

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



**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI
OLGULARIN KLİNİK BULGULARI İLE MOLEKÜLER
ANALİZ SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İRDELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gizem ÇİLSAAT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Firdevs BAŞ

İSTANBUL- 2018

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir çocuk hekimi olabilmem için emek veren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol başta olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde sabırla yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, kıymetli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Firdevs Baş'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, kliniğimizdeki diğer değerli uzman, asistan doktor ve hemşire arkadaşlarıma,

Çalışmama esnasında desteklerini esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Hocaları ve çalışanlarına;

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm çocuk hastalarımıza ve ailelerine,

Hayatımın ilk gününden itibaren her an yanımdaki en büyük desteğim olan, özellikle zor çalışma dönemimde beni hiç yalnız bırakmayan, varlıklarını, sevgilerini ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim çok değerli ANNEM ve BABAM'a sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Gizem ÇİLSAAT

Ağustos 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	8
2.2. Adrenal Bez Anatomisi	9
2.3. Adrenal Bez Gelişimi	10
2.4. Adrenal Bezde Steroid Hormon Sentezi.....	11
2.4.1. Aldosteron Sentezi	13
2.4.2. Kortizol Sentezi.....	14
2.4.3. Androjen Sentezi:.....	14
2.4.4. Adrenal Bezden Steroid Salgılanmasının Düzenlenmesi.....	15
2.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi Alt Grupları.....	16
2.5.1. 21 Hidroksilaz(CYP21A2) Eksikliği	16
2.5.1.1. 21 Hidroksilaz Eksikliği Laboratuar Bulguları.....	22
2.5.1.2. Yenidoğan Taraması	24
2.5.1.3. 21 Hidroksilaz Eksikliği Genetiği.....	26
2.5.1.4. Konjenital Adrenal Hiperplazide Genetik Araştırma Yöntemleri	31
2.5.1.5. Konjenital Adrenal Hiperplazide Genetik Araştırmanın Önemi	31
2.5.1.6. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavisi	31
2.5.1.7. Konjenital Adrenal Hiperplazi’de Prenatal Tedavi.....	36

2.5.1.8.	Konjenital Adrenal Hiperplaziye Eşlik Eden Sorunlar	39
2.5.2.	11 β -Hidroksilaz Eksikliği	40
2.5.2.1.	11 β -Hidroksilaz Eksikliği Klinik Bulguları.....	41
2.5.2.2.	11 β -Hidroksilaz Eksikliği Tedavisi	42
2.5.2.3.	11 β -Hidroksilaz Eksikliği Genetiği	43
3.	HASTALAR ve YÖNTEM.....	45
3.1.	Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı.....	45
3.2.	Hasta Grubu	45
3.3.	Çalışma Düzeni.....	46
3.4.	Verilerin İstatistiksel Analizi.....	48
4.	BULGULAR	50
5.	TARTIŞMA	99
6.	SONUÇLAR	126
7.	KAYNAKLAR.....	129
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	142
8.1.	Genel.....	142
8.2.	Eğitim	142
8.3.	Katıldığı Kurs, Sempozyum ve Kongreler	143
9.	EKLER.....	144
Ek 1:	Etik Kurul Onayı:	144
Ek 2:	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği.....	145
Ek 3:	Hasta Takip Formu Örneği	150

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Steroidogenez basamakları	13
Tablo 2.	21 hidrosilaz eksikliğinde sık görülen mutasyonlar ve beklenen fenotipleri (1) ...	30
Tablo 3.	11-beta Hidroksilaz eksikliğinde mutasyonlar ve fenotipleri(1)	44
Tablo 4.	Tanı Gruplarına Göre KAH İlk Gelişteki Özelliklerin Dağılımları.....	50
Tablo 5.	Tanı Gruplarına Göre KAH İlk Gelişteki Özelliklerin Değerlendirmesi.....	52
Tablo 6.	Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Başı Özelliklerin Dağılımları	60
Tablo 7.	Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Başı Özelliklerin Değerlendirmesi	61
Tablo 8.	Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Zirvesi Özellikleri.....	64
Tablo 9.	Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Zirvesi Özelliklerin Değerlendirmesi	65
Tablo 10.	Tanı Gruplarına Göre KAH Son Gelişteki Özelliklerin Dağılımları	67
Tablo 11.	Tanı Gruplarına Göre KAH Son Gelişteki Özelliklerin Değerlendirmesi	69
Tablo 12.	Tanı Gruplarına Göre KAH İlk Gelişteki Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı....	71
Tablo 13.	Tanı Gruplarına Göre KAH İlk Gelişteki Laboratuvar Tetkiklerinin Değerlendirilmesi	73
Tablo 14.	Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Başı Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özellikleri	75
Tablo 15.	Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Başı Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi –Takip Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	77
Tablo 16.	Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Zirvesi Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi- Takip Özellikleri.....	79
Tablo 17.	Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Zirvesi Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi- Takip Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	80
Tablo 18.	Tanı Gruplarına Göre KAH Son Gelişteki Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özellikleri	81
Tablo 19.	Tanı Gruplarına Göre KAH Son Gelişteki Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	83

Tablo 20.	21 hidroksilaz eksikliği vakalarında allel dağılımı.....	85
Tablo 21.	11 beta hidroksilaz eksikliği vakalarında allel dağılımı	86
Tablo 22.	Tanılara göre 21 Hidroksilaz Hastalarının Genotip Dağılımı (n=107)	87
Tablo 23.	21-OHE vakalarında enzim aktivitesi gruplarına göre genotip-fenotip ilişkisi, pozitif prediktiv değer	91
Tablo 24.	11Beta Hidroksilaz Hastalarının Genotip Dağılımı	92
Tablo 25.	21- OHE KAH Grubunda, Başvuru Sırasındaki Antropometrik Ölçümler İle Laboratuvar Ölçümlerinin İlişkisi	94
Tablo 26.	11 β -OHE KAH (Grup 4) Grubunda, Başvuru Sırasındaki Antropometrik Ölçümler İle Laboratuvar Ölçümlerinin İlişkisi	95
Tablo 27.	21-OHE KAH Grubunda, Obez-Aşırı Kilolu/Normal Olma Durumu Üzerine Etkili Olan Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi İle İncelenmesi	96
Tablo 28.	KAH Tanı Gruplarında Boy Kısaldığı Sıklığı.....	96
Tablo 29.	KAH Tanı Gruplarında Boy Kısaldığı	97
Tablo 30.	Lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen modeldeki değişkenler	97
Tablo 31.	Erişkin Boya Ulaşanlarda Pubertal Hızlanmaya Etki Eden Risk Faktörlerinin Regresyon Analizi	98
Tablo 32.	21-OHE vakalarının bazı önemli çalışmalarda allel bazındaki mutasyon sıklıkları(124)	118
Tablo 33.	21-OHE Vakalarında farklı Türk Çalışmalarında Allel Sıklıkları	121
Tablo 34.	11 β -OHE Tanılı Türk Vakalarında CYP11B1 gen mutasyonları (Kandemir ve ark.).....	123

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** CYP21A2 ve CYP21A1P'nin &. Kromozom üzerindeki dizilişi 27
- Şekil 2.** CYP21A2 geni ve etkisi bilinen mutasyonların dağılımı. 30



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1.	Gruplara göre tanı yaşlarının dağılımı	53
Grafik 2.	Gruplara göre yetiştirildiği kimliklerin dağılımı.....	53
Grafik 3.	Gruplara göre doğum ağırlığı SDS dağılımı	54
Grafik 4.	Gruplara göre doğum boyu SDS dağılımı.....	54
Grafik 5.	Gruplara göre ağırlık ve boy SDS dağılımı	56
Grafik 6.	Gruplara göre VKI SDS dağılımı.....	56
Grafik 7.	Gruplara göre oturma yükseklikleri dağılımı.....	57
Grafik 8.	Gruplara göre oturma yüksekliği/boy oranı dağılımı.....	57
Grafik 9.	Gruplara göre prader evreleri dağılımı.....	58
Grafik 10.	Gruplara göre kemik/kronolojik yaş dağılımı	59
Grafik 11.	Gruplara göre akraba evliliği ve ailede benzer vaka görülme oranları dağılımı.	59
Grafik 12.	Gruplara göre puberte başı yaş dağılımı	62
Grafik 13.	Gruplara göre puberte başı boy ve VKI SDS dağılımı	62
Grafik 14.	Gruplara göre puberte başı oturma yüksekliği/boy oranları dağılımı	63
Grafik 15.	Gruplara göre puberte zirvesi VKI SDS dağılımı	65
Grafik 16.	Gruplara göre puberte zirvesi oturma yüksekliği dağılımı	66
Grafik 17.	Gruplara göre son geliş yaşlarının dağılımı	69
Grafik 18.	21-OHE Tuz kaybettiren grubun genotip dağılımı	88
Grafik 19.	21-OHE Basit virilizan grubun genotip dağılımı	89
Grafik 20.	21-OHE Nonklasik grubun genotip dağılımı	90
Grafik 21.	11Beta Hidroksilaz grubun genotip dağılımı	93
Grafik 22.	New ve ark.: 21-OHE tanı 1507 vakada CYP21A2 genotipleri sıklığı (n ve %). CYP21A2 genotipi (NK, yeşil; BV, mavi; TK, kırmızı)	119

KISALTMALAR

3 β HSD	: 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz
11- β OHE	: 11-beta hidroksilaz Eksikliği
11- β OHD	: 11-beta hidroksylase Deficiency
11-HSD	: 11- β hidroksisteroid dehidrogenaz
11-DOC	: 11-deoksikortizol
17-OHP	: 17 hidroksiprogesteron
21-OHE	: 21 hidroksilaz eksikliği
21-OHD	: 21 hidroksylase Deficiency
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
ark.	: arkadaşları
BV	: Basit Virilizan
CRH	: Corticotropin Releasing Hormon
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormon
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
NK	: Nonklasik
SDS	: Standart deviasyon skoru
SV	: Simple Virilizing
SW	: Salt-wasting
CAH	: Congenital Adrenal Hyperplasia
TK	: Tuz Kaybettiren
TART	: Testiküler Adrenal Rest
CYP21A2	: Cytochrome P450, subfamily XXI
CYP21P	: CYP21Pseudogeni
DHEA	: Dehidroepiandosteron

DHEAS	: Dehidroepiandosteron sülfat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
LH	: Lüteinizan Hormon
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPV	: Pozitif Öngördürtücü değeri (‘positive predictive value’)



KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI OLGULARIN KLİNİK BULGULARI İLE MOLEKÜLER ANALİZ SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İRDELENMESİ

ÖZET

Giriş: Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH), kolesterolden kortizol sentezi için gerekli beş enzimden birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalık grubudur. Biokimyasal ve klinik fenotip enzim tipine ve enzim aktivitesi derecesine göre değişmektedir. KAH vakalarının % 90-95'i 21-hidroksilaz enzimi eksikliğine bağlıdır.

Amaç: Çalışmamızın amacı 21 hidroksilaz eksikliği (21-OHE) ve 11β hidroksilaz eksikliğine (11β-OHE) bağlı KAH vakalarının tanı ve takipteki klinik bulguları ile moleküler analiz sonuçları arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Hastalar ve yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde 21 hidroksilaz eksikliği ve 11β hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH tanısıyla takip ve tedavi edilen 250 hastanın dosyaları incelendi. Bu hastalardan genotip bilgisine ulaşılabilen 145 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenip, başvuru ve izlem süresince klinik, laboratuvar verileri, genetik analiz sonuçları toplandı. Veriler SPSS 23 paket programı ile analiz edildi.

Bulgular: KAH tanılı 145 hastanın 122'si 21-OHE (%83,6) [66 tuz kaybettiren (TK), 40 basit virilizan (BV), 16 non klasik (NK)]; 23'ü 11β-OHE (%16,4) idi. Karyotip dağılımı 21-OHE'de 84 vaka 46,XX (%68,85), 38 vaka 46, XY (%31,15); 11-βOHE'de 12 vaka 46,XX (%52,17), 11 vaka, 46,XY (%47,83) idi. Ortalama başvuru yaşı 21OHE TK tipinde $0,44 \pm 1,65$ yaş; BV tipinde $3,35 \pm 2,98$ yaş; NK tipinde $8,98 \pm 3,97$ yaş; 11β-OHE'de ise $2,43 \pm 2,65$ yaş idi. 21-OHE, özellikle TK alt grubu en sık görülen ve en erken tanı konulan KAH tipi idi. Karyotipi 46,XX olup, ağır virilize olduğu ve geç tanı konulduğu için erkek kimliğinde yetiştirilen vaka sayısı 21-OHE'de TK grubunda 3 (%7), BV grubunda 6 (%21,4), 11-βOHE grunda ise 3(%25) idi. 21-OHE'de 29 ayrı, 11β-OHE'de ise 12 ayrı mutasyon saptandı. 21OHE'de akraba evliliği oranı %43,4, 11β-OHE'de ise %69,6 idi. Genetik analiz sonuçlarına göre hem tüm 21-OHE grubunda hem de TK ve BV grubunda en sık mutasyon IVS-2 (c.293-13C/g) idi. NK grubunda en sık görülen mutasyon ise p.V282L(c.844G>T), 11-βOHE'de p.Thr318X(c.954G>A) idi. TK ve BV grubunda en sık saptanmış genotip homozigot IVS-2 mutasyonu iken, NK grubunda homozigot p.V282L(c.844G>T); 11-βOHE'de homozigot p.Thr318X(c.954G>A) idi. 21-OHE'de genotip-fenotip ilişkisini irdelediğimizde, enzim aktivitesine göre oluşturulan mutasyon grupları dağılımında toplam pozitif prediktif değeri %78,44 idi. Alt gruplarda ise

pozitif prediktif değer, 0 ('Null'=Enzim aktivitesi:%0) grubunda %80,83, A grubunda (%1) %100, B grubunda (%1-%2) %67,8, C grubunda (%20-%50) ise %65,15 saptadık. 11- β OHE grubunda genotip fenotip ilişkisi gösterilemedi. Erken puberte sıklığı 21-OHE grubunda %28,69, 11- β OHE'de %56,5 idi. Testiküler Adrenal Rest (TART) sıklığı TK grubunda %29,4; BV grubunda %33,3, 11- β OHE'de ise %40 iken, NK grubunda TART saptanmamıştı. Obezite sıklığı ise TK'da %32,8, BV'de %33,3, NK'da 31,2, 11- β OHE'de ise %5 idi. 21OHE grubunda genel popülasyona göre obezite sıklığı yüksek idi. Vakaların 21-OHE grubunda %53,28'i, 11- β OHE grubunda ise %69,57'si erişkin boyuna ulaşmıştı. Erişkin boya ulaşanlarda erişkin boyun hedef boydan farkının ortalaması TK grubunda $-0,42 \pm 0,73$; BV grubunda $-0,91 \pm 1,35$, NK grubunda $0,14 \pm 0,94$, 11- β OHE'de $-0,71 \pm 1,43$ idi.

Sonuç: Akriba evliliği oranı yüksek olan ülkemizde 11- β OHE oranı da yüksek idi. Ülkemizde hem 21-OHE hem de 11- β OHE için mutasyon çeşitliliği oranı çok fazla idi. 21-OHE'de genotip fenotip ilişkisini tahmin etme oranı ortalama %78,44 idi, enzim aktivitesi %1 civarında olan grupta pozitif prediktif değer %100'dü. NK KAH'da bu değer daha düşük idi. Genotip-fenotip ilişkisi iyi kabul edilebilir düzeyde idi. Ülkemizdeki mutasyon sıklıklarının belirlenmesi erken tanı, prenatal tanı ve tedavi olanağı sunması ve tarama stratejisinin oluşturulması için önemli olabilir. Böylece hayatı tehdit eden adrenal krizlerden ölüm ve ağır virilize kızların erkek kimliğinde yetişmesi engellenebilir. Obezite gelişme oranı 21-OHE'de yüksek iken, TART ve erken puberte sıklığı 11- β OHE'de daha yüksek idi. Vakaların erişkin boyunda hedef boya göre azalma vardı. Bu durum göreceli olarak tanısı geciken BV ve 11- β OHE gruplarında belirgindi.

Anahtar kelimeler: Konjenital Adrenal Hiperplazi, 21 hidroksilaz eksikliği, 11 β -hidroksilaz eksikliği, KAH genotip-fenotip ilişkisi

STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN CLINICAL FINDINGS AND MOLECULAR ANALYSIS OUTCOMES OF CASES WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DIAGNOSIS

ABSTRACT

Introduction: Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH), is a disease group inherited by autosomal recessive pattern, caused by the deficiency of one of the five enzymes participating in the cortizol synthesis. Hormonal patterns and clinical phenotype is determined by the type of the compromised enzyme and the level of enzyme activity. 90-95% of CAH cases are due to 21-hydroxylase deficiency.

Aim: In this study, our goal is to study the effects of different genotypes, which are detected in 11 β -hydroxylase deficiency (11 β -OHD) and 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) cases, that constitute the majority of the CAH cases, on the patients' phenotypes.

Patients and method: Within the scope of our study, files of 250 cases, followed and treated with the diagnosis of CAH due to 21-OHD and 11 β -OHD at the Endocrinology Polyclinic of Istanbul University Medical Faculty Pediatric Department, have been analyzed. Files of 145 cases among these patients provided with genotype information have been retrospectively analyzed, and clinical, laboratory data, and genetic analysis results gathered during the admission and follow-up period have been collected. These data have been analyzed via SPSS 23 software.

Results: 122 patients (83,6%) out of CAH diagnosed 145 patients were 21 hydroxylase deficiency (21OHD) (66 salt wasting (SW), 40 simple virilizing (SV), 16 non-classic (NC); and 23 were 11 β hydroxylase deficiency (11 β -OHD)). Karyotype distribution was 84 XX (68,85%), 38 XY (31,15%) for 21-OHD; 12 XX (52,17%), 11 XY (47,83%) for 11- β OHD. Average applicant age was 0,44 $\pm$ 1,65 years for 21OHD SW type; 3,35 $\pm$ 2,98 years for SV type; 8,98 $\pm$ 3,97 years for NC type; and 2,43 $\pm$ 2,65 years for 11 β -OHD. 21-OHD, especially SW subgroup was the most common and earliest diagnosed CAH type. Its karyotype was 46 XX, and since it was heavily virilized and diagnosed late, number of cases raised as a boy was 3 (7%) in SW group, 6 (21,4%) in SV group, and 3 (25%) in 11- β OHD group for 21-OHD. While 29 different mutations were detected in 21 OHD group, there was 12 different mutations in 11 β -OHD group. In 21-OHD group, the consanguinity rate was 43,4% and in 11 β -OHD group, it was 69,6%. According to genetic analysis results, most common mutation was

IVS-2 (c.293-13C/g) not only in the whole 21-OHD group, but also in the SW and SV groups. In contrast, the most common mutation in NC group was p.V282L (c.844G>T) and p.Thr318X (c.954G>A) in 11- β OHD. The most common detected genotype was homozygote IVS-2 mutation for SW and SV groups, homozygote p.V282L(c.844G>T) for NK group; and homozygote p.Thr318X(c.954G>A) for 11- β OHD. When we studied genotype-phenotype correlation for 21-OHD, total positive predictive value regarding the distribution of mutation groups formed based on the enzyme activity was 78,44%. Positive predictive value in sub groups was 80,83% in group 0 ('Null'=Enzyme activity:0%), 100% in group A(1%), 67,8% in group B(1%-2%), and 65,15% in group C (20%-50%). Genotype-phenotype correlation for 11- β OHD group could not be shown. Early puberty rate for 21-OHD group was 28,69%, and 56,5% for 11- β OHD. Testicular Adrenal Rest (TART) rate was 29,4% in SW group; 33,3% in SV group, 40% in 11- β OHD, whereas TART had not been detected in NC group. Obesity rate was 32,8% in SW, 33,3% in SV, 31,2% in NC, and 5% in 11- β OHD. Obesity rate was higher in 21-OHD group compared to general population. 53,28% of cases in 21-OHD group and 69,57% in 11- β OHD group had reached the adult height. Mean value of the difference of the adult height from the targeted height for those, who have reached adult height was $-0,42 \pm 0,73$ in SW group; $-0,91 \pm 1,35$ in SV group, $0,14 \pm 0,94$ in NC group, and $-0,71 \pm 1,43$ in 11- β OHD group.

Conclusion: In our country where the rate of consanguinity is high, the rate of 11- β OHD was also high. The rate of mutation diversity for both 21-OHD and 11- β OHD in our country was very high. The positive predictive value of genotype phenotype correlation in 21-OHD was 77,12% on average and 100% in the group with enzyme activity around 1%. This value was lower in the NC CAH. The genotype-phenotype correlation rate was at acceptable level. Detection of the frequency of mutations in our country may be important for early diagnosis, prenatal diagnosis and treatment, and establishing a screening strategy. Thus, death from life threatening adrenal crisis and growing up of severely virilized girls in male identity can be prevented. While the rate of obesity development was high in 21-OHD, the prevalence of TART and early puberty was higher in 11- β OHD. The adult height of the cases has been detected to be decreased compared to the target height. This was prominent in SV and 11- β OHD groups with relatively late diagnosis.

Keywords: Congenital Adrenal Hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, 11 β -hydroxylase deficiency, CAD genotype-phenotype correlation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid sentez basamaklarında görev alan farklı enzimlerden biri veya bir kaçının birlikte aktivitesinin azalmasına bağlı olarak gelişen, tek gen bozukluğundan kaynaklanan, otozomal ressesif geçiş gösteren bir hastalık grubudur(1). Etkilenmiş enzime göre 6 alt grubu vardır: 21 hidroksilaz eksikliği (21-OHE), 11 β -hidroksilaz eksikliği (11- β OHE), 17 α -hidroksilaz eksikliği, 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, P450 oksidoredüktaz eksikliği ve konjenital lipoid adrenal hiperplazi. 21-OHE %90-95'i bulan sıklığı ile eksikliği en sık rastlanılan durumdur. 21-OHE'yi 11- β OHE takip eder(2). Bütün alt grupların ortak özelliği kortizol sentezinin bir basamağında enzim geçişin yavaşlaması veya durması sonrasında öncül hormonların, özellikle de androjen prekürsörlerinin artmasıdır. Androjen hormon üretiminin artışına bağlı dışilerde virilizasyona sebep olan KAH, kuşkulu genitalya'nın en sık sebebidir (3). Kortizol sentezi yeterli düzeyde sağlanamadığından, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) salınımı artar, bu nedenle adrenal bez uyarılır ve hiperplaziye uğrar(1). Hastalığın kliniğini artmış olan öncüller ve/veya sentezlenemeyen ürünler belirler. Steroid sentez basamaklarında 21-hidroksilaz enziminin substratı konumunda olan 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) özellikle 21-OHE tanısının konulmasında önemli bir belirteç iken(4); 11- β OHE tanısında ise 11-deoksikortizol (11-DOC) en iyi öncüldür (5). Klinik bulgular etkilenmiş enzimler ve bu enzimlerin fonksiyon gösterebilme kapasitelerindeki farklılığa bağlı olarak, geniş yelpaze gösterir. KAH'ın en önemli komplikasyonlarından biri olan aldosteron sentezinde bozulma, tuz kaybı 21-OHE olan hastaların 3/4'ünde ortaya çıkar. Hayatı tehdit edebilen hiponatremik dehidratasyon tablosuna sebep olabilen bu KAH alt grubu tuz kaybettiren (TK) tip olarak adlandırılır. Bunun dışında 21-OHE'nin klasik formunun TK grubuna göre daha geç tanı konulup androjen artışına bağlı; kızlarda kuşkulu genitalya ile, erkeklerde erken ergenlik ve prematür adrenarş ile başvuran basit virilizan formu (BV) vardır. Ayrıca geç başlangıçlı, kuşkulu genitalya'nın mevcut olmadığı, hiperandrojenizm bulguları ile başvuran non-klasik (NK) tipi mevcuttur (3). 11- β OHE sıklıkla klasik formda, hipertansiyon, ağır virilizasyon bulguları ile seyreder, tuz kaybı genellikle bu tabloya eşlik etmez. Bununla birlikte, 11- β OHE'de nadiren NK form görülebilir(2, 5).

21 hidroksilaz enziminin aktif geni (CYP21A2) 6. Klomozomun kısa kolunda, ekzon düzeyinde %98 homoloji gösterdiği psödogen (CYP21P) ile yan yana yer alır (2, 6, 7). Aktif gende günümüze kadar hastalığa kadar 100'den fazla mutasyon saptanmıştır(1, 2, 8).

21-OHE’de iyi genotip-fenotip ilişkisi mevcut olup, mutasyon tipleri ile klinik formları tahmin etmek mümkün olabilmektedir(8). *CYP 21A2* geninde meydana gelen tam delesyon, büyük gen konversiyonu, non-sense veya çerçeve kayması mutasyonlarında genellikle kortikosteroid sentezinde bozulmaya ilaveten tuz kaybı görülmekte ve hastalığın TK formu ortaya çıkmaktadır. %1-2 gibi bir enzim aktivitesi bile yeterli bir aldosteron sentezi sağlar ve basit virilizan form oluşur. IVS-2 mutasyonu taşıyan olguların, hem tuz kaybettiren hem de basit virilizan ile uyumlu fenotipe sahip olabileceği bildirilmiştir. p.I173N mutasyonu taşıyan hastaların genellikle basit virilizan form ile karşımıza gelmeleri beklenirken, p.I173N/delesyon genotipinde tuz kaybettirici kliniği olan hastalar bildirilmiştir (8–13)Enzim aktivitesinin %20-60’ının korunduğu non-klasik KAH’da ise adrenal yetmezlik görülmez. Bu hastalar ya bir klasik ve bir non-klasik allel’den meydana gelecek şekilde birleşik heterozigot, veya iki non-klasik allelin birleşimi ile heterozigottur. p.V282L, p.P31L, p.R339H ve p.P453S gibi spesifik yanlış okuma mutasyonları non-klasik KAH ile ilişkilendirilen diğer mutasyonlardır (3, 8, 11, 14)

11-βhidroksilaz geni psödogeni ile birlikte 8. kromozun uzun kolu üzerinde yer almaktadır. Bu enzim eksikliğinde güçlü genotip-fenotip ilişkisi gösterilememiştir. Günümüze kadar hastalığa yol açan 50’den fazla mutasyon saptanmıştır. Fas asıllı Yahudilerde görülme sıklığı artmış olup, bu popülasyonda yapılan araştırmada, etkilenmiş bireylerin neredeyse tümünün Arg-448→His(R448H) mutasyonu taşıdığı gösterilmiştir (15). Farklı etnik gruplarda aynı mutasyona rastlanabildiği gibi, aynı noktanın değişik mutasyonları (R448C) da görülmüştür (16). *CYP11B1*’de görülebilen diğer mutasyonlar arasında T318M, R374Q, R384Q bulunur (17). Nonsense ve çerçeve kayması mutasyonları da klasik 11β-Hidroksilaz eksikliğine sebep olabilir (5, 18).

KAH’ın prenatal tanı ve tedavi olanağı mevcuttur. Amniosentez veya kordosentez yapılarak, hormonal, sitogenetik ve moleküler analiz ile hastalığın tanısının konması mümkündür. İndeks vaka tanısından sonra genetik danışma kolaylıkla sağlanabilir. Böylece erken tanı ve tedavi sayesinde hem adrenal yetersizlik nedeniyle gelişebilecek ölümleri önlenabilir, hem de ağır virilize vakalarda yanlış cinsiyet seçimini engellenebilir. (19)

KAH’a eşlik edebilen önemli sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın gidişi sırasında erken ergenlik, hiperandrojenizm vb. durumlara bağlı olarak epifizlerin erken kapanması nedeniyle boy kısalığı, obezite, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, metabolik sendrom, kızlarda polikistik over sendromu (PKOS) , erkeklerde testiküler adrenal rest (TART) ve infertilite riskinde artış gibi bir çok ek soruna ortaya çıkabilir(20–25)

Konjenital Adrenal Hiperplazi otozomal ressesif özelliği nedeni ile, muhtemelen toplumumuzda akraba evliliğinin yüksek oranda olması sebebiyle ülkemizde sıklığı 1/7789 gibi yüksek bir oranda görölmektedir (26). Ayrıca beraberinde getirdiği ek sağlık sorunları ve erken dönemde hastaların tuz kaybı ve adrenal krize bağlı hayatlarını kaybedebilme riski sebebiyle önemli bir sağlık sorunudur.

Biz de çalışmamızla hem ülkemizdeki KAH hastalarının demografik, antropometrik, klinik ve genetik özelliklerini tanımlamayı, bunlardan bizim için önemli olan birkaçını dünya ve Türkiye’deki diğer çalışmalarla kıyaslamayı, hem de KAH’daki genotip-fenotip ilişkisine dair literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Bu kapsamda yaş sınırı olmaksızın, İstanbul Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bölümünden takip edilmiş 250 hastanın dosyasını tarayıp, genetik bilgisine ve çalışmamız için gerekli klinik bilgilerine ulaşabildiğimiz 145 hastanın bilgilerini retrospektif olarak inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi

KAH, adrenal korteksteki kolesterolden kortizol, cinsiyet hormonları ve aldosteron biyosentez basamaklarında görev alan 4 steroidogenik enzimden (21-hidroksilaz (CYP21A2), 11β-hidroksilaz(CYP11B1), 17α-hidroksilaz(CYP17A1) ve 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD)) veya steroidogenik sitokrom P450(CYP) tipII'ye elektron vericisi olarak görev yapan P450 redüktaz (POR)'dan herhangi birinde meydana gelen eksiklik sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli bir hastalık grubudur (2, 27, 28). 21-OHE'ne bağlı konjenital adrenal hiperplazi vakaları klasik ve non-klasik olmak üzere ikiye ayrılırken, klasik KAH tuz kaybettiren ve basit virilizan olmak üzere iki alt grupta incelenir (29). Mevcut mutasyonların hangi enzimin aktivitesini ne miktarda etkilediği ile klinik ve biyokimyasal fenotip arasında ilişki bulunmaktadır (3). İlk vaka 1865 yılında İtalyan anatomist Luigi Decreccio tarafınca, 44 yaşında adrenal krizden kaybedilen erkek fenotipli bir hastanın postmortem incelemesinde hiperplazik adrenal bezlerin ve dişi yönünde gelişmiş iç genitallerin gösterilmesiyle tanımlanmıştır(30, 31)

Kortizol sentezi bozulduğundan, hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen geri bildirim mekanizması etkilenir, ACTH artar. Artan ACTH nedeniyle adrenal bez aşırı uyarılmakta ve hiperplaziye uğramaktadır. ACTH, adrenal bezde hormon sentezinin artmasına sebep olur, hormon sentezi ise hormon sentezinin etkilenmediği yöne doğru kayar. Sentezi artmış veya azalmış olan hormonlar hastalığın kliniğini belirlemektedir (28). Farklı KAH tiplerinde farklı hormonal öncüller artmaktadır. 21-hidroksilaz (CYP21A2) ve 11β-hidroksilaz (CYP11B1) enzimlerindeki bozulmada sadece adrenal steroid yapımı bozulur. 17α-hidroksilaz (CYP17A1) ve 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD) eksikliklerinde ise buna ek olarak gonadlardaki hormon yapımı etkilenir, bu sebeple androjen yapımı azalır. POR inaktivasyona yol açan mutasyonları ise CYP17A1-CYP21A2 eksikliklerinin kombinasyonu şeklinde klinik bulgu verir ve her iki cinsiyette kuşkulu genitalya gelişir (2).

21-OHE ve 11-βOHE sonucu aşırı androjen yapımı kızlarda virilizasyona sebep olurken; 17 alfa hidroksilaz, 3 β HSD eksikliği ve konjenital lipoid hiperplazi erkeklerde yetersiz androjen yapımına bağlı yetersiz maskülinizasyon ile bulgu verir. Konjenital lipoid adrenal hiperplazi, 3 β HSD ve 21-OHE mineralokortikoid eksikliğine bağlı sodyum kaybı ve potasyum yüksekliği, 17α-hidroksilaz ve 11β-OHE ise hipertansiyon ve hipopotasemi

görülebilmektedir(2). POR mutasyonunda görülen Antley-Bixler sendromu benzeri iskelet malformasyonu sadece bu alt gruba özgüdür (2, 32).

Yenidoğanlarda saptanan kuşkulu genitalyanın en sık sebebi 21-OHE bağlı ortaya çıkan KAH'dır, bu alt grup tüm KAH vakalarının %90-95'ini oluşturur (3, 33). Her ne kadar KAH erişkin dönemdeki boy kısalığına sebep olsa da (3, 34, 35), yenidoğan döneminde etkilenmiş dişi ve erkek bireylerin ortalamadan uzun olması ile bulgu verebilir (3, 36). 21-OHE klasik formu 1:10.000 ila 1:15.000 sıklığında görülürken, non-klasik formunun sıklığı toplumlar arasında değişmek üzere 1:500 ile 1:1000 arasında seyretmektedir (2).

2.2. Adrenal Bez Anatomisi

Bilateral böbreklerin üst pol komşuluğunda, sağ tarafta 12.kosta, sol tarafta 11-12.kosta hizasında, kolumna vertebralisin lateralinde, perirenal yağ dokusuna yerleşik, retroperitoneal bölgede bulunan adrenal bez perirenal fasya ile sarılıdır. Abdominal kavitenin ortasında bulunan adrenal bez iç kısımda katekolaminlerin üretiminden sorumlu, ektodermden kaynaklanan medulla, dış kısmında mezodermden kaynaklanan korteks tabakasından oluşur (37). Her biri 5'er gram ağırlığındaki sağ bez yarım ay şeklinde iken sol bez daha piramidal şekillidir. Korteks tabakası dıştan içe; mineralokortikoid sentezinin gerçekleştiği zona glomeruloza, glukokortikoid sentezinin gerçekleştiği zona fasikülata ve androjen sentezinden sorumlu zona retikularis olmak üzere 3 tabakadan meydana gelir (38).

Dorsal yüzeyde her iki bez posterior abdominal duvarın superioru komşuluğundadır (37). Sol bez pankreas kuyruğunun, splenik arterin ve midenin posteriorunda yer alır ve gastrik kardial'dan bursa omentalis ile ayrılır. Sağ adrenal bez'in ventral yüzeyi ise medialde bezi Foramen Winslow (epiploic foramen)'dan ayıran vena cava inferior'un posterior yüzü ve pankreas başı, lateralde karaciğer komşuluğundadır. Her iki bez inferior frenik arterin lateralinde, diyafram ile böbreklerin arasında yer alırlar (37, 38)

Bazı durumlarda adrenokortikal primordial hücrelerin gonadal trakt boyunca yaptıkları göç sonucu spermatik kord, testis ve ovumlarla ilişkili bölgelerde sıklıkla medulla içermeyen ektopik adrenal dokusu bulunabilir. Adrenal bezde görülebilen hastalıklar bu ektopik dokularda da oluşabileceğinden klinik olarak önem taşırlar (38).

Adrenal bezlerin arteriyel kanlanmaları, frenik arter'den kaynaklanan superior, aorta abdominalis'den kaynaklanan medial ve arteria renalis'den kaynaklanan inferior arterler tarafınca sağlanır. Hilumdan kaynaklanan venöz dönüş sağda vena cava inferior'da, solda vena renalis'de sonlanır. Bu venöz dönüş genellikle büyük ve tek bir ven aracılığı ile gerçekleşirken,

kimi zaman küçük ve çok sayıda venler aracılığı ile de olabilir. Lenfatik drenaj komşu periaortik ve perikaval lenf nodlarına olur (38).

Adrenal bezin innervasyonu nervus vagus ve splanknik sinirden gelen sempatik visceral sinir sistemine ait dallar ile sağlanır. Bu sinirler korteksi geçip sekretuar ve vasomotor innervasyon sağlar. Medulla'nın ise kendisi sinir sistemine ait olup, presinaptik sempatik sinirdir (38).

2.3. Adrenal Bez Gelişimi

Böbreküstü bezi embriyolojik olarak korteks ve medulla olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Adrenal korteks'in gelişimi fetal yaşamın 3-4 haftasında mezoderm kaynaklı ürogenital katlantıya komşu sölomik kavitedeki sölomik epitelden gonadların yanında başlar. 4-6 gebelik haftalarında oluşan epitelde farklılaşma ve böbreküstü bölgesindeki yerine göç sonrası, 6. ila 7. gebelik haftasında provizyonel zonda (fetal hayattaki fonksiyonel korteks) steroid sekreyonu başlar (3, 39). Fetal korteksde üretilen DHEAS (Dehidroepiandrosteron sülfat) fetal karaciğere gider, burada 16 α -hidroksilasyona uğrar, sonrasında plasentada 16 α -DHEAS'dan fetal iyilik halinin bir göstergesi olan estriol oluşur (3, 40). Fetal adrenal korteks 8-10. gebelik haftalarında iç tarafta fetal ve dış tarafta steroid sentezinden sorumlu olan erişkin tabaka (neokorteks) olmak üzere iki farklı tabakaya ayrılmaktadır. Yine 8. Gebelik haftası civarında steroid sentezi ile görevli zona retikularisin gelişeceği fetal tabakada 3- β HSD enzimi dışındaki tüm enzimler işlevsel hale gelir, buna bağlı DHEAS sentezlenebilir. Zona glomeruloza'yı oluşturacak dıştaki tabakada (erişkin tabaka) ise P450c17 dışındaki tüm enzimler eksprese edilir. Bu tabaka aldosteronun sentez yeridir. Son olarak, gebeliğin ikinci yarısında gelişmeye başlayan geçici (ortadaki) tabaka erişkindeki fasikülata tabakasına (zona fasciculata) eşdeğerdir ve burada P45011B2 dışında tüm enzimler eksprese edilip kortizol ve androjen sentezlenir. 16-20. gebelik haftasına kadar daha baskın olan fetal tabaka doğumdan sonra atrofiye olarak 3. ay civarı kaybolup zona retikularisi oluşturur. Adrenal bezin korteks tabakasının diğer katmanları olan zona glomerülosa tabakası erişkin tabakadan, zona fasikülata tabakası ise fetal tabaka ile erişkin tabaka arasında oluşan geçici tabaka (transitional zone)'dan gelişir. Adrenal bezin büyümesi doğumdan sonra da devam etmekle birlikte 1 yaşından sonra yavaşlar, ancak puberte sonrasında erişkin boyutlarına ulaşır (41, 42).

Adrenal bezin gelişiminde etkili belli başlı transkripsiyon faktörleri, geni 9.kromozomun uzun kolunda yer alan steroidojenik faktör-1 (SF-1, Ad4BP) ve geni Xp21 pozisyonunda yerleşmiş olan doza duyarlı X'e bağlı konjenital hipoplazi faktörü (DAX-1)'dir (41-43). SF-1

steroid sentezinde görev alan genleri indüklerken DAX-1 tarafınca inhibe edilir (44). Adrenal bezin gelişimi intrauterin 15. haftaya kadar adrenokortikotrop hormon (ACTH, “adrenocorticotropic hormone”)’dan bağımsızdır(41), sonrasında ACTH otokrin/parakrin etkisiyle adrenal bez fonksiyonunun düzenlenmesinde ve fetal tabaka ile geçici tabakanın gelişiminde esas düzenleyici haline gelir, öyle ki anensefali gibi bir nedene bağlı olarak ACTH sentezi etkilenirse fetal tabakada 2. trimesterden itibaren atrofi veya hipoplazi gelişir (3, 41, 45).

Bazık fibroblast büyüme faktörü (“basic fibroblast growth factor”), epidermal büyüme faktörü (“epidermal growth factor”, EGF), “human chorionic gonadotropin” (hCG) ve insülin benzeri büyüme faktörü I ve II (IGFI- IGFII) mitojenik özellikleriyle adrenal bezin gelişimini pozitif yönde etkilerken, aktivin ve “transforming growth factor- β ” (TGF- β) inhibitör etki gösterir. IGF-II, aktivin ve TGF- β mevcut etkilerine ek olarak steroidogenezi artırarak da etki gösterir (3, 41). Tüm bunlara ek olarak adrenal medulladan salgılanan katekolamin ve nöropeptidler ile adrenal korteksin direkt innervasyonu da korteksin gelişimine katkıda bulunurlar (3, 46).

