3.
91. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocr Metab*. 2012;97(12):4429-38.

92. Mazzilli R, Stigliano A, Delfino M, Olana S, Zamponi V, Iorio C, et al. The High Prevalence of Testicular Adrenal Rest Tumors in Adult Men With Congenital Adrenal Hyperplasia Is Correlated With ACTH Levels. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:335.
93. Al-Ghamdi WM, Shazly MA, Al-Agha AE. Testicular adrenal rest tumors in children with congenital adrenal hyperplasia. *Saudi Med J*. 2021;42(9):986-93.
94. Corcioni B, Renzulli M, Marasco G, Baronio F, Gambineri A, Ricciardi D, et al. Prevalence and ultrasound patterns of testicular adrenal rest tumors in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Transl Androl Urol*. 2021;10(2):562-73.
95. Aycan Z, Keskin M, Lafcı NG, Savaş-Erdeve Ş, Baş F, Poyrazoğlu Ş, et al. Genotype of congenital adrenal hyperplasia patients with testicular adrenal rest tumor. *Eur J Med Genet*. 2022;65(12):104654.
96. Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States. *J Urol*. 2015;193(5 Suppl):1796-801.
97. Hebenstreit D, Ahmed SF, Krone N, Krall C, Bryce J, Alvi S, et al. Surgical Practice in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia: An International Registry Study. *Sex Dev*. 2021;15(4):229-35.
98. DaJusta DG, Xu L, Baker LA. 535 FREQUENCY OF FEMINIZING GENITOPLASTY FOR CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA WITH THE GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION OF SURGERIES IN THE US. *The Journal of Urology*. 2010;183.
99. Ganie Y, Aldous C, Balakrishna Y, Wiersma R. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in South Africa. *S Afr Med J*. 2018;108(2):132-7.
100. Lim YJ, Batch JA, Warne GL. Adrenal 21-hydroxylase deficiency in childhood: 25 years' experience. *J Paediatr Child Health*. 1995;31(3):222-7.
101. Liu SY, Lee CT, Tung YC, Chien YH, Hwu WL, Tsai WY. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal screening. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(2):126-31.
102. Çilsaat G, Baş F. Konjenital adrenal hiperplazi tanılı olguların klinik bulguları ile moleküler analiz sonuçları arasındaki ilişkinin irdelenmesi: İstanbul Üniversitesi; 2018.
103. Devesa J, Barros MG, Gondar M, Tresguerres JA, Arce V. Regulation of hypothalamic somatostatin by glucocorticoids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995;53(1-6):277-82.
104. Aycan Z, Akbuğa S, Cetinkaya E, Ocal G, Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, et al. Final height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *Turk J Pediatr*. 2009;51(6):539-44.
105. Tsai MM, Tsai WY, Lee CT, Liu SY, Chien YH, Tung YC. Adult height of children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Formos Med Assoc*. 2023;122(2):106-12.
106. 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):4048-53.
107. Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, Abalı ZY, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Berberoğlu M, et al. Clinical, biochemical and genetic features with nonclassical 21-hydroxylase deficiency and final height. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(7):759-66.
108. Völkl TM, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 2006;117(1):e98-105.
109. Finkelstein GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, Van Ryzin C, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal

- hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E161-72.
110. Billerbeck AE, Mendonca BB, Pinto EM, Madureira G, Arnhold IJ, Bachega TA. Three novel mutations in CYP21 gene in Brazilian patients with the classical form of 21-hydroxylase deficiency due to a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4314-7.
 111. Wang X, Wang Y, Ma D, Zhang Z, Li Y, Yang P, et al. Neonatal Screening and Genotype-Phenotype Correlation of 21-Hydroxylase Deficiency in the Chinese Population. *Front Genet.* 2020;11:623125.
 112. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1570-8.
 113. Xu C, Jia W, Cheng X, Ying H, Chen J, Xu J, et al. Genotype-phenotype correlation study and mutational and hormonal analysis in a Chinese cohort with 21-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(6):e671.
 114. Araújo RS, Mendonca BB, Barbosa AS, Lin CJ, Marcondes JA, Billerbeck AE, et al. Microconversion between CYP21A2 and CYP21A1P promoter regions causes the nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):4028-34.
 115. Riedl S, Röhl FW, Bonfig W, Brämswig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto 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):86-94.
 116. Marino R, Ramirez P, Galeano J, Perez Garrido N, Rocco C, Ciaccio M, et al. Steroid 21-hydroxylase gene mutational spectrum in 454 Argentinean patients: genotype-phenotype correlation in a large cohort of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(4):427-35.
 117. Dumic KK, Grubic Z, Yuen T, Wilson RC, Kusec V, Barisic I, et al. Molecular genetic analysis in 93 patients and 193 family members with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):51-6.
 118. Zhu YS, Cordero JJ, Can S, Cai LQ, You X, Herrera C, et al. Mutations in CYP11B1 gene: phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet A.* 2003;122a(3):193-200.
 119. Curnow KM, Slutsker L, Vitek J, Cole T, Speiser PW, New MI, et al. Mutations in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7, and 8. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(10):4552-6.
 120. Dumic K, Yuen T, Grubic Z, Kusec V, Barisic I, New MI. Two Novel CYP11B1 Gene Mutations in Patients from Two Croatian Families with 11 β -Hydroxylase Deficiency. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:185974.
 121. Paperna T, Gershoni-Baruch R, Badarneh K, Kasinetz L, Hochberg Ze. Mutations in CYP11B1 and Congenital Adrenal Hyperplasia in Moroccan Jews. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(9):5463-5.
 122. Yurekli BS, Kutbay NO, Onay H, Simsir IY, Kocabas GU, Erdogan M, et al. A novel CYP11B1 mutation in a Turkish patient with 11 β -hydroxylase deficiency: An association with the severe hypokalemia leading to rhabdomyolysis. *Hormones (Athens).* 2016;15(2):300-2.