2.4. Adrenal Bezde Steroid Hormon Sentezi

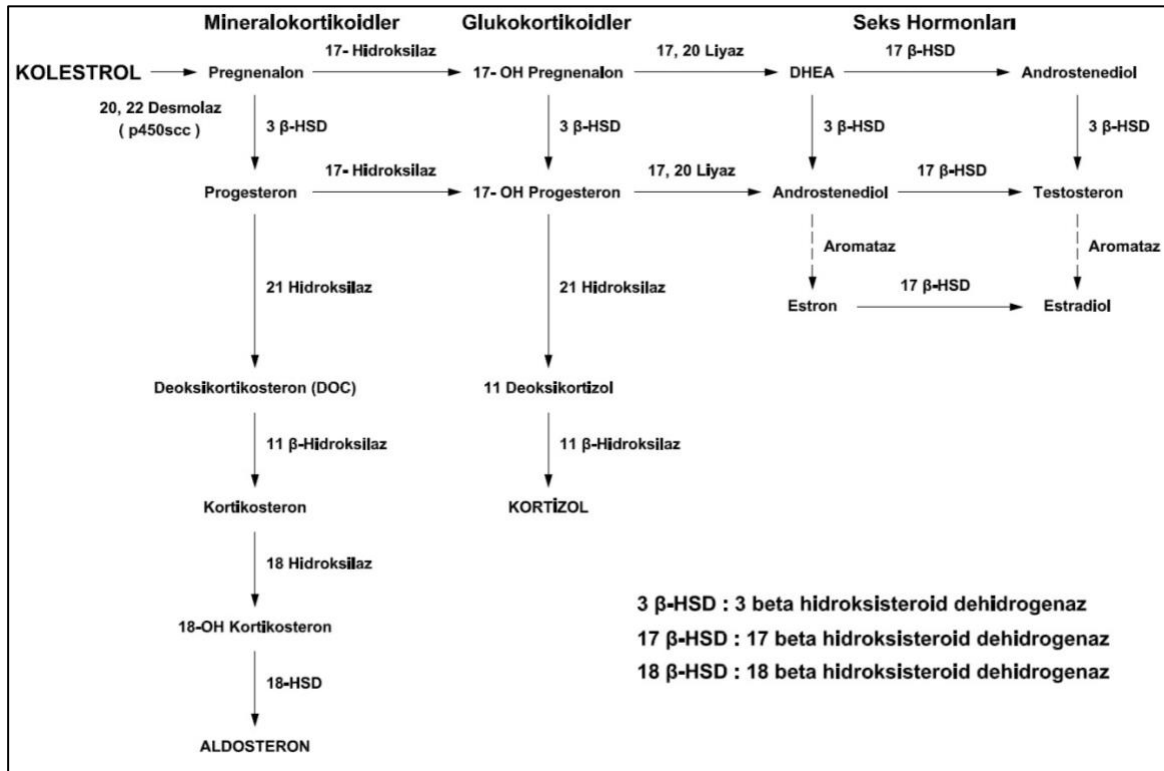
İnsanlardaki steroidogenez esas olarak adrenal bez, testisin Leydig hücreleri ve overlerin granüloza ve teka hücrelerinde gerçekleşir (29). Adrenal bez korteksinde üretilen bütün hormonların sentezi, kolesterolün, özellikle de kandaki 27 karbonlu LDL-kolesterolün sitozolden mitokondri iç zarına Steroidojenik Akut düzenleyici protein (StAR) tarafından alınması ile başlar(29, 47, 48). Bu basamak hız kısıtlayıcıdır ve 37-kDa’luk bir fosfoprotein olan StAR’ın yapımının ACTH veya hücre içi kalsiyum gibi etkenlerce uyarılması üzerinden kontrol edilir (3). Asetil koenzim A’dan adım adım kortikosteroid, mineralokortikoid ve androjenlerin yapımında görev alan oksidatif özellikli Sitokrom P450 grubu enzimler, karbonmonoksitle indirgendiklerinde ışığı 450 nm’de absorbe edip. 500 amino asitten oluşur. P450_{scc} (kolesterol yan zincir ayırıcı enzim, CYP11A1, kolesterol desmolaz); 15. Kromozomda kodlanan mitokondriyal bir enzimdir. Kolesterolde 21. Karbonunda bulunan yan zinciri ayırır, 27 karbonlu kolesterolde 21 karbonlu pregnenolon oluşur. 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz (3- β HSD); pregnenolondan progesteron yapımında, dehidroepiandrosterondan (DHEA) DHEAS yapımında görev alır. Düz endoplazmik retikulumda bulunur. P450_{c17} (17-alfa-hidroksilaz, CYP17) ve P450_{c21} (21-hidroksilaz, CYP21A2); kolesterolün 17. ve 21.karbonlarını hidroksiller, düz endoplazmik retikulumda yer

alır. Progesteron ve 17-OHP'den deoksikortikosteron ve 11 deoksikortizol oluşturur (27, 49). P450c11 (11-beta hidroksilaz) kolesterolün 11.karbonunun hidroksilasyonunda görev alır. 11-DOC ve 11-deoksikortikosterondan kortizol ve kortikosteron oluşturur. %93 benzer olan 2 izoenzimden CYP11B2 kortikosteronu, önce 11-hidroksilasyon, sonra 18-hidroksilasyon, en son olarak 18-oksidasyon ile aldosterona çevirirken, CYP11B1 ise 11-DOC'un kortizole dönüşümünde görev alır (50).

Hidroksisteroid dehidrogenazlar: 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, 3- alfa ve 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenazlar ve 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenazdan oluşur. Kofaktör olarak okside durumdaki nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺) ve NADP⁺'yi kullanır (27, 49).

StAR proteinimi kodlayan gen 8p11.2 üzerinde bulunur ve yapımı ACTH stimülasyonu, zona glomerülosada intrasellüler kalsiyum artışı ve SF-1 tarafınca arttırılırken, DAX-1 StAR ekspresyonunu ve kortizol sentezini inhibe eder (3). StAR dışında, mitokondri dış membranında bulunan 18-kDa'lık bir protein olan periferik benzodiazepin reseptörü de bu transfer için gereklidir (51). Bu taşıyıcı protein ise, diazepam bağlayan inhibitör olarak da bilinen endozepinler tarafınca aktive edilir (3). Burada steroid sentezinin ilk ve hız kısıtlayıcı basamağı olan kolesterolden pregnanolon oluşumu gerçekleşir. Bu reaksiyonda kolesterol yan zincir yıkıcı enzim (CYP11A1, P450SCC) rol alır ve 27 karbonlu kolesterolün 21. karbonundan yan zincirin ayrılması sağlanır, sonuçta 21 karbonlu pregnanolon oluşur. Bu esnada mitokondri membranına bağlı bir flavoprotein olan adrenodoksin redüktaz aracılığı ile adrenodoksin üzerinden elektron transferi sağlanır. Sentezlenmiş olan pregnanolon zona glomerülosa'daki aldosteron, zona fasikulata'daki kortizol ve zona retikularis'de başlayıp periferde sonlanan androjen sentezinin öncül maddesidir(3,28).

Tablo 1. Steroidogenez basamakları



2.4.1. Aldosteron Sentezi

En önemli mineralokortikoid aldosterondur ve adrenal bezin zona glomerüloza tabakasından salgılanır (28). 3 β HSD enzimi ilk basamakta görev alır ve 2 izoenzimi vardır. Tip 1 (plasenta, deri ve memede) ve Tip 2 (adrenal ve gonadlarda) %93,5 benzerlik gösterir (52). 3 β HSD enzimini kodlayan gen 1p13.1 bölgesindedir (53). Aldosteron sentezinde ilk basamak olarak, mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunan 3 β HSD tip 2 aracılığıyla, pregnenolon progesteron'a dönüşür (3, 28). Bu esnada 3. karbondaki hidroksil grubu irreversibl olarak keto grubuna dönüştürülürken, Δ^5 pozisyonundaki çift bağın Δ^4 'e izomerizasyonu sağlanır (28). 3 β HSD tip2 ayrıca 17-hidroksi Pregnenolonun 17-hidroksi Progesterona, DHEA'nın androstenediona dönüşümünü sağlar(3). Glomerüloza tabakasinda 17 α -hidroksilaz aktivitesi olmadığından, endoplazmik retikulumda bulunan 21-hidroksilaz (CYP21A2, P450c21) aktivitesiyle progesterondan 11-deoksikortikosteron sentezlenir (3, 28) Aldosteron sentezinin son üç basamağını oluşturan 11 β -hidroksilasyon, 18-hidroksilasyon ve 18-metil oksidasyon reaksiyonları aldosteron sentaz (CYP11B2, P450c11AS) tarafından katalizlenir (50). Aldosteron salgısının başlıca düzenleyicileri, renin-anjiyotensin sistemi ile kan potasyum düzeyidir. ACTH uyarısı serum aldosteron düzeyinde yalnızca geçici bir artışa neden olur (54).

2.4.2. Kortizol Sentezi

Vücutun temel glukokortikoidi olan kortizol sentezi zona fasikülatada gerçekleşir (3). Bu sentez ACTH kontrolü altındadır. Pregnenolon ve progesteronun, 17 α -hidroksilaz (CYP17A1) ile reaksiyonu sonucunda, glukokortikoidlerin öncü maddeleri olan 17-OH Pregnenalon ve 17-OH Progesteron oluşur. Yine 17 α -hidroksilaz sayesinde, 17-OH Pregnenalon ve 17-OH Progesteron'dan 19 karbonlu steroidler meydana gelebilir. Bir sonraki aşamada bu maddelerden, HDS3B2 ve CYP21A2 aracılığı ile 21-hidroksilasyon sonucu 11-DOC meydana gelir. Kortizol sentez yolağının son basamağında, 11-dezoksikortizolün 11 β -hidroksilaz (CYP11B1, P450c11 β) aracılığı ile 11 β hidroksilasyonu sonucu kortizol oluşur(28). Bu reaksiyonun gerçekleşmesi esnasında adrenodoksin redüktaz ve adrenodoksin yoluyla NADPH'dan elektron transfer edilir (27)

2.4.3. Androjen Sentezi:

Zona retikülaris adrenal korteksin ana androjen sentez bölgesidir, bu tabakada yaş ile olgunlaşma gelişir, 6 yaş civarı adrenaş oluşur, buna paralel olarak adrenal androjenlerin üretimi de yaş ile artar (55). Bu tabakadan, esas olarak DHEA, DHEAS ve androstenedion formunda salgılanan androjenlerin bir kısmı periferde testesterona dönüştürülürken; bir kısmı ise aromataz enzimi (P450aro) sayesinde östrojene dönüştürülür. Bu enzimin geni 15q21.1 üzerinde bulunur. Testesteron ise 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile Testosteronu daha güçlü potent olan dihidrotestesterona dönüştür. Bu enzimin, kafa derisi ve periferik dokularda bulunan tip 1, ve ağırlıklı olarak erkek reproduktif sistemde bulunan tip2 olmak üzere iki ayrı formu bulunur (27). 17-20 liyaz (CYP17A1) ve onun kofaktörü olan sitokrom b5 (CYB5A) sayesinde, 17-OH pregnanolon ve 17-OH progesterondan sırasıyla DHEA ve androstenedion oluşur. DHEA, bir sülfotransferaz olan SULT2A1 tarafınca DHEAS'a dönüştürülür (56). 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip5 (17 β HSD5, AKR1C3) sayesinde adrenal bezde az miktarda da olsa testesteron üretilir. Zona retikülaris'deki androjen sentezinin esas regülatörü ACTH'dır. Bu hormon ayrıca adrenal bezin gelişimi için de gereklidir. Zona retikülaris doğumda sadece birkaç hücre katmanından oluşmakla birlikte, ergenliğe doğru gelişir. Bunun sonucunda aksiller ve pubarş ile bulgu veren adrenaş meydana gelir. 25 yaşındayken en üst noktasında olan DHEAS salınımı, yaş ilerledikçe düşmeye başlar ve hayatın 7. veya 8. on yılında çocukluk değerlerine geri döner (28)

2.4.4. Adrenal Bezden Steroid Salgılanmasının Düzenlenmesi

ACTH adrenal bezin gelişmesinde ve steroid hormonu sentez fonksiyonunun düzenlenmesinde esas düzenleyicidir. ACTH ön hipofizden peptid yapıda bir prekürsör olan proopiomelanokortin (POMC) şeklinde salınır. POMC daha sonra β -lipotropin (β -LPH) ve ACTH'yı oluşturur, ardından bu iki hormondan α -MSH, β -MSH, γ -LPH, β - ve γ -endorfin ile enkefalin oluşur. POMC hipofiz dışında gastrointestinal sistem, çeşitli tümörler ve testiste de bulunabilir. Proopiomelanokortin (POMC) genindeki mutasyonlar adrenokortikal dokunun gelişiminin bozulmasına yol açabilir. ACTH etkisini G-protein üzerinden hücre içerisindeki cAMP'yi artırarak gösterir. Kısa vadede hücre içi cAMP artışı ile mitokondri içerisine kolesterol alımı, uzun vadede ise protein kinaz A üzerinden kortizol sentezleyen enzimlerin transkripsiyonunu artırarak kortizol sentezi artar. IGF-1 ve IGF-2, ACTH'nın bazı steroid sentezinde görevli enzimlerin ekspresyonunu ve steroid üretimini artırıcı etkilerini potansiyalize ederler. ACTH'nın salınımında en önemli faktör hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden salgılanan CRH ("Corticotrophin Releasing Hormone")'dır. Arka hipofizden salgılanan vazopressin de CRH ile sinerjistik etki göstererek ACTH salınımında artış sağlar. CRH plasentadan salgılanıp adrenal bezlerdeki tip 1 ve 2 CRH reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak direkt, hipofizden ve plasentadan ACTH salınımını artırarak indirekt olarak etki gösterir. Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) ve Hipofiz Adenilat Siklaz Aktive edici polipeptid (PACAP) hipotalamusta parakrin etkiyle CRH sentezinde artış sağlar (3). CRH ayrıca DHEAS ve kortizol üretimini, fetal adrenal hücrelerde P450_{scc} ve P450_{c17} ekspresyonunu artırır (57) CRH'nın pulsatil salgılanması sonucunda ACTH ve kortizol sentezindeki diüurnal ritim 3 yaşından sonra kazanılıp tüm yaşam boyunca devam eder. ACTH salgısındaki her artışa sabit bir kortizol cevabı olduğundan, kan kortizol düzeyinin ana belirleyicisi CRH ve ACTH'nın zirve büyüklüğünden çok zirve sayısıdır (3).

Kortizol, hipotalamus ve hipofizdeki tip II kortikosteroid reseptörleri üzerinden ACTH ve CRH'ya negatif geri bildirim yaparak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını inhibe eden ana faktördür. Aynı zamanda korteksin bazı aktivitelerini inhibe ederek indirekt bir şekilde CRH stimülasyonuna sebep olabilir. Fare adrenokortikal hücrelerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda kortikosteronun korteksde steroidogenezi inhibe edebileceği gösterilmiş olup, insanlarda henüz glukokortikoid reseptörlerin inhibisyonu neden olabileceği ispatlanamamıştır (3).

Zona glomerülosa'da sentezlenen aldosteronun kandaki seviyesi kortizolden belirgin oranda daha düşüktür. ACTH'nın bu sentez üzerinde sadece kısa süreli bir etkisi olmakla

birlikte, anjiotensin II ve kan potasyum düzeyleri esas belirleyicilerdir. Anjiotensin II etkilerini G-proteini bağı fosfolipaz C resptörü üzerinden hücre içi kalsiyumu arttırarak etkisini gösterir. Kan potasyum seviyelerinde yükselme olduğunda ise hücre membranı depolarize olup, voltaj kapılı L-tipi kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum akışı sağlanır. CaM kinazların henüz bilinmeyen bazı maddeleri fosforillemesi ile aldosteron sentezinde kilit rol oynayan aldosteron sentaz (CYP11B2) enziminin transkripyonu artar (3)

Plasentada steroid hormon sentezinde görevli olan P450scc, 3 β - HSD ve P450 aro enzimleri eksprese edilir, P450c17 enzimi ekspresyonu yoktur. Plasentada kolesterolden pregnenolon ve progesteron yapılır, ancak androjenlere dönüşüm olamaz. Androjenler fetal adrenal bezde östrojenlere dönüşerek düşük dansiteli lipoprotein (Low-density lipoprotein, LDL) reseptörleri ekspresyonunu ve P450scc enzim aktivitesinin artmasını, ayrıca miyometriumda oksitosin reseptör ekspresyonunu, gap birleşimlerini (gap junctions), amniyon ve desidüadan prostaglandin üretimini sağlar. Östrojen artışı aynı zamanda plasentada 11 β -HSD-2 ekspresyonunun artıp, kortizol konsantrasyonu düşmesine ve fetal hipotalamik-hipofizer-adrenal eksen aktivasyonuna sebep olur. Gebeliğin ortalarında esas olarak plasentada 11 β -HSD-1 ekspresyonu ile kortizondan kortizole dönüşüm artarken, sonlara doğru östrojenler ile 11 β -HSD-2 ekspresyonunda artış olur, anneden plasentaya ulaşan kortizol kortizona dönüştürülür. Postnatal dönemde stres durumlarında ADH(vasopressin) ve CRH salınımının artması sonucu ACTH üretimi, dolayısı ile kortizol seviyesi artarken, pretermelerde bu mekanizma daha az gelişmiş olduğunda daha kolay yetersizlik gelişebilir (57)

Steroid hormon sentezi intrauterin 10. haftadan itibaren saptanabilir. Östrojenler özellikle östrodiol düzeyi, fetal adrenal bezin aktivitesinin önemli bir belirteçidir, bununla birlikte intrauterin 8. haftadan itibaren anne kanında fetus adrenal bezden kaynaklanan östriol artışı saptanabilmektedir. Dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) sentezi ise yaklaşık 8. haftada başlar. Sürrenal bez ağırlığı ile DHEAS sentezindeki artış ise korelasyon gösterir. Doğumda fetusun dolaşımındaki aldosteronun %80'nin kaynağı fetal adrenal bezlerdir ve bu salınım esasen serum potasyum düzeyleri ve ACTH tarafından kontrol edilmektedir (57).

2.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi Alt Grupları

2.5.1. 21 Hidroksilaz(CYP21A2) Eksikliği

Bu grup 21-hidroksilaz (CYP21A2) genindeki mutasyonlardan kaynaklanmakta olup %90-95'lik oranı ile en sık rastlanan KAH formudur(2). Yenidoğan taramalarında 1/9800 ila 1/16000 (2, 58–60) arasında değişen sıklıklar saptanmakla birlikte bu oranlar etnik köken ve

coğrafi bölgeye göre farklılık gösterir. Yupik eskimolarda 1/282 (61), La Reunion Adasında 1/2100 (62) oranında görülürken, Japonlar'da 1/21000(2), Çin'de 1/28000'dir(63). ABD'deki afroamerikalılarda bu oran beyaz ırka göre belirgin şekilde daha düşük (1/42000) bulunmuştur (2). Akraba evliliği yüksek olan ülkemizde çok yakın zamanda yapılan pilot yenidoğan KAH taramasında klasik 21-OHE sıklığı 1/7787 olarak ve yüksek oranda bulunmuştur (26).

21-hidroksilaz eksikliğine bağlı olan KAH vakaları klasik ve daha sık görülen non-klasik KAH olmak üzere iki ayrı gruba ayrılır. Klasik KAH ise kendi içinde tekrar tuz kaybettiren (TK) ve basit virilizan (BV) olmak üzere iki alt grupta incelenir. 21-OHE'de görülen farklı fenotipik grupların sebebi, 21-hidroksilaz enziminin aktivitesindeki değişikliklerdir. Bu aktivite $<2\%$ ise TK KAH ortaya çıkarken, aktivitedeki $1-2\%$ artışta BV kliniği görülür, normal 21 hidroksilaz fonksiyonunun $20-50\%$ arasında korunduğu durumda ise hastalar karşımıza non-klasik (NK) KAH ile gelir (29). 21-OHE vakalarının ortak klinik özellikleri; hızlı somatik büyüme, erken epifiz kapanması, kızlarda menstrüel bozukluklardır. KAH'lı kızların büyük kısmında tedavinin etkinliğine göre değişen zamanlarda menarş gelişir. Küçük bir kısmında ise 17-OHP düzeyleri yeterince baskılanmış olsa bile, progesteron baskı altına alınıp menarş başlayamayabilir. İntrauterin testosteron yüksekliği ve kortizol yetersizliği nedeniyle KAH'lı kızlarda adolesan dönemdeki göğüs gelişimi de etkilenmektedir, fakat bu sorun genellikle tedaviyle geri dönüşümlüdür (27, 28).

Klasik KAH'ın BV formu, tüm klasik KAH vakalarının 25% 'ini oluşturur. Cinsiyet ayırt etmeksizin hipokortizolemi ve androjen aşırı üretimine bağlı erken puberteye ve kız bireylerde virilizasyona neden olur. 21-OHE ve 11β -OHE'de kızlarda virilizasyon intrauterin dönemden itibaren aşırı androjen maruziyetine bağlıdır. Dolaşımdaki androjenler genital bölge cildindeki androjen reseptörlerini uyarıp, hafif seyirli bir klitoris hipertrofisinden, klitoremegali, labial katlantıların birleşmesi, üretral ve vajinal açıklıkların birleşip, penil hale gelmesi ve klitorisin ucuna açılmasıyla tam maskülenizasyona varan bir tabloya kadar değişebilir. Virilizasyon değerlendirmesi 1 puanın fizyolojik dışı eksternal genitelyasına en yakın duruma, 5 puanın ise tam maskülenizasyona verildiği Prader skalası ile değerlendirilir. KAH vakalarında virilizasyon düzeyinin her bireyde farklılık göstermesi pek çok araştırmacı tarafından androjen seviyesi dışında, 5α -redüktaz enzim aktivitesi, androjen reseptörlerinin konsantrasyon ve transkripsiyon aktivasyonu gibi androjenin etki gücünü belirleyen ek faktörlere bağlanmıştır. Androjen reseptör geni ekzon bölgesindeki yüksek polimorfik CAG tekrarı hem reseptör konsantrasyonunu, hem de transkripsiyon aktivitesini etkiler. Ekzon 1'de bulunan CAG tekrarlarında meydana gelecek bir artış, androjen reseptörlerinin hedef DNA transaktivasyon

özelliğini azaltır. Yapılan bir çalışmada virilizasyon skorları daha yüksek saptanan idiopatik hirsutizmlı kadınlarda CAG tekrarının daha az sayıda olduğu görülmüştür. Genotipi dişi olan bireylerde, iç genital yapı Müller kanalı etkisinde genellikle dişi yönünde gelişmekle birlikte, prostat karsinomu saptanan dişi vakalar da mevcuttur (27, 64)

21-hidroksilaz eksikliğinin sebep olduğu androjen fazlalığı, dişi bireylerde virilizasyon ile bulgu verirken, erkeklerde pubik kıllanma, apokrin vücut kokusu, testis gelişmesinin eşlik etmediği penil büyüme saptanır. Androjen yüksekliği ayrıca her iki cinsten hayatın özellikle 18. ayında daha belirgin hale gelen hızlı somatik büyüme ve epifizlerin erken kapanmasına sebep olur. Erken epifiz kapanması sebebiyle erişkin boyları ortalama toplum ve hedef boya göre suboptimal düzeylerdedir, kızlarda klitoremegali, akne, hirsutizm ve over disfonksiyonuna neden olur (27).

Daha ağır bir klinik tabloya sebep olan TK formunda ise aldosteron üretimindeki etkilenme nedeniyle renal, gastrointestinal sistem ve ter bezleri kaynaklı tuz kaybı meydana gelir; ki bu durum yenidoğan döneminden itibaren hayatı tehdit edebilen; hiponatremi, hiperpotasemi, hiperreninemi ve nöbetler ile seyreden, TK form adrenal krize sebebiyet verebilir. Aldosteron eksikliğine eşlik eden kortizol eksikliği tabloyu ağırlaştırır. Glukokortikoidler kalbin kontraktilesini ve kardiyak outputunu artırır, ayrıca medüllerin normal gelişmesi ve buradan katekolaminlerin salınmasını sağlar, kardiovasküler sistem üzerindeki pressör etkilerini artırır. Glukokortikoidlerin vücutta yeteri kadar işlev göremediği durumlarda kardiyak output düşer. Bunun sonucunda meydana gelen glomerüler filtrasyonda düşüşe paralel idrarla su atılımı azalır, hiponatremi gelişir. Tüm bu sebeplerden 21-OHE’de salt aldosteron sentaz eksikliğine göre hiponatremi ve şok görülme ihtimali artar(2, 27).

Özellikle tedavi alamayan vakalarda biriken, progesteron gibi steroid prekürsörleri mineralokortikoid reseptörlerine antagonist etki gösterip kliniği daha ağırlaştırabilir. Tuz kaybı krizi iştah kaybı, kusma, letarji ve kilo alamama gibi nonspesifik semptomlarla başvurabilir. Ciddi vakalarda postnatal 1-4 haftalarda hiponatremi, hiperpotasemi, hiperrenineminin eşlik ettiği ölümcül olabilen hipovolemik şok görülür. 21-OHE erkeklerde kuşkulu genitalya ile erken bulgu vermemesi nedeniyle erkek cinsiyeti şok ve dehidratasyon açısından daha riskli hale getirir. Yapılan vaka bildirimleri incelendiğinde, özellikle bilinen KAH tanısı almadan süt çocukluğu döneminde şok tablosuna girip kaybedilen erkekler nedeniyle hastalığın mortalitesinin yüksek olduğu görülür. Bu sebeple başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere birçok ülkede yenidoğan taramaları yapılmaktadır. Klinik bulguların ağırlığı, tuz kaybı, akraba olmayıp aynı mutasyonu taşıyanlarda, hatta kardeşlerde bile aynı derecede

olmayabilmekte, hatta aynı kişide bile hayatın farklı evrelerinde değişiklik gösterebilmektedir (27).

Hamilelik esnasında steroid metabolizmasında meydana gelen değişikliklerden dolayı tedavi dozu arttırılmalıdır. Bu süreçte tedavide tercih edilen hidrokortizon ve prednizon plasentayı yeterince geçemediğinden, fetusa etkili değildir. Annesinde testesteron düzeyleri yüksek saptanan, kendisi etkilenmemiş KAH'lı anne çocukları virilize olmayabilir. Bu durum bazı yazarlar tarafından plasental aromataz aktivitesine, annede seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) yükselmesine ve progesteronun androjen antagonisti etkilerine bağlanmıştır. Non-klasik KAH'lı annelerin gebelikleri esnasında ise eğer anne hidrokortizon tedavisine ihtiyaç duymadan hamile kaldı ise, hamilelik esnasında tedavi verilmesi gerekli değildir (3).

Bazı çalışmalarda KAH vakalarında IQ seviyeleri yüksek saptanmış olsa da, özellikle TK formunda görülen hiponatremik dehidratasyon ve şok sebebiyle kalıcı bilişsel fonksiyon bozukluğu ve IQ düşüklüğü ortaya çıkabilir. KAH'lı kızlarda mekânsal algı sağlıklı hemcinslerine göre daha gelişmiştir. KAH'lı hastaların beyin MRG'lerinin değerlendirildiği üç çalışmanın ikisinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ak maddede patoloji görülme sıklığının arttığı sonucuna ulaşılmış, bu nedenle KAH hastaların nörolojik gelişimlerinin mutlaka takip edilmesi önerilmiştir. Özellikle hiponatremik dehidratasyon ve şok öyküsü gibi risk faktörü taşıyan hastalar daha erken dönemde ve dikkatli bir nörogelişimsel değerlendirmeye tabi tutulup, patoloji saptanması durumunda gerekli önlemler alınmalıdır(3).

KAH'lı vakaların cinsel kimlik ve eğilimleri de pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Ebeveynleri tarafından, dişi KAH vakalarının çocukluk döneminde oyuncak bebek gibi dişi cinsiyet ile ilişkilendirilmiş oyuncaklardan çok, kamyon gibi erkek cinsiyetine atfedilen oyuncaklarla oynamayı tercih ettikleri ifade edilmiştir. Bu davranış biçiminin erişkinlik döneminde ise çocuk yetiştirmede ilgisizlik olarak devam ettiği bildirilmektedir. Hiperaktivite ve agresyon dahil 9 psikopatolojik kriteri içeren değerlendirmelerin kullanıldığı birkaç çalışmada sağlıklı dişilerle anlamlı fark saptanmasa da, bazı araştırmacılar tarafından bu hastaların daha agresif oldukları ve daha erkeksi bir davranış tarzına sahip oldukları belirtilmiştir. Psikopatolojik değerlendirme sonuçlarıyla henüz ilişkilendirilememiş olmakla birlikte, hastaların kranial MRG değerlendirmesinde öfke ve korku duygularını kontrol eden amigdala sağlıklı kontrollere göre küçülmüş bulunmuştur. KAH'lı dişilerde, özellikle TK formunda, biseksüellik ve homoseksüellik eğiliminin çok yüksek olmamakla birlikte, anlamlı oranda yüksek olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, Almanya'da yapılan bir çalışmada homoseksüellik toplumla aynı, fakat evlilik ve çocuk sahibi olma oranları daha

düşük oranda saptanmıştır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde Prader evresi 4-5 ile uyumlu virilize genitalya ile doğup, 10'u doğumdan itibaren, 2 tanesi sonradan olmak üzere erkek fenotipide, dişi genotipinde 12 kişiyle yapılan çalışmada, hastaların fenotipleriyle uyumlu cinsel eğilim ve davranış biçimlerine sahip oldukları, kendilerini erkek olarak tanımladıkları saptanmıştır. Aynı çalışma sonucunda, hastaların bir kısmında görülen psikososyal uyum sorunları ise, aile ve sosyal çevreden alınan desteğin az olmasına bağlanmış, ağır virilize dişi genotipindeki KAH'lı vakalar için, erkek yönüne düzeltme operasyonunun da düşünülebileceği belirtilmiştir (65).

Özellikle erkek çocuklarına daha önem verilen ataerkil toplumlarda, veya tanı ve tedavide gecikildiği durumlarda, 21-OHE olan ağır virilize dişi bireyler genellikle erkek fenotipinde yetiştirilmektedir. Kız kimliğinde yetiştirilen bireylerde cinsiyet değiştirme oranı düşük saptanmış olup, altta yatan sebebin glukokortikoid supresyon tedavisinin yetersiz kalması veya düzeltme operasyonundaki gecikme olabileceği öngörülmüştür. Kadın genotipine sahip ciddi virilize vakalarda yapılan psikososyal uyum değerlendirmesinde, erkek ve kadın fenotipine sahip bireyler arasında belirgin fark saptanmamıştır (3).

KAH dişi bireylerde infertiliteye rastlanırken, Fransa'da 20 non-klasik KAH'lı kızlarda yapılan araştırmada, yarısının daha tedavi başlamadan çocuk sahibi olduğu, çocuk isteyen diğerlerinin de hidrokortizon tedavisi altında hamile kaldığı, sadece bir tanesinin klomifen sitrat indüksiyonuna ihtiyaç duyduğu görüldü. Klasik ve non klasik KAH'lı erklerin ise, tedavi altında olmayanlarında bile, genellikle sperm sayısı ve testis fonksiyonları normaldir, infertilite ve oligospermi nadirdir. İnfertil erkeklerde yapılan çalışmalarda da non-klasik KAH sıklığında artış belirlenmemiştir (3).

Non-klasik KAH doğumda asemptomatik olmakla birlikte; hayatın daha geç döneminde başlayıp, androjen yüksekliğinin hafif bulgularını gösteren bir formudur. Çoğu zaman belirti vermeyebileceğinden, sıklığı ile ilgili bilgiler indeks vakaların akraba taramalarından elde edilmiştir. Genel popülasyonda %0.1 gibi bir sıklıkta görülmekle birlikte, Hispanik ve Yugoslavlarda %1-2, Askenazi Yahudilerinde %3-4 olarak saptanmış; sabah alınan tükürük örneğinde 17-OHP değerlendirmesi yapıldığında da benzer oranlara ulaşılmıştır. Yeni Zellanda'da yapılan bir çalışmada, yenidoğanların %5'inin 21-hidroksilaz geninde mutasyon tespit edilmiş, buradan nonklasik 21-hidroksilaz eksikliğinin %0.06 oranında olduğu tahmin edilmiştir. Bu değer Amerikan toplumu için beklenen değerler ile de örtüşmektedir. Etkilenmiş dişi bireylerde kuşkulu genitalya görülmez, dış genitaller ya normal ya da hafif kliteromegali mevcuttur. Bazı hastalar hiç bulgu vermez iken, çocuklar en sık prematür pubarş (2a/179,180),

ergenler PKOS'a benzer hirsutizm, akne, oligomenore ve anovuluar sikluslar nedeniyle hekime başvururlar. Ağırlıklı olarak hiperandrojenizme bağlı bulgu ve şikayetlerle veya infertilite nedeniyle başvuran hastalardan toplanan veriler değerlendirildiğinden, güvenilirliği şüpheli olsa da, yapılan bir çalışmada, kızların %39'unun hirsutizm, %39'unun oligomenore ve PKOS'un başka belirtileri ile, %22'sinin ise her hangi bir şikayet olmaksızın başvurduğu saptandı. Hastaların PKOS şüphesiyle yapılan pelvik USG değerlendirmesinde multipl kistler saptanabilir. Non-klasik KAH'da kadınlardaki ana başvuru sebebi hiperandorjenemi olmakla birlikte, Fransa'da hirsutizm nedeni ile başvuran 400 kadında, bugüne kadarki en büyük çalışmada, hormon profiline göre KAH ile uyumlu hastaların oranı %6, Kalifornia'da 83 hastada %1.2, New York'da %14 saptandı. 17-OHP düzeyleri heterozigot taşıyıcılara göre hafif yüksek bulunur, hatta gün içinde herhangi bir zaman yapılacak 17-OHP ölçümünde normal değerler saptanabilir. Bolus ACTH (cosynotropin) uygulandıktan 1 saat sonra saptanacak 1000 veya 1500 ng/dl'yi geçen 17-OHP değerleri tanı koydurucudur. Hamile olmayan hasta dışılerde testesteron düzeyi, gebeliğin ikinci trimesterindeki sağlıklı bireyden daha düşüktür (>150ng/dl). Non-klasik KAH'lı dışılerde insülin direnci de benzer yaş ve kilodaki sağlıklı bireylere göre daha yüksek sıklıktadır (3). Farklı ırklarda 1/500 ila 1/1000 arasında değişen sıklıkta rastlanır(2).

Erkek hastalar genellikle asemptomatik olduğundan, büyük çoğunlukla aile taraması esnasında tanı alsalar da, puberte sonrasında akne veya infertilite semptomlarıyla da karşımıza gelebilirler. Tek taraflı testis büyümesi nedeniyle başvurusu sonrasında non-klasik KAH saptanmış bir vaka mevcuttur. KAH alt sınıfları tanısında kesin belirlenmiş 17-OHP düzeyleri olmadığından, virilizasyonun değerlendirilemediği erkek hastalarda alt grup ayrımı daha zordur. Nonklasik KAH'lılarda kortizol ve aldosteron sentezi stres altında bile klinik açıdan anlamlı derecede bozulmamıştır, tuz kaybı veya adrenal krizler görülmez. Nonklasik KAH'lılar ile etkilenmemiş kardeşleri, erişkin boyu açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark görümemiştir. Yapılan başka bir çalışmada ortalama toplum boyuna göre kısa (-0.99 ± 0.98), ancak ortalama ebeveyn boyuna uygun (0.43 ± 0.77) boyda oldukları saptanmıştır (3)

Tek gen mutasyonu taşıyan heterozigot bireylerin ACTH stimülasyonu sonrasında 17-OHP düzeylerinin genellikle yükselmiş olduğu görülür. Cosynotropin uygulaması sonrasındaki 60. dakikada bakılan 17-OHP düzeyleri genellikle 200-1000mg/dl arasında değişse de, sağlıklı bireyle örtüşen değerler de saptanabilir. Hiperandrojenemi ile uyumlu semptomları olup, hormonal değerlendirmeler sonucunda CYP21A2 mutasyonu taşıdığından şüphelenilen 53 kadının genetik değerlendirmesi sonucunda, 37 tanesinde heterozigot mutasyon

saptanmış, non-klasik KAH ile uyumlu hormon tablosu olan 16 kadından 15'inde ise her iki allelde mutasyon belirlenmiştir. Yapılan başka bir araştırmada, prematür pubarş veya hirsutizm sebebiyle başvurmuş çocuklarda, heterozigot *CYP21A2* mutasyonu taşıyıcılığı oranı sağlıklı 80 denekle karşılaştırıldığında artmış bulunmuştur. Non-klasik ve klasik KAH'ın toplumdaki heterozigot mutasyon sıklığının sırasıyla %10 ve %1.5 saptanması, bazı araştırmacılar tarafından heterozigot mutasyon taşıyıcılığının üreme konusunda belirgin bir engel yaratmadığının kanıtı olarak öne sürülmüştür (3).

2.5.1.1. 21 Hidroksilaz Eksikliği Laboratuvar Bulguları

KAH altgrupları arasında tedavi ve meydana gelebilecek komplikasyonlar açısından farklılıklar vardır, bu sebeple doğru teşhisi koymak önem taşır. Hastanın sadece kliniğine bakılarak, tam bir adrenal korteks hormon profili elde etmeden bu alt grupları birbirinden ayırmak mümkün olmayabilir. Özellikle 3β -HSD ve 11β -OHE, 21-OHE ile karışabilir. Çok yüksek hormon düzeyleri çapraz reaksiyona sebebiyet vererek yanlış sonuçlar çıkmasına neden olabileceğinden, hastanın örneklerinin çalışılacağı laboratuvarın öncelikle kromatografiyi de içeren yüksek kalite standartlarında olması gerekmektedir (3, 66)

21 hidroksilaz enziminin ana substratı 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) olduğundan, biyokimyasal analizlerde en belirgin değişikliğin gözlemlendiği öncül hormondur. 17-OHP düzeyleri tanı koymaya yardımcı olduğu gibi, hastalığın izleminde de önemli bir göstergedir. 21-OHE'de artmış progesteron ve 17-OHP, *CYP11B1* ile reaksiyona girip sırasıyla 11β -hidroksiprogesteron (11OHP) ve 21-deoksikortizol oluşur, testesteron ve 5α -dihidrotesteron üretimi için 17-hidroksipregnenalon DHEA'ya, 17-OHP ise androstenediona dönüşebilir. Buradaki üçüncü bir yolak ise 'arka kapı yolağı' üzerinden 5α -Adiol oluşumudur. Burada 17-OHP önce 5α , sonra 3α redüksiyonuna girip, sonrasında $17,20$ -liyaz ile reaksiyona girer, en son 17β -redüksiyona uğrayıp 5α -Adiol'ü oluşturur. Bu maddenin hedef dokularda 3α -oksidasyonu ile dihidrotesteron meydana gelir. Arka kapı yolağının bir ara ürünün olan 5α -pregnane- $3\alpha,17\alpha$ -diol-20-one (Pdiol)'ün üriner atılımı da bu hastalıkta artmıştır (28).

17-OHP etkilenmiş yenidoğanların %10'unda normal sınırlarda saptansa da, genellikle 10000 ng/dl'den yüksek bazal değerler saptanır. ACTH testi sonucunda 100000 ng/dl'yi bulabilen değerler ile en yüksek 17-OHP düzeyleri TK formunda saptanır. En hafif KAH formu olan non-klasik KAH'da, özellikle yenidoğan döneminde daha düşük 17-OHP düzeyleri tanı koymaya yardımcı düzeylere henüz yükselmemiş olabileceğinden, sabah erken (08:00)

saatlerde bakılanlar dışında 17-OHP bazal seviyeleri normal sınırlarda saptanabilir. Bu tür vakalarda ACTH uyarı testine yanıtların değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlar sağlar. Klasik ve non-klasik 21-OHE birleşik heterozigot mutasyon taşıyıcıları, ACTH uyarı testine nonklasik mutasyonların homozigot taşıyıcılarına göre daha belirgin bir 17-OHP yanıtı verirler. Yapılan bir çalışma sonucunda; ACTH uyarı testi sonrası zorunlu heterozigot taşıyıcıların sadece %50'sinin 17-OHP düzeyleri normal genotipli bireylerden yüksek saptandığından, 17-OHP'nin bir belirteç olarak sensitivitesi tartışmalıdır. Böyle durumlarda 17-OHP'nin kortizole oranını ölçmenin daha doğru bir metod olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur. Her ne kadar adrenal bezden androjen salgılamasında ACTH'ya ek olarak adrenal-androjen-stimüle eden enzimin (Adrenal androgen stimulating hormone, AASH) de etkin olduğu düşünülse de, bu hipotez yapılan araştırmalarla henüz kanıtlanamamıştır (3, 27, 66).

ACTH (Cosynotropin) uyarı testi, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın bütünlüğünü test etmek için kullanılan düşük doz ACTH stimülasyon testinden farklılık taşır. Yenidoğan taraması sonucu veya kuşkulu genitalya nedeniyle KAH'dan şüphelenilen hastalarda, yaşamın 24. saatinden itibaren 0.25mg cosynotropin verilerek yapılır. Daha erken yapılan testlerde yanlış negatif ve pozitiflik oranları yüksektir. 17-OHP steroidogenezdeki diğer enzimlerin bozukluklarında da yükselebileceğinden, 0. ve 60. dakikada alınacak örneklerde 17-OHP, kortizol, DOC, 11-DOC, 17-OH pregnenolon, DHEA ve androstenedion ölçümleri yapılır. KAH alt gruplarını ayırmakta prekürsörleri ürünlere ayırmak yardımcı olabilir. Kan almanın sorunlu olduğu durumlarda sadece 60. dakikada alınan örnek yeterlidir. Tanı ile ilgili şüphe duyulduğu durumlarda glukokortikoid tedavisine başlanıp ileriki zamanlarda testin tekrarlanması önerilmektedir (3, 27)

TK 21-OHE tanısının konulmasında en önemli göstergeler yüksek PRA değerleri ve özellikle PRA'nın 24 saatlik idrar aldosteronuna oranıdır. Fenotipe, idrar ve serum aldosteronu, PRA düzeyi ve sodyum dengesi değerlendirilerek karar verilmelidir. Aktif reninin direkt immünoradiometrik değerlendirmesi, PRA ölçümüne iyi bir alternatif sağlasa da, kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır. Renin ve PRA değerleri değerlendirilirken yaşa ve testin uygulandığı merkeze göre farklılık gösteren referans değerler göz önünde bulundurulmalı, yenidoğanlarda çocuklara göre daha yüksek değerlerin normal kabul edilebileceği unutulmamalıdır. Aldosteron sentezinin bozulmadığı durumlarda da, ACTH, 17-OHP ve progesteron düzeylerinin artışı nedeni ile TK formundaki gibi PRA artmış bulunabilir. Bununla birlikte, tuz kaybı durumlarında kullanılan mineralokortikoid tedavisi BV formunda da adrenal korteks supresyonu sağlayabilir. Progesteron, androstenedion, az bir miktarda da testesteron da KAH vakalarında yükselmiştir.

17-OHP'nin idrardaki ana metaboliti olan pregnanetriol glukuronid idrarda artmıştır. Bu madde aynı zamanda tedavinin etkinliğini ölçmek için de kullanılabilir. 21-deoksikortizol yüksekliği karakteristiktir, heterozigot taşıyıcıların %90'ından fazlasının tespit edilmesini sağlar. Tedavi görmekte olan klasik KAH hastalarında DHEAS oranı düşük saptanırken (2a/59), DHEAS'ın hafif yükseldiği prematür adrenarş tablosu tedavi görmeyen nonklasik KAH'ın bulgusu olabilir. Bir androjen metaboliti olan 3 α -androstenediol glukuronid, testosteron ve androstenedion ile yakın ilişki içindedir ve nonklasik 21-OHE'de artmış olarak bulunur. İdrardaki steroid metabolitlerinin tespiti için RIA yerine kütle spektrometresi kullanılabilir. Böylece KAH ve diğer steroid metabolizma bozukları ile ilişkili idrardaki bir çok madde aynı anda inceleyebilir. KAH'lı kızlarda yenidoğan döneminde LH düzeyleri sağlıklı erkek bebelerinki ile uyumlu olacak şekilde normalden yüksek bulunmuştur. Hastalığın iyi kontrollü olduğu klasik KAH'lı dişi erişkin bireylerde yapılan araştırmalarda GnRH'ya aşırı bir LH cevabı ve artmış ovarian androjen üretimi saptanması, erken dönemde androjen ve progestin maruziyetinin hipotalamo-hipofizer-adrenal aksda kalıcı değişikliklere neden olabileceği fikrini destekler. KAH vakalarında temel görüntüleme yöntemi ultrasonografi olmakla birlikte her KAH vakasında hiperplazi görülmeyebilir, bu nedenle bezin boyutlarının yanı sıra yüzey özellikleri, kontürü, ekojenitesi ve şeklini de dikkate almakta fayda vardır. Steroid tedavisi alan hastalarda USG bulgularının gerilediği saptanmıştır (3, 27)

2.5.1.2. Yenidoğan Taraması

Tarama testi; pratik, ucuz ve yüksek sensitiviteye sahip olmalıdır. İsveç'te uygulanan tarama kiti taranan yenidoğan başına 2.7 dolara mal olmaktadır. Texas'da iki defa (1.gün ve 1.-2. Haftalarda) yapılan taramanın ilkinde TK formu vakaların tümünün saptanabilmiş olması, taramanın özellikle bu alt gruptaki sensitivitesinin iyi bir göstergesidir (3). Her ne kadar tarihsel süreçte yenidoğanların değerlendirilmesinde ilk olarak idrardaki adrenal hormonlar ve onların 17-ketosteroidler gibi metabolitleri kullanılmış olsa da, günümüzde bu amaçla serum 17-OHP ölçümü yapılmaktadır (29). Örneklerin alınması kolaydır, hipotiroidi ve fenilketonüri taramasında da kullanılan Guthrie kağıdına alınacak kuru kan yeterlidir. Yanlış negatif veya pozitiflikten kaçınmak amacıyla örnek postnatal 48-72. saatler arasında alınmalı, gecikilmeden laboratuvara gönderilmelidir. Alınan örnekte RIA ile saptanan 17-OHP düzeyi ölçüldüğü laboratuvarın yaşa ve kiloya göre verdiği eşik değerleri baz alınarak değerlendirilir, sonuçlara göre tanıyı doğrulamak için serum 17-OHP düzeyleri ölçülür (67). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009'dan beri 50 eyalette uygulanan taramada immunoflorometrik yöntemle herhangi bir zamanda saptanan 20 ng/dl'nin üzerindeki 17-OHP düzeyleri hastalıkla uyumlu

kabul edilir (28). Bu taramada TK KAH vakaları için duyarlılık daha yüksek iken, BV alt grubu için test güvenliği daha düşüktür, non-klasik KAH'lı vakaların bu test ile yakalanma oranı ise oldukça azdır (29). Bu testte gebelik haftası ne kadar düşük ise 17-OHP düzeyinin normal sınırlarının artış göstereceği göz önünde bulundurulmalıdır (67). Prematür, hasta ve stres altındaki yenidoğanlarda, adrenal steroidogenik enzimlerin fonksiyonlarındaki muhtemel eksiklik sebebiyle, 17-OHP düzeyleri yüksek saptanır, bu durum özellikle sözü geçen popülasyonda yanlış pozitifliğe sebep olur. Taramadaki yanlış pozitiflik değerleri %22'ye ulaşmaktadır. Yanlış negatiflikler ise daha fazla kız çocuklarında görülmektedir (28).

Yüksek 17-OHP düzeyleri HPLC ile doğrulanarak, diğer steroidlerle çapraz reaksiyonun önüne geçilmiş olunur. Yüksek duyarlılığı sağlamak için, 17-OHP eşik değeri tüm testlerin %0.3-0.5 arası bir oranı pozitif çıkacak düzeyde belirlenir. Bu durum özgüllüğün %2'de kalmasına sebep olur. Hafif yüksek düzeylerdeki 17-OHP (40-100 ng/dl) değerlerinde kuru kan örneği tekrarlanır iken, daha yüksek değerlerde serum elektrolitleri ve 17-OHP düzeyi değerlendirilip, yüksek değerler saptandığı hallerde pediatrik endokrinologa yönlendirilir. Pediatrik endokrinolog değerlendirmesi detaylı bir öykü ve fizik muayene, pelvik USG, karyotip veya FISH testi, serum 17-OHP ölçümü ve gerekli durumlarda cosynotropin testini içermelidir (67)

Tarama testi pozitif sonuçlanan yenidoğanlarda, hormon analizi için kullanılan kuru kan örneğinden DNA analizi de yapılabilir. Klasik 21-OHE ile uyumlu allel taşıyanların oranı %2'dir. Bu esnada saptanan mutant allelerin %90-95'i belli başlı mutasyonlar gösterir. Heterozigot mutasyon saptanmış olanlar, diğer allelde de novo mutasyon taşıyabileceği şüphesiyle takip edilmeli iken, mutasyon saptanmamış olanların %99 olasılıkla sağlıklı oldukları düşünülebilir. İki büyük ölçekli çalışmada, tarama açısından genetik değerlendirmenin hormonal değerlendirmeye önemli bir katkı sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Günümüzde hızlı ve güvenilir CYP-21 genotip analizi az sayıda laboratuarda yapılabilmektedir (3).

KAH gibi sık görülüp ölümcül sonuçlar doğurabilen bir hastalıkta yenidoğan taraması, Guthrie kağıdına alınacak örneğin çalışılması ile kolay ve erken tanı ve tedavi şansı sağlaması, böylece mortalite ve morbiditeyi azaltması nedeniyle önemlidir. Farklı ülkelerde yapılan taramalar sonucunda yenidoğanlardaki en yüksek klasik KAH insidansı 1/280 oranı ile Yupik Eskimolara aittir. Hint okyananusundaki La Reunion adasında 1/2100, İsveç'te 1/9800, Wisconsin'de 1/11000, lille'de 1/13000, Japonya'da ve İtalya'da 1/18000, Yeni Zelanda'da ise 1/23000 sıklığında görülür (3).

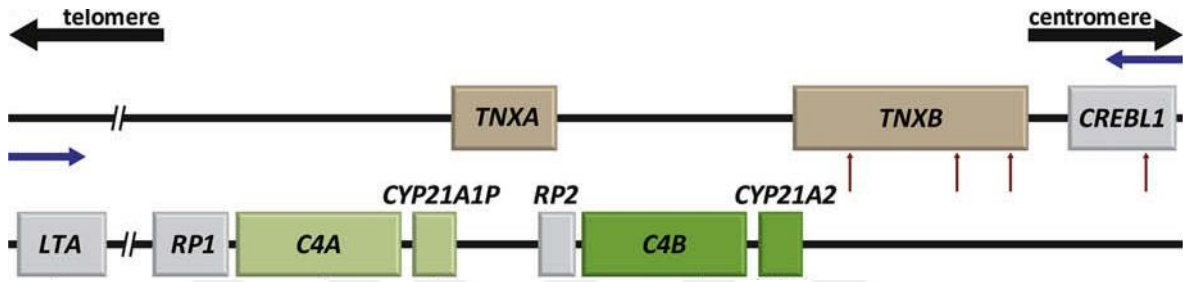
Erkek KAH'lılar dişiler gibi virilizasyon göstermediğinden, taramalar ile konulacak erken tanı tuz kaybettiren krizlerin önlenmesi, en azından daha hafif atlatılması açısından özellikle erkek cinseyette önemlidir. Yenidoğan taraması sayesinde tanı almış hastalarda tuz kaybettiren kriz esnasındaki hiponatreminin daha hafif seyrettiği, hastane yatışlarının daha kısa süreli olduğu ile ilgili yayınlar mevcuttur. Taramalar sonucunda tanı konulan popülasyonda, erkekler kızlardan fazla, bazen eşit saptanmıştır. Buna rağmen klinik olarak KAH tanısı alan hastalarla ilgili retrospektif çalışmalarda, çoğunlukla kız oranının fazla bulunması, tanı konulamamış hastalarda meydana gelen tuz kaybettiren krizlere bağlı ölümlerin bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Basit virilizan tipte ise dişilerin cinsiyet düzeltme operasyonları erken tanı sayesinde daha erken dönemde tamamlanılabilirken, erkek cinsiyette erken iskelet matürasyonu gelişip erişkin boy etkilenmeden tanı konulma imkanı doğar (3).

Yenidoğan taramasının non-klasik KAH vakalarındaki yararı ise tartışmalıdır. Teksas'da non-klasik KAH vakalarının %87'si ikinci değerlendirmede olmak üzere, 1:35870 sıklığında saptanmış olup, 1:1000 olduğu tahmin edilen oranın çok altında kalmaktadır. Yenidoğan taramasıyla non-klasik KAH saptanmış vakaların ne kadarında hiperandrojenizm bulguları geliştiği ile ilgili bir araştırma da mevcut değildir. Ayrıca yenidoğan taraması esnasında yakalanan vakalar ile, aile taraması veya hiperandrojenizm nedeniyle başvuru sırasında saptanan hastaların genotiplerinin karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Japonya'da yapılan bir çalışmada yenidoğan taramasıyla tanı konulan 4 hastanın tümünün birleşik heterozigot olduğu saptanmıştır. Bu durum birleşik heterozigotlarda cosynotropin uygulaması sonrasında *CYP21A2* geninde hafif homozigot mutasyon taşıyanlara göre daha yüksek 17-OHP cevabı alınması ile uyumludur (3). Buradan yola çıkarak homozigot hafif *CYP21A2* mutasyonu olanlarda bazal hormon düzeyi bakılarak tanı konulmasının zor olduğu söylenilebilir (3).

2.5.1.3. 21 Hidroksilaz Eksikliği Genetiği

CYP 21 hidroksilaz enzimi (*CYP21A2*, eski adlandırmaya göre: CYP21, CYP21B, GeneID 1589) mikrozomal yerleşimli olup, 495 amino asitten meydana gelir. Sitokrom P450 ailesinin tipII alt grubuna ait olan bu enzime, NADPH'dan bir elektron vericisi olan P450 oksidoredüktaz (POR) aracılığı ile elektron transferi sağlanır (2). *CYP21A2* geni de, onun 15 mutasyondan dolayı tamamen işlevsiz olan pseudogeni (68)*CYP21A1P* (eski isimle: *CYP21P*, *CYP21A2*)'de 6. kromozomun kısa kolundaki (6p21.3) HLAIII'ün sentromer bölgesi yakınında yer alır. HLAIII ise yüksek derecede polimorfik olan HLAI ve HLAII'nin arasındadır (29). Bu yakınlıktan ve 21-OHE'nin otozomal resesif geçen bir hastalık olmasından dolayı, aynı hastalığı taşıyan kardeşlerin HLA yapıları da sıklıkla homoloji gösterir (69, 70). Her biri 10

ekzon ve 9 intron boyutunda olan bu iki gen, ekzon bölgelerinde %98, intron bölgelerinde %96 oranında nükleotid benzerliği taşır (2), aralarında 30kb'lık mesafe bulunur (28). Bu iki gen kompleman sisteminin 4. faktörünün genini kodlayan *C4A* ve *C4B* ile beraber telomer tarafında *RP1*, sentromer tarafında *TNXB* ile sınırlandırılan *RCCX* modülünü (*RP-C4-CYP21-TNX*) oluşturur. Telomer ucundan itibaren; *RP1*'in ardından *C4A*, bunu takip eden *CYP21P*, sonrasında *TNXA*, *RP2*, *C4B*, *CYP21A2* ve *TNXB* olacak şekilde sıralanan bu modülden kromozomlarda genellikle ikişer adet bulunur. Monomodüler ve trimodüler haplotiplere ise her toplumda sık rastlanır (2)



Şekil 1. CYP21A2 ve CYP21A1P'nin & Kromozom üzerindeki dizilişi(2)

Günümüze kadar CYP21A2'nin fonksiyonunda bozulmaya sebep olup, 21-OHE ile sonuçlanan 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. CYP21A2 ve CYP21P'nin yüksek oranda birbirlerine benzemeleri ve yakın olmaları, bu iki gen arasında 'Unequal crossing-over' ve mayozda kromatidlerin yanlış eşlemesine sebep olabilir. Böylece *C4B* veya *CYP21A2* geninde delesyon veya psödogen var olan mutasyonların konversiyon ile aktif gene taşınması sonucu *CYP21A2* geninde mutasyon oluşur (71–73). Bu nokta mutasyonlarının en sık sebebi, inaktif olan *CYP21A1P*'den aktif olan *CYP21A2*'ye mikrokonversiyon veya belirgin konversiyon ile dengesiz genetik materyal geçiştir. Psödogen oluşması sonrası; iki gen arasında *CYP21A2* geninde kısmi veya tam inaktivasyona sebep olan konversiyon gelişir. Böylece çoğu 21-OHE hastaları, *CYP21P* geninde bulunan mutasyonları *CYP21A2* geninde de taşımaktadır. Bazen *C4* ve *CYP21A2* geni arasında mayoz'un metafaz evresinde yanlış hizalanma gelişmesi sonucunda, kardeş kromatidler arasında materyal geçişi meydana gelebilir, ve bu durum *C4B* ve *CYP21A2*'de delesyona sebep olabilir. Tüm bu mutasyonlara ek olarak, İnsan Gen Mutasyonu Veri Bankası (Human Gene Mutation Database, HGMD) ve İnsan Sitokrom P450 (CYP) Allel İsimlendirme Komitesi (Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee) tarafından çoğu küçük topluluklarda ve belirli ailelerde saptanmış 90 adet psödogen bağımsız nadir mutasyon bildirilmiştir. Büyük kohort çalışmaları sonucunda 21-OHE'ne sebep olan mutasyonlarda yeni veya nadir olanların oranı %3-5 arası saptanmıştır. *CYP21A2*'nin

inaktivasyonuna neden olan mutasyonlarının %1'i de novo mutasyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük bir serilerle yapılan çalışmalar sonucunda etnik kökene göre en sık görülen mutasyonların belirgin farklılık gösterebileceği saptanmıştır. *CYP21A2*'nin inaktive edici mutasyonlarının %95'den fazlasını büyük gen delesyonları, büyük gen konversiyonları ve p.P31L; intron 2 splice bölgesinde IVS2-13 C>G (IVS-2); ekzon 3'de 8bp delesyonu; p.I173L; ekzon 6 küme mutasyonu (p.I236N, p.V237E, p.M239K); p.V282L; p.Q319X; p.R356W, p453S gibi nokta mutasyonları oluşturur (1-3).

Bu mutasyonları enzim aktivitesinde gösterdikleri etkiye göre 4 alt grupta sınıflarsak; Büyük gen delesyonları, büyük gen konversiyonu, 8bpdel, E6 küme mutasyonu, p.Q319X, p.R366W mutasyonları enzim aktivitesini %0'a düşürüp, bu gruba dahil olan bireylerde 21-OHE'nin TK tipi beklenirken; IVS-2 mutasyonunda enzim aktivitesi %1'in altına iner ve hem TK hem de BV formları saptanabilir. P.I173N mutasyonunda ise %1 -2 arasında bir enzim aktivitesi beklenir, genellikle BV tip KAH ile seyreder. p.P31L, p.V282L ve p.453S'de enzim aktivitesi %20-50 arasında seyredip NK tipi KAH beklenir (Tablo 2) (2, 8, 12) .

Klasik KAH'ın en sık mutasyonu nt656'deki bir A veya C bazının G'ye konversiyonuyla oluşan nt656g alleli sebebiyle, intron2'de meydana gelen anormal bağlantı yeridir ("splicing") (IVS-2; c.293/13A> G) (74). Bu mutasyon sonucunda intronda erken bağlanma ve translasyonel okuma çerçevesinde kayma meydana gelir. Bu mutasyon, 21 hidroksilaz enziminin aktivitesinde tama yakın bir kayıpla sonuçlanır ve etkilenmiş bireylerde genellikle ağır virilizasyon ile tuz kaybı gözlenir, fakat bu tuz kaybı farklı şiddette olabilir(8). IVS-2 mutasyonu taşıyan olguların aynı zamanda basit virilizan ile uyumlu fenotipe sahip olabileceği bildirilmiştir. Bu mutasyonun kliniğe yansımadaki geniş yelpaze, artmış alternatif kırılma sonucu proteinlerin yapısında kişiye özgü farklılıklar meydana gelmesinden ve bu proteinlerin fonksiyonundaki farklılıklardan kaynaklanır (68). Üçüncü ekzonda 707-714 nükleotidlerinin 8 bazlık kaybıyla giden 8bpdel mutasyonunda çerçeve kayması sebebiyle protein sentezi durur ve hastalığın TK türü oluşur (72).

21 hidroksilaz geninde meydana gelen tam delesyon klasik OHE vakalarının %20'sini oluşturur (3), homozigot mutasyonunda TK tipi beklenir. Bu tür mutasyona bağlı 21-OHE'ye Ehler-Danlos sendromunun eşlik ettiği vakalar da bildirilmiştir (75). Büyük gen konversiyonu esnasında psödogenden aktif gene mutasyon aktarılabilir, bu tür mutasyonlar tüm mutasyonların yaklaşık %10'unu oluşturur (3). Non-sense veya çerçeve kayması mutasyonlarında genellikle kortikosteroid sentezinde bozulmaya ilaveten tuz kaybı görülmekle

birlikte, %1-2 gibi bir enzim aktivitesi bile yeterli bir aldosteron sentezi sağlar ve basit virilizan form oluşur.

p.I173N (p.Ile173Asn) ekzon 4'de çerçeve kayması mutasyonu nedeniyle oluşur. Genellikle *CYP21P* geninde oluşan mutasyonun *CYP21A2* genine transferi ile meydana gelir. Bu mutasyon sebebiyle enzimin endoplazmik retikulum ile olan ilişkisi bozulur, enzim olması gerekenden farklı şekilde yerleşebilir (3). Mutasyonu taşıyan hastaların genellikle basit virilizan form ile karşımıza gelmeleri beklenirken (9), p.I173N/delesyon genotipinde ve ağır varyanta sahip heterozigot genotipe sahip tuz kaybettiren kliniği olan hastalar bildirilmiştir(8). Bu mutasyonu taşıyan hastaların çok düşük bir kısmı ise non-klasik tipte karşımıza çıkabilir (76).

p.Q319X(Gln319Ter) değişimi 8. Ekzon 318. aminoasit pozisyonunda protein sentezinin erken sonlanmasına sebep olan bir mutasyondur. Enzim aktivitesinin %0'a kadar inmesine sebep olan bu mutasyona genellikle tuz kaybettiren tip KAH beklenir (3). Ekzon 6 küme mutasyonunda da G heliksinin etkilenmesi sebebiyle enzim aktivitesi tamamen etkilenir, TK form beklenir (77).p.R356W (Arg356Trp) de enzim aktivitesinin tamamen bozulduğu 8. ekzonda meydana gelen bir mutasyondur (3).

Enzim aktivitesinin %20-60'ının korunduğu non-klasik KAH'da ise adrenal yetersizlik görülmez. Bu hastalar ya bir klasik ve bir non-klasik allel'den meydana gelecek şekilde birleşik heterozigot, veya iki non-klasik allelin birleşimi ile heterozigottur. p.V282L, p.P31L, p.R339H ve p.P453S gibi spesifik yanlış anlamlı nokta (missense) mutasyonları non-klasik KAH ile ilişkilendirilen diğer mutasyonlardır. Hastalığın orta ağırlıktaki formlarında çok belirgin bir genotip-fenotip birlikteliği olmasa da, ağır ve hafif formlarında bu ilişki daha belirgindir (8). p.V282L (p.Val282Leu) mutasyonu ekzon 7'de oluşmakta, endoplazmik retikulum ile ilişkisinin zayıflamasına sebep olduğu enzimin aktivitesini %50 ila %20'ye kadar düşürür. p.P31L (p.Pro31Leu) Ekzon 1'de meydana gelir. NK hastaların yaklaşık %15'inde rastlanmak ile birlikte(3), p.V282L heterozigot birlikteliğinde klasik fenotip de ortaya çıkabilir (74). p.P453S (p.Pro453Ser) ekzon 10'da gelişen, hastalığın NK tipi ile giden, psödogen'in korunmuş olduğu bir mutasyondur (78).

Büyük çalışma grupları ile yapılan farklı çalışmalar sonucunda KAH vakalarındaki birleşik heterozigot genotip oranı %65-75 olarak bulunmuş olup; bu hastaların kliniğinin daha az etkilenmiş allel tarafınca belirlendiği gözlenmiştir. Genotip ile mineralokortikoid ve glukokortikoid profilleri arasında ilişki saptanmış olsa da, Prader evresi ile bu yakın ilişki saptanamamıştır. Genotip ile virilizasyon arasında farklılıklar görülebilmesi durumu, bazı çalışmacılar tarafından, androjen reseptörlerindeki CAG tekrar sayısı, P450 oksidoredüktazın

2.5.1.4. Konjenital Adrenal Hiperplazide Genetik Araştırma Yöntemleri

Günümüzde nokta mutasyonların moleküler tanısı için allel-spesifik oligonükleotid hibridizasyon, oluşturulmuş restriksiyon noktalarının amplifikasyonu, SSPC (Single Strand Conformation Polymorphism), ve allel-spesifik PCR teknikleri kullanılır. RCCX modülü ve onların spesifik genlerini, büyük gen delesyonları ve konversiyonlar göstermek için Southern Blot yöntemi kullanılır. Farklı restriksiyon enzimleri kullanımı sonrası gene özgü dizilerin hiç veya az miktarda olması ile saptanır, genetik bozukluk saptanır. Bu sebeple gen delesyonları ve büyük gen konversiyonu mutasyonlarının tespitinde ana yöntem Southern Blot'dur. Southern Blot yöntemi yerine gerçek zamanlı kantitatif PCR (real-time quantitative PCR) veya MLPA (Multiplex Ligation Depended Probe Amplication) yöntemleri de kullanılabilir. Büyük gen delesyonları ve konversiyonlar bu yöntemler ile de gösterilebilir. Gerçek zamanlı PCR ve MLPA yöntemlerinin bazı kısıtlılıkları da olup, tüm genom dizileme ile de hem sık rastlanılan hem de nadir mutasyonlar gösterilebilir. Aktif ve psödogeni nedeniyle genetik analizlerin değerlendirilmesinde sorun yaşanabilir. Çocuğun analizi yanın da anne ve babanın da incelenmesi gerekebilir. TNXA ve TNXB şimerizmi belirlenirse, ayırıcı tanıda KAH-X de akılda tutulmalıdır (1)

2.5.1.5. Konjenital Adrenal Hiperplazide Genetik Araştırmanın Önemi

KAH vakalarında yapılan genetik araştırmalar sayesinde KAH genotipi hakkındaki bilgiler artmış, bu durum mutasyonların intrauterine dönemden itibaren tanınmasını sağlamıştır. Prenatal tanı yöntemleri; kızlarda tedaviye intrauterin dönemde başlanmasıyla virilizasyonda azalmayı sağlamış, yenidoğan taramalarıyla ise adrenal krizler başlamadan tanı ve tedavi olanağı elde edilmiştir (3).

2.5.1.6. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tedavisi

KAH tedavisinin temelini glukokortikoid tedavisi oluşturur. Çocuklarda tercih edilen glukokortikoid türevi hidrokortizondur. Prednizon ve dekzametazon gibi daha potent ve yarı ömrü daha uzun glukokortikoidlerin yerine hidrokortizon kullanılması, glukokortikoidlerin büyümeyi durdurucu etkisini ve diğer yan etkilerini en aza indirir. Klasik KAH vakalarının tümünde ve semptomatik non-klasik KAH vakalarında kullanılır. Tedavinin ana ilkesi fizyolojik dozlardan daha yüksek miktardaki glukokortikoid replasmanı ile hipotalamus ve hipofizden aşırı ACTH ve CRH salınımı engellemek ve adrenal bezdeki hormon üretimini kontrol altına almaktır. Fizyolojik kortizol sekreyonu, çocuk ve gençlerde 6 mg/m²/gün'ü bulmaktadır. Bu sebeple 10-20mg/m²/gün hidrokortizon 2 veya 3 dozda verilir. Günlük kortizol

sekresyonu 7-9mg/m²/gün olan yenidoğanlarda ise, genellikle en az 6mg/gün (10-15mg/m²/gün) hidrokortizon 3 dozda verilir. Çocuklarda hidrokortizonun şurup formu yerine, tablet formunun bölünerek veya toz haline getirilmiş şekilde verilmesi önerilir (28, 33, 66).

Ateşli hastalık, operasyon, travma gibi organizmaya ek stress yükleyen durumlarda klasik KAH'lılarda yeterli kortizol cevabı oluşturulamayacağından bu durumlarda hastanın ilaç dozlarının yeniden ayarlanması gerekmektedir. Bu sebeple acil durumlarda hekimi bilgilendirmek adına durumlar ile ilgili bilgiyi içeren bir kart taşınmalıdır. Ateşli durumlarda günlük kortizol dozu 3 katına çıkarılmalı, oral alınamayan durumlarda ise intravenöz/intramuskuler hidrokortizon sodium süksinat ve gerekirse hidrasyon tedavisi uygulanmalıdır. Operasyon için hazırlanan hastalarda ise, preoperatif ve postoperatif 24 saatlik dönemde glukokortikoid dozu 100mg/m²/gün, günde 4 dozda olacak şekilde ayarlanır, sonrasında doz kademeli olarak operasyon önceki miktara indirilir. Bu gibi durumlarda yeterli mineralokortikoid etkisi de olması sebebiyle, metilprednizolon veya dekzametazon yerine intravenöz hidrokortizon tercih edilir (3, 66)

Non-klasik KAH hastalarında tedavi endikasyonu; hirsutizm, oligomenore, akne, infertilite, testis büyümesi ve hiperandrojenemi semptomlarının görülmesidir. Erken puberte saptanan hastalarda düşük doz glukokortikoid tedavisi başlanabilir. Halihazırda oluşmuş kıl foliküllerini yok etmek mümkün olmadığından, glukokortikoid tedavisi ile hirsutizmde sınırlı fayda sağlanabilir, hastanın şikayetçi olması durumunda kozmetik tedavinin de eklenmesi gereklidir. Bir çalışmada, az sayıda non-klasik KAH'lı Yahudi hastaya glukokortikoid tedavisine erken pubertenin ilk belirtileri görüldüğü anda başlanması halinde, erişkin boyunun anne-baba ortalama boyuna ulaşabildiği, santral puberte sonrasında tedavi başlanması halinde ise erişkin boyunun beklenenden kısa olduğu görülmüştür. Erken puberte ile başvuru gelişimini tamamlayan hastalar gibi, tedaviye başlama endikasyonlarının geçerliliğini yitirdiği hastalarda, tedavi sonlandırılabilir (3, 27, 66).

Normal şartlar altında non-klasik KAH'lılarda stress durumlarında veya operasyon öncesi doz ayarlaması yapması gerekmez. Uzun süredir glukokortikoid tedavisi alanlarda ise adrenal baskılanma görülebileceğinden, operasyon öncesi veya stress durumlarında doz ayarlaması yapılabilir. Bu gibi durumlarda yeterli vakit varsa, öncesinde tedavi kesilip, düşük doz ACTH testi ile hipotalamo-hipofizer-adrenal aks değerlendirilip, sonuca göre tedaviye yön verilebilir (3, 66)

Hidrokortizon ile karşılaştırıldığında biyoyararlanımı %80'lerde kalması, potensinin ise 2/3'ü kadar olması sebebiyle kortizon asetat tedavide ilk tercih değildir. Kortizonun vücuda

alınması sonrasında, 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz redüktaz ile biyoaktif formu olan kortizole dönüştürülmesi gerektiğinden, bu enzimde meydana gelebilecek herhangi bir sorun ilacın etkinliğini azaltır (3, 33).

Lineer büyümenin sonlandığı ergen ve yetişkinlerin tedavisinde ise hidrokortizon alternatifi olarak 5-7.5 mg/gün 2 dozda olacak şekilde prednizon, 2-4 mg/m²/gün dozunda prednizolon veya 0.25-0.5 mg/gün 1-2 dozda olacak şekilde deksametazon uygulanabilir. Ayrıca hidrokortizon ile yeterli adrenal supresyonun sağlanamadığı durumlarda, 20 mg/m²/gün hidrokortizon eşdeğerini geçmemek suretiyle 3-4 gün için deksametazon veya prednizon kullanılabilir. Erkeklerde adrenal rest saptandığı durumlarda, deksametazon dozunu arttırmak gerekebilir. Glukokortikoid tedavisi alan kişiler, Cushing sendromu, hipertansiyon, osteopeni, hızlı kilo alımı gibi klasik glukokortikoid etkileri açısından yakından izlenmelidir. 20mg/m²/gün'ü aşan hidrokortizon dozlarını kullanan hastalar iyatrojenik Cushing açısından ekstra risk altındadırlar. Kemik yaşı ilerlemiş hastalarda, tedaviye başlamanın erken puberte zemin hazırlayabileceği de unutulmamalı, hastalar bu açıdan da takip edilmeli, gerektiğinde GnRH agonisti tedaviye eklenmelidir (3, 66)

17-OHP ve androstenedione düzeyleri tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli göstergelerdir. Kızlar ve prepubertal erkeklerde testosteron da bu amaçla kullanılabilir. Doğru bir değerlendirme için, örnekler sabah erken saatte (08:00), hidrokortizon dozu verilmeden önce alınmalıdır. Aşırı tedavinin doğurabileceği yan etkilerden kaçınmak adına, 17-OHP için 100-1000 ng/dl, androjenler ise yaş ve cinsiyete uygun olarak saptanmış değerler hedeflenmelidir. Yenidoğan taramasında da kullanılan parmak ucundan kuru kan örneği ve tükürük analizleri de hasta takibinde kullanılabilinecek yöntemlerdir. KAH vakaları fizik muayene bulguları, hormon ve elektrolit düzeyleri ile bebeklik döneminde 3 ayda bir, sonrasında ise 4-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Hastalar yılda en az bir defa kemik yaşı ve yıllık büyüme hızı açısından değerlendirilmez. Bazı retrospektif çalışmalar ile gösterilmiştir ki, düzenli izlenen hastaların bile son boyları, ortalama toplum boyu ve anne-babaya göre hedef boy ile karşılaştırıldığında 1-2 standart sapma altında kalmaktadır (3, 27, 66)

Mineralokortikoid tedavi, tüm klasik KAH'lı hastalara yenidoğan döneminde, tanı anında başlanmalıdır. Sonraki dönemler için ise, esasen tuz kaybettiren tip KAH'lı hastalarda glukokortikoid tedavisi ile birlikte tedavinin temelini oluşturur. Genellikle 0.1-0.2mg/kg/gün dozunda başlanan tedavi 0.4mg/kg/gün'e kadar çıkabilmekte, hasta büyüdükçe mineralokortikoid ihtiyacı azalmaktadır. Aldosteron yetersizliğinden doğan kayıplardan ötürü, özellikle anne sütü ve mamadan başka sodium kaynağı olmayan süt çocuklarında 8 mEq/kg/gün

sodyum replasmanı tedaviye eklenmelidir. Doz ayarı yaparken 1 gram sodyum kloridde 17mEq eşdeğeri sodyum klorür olduğu akılda tutulmalıdır. Yaş ilerledikçe tuzlu gıda alımı artacağından, hastalar tuz ihtiyaçlarını besinlerden karşılar ve ek sodyum replasman ihtiyacı genellikle ortadan kalkar. Basit virilizan tipteki KAH hastalarında ise adrenokortikal supresyona katkıda bulunarak, tedavide kullanılacak glukokortikoid düzeylerini azaltmak amacıyla mineralokortikoid kullanılabilir. Mineralokortikoid ve sodyum replasman tedavilerinin doz ayarlamasında, PRA düzeyi önemli bir veri kaynağıdır. Fludrokortizon kullanan hastalarda hipertansiyon, taşikardi ve PRA düzeylerinin düşüşü gibi aşırı tedavi göstergelerine karşı dikkatli olunmalıdır. Aşırı mineralokortikoid kullanımı da glukokortikoidler gibi boy kısalığına sebep olabilir (3, 27, 66)

Halihazırda kullanılmakta olan tüm bu tedavilere ek olarak yeni tedavi rejimi arayışları devam etmektedir. Bir androjen reseptör blokörü olan flutamide, aromataz inhibitörü olan testolakton, düşük doz hidrokortizon ve fludrokortizondan oluşan 4'lü tedavi rejimi çalışmasının 6 aylık değerlendirmesinde, çalışma grubunun kemik yaşındaki ilerlemenin daha az, boy uzama hızının daha fazla olduğu görülmüştür. Hastalar çalışmanın 2. yılında tekrar değerlendirildiğinde, standart tedaviyi alan 9 erkekte hiçbirinde erken puberte ortaya çıkmaz iken, çalışma grubundaki 8 erkekte 3'ünde LHRH analogu ile tedavi gerektiren santral erken puberte geliştiği saptanmıştır. Yine tedavi grubunda 17-OHP, androstenedion, DHEA, DHEAS ve testosteron daha yüksek, kemik matürasyon ve boy uzama hızı daha düşük bulunmuş, öngörülen erişkin boyu daha iyi saptanmıştır (3, 27, 66).

KAH tedavisindeki deneysel çalışmalardan bir başkasında, 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz inhibitörü olan karbenexolon standart terapiye eklenmiş. 15 ila 39 yaşlarında 6 KAH hastasında yapılmış kısa süreli, çaprazlamalı çalışmada serum ve idrardaki steroid prekürsörlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Kortizolü inaktive ederek, mineralokortikoid reseptörüyle etkileşimini engelleyen enzimi inhibe eden bu ilaç, hipertansiyona sebep olabilir. Bu tedavi sayesinde endojen biyoaktif kortizol seviyesi artar (3, 27, 66).

Maligniteleri sebebiyle klormadinon asetat kullanılmış iki yetişkin KAH hastasında, ACTH ve adrenal androjen sekresyonun azaldığı bildirilmiştir. Diğer antiandrojenler gibi bu antiandrojen de, hepatotksisite ve teratojenite riski taşımakta, bu nedenle çocuklar ve genç kadınlarda kullanılması önerilmemektedir (3).

Tedaviye dirençli, ağır etkilenmiş, özellikle dişi KAH vakalarında laparoskopik adrenalektomi de bazı yazarlarca savunulmuştur. Bunun iki temel nedeni vardır. Birincisi yetersiz tedavi edilen vakalarda boyun etkilenebileceği, ikincisi ise Addison sendromuna

çevrilmiş bir vakanın düşük doz mineralikortikoid ve glukokortikoid ile replasman tedavisinin, aşırı hormon salgılayan adrenalin supresyonundan daha kolay olmasıdır. Adrenalektominin bu avantajları yanında, endojen DHEA sekresyonun lipid profiline, libidoya ve hayat kalitesine katkısının kaybı gibi dezavantajları vardır. Ayrıca hastada adrenal rest gelişmesi durumunda, androjen prekürsörlerinin sentezindeki artış sebebiyle, adrenalektominin daha önce sayılmış olan tüm avantajları kaybedilir (3, 27, 66).

Kuşkulu genitalyası olan hastalarda düzeltme operasyonları da tedavinin bir parçasıdır. Üreme fonksiyonunu da koruyabilmek açısından, düzeltme operasyonlarının sıklıkla genetik cinsiyet yönünde yapılması önerilir. Bu durum özellikle iç genitalyası normal dışı yönde gelişmiş bireylerde önem kazanır. Birkaç aydan fazla erkek olarak büyütülmüş, dış genitalyası erkek fenotipinde olan aşırı virilize dışılar çok önemli bir istisnadır. Bu çocukların erkek fenotiplerini sürdürebilmeleri için puberteden önce histerektomi ve bilateral ooferektomi uygulanması gerekir. Üreme yetisi dışında, içinde yaşanılan toplumdaki cinsiyet rolleri de ailenin seçiminde bir etken olabilir. Ataerkil toplumlarda bir çok ağır virilize dışının erkek fenotipinde yetiştirildiği görülmüştür. Pek çok çalışmacı düzeltme operasyonu için postnatal 2-6. ayların en uygun dönem olduğunu belirtse de, pratikte bu öneirye sıklıkla uyulmamaktadır. Cinsiyet düzeltme operasyonu uygulanmış bazı hastaların, erişkin olduklarında cinsiyetlerinden memnun olmadıkları görüldüğünden, bazı yazarlar düzeltme operasyonu için, hastanın kendi cinsiyetini seçebileceği yaşa gelmesini beklemeyi önermektedirler (3, 27, 33, 66)

Vajina ile üretranın proksimalde birleştiği durumlarda cerrahi gerekirken, bu birleşme perineye doğru ise sistoskopi ve kontrastlı üriner sistem görüntülemelerinin sonucuna göre ameliyata gerek duyulmayabilir. Hastanın erken dönemde opere edildiği durumlarda, vajinoplasti ile klitoral ve labial cerrahiyi içeren tek aşamalı düzeltme önerilmektedir. Bu hastalarda adölesan dönemde revizyon cerrahisi gerekebilir. Kliteroplastinin gerekli olduğu durumlarda glans, nörovasküler demet ve prepişyumun korunmasına özen gösterilmelidir (27, 66).

Her ne kadar tek aşamalı düzeltme operasyonları çocuklarda başarıyla uygulansa da, en sık uygulanan güncel cerrahi bebek iken yapılan kliteroplasti sonrası adölesan dönemde akrilik kalıp ile vajinal dilatasyondur. Vajinal rekonstrüksiyon hasta cinsel olarak aktif olana kadar ertelenebilir. Sadece labial füzyonu olanlar, bebeklik dönemindeki düzeltme operasyonundan, distal vajinanın da etkilenmiş olduğu hastalara göre daha belirgin fayda görürler. Vajinoplastideki yeni modifikasyonlar sonucunda, ürogenital sinüsü olan hastalarda bile daha iyi sonuçlar almak mümkün hale gelmiştir. Her ne kadar vajinadaki darlığa bağlı olarak vajinal

doğum sıklıkla mümkün olmasa da, gelişen cerrahi ve medikal tedaviler daha fazla KAH'lı kadına bebek sahibi olma şansı sağlamıştır (3, 27, 66).

Genetik temelli bir hastalık olan 21-OHE'nin tedavisinde gen tedavisi arayışları vardır. KAH'lı farelerde Cyp21 geninin transgenezi uygulanmış olsa da, ilaç tedavisinin ucuz ve etkin olduğu bu hastalıkta, genetik tedavi halen tartışmalıdır. Hem normal, hem de stres durumlarında yeterli endojen kortizol sentezinin sağlanması amaçlanır. Bu durumun sağlanması için, artmış androjen prekürsörleri sebebiyle baskılanmaya çalışılan kortekste, ekspresyonun artması gerekmektedir. Şu an için böyle bir tedavinin standart tedaviye göre daha düşük maliyetle gerçekleşmesi mümkün olmadığından, gen tedavisinin standart tedavi olması yakın gelecekte beklenmemektedir (3, 27, 66).

2.5.1.7. Konjenital Adrenal Hiperplazi'de Prenatal Tedavi

KAH'da prenatal tedavinin ana hedefi, etkilenmiş olan dişi fetüsde adrenal androjenlerin baskılanıp, kuşkulu genitalya'nın kontrol altında tutulmasıdır. Prenatal tedavi ayrıca, klasik KAH'lılarda doğum sonrası dönem için de adrenal sekresyonun supresyonunu kolaylaştırıcı bir etkidir. Bu amaçla 7-8. gestasyon haftasında anneye 20µg/kg/gün dozunda, maksimum 1,5 mg/gün, günde 3 defa olacak şekilde dekzametazon verilir. Prenatal tedavide dekzametazonun hidrokortizona tercih edilme sebebi, tuz tutucu etkisinin olmaması ve plasental 11β-hidroksisteroid dehidrojenaz tarafından yıkılmadan plasentayı geçebilmesidir. Dekzametazon tedavisi amnion sıvısındaki adrenal hormon profilini bozacağından, genetik örnekleme mutlaka yapılmalıdır. Bu amaçla anneye amniosentez, veya 10-12. gestasyon haftalarında koryon villus örnekleme yapılmalıdır. Koryon villüs biyopsisi sonrasındaki spontan abortus riskinin normal popülasyona göre artmış olduğu (tedavi edilmemişlerde %14, tedavi almakta olanlarda %9) göz önünde bulundurulmalıdır. Koryon villüs biyopsisi veya amniosentez ile elde edilecek materyale allel spesifik PCR uygulanması, etkilenmiş allelerin %90'ına tanı koyma şansı sağlarken, mikrosatellit analizi, Southern Blot ve DNA sekanslama sayesinde bu oran %100'e yaklaşmaktadır. Eğer genetik değerlendirme sonucunda, vakanın erkek olduğu, veya sağlıklı bir dişi olduğu saptanırsa, tedavi sonlandırılmalıdır (66).

Prenatal tedavinin Avrupa Pediatrik Endokrin Derneği ve Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneğinin 2014'de ortaklaşa oluşturdukları konsensusda belirtilen endikasyonları: (i) Kardeşleri veya birinci derece akrabaları arasında, DNA analizinde klasik KAH'a spesifik mutasyonların saptandığı hasta bir birey olması; (ii) Proband ile aynı babaya sahip olmak; (iii) Hızlı, doğru sonuç verecek genetik analiz imkanı; (iv) Tedavinin, annenin son

adet tarihinden sonraki 9 haftadan daha kısa bir sürede başlamış olması; (v) Küretaj düşünülmemesi; (vi) Tedaviye uyum beklentisinin yüksek olması (79).

Prenatal tedavi almış kızların %70'i normal veya normale yakın bir dış genital görüntüsüyle doğar. Doğuma kadar tedavi edilmiş 200, kısmen tedavi edilmiş 1000 vakada yapılan çalışmalarda, prenatal tedavinin tüm dişi bireylerde virilizasyonu azalttığı, %85'inden fazlasında ise tamamen engellediği sonucuna varılmıştır. Tedaviye rağmen cerrahi veya medikal bir müdahale gerektirecek kadar ağır virilize olan vakalar, kimi araştırmacılar tarafından, tedaviye geç başlanması, yarıda kesilmesi, tedavi uyumsuzluğu ve dozun yetersiz olması gibi sebeplere bağlanırken, kimi vakalar için açıklayıcı bir sebep bulunamamıştır. Bu tedavi fetal adrenal korteksi baskılamaya her zaman yeterli olmayabilir, hatta 17-OHP ve 21-deoksikortizol metabolitleri belirgin yüksek seviyelerde saptanabilir (3).

Prenatal tedavinin anne ve fetus açısından yan etkilerinin de mevcut olduğu unutulmamalıdır. Cushingoid görünüm, aşırı tartı alımı, ciddi miktarda stria ve hiperglisemi annede beklenen belli başlı yan etkilerdir ve %10 civarında görülür. Dekzametazon tedavisinin kesilmesiyle birlikte, bu yan etkiler de kaybolur. Bu tedavinin hipertansiyon ve gestasyonel diyabet eğilimde artış yarattığına dair henüz bir kanıt bulunmamaktadır. Hamileliğin erken dönemde dekzametazon tedavisi alan kadınlarda en sık görülen kısa dönem yan etkliler ise gastrointestinal rahatsızlık, akne, hirsutizm, duygu durum dalgalanmasıdır ve %10-20 oranında görülür. Annede serum dekzametazon ve üriner estriol ölçümleri doz ayarlaması için yönlendirici olabilir. Tedavi başlandığı an ve sonrasında 2 aylık periodlarla; annenin kan basıncı, kilosu, glukozürisinin olup olmadığı, hemoglobınA1C düzeyi, plazma kortizol, DHEAS ve androstenedion düzeyleri değerlendirilmeli, 15-20. gestasyon haftasından itibaren de bu parametrelere üriner estriol da eklenmelidir (19, 79)

Normal fetal kortizol üretimi 16-20. haftalarda yaklaşık 20 nmol/L gibi düşük bir değerde iken, fetusa deksametazon gibi kuvvetli ve uzun etki süreli bir glukokortikoidi uygulamak, fetal fizyolojiyi bozabilir. Bu tedavinin sonucunda beklenen yan etkiler arasında kardiyak septal hipertrofi, hidrometrokolpos ve hidrosefali bulunur. Prenatal tedavi uygulanan fetusların yaklaşık %2'sinde intrauterin büyüme kısıtlılığı ve açıklanamayan fetal ölümler görülür ve bu toplumda beklenen değerle örtüşmektedir. Prenatal dönemde alınan kortizolün fetustaki etkisini gözlemleyebilmek için fare deneyleri de yapılmıştır. Bu deneyler sonucunda, in utero yüksek doz glukokortikoid maruziyetinin farelerde yarık damağa ve büyüme geriliğine sebep olabileceği görülmüştür. İnsanlarda uygulanan tedavi dozunun aynısının verildiği farelerin yavrularının doğum kilosunun ortalamaya göre %14 daha düşük olduğu ve 6 aylıkken

hipertansiyon geliştiği saptanmıştır. Fare deneyleriyle ayrıca orta ve geç gebelik dönemlerindeki dekzametazon tedavinin transkripsiyon faktörleri üzerinden beynin gelişimini etkilediği sonucuna varılmıştır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada da, prenatal dönemde dakzametazon tedavisi almış sağlıklı çocukların almayanlara göre daha utangaç bir micaza sahip olduğu bildirilmiştir. Nöropsikiatrik değerlendirmenin kullanılmadığı bu çalışmada ailelerin beyanı temel alınmıştır (3).

Prenatal tedavi en sık, daha önceki çocuklarında KAH saptanan anne-babanın yeni bir gebelik sebebiyle başvurması sonrasında başlanır. Böyle bir durumda, yeni doğacak bebeğin etkilenmiş bir kız çocuğu olma ihtimali 1/8'dir. Ağır virilize vakaların kardeşleri arasında, prenatal tedavi almamasına rağmen, normal genital yapıya sahip bireyler bulunabilir. Anne veya babadan birinde klasik KAH olup, diğerinin taşıyıcılık durumunun bilinmediği şartlarda ise KAH'lı bir kız çocuğunun doğma ihtimali %0.4'dür. Nonklasik KAH'lının çocuklarında da klasik KAH görülme riski az da olsa artmıştır. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından non-klasik KAH'lı kadınların en az %50'sinde bir klasik ve non klasik KAH mutasyonunun birleşik heterozigot görülmesine bağlanmıştır. Bu durumda non-klasik KAH'lı bir anneden KAH'lı bir kızın doğma ihtimalinin %0.1 olduğu düşünülebilir. Tüm bu oranlar göz önüne alındığında, KAH'lı bir bireyin çocuk sahibi olduğu durumda, prenatal tedavi öncesi diğer eşin de genotip veya hormonal değerlendirme yapılarak taşıyıcılık durumu öğrenilmelidir. Prenatal tedavinin uygulandığı çalışmalar her ne kadar prenatal tedavi lehine sonuçlanmışsa da, terme kadar bu tedaviyi alanlarda, veya herhangi bir sebepten tedavinin yarıda kesildiği hastalarda uzun dönem yan etki çalışmalarının mevcut olmadığı unutulmamalıdır (3, 19).

Cinsiyet tayini ve moleküler analiz gebeliğin 6-7. haftalarından itibaren anne kanından elde edilen fetal DNA izolasyonu ile noninvazif şekilde yapılabilmektedir. Annelerin ve risk altında olmayan bebeklerin gereksiz steroid tedavisinden korunması amacı ile bu noninvazif yöntemlerin kullanımının yaygınlaştırılmasına çalışılmaktadır. Anne ve fetüsü gereksiz tedavinin istenmeyen etkilerinden korumak için prenatal tanı ve tedavinin deneyimli merkezler tarafından yapılması gerekmektedir(19, 80).

Tüm bu prenatal tedavi prensipleri ve riskleri ağır virilizasyon vakalarının görülebileceği 11-β hidroksilaz eksikliği için de geçerlidir. Günümüzde prenatal tedavi riskleri nedeniyle tartışmalı olup, tedaviye başlamanmadan önce, aileler bu tedavinin anne ve fetusa yükleyeceği tüm riskler hakkında bilgilendirilmeli, etkilenmiş dişilerde tedaviye rağmen virilizasyon görülebileceği ailelere açıkça anlatılmalıdır. Prenatal tedavi çok disiplinli, uzmanlaşmış merkezlerde ailelerin rızası alınarak yapılması önerilmektedir (19). .

2.5.1.8. Konjenital Adrenal Hiperplaziye Eşlik Eden Sorunlar

KAH'ın hem hastalığın kendisine bağlı olarak, hem de başta glukokortikoid replasmanı olmak üzere kullanılan tedavi modellerinin yan etkilerinden kaynaklanan komplikasyonları mevcuttur.

Obeziteye olan eğilim KAH hastalarında görülebilen en önemli sorunlardan biridir. Bu hastalar çocuklukta daha erken dönemde kilo almaya başlarlar. İngiltere'de yapılan bir çalışmada sağlıklı çocuklarda 5,5 yaş olan kilo almaya başlama yaşının boyu normal sınırlarda olan KAH'lı bireylerde bile 1,7 yaşa kadar indiği saptanmıştır. KAH kilonun yanı sıra boyu da etkiler. Her ne kadar standart doz glukokortikoid tedavisi alan hastalarda ortalama boy toplum boyuna göre -1 standart sapma gösterse de, kemik yoğunluğu etkilenmemiştir. Ancak KAH'da kemik döngüsünde yavaşlama olmaktadır. Finlandiya'da yapılan bir çalışma sonucunda femoral ve L2-L4 arası bölgeden yapılan kemik yoğunluğu ölçümü sonucunda, düşük kemik yoğunlukları saptansa da, araştırmacılar bunu bazı hastalara yüksek doz glukokortikoid tedavisi uygulanmasına bağlanmıştır. Non-klasik KAH'lı Yahudi kökenli bir grupta yapılan çalışmada erken puberte ilk belirtileriyle başlanılan glukokortikoid tedavisi sonrasında erişkin boyun etkilenmediği, fakat santral erken puberte sonrası başlanılan tedavinin boy kısalığını engelleyemeyeceği gösterilmiştir. Non-klasik KAH'lılarda yapılan diğer çalışmalarda ise hastalığın boya etkisi olmayacağı sonucuna varılmıştır (2, 3, 19)

KAH'lı bireylerde sıklıkla saptanabilen önemli bir bulgu adrenal kitlelerdir. Çocukluk çağında saptanabilen bu kitleler çoğunlukla benign olmakla birlikte, virilizan adrenal karsinom vakaları da bildirilmiştir. Her ne kadar insidanteloma saptanan kişilerde *CYP21A2* germline mutasyon sıklığı düşük olsa da, KAH hastalarında ve heterozigot taşıyıcılarında adenoma, miyololipom, hemanjiom gibi adrenal kitlelerin görülme sıklığı artmıştır. Bilinen bir tanısı olmayan hastalarda virilizan adrenal adenomlarla karıştırılabilecek, steroide cevaplı hiperplastik adrenal nodüller saptanabilir. Steroid tedavisine cevaplı bu tümörlerin tedavisinde dikkatli bir takip yapıldığı sürece operasyona gerek olmayabilir. 21-OHE olan hastalarda nadiren oluşabilen otonom kortizol sekresyonu yapan adenoma vakalarında, eşlik eden adrenal korteks atrofisi nedeniyle, operasyon sonrası adrenal yetersizlik görülebilir (2, 3, 19).

KAH vakalarına eşlik edebilecek başka bir sorun ise, daha çok 21-hidroksilaz eksikliğinin tuz kaybettirici formunda ve yetersiz tedavi edilen hastalarda görülen testis kitlesi olarak kendini gösteren adrenal rest'dir. Sıklığı farklı kaynaklara göre %18-100 arasında değişkenlik gösterir. ACTH duyarlı bu kitle, dekzametazon ile küçülür. KAH'lı hastalarda 3 yaşından itibaren testis kitlelerinin görüldüğü bildirilmiştir. Genellikle benign özellikte olan

adrenal rest, tedaviye rağmen spermatogenezi bozabilir, biyopsi ve orşiektomi sebebi olabilir. Takip kolaylığı açısından adölesan dönemde erkek çocuklarının bazal testis USG taraması önerilmektedir. Tedavide ilk adım genellikle dekzametazon supresyonu iken, cevapsız vakalarda USG ve MRG ile görüntüleme sonrası testis koruyucu cerrahi uygulanır. En kolay tanı yönetimi testislerin kitle açısından muayenesi iken, USG ve MRG diğer kullanılan yöntemlerdir. Tanı için ayrıca spermatik venden yapılan örneklemede 11β -hidroksillenmiş steroidlerin yüksek saptanması da kullanılabilir. Kendisiyle ayırıcı tanıya girebilen Leydig hücreli tümörden bilateral olabilmesi ve 17-OHP üretiminin dekzametazon ile baskılanması, ACTH ile uyarı olması ile ayrılır (2, 3, 19).

Her ne kadar KAH'ın semptomatik hipofiz tümörlerine sebep olduğu kanıtlanmamış olsa da, yapılan bir çalışmada 7 KAH vakasının 4'ünün kranial MRG'sinde, 3'ü mikroadenom, 1'i boş sella olmak üzere hipofiz patolojisi saptanmıştır. Tedavide günlük fizyolojik glukokortikoid dozundan daha yüksek dozda steroid verilse de, CRH ve ACTH'nın tam baskılanması sağlanamamaktadır (2, 3, 19).

Tüm bunlara ek olarak KAH tedavisinde kullanılan ilaçlar, özellikle glukokortikoidler sebebiyle gelişen yan etkiler de mevcuttur. Bunların başında $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ hidrokortizon dozu aşılsa oluşma riski artan iatrojenik Cushing sendromudur. Bu dozda ayrıca boy uzamasının da belirin etkilendiğine dair çalışmalar mevcuttur. $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ glukokortikoid verilen hastalar ile $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ glukokortikoid tedavisi alan iki grubun karşılaştırıldığı randomize prospektif çapraz çalışma sonucunda, ilk grupta ikinciye göre boyun belirgin etkilendiği gösterilmiştir. Çocukluktaki yüksek vücut kitle indeksinin de erişkin dönemdeki kısa boyun bir habercisi olduğu saptanmış, fazla tedavinin bir uyarıcısı olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (2, 3, 19).

2.5.2. 11β -Hidroksilaz Eksikliği

KAH ile ilgili araştırmalar, 1950'li yıllarda, vakalardan bir kısmının minerokortikoid eksikliğinden çok, glukokortikoid tedavisine cevap veren hipertansiyon bulgusu verdiği gözlenmiştir. Bu hastaların çoğunda 11β -OHE saptanırken, hipertansiyonu olmayan vakalarda 21-OHE belirlenmiştir. Çeşitli toplumlarda yapılan araştırmalarda, bu hastalığın KAH vakalarının %5-8' ini oluşturduğu, bunun da 1/100000-200000 canlı doğum sıklığına eşdeğer olduğu bildirilmiştir. İsrail'de kapalı bir grup olan Fas göçmenlerinde, hastalık 1/5000 ila 1/7000 canlı doğum oranında görülmekte olup, gen frekansı %1,2 ile %1,4 arasında değişmektedir (5).

İnsanlarda, %93 benzerlik gösteren iki adet 11 β enzimi kortizol ve aldosteron sentezinde rol alır. Bunlar CYP11B1 (11 β , P450c11 ve P450 XIB1) ve CYP11B2 (aldosteron sentaz, P450,aldo, P450c18, P450cmo ve P450XIB2) olarak adlandırılır. Bu izoenzimler, mitokondrinin iç membranına yerleşmiş olan P450 sitokrom ailesine ait enzimlerdir. Her iki enzimde 503 aminoasitten sentezlenip, 479 aminoasitlik matür proteine dönüştürülür. CYP11B1 izoenzimi 11-DOC'un kortizole, 11-deoksikortikositeronun kortikositerona veya 18-hidroksi, 11- deoksikortikositerona dönüşmesini sağlar. Diğer izoenzim olan CYP11B2, CYP11B1 kadar iyi 11 β hidroksilasyon yapamaz, ancak kortikositeronu aldosterona, 18-hidroksilasyon ve 18-oksidasyon ile çevrilebilir. CYP11B2 ayrıca 11-DOC'u 18-oksokortizole de çevirebilir. Bu durum hiperaldosteronizm vakalarının tanısında önem kazanır. *CYP11B1* ve *CYP11B2* (P450aldo)'ye ait genler, 8q24.3 kromozomu üzerinde sıralı halde bulunur. Her iki genin de 7000 bazlık 9 ekzonu vardır. Birbirinden 40 kb uzaklıktaki bu iki gen %95 oranında benzerdir. İntronlar ise %90 oranında benzerlik taşır. Amino asit dizileri %93 oranında benzer olan olan bu iki enzimin işlevlerindeki esas fark, gen ekspresyonlarından ve katalik etkilerinden kaynaklanır. *CYP11B1* adrenal bezde yüksek oranda eksprese edilirken, normal bir adrenal bezde *CYP11B2* transkripsiyonu düşük seviyededir. Aldosteron sekrete eden tümör varlığında ise *CYP11B2* transkripsiyonu artmıştır. İn situ hibridizasyon yöntemiyle yapılan araştırmada, *CYP11B2* transkripsiyonunun zona glomeruloza ile sınırlı olduğu görülmüştür. *CYP11B2* ekspresyonu ACTH tarafınca cAMP üzerinden kontrol edilirken *CYP11B2* ekspresyonu renin anjiyotensin ve serum potasyum düzeyleri tarafınca düzenlenir (2, 5)

2.5.2.1. 11 β -Hidroksilaz Eksikliği Klinik Bulguları

11 β -OHE'de, 11-DOC ve deoksikortikositeronun kortizol ve kortikositerona dönüşümü bozulmuştur. Azalmış glukokortikoid seviyesi, ACTH sentezinin artmasına sebep olur. Sonuçta adrenal korteksin zona fasikulatasını uyarılıp steroid prekürsörlerinin yapımını artar. Tanı, bazalde veya ACTH uyarısı sonrasındaki serumdaki artmış deoksikortikosteron veya 11-DOC; veya bu maddelerin terahidrometabolitlerinin 24 saatlik idrardaki artışının gösterilmesi ile konulur. 11 β -OHE olan hastalarda, ACTH uyarı sonrasındaki 11-DOC değerleri normal sınırların en az 5 katına kadar çıkabilirken, taşıyıcılarda ACTH stimülasyon testinden sonra bile prekürsörlerde artış görülmeyebilir. Klasik 11 β -OHE olan hastaların yaklaşık 2/3'ünde, deoksikortikosteron gibi mineralokortikoid etkili öncüllerin birikimi sebebiyle, hayatın ilk yıllarından itibaren süren hipertansiyon saptanmaktadır. Kan basıncı yüksekliği her ne kadar

hafif/orta düzeylerde seyretse de, hastaların 1/3'ünde sol ventrikül hipertrofisi, az bir kısmında da serebrovasküler olaylar ortaya çıkabilmektedir. Hipokalemi, kas güçsüzlüğü ve krampları gibi mineralokortikoid fazlalığı belirtileri nadiren de olsa görülebilir. PRA azalmış, serum aldosteron düzeyi düşmüştür. Hipertansiyon dışında, androjen biyosentezine kayış nedeni ile androjen yüksekliği ve virilizasyon bulguları da ortaya çıkar. Etkilenmiş dişi bireylerde kliteromegali ve değişik derecelerde labial füzyon saptanabilir, kriptoorşidizimli bir erkek görünümü ortaya çıkabilir. Bu bireylerin iç genitelyaları ise normal kız yapısındadır, bu sebeple düzeltme operasyonu sonrasında erişkin dönemde hamilelik şansları vardır. 21-hidroksilaz eksikliğinde de görülen hızlı boy uzaması, artmış iskelet matürasyonu epifizlerin erken kapanması ve kısa erişkin boyu, akne, prematür adrenarş gibi hiperandrojenemiye bağlı diğer semptomlar her iki cinsiyette tanımlanmıştır. Yüksek androjen düzeyleri kızlarda amenore veya oligomenoreye, erkeklerde erken puberteye yol açabilir ve spermatogenezde bozulma ortaya çıkabilir. 11 β -Hidroksilaz eksikliğinin, sadece hafif virilizasyon ve erken puberte ile giden, hipertansiyonun eşlik etmeyebileceği, klinik olarak PKOS ile karışabilecek, daha hafif bir formu da mevcuttur. Bu bulgularla giden hafif formu non-klasik form olarak adlandırılır. Bu formun sıklığı her ne kadar bilinmese de, PKOS tanısıyla izlenen hastaların bir kısmında aslında 11 β -OHE olabileceği düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda buradaki enzim aktivitesi derecesi için, 21-hidroksilaz'ın non-klasik alt grubunda olduğu gibi %15-40 gibi değerler elde edilmiştir. Hastalığın bu formu, moleküler çalışmalardan çok, klinik araştırmalar sonunda tanınmıştır. 21-hidroksilaz eksikliğinin non-klasik alt grubundan artmış olan öncül madeelerin farklı olması ve bazı hastalarda klasik formdaki gibi hipertansiyon görülebilmesi ile ayrılır (5, 27).

2.5.2.2. 11 β -Hidroksilaz Eksikliği Tedavisi

21-hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibi tedavinin temelini hidrokortizon tedavisi oluşturur. Yükselen kortizol düzeyleri ACTH baskılanmasına neden olarak androjen ve mineralokortikoid üretimini sınırlar, virilizasyon ve hipertansiyonun kontrol altında tutulmasına katkıda bulunur. Hipertansiyonu kontrol altında tutabilmek için antihipertansif kullanımı gerekebilir (17). Bu antihipertansifler potasyum tutucu diüretikleri içerenler (spironolakton) veya kalsiyum kanal blokerleri (amilorid) arasından seçilebilir (81). Baskılanmış renin-anjiyotensin sistemi nedeniyle anjiyotensin converting enzim inhibitörlerinin etkili olması beklenmez. Hipokalemiden korunmak amacıyla tiazid diüretikleri sadece potasyum tutucu diüretiklerle kombine halde kullanılmalıdır (5, 17).

2.5.2.3. 11 β -Hidroksilaz Eksikliği Genetiği

11 β -OHE'ye *CYP11B1* genindeki mutasyonlar yol açabilmektedir. CYP11B1 P450 tip1 mitokondrial enzimdir ve 11-DOC'un kortizole, 11-deoksikortikosteronun kortikosterona dönüşmesini sağlar(1). Bu enzimin 9 ekzondan oluşan geni, yüksek derecede benzerlik taşıdığı aldosteron sentaz (*CYP11B2*) 'dan 40 kb uzaklıkta, 8. Kromozomun uzun kolu üzerinde, 8q24.3 pozisyonunda bulunur ve ekzonlarda %95, intronlarda %90 oranında homoloji gösterir(1, 16, 50). Bugüne kadar bu hastalıkla ilgili 50'den fazla, bazı yayınlara göre 131'e varan farklı mutasyon saptanmıştır ve bu mutasyonların çoğu 2,6,7 ve 8. ekzonda bulunur(1, 18, 82) (Tablo 3). Genellikle yanlış okuma ve anlamsız mutasyonlar görülse de, küçük insersiyon ve delesyonlar, kesilme mutasyonları, kompleks tekrar düzenlemeler ile de ortaya çıkabilir (1). Fas asıllı Yahudilerde görülme sıklığı artmış olup, bu grup üzerinde yapılan araştırmada, etkilenmiş bireylerin büyük çoğunluğunun p.Arg-448His (p.R448H) mutasyonu taşıdığı gösterilmiştir (83). Farklı etnik gruplarda da bu mutasyona rastlanmıştır (16). *CYP11B1*'de görülebilen diğer mutasyonlar arasında p.T318M, p.R374Q, p.R384Q, W247X, A331V, E371G bulunur. p.R448H mutasyonunda sitokrom P450 enzimlerinin hem bölgesine demir bağlanması bozulurken, T318M mutasyonunda oksijen molekülüne proton transferi etkilenir. E371G ve R374Q mutasyonlarında adrenodoksin bağlanması etkilenirken, R384Q mutasyonunda substrat bağlanan bölge etkilenir. Şimdiye kadar bu gende gösterilmiş tüm mutasyonların fonksiyonel olarak anlamlı olduğu bilinen bölgeleri etkileyip, enzim aktivitesini bozduğu gösterilmiştir (16, 17). Anlamsız ("nonsense") ve çerçeve kayması mutasyonları da klasik 11 β -OHE'ne sebep olabilir. Avusturalya'da yapılan bir çalışmada aralarında akrabalık olmayan hastalarda yeni bir "nonsense" mutasyonu olan TRP-247 (p.W247X) mutasyonu tanımlanmıştır (16).

Tablo 3. 11-beta Hidroksilaz eksikliğinde mutasyonlar ve fenotipleri(1)

11β-OHE'ye yol açan mutasyonları	Klasik	Non Klasik
	p.R448H	p.P42S
	p.R448C	p.P42L
	p.W247X	p.R43Q
	p.W116G	p.H125R
	p.W116X	p.P135S
	p.W116C	p.F139L
	p.V129M	p.P159L
	p.L158P	p.A297V
	p.A165D	p.R332Q
	p.K254_A259del	p.R383Q
	p.R383Q	p.N133H
	p.P94L	p.M88I
	p.L299P	p.R366C
	p.T318M	p.T401A
	p.A331V	p.T319M
	p.R374Q	p.F79I
	p.F438del	p.R138C
	p.L464dup	p.R143W
	p.V441G	p.T196A

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onay alındı (Etik Kurul Onay No: 2016/728). (Bknz Ek 1) Ayrıca çalışmaya katılan tüm katılımcılar ve aileleri çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve ailelerden bilgilendirilmiş onam formuna imza alındı. (Bknz Ek 2)

3.2. Hasta Grubu

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Büyüme Gelişme ve Endokrinoloji Polikliniği'nden takip edilen hasta grubu, konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile halihazırda izlenmekte olan ve daha önce izlenmiş 145 hastadan oluşmaktadır. Polikliniğimizin arşivindeki konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile izlenmiş olan, yaş sınırı olmaksızın toplam 250 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiş olup, 21-OHE ve 11 β -OHE'ne bağlı KAH tanısının hormonal veya genetik verilerle kanıtlandığı 145 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Hastanın 21 Hidroksilaz ve 11- β hidroksilaz tanısının biyokimyasal veya genetik verilerle kesinleştirilmiş olması
2. Hastanın genetik analizinin mevcut olması
3. Hastanın dosyasında çalışmamamızın sonucuna katkı sağlayacak verilerin (biyokimyasal sonuçlar, antropometrik ölçümler gibi) bulunması
4. Gönüllü oluru imzalanmış ve araştırmayı kabul etmiş olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Genetik analizinin yapılmamış olması
2. Mevcut veriler ışığında hastanın konjenital adrenal hiperplazi tanısının kesinleştirilememiş olması
3. Gönüllü oluru vermemesi
4. Hastanın konjenital adrenal hiperplazi tanısının 21-hidroksilaz ve 11 β - hidroksilaz eksikliği dışındaki bir sebepten (POR eksikliği, 3 β HSD Eksikliği, 17 α -hidroksilaz eksikliği gibi) kaynaklanmış olması

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Ailenin çalışmadan rızasıyla çıkmak istemesi
2. Hastanın poliklinik izlemine KAH ön tanısı ile başlanmış olup, yapılan tetkik ve incelemeler sonrası hastanın tanısının değişmesi
3. Çalışmaya temel oluşturacak veriye hastanın dosyasındaki mevcut bilgilerle ulaşılamaması ve iletişim bilgilerinden aileye ulaşıp eksik bilgilerin tamamlanamaması

3.3. Çalışma Düzeni

Çalışmaya kapsamında belirli bir tarih aralığı olmaksızın 21-OHE ve 11-β hidroksilaz tanısıyla İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Büyüme Gelişme ve Endokrinoloji Polikliniği'nden takip edilen tüm hastaların dosyaları tarandı. Poliklinik takipleri esnasında KAH tanısı ekarte edilmiş olan, veya taşıyıcı tanısı alan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Hastaların başvuru şikayetleri, öz ve soygeçmişleri, doğum boy ve kiloları dahil perinatal öyküleri, ailedeki benzer olgular öğrenildi. Anne ve baba boyları bilinen tüm hastalarda hedef boy hesaplandı. Mümkün olan tüm hastaların geliş, puberte başı, puberte zirvesi, ve polikliniğimizdeki son muayene tarihleri belirlenip; bu tarihlere ait muayene, laboratuvar, görüntüleme, antropometrik ölçümleri, uygulanan tedavi ve genetik analiz sonuçları kaydedildi, eksik olan bilgiler aileler aranarak tamamlandı. Erişkin boyu ulaşmış hastalarda (son muayenesinde eski değerlendirmesine göre boy artışı olmayan, veya pubertesi tamamlanmış, vey kemik yaşı ≥ 18 yaş) erişkin boy ile hedef boyun metrik ve standart sapma skorları farkı (erişkin/son muayenedeki boySDS -hedef boy SDS) ve hastaların ne kadarının kısa boylu (≤ 2 SDS) olduğu hesaplandı, kısa boya etki edebilecek faktörler irdelendi. Yine aynı hasta grubunda pubertal sıçrama (son geliş/erişkin boy-puberte başındaki değerlendirmesindeki boy) irdelendi. Karyotipi; 46,XX olan bireylerin Prader evreleri saptanırken (84), dosyalarında evrelendirilmiş olanlar için bu evrelendirme sonucu esas alınırken, evresi belirlenmemiş olan hastalar için dosyalarındaki dış genital ile ilgili verilmiş bilgilerden faydalanıldı.

Puberte başı kızlar için meme gelişiminin Tanner evresine göre evre2 olduğu (85), erkeklerde ise testislerin 4cc ile uyumlu olduğu dönem olarak kabul edildi (86). Pubertenin indüksiyonla sağlandığı fenoptik olarak erkek, genetik olarak dişi cinsiyet ile uyumlu olan bireylerde geliş ve son muayene verileri kullanıldı. Kızlarda meme gelişiminin Tanner EvreIII, erkeklerde testis hacminin 10-15cc ile uyumlu olan tarihler puberte zirvesi olarak alındı.

Hastaların laboratuvar verilerinde sodyum (Na), potasyum(K), glukoz gibi temel biyokimyasal parametreler dışında 17 hidroksiprogesteron (17-OHP), deoksikortikosteron (DOC), aldosteron, anjiotensin, kortizol gibi adrenal bezde üretilen öncül hormonlar ve luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), estradiol (E2) ve testesteron gibi cinsiyet hormonları ile beraber kortizol, aldosteron gibi adrenal hormonları kaydedildi. Androstenedion ve 17-OHP ölçümü için radioimmunassay yöntemi kullanıldı. ACTH, PRA, aldosteron, LH, FSH, estradiol, progesteron, kortisol düzeyleri ise Siemens IMMULITE 2000 ile, immuno kemiluminesans yöntemiyle ölçüldü. Hastaların tüm batın ve skrotal ultrason (USG) sonuçları hastalığın gidişatı esnasında gelişebilecek polikistik over sendromu (PKOS) ve testiküler adrenal rest (TART) açısından irdelendi.

Hastaların glukokortikoid tedavisi değerlendirilirken; önce hidrokortizon eşdeğerliliği (prednizon için:5, metilprednizon için:4, deksametazon için:30 ile çarpılmıştır) hesaplanıp (66), sonrasında bulunan değer hastanın vücut yüzeyine bölünerek metrekaresine başına miligram cinsinden günlük hidrokortizon dozu; mineralokortikoid tedavisinde mikrogram cinsinden doz vücut yüzey alanına bölünerek hesaplandı.

Aromataz inhibitörü, antiandrojen, büyüme hormonu ve GnRH analogu tedavisi alan hastalar saptandı, gruplar kendi aralarında tedavi gereksinimleri açısından karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar klinik, laboratuvar ve genetik sonuçlarına dayanarak 21-OHE basit virilizan, tuz kaybettiren, nonklasik ve klasik 11 β -OHE olmak üzere dört gruba ayrıldı. Bu gruplardaki hastalar genetik analiz sonuçlarına göre kendi aralarında tekrar alt gruplara ayrıldı. Genetik sonuçlarına göre ayrılmış bu alt gruplar kendi aralarında, daha önce belirtildiği şekilde ergenliklerinin farklı dönemlerinde; hastalığın klinik gidişi, laboratuvar sonuçları ve eşlik eden sorunlar açısından karşılaştırıldı.

21-OHE hastaların genotipleri yine mutasyonların enzim aktivitesinde meydana getirmesi öngörülen bozulma düzeyine göre daha önce Speiser ve ark. ve Wedell ve ark. (9, 10) tarafından tanımlandığı üzere 5 alt gruba ayrıldı ve genotiplerin bu gruplardan gösterdikleri sapmanın oranına göre her genotip, grup içinde ve toplam olarak pozitif prediktif değer ("positive predictive value" PPV) hesaplandı:

Sıfır (0/ 'Null') grubu: Tahmin edilen enzim aktivitesi %0'dır, bu gruba dahil olan hastaların 21-OHE Tuz Kaybettiren grubunda olmaları beklenir.

Grup A (%0-1): Beklenen enzim aktivitesi %0-1 civarı olup, bu gruba dahil hastalarda 21-OHE'nin Tuz kaybettiren veya Basit virilizan tipin görülmesi beklenir.

Grup B (%1-2): Genellikle bu mutasyonu taşıyan hastalarda enzim aktivitesi %1-2 civarında seyreder ve 21-OHE basit virilizan alt grubuna dahil olurlar.

Grup C (%20-50): Bu hastalarda enzim aktivitesinin %20-50'si korunmuştur, genellikle 21-non klasik tipde görülür.

Grup D: Sınıflandırılmayan, veya enzim üzerine etkisi tam olarak anlaşılamamış mutasyonları taşıyan; genetik analiz sonucu ile açıklanamayacak kadar ağır bir klinik tabloyla seyrettikleri için henüz saptanamamış bir mutasyon taşıdığı düşünülen hastalar bu gruba dahildir.

3.4.1. Antropometrik ölçümlerin ve kemik yaşının değerlendirilmesi, VKİ'ye göre gruplandırma

Hastaların boy, oturma yüksekliği ölçümleri için Harpenden Stadiometresi (Holtain Ltd., Crymych, UK), kilo ölçümleri için hassasiyeti ± 0.1 kg olan elektronik tartı kullanıldı. Vücut kitle endeksi kilo (kg)/[boy (m)]² formülü kullanılarak, anne ve baba boyu ile hedef boy (kızlar için: (anne+baba boyu-13)/2 ve erkekler için: (anne+baba boyu+13)/2) hesaplandı. Doğum ağırlık ve boy SD'si (87), doğum, ilk muayene, puberte başı, puberte zirvesi, ve son muayene tarihlerine ait tüm antropometrik ölçümlerinin SDS'si (z-skoru) ulusal verilere göre (88) web tabanlı "Childmetric" programı kullanılarak (89) hesaplandı.

VKİ'ye göre SDS'si >2 olan hastalar obez, 1 ve 2 SD arası olanlar fazla kilolu, 1 ile -2 arasında olanlar normal ağırlıklı olarak gruplandı. Anne-baba boyu bilinen hastaların ortalama hedef boyları karyotipleri esas alınarak aşağıdaki formüllerle hesaplandı:

Başvuru, izlem sırasında sol el-el bileği grafisi çekilerek Greulich-Pyle atlası yardımı ile tayin edildi (90).

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Test; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Dunn's Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Multivarite değerlendirmelerde kısa boy üzerine

risk faktörlerinin etkilerinde Lojistik regresyon analizi kullanılırken; Pubertal hızlanma üzerine etki eden risk faktörlerinde Lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışma, 2016-2018 tarihlerinde, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'nde gerçekleştirilmiş olup, 145 KAH vakası değerlendirilmiştir.

KAH Vakalarının İlk Gelişteki Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Tanı Gruplarının Karşılaştırılması

Vakaların tanı gruplarına göre ilk gelişteki özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir ve Tablo 5'de ise karşılaştırma sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4. Tanı Gruplarına Göre KAH İlk Gelişteki Özelliklerin Dağılımları

İlk Geliş		Grup1 (Tuz kaybettiren)	Grup2 (Basit Virilizan)	Grup3 (Non klasik)	Grup4 (11 ROHE)
Tanı yaşı (ay)	Min-Mak (Medyan)	0-5,80 (0,06)	0-10,5 (3,18)	3,09-16,9 (7,6)	0,02-11,2 (1,8)
	Ort±Ss	0,44±1,65	3,35±2,98	8,97±3,97	2,43±2,65
Yetiştirildiği kimlik; n (%)	Erkek	26 (39,4)	18 (45,0)	3 (18,8)	14 (60,9)
	Kız	40 (60,6)	22 (55,0)	13 (81,2)	9 (39,1)
Karyotip; n (%)	XX	23 (34,8)	12 (30)	3 (18,8)	11 (47,8)
	XY	43 (65,2)	28 (70)	13 (81,2)	12 (52,2)
Doğum ağırlığı SDS (n=132)	Min-Mak (Medyan)	-2,4-3,1 (0,1)	-3,2-1,9 (-0,3)	-3,7-1,7 (-0,04)	-2,7-1,6 (0,05)
	Ort±Ss	0,26±1,08	-0,27±1,39	-0,28±1,54	-0,22±1,02
	AGA	51 (82,3)	23 (63,9)	8 (57,2)	16 (80,0)
	SGA	3 (4,8)	9 (25,0)	3 (21,4)	3 (15,0)
	LGA	8 (12,9)	4 (11,1)	3 (21,4)	1 (5,0)
Doğum Boyu SDS	Min-Mak (Medyan)	-1,1-2,8 (0,7)	-2,5-2,2 (0,3)	-2,3-1,2 (0,3)	-0,7-1,8 (0,4)
	Ort±Ss	0,71±0,97	0,12±1,19	-0,13±1,09	0,48±0,60
	n	53	26	13	12
•Başvuru nedenleri; n (%)	Kuşkulu Genitalya	38 (57,6)	21 (52,5)	0 (0)	12 (52,2)
	Tuz kaybı/genel durum bozukluğu	43 (65,2)	1 (2,5)	0 (0)	2 (8,7)
	Hiperpigmentasyon	2 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Erken ergenlik	5 (7,6)	16 (40,0)	9 (56,3)	12 (52,2)
	Adet düzensizliği /kullanma	3 (4,5)	19 (47,5)	15 (93,8)	10 (43,5)
	Aile taraması	1 (1,5)	3 (7,5)	0 (0)	1 (4,3)
	Boy kısalığı	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)
Ağırlık SDS	Min-Mak (Medyan)	-4,2-2,3 (-1,2)	-3,4-2,8 (0,4)	-3,7-6,1 (0,4)	-3,3-4,2 (2)
	Ort±Ss	-0,98±1,36	0,41±1,42	0,54±2,16	1,43±2,18
Boy SDS	Min-Mak (Medyan)	-3,3-4,1 (-0,5)	-3,9-5,3 (0,5)	-2,3-3,3 (-0,06)	-5,1-6,2 (1,5)
	Ort±Ss	-0,32±1,52	0,71±2,03	-0,02±1,38	1,77±2,40
VKİ SDS	Min-Mak (Medyan)	-6,1-2,5 (-1,2)	-4,8-2,9 (-0,1)	-2,9-4,2 (0,7)	-3,4-3,2 (0,7)
	Ort±Ss	-1,20±1,57	-0,07±1,31	0,50±1,83	0,62±1,65
	Düşük kilolu	20 (30,8)	3 (7,5)	3 (18,8)	2 (8,7)
	Normal	35 (53,8)	30 (75)	7 (43,8)	11 (47,8)
	Fazla kilolu	3 (4,6)	3 (7,5)	2 (12,5)	5 (21,7)

	Obez	3 (4,6)	4 (10)	4 (25)	5 (21,7)
Oturma yüksekliği	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	30-82,4 (40,5)	29,5-83,8 (59,4)	49,8-87,5 (66)	30,5-81,8 (58,1)
	<i>Ort±Ss</i>	47,63±16,16	58,70±14,98	69,83±12,79	58,93±15,09
	<i>n</i>	24	25	9	13
Oturma yüksekliği/boy oranı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,5-0,7 (0,6)	0,5-0,8 (0,6)	0,5-0,6 (0,5)	0,4-0,7 (0,6)
	<i>Ort±Ss</i>	0,63±0,05	0,59±0,06	0,54±0,02	0,59±0,07
	<i>n</i>	24	25	9	13
Prader evresi; n (%) (n=96)	Evre I	0 (0)	2 (7,1)	13 (100)	0 (0)
	Evre II	1 (2,3)	3 (10,7)	0 (0)	0 (0)
	Evre III	16 (37,2)	7 (25,0)	0 (0)	6 (50,0)
	Evre IV	20 (46,5)	9 (32,1)	0 (0)	4 (33,3)
	Evre V	5 (11,6)	5 (17,9)	0 (0)	2 (16,7)
	Ameliyath	1 (2,3)	2 (7,1)	0 (0)	0 (0)
Puberte (Tanner) evresi; n (%) (n=134)	Evre I	60 (96,8)	29 (82,9)	11 (68,8)	19 (90,4)
	Evre II	1 (1,6)	2 (5,7)	0 (0)	1 (4,8)
	Evre III	0 (0)	2 (5,7)	0 (0)	1 (4,8)
	Evre IV	1 (1,6)	1 (2,9)	4 (25,0)	0 (0)
	Evre V	0 (0)	1 (2,9)	1 (6,2)	0 (0)
Kemik yaşı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,2-14 (8,9)	3,5-17 (8,2)	5-18 (8,8)	2,7-14 (12)
	<i>Ort±Ss</i>	7,51±4,71	9,58±4,28	10,76±5,11	9,19±4,81
	<i>n</i>	10	26	11	9
Kemik yaşı/kronolojik yaş	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,7-3,4 (1,2)	1,1-3,4 (1,8)	0,8-1,6 (1,3)	1,6-3,7 (2,3)
	<i>Ort±Ss</i>	1,52±0,88	1,84±0,51	1,25±0,20	2,41±0,67
	<i>n</i>	10	26	11	9
Akraba evliliği; n (%)		31 (47,0)	18 (45,0)	4 (25,0)	16 (69,6)
Ailede benzer vaka; n (%)		17 (25,8)	19 (47,5)	5 (31,3)	13 (56,5)
Anne boy (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	147,1-170 (158,2)	148,1-166,8 (154,9)	149-173 (157)	144,5-172 (157,4)
	<i>Ort±Ss</i>	157,98±5,25	155,81±5,13	157,04±6,04	157,57±7,86
	<i>n</i>	63	40	16	22
Anne boy SDS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-2,5-1,1 (-0,8)	-2,3-0,6 (-1,3)	-2,2-1,5 (-0,9)	-2,9-1,4 (-0,9)
	<i>Ort±Ss</i>	-0,79±0,80	-1,12±0,78	-0,93±0,92	-0,86±1,20
	<i>n</i>	63	40	16	22
Baba boy (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	152,2-189 (171)	153,3-180 (169)	156-182 (164,3)	158-176,4 (170)
	<i>Ort±Ss</i>	171,04±7,12	169,75±5,72	166,26±7,46	169,1±5,29
	<i>n</i>	62	37	14	21
Baba boy SDS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-3,3-1,7 (-0,9)	-3,2-0,5 (-1)	-2,8-0,8 (-1,7)	-2,5-0 (-0,9)
	<i>Ort±Ss</i>	-0,75±0,98	-0,93±0,78	-1,41±1,02	-1,03±0,72
	<i>n</i>	62	37	14	21
Hedef Boy(cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	144,2-183 (162,1)	144,6-178,7 (156,5)	147,9-171 (156,4)	145,9-177,3 (163,4)
	<i>Ort±Ss</i>	162,83±8,87	159,73±9,26	157,32±6,26	162,83±8,82
	<i>n</i>	62	37	14	21
Hedef boy SDS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-2,9-1,1 (-0,8)	-2,8-0,3 (-1)	-2,3-0 (-1,4)	-2,7-0,7 (-1)
	<i>Ort±Ss</i>	-0,78±0,77	-1,06±0,74	-1,29±0,70	-0,95±0,90
	<i>n</i>	62	37	14	21

•Birden çok seçim yapılmıştır.

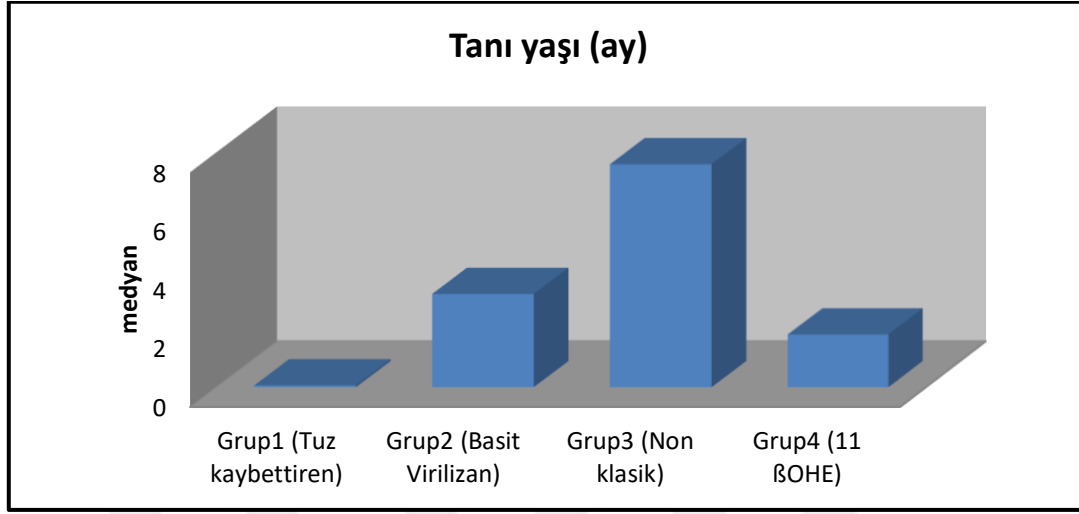
Tablo 5. Tanı Gruplarına Göre KAH İlk Gelişteki Özelliklerin Değerlendirmesi

İlk Geliş	Grup1- Grup2 <i>p</i>	Grup1- Grup3 <i>p</i>	Grup1- Grup4 <i>p</i>	Grup2- Grup3 <i>p</i>	Grup2- Grup4 <i>p</i>	Grup3- Grup4 <i>p</i>	Tüm gruplar <i>p</i>
Tanı yaşı (ay)	^b 0,001**	^b 0,001**	^b 0,041*	^b 0,001**	^b 0,600	^b 0,001**	^a 0,001**
Yetiştirildiği kimlik	^c 0,570	^c 0,121	^c 0,075	^c 0,067	^c 0,225	^c 0,009**	^c 0,045*
Karyotip	^c 0,607	^c 0,214	^c 0,270	^c 0,513	^c 0,157	^c 0,063	^c 0,269
Doğum ağırlığı SDS	^b 0,235	^b 0,837	^b 0,755	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,118
Doğum ağırlığı düzeyi	^d 0,019*	^d 0,054	^d 0,254	^d 0,601	^d 0,605	^d 0,273	^d 0,048*
Doğum Boyu SDS	^b 0,105	^b 0,048*	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 0,820	^a 0,019*
Başvuru nedenleri							
Kuşkulu Genitalya	^c 0,610	^c 0,001**	^c 0,653	^c 0,001**	^c 0,980	^c 0,001**	^c 0,001**
Tuz kaybı/genel durum bozukluğu	^c 0,001**	^c 0,001**	^c 0,001**	^c 1,000	^c 0,548	^c 0,503	^c 0,001**
Hiperpigmentasyon	^e 0,526	^e 1,000	^e 1,000	-	-	-	^d 0,749
Erken ergenlik	^c 0,001**	^e 0,001**	^e 0,001**	^c 0,269	^c 0,349	^c 0,802	^d 0,001**
Adet düzensizliği /kıllanma	^c 0,001**	^e 0,001**	^e 0,001**	^c 0,001**	^c 0,758	^c 0,001**	^c 0,001**
Aile taraması	^e 0,150	^e 1,000	^e 0,452	^e 0,550	^e 1,000	^e 1,000	^d 0,340
Boy kısalığı	-	^e 0,195	-	^c 0,286	-	^e 0,410	^d 0,115
Ağırlık SDS	^b 0,001**	^b 0,065	^b 0,001**	^b 0,996	^b 0,206	^b 0,594	^a 0,001**
Boy SDS	^B 0,031*	^b 1,000	^b 0,001**	^b 1,000	^b 0,168	^b 0,018*	^a 0,001**
VKİ SDS	^b 0,002**	^b 0,001**	^b 0,001**	^b 1,000	^b 0,536	^b 1,000	^a 0,001**
Oturma yüksekliği	^b 0,078	^b 0,002**	^b 0,205	^b 0,381	^b 1,000	^b 0,614	^a 0,002**
Oturma yüksekliği/boy oranı	^b 0,101	^b 0,001**	^b 0,168	^b 0,183	^b 1,000	^b 0,445	^a 0,001**
Prader evresi	^g 1,000	^g 0,001**	^g 1,000	^g 0,001**	^g 1,000	^g 0,001**	^f 0,001**
Puberte (Tanner) evresi	^g 0,243	^g 0,005**	^g 1,000	^g 0,580	^g 1,000	^g 0,142	^f 0,006**
Kemik yaşı	^b 1,000	^b 0,675	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,447
Kemik yaşı/kronolojik yaş	^b 0,702	^b 0,779	^b 0,095	^b 0,001**	^b 0,146	^b 0,003**	^a 0,001**
Akraba evliliği	^c 0,844	^c 0,111	^c 0,062	^c 0,166	^c 0,060	^c 0,006**	^c 0,047*
Ailede benzer vaka	^c 0,022*	^c 0,755	^c 0,007**	^c 0,267	^c 0,490	^c 0,119	^c 0,024*
Anne boy (cm)	^b 0,392	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,317
Anne boy SDS	^b 0,396	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,321
Baba boy (cm)	^b 1,000	^b 0,088	^b 1,000	^b 0,547	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,093
Baba boy SDS	^b 1,000	^b 0,088	^b 1,000	^b 0,540	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,090
Hedef Boy(cm)	^b 0,540	^b 0,210	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 0,420	^a 0,090
Hedef boy SDS	^b 0,520	^b 0,167	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,101

^aOneway ANOVA Testi^bBonferroni Testi^cPearson Chi-Square Testi^dFisher Freeman Halton Testi^eFisher's Exact Testi^fKruskall Wallis Testi^gDunn's Testi**p*<0,05***p*<0,01**Tanı Gruplarına Göre KAH İlk Gelişteki Özelliklerin Değerlendirmesi**

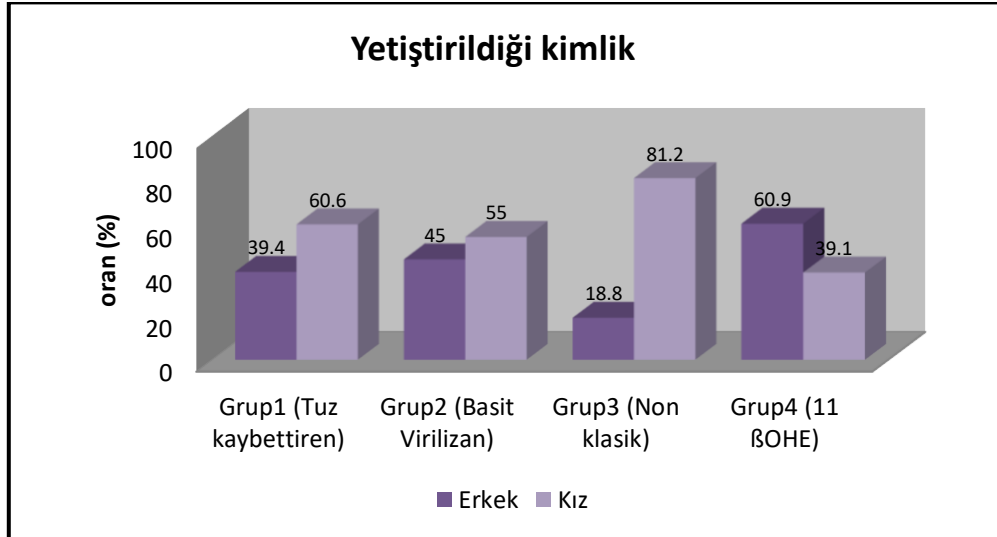
Olguların *tanı yaşları* gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (*p*=0,001; *p*<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni testi sonuçlarına göre Grup 1'in tanı yaşı Grup 2, 3 ve 4'den anlamlı düzeyde düşük

olarak saptanırken (*sırasıyla* $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,041$); Grup 3'ün tanı yaşı Grup 2 ve grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$; $p=0,001$). Grup 2 ile grup 4 arasında tanı yaşı bakımından anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Grafik 1).



Grafik 1. Gruplara göre tanı yaşlarının dağılımı

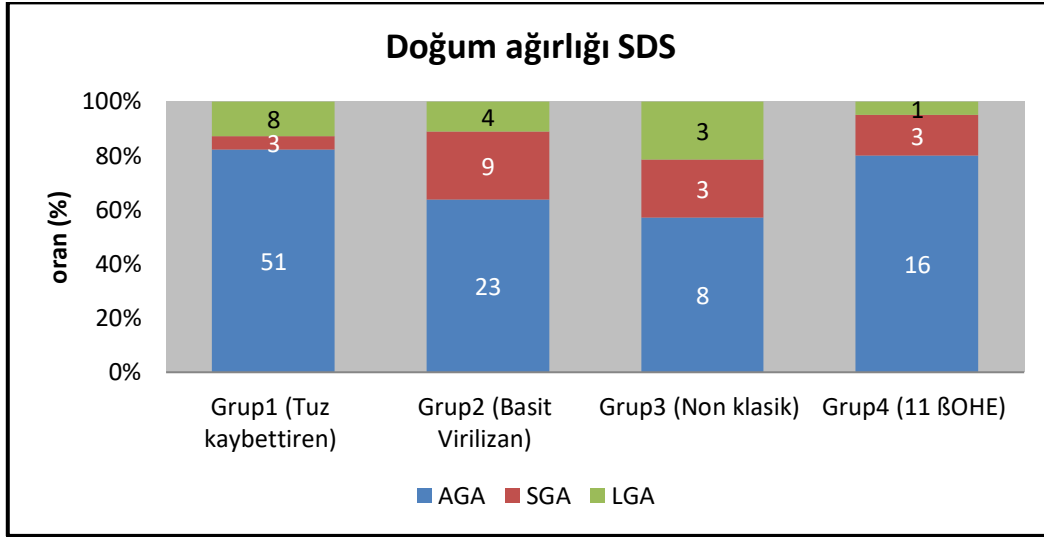
Yetiştirildiği kimlik yani cinsiyetleri açısından gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Anlamlılık Grup 3 ile Grup 4 arasında saptanmış olup; grup 3'de kız, grup 4'de erkek oranı yüksektir ($p=0,009$; $p<0,01$). Diğer grupların yetiştirildiği cinsiyet kimlikleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 2).



Grafik 2. Gruplara göre yetiştirildiği kimliklerin dağılımı

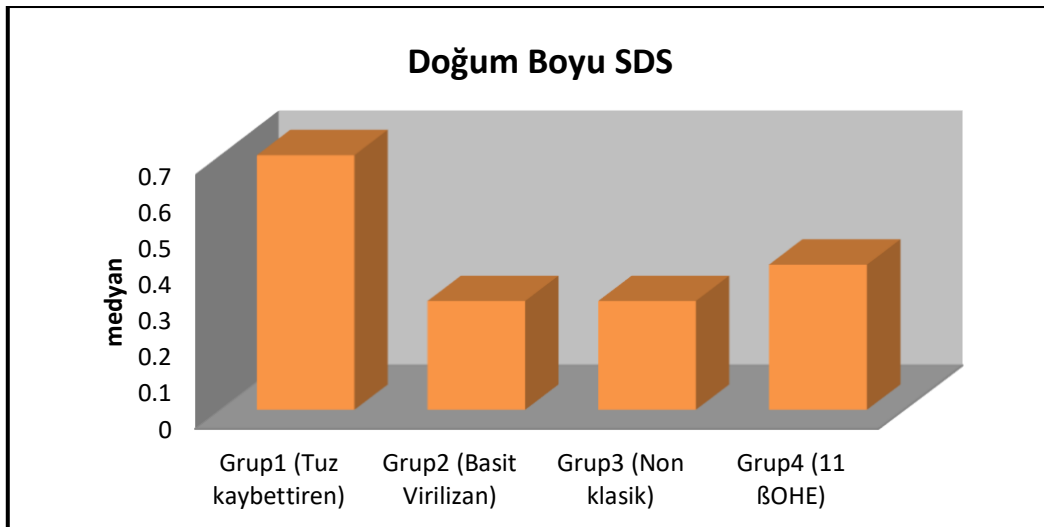
Olguların gruplara göre **karyotip** dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olguların gruplara göre **doğum ağırlığı SDS** düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Doğum ağırlıklarını AGA, SGA ve LGA olarak değerlendirdiğimizde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,048$; $p<0,05$); anlamlılığın Grup 1’de AGA, grup 2’de ise SGA yüksek oranda saptanmasından kaynaklandığı ($p=0,019$); diğer grupların dağılımları arasında anlamlılık bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Grafik 3).



Grafik 3. Gruplara göre doğum ağırlığı SDS dağılımı

Doğum boyu SDS düzeyleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,019$; $p<0,05$); Grup 1’in düzeyleri Grup 3’den anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,048$). Diğer grupların doğum boyu SDS düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 4).

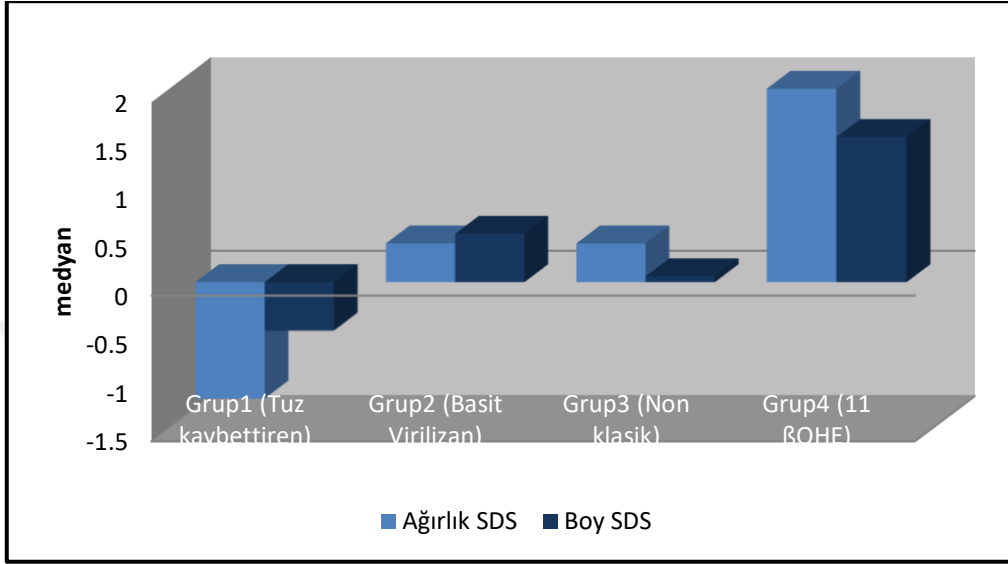


Grafik 4. Gruplara göre doğum boyu SDS dağılımı

Başvuru nedenlerinden kuşkulu genitalya; gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 3'ün kuşkulu genitalya oranı Grup 1, Grup 2 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla*; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$). Grup 1, Grup 2 ve Grup 4 arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). **Tuz kaybı/genel durum bozukluğu** şikayetiyle başvuran hastaların oranları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1' de genel durum bozukluğu, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır (*sırasıyla*; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). **Hiperpigmentasyon** sadece Grup 1'de iki olguda görülmüş olup, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). **Erken ergenlik** oranları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$); Grup 1'de erken ergenlik oranı, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır (*sırasıyla*; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). **Adet düzensizliği/kıllanma** şikayetiyle başvuran hastaların oranları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$); Grup 1'de adet düzensizliği/kıllanma şikayeti oranı, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük oranda saptanmıştır (*sırasıyla*; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$); Adet düzensizliği/kıllanma şikayetiyle başvuran olguların oranında Grup 3'de Grup 2 ve Grup 4'e göre anlamlı yükseklik saptanmıştır (*sırasıyla*; $p=0,001$; $p=0,001$). 2. ve 4. Grup arasında ise anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p=0,758$). **Aile taraması esnasında saptanıp tarafımıza yönlendirilen ve boy kısalığı** şikayetiyle tarafımıza başvuran olguların sayısının yetersiz olması sebebiyle bir çok grup arasında karşılaştırma yapılamaz iken, karşılaştırılabilen gruplar arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

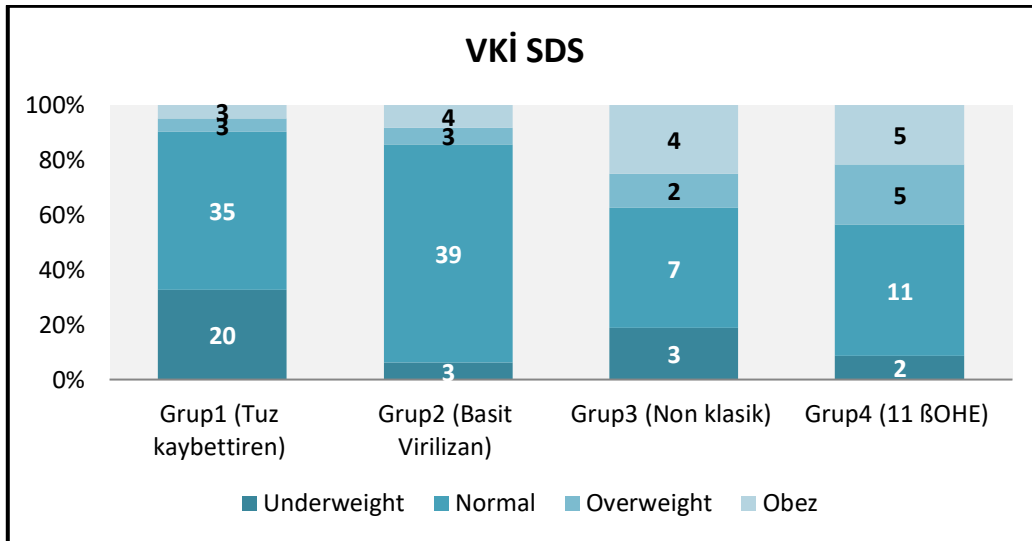
Ağırlık SDS ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1 ağırlık SDS ölçümleri, Grup 2'den ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla*; $p=0,001$; $p=0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 5).

Boy SDS ölçümleri de gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1 boy SDS ölçümleri, Grup 2 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,031$; $p=0,001$). Grup 3'ün boy SDS ölçümleri de Grup 4'den anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,001$; $p<0,01$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 5).



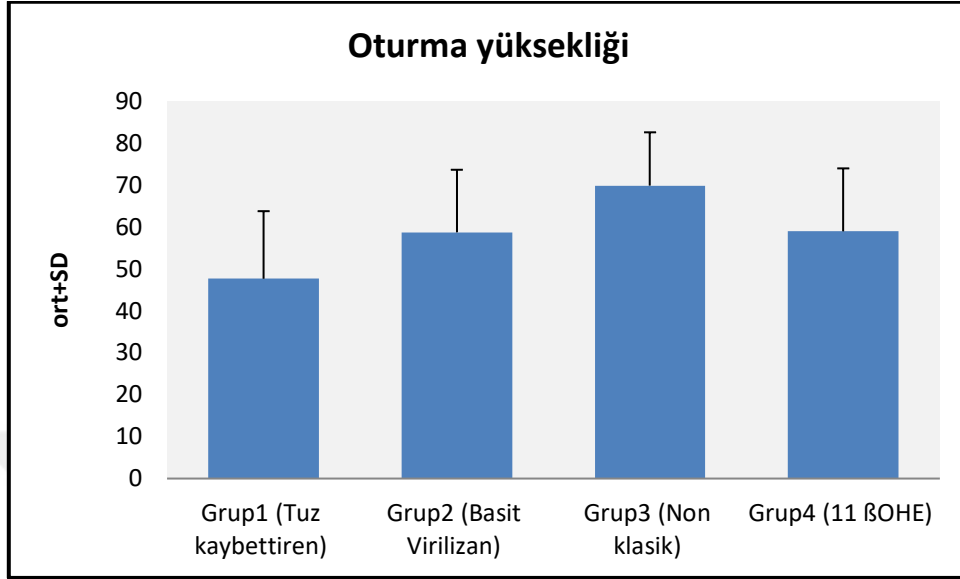
Grafik 5. Gruplara göre ağırlık ve boy SDS dağılımı

VKI SDS ölçümleri yine gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1'in VKI SDS ölçümleri, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 6).



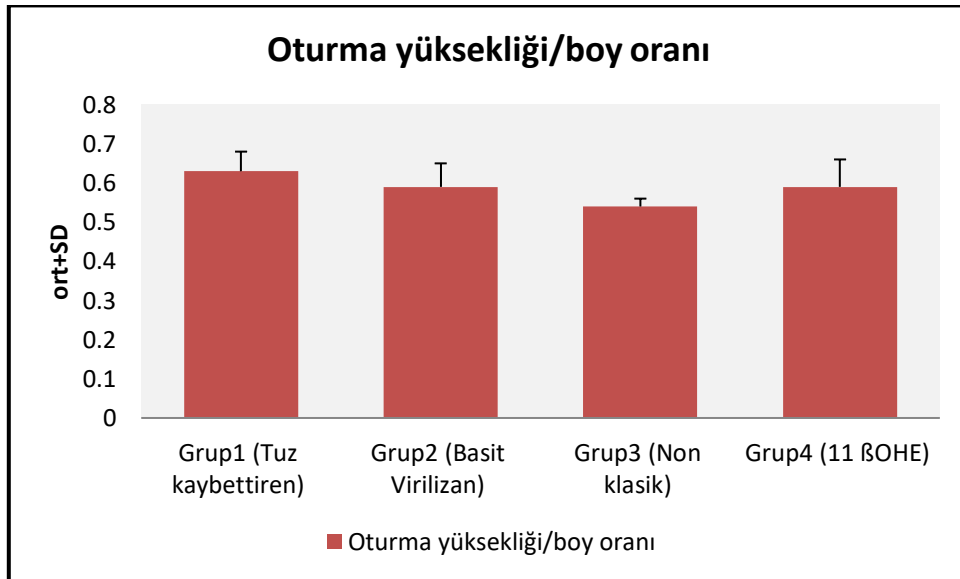
Grafik 6. Gruplara göre VKI SDS dağılımı

Oturma yükseklikleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,002$; $p<0,01$). Grup 1'in oturma yüksekliği, Grup 3'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p=0,002$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 7).



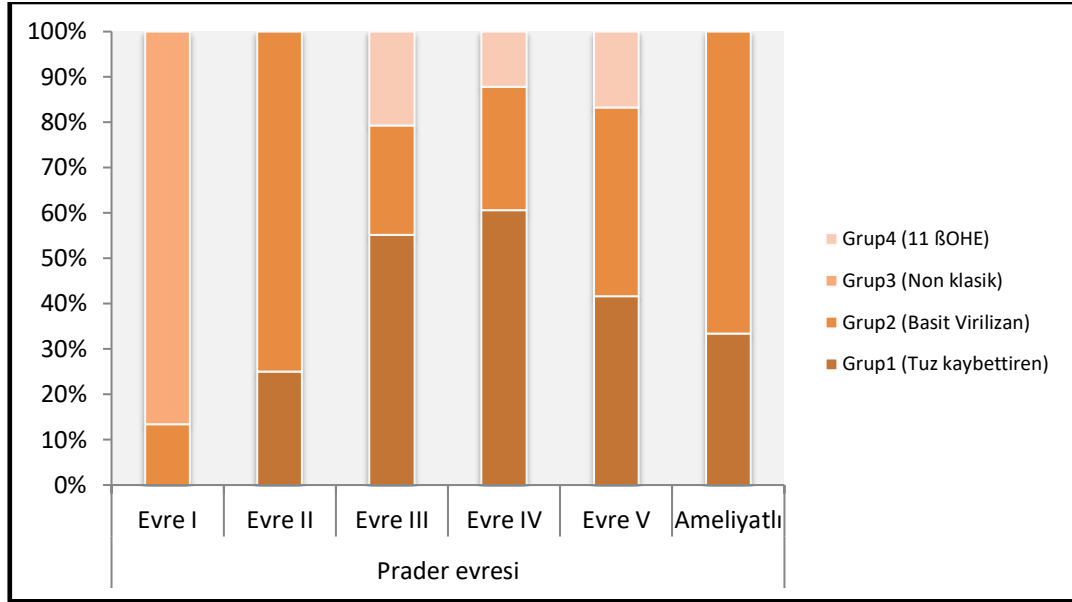
Grafik 7. Gruplara göre oturma yükseklikleri dağılımı

Oturma yüksekliği/boy oranı gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1'in oturma yüksekliği/boy oranı Grup 3'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 8).



Grafik 8. Gruplara göre oturma yüksekliği/boy oranı dağılımı

Prader evreleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 3'ün prader evreleri, Grup 1, Grup 2 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanırken (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 9).

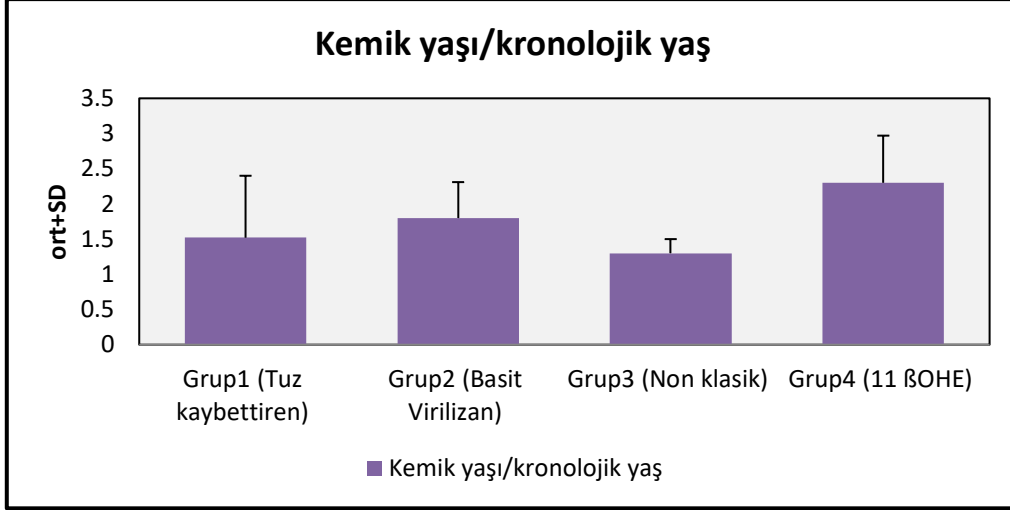


Grafik 9. Gruplara göre prader evreleri dağılımı

Başvuru anındaki Puberte evreleri de gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,006$; $p<0,01$). Grup 1'in puberte evreleri, Grup 3'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p=0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olguların gruplara göre **kemik yaşı ölçümleri** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

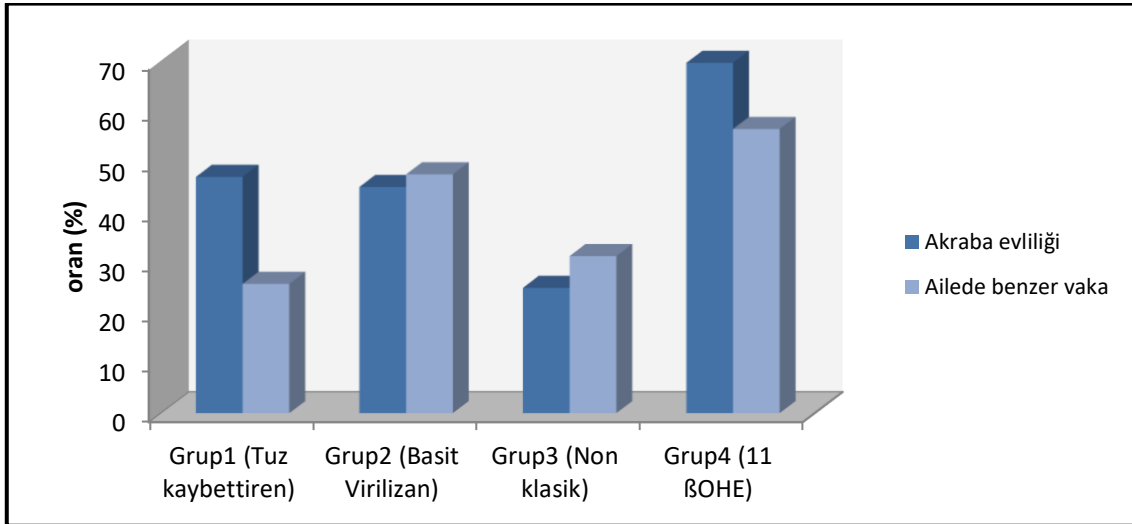
Kemik/kronolojik yaş oranı gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 3'ün kemik/kronolojik yaş oranı Grup 2 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,003$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 10).



Grafik 10.Gruplara göre kemik/kronolojik yaşı dağılımı

Akraba evliliği oranları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,047$; $p<0,05$). Grup 3' n akraba evliliği oranı Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük oranda saptanmıştır ($p=0,006$). Diğ r gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 11).

Ailede benzer vaka oranları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,024$; $p<0,05$). Grup 1'in ailede benzer vaka oranı Grup 2 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük oranda saptanmıştır ($p=0,022$; $p=0,007$). Diğ r gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 11).



Grafik 11.Gruplara göre akraba evliliği ve ailede benzer vaka görülme oranları dağılımı

Anne boy, anne boy SDS, baba boy; baba boy SDS, hedef boy ve hedef boy SDS ölçümlerinde; gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

KAH Puberte Başı Özelliklerin Dağılımları

Hastaların verileri Tablo 6 ve 7’de özetlenmiştir.

Tablo 6. Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Başı Özelliklerin Dağılımları

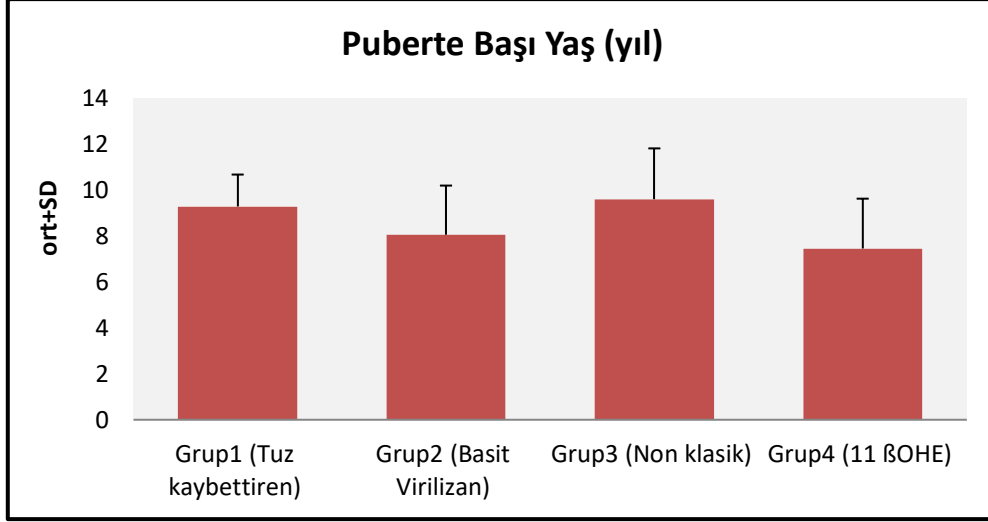
Puberte Başı		Grup1 (Tuz kaybettiren)	Grup2 (Basit Virilizan)	Grup3 (Non klasik)	Grup4 (11 β OHE)
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5-11,4 (9,2)	4,6-11,7 (8,5)	4,9-11,9 (10,2)	2,8-10,3 (7,7)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	9,29 $\pm$ 1,39	8,06 $\pm$ 2,14	9,61 $\pm$ 2,21	7,46 $\pm$ 2,17
	<i>n</i>	37	25	8	18
Kız	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4,97-11,18 (9,1)	4,64-11,69 (8,6)	4,87-11,89 (10,1)	3,33-9,52 (7,46)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	9,02 $\pm$ 1,46	8,32 $\pm$ 1,99	9,37 $\pm$ 2,27	7,34 $\pm$ 1,86
	<i>n</i>	24	16	7	8
Erkek	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	8,07-11,42 (9,93)	4,62-10,83 (7,63)	11,24-11,24(11,24)	2,77-10,33 (7,96)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	9,79 $\pm$ 1,14	7,6 $\pm$ 2,43	11,24	7,55 $\pm$ 2,48
	<i>n</i>	13	9	1	10
Ağırlık SDS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-0,5-3,7 (1,3)	-1,8-3,5 (1,1)	-1,7-4,6 (0,5)	-0,5-3,9 (0,8)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	1,43 $\pm$ 1,02	1,11 $\pm$ 1,29	0,83 $\pm$ 1,83	1,30 $\pm$ 1,42
	<i>n</i>	37	24	8	18
Boy SDS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-1,8-3,2 (0,6)	-2,2-5,3 (1,5)	-1,2-2,9 (-0,3)	-0,5-6,3 (1,4)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	0,57 $\pm$ 1,25	1,12 $\pm$ 2,04	0,24 $\pm$ 1,38	1,95 $\pm$ 1,97
	<i>n</i>	37	25	8	18
VKİ SDS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-0,3-3 (1,4)	-0,9-3 (0,5)	-1,7-3,6 (0,9)	-1,9-1,9 (0,5)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	1,42 $\pm$ 0,87	0,62 $\pm$ 0,95	0,82 $\pm$ 1,61	0,45 $\pm$ 1,01
	<i>n</i>	37	25	8	18
	Normal	11(29,7)	19(76,0)	4(50,0)	12(66,7)
	Fazla kilolu	18(48,6)	4(16,0)	3(37,5)	6 (33,3)
	Obez	8(21,6)	2(8,0)	1(12,5)	0
Oturma yüksekliği	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	65,9-81,9 (75)	60,1-84,7 (71)	67,8-82,1 (71)	66-83,8 (77,1)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	74,74 $\pm$ 4,15	72,60 $\pm$ 5,57	72,10 $\pm$ 4,68	75,89 $\pm$ 6,000
	<i>n</i>	31	21	7	13
Oturma yüksekliği/boy oranı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,5-0,6 (0,5)	0,5-0,6 (0,5)	0,5-0,6 (0,5)	0,5-0,6 (0,6)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	0,54 $\pm$ 0,02	0,54 $\pm$ 0,02	0,54 $\pm$ 0,01	0,56 $\pm$ 0,03
	<i>n</i>	31	21	7	13
Kemik yaşı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	7,8-14 (11,3)	8,8-14 (11)	7,8-13 (10,5)	7,8-16 (11,3)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	11,33 $\pm$ 1,59	11,32 $\pm$ 1,39	10,85 $\pm$ 1,73	11,60 $\pm$ 2,23
	<i>n</i>	26	20	8	12
Kemik yaşı/kronoloji k yaşı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,9-1,5 (1,3)	0,9-2,4 (1,3)	0,9-1,6 (1,1)	0,9-1,8 (1,4)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	1,22 $\pm$ 0,17	1,44 $\pm$ 0,48	1,16 $\pm$ 0,20	1,37 $\pm$ 0,27
	<i>n</i>	26	20	8	12

Tablo 7. Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Başı Özelliklerin Değerlendirmesi

Puberte Başı	Grup1- Grup2 ^b p	Grup1- Grup3 ^b p	Grup1- Grup4 ^b p	Grup2- Grup3 ^b p	Grup2- Grup4 ^b p	Grup3- Grup4 ^b p	Tüm gruplar ^a p
Yaş (yıl) Toplam	0,080	1,000	0,006**	0,272	1,000	0,048*	0,002**
Kız	0,235	0,299	0,015*	0,192	0,188	0,028*	0,047*
Erkek	0,035*	0,172	0,011*	0,117	1,0	0,114	0,019*
Ağırlık SDS	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,586
Boy SDS	1,000	1,000	0,031*	1,000	0,664	0,109	0,023*
VKİ SDS	0,016**	0,763	0,007**	1,000	1,000	1,000	0,003**
Oturma yüksekliği	0,808	1,000	1,000	1,000	0,396	0,662	0,169
Oturma yüksekliği/boy oranı	1,000	1,000	0,047*	1,000	0,168	0,084	0,033*
Kemik yaşı	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,816
Kemik yaşı/kronolojik yaş	0,244	0,905	0,299	0,182	0,961	0,239	0,092

^aOneway ANOVA Testi^bBonferroni Testi* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Olguların *puberte başı yaşları* gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.002$; $p<0,01$). Grup 4'ün puberte başlama yaşı Grup 1 ve 3'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanırken (*sırasıyla* $p=0,006$; $p=0,048$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Kızlarda tüm gruplar karşılaştırıldığında puberte başlama yaşı sınırda anlamlı idi ($p=0,047$). Grup 4'ün puberte başlama yaşı Grup 1 ve 3'den anlamlı olarak erkendi (*sırasıyla* $p=0,015$; $p=0,028$). Erkeklerde tüm gruplar karşılaştırıldığında puberte başlama yaşı anlamlı olarak farklı idi ($p=0,019$). Grup 1'in puberte başlama yaşı Grup 2 ve 4'den anlamlı olarak geç idi (*sırasıyla* $p=0,035$; $p=0,011$) (Grafik 12).

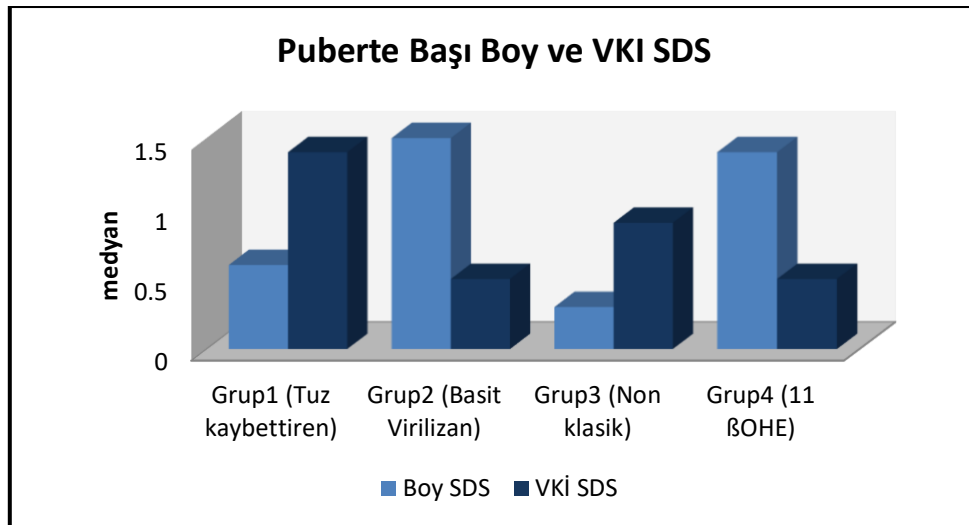


Grafik 12.Gruplara göre puberte başı yaş dağılımı

Puberte başı ağırlık SDS ölçümlerinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olguların *Puberte başı Boy SDS ölçümleri* gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,023$; $p<0,05$). Grup 4'ün boy SDS ölçümü Grup 1'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,031$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Grafik 13).

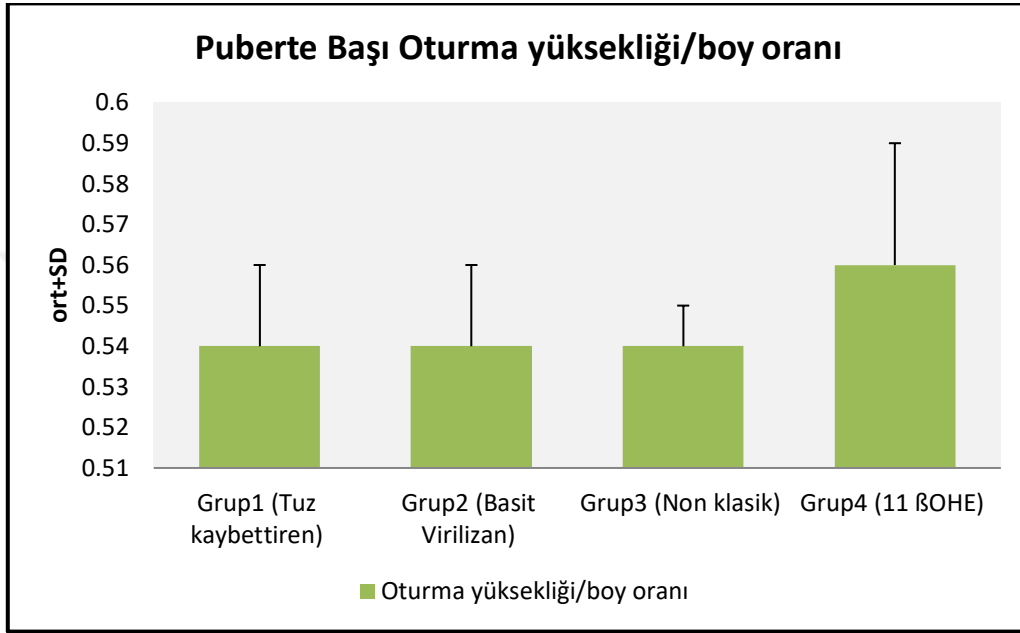
Olguların *Puberte başı VKI SDS ölçümleri de* gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,003$; $p<0,01$). Grup 1'in boy SDS ölçümü Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,031$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Grafik 13).



Grafik 13.Gruplara göre puberte başı boy ve VKI SDS dağılımı

Puberte başı oturma yüksekliği ölçümlerinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Puberte başı oturma yüksekliği/boy oranı gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,033$; $p<0,05$). Grup 1'in oturma yüksekliği/boy oranı Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p=0,047$). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 14).



Grafik 14. Gruplara göre puberte başı oturma yüksekliği/boy oranları dağılımı

Puberte başı kemik yaşı ve kemik/kronolojik yaş ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

KAH Puberte Zirvesi Özellikleri

KAH puberte zirvesi özellikleri ve karşılaştırmalar Tablo 8 ve 9'da özetlenmiştir.

Tablo 8. Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Zirvesi Özellikleri

Puberte Zirvesi		Grup1 (Tuz kaybettiren)	Grup2 (Basit Virilizan)	Grup3 (Non klasik)	Grup4 (11 BOHE)
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	9,2-15,9 (12,3)	7,4-14,1 (11)	5,4-12,7 (11,1)	6,3-14,7 (11,7)
	Ort±Ss	12,34±1,86	11,18±1,61	10,71±2,14	11,08±2,53
	n	32	23	9	13
Ağırlık SDS	Min-Mak (Medyan)	-1,5-3,8 (1,2)	-3,1-4,3 (0,7)	-2,1-4,7 (0,8)	-1,3-3,2 (0,4)
	Ort±Ss	1,19±1,16	0,71±1,50	0,83±1,81	0,49±1,23
	n	32	23	9	13
Boy SDS	Min-Mak (Medyan)	-3,1-1,7 (-0,3)	-3,4-5,9 (0,7)	-1,3-3,4 (-0,1)	-1,8-5,5 (0,6)
	Ort±Ss	-0,37±1,15	0,43±2,11	0,22±1,48	0,92±1,97
	n	32	23	9	13
VKİ SDS	Min-Mak (Medyan)	-1,1-3,6 (1,7)	-2,1-3,8 (0,5)	-2,2-3,5 (1,2)	-1,8-1,4 (0,2)
	Ort±Ss	1,54±1,10	0,62±1,27	0,83±1,65	0,17±0,83
	n	32	23	9	13
	Düşük kilolu	0	1(4,3)	1(11,1)	0
	Normal	11(34,4)	16(69,6)	3(33,3)	11(84,6)
	Fazla kilolu	10(31,3)	3(13,0)	4(44,4)	2 (15,4)
	Obez	11(34,4)	3(13,0)	1(11,1)	0
Oturma yüksekliği	Min-Mak (Medyan)	73-85,1 (79,4)	73,1-88,3 (82)	69,9-84 (73,7)	77,1-85,7 (83)
	Ort±Ss	78,86±3,43	80,95±4,75	75,49±5,10	82,71±2,74
	n	20	17	8	8
Oturma yüksekliği/boy oranı	Min-Mak (Medyan)	0,5-0,6 (0,5)	0,5-0,6 (0,5)	0,5-0,5 (0,5)	0,5-0,6 (0,5)
	Ort±Ss	0,53±0,02	0,54±0,02	0,53±0,01	0,55±0,03
	n	20	17	8	8
Kemik yaşı	Min-Mak (Medyan)	11-18 (13,5)	10-17 (13,3)	8,8-18 (12)	12,5-16 (13,6)
	Ort±Ss	13,45±1,37	13,68±1,81	12,33±2,99	13,91±1,24
	n	22	14	7	8
Kemik yaşı/kronolojik yaş	Min-Mak (Medyan)	0,9-1,3 (1,2)	1-2 (1,2)	0,9-1,6 (1,1)	1-1,3 (1,1)
	Ort±Ss	1,13±0,14	1,26±0,28	1,19±0,25	1,14±0,09
	n	22	14	7	8

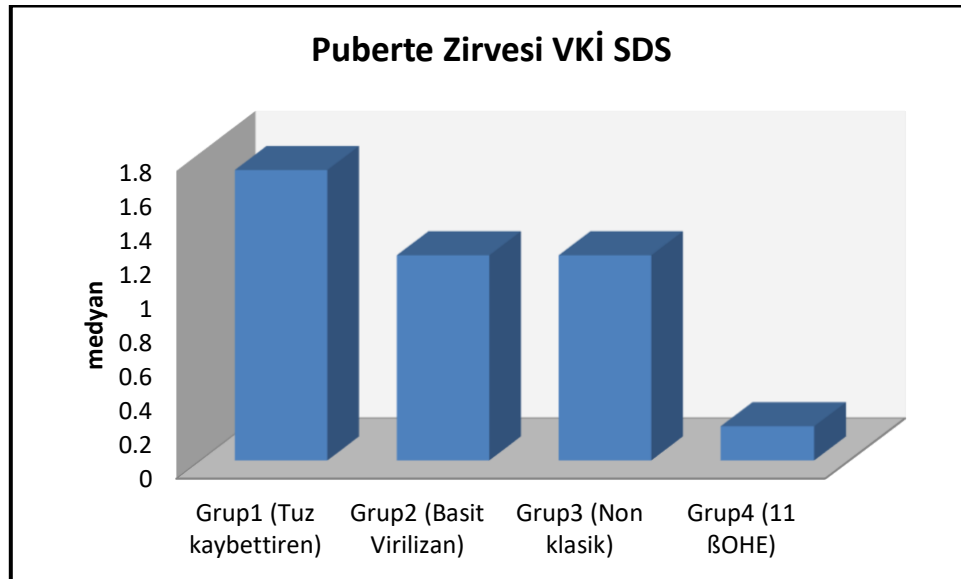
Tablo 9. Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Zirvesi Özelliklerin Değerlendirmesi

Puberte Zirvesi	Grup1- Grup2 ^b p	Grup1- Grup3 ^b p	Grup1- Grup4 ^b p	Grup2- Grup3 ^b p	Grup2- Grup4 ^b p	Grup3- Grup4 ^b p	Tüm gruplar ^a p
Yaş (yıl)	0,196	0,179	0,320	1,000	1,000	1,000	0,063
Ağırlık SDS	1,000	1,000	0,737	1,000	1,000	1,000	0,381
Boy SDS	0,496	1,000	0,129	1,000	1,000	1,000	0,098
VKİ SDS	0,037*	0,718	0,005**	1,000	1,000	1,000	0,003**
Oturma yüksekliği	0,757	0,327	0,171	0,018*	1,000	0,005**	0,004**
Oturma yüksekliği/boy oranı	1,000	1,000	0,271	1,000	1,000	0,542	0,209
Kemik yaşı	1,000	0,899	1,000	0,638	1,000	0,550	0,324
Kemik yaşı/kronolojik yaş	0,402	0,942	0,998	0,925	0,469	0,963	0,475

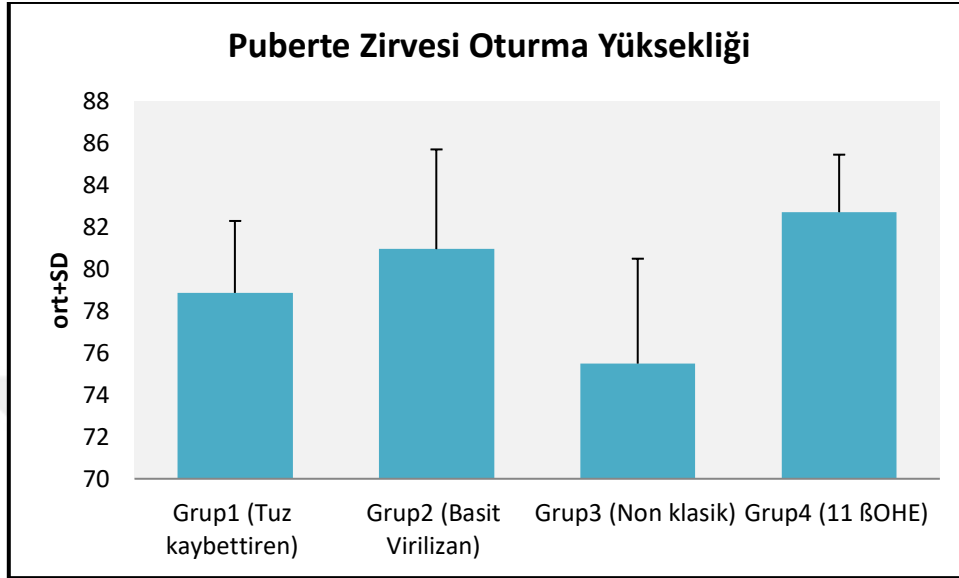
^aOneway ANOVA Testi^bBonferroni Testi* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Puberte zirvesinde yaş, ağırlık SDS ve boy SDS ölçümlerinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Olguların **Puberte zirvesi VKİ SDS ölçümleri** ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p = 0,003$; $p < 0,01$). Grup 1'in boy SDS ölçümü Grup 2'den ve Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,037$; $p = 0,005$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$) (Grafik 15).

**Grafik 15.** Gruplara göre puberte zirvesi VKİ SDS dağılımı

Puberte zirvesi oturma yüksekliği ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,004$; $p<0,01$). Grup 3'ün oturma yüksekliği ölçümü Grup 2'den ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla $p=0,018$; $p=0,005$); diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Grafik 16).



Grafik 16. Gruplara göre puberte zirvesi oturma yüksekliği dağılımı

Puberte zirvesi oturma yüksekliği/boy oranı; kemik yaşı ve kemik/kronolojik yaş ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

KAH Son Gelişteki Özellikleri

KAH son gelişteki özellikleri ve karşılaştırmalar Tablo 10 ve 11’de özetlenmiştir.

Tablo 10. Tanı Gruplarına Göre KAH Son Gelişteki Özelliklerin Dağılımları

Son Geliş		Grup1 (Tuz kaybetti)	Grup2 (Basit Virilizan)	Grup3 (Non klasik)	Grup4 (11 BOHE)
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	0,3-25 (12,4)	2,4-23,5 (17,7)	7,1-20,2 (16,1)	5,2-25,5 (18,3)
	Ort±Ss	12,75±6,69	15,82±5,19	14,67±4,23	16,99±5,84
Ağırlık SDS	Min-Mak (Medyan)	-2-4,2 (0,4)	-3,8-5,7 (0,3)	-3,1-4,6 (0,6)	-3,2-2,2 (-0,8)
	Ort±Ss	0,66±1,58	0,25±1,80	0,75±2,02	-0,80±1,38
	n	65	39	16	20
Boy SDS	Min-Mak (Medyan)	-3,2-2,5 (-1)	-4,3-4,5 (-1,4)	-2,4-4,3 (-0,7)	-5,-3,4 (-1,3)
	Ort±Ss	-0,76±1,36	-1,21±1,97	-0,39±1,79	-1,29±1,90
	n	64	39	16	21
VKİ SDS (n=139)	Min-Mak (Medyan)	-1,5-4,2 (1)	-3-4,5 (1,1)	-3,5-4 (0,9)	-2,4-2,1 (0,3)
	Ort±Ss	1,14±1,41	1,05±1,41	0,90±1,86	-0,10±1,30
	Düşük kilolu	0 (0)	1 (2,6)	1 (6,3)	3 (15,0)
	Normal	32 (50,0)	17 (43,6)	7 (43,7)	13 (65,0)
	Fazla kilolu	11 (17,2)	8 (20,5)	3 (18,8)	3 (15,0)
	Obez	21 (32,8)	13 (33,3)	5 (31,2)	1 (5,0)
Oturma yüksekliği	Min-Mak (Medyan)	39,3-91,3 (80,1)	53-91,7 (81,2)	62-85,6 (78,9)	60,4-93,5 (82,5)
	Ort±Ss	74,95±12,75	79,43±8,62	77,93±7,85	80,81±8,29
	n	43	29	10	15
Oturma yüksekliği/boy oranı	Min-Mak (Medyan)	0,5-0,7 (0,5)	0,5-0,6 (0,5)	0,5-0,5 (0,5)	0,5-0,6 (0,5)
	Ort±Ss	0,55±0,03	0,54±0,03	0,52±0,02	0,54±0,03
	n	43	29	10	15
Puberte (Tanner) evresi; n (%) (n=130)	Evre I	23 (37,1)	5 (15,2)	2 (12,5)	1 (5,3)
	Evre II	6 (9,7)	4 (12,1)	0 (0)	6 (31,6)
	Evre III	2 (3,2)	1 (3,0)	2 (12,5)	0 (0)
	Evre IV	2 (3,2)	2 (6,1)	0 (0)	0 (0)
	Evre V	29 (46,8)	21 (63,6)	12 (75)	12 (63,2)
Kemik yaşı	Min-Mak (Medyan)	3,5-17 (10)	3-18 (13,5)	3,5-14 (11,5)	5,2-18 (11)
	Ort±Ss	9,78±3,14	12,89±4,83	9,67±5,48	11,53±4,63
	n	16	9	3	5
Kemik yaşı/kronolojik yaş	Min-Mak (Medyan)	0,7-1,8 (1,2)	0,9-1,5 (1,1)	0,4-1,5 (1,3)	1-1,6 (1,1)
	Ort±Ss	1,19±0,24	1,17±0,17	1,06±0,56	1,18±0,24
	n	16	9	3	5
Erişkin boya ulaşma; n (%) (n=139)	Ulaşan	30 (47,6)	25 (65,8)	10 (62,5)	16 (72,7)
	Ulaşmayan	33 (52,4)	13 (34,2)	6 (37,5)	6 (27,3)
Pubertal hızlanma (cm)	Min-Mak (Medyan)	8,1-32,8 (19,8)	8,80-25,70 (21,2)	9,20-20,1(17,9)	2,9-30,8 (22,4)

	<i>Ort±Ss</i>	19,44±7,19	19,67±5,71	16,25±5,13	19,60±13,41
	<i>n</i>	14	7	4	4
Pubertal hızlanma (SDS)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-3,23-0,57 (-1,58)	-3,96-0,02 (-1,41)	-1,31/-0,12 (-0,43)	-3,69/-1,07 (-1,77)
	<i>Ort±Ss</i>	-1,51±1,18	-1,64±1,28	-0,57±0,53	-0,7±1,19
	<i>n</i>	14	7	4	4
Erişkin Boya Ulaşanlarda Boy (SDS)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-3,18-0,62 (-1,49)	-4,27-0,58 (-2,18)	-2,38-0,2 (-1)	-4,95/-0,1 (-1,9)
	<i>Ort±Ss</i>	-1,54±0,95	-2±1,37	-1,16±0,79	-2,06±1,42
	<i>n</i>	30	25	10	15
Erişkin Boy-Hedef Boy SDS (Düzeltilmiş Boy SDS)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-1,50-0,89 (-0,33)	-2,97-1,8 (-1,08)	-1,68-1,56(0,43)	-3,59-1,79 (-0,9)
	<i>Ort±Ss</i>	-0,42±0,73	-0,91±1,35	0,14±0,94	-0,71±1,43
	<i>n</i>	29	22	9	14
Erişkin Boyu Hedef Boyun Altında Kalan Vaka oranı	<i>%</i>	%69	%72,7	%33,3	%64,3
	<i>n</i>	20	16	3	9
Hedef erişkin boy SDS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-0,9-1,5 (0,3)	-1,8-3 (1,1)	-1,6-1,7 (-0,4)	-1,8-3,6 (0,9)
	<i>Ort±Ss</i>	0,42±0,73	0,91±1,35	-0,14±0,94	0,71±1,43
	<i>n</i>	29	22	9	14

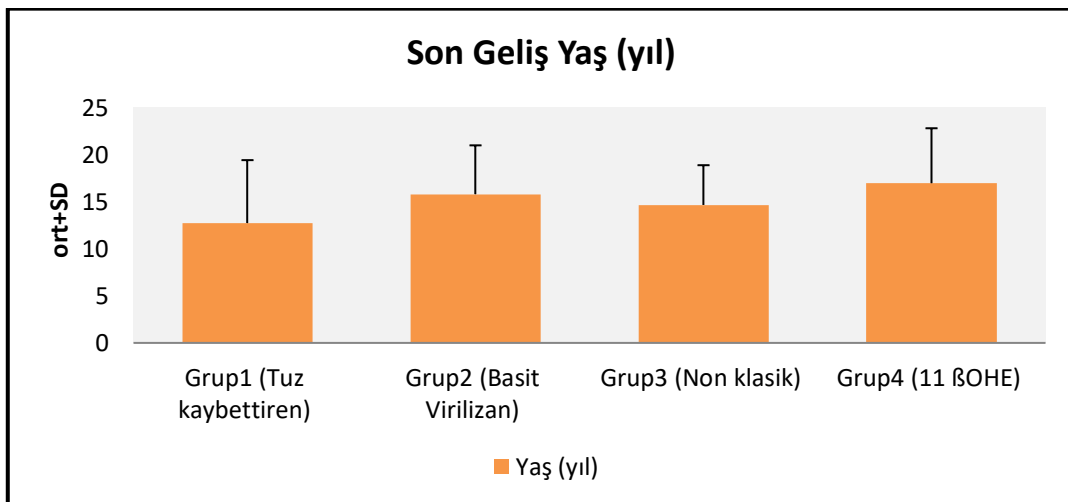
- Kişi sayıları yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dâhil edilmemiştir.

Tablo 11. Tanı Gruplarına Göre KAH Son Gelişteki Özelliklerin Değerlendirmesi

Son Geliş	Grup1- Grup2 ^b _p	Grup1- Grup3 ^b _p	Grup1- Grup4 ^b _p	Grup2- Grup3 ^b _p	Grup2- Grup4 ^b _p	Grup3- Grup4 ^b _p	Tüm gruplar ^a _p
Yaş (yıl)	0,047*	0,490	0,030*	0,824	0,859	0,486	0,020*
Ağırlık SDS	1,000	1,000	0,005**	1,000	0,149	0,041*	0,007**
Boy SDS	1,000	1,000	1,000	0,610	1,000	0,664	0,227
VKİ SDS	1,000	1,000	0,006**	1,000	0,027*	0,250	0,010*
Oturma yüksekliği	0,291	0,781	0,196	0,956	0,955	0,815	0,217
Oturma yüksekliği/boy oranı	1,000	0,070	1,000	0,607	1,000	0,395	0,079
Puberte (Tanner) evresi	^d 0,182	^d 0,070	^d 0,013*	^d 0,367	^d 0,320	^d 0,020*	^d 0,012*
Kemik yaşı	0,209	-	1,000	-	1,000	-	0,178
Kemik yaşı/kronolojik yaş	1,000	-	1,000	-	1,000	-	0,986
Erişkin boya ulaşma	^c 0,076	^c 0,288	^c 0,057	^c 0,817	^c 0,578	^c 0,503	^c 0,120
Pubertal hızlanma (cm)	^g 0,737	^g 0,425	^g 0,832	^g 0,218	^g 0,705	^g 0,773	^f 0,795
Pubertal hızlanma (SDS)	^g 0,823	^g 0,137	^g 0,288	^g 0,131	^g 0,636	^g 0,083	^f 0,258
Erişkin Boya Ulaşanlarda Boy (SDS)	^g 0,199	^g 0,241	^g 0,306	^g 0,130	^g 0,769	^g 0,86	^f 0,226
Hedef-Erişkin boy SDS	0,430	0,393	0,893	0,094	0,975	0,339	0,127

^aOneway ANOVA Test ^bBonferroni Test ^cPearson Chi-Square Test ^dFisher Freeman Halton Test ^fKruskall Wallis Test ^gDunn's Test * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Olguların *son geliş yaşları* gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,020$; $p < 0,05$). Grup 1'un son geliş yaşı Grup 2'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p=0,047$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$) (Grafik 17).

**Grafik 17.** Gruplara göre son geliş yaşlarının dağılımı

Son geliş ağırlık SDS gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,007$; $p<0,01$). Grup 4'ün boy SDS ölçümü Grup 1'den ve Grup 3'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,005$; $p=0,041$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Olguların ***son geliş Boy SDS ölçümleri*** gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Olguların ***son geliş VKI SDS ölçümleri de*** gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,01$; $p<0,05$). Grup 4'ün boy SDS ölçümü Grup 1'den ve Grup 2'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,006$; $p=0,027$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Son geliş oturma yüksekliği ve oturma yüksekliği/boy oranı ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Son geliş tanner evresi gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,012$; $p<0,05$). Grup 4'ün tanner evreleri Grup 1'den anlamlı düzeyde yüksek iken Grup 3'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,013$; $p=0,020$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

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

Pubertal hızlanma (cm) ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Pubertal hızlanma (SDS)'de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

KAH İlk Gelişteki Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi Özellikleri

İlk gelişteki laboratuvar tetkikleri ve tedavi özellikleri, karşılaştırmalar Tablo 12 ve 13’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Tanı Gruplarına Göre KAH İlk Gelişteki Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

İlk Geliş		Grup1 (Tuz kaybettiren)	Grup2 (Basit Virilizan)	Grup3 (Non klasik)	Grup4 (11 BOHE)
Na (mg/dl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	99-143 (133)	134-151 (139,5)	139-143 (139,5)	133-147 (140)
	<i>Ort±Ss</i>	130,65±9,45	139,89±3,43	140,32±1,76	140±3,46
	<i>n</i>	58	30	6	17
K (mg/dl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3,9-9,9 (5,9)	3,8-6,4 (4,7)	4-4,9 (4,4)	3,2-5,3 (4,7)
	<i>Ort±Ss</i>	5,99±1,46	4,77±0,67	4,40±0,34	4,50±0,65
	<i>n</i>	56	29	6	14
Glukoz (mg/dl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	54-130 (80,5)	49-121 (85)	62-95 (87)	51-120 (87)
	<i>Ort±Ss</i>	84,00±18,29	85,43±16,06	84,80±9,89	85,47±17,76
	<i>n</i>	42	28	10	17
ACTH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-1250 (81,4)	1-494,2 (86)	-	48,5-1134 (210)
	<i>Ort±Ss</i>	170,10±242,69	139,78±133,79	-	416,10±398,20
	<i>n</i>	38	16	0	7
Kortizol	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,3-92,8 (9,1)	1,6-26 (8,5)	13-40 (20,6)	1-8,8 (3,4)
	<i>Ort±Ss</i>	14,62±18,56	9,50±5,82	23,01±9,61	3,91±1,88
	<i>n</i>	48	26	7	12
17-OHP (ng/ml)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,2-500 (29,3)	0,2-250 (29,1)	0,8-70,3 (6,3)	2,4-57,8 (15)
	<i>Ort±Ss</i>	45,86±69,80	43,05±46,95	14,67±18,43	17,11±12,65
	<i>n</i>	66	40	14	21
Androstenedion (ng/ml)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-100 (9,9)	0,3-90 (9,7)	0,6-10 (1,7)	2,9-25 (10)
	<i>Ort±Ss</i>	9,55±13,27	11,95±15,25	3,59±3,73	10,95±5,57
	<i>n</i>	64	35	13	19
DOC	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,2-43 (6,3)	0,3-70 (39)	-	22-135 (120)
	<i>Ort±Ss</i>	14,20±19,36	37,06±29,94	-	92,33±61,37
	<i>n</i>	4	4	0	3
AngI-PRA	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,6-568 (46,4)	0,9-54,5 (10,5)	-	0,1-514 (1,3)

	<i>Ort±Ss</i>	72,86±111,82	16,56±13,51	-	41,25±127,43
	<i>n</i>	58	33	0	16
Aldosteron	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,7-1909,8 (484)	15-4115 (554,6)	-	19,2-5273 (248,4)
	<i>Ort±Ss</i>	610,93±507,52	800,15±1081,08	-	859,86±1483,48
	<i>n</i>	43	19	0	12
Estradiol	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6,2-45,7 (15,1)	1-75,9 (20)	9-106 (29,3)	1-380 (43,2)
	<i>Ort±Ss</i>	21,08±15,31	26,76±25,48	40,94±36,03	123,31±142,74
	<i>n</i>	5	11	8	8
Testosteron	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-1367 (5)	0,3-426 (1,7)	0,2-63,6 (1,4)	0,5-12,3 (3)
	<i>Ort±Ss</i>	88,50±308,21	44,29±120,80	8,45±20,73	4,10±3,64
	<i>n</i>	28	25	9	13
LH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-7,5 (0,3)	0-6,2 (0,2)	0,1-10,1 (0,5)	0,1-2 (0,6)
	<i>Ort±Ss</i>	1,74±2,47	0,82±1,56	1,85±3,22	0,80±0,71
	<i>n</i>	16	20	9	10
FSH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-14,8 (0,8)	0,1-14,3 (1,9)	0,8-8,6 (2)	0,2-26 (0,8)
	<i>Ort±Ss</i>	2,21±3,65	2,61±3,31	3,67±2,84	3,90±7,96
	<i>n</i>	16	20	9	10
HK dozu (mg/m²/gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	5,3-52,2 (20,8)	5,3-25 (15,9)	6,8-16 (10)	7-37 (17,4)
	<i>Ort±Ss</i>	20,52±8,02	16,62±4,42	10,14±3,47	18,36±6,57
	<i>n</i>	65	36	9	22
Fludrokortizon dozu (µg/m²/gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	53,9-1300,9 (270,5)	65,2-467,1 (176,4)	-	-
	<i>Ort±Ss</i>	379,87±292,51	193,75±142,54	-	-
	<i>n</i>	57	7	0	0

- Kişi sayıları yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dâhil edilmemiştir.

Tablo 13. Tanı Gruplarına Göre KAH İlk Gelişteki Laboratuvar Tetkiklerinin Değerlendirilmesi

İlk Geliş	Grup1- Grup2 ^a p	Grup1- Grup3 ^a p	Grup1- Grup4 ^a p	Grup2- Grup3 ^a p	Grup2- Grup4 ^a p	Grup3- Grup4 ^a p	Tüm gruplar ^f p
Na (mg/dl)	0,001**	0,024*	0,001**	1,000	1,000	1,000	0,001**
K (mg/dl)	0,001**	0,024*	0,001**	1,000	1,000	1,000	0,001**
Glukoz (mg/dl)	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,984
ACTH	1,000	-	0,099	-	0,213	-	0,097
Kortizol	1,000	0,042*	0,006**	0,006**	0,006**	0,001**	0,001**
17-OHP (ng/ml)	1,000	0,006**	0,006**	0,006**	0,006**	1,000	0,001**
Androstenedion (ng/ml)	1,000	0,114	0,313	0,019*	1,000	0,004**	0,005**
AngI-PRA	0,001**	-	0,001**	-	0,027*	-	0,001**
Aldosteron	1,000	-	1,000	-	1,000	-	0,713
Estradiol	1,000	1,000	0,738	1,000	0,822	1,000	0,385
Testosteron	0,240	0,240	0,798	1,000	1,000	0,852	0,053
LH	1,000	1,000	1,000	1,000	0,504	1,000	0,584
FSH	1,000	0,324	1,000	1,000	1,000	0,432	0,224
HK dozu (mg/m ² /gün)	0,011*	0,001**	0,592	0,001**	0,691	0,001**	^a 0,001**
Fludrokortizon dozu (µg/m ² /gün)	0,102	-	-	-	-	-	0,102

^aOneway ANOVA Testi ^bBonferroni Testi ^fKruskall Wallis Testi ^aDunn's Testi *p<0,05 **p<0,01

- Kişi sayıları yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dâhil edilmemiştir.

Olguların **ilk geliş Na düzeyleri** gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1'in geliş Na düzeyleri Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,024$; $p=0,001$). Diğer grupların Na düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Geliş K düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1'in geliş K düzeyleri Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,024$; $p=0,001$). Diğer grupların K düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

İlk geliş glukoz ve ACTH düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grup 3'de bu ölçüm yapılmamıştır.

Geliş kortizol düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1'in geliş kortizol düzeyi Grup 3'den düşük ve Grup

4'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,042$; $p=0,006$). Grup 2'nin kortizol düzeyi de Grup 3'den düşük ve Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,006$; $p=0,006$). Grup 3'ün kortizol düzeyi Grup 4'den anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Geliş 17-OHP düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1'in geliş 17-OHP düzeyi Grup 3 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,006$; $p=0,006$). Grup 2'nin 17-OHP düzeyi de Grup 3 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,006$; $p=0,006$). Grup 3 ile Grup 4 ve Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Geliş Androstenedion düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,005$; $p<0,01$). Grup 3'ün geliş androstenedion düzeyi Grup 2 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,019$; $p=0,004$). Diğer grupların androstenedion düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Geliş Angl-PRA düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1'in geliş Angl-PRA düzeyi Grup 2'den ve Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,001$; $p=0,001$). Grup 2'nin Angl-PRA düzeyleri ise Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p=0,027$). Grup 3'de bu ölçüm yapılmamıştır.

İlk geliş Aldosteron, Estradiol, Testesteron; LH ve FSH ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Geliş HK dozu düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 1'in geliş HK doz düzeyi Grup 2'den ve Grup 3'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,011$; $p=0,001$). Grup 3'ün HK dozları ise Grup 2 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,001$; $p=0,001$). Diğer grupların HK dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Geliş Fludrokortizon dozları sadece Grup1 ve Grup 2 arasında karşılaştırılabilmiş olup, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

KAH Puberte Başı Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özellikleri

Puberte başı laboratuvar tetkikleri ve tedavi-takip özellikleri ve karşılaştırmalar Tablo 14 ve 15’de özetlenmiştir.

Tablo 14. Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Başı Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özellikleri

Puberte Başı		Grup1 (Tuz kaybettiren)	Grup2 (Basit Virilizan)	Grup3 (Non klasik)	Grup4 (11 β OHE)
ACTH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	77,6-77,6 (77,6)	18-280 (36,9)	17,5-17,5 (17,5)	413,8-1408 (910,9)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	77,60 $\pm$ 0	111,63 $\pm$ 146,12	17,50 $\pm$ 0	910,90 $\pm$ 703,01
	<i>n</i>	1	3	1	2
17-OHP (ng/ml)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-120 (18,7)	0,1-132,4 (18,6)	1,2-28,4 (6,8)	0-22 (1,4)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	27,21 $\pm$ 27,35	28,10 $\pm$ 32,72	9,95 $\pm$ 10,08	2,86 $\pm$ 5,22
	<i>n</i>	37	22	8	17
Androstenedion (ng/ml)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-10 (1)	0,3-39,2 (1,6)	0,9-4,1 (2)	0-25 (0,6)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	2,85 $\pm$ 3,07	5,21 $\pm$ 9,21	2,22 $\pm$ 1,05	3,83 $\pm$ 8,04
	<i>n</i>	33	21	8	17
AngI-PRA	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-45,8 (3,3)	1,3-26,1 (6,1)	2,3-2,3 (2,3)	0-53,6 (1,4)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	7,74 $\pm$ 10,50	6,30 $\pm$ 5,56	2,32 $\pm$ 0	9,26 $\pm$ 15,84
	<i>n</i>	33	18	1	15
Aldosteron	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-	354,9-698 (526)	-	16-536 (30,4)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	-	526,45 $\pm$ 242,61	-	194,13 $\pm$ 296,15
	<i>n</i>	0	2	0	3
Estradiol	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-20,9 (12,3)	1-28 (10)	5-29,5 (18,6)	0,1-30,6 (7,1)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	12,89 $\pm$ 6,51	14,34 $\pm$ 10,07	17,70 $\pm$ 12,27	10,51 $\pm$ 10,01
	<i>n</i>	10	9	3	7
Testosteron	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-1,6 (0,5)	0-4,1 (0,3)	-	0-85 (3,8)
	<i>Ort$\pm$Ss</i>	0,79 $\pm$ 0,66	1,49 $\pm$ 1,85	-	20,66 $\pm$ 33,38

	<i>n</i>	5	7	0	9
LH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-13,2 (0,8)	0,1-6,5 (0,7)	0,1-3,1 (0,4)	0,1-2,7 (0,4)
	<i>Ort±Ss</i>	2,10±3,95	1,51±2,09	1,20±1,65	0,70±0,86
	<i>n</i>	10	11	3	10
FSH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,4-30 (2,5)	0,9-15,6 (2,9)	1,8-2 (2)	0,2-9,4 (2,2)
	<i>Ort±Ss</i>	5,11±8,86	3,97±4,09	1,93±0,12	2,94±2,97
	<i>n</i>	10	11	3	9
HK dozu (mg/m²/gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	8,7-20,6 (12,9)	10,5-21,2 (15)	6,6-20 (10,2)	7,3-28,7 (14,9)
	<i>Ort±Ss</i>	13,75±3,26	15,21±3,24	11,02±4,54	15,98±5,72
	<i>n</i>	37	24	7	18
Fludrokortizon dozu (µg/m²/gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	16,7-214,2 (77)	17,5-105,2 (44)	-	44,3-84,5 (64,4)
	<i>Ort±Ss</i>	79,07±39,26	57,85±29,21	-	64,42±28,43
	<i>n</i>	33	10	0	2
•Ek tedavi; n (%)	Aromataz inh.	7 (10,6)	4 (10,0)	0 (0)	5 (21,7)
	Antiandrojen	14 (21,2)	9 (22,5)	1 (6,3)	5 (21,7)
	Büyüme horm.	1 (1,5)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
	GnRH analog	14 (21,2)	11 (27,5)	1 (6,3)	7 (30,4)
Düzeltilme op. durumu; n (%)	Düzeltilme yok	5 (11,6)	5 (18,5)	11 (100)	0 (0)
	Düzeltilme var	38 (88,4)	22 (81,5)	0 (0)	12 (100)
İlk genital düz. op. yaşı (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,6-25,4 (1,4)	1,3-12,3 (4,5)	-	0,7-11,5 (2,6)
	<i>Ort±Ss</i>	2,67±4,29	5,11±3,45	-	3,62±3,61
	<i>n</i>	35	20	0	11

•Birden çok seçim yapılmıştır.

- Kişi sayıları yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dâhil edilmemiştir.

Tablo 15. Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Başı Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi –Takip Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Puberte Başı	Grup1- Grup2 ^a p	Grup1- Grup3 ^a p	Grup1- Grup4 ^a p	Grup2- Grup3 ^a p	Grup2- Grup4 ^a p	Grup3- Grup4 ^a p	Tüm gruplar ^f p
17-OHP (ng/ml)	1,000	0,324	0,006**	0,798	0,006**	0,102	0,001**
Androstenedion (ng/ml)	1,000	1,000	0,570	1,000	0,696	0,480	0,222
AngI-PRA	1,000	-	1,000	-	0,576	-	0,249
Estradiol	1,000	-	1,000	-	1,000	-	0,598
Testosteron	1,000	-	1,000	-	1,000	-	0,539
LH	1,000	-	1,000	-	1,000	-	0,379
FSH	1,000	-	1,000	-	1,000	-	0,706
HK dozu (mg/m ² /gün)	^b 1,000	^b 0,635	^b 0,334	^b 0,100	^b 1,000	^b 0,040*	^a 0,025*
Fludrokortizon dozu (µg/m ² /gün)	^b 0,123	-	-	-	-	-	^a 0,123
Ek tedavi							
Aromataz inh	^e 1,000	^e 0,336	^e 0,285	^e 0,315	^e 0,267	^e 0,066	^d 0,221
Antiandrojen	^e 0,876	^e 0,281	^e 1,000	^e 0,251	^e 0,944	^e 0,370	^d 0,591
Büyüme horm.	^e 1,000	^e 1,000	^e 1,000	^e 1,000	^e 1,000	-	^d 1,000
GnRH analog	^e 0,460	^e 0,281	^e 0,370	^e 0,147	^e 0,804	^e 0,109	^d 0,272
Düzeltilme op. durumu	^e 0,493	^e 0,001**	^e 0,574	^e 0,001**	^e 0,110	^e 0,001**	^d 0,001**
İlk genital düz. op. yaşı (yıl)	0,006**	-	1,000	-	0,762	-	0,001**

^aOneway ANOVA Testi

^bBonferroni Testi

^cPearson Chi-Square Testi

^dFisher Freeman Halton Testi

^eFisher's Exact Testi

^fKruskall Wallis Testi

^gDunn's Testi

*p<0,05

**p<0,01

Puberte başı ACTH düzeyleri gruplarda ölçülebilen olgu sayısının yetersizliği sebebiyle değerlendirilememişlerdir.

Puberte başı 17-OHP düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 4'ün Puberte başı 17-OHP düzeyi Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,006$; $p=0,006$). Diğer grupların 17-OHP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Puberte başı Androstenedion; AngI-PRA; Estradiol, Testesteron; LH ve FSH ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Puberte başı HK dozu düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,025$; $p<0,01$). Grup 3'ün Puberte başı HK dozu Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p=0,04$). Diğer grupların HK dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Puberte başı Fludrokortizon dozları sadece Grup1 ve Grup 2 arasında karşılaştırılmış olup, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Puberte başında alınan Aramataz inhibitörü, Antiandrojen, büyüme hormonu ve GnRH analogları gibi ek tedavilerin oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Puberte başı düzeltme operasyonu oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 3'te düzeltme operasyonu yapılmamış olması ve diğer gruplarda yüksek oranlarda yapılmış olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$). Grup 1, Grup 2 ve Grup 4'ün düzeltme operasyon oranları arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Vakaların ilk genital düzeltme operasyon yaşları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 3'te düzeltme operasyonu yapılmamış olduğundan değerlendirme dışı bırakılmıştır. Grup 1'de yaş ortalaması Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p=0,006$). Grup 4 ile Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

KAH Puberte Zirvesi Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özellikleri

Puberte zirvesi laboratuvar tetkikleri ve tedavi özellikleri, karşılaştırmalar Tablo 16 ve 17’de özetlenmiştir.

Tablo 16. Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Zirvesi Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özellikleri

Puberte Zirvesi		Grup1 (Tuz kaybetti)	Grup2 (Basit Virilizan)	Grup3 (Non klasik)	Grup4 (11 BOHE)
ACTH	Min-Mak (Medyan)	14,6-375 (121)	21,3-32,2 (26,8)	-	-
	Ort±Ss	135,42±142,42	26,75±7,71	-	-
	n	5	2	0	0
17-OHP (ng/ml)	Min-Mak (Medyan)	0,7-76,9 (22,5)	0,1-89,5 (20)	1-20 (6,9)	0,1-8,9 (1,7)
	Ort±Ss	24,57±18,93	31,41±29,14	8,55±7,68	2,42±2,55
	n	32	22	7	13
Androstenedion (ng/ml)	Min-Mak (Medyan)	0,2-20 (2,3)	0,3-10,2 (4)	1,4-3,3 (1,6)	0,2-6,3 (1,7)
	Ort±Ss	4,29±4,46	4,89±3,81	1,82±0,65	2,2±2,15
	n	29	22	7	11
AngI-PRA	Min-Mak (Medyan)	1,4-55,9 (10,5)	1-30 (3,2)	2,8-54 (3,4)	0,1-10,1 (2)
	Ort±Ss	13,02±12,62	7,53±9,57	15,90±25,41	4,24±4,13
	n	25	14	5	11
Aldosteron	Min-Mak (Medyan)	14,6-277 (204,4)	19,7-639,5 (180,3)	559-559 (559)	-
	Ort±Ss	165,33±135,49	279,83±321,66	559,00±0	-
	n	3	3	1	0
Estradiol	Min-Mak (Medyan)	5-28,9 (17)	1-54,1 (10)	5-106 (27,3)	10-30 (24,9)
	Ort±Ss	17,48±10,87	16,80±21,24	40,06±42,59	22,45±8,70
	n	5	5	5	4
Testosteron	Min-Mak (Medyan)	0,1-4,2 (2,2)	0,1-61,1 (2,2)	0,4-63,6 (32)	0,1-7,3 (0,7)
	Ort±Ss	2,34±1,52	10,25±22,46	32,00±44,69	1,88±2,60
	n	6	7	2	7
LH	Min-Mak (Medyan)	0,1-4,7 (1,1)	0,3-8,8 (0,5)	0,3-10,1 (3,1)	0,3-8,2 (1,7)
	Ort±Ss	1,78±1,73	2,41±3,26	3,90±3,62	2,71±2,67
	n	7	7	6	7
FSH	Min-Mak (Medyan)	0,3-4 (1,6)	0,1-9,1 (4,7)	0,7-8,6 (4,1)	0,1-7,3 (2,5)
	Ort±Ss	1,93±1,42	4,15±2,94	4,36±3,01	3,01±2,43
	n	7	7	6	7
HK dozu (mg/m²/gün)	Min-Mak (Medyan)	2,2-29,5 (15,3)	6,7-29,2 (16,2)	7,8-18 (11,6)	9,3-24,6 (15,3)
	Ort±Ss	15,09±5,00	15,87±5,18	12,31±3,67	15,08±4,27
	n	32	23	6	13
Fludrokortizon dozu (µg/m²/gün)	Min-Mak (Medyan)	25,7-223,6 (69)	19,6-70,5 (38,7)	-	80,9-80,9 (80,9)
	Ort±Ss	69,31±40,70	39,67±17,18	-	80,89±0
	n	28	10	0	1
•Ek tedavi; n (%)	Aromataz inh.	4 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
	Antiandrojen	9 (100)	3 (100)	1 (100)	3 (100)
	Büyüme horm.	2 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
	GnRH analog	4 (100)	4 (100)	2 (100)	2 (100)

•Birden çok seçim yapılmıştır.

- Kişi sayıları yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dâhil edilmemiştir.

Tablo 17. Tanı Gruplarına Göre KAH Puberte Zirvesi Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Puberte Zirvesi	Grup1- Grup2 ^g p	Grup1- Grup3 ^g p	Grup1- Grup4 ^g p	Grup2- Grup3 ^g p	Grup2- Grup4 ^g p	Grup3- Grup4 ^g p	Tüm gruplar ^f p
17-OHP (ng/ml)	1,000	0,090	0,001**	0,222	0,001**	0,528	0,001**
Androstenedion (ng/ml)	1,000	1,000	0,876	0,834	0,320	1,000	0,176
AngI-PRA	0,252	1,000	0,024*	1,000	1,000	1,000	0,022*
Estradiol	1,000	1,000	-	1,000	-	-	0,732
Testosteron	1,000	-	1,000	-	1,000	-	0,681
LH	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,624
FSH	0,660	0,516	1,000	1,000	1,000	1,000	0,281
HK dozu (mg/m ² /gün)	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 0,688	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,330
Fludrokortizon dozu (µg/m ² /gün)	^b 0,033*	-	-	-	-	-	^a 0,033*

^aOneway ANOVA Testi

^bBonferroni Testi

^fKruskall Wallis Testi

^gDunn's Testi

*p<0,05

**p<0,01

Puberte zirvesi ACTH düzeyleri gruplarda ölçülebilen olgu sayısının yetersizliği sebebiyle değerlendirilememişlerdir.

Puberte zirvesi 17-OHP düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 4'ün Puberte zirvesi 17-OHP düzeyi Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p=0,001$; $p=0,001$). Diğer grupların 17-OHP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Puberte zirvesi Androstenedion; Estradiol, Testesteron; LH, FSH ve HK dozu ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Puberte zirvesi AngI-PRA düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,022$; $p<0,01$). Grup 1'in Puberte zirvesi AngI-PRA ölçümleri Grup 4'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,024$). Diğer grupların AngI-PRA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Puberte zirvesi Fludrokortizon dozları sadece Grup 1 ve Grup 2'de bakılmış olup; Grup 1 Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,033$; $p<0,05$).

KAH Son Gelişteki Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özellikleri

Son gelişteki laboratuvar tetkikleri ve tedavi özellikleri, karşılaştırmalar Tablo 18 ve 19’da özetlenmiştir.

Tablo 18. Tanı Gruplarına Göre KAH Son Gelişteki Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özellikleri

Son Geliş		Grup1 (Tuz kaybetti)	Grup2 (Basit Virilizan)	Grup3 (Non klasik)	Grup4 (11 80HE)
Glukoz	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	70-118 (82)	68-115 (83)	74-93 (84)	68-94 (85)
	<i>Ort±Ss</i>	84,59±9,65	83,00±11,05	83,30±7,23	84,00±8,07
	<i>n</i>	27	21	10	11
İnsülin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	7,5-50,9 (12,9)	7,4-29,2 (11,7)	4,6-69,3 (10,2)	13,2-17,5 (14,7)
	<i>Ort±Ss</i>	19,13±13,06	14,13±6,46	15,76±19,25	15,00±2,16
	<i>n</i>	15	12	10	4
HOMA-IR	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,5-9,5 (3,1)	1,5-6,3 (2,5)	0,9-12,8 (2,1)	2,9-2,9 (2,9)
	<i>Ort±Ss</i>	4,23±2,67	3,03±1,62	3,34±3,95	2,89±0,04
	<i>n</i>	13	12	8	3
HDL	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	44-94 (54)	42-80 (61,5)	43-74 (68,5)	30-30 (30)
	<i>Ort±Ss</i>	58,37±14,77	63,28±11,39	64,27±11,71	30,00±0
	<35 mg/dl	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
	>35 mg/dl	13 (100)	9 (100)	6 (100)	0 (0)
Trigliserit	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	39-117 (76)	60-170 (79)	34-103 (79)	45-61,3 (58)
	<i>Ort±Ss</i>	76,80±25,85	96,67±38,73	69,83±26,77	55,58±7,27
	<150 mg/dl	10 (100)	8 (80,0)	7 (100)	4 (100)
	>150 mg/dl	0 (0)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)
HDL/Kolesterol	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,3-0,6 (0,4)	0,3-0,4 (0,3)	0,3-0,5 (0,4)	0,2-0,2 (0,2)
	<i>Ort±Ss</i>	0,39±0,11	0,32±0,05	0,39±0,10	0,22±0
	<i>n</i>	13	8	6	1
AI (LDL/Trigliserit)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,6-2,1 (1)	0,6-2,4 (1)	0,6-2,5 (1,3)	1,2-1,2 (1,2)
	<i>Ort±Ss</i>	1,18±0,48	1,18±0,58	1,34±0,68	1,18±0
	<i>n</i>	11	9	6	1
ACTH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4,4-628,6 (62,3)	1,8-348,7 (45,1)	6,6-19,1 (12,4)	10,6-574,9 (249)
	<i>Ort±Ss</i>	143,21±187,26	81,03±112,80	12,62±5,23	248,42±186,72
	<i>n</i>	18	8	4	8
17-OHP (ng/ml)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,2-185,5 (9,6)	0,2-80 (15,2)	0,7-42 (6,2)	0-46,3 (2,4)
	<i>Ort±Ss</i>	19,95±29,51	20,99±21,44	8,19±10,3	4,33±9,57
	<i>n</i>	63	39	15	22
Androstenedion (ng/ml)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-100 (1,4)	0,2-10 (1,9)	0,6-10 (3)	0,3-176,9 (1)
	<i>Ort±Ss</i>	5,36±15,09	3,48±3,50	3,71±2,98	10,78±38,15
	<i>n</i>	53	37	15	21

AngI-PRA	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-34,6 (7,1)	0,6-33,4 (5,8)	1,1-10,7 (3,8)	0,1-18,1 (1,7)
	<i>Ort±Ss</i>	10,32±9,41	7,95±7,01	5,23±4,95	4,15±5,61
	<i>n</i>	56	27	3	20
Aldosteron	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	332-439,6 (385,8)	-	386-386 (386)	44-87,1 (73,2)
	<i>Ort±Ss</i>	385,79±76,06	-	386,17±0	68,08±21,98
	<i>n</i>	2	0	1	3
Estradiol	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	10,2-77,8 (31,7)	5,5-294 (40,7)	5-127 (45,7)	5-5 (5)
	<i>Ort±Ss</i>	38,27±23,05	86,99±109,82	58,14±43,25	5,00±0
	<i>n</i>	6	7	6	3
Testosteron	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-6,9 (1,4)	0-15 (4,6)	0,7-4,6 (2,7)	0,6-4,1 (2,6)
	<i>Ort±Ss</i>	2,23±2,52	5,97±6,66	2,69±2,22	2,43±1,76
	<i>n</i>	9	6	4	3
LH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-4,4 (1)	0,1-25,1 (2,7)	0,4-10,6 (3,3)	0,1-31 (2,2)
	<i>Ort±Ss</i>	1,70±1,94	8,02±9,74	5,00±4,06	9,36±11,87
	<i>n</i>	6	11	6	7
FSH	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-7,8 (4)	0,3-89,2 (3,8)	0,2-6,2 (4,4)	0,8-32,7 (4,9)
	<i>Ort±Ss</i>	3,24±3,07	22,97±36,08	4,12±2,23	12,01±13,48
	<i>n</i>	7	11	6	8
HK dozu (mg/m²/gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3,7-27,2 (14,8)	4,4-28,2 (11,8)	3,9-14,5 (8,6)	5,3-30,3 (12,1)
	<i>Ort±Ss</i>	14,75±6,34	13,78±6,87	9,42±3,63	13,53±6,49
	<i>n</i>	63	39	11	20
Fludrokortizon dozu (µg/m²/gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-386,4 (75,1)	0,1-126,4 (34)	-	-
	<i>Ort±Ss</i>	98,88±76,23	48,94±36,19	-	-
	<i>n</i>	56	18	0	0
PCOS; n (%)		7 (18,4)	2 (9,5)	2 (15,4)	1 (11,1)
TART; n (%)		5 (29,4)	4 (33,3)	0 (0)	4 (40)
Erken puberte; n (%)	Normal	22 (33,3)	9 (22,5)	7 (43,8)	5 (21,7)
	Erken	16 (24,2)	16 (40,0)	3 (18,8)	13 (56,5)
	İndüksiyon	2 (3,0)	5 (12,5)	0 (0)	2 (8,7)
	Başlamamış	22 (33,3)	5 (12,5)	2 (12,5)	1 (4,3)
	Bilinmiyor	4 (6,1)	5 (12,5)	4 (25,0)	2 (8,7)
•Ek tedavi; n (%)	Aromataz inh.	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Antiandrojen	2 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
	Testesteron	0 (0)	5 (100)	0 (0)	2 (100)
	GnRH analog	2 (100)	4 (100)	2 (100)	1 (100)

•Birden çok seçim yapılmıştır. Tedavi sayıları azlığı sebebiyle değerlendirme yapılamamıştır.

- Kişi sayıları yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dâhil edilmemiştir.

Tablo 19. Tanı Gruplarına Göre KAH Son Gelişteki Laboratuvar Tetkikleri ve Tedavi-Takip Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Son Geliş	Grup1- Grup2 ^a p	Grup1- Grup3 ^a p	Grup1- Grup4 ^a p	Grup2- Grup3 ^a p	Grup2- Grup4 ^a p	Grup3- Grup4 ^a p	Tüm gruplar ^f p
Glukoz	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^b 1,000	^a 0,948
İnsülin	1,000	0,648	-	1,000	-	-	0,172
HOMA-IR	1,000	0,768	-	1,000	-	-	0,181
HDL	^b 1,000	^b 1,000	-	^b 1,000	-	-	^a 0,570
Trigliserit	^b 0,457	^b 1,000	-	^b 0,272	-	-	^a 0,178
HDL/Kolesterol	0,576	1,000	-	1,000	-	-	0,215
AI (LDL/Trigliserit)	1,000	1,000	-	1,000	-	-	0,901
ACTH	1,000	-	0,804	-	0,354	-	0,130
17-OHP (ng/ml)	1,000	1,000	0,001**	0,480	0,001**	0,066	0,001**
Androstenedion (ng/ml)	1,000	0,414	1,000	1,000	1,000	0,786	0,253
AngI-PRA	1,000	-	0,006**	-	0,030*	-	0,003**
Estradiol	1,000	1,000	-	1,000	-	-	0,762
Testosteron	0,637	-	-	-	-	-	0,637
LH	1,000	0,882	1,000	1,000	1,000	1,000	0,449
FSH	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,754
HK dozu (mg/m²/gün)	1,000	0,060	1,000	0,654	1,000	0,546	0,096
Fludrokortizon dozu (µg/m²/gün)	0,001**	-	-	-	-	-	0,001**
PCOS	^e 0,320	^e 1,000	^e 1,000	^e 0,627	^e 1,000	^e 1,000	^d 0,850
TART	^e 1,000	^e 1,000	^e 0,683	^e 1,000	^e 1,000	^e 1,000	^d 0,933
Erken puberte	^d 0,014*	^d 0,128	^d 0,005**	^d 0,182	^d 0,761	^e 0,056	^d 0,003**

^aOneway ANOVA Testi

^bBonferroni Testi

^cPearson Chi-Square Testi

^dFisher Freeman Halton Testi

^eFisher's Exact Testi

^fKruskall Wallis Testi

^gDunn's Testi

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Son geliş glukoz, insülin, HOMA-IR, HDL, trigliserit, HDL/kolesterol; AI ve ACTH düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Son geliş 17-OHP düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Grup 4'ün son alınan 17-OHP düzeyi Grup 1 ve Grup 2'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (*sırasıyla* $p = 0,001$; $p = 0,001$). Diğer grupların 17-OHP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0,05$).

Son Androstenedion düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Son Angl-PRA düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Grup 4'ün son Angl-PRA düzeyi Grup 1'den ve Grup 2'den anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla $p=0,006$; $p=0,030$). Diğer grupların Angl-PRA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Grup 3'de bu ölçüm bakılmamıştır.

Hastaların son gelişlerindeki Estradiol, Testesteron; LH, FSH ölçümleri ve hastalara kullanılan HK tedavisi dozu gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Ayrıca tüm gruplarda, farklı dönemlerde HK dozu benzerdi($p>0,05$).

Grup 3 ve Grup4'deki hastalara son gelişlerinde Fludrokortizon tedavisi uygulanmamaktadır. Diğer iki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise, Grup 1'in fludrokortizon dozları Grup 2'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,001$).

Vakaların izlemleri esnasında PCOS ve TART sorunu ile karşılaşma yüzdeleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Erken puberte oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,01$). Grup 2 ve Grup 4'ün erken puberte oranı Grup 1'den anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (sırası ile $p=0,014$; $p=0,005$). Diğer grupların erken puberte oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Erken puberte gelişimi, tüm tanı gruplarında kız erkek dağılımı (E/K oranı: 21-OHE TK:7/9; BV:7/9; NK:1/2; ve 11- β OHE:7/6) benzerdi ($p=0,9$).

Mutasyon Analizi Sonuçları ve Mutasyonların Dağılımı

21-OHE vakalarında allel dağılımı Tablo 20’de, 11 β -OHE’de allel dağılımı Tablo 21’de özetlenmiştir. 21-OHE vakalarında en sık TK formunda IVS2 (%34,7) ve tam gen delesyonu (%11); BK formunda IVS2 (%34,4) ve p.I173L (%23,4); non-klasik formunda ise p.V282L (%34,4) mutasyonu saptandı. Klasik 11 β -OHE’de en sık mutasyonlar ise p.Leu299Pro (%25) ve p.Thr318X (%20) idi.

Tablo 20. 21 hidroksilaz eksikliği vakalarında allel dağılımı

	Nükleotid	Protein	21-OHe(tuz kaybittiren) (n=118)			21-OHe(Basir virilizan) (n=64)			21-OHe(nonklasik) (n=32)		
			zigozite	Allel/hasta n	Sıklık(%)	zigozite	Allel/hasta n	Sıklık(%)	zigozite	Allel/hasta n	Sıklık(%)
	c.955C>T	p.Q319X	Hom/Het	12 / 8	10,2				Hom	2/1	6,3
	8bpdel	p.G111Vfs	Hom	2 / 1	1,7	Het	3/3	4,7	Hom/Het	4/3	12,5
	Tam del		Hom/Het	13 / 8	11	Hom/Het	4/3	6,3			
	Konversiyon		Hom/Het	8 / 6	6,8	Hom/Het	3/2	4,7			
	c.293-13C/G	Intron2G	Hom/Het	41 / 25	34,7	Hom/Het	22/15	34,4	Het	3/3	9,4
	Ekzon1-3 konv		Het	3 / 3	2,5						
	Ekzon 1 konv		Het	1 / 1	0,8						
	Duplikasyon		Het	1 / 1	0,8						
	Ekzon1-3 del		Hom/Het	5 / 3	4,2	Het	1/1	1,6			
	c.518T>C	p.I173N	Hom/Het	7 / 5	5,9	Hom/Het	15/13	23,4	Het	2/2	6,3
	c.1450dupC	p.R483Pfs	Het	1 / 1	0,8						
	c.293-13C/G+ 8bpdel	Intron2G+ p.G111Vfs	Hom	2 / 1	1,7						
	c.293-13C/G+ konv	Intron2G+ konv	Hom	2 / 1	1,7						
	c.844G>T	p.V282L				Het	3/3	4,7	Hom/Het	11/8	34,4
	c.293-13C/G+ c.844G>T	Intron2G+ p.V282L	Het	1 / 1	0,8						
	c.1069C>T	p.R357W	Hom/Het	12 / 9	10,2	Hom/Het	3/2	4,7			
	c.293-13C/G+ c.1069C>T	Intron2G+ p.R357W	Het	1 / 1	0,8						
	c.1273G>A	p.V425M				Het	1/1	1,6			
	Ekzon5-6 del					Het	1/1	1,6			
	c.1019G>A	p.R340H				Het	1/1	1,6	Het	1/1	3,1
	Ekzon6del					Het	1/1	1,6			
	c.92C>A	p.P31L				Hom	2/1	3,1	Het	2/2	6,3/
	c.1360C>T	p.P454S				Het	1/1	1,6	Het	3/3	9,4
	c.1019G>A+ c.1360C>T	p.R340H+ p.P454S							Hom	2/1	6,3
		p.Q319X, ekzon2-4dup	Hom	2 / 1	1,7						
		Intron2G+ ekzon1-3konv	Het	1 / 1	0,8						
	Ekzon 1-4konv					het	1/1	1,6			
		p.Pro214Leu,p.V282L							Het	1/1	3,1
		p.I173N,p.V282L							Het	1/1	3,1
	Saptanmadı		Hom	3 / 3	2,5	Het	2/2	3,1			

Tablo 21. 11 beta hidroksilaz eksikliği vakalarında allel dağılımı

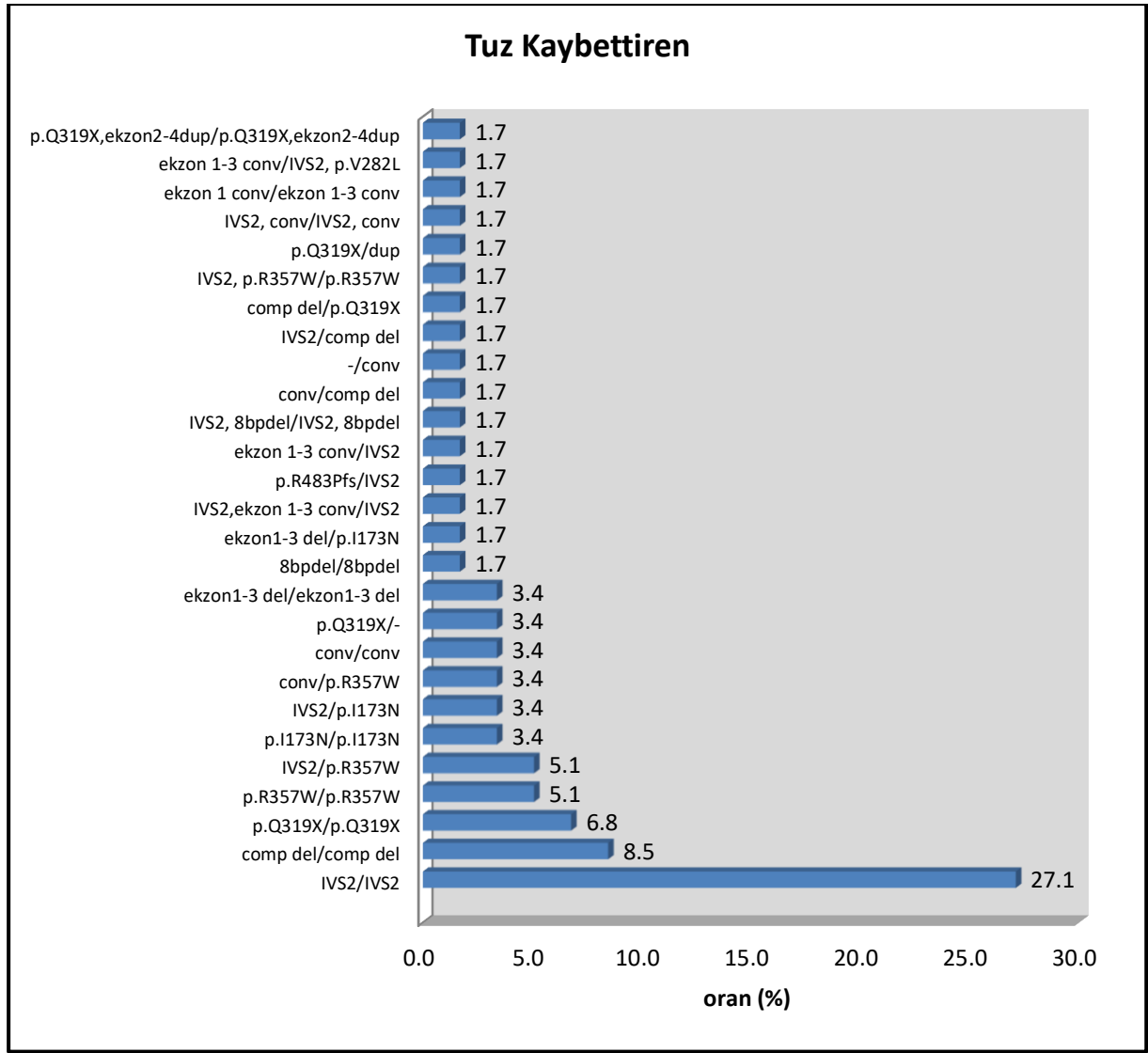
	nükleotid	Protein	zigozite	Allel/hastan	Sıklık(%)
1.	c.428G>C	p.Arg143Pro	Hom	2/1	5
2.	c.421C>T	p.Arg141X	Hom	4/2	10
3.	c.896T>C	p.Leu299Pro	Hom/Het	10/6	25
4.	c.1398+2T>A	IVS8+2T>A	Hom/Het	3/2	7,5
5.	c.393+3A>G	IVS2+3A>G	Het	1/1	2,5
6.	c.953C>G	p.Thr318Arg	Het	1/1	2,5
7.	c.1149-1451delGGT	p.Met483Ile	Hom	2/1	5
8.	c.1342C>T	p.Arg448Cys	Hom	2/1	5
9.	c1179-1180dupGA	p.Asp394ArgfsX37	Hom	4/2	10
10.	c.954G>A	p.Thr318X	Hom	8/4	20
11.	c.348C>G	p.Trp116Cys	Hom	2/1	5
12.	c.1398+5G>C	IVS8+5G C	Het	1/1	2,5

Genotip dağılımı

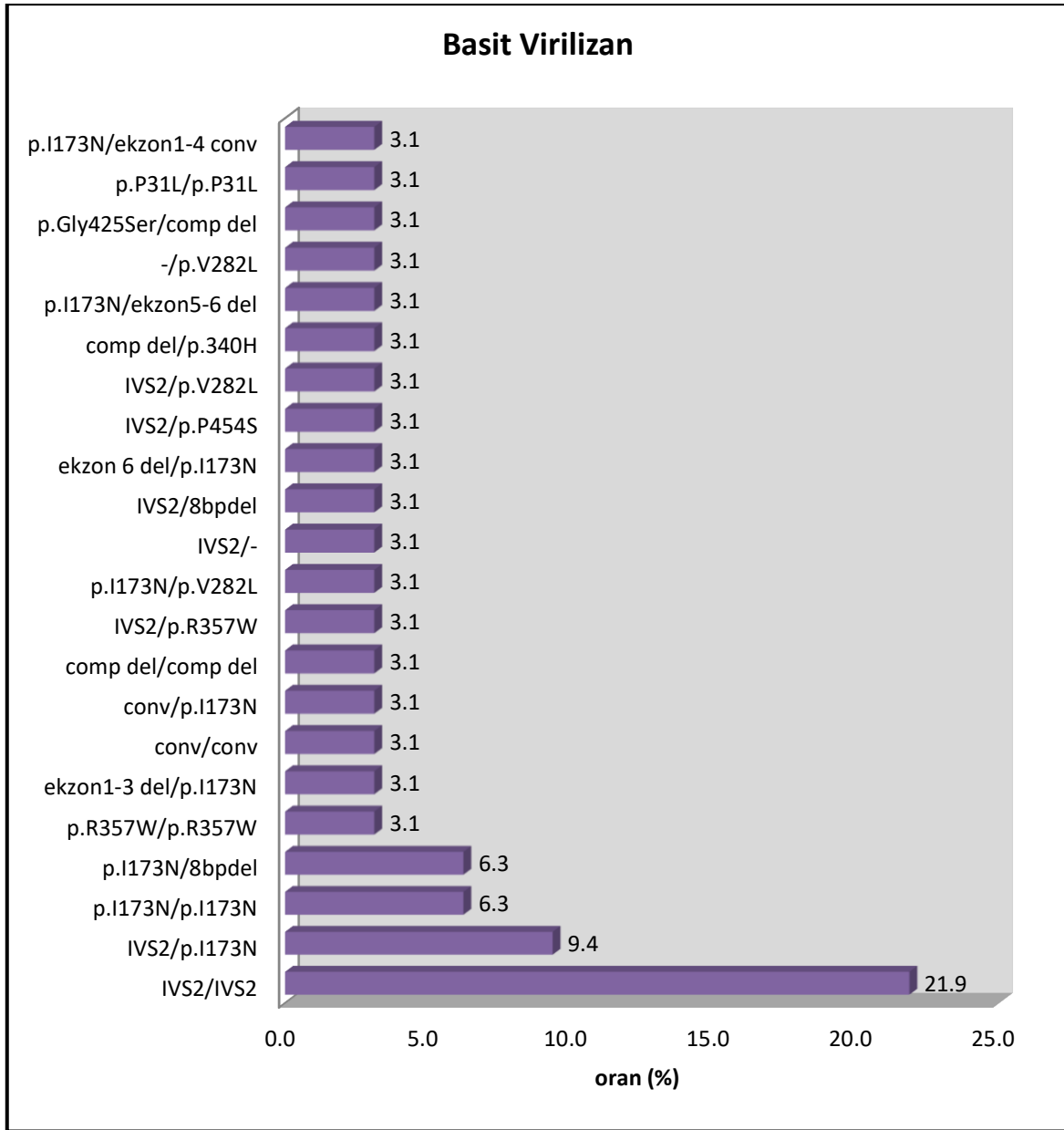
21-OHE vakalarının genotip dağılımı incelendiğinde; hem tüm gruplarda, hem de TK ve BV grubunda en sık “IVS2/IVS2” genotipi olup, TK formunda %69,6, BV formunda %30,4 oranında belirlendi. İkinci sıklıkta ise “tam del/tam del” olup, TK formunda %83,8, BV formunda %16,7 oranında saptandı. Daha az sıklıkta “IVS2/p.I173N” ve “p.Q319X/p.Q319X” genotipi belirlendi. TK grubunda en sık rastlanılan genotip sırası ile IVS2/IVS2 (%27,12), tam del/tam del(%8,47), p.Q319X/p.Q319X (%6,78) iken, BV grupta IVS2/IVS2 (%21,88), IVS2/p.I173N(%9,38), p.I173N/p.I173N ve p.I173N/8bpdel (%6,25) dir. Non-klasik grubundaki genotip dağılımı incelendiğinde ise p.V282L/p.V282L genotipi %18,75; IVS2/p.P454S ve 8bpdel/p.V282L %12,5 sıklığında görülmüş olup, diğer genotipler sadece birer hastada saptanmıştı (Tablo 22) (Grafik 18, 19, 20).

Tablo 22. Tanılara göre 21 Hidroksilaz Hastalarının Genotip Dağılımı (n=107)

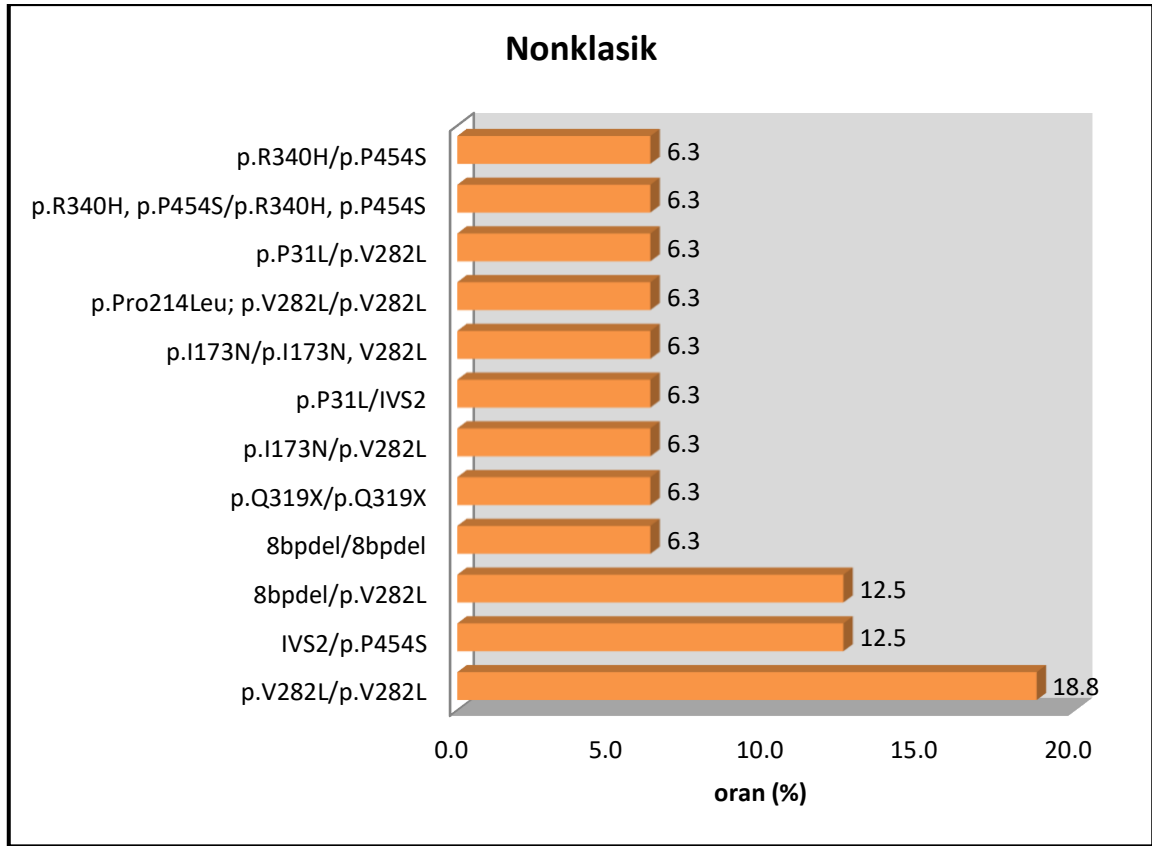
Genotip	Tuz Kaybettiren	Basit Virilizan	Nonklasik n	Toplam n
p.I173N/p.I173N	2 (50)	2 (50)	0 (0)	4 (100)
8bpdel/8bpdel	1 (50)	0 (0)	1 (50)	2 (100)
IVS2/p.I173N	2 (40)	3 (60)	0 (0)	5 (100)
conv/p.R357W	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
p.R357W/p.R357W	3 (75)	1 (25)	0 (0)	4 (100)
IVS2/IVS2	16 (69,6)	7 (30,4)	0 (0)	23 (100)
p.Q319X/p.Q319X	4 (80)	0 (0)	1 (20)	5 (100)
ekzon1-3 del/p.I173N	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (100)
conv/conv	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	3 (100)
conv/p.I173N	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
comp del/comp del	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0)	6 (100)
IVS2/p.R357W	3 (75)	1 (25)	0 (0)	4 (100)
IVS2,ekzon 1-3 conv/IVS2	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
p.I173N/p.V282L	0 (0)	1 (50)	1 (50)	2 (100)
IVS2/-	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
p.Q319X/-	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
p.R483Pfs/IVS2	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
ekzon 1-3 conv/IVS2	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
IVS2/8bpdel	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
ekzon 6 del/p.I173N	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
IVS2/p.P454S	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)
p.P31L/IVS2	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
IVS2/p.V282L	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
8bpdel/p.V282L	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (100)
p.I173N/p.I173N, V282L	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
p.V282L/p.V282L	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3 (100)
p.Pro214Leu; p.V282L/p.V282L	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
p.P31L/p.V282L	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
IVS2, 8bpdel/IVS2, 8bpdel	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
conv/comp del	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
-/conv	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
comp del/p.340H	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
IVS2/comp del	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
p.I173N/8bpdel	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
ekzon1-3 del/ekzon1-3 del	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
comp del/p.Q319X	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
p.I173N/ekzon5-6 del	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
-/p.V282L	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
IVS2, p.R357W/p.R357W	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
p.Q319X/dup	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
p.R340H, p.P454S/p.R340H, p.P454S	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
p.Gly425Ser/comp del	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
p.R340H/p.P454S	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)
p.P31L/p.P31L	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
IVS2, conv/IVS2, conv	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
ekzon 1 conv/ekzon 1-3 conv	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
ekzon 1-3 conv/IVS2, p.V282L	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
p.I173N/ekzon1-4 conv	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
p.Q319X,ekzon2-4dup/p.Q319X,ekzon2-4dup	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
TOPLAM	59 (55,1)	32 (29,9)	16 (15)	107 (100)



Grafik 18.21-OHE Tuz kaybettiren grubun genotip dağılımı



Grafik 19.21-OHE Basit virilizan grubun genotip dağılımı



Grafik 20.21-OHE Nonklasik grubun genotip dağılımı

Tablo 23. 21-OHE vakalarında enzim aktivitesi gruplarına göre genotip-fenotip ilişkisi, pozitif prediktif değer

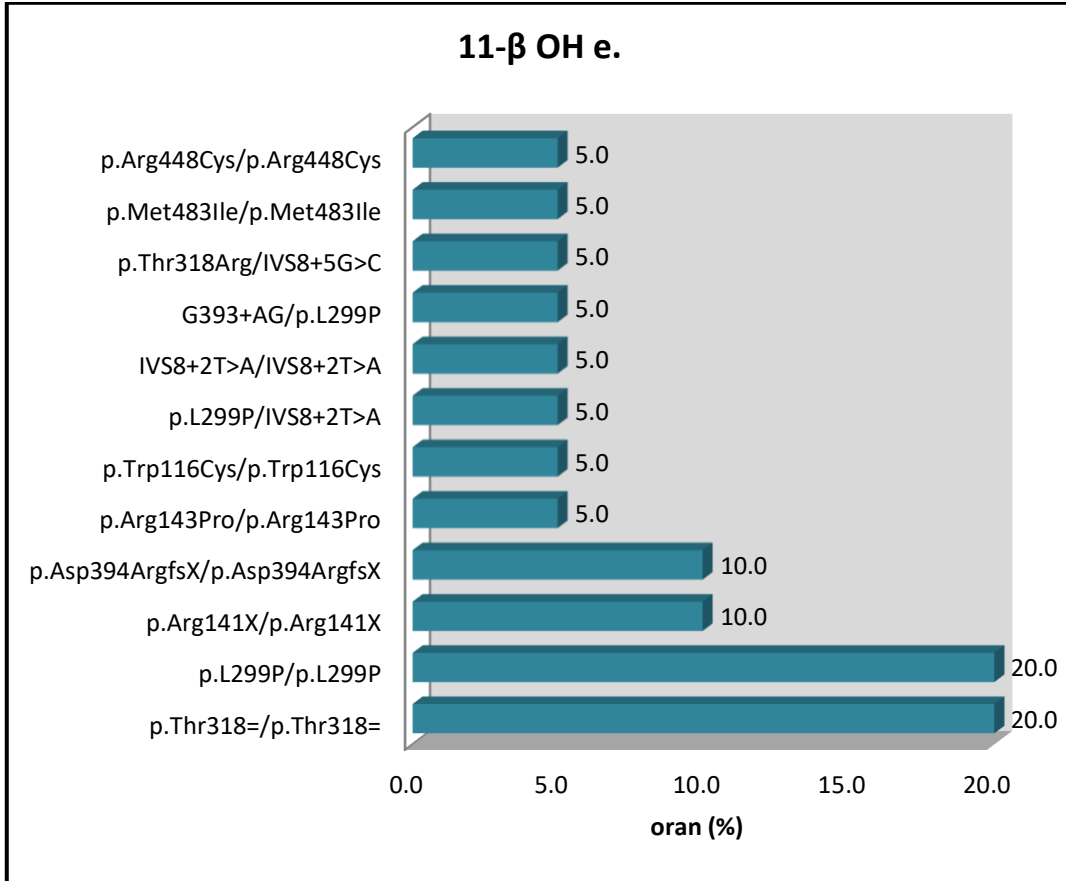
Enzim aktivite derecesi (%)	Genotip	Tuz Kaybettiren	Basit Virilizan	Nonklasik	Toplam Hasta (n=)	Genotip Fenotip İlişkisi (PPV)
Null(0)	8bpdel/8bpdel	1	0	1	2	%50
	komp del/komp del	5	1	0	6	%83,3
	komp del/p.Q319X	1	0	0	1	%100
	konv/komp del	1	0	0	1	%100
	konv/konv	2	1	0	3	%66,6
	konv/p.I173N	0	1	0	1	%0
	konv/p.R357W	2	0	0	2	%100
	ekzon 1 konv/ekzon 1-3 konv	1	0	0	1	%100
	ekzon 6 del/p.I173N	0	1	0	1	%0
	ekzon1-3 del/ekzon1-3 del	2	0	0	2	%100
	ekzon1-3 del/p.I173N	1	0	0	1	%100
	IVS2, 8bpdel/IVS2, 8bpdel	1	0	0	1	%100
	IVS2, konv/IVS2, konv	1	0	0	1	%100
	IVS2, p.R357W/ p.R357W	1	0	0	1	%100
	p.Q319X,ekzon2-4dup/p.Q319X,ekzon2-4dup	1	0	0	1	%100
	p.Q319X/dup	1	0	0	1	%100
	p.Q319X/p.Q319X	4	0	1	5	%80
	p.R357W/p.R357W	3	1	0	4	%75
	Total	28	5	2	35	%80,83
A	ekzon 1-3 konv/IVS2	1	0	0	1	%100
	Ekzon 1-3 konv/IVS2, p.V282L	1	0	0	1	%100
	IVS2, ekzon 1-3 konv/IVS2	1	0	0	1	%100
	IVS2/8bpdel	0	1	0	1	%100
	IVS2/comp del	1	0	0	1	%100
	IVS2/IVS2	16	7	0	23	%100
	IVS2/p.R357W	3	1	0	4	%100
	p.R483Pfs/IVS2	1	0	0	1	%100
	Total	24	9	0	33	%100
B	IVS2/p.I173N	2	3	0	5	%60
	p.Gly425Ser/komp del	0	1	0	1	%100
	p.I173N/8bpdel	0	2	0	2	%100
	p.I173N/ekzon1-3 del	0	1	0	1	%100
	p.I173N/ekzon1-4 konv	0	1	0	1	%100
	p.I173N/ekzon5-6 del	0	1	0	1	%100
	p.I173N/p.I173N	2	2	0	4	%50
	p.I173N/p.I173N, V282L	0	0	1	1	%0
	p.R340H, p.P454S/p.R340H, p.P454S	0	0	1	1	%0
	Total	4	11	2	17	%67,8
C	8bpdel/p.V282L	0	0	2	2	%100
	Komp del/p.R340H	0	1	0	1	%0
	IVS2/p.P454S	0	1	2	3	%66,6
	IVS2/p.V282L	0	1	0	1	%0
	p.I173N/p.V282L	0	1	1	2	%50
	p.P31L/IVS2	0	0	1	1	%100
	p.P31L/p.P31L	0	1	0	1	%0
	p.P31L/p.V282L	0	0	1	1	%100
	p.Pro214Leu;					
	p.V282L/p.V282L	0	0	1	1	%100
	p.R340H/p.P454S	0	0	1	1	%100
	p.V282L/p.V282L	0	0	3	3	%100
	Total	0	5	12	17	%65,15
D	-/konv	1	0	0	1	
	-/p.Q319X	1	0	0	1	
	/p.V282L	0	1	0	1	
	IVS2/-	0	1	0	1	
	p.Q319X/-	1	0	0	1	
	Total	3	2	0	5	

Genotip-fenotip ilişkisi irdelendiğinde, en güçlü ilişki %100 oranı ile A grubunda (enzim aktivitesinin %1 civarı olduğu düşünülen, genellikle TK ve BV olarak bulgu vermesi beklenen grup), sonra %80,83 ile 0 grubunda (enzim aktivitesinin %0 olup sadece TK tip hastalık beklenen grup) saptandı. Bunu B grubu (enzim aktivitesinin %1-%2 arasında olup BV olarak bulgu vermesi beklenen grup) %67,7 ile izledi, en düşük korelasyon %65,15 ile C grubunda (enzim aktivitesinin %20-%50 arasında olup; NK tip KAH beklenen grup) saptanmıştı. Null grubunda NK KAH kliniği ile başvurmuş homozigot 8bpdel ve p.Q319X mutasyonları, BV kliniği ile başvurmuş homozigot büyük gen delesyonu, konversiyon, p.R357W ve konv/p.I173N ile ekzon 6 del/p.I173N mutasyonlarını taşıyan vakalar saptanmıştı. B grubuna dahil mutasyonları taşıyan hastalarda BV tip KAH fenotipi beklenirken, 2 IVS2/p.I173N ve 2 p.I173N/p.I173N mutasyonu taşıyan vaka TK şeklinde bulgu vermişti. Yine aynı mutasyon grubuna ait 1 p.I173N/p.I173N, V282L ve 1 p.R340H, p.P454S/p.R340H, p.P454S mutasyonu taşıyan vaka NK ile uyumlu bulgulara sahipti. C mutasyon grubuna dahil olup, NK tip KAH beklenen Komp del/p.R340H mutasyonu taşıyan 1 vaka ve IVS2/p.P454S mutasyonunu taşıyan üç vakadan biri BV grubuna dahildi. Yine C grubundaki mutasyonlardan IVS2/p.V282L ve p.P31L/p.P31L mutasyonlarını taşıyan tek vaka BV grubuna dahilken, p.I173N/p.V282L mutasyonunu taşıyan 2 vakadan biri benzer şekilde BV şeklinde bulgu vermişti.

Tablo 24. 11Beta Hidroksilaz Hastalarının Genotip Dağılımı

Genotip grupları		11-β OH e.(n=23)	
		n	(%)
1	p.Thr318=/p.Thr318=	4	20,0
2	p.L299P/p.L299P	4	20,0
3	p.Arg141X/p.Arg141X	2	10,0
4	p.Asp394ArgfsX/p.Asp394ArgfsX	2	10,0
5	p.Arg143Pro/p.Arg143Pro	1	5,0
6	p.Trp116Cys/p.Trp116Cys	1	5,0
7	p.L299P/IVS8+2T>A	1	5,0
8	IVS8+2T>A/IVS8+2T>A	1	5,0
9	G393+AG/p.L299P	1	5,0
10	p.Thr318Arg/IVS8+5G>C	1	5,0
11	p.Met483Ile/p.Met483Ile	1	5,0
12	p.Arg448Cys/p.Arg448Cys	1	5,0

11 β -OHE vakalarının genotip dağılımı incelendiğinde; %20 oranında “p.Thr318=/p.Thr318=”, “p.L299P/p.L299P” geni gelirken bunu %10 ile “p.Arg141X/p.Arg141X” ve “p.Asp394ArgfsX/p.Asp394ArgfsX” takip etmektedir diğer genler birer kişide görülmekte olup %5 oranında Tablo 24’de görülmektedir (Grafik 21).



Grafik 21. 11Beta Hidroksilaz grubun genotip dağılımı

Korelasyon ve Regresyon Analizleri

Korelasyon analizleri ve regresyon analizleri Tablo 25 - 31 arasında özetlenmiştir.

21-OHE vakalarında, başvuru sırasındaki ağırlık ve boy SDS'si, kermik yaşı, 17-OHP, androstenedion ve PRA ile puberte başlama yaşı arasında negatif korelasyon saptandı. ağırlık ve boy SDS'si, kermik yaşı, 17-OHP, androstenedion ve PRA arttıkça puberte başlama yaşı erkene kaymaktaydı (Tablo 25).

Tablo 25. 21- OHE KAH Grubunda, Başvuru Sırasındaki Antropometrik Ölçümler İle Laboratuvar Ölçümlerinin İlişkisi

21 OHE KAH	Başvuru sırasındaki HK dozu		Başvuru sırasında fludrokortizon dozu		Erişkin boyu SDS		Puberte başlama yaşı	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Tanı Yaş	-0,474	0,001**	-0,432†	0,001**	-0,087	0,507	-0,044	0,715
Doğum tartısı	0,067	0,510	0,070†	0,597	-0,121	0,385	-0,016	0,898
Doğum tartısı SDS	0,176	0,080	0,155†	0,236	-0,119	0,393	0,021	0,866
Hedef boy SDS	0,022	0,830	0,061†	0,645	0,267	0,039*	-0,233	0,059
Ağırlık SDS	-0,321	0,001**	-0,431†	0,001**	-0,109	0,406	-0,326	0,006*
Boy SDS	-0,156	0,104	-0,238†	0,058	-0,129	0,325	-0,348	0,003**
VKİ SDS	-0,318	0,001**	-0,403†	0,001**	-0,017	0,896	-0,197	0,105
Prader Evresi	0,076†	0,518	-0,123†	0,457	0,085†	0,594	0,013†	0,931
Kemik yaşı	-0,249	0,117	-0,624†	0,040*	0,228	0,202	-0,407	0,029*
Kemik yaşı/kronolojik yaş	0,194	0,225	-0,436†	0,180	0,228	0,202	-0,359	0,056
Puberte başı kemik yaşı/Kronolojik yaş	0,169	0,257	-0,201†	0,315	0,202	0,245	-0,780	0,001**
ACTH	0,089†	0,536	0,175†	0,294	0,013†	0,954	-0,161†	0,403
17-OHP	0,101†	0,296	0,042†	0,741	0,176†	0,182	-0,283†	0,018*
Androstenedion	0,314†	0,001**	0,099†	0,454	0,325†	0,016*	-0,325†	0,009**
Aldosteron	0,201†	0,126	0,046†	0,774	0,243†	0,159	0,170†	0,314
PRA	0,117†	0,285	0,073†	0,588	-0,162†	0,288	0,276†	0,041*

r:Pearson Korelasyon Katsayısı

†r:Spearman's Korelasyon Katsayısı *p<0,05

**p<0,01

11 beta hidroksilaz eksikliği vakalarında, beklenildiği üzere başvuru esnasındaki Prader evresi ile erişkin boy SDS'si arasında negatif ilişki saptanmış olup, yüksek Prader evresiyle başvuran hastaların erişkin boyunun daha kısa kaldığı saptandı. Ayrıca kemik yaşı ile puberte başlama yaşı arasında negatif korelasyon saptanmış olup, başvuru anındaki kemik yaşı ne kadar ileri ise puberte başlama yaşının o kadar erkene kaydığı gözlemlendi (**Tablo 26**).

Tablo 26. 11 β -OHE KAH (Grup 4) Grubunda, Başvuru Sırasındaki Antropometrik Ölçümler İle Laboratuvar Ölçümlerinin İlişkisi

11 Beta OHE KAH	Başvuru sırasındaki HK dozu		Erişkin boyu SDS		Puberte başlama yaşı	
	r	p	r	p	r	p
Tanı Yaş	0,059	0,801	0,334	0,264	-0,163	0,533
Karyotip						
Doğum tartısı	-0,013	0,957	0,413	0,161	-0,380	0,133
Doğum tartısı SDS	-0,033	0,892	0,310	0,303	-0,200	0,441
Hedef boy SDS	-0,405	0,076	0,527	0,053	-0,241	0,352
Ağırlık SDS	-0,072	0,751	-0,016	0,957	-0,108	0,670
Boy SDS	0,041	0,855	0,014	0,962	-0,402	0,098
VKİ SDS	-0,150	0,507	0,047	0,872	0,096	0,704
Prader Evresi	0,118†	0,730	-0,757†	0,049*	0,300†	0,470
Kemik yaşı	0,260	0,498	0,802	0,055	-0,804	0,016*
Kemik yaşı/kronolojik yaş	-0,276	0,472	-0,088	0,869	-0,212	0,615
Puberte başı kemik yaşı/kronolojik yaş	-0,204	0,525	0,696	0,082	-0,422	0,172
ACTH	-0,071†	0,879	-0,143†	0,787	-0,143†	0,787
17-OHP	-0,281†	0,230	-0,080†	0,794	-0,054†	0,837
Androstenedion	0,455†	0,051	-0,287†	0,393	0,016†	0,953
Aldosteron	0,531†	0,075	0,001†	1,000	-0,030†	0,934
PRA	0,306†	0,249	0,298†	0,403	0,052†	0,865

r:Pearson Korelasyon Katsayısı

†r:Spearman's Korelasyon Katsayısı

*p<0,05

Çoklu Regresyon Analizleri

21-OHE grubunda, obez-Aşırı kilo üzerine tanı yaşı, karyotip, yetiştirilen kimlik, başvuru HK dozu ve KAH alt tipi etkileri Enter Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (%88,2) iyi düzeyde olduğu görüldü. Tanı yaşındaki bir birimlik artış obezite/aşırı kilo riskini 1,404 (%95 CI:1,098-1,795) katına çıkartmaktadır (**Tablo 27**).

Tablo 27. 21-OHE KAH Grubunda, Obez-Aşırı Kilolu/Normal Olma Durumu Üzerine Etkili Olan Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi İle İncelenmesi

<i>Değişken</i>	<i>B</i>	<i>p</i>	<i>Olasıklar Oranı (Odd Ratio)</i>	<i>G.A. (%95) Alt sınır - Üst sınır</i>	
Tanı Yaşı	0,339	0,007**	1,404	1,098	1,795
Karyotip (XX)	1,338	0,326	3,812	0,265	54,924
Yetiştirildiği kimlik (Erkek)	-1,599	0,247	0,202	0,013	3,034
Başvuru HK dozu	-0,037	0,541	0,963	0,855	1,086
KAH alt tipi (Nonklasik)		0,509			
KAH alt tipi (Tuz kaybettiren)	1,540	0,273	4,665	0,297	73,216
KAH alt tipi (Basit virilizan)	1,327	0,259	3,771	0,377	37,715
Sabit	-3,167	0,048*	0,042		

Açıklayıcılık katsayısı=88,2; p=0,020; p<0,05

Erişkin boya ulaşan olgularda; tanılara göre kısa ve uzun boy oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,237; p>0,05). Erişkin boya ulaşmayanlarda da tanılara göre kısa ve uzun boy grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,415; p>0,05) (Tablo 28).

Tablo 28. KAH Tanı Gruplarında Boy Kısallığı Sıklığı

	Tanı	Kısa Boy (-)	Kısa Boy (+)	Total
Erişkin Boya Ulaşan	Tuz Kaybettiren	20(%66,7)	10(%33,3)	30(%100)
	Basit Virilizan	11(%45,8)	13(%54,2)	24(%100)
	Nonklasik	8(%80)	2(%20)	10(%100)
	11beta	9(%60)	6(%40)	15(%100)
	Toplam	48(60,8)	31(39,2)	79(%100)
Erişkin Boya Ulaşmayan	Tuz Kaybettiren	28(%87,5)	4(%12,5)	32(%100)
	Basit Virilizan	13(%100)	0(%0)	13(%100)
	Nonklasik	5(%83,3)	1(%16,7)	6(%100)
	11beta	6(%100)	0(%0)	6(%100)
	Toplam	52(%91,2)	5(%8,8)	57(%100)

Modelin duyarlılık düzeyi %54,5 iken, özgüllük düzeyi %96.3, genel doğru tahmin yüzdesi ise %84.2 düzeyindedir (Tablo 29).

Tablo 29. KAH Tanı Gruplarında Boy Kısılığı

		Tahmin edilen		
		Kısa boy (-)	Kısa Boy (+)	Doğruluk yüzdesi
Gözlenen	Kısa boy (-)	26	1	96.3
	Kısa boy (+)	5	6	54.5
	Toplam			84.2

Erişkin Boya Ulaşan Olgularda Kısa Boy'a Etki Eden Risk Faktörlerinin

Lojistik Regresyon Analizi

Erişkin boya ulaşan grupta; kısa boy üzerine etki eden faktörleri incelemek amacıyla Lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Tanılar; erken puberte varlığı, karyotip, anne baba boyu SDS, geliş HK dozu, puberte başı HK dozu, son muayene HK dozu bağımsız değişkenler olarak dahil edilmiştir. Geriye dönük adımsal ('Backwards Stepwise') metodu ile gerçekleştirilen analiz sonucunda elde edilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (χ^2 :13,235, $p<0.001$). Modelin -2 loglikelihood değeri 32.493, Nagelkerke R kare değeri ise 0.294 olarak bulunmuştur.

Puberte başı boy SDS ölçümlerinin kısa boy üzerine etkili bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p<0,05$); Puberte başı boy SDS ölçümündeki bir birim değişim boy kısılığını 3,058 kat (%95 CI:7,752-1,209) arttırdığını görmekteyiz. Puberte başı kemik yaşı yine boy kısılığını 1,807 (%95 CI:1,004-3,285) kat arttırmaktadır. Geliş HK dozu modelde yer almış ancak p değeri anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Diğer değişkenlerin boy kısılığı üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 30).

Tablo 30. Lojistik regresyon analizi sonucunda elde edilen modeldeki değişkenler

	p	Exp(β)	Exp(β) için %95 güven aralığı	
			Alt limit	Üst limit
Puberte başı boy SDS	0.018*	3,058	7,752	1,209
Puberte başı kemik yaşı	0.050*	1,807	1,004	3,285
Geliş HK dozu	0.064	1,172	0.991	1,387

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Erişkin boya ulaşanlarda; Pubertal hızlanmaya etki eden risk faktörlerinden tanı yaşı, puberte başı kemik yaşı, erken puberte, geliş HK dozu, puberte başı HK dozu, Son muayene HK dozu; anne boyu SDS, baba boyu SDS, hastalık alt grupları, puberte başı VKİ SDS ve Karyotip parametrelerinin etkilerini regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin ileri düzeyde anlamlı ($p<0.001$) bulunduğu ve R^2 değerinin 0.830 olarak saptandığı görüldü. Modele puberte başı kemik yaşı, erken puberte olması, basit virilizan alt grubu ve karyotipin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çoklu regresyon modelindeki diğer bağımsız değişkenlerin etkileri sabit tutulduğunda, herhangi bir bağımsız değişkende bir birimlik artışın bağımlı değişkende pubertal hızlanmada meydana getireceği değişimi göstermektedir. Buna göre puberte başı kemik yaşındaki bir birim artış, boy hızlanmasını -3,93 kat düşürmektedir, erken puberteye girmesi ise pubertal hızlanmayı 4,76 kat arttırmaktadır. Basit virilizan grubunda olması pubertal boy hızlanmasını 5,06 kat; karyotipin XX olmasının ise boy hızlanmasını -11,23 kat düşme yönünde etkisi olduğu görülmüştür (Tablo 31).

Tablo 31. Erişkin Boya Ulaşanlarda Pubertal Hızlanmaya Etki Eden Risk Faktörlerinin Regresyon Analizi

Erişkin boya Ulaşan	Beta	t	p	95,0 % CI	
				Lower	Upper
Tanı yaşı	0,005	0,011	0,991	-0,884	0,893
Puberte başı kemik yaşı	-3,936	-7,178	0,000**	-5,070	-2,801
•Erken puberte	4,768	3,238	0,004**	1,722	7,815
Geliş HK dozu	0,112	0,741	0,466	-0,201	0,425
Puberte başı HK dozu	-0,380	-1,564	0,131	-0,883	0,123
Son muayene HK dozu	0,026	0,199	0,844	-0,248	0,301
Anne boyu SDS	0,920	0,809	0,427	-1,434	3,274
Baba boyu SDS	-0,069	-0,057	0,955	-2,594	2,455
•21-OHE Nonklasik	3,361	0,792	0,437	-5,420	12,142
•11 Beta	4,688	1,857	0,076	-0,534	9,909
•21-OHE Basit virilizan	5,064	2,331	0,029*	0,570	9,557
Puberte başı VKİ SDS	0,817	0,851	0,404	-1,170	2,803
•Karyotip (XX)	-11,236	-5,618	0,000**	-15,374	-7,099

• Dami değişken olarak tanımlanmıştır

* $p<0,05$

** $p<0,01$

5. TARTIŞMA

Mortalite ve morbiditesi yüksek, otozomal resesif olarak kalıtılan KAH vakalarının %95'den fazlasını 21-OHE'nin oluşturduğu bildirilmektedir. Klasik 21-OHE sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte, genel olarak beyaz ırkta 1:10000-1:20000 olarak bildirilmektedir (29, 66). Sıklık Avrupa'da 1:11000 ila 1:15000 arasında değişmekte iken, Amerika'da 1:15000, Japonya'da ise 1:19111 olarak bildirilmektedir (58, 60, 62). Ülkemizde ise çok yakın zamanlarda Sağlık Bakanlığı'nın önderliğinde pilot çalışma olarak ulusal yenidoğan KAH tarama programı gerçekleştirilmiştir, bu çalışmada 38935 yenidoğan bebek taranmış olup, klasik 21-OHE sıklığı topkumuzda 1:7787; 11- β OHE sıklığı ise 1:38929 belirlenmiştir. Akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde KAH sıklığının yüksek olduğu anlaşılmaktadır (26).

11 β -OHE KAH'ın 2. sık nedeni olup, diğer KAH vakalarına oranı %0,2 ila %8 arasında değişmektedir (5, 33, 91). Türkiye'de bu oranın 2 farklı çalışmada %13,5 ve %16 olduğu bildirilmiştir (92, 93). Çalışmamızda ise bu oran %16,4 idi ve daha önceki çalışmalara benzer şekilde yüksekti.

Klinik bulgular

Vakalarımızın ortalama başvuru yaşı 21-OHE tuz kaybettiren grupta beklendiği üzere diğer gruplara göre daha küçük ($0,44 \pm 1,65$; ortanca değer: 6 gün) idi.. Bu değer basit virilizan için: $3,4 \pm 3$ (ortanca değer 3,2) yaş; non klasik için $8,9 \pm 3,9$ (ortanca değer: 7,6) yaş, klasik 11 β hidroksilaz eksikliği için ise $2,4 \pm 2,6$ (ortanca değer: 1,8) yaş idi.

Kovacs ve arkadaşları, 5 Orta Avrupa ülkesinden 1969 ve 1998 yılları arasında tanı alan toplam 598 (21-OHE, 11- β OHE ve tipi belirlenemeyen) KAH vakasını incelemişlerdir. Bu vakaların 484 klasik 21-OHE olup, tuz kaybettiren alt grubu için ortanca başvuru yaşı 17 gün, basit virilizan grubu için ise 3,4 yaş olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmaya göre, tuz kaybettiren grupta kız hastaların ilk tanı alma ortanca yaşı 13 gün iken, erkeklerde bu süre 26 günü bulmakta; basit virilizan grubunda kızların ortalama 2,8 yaşında tanı aldıkları görülürken, erkeklerde bu süre 5 yaşına çıkmaktaydı. Bu çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde tuz kaybettiren formun basit virilizan'dan daha önce bulgu verdiği açıkça görülmekle birlikte, kız hastalarda erkeklerden daha önce belirtilerin ortaya çıktığı açıkça ortaya konulmuştur. Bu durumun, kız hastalarda tabloya eşlik eden kuşkulu genitalya ile açıklanabileceği düşünülmüştür (94).

Finkelstein ve arkadaşları 170'i çocuk, 74'ü erişkin toplam 244 KAH vakasının retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, bizim ve diğer çalışmaların bulgularına benzer şekilde, tuz kaybettiren grubun ortalama tanı yaşının (kızlarda: $0 \pm 0,03$; erkeklerde: $0 \pm 0,2$ yaş); basit virilizan (kızlarda: $1,4 \pm 3,1$; erkeklerde: $3,2 \pm 2$ yaş) ve nonklasik (kızlarda: $20,4 \pm 11,9$; erkeklerde: 27 yaş) grubundan belirgin olarak küçük bulunmuştur (95)

Ülkemizde Kandemir ve arkadaşlarının 1997 yılında 273 hasta ile yaptıkları çalışmada ise tuz kaybettiren grupta ortalama tanı yaşı 17 gün, basit virilizan grupta 24 ay, 11 β -hidroksilaz eksikliğinde ise 33 ay idi (92).

Baş ve arkadaşlarının 56 21-OHE hastasında yaptıkları çalışmada ilk başvuru yaşı 21-OHE TK grubunda 31 ± 7 gün, BV grubunda $4,2 \pm 0,6$ yıl; NK grubu için $9 \pm 1,3$ yaş olarak saptamıştı. Bu sonuçları bizim çalışmamız ile kıyasladığımızla TK ve NK grupları için belirgin fark görülmesi de, BV grubu için başvuru yaşının biraz daha erken olduğu görülmektedir (96). Bu iki çalışmanın aynı merkezde yapılmış olması sebebiyle, çalışmaya alınan hastaların büyük bölümünün bizim çalışmamızda da yer aldığı düşünüldüğünde, bu farkın son dokuz yılda BV grubundaki tanı yaşının daha erkene kaymasından kaynaklandığını düşünebiliriz.

Aycan ve arkadaşlarının 24 Klasik KAH hastasında yaptıkları çalışmada ise, TK grubu için ortalama başvuru yaşını 18 gün (1-45 gün); BV grubu için ise 30 ay (4-98 ay) olarak saptamışlardı (97). Bu çalışmanın sonucu çalışmamıza benzerdi.

Hochberg ve arkadaşlarının 15 11 β -OHE hastasında yaptıkları çalışmada da, hastaların %42'si 1 yaşında önce, %42'si 1-4 yaş arası, %13'ü 4-8 yaş arası ve 1 tanesi 8 yaşında tanı almış olup, bu bulgular da bizim bulgularımızla uyumlu görünmektedir (98).

Bizim çalışmamızın ve literatür bilgilerinin ışığında 21-OHE tuz kaybettiren tipte başvuru yaşı enzim eksikliğinin ağırlığı ile ilişkili olarak belirgin olarak küçüktü

Çalışmamıza dahil edilmiş hastaların KAH alt tipi dağılımlarını incelediğimizde; 21-OHE tuz kaybettiren %45,6; basit virilizan %27,6 (toplam klasik KAH sıklığı: %73,2); non-klasik %11; 11 β -hidroksilaz eksikliğinin ise %15,8 olduğu görüldü.

Kovacs ve arkadaşlarının 598 hasta ile yaptıkları çalışmada Klasik KAH sıklığını %84, non-klasik KAH sıklığını %7,9; 11- β hidroksilaz eksikliği sıklığını ise %1,3 olarak saptanmıştır. Klasik KAH vakalarının ise %64,7'sinin tuz kaybettiren, %35,3'ünün ise basit virilizan alt grubunda olduğu görüldü. Bu çalışmayı bizim sonuçlarımız ile kıyaslamak gerekirse; bizim çalışmamızdaki 11- β hidroksilaz eksikliği oranının belirgin, non-klasik KAH

oranın ise biraz daha yüksek olduğu görülebilir. Bununla birlikte klasik KAH vakalarının alt grup oranları her iki çalışmada birbirine benzer saptandı (94).

Finkelstein ve arkadaşlarının da 21-OHE vakalarını değerlendirdikleri bir çalışmada vakaların %57'si tuz kaybettiren, %24,7'si basit virilizan, %18,2'si non-klasik alt grubunda belirlenmiş olup, bu oranlar da bizim çalışmamızdaki alt grupların dağılımlarına benzer özellik taşımaktaydı (95).

Bretones ve arkadaşlarının 496 Klasik KAH hastasında yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında hastaların %56,7'si TK, %23,2'si BV, %20,2'si NK idi. Bu çalışmanın sonuçlarını bizim sonuçlarımız ile mukayese ettiğimizde; TK ve BV grubu oranın benzer, NK grubu oranının ise belirgin yüksek, olduğunu gördük. Bu sonucu ülkemizde NK grubu hastaların tanınmasındaki zorluklarla ilişkilendirdik (99).

Milyani ve arkadaşları 90 21-OHE vakasını retrospektif olarak incelemişlerdir. Vakaların %47,8'inin TK, %50,7'sinin BV grubunda olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada kuşkulu genitalya %65,2 ile en sık başvuru neden iken, erkeklerde en sık başvuru sebebi tuz kaybı krizi idi (100)

Darendeliler ve ark. tarafından 103 kuşkulu genitalya ile başvuran hastanın değerlendirmesinde, beklenildiği gibi 46,XX cinsel gelişim bozukluğunun en sık sebebinin KAH, özellikle 21-OHE olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada 103 hastadan 54(%52,4)'ü 46XX cinsel gelişim bozukluğu, bu 54 kişiden 43(%92,6)'ü KAH tanılıydı. KAH hastalarının 12(%22,2)'si TK, 31(%57,4)'i BV, 7(%12,96)'si 11-βHOE idi. Bu çalışmada TK alt grubunun KAH hastaları içindeki oranının düşük olmasının bu hastaların erken dönemde kaybına bağlı olabileceği düşünülmüş olup, 11-βOHE oranındaki yükseklik ise Rösler ve arkadaşlarının çalışmalarına atıf yapılarak; Musevi ve Beriberi kabilelerindeki mutasyonun göçlerle Türkiye, Mısır ve İsrail'e yayılmasına bağlanmıştı (93). Bu çalışmanın sonuçlarını bizim çalışmamız ile kıyasladığımızda, TK alt grubunun BV grubuna oranının bizim çalışmamızda daha yüksek olduğu göze çarpıyordu, bu durumun KAH tanısının günümüzde daha erken tanınip tedavisine başlanmasına bağlı olabileceği düşünüldü. 11-βHOE hastalarının oranına bakıldığında ise bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında belirgin fark olmadığı görüldü.

Kandemir ve arkadaşlarının 273 vaka değerlendirmesinde; 234 hastada (%85,7) 21-hidroksilaz eksikliği saptanmıştı. Bu hastaların %49 (n:134)'u BV, %31,14 (n:85)'ü TK, %5,5 (n:15)'i NK idi. Tüm KAH hastalarında 11-βOHE oranı %13,5 olarak saptandı. Geriye kalan hastalardan 1 kız hasta 17α-hidroksilaz, 1 erkek hasta 3β-hidroksi steroid dehidrojenaz eksikliği

idi. Bu çalışmanın sonucunu bizim çalışmamız ile kıyasladığımızda, 11- β OHE oranının bizim çalışma bulgularımıza benzer olduğu, BV grubu oranı bizim ve diğer çalışmalara göre de yüksek saptanırken, NK ve TK grubu oranları ise düşük saptanmıştı. Yazarlar bu durumu, erken yıllarda henüz tuz kaybı krizi yaşamamış olanlarının BV grubuna dahil edilmiş, ve bazı hastaların henüz tanı alamamışken tuz kaybı kriziyle kaybedilmiş olabileceğine bağlamışlardır (92)

Çalışmamızda, hastalar Prader evreleri açısından irdelendiğinde, non-klasik grupta beklenildiği şekilde 46, XX karyotipli bireylerin hepsi Prader evresi I olarak başvurup, kız kimliğinde yetiştirilmişken, Ağır virilize olan, 21-OHE TK grubunda 3, BV grubunda 6, 11 β -OHE grubunda ise 3 46,XX karyotipli hasta erkek kimliğinde yetiştirilmişti. TK gruptaki hastaların başvuru sırasında Prader evre II: %2,3 (n:1), evre III: %37,2 (n:16), evreIV %46,5 (n:20), evreV: %11,6 (n:5) iken; BV grubunda evreI: %7,1 (n:2), evreII: %10,7 (n:3), evreIII :%25 (n:7), evreIV: %32,1 (n:9), evre V: %17,9 (n:5); 11 β -OHE’de ise evreIII: %50 (n:6), evreIV:%33,3 (n:4) , evreV:%16,7 (n:2) saptanmıştı. 21-OHE TK ve BV, 11 β -OHE’de vakaların yarısı ve daha fazlası evre IV ve evre V, ağır virilize idi.

Merkezimizde daha önce Baş ve ark. 56 KAH hastayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, 32 46,XX vakadan, 14’ü (%43,8) TK alt grubunda idi, 7 vaka (%50) Prader evre III-IV, 5 vaka (%35,7) Prader evre V olarak gruplanmıştı. 13 bireyden (%40,6) oluşan BV alt grubunda ise 1 (%7,7) vaka Prader evre II; 4 (%30,8) vaka evre III, 1 (%7,7) vaka evre III-IV, 3 vaka (%23) evreIV, 4 vaka(% 30,8) evre V olarak gruplanmıştı. TK grubu ile BV grubunun Prader evreleri birbirleriyle karşılaştırıldığında ise, virilizasyon dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştü (96). Bizim çalışmamız ile benzer şekilde virilizasyon derecesi yüksek idi. Bununla birlikte Baş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TK formunda Prader evre I ve II ile uyumlu hasta bildirilmemişken, bizim çalışmamızda 1 Prader evre II ile uyumlu hasta olması ve çalışmamızda basit virilizan grupta düşük virilizasyon ile uyumlu hastaların oranının daha fazla olması (%17,8-%7,7), dikkat çeken farklılıklardı.

Khatab ve ark.’larının 108 hastalık vaka serisinde 55 hasta 46XX karyotip taşımakta, bu 55 hastanın 39’unun Prader evresi bilinmekte idi. Bu 39 vakadan 8’i (%21) Prader evre V, 18’i (%46) Prader evre IV idi. Hiperandrojenizm ile yüksek Prader skorları arasında ise bir ilişki bulunamamış idi (18). Bu oranlar bizim bulgularımıza göre biraz daha yüksek olmakla birlikte, her iki çalışmada da 11- β OHE vakalarında ciddi oranda virilizasyon artışı olduğu aşıkardı. Ayrıca Khatab ve ark. 11- β OHE’de klasik 21-OHE’ye göre daha yüksek Prader evresi

tanımlarken, bizim çalışmamızda 21-OHE TK, BV ve 11- β OHE grupları arasında Prader evreleri açısından fark saptanamamış idi.

Kandemir ve ark.'larının 2'si NK, 26'sı klasik, toplamda 28 11- β OHE vakasını paylaştıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların virilizasyon oranları yüksek, tümü ya Prader IV ya da Prader V tam virilizasyon gösteren 46,XX karyotipli bireylerin sayısı fazlaydı (4/18). Klasik gruptaki hastalarda kızlar için ortalama tanı yaşı (yıl) 1.72 ± 1.3 iken, erkeklerde 1.96 ± 1.47 idi, bu sonuçlar da bizim çalışmamızdaki sonuçlara (2.43 ± 2.65) benzerdi. Hastalar bizim çalışmamızdakine benzer şekilde ortalama $15 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ dozunda hidrokortizon tedavisi almakta idi (101).

Hastaların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde, 21-OHE BV grubun doğum ağırlık SDS'si ortalama -0.27 ± 1.39 ; doğum boyu SDS'si 0.12 ± 1.19 iken; aynı grubun başvuru anında ağırlık SDS 0.41 ± 1.42 , boy SDS 0.71 ± 2.03 ; son gelişindeki ağırlık SDS 0.25 ± 1.8 boy SDS -1.21 ± 1.97 idi. Vakalar ilk gelişlerinde her ne kadar boy ve ağırlık SDS açısından etkilenmemiş gibi görünseler de, son değerlendirmelerinde boy SDS'lerini toplumun gerisinde kaldığı görülmektedir. BV alt grubunda da doğum anında 0.26 ± 1.08 ve 0.71 ± 0.97 saptanan ağırlık ve boy SDS'leri, ilk başvuruda -0.98 ± 1.36 ve -0.32 ± 1.52 ; son muayenede ise 0.66 ± 1.58 ve -0.76 ± 1.36 bulundu. TK grupta boy SDS toplum ortalamasından geri olmakla birlikte, BV tip ile karşılaştırıldığında sonuçların bu grupta daha iyi olduğu gözlenmektedir. Her iki grubun ağırlık SDS'sinin boy SDS gibi hastalıktan etkilenmediği görülmüştür. Nonklasik KAH grubunda son gelişteki boy SDS'nin toplum ortalamasının hafif altında (-0.39 ± 1.79), ağırlık SDS'nin ise toplum ortalamasının üzerinde (0.75 ± 2.02) olduğu görüldü. 11 β -hiroksilaz eksikliği hastalarının doğum boy SDS toplum ortalamasının üzerindeyken (0.48 ± 0.6), ağırlıkları toplum ortalamasının altında idi (-0.22 ± 1.02). Aynı grubun son gelişinde hem ağırlık (-0.8 ± 1.38), hem boy SDS'lerinin (-1.29 ± 1.9) toplum ortalamasından geliş değerlerine göre daha da geri kaldığı görüldü. Son geliş itibarıyla 63 TK hastasından 30 (%47,6), 38 BV hastasından 25 (%65,8)'i, 16 NK hastasından 10 (%62,5)'u, 22 11- β OHE vakasından 16(%72,7)'sı erişkin boya ulaşmıştı. Erişkin boy ile hedef boy farkı olan ortalama düzeltilmiş boy hesaplandığında, TK grubu için -0.42 ± 0.73 ; BV grubu için -0.91 ± 1.35 ; NK grubu için 0.14 ± 0.94 ; 11- β OHE grubu için -0.71 ± 1.43 saptanmıştı. Her ne kadar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış olsa da, 21-OHE BV formunda ve 11- β OHE grubunda düzeltilmiş boy SDS kötü idi.. TK grubunda ise düzeltilmiş boy SDS daha iyi idi. Bu duruma TK grubundaki hastaların daha erken tanı alması ve tedavilerine başlanmasının yol açabileceği düşünüldü. Non klasik grupta ise düzeltilmiş boy SDS'si iyi idi.

Muthusamy ve ark.ları tarafından 5 yaşından önce tanı konulup, erişkin döneme kadar takip edilmiş klasik KAH hastalarının irdelendiği metaanalizde, ortalama boy $-1,38 \pm 0,18$ SDS; erişkin boyunun hedef boyundan çıkarılması ile hesaplanan düzeltilmiş boy SDS ise $-1,03 \pm 0,17$ idi. Yazarlar ayrıca mineralokortikoid ihtiyacı olmayanların boy sonuçlarının mineralokortikoid ihtiyacı olan tuz kaybettiren gruba göre daha kötü olduğunu ve tanı yaşı, cinsiyet, kullanılan steroidin cinsi ve dozu ile puberte başlama yaşının boy üzerine belirgin etkisi olmadığını göstermişlerdi. Bu çalışmada erişkin boya ulaşma tarihi günümüze yaklaştıkça, boy prognozunun daha iyi olduğu gözlenmişti. Bu durum, KAH vakalarının takip ve beslenmelerindeki iyileşmeler ile hidrokortizon dozunun daha bilinçli ayarlanması gibi faktörlere bağlanmıştı (24). Bizim çalışmamızda da, özellikle 21-OHE BV formunda ve klasik 11 β -OHE 'de erişkin boyunun daha fazla etkilendiği ve hedef boydan daha kısa kaldığı gözlemlendi.

Bajpai ve arkadaşları tarafından 21-OHE 30 TK, 17 BV vakada ortalama boy SDS $-2,50$ ($-3,11/-1,88$) saptanmıştır. Boy SDS ile düzenli hormonal değerlerin takibi ve BV form olması arasında bir ilişki belirlenmiştir. Cinsiyet, kullanılan steroid türü, glukokortikoid dozu ve tanı yaşı ile bir ilişki belirlenememiştir. Araştırmacılar laboratuvar takibinin önemli olduğuna, sadece büyüme parametrelerinin izlemi yerine laboratuvar parametrelerinin de izlenmesine ve esas etkilenmenin bebeklik ve ergenlikteki hızlı boy uzaması esnasında ortaya çıktığına dikkat çekmişlerdir (102). Bu çalışmada saptanan değer bizim sonuçlarımızla karşılaştırıldığında, hastalardaki ortalama erişkin boy SDS'nin düşük olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmanın verilerinin daha geçmişe dayanmasına ve sosyoekonomik olarak sorun olan bir bölgede çalışmanın gerçekleştirilmesine bağlı olabilir.

Manoli ve arkadaşları 17 TK, 25 BV ve 6 NK olmak üzere 48 21-OHE hastasını; 0-2 yaş, puberte başı ve son muayene olmak üzere hayatlarının 3 döneminde inceleyip, bulgularını değerlendirmişlerdir. Boy SDS'sinde TK grubundaki kız hastalarda, puberte başı dönemde 0-2 yaş dönemine göre artış belirlenmiştir. Diğer tüm dönemlerde boy SDS'sinde bir önceki döneme göre düşüş dikkati çekmekteydi. Özellikle puberte öncesi dönem ile erişkin boy SDS farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştı. Ortalama erişkin boy sadece TK kız ($-0,61 \pm 1$) ve BV kız ($-1,4 \pm 1$) grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmüştü. BV grubunda erişkin boy SDS hem erkeklerde ($-1,05 \pm 1$) hem de kızlarda ($-1,4 \pm 1$) hedef boydan düşük iken, TK erkek ($-0,57 \pm 0,8$) ve kızlarda ($-0,61 \pm 1$) hedef boy ile anlamlı fark saptanmamıştı. NK KAH grubunda erişkin boy SDS en iyi düzeyde idi ($0,3 \pm 1,4$). Ardından TK ve BV grubu gelmekteydi. Erişkin boy ile farklı dönemlerdeki hidrokortizon dozu arasında ilişki saptanamazken, TK

grubunda 2 yaş civarındaki boy ile 0-2 yaş dönemi hidrokortizon dozu arasında negatif ilişki saptanmıştı. Erişkin boyu ayrıca 2 yaş civarındaki boy SDS ile pozitif ilişkili bulunmuştu. BV grubunda erişkin boyu ve hedef boy erişkin boy farkı, menarş yaşı ile negatif ilişkili saptanmıştı. BV grubundaki hastalar TK grubuna göre daha geç tanı alıp kemik yaşları daha ileri ve puberteye girişleri daha erken olduğundan, pubertede boy kazanımları TK grubuna göre daha iyi olmasına rağmen, erişkin boyları TK grubuna göre daha geri kalmıştı. Puberte esnasındaki boy kazanımı ile prepubertal VKİ SDS arasında da bağlantı saptanmıştı. Her üç dönemde de değişik KAH grupları arasında VKİ SDS açısından anlamlı fark yoktu. Başka çalışmaların aksine, VKİ ile kortizol dozu ve erişkin boy arasında bir ilişki bulunamamıştı. TK grubunda prepubertal VKİ SDS ile pubertal boy kazanımı ve menarş yaşı arasında negatif korelasyon mevcuttu (103). Bizim çalışmamızın boy SDS verileri bu çalışmanın verileri ile benzerlik göstermekte iken, 0-2 yaş dönemindeki VKİ SDS'leri gruplar arasında anlamlı olarak farklılık göstermekte idi. Puberte başı ve son değerlendirme VKİ SDS sonuçları, bizim çalışmamız ile benzerlik göstermekteydi.

Bretones ve ark.'larının çalışmasında ise ortalama erişkin boy SDS'leri, kızlarda 21-OHE TK grubunda -1,39; BV grubunda -1,13; NK grubunda -0,41 erkeklerde ise 21-OHE TK grubunda -1,36; BV grubunda -1,09; NK grubunda -0,67 idi, kızlarda ve erkeklerde benzerdi. Ortalama pubertal sıçrama, 21-OHE TK grubunda: 16,6cm, BV grubunda: 17,4cm, NK grubunda:21,6cm; erkek grubunda TK grubunda: 21,5cm, BV grubunda: 23,1cm, NK grubunda: 19cm ve genel toplumdan düşük bulunmuştur. Prepubertal dönemde boy SDS'sinin iyi olmasına karşın, puberte döneminde yeterli boy sıçraması gerçekleşemediği için boy kısalığının ortaya çıktığı düşünülmüştü (99). Çalışmamızda, tanısı göreceli olarak geç olan 21-OHE BV ve klasik 11 β -OHE grubunda erişkin boy SDS'si diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü. Çalışmamızda vaka sayısı az olduğundan, kız-erkek ayrımı yapılarak hesaplama yapılamadı. Erişkin boy ve puberte başı boy SDS farkı, 21-OHE TK ve BV grubunda diğer gruplara göre düşük iken, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bunların beraber beklenen puberte sıçramasının olmadığı gözlemlendi.

Bundak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda Türk toplumunda erkekler için pubertal hızlanma $26,4 \pm 4,3$ cm iken, kızlarda bu değer $16,0 \pm 3,9$ cm bulunmuştu (104, 105).

Finkelstein ve ark. tarafından 21-OHE vakalarının TK grubunda ortalama boy SDS'si çocukluk döneminde (17 yaş altı) $-0,63 \pm 1,1$; erişkin dönemde $-1 \pm 1,1$, BV grubunda ise çocukluk döneminde $0,76 \pm 1,6$ iken, erişkin popülasyonda $-1,3 \pm 1,1$ saptanmıştır. Erişkin boy ve

hedef boy arasındaki fark klasik KAH ($-1,1\pm0,9$) ve 21-OHE NK ($-0,3\pm0,7$) istatistiksel olarak anlamlı iken, 21-OHE TK ile BV grubu arasında fark yoktu (95)

Bizim çalışmamızda da bu sonucu doğrular şekilde klasik grupta hastaların ortalama boylarının hedef boylarının altında kaldığı, 21-OHE NK grubunda ise hastaların erişkin boylarının ortalamalarının hedef boy ortalamalarının üzerinde olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda benzer olarak klasik 21-OHE ve 11 β -OHE vakalarının boy SDS'leri toplum ortalamasının altında idi. İki araştırmada da, tuz kaybettiren grubun boy SDS'si basit virilizan grubu ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğu görüldü. Bu durumu KAH'ın tuz kaybıyla giden formunun basit virilizan grubuna göre daha erken tanı almasıyla ilişkili olduğunu düşündük

Erdeve ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif çalışmasında 258 21-OHE NK KAH vakası değerlendirilmiş olup, erişkin Boy SDS'si boy uzaması tamamlanmadan başvuran ve tedavi alan kızlarda $-0,46\pm0,95$, erkeklerde $-1,08\pm1,04$ idi; erişkin boy tamamlanmasına yakın dönemde başvurmuş kızlarda $-0,05\pm0,88$ iken, erkeklerde $-0,75\pm1,39$ bulunmuştu. Erişkin boy SDS'nin başvuru yaşı, başvurudaki boy SDS, hedef boy SDS ve steroid başlama yaşı ile pozitif ilişkili olduğunu, steroid dozu ve mutasyon türü ile ise ilişkili olmadığını saptamışlardır (106). Bizim çalışmamızda, 21-OHE NK'da erişkin boy SDS'si kız erkek ayrımı yapılmaksızın ortalama $-1,16\pm0,79$ saptandı. 21-OHE klasik KAH vakalarına göre erişkin boyunun çok daha iyi olup; hedef boya ulaşma oranının yüksek olduğu gözlemlendi.

Aycan ve ark.ları tarafından ortalama yaşı 9.8 ± 3.5 olan, klasik 21-OHE tanılı 23 vaka (14 TK, 9 BV) büyümeleri açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirme sırasında ortalama boy SDS'si -0.77 ± 1.57 ve öngörülen erişkin boyu hastaların %71,5'unda hedef boyun altında, yedi hastanın boyu (%30,4) üç persantilin altında idi. Erişkin boyuna ulaşan 5 hastanın erişkin boyu hedef boyunun altında kalmıştı. Boy SDS'si ile HK dozu arasında ilişki bulunamamıştı (107). Çalışmamızda erişkin boyuna ulaşan 81 (klasik 21 OHE TK:30, BV:25, NK:10, klasik 11 β OHE:16)vaka vardı, klasik 21-OHE vakalarının yaklaşık %71'i hedef boyun altında, NK vakalarının %33,3'ü; klasik 11 β OHE vakalarının ise %64,3'ü hedef boyun altında kalmıştı. Boy kısalığı oranları ise 21-OHE TK grubunda %33,3; BV grubunda %54,2; NK grubunda %22, klasik 11 β OHE grubunda %40 idi. Aycan ve ark çalışması ile sonuçlarımız benzemekteydi.

Aycan ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında erişkin boyuna ulaşan 24 klasik 21-OHE vakasının (16BV, 8 TK) %79,1'i hedef boyun altında kalmıştı ve boy kısalığı oranı %20,8'di. TK grubu için erişkin boy SDS $-1.5\pm1.1SD$, BV grubu için $-1.0\pm0.9SD$ olarak saptandı ve glukokortikodi dozu ile erişkin boy arasında bir ilişki bulunamıştı (97). Bizim çalışmamızdaki

21-OHE TK grubunda erişkin boy SDS'si bu çalışmaya benzer olmasına karşın, BV tipte erişkin boy SDS'si daha düşüktü.

Eugster ve arkadaşlarının 65 21-OHE tanısı ile takip edilen hastanın verilerini retrospektif inceleyip, bunu başka 17 çalışmanın metaanalizi ile birlikte değerlendirdikleri çalışmada, kendi hastalarından 23'ü büyümelerini tamamlamış, 42'si daha büyümekte idi. 43 hastaya 'erken' (<1yaş), 22 hastaya geç tanı konulmuştu. 65 hastanın ortalama hedef boyu SDS'si -0,009 (-1,95/-1,5), final boy SDS -1,04(-4,24/-2) ve hedef boy ile final boy farkı -1,03(-4,21/-2,32) olarak saptandı. Kız ve erkekler arasında hedef boy ile final boy farkı açısından anlamlı fark saptanmamıştı. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hormon düzeyleri kontrol altında olan grup, olmayan gruba göre daha yüksek boy SDS'sine ulaşmış, erken tanı konulmuş grup geç tanı konmuş gruba göre boy açısından daha iyi durumda idi. Bu çalışmanın sonuçları diğer çalışmalarla birleştirildiğinde, 204 hastada hesaplanmış olan ortalama final boy SDS-1,37; final boy-hedef boy SDS -1,21±0,153 idi. Ayrıca tüm çalışmaların verilerinin toplanıp değerlendirildiğinde, kızlar için final boy SDS -1,24 iken erkeklerde -1,57; erken tanı konulmuşlarda -1,11 iken, geç tanı konulanlarda -1,61 idi ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı. Ayrıca metaanaliz sonucunda çalışmaların yapıldığı tarih ile boy sonuçları arasında da belirgin korelasyon saptanmamıştı. Araştırmacılar, bu çalışmanın sonucunda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, erken tanı ve iyi hormonal kontrolün erişkin boyu üzerinde etkili olabileceğini vurgulamışlar, erken dönemde tanı ve tedavi için yenidoğan taramasının önemini savunmuşlardı (108)Bu çalışmanın sonuçlarını bizim çalışmamız ile karşılaştırdığımızda, klasik 21-OHE vakalarımızın ortalama erişkin boy SDS -1,77±1,16 (TK: -1,54±0,95; BV: -2±1,37) olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda erişkin boyu ortalama 0,4 SDS kadar daha düşüktü.

Çalışmamız kapsamında 62 tuz kaybettiren, 36 basit virilizan, 14 non-klasik, 20 11- β OHE tansıyla takip edilen hastanın doğum verilerine ulaşılabildi, doğum ağırlıkları AGA, SGA ve LGA olarak sınıflandırıldı. Tuz kaybettiren grupta 51(%82,3) hastanın AGA, olduğu saptandı, aynı oran basit virilizan grupta 23(%63,9), non