HASTA TAKİP FORMU

AKDENİZ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI HASTALARIN GENETİK SONUÇLARI İLE
KLİNİK BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ADI VE SOYADI

CİNSİYET

DOĞUM TARİHİ

İLK BAŞVURU TARİHİ

BAŞVURU YAŞI

TANI : 21 HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ ☐

TUZ KAYBETTİREN ☐

BASİT VİRİLİZAN ☐

NONKLASİK ☐

11 BETA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ ☐

BAŞVURU ŞİKAYETİ :

MUTASYON ANALİZİ:

ÖZGEÇMİŞ

DOĞUM HAFTASI:

DOĞUM KİLOSU :

DOĞUM BOYU :

BAŞ ÇEVRESİ :

EK HASTALIKLAR :

SOYGEÇMİŞ

AİLE ÖYKÜSÜ

AKRABA EVLİLİĞİ

AKRABALIK DERECESİ

ANNE BOY /BOY SDS

BABA BOY /BOY SDS

HEDEF BOY /HEDEF BOY SDS

KARDEŞ BOY /BOY SDS

KARDEŞTE HASTALIK ÖYKÜSÜ

İLK BAŞVURU

İLK BAŞVURU TARİHİ :

BAŞVURU YAŞI :

PRADER EVRELEMESİ :

PUBERTE EVRELEMESİ : AKSİLLER KILLANMA :

PUBİK KILLANMA :

ERKEK TESTİS VOLÜMÜ: PENİS BOYU :

KIZ MEME GELİŞİMİ :

PUBERTE GELİŞİMİ (TANNER SKORLAMASI)

TANNER SKORU'na göre ERKEK çocuklarda normal pubertal gelişim evreleri			
TANNER EVRESİ	GENİTAL YAPI	PUBİK KILLANMA	BÜYÜME
1	Prepubertal testis: 2.5cm ↓	Villuslar var	4-6 cm/yıl
2	Skrotum gelişmesi: 12 yaş Testis: 2.5-3 cm	Penis kökünde çok az kıllanma	Vücut yağındaki azalma: 5-6 cm/yıl
3	Penis ve testiste büyüme (3.5-4cm): 13 yaş	Monsta yayılan kıllanma: 14 yaş	Büyümede artış: 7-8 cm/yıl Ses kalınlaşması ve kas artışı: 13.5 yaş
4	Skrotum koyulaşması, penis ve testiste büyüme: 14.5 yaş. Testis: 4-4.5cm	İnguinal yayılmış erişkin tipi kıllanma: 14.5 yaş	Maksimum büyüme: 10 cm/yıl Koltuk altı kıllanma: 14 yaş
5	Erişkin testis çapı: 4.5cm ↑	İnguinal yayılmış erişkin tipi kıllanma: 15 yaş	Büyümede azalma olur Yüzde kıllanma artar Kas kitlesi artar

TANNER SKORU'na göre KIZ çocuklarda normal pubertal gelişim evreleri			
TANNER EVRESİ	GENİTAL YAPI	PUBİK KILLANMA	BÜYÜME
1 (Prepubertal stage)	Papilla var	Kıl yok. Villuslar var	5-6 cm/yıl
2	Meme tomurcuğu var: 11 yaş	Labiada çok az kıllanma: 12 yaş	Büyümede artış: 7-8 cm/yıl
3	Meme dokusunda büyüme: 12.5 yaş	Monsta kıllanma: 13 yaş	Maksimum büyüme: 8 cm/yıl Koltuk altı kıllanma: 13 yaş
4	Areola ve papilla memeden farklılaşır: 13 yaş	İnguinal yayılmış erişkin tipi kıllanma: 13.5 yaş	Menarş (büyümede azalma): 7cm / yıl
5	Erişkin meme dokusu: 14.5 yaş	İnguinal yayılmış üçgen tarzında kıllanma: 14.5 yaş	Büyümede azalma: 16 yaş

MENSTRÜASYON DURUMU :

PUBERTE BAŞLAMA YAŞI :

MENARŞ YAŞI :

BAŞVURU BOY /BOY SDS

AĞIRLIK /AĞIRLIK SDS

VKİ /VKİ SDS

	İLK BAŞVURU	PUBERTE TANI ANI	PUBERTE ZİRVESİ	SON MUAYENE
TARİH				
BOY /BOY SDS				
AĞIRLIK/AĞIRLIK SDS				
VKİ /VKİ SDS				
PUBERTE EVRESİ				
KAN BASINCI				
KEMİK YAŞI				
KEMİK YAŞI/TAKVİM YAŞI				
LABORATUVAR				
NA				
K				
GLUKOZ				
İNSÜLİN				
HOMA-IR				
TOTAL KOLESTEROL				
TRİGLİSERİT				
AST				
ALT				
KORTİZOL				
ACTH				
17 OH PROGESTERON				

DHEA-S				
11-DOC				
LH				
FSH				
ESTRADIOL				
TOTAL TESTOSTERON				
RENİN				
ALDOSTERON				
ANDROSTENODİON				
TEDAVİ				
GLUKOKORTİKÖİD DOZU				
MİNERALOKORTİKÖİD DOZU				

ACTH UYARI TESTİ :

	0.DK	30. DK	60.DK
KORTİZOL			
17-OH PROGESTERON			
11-DOC			
DHEA-SO4			

ÜST BATIN US:

SKROTAL US :

KADIN PELVİK US :

DÜZELTME OPERASYONU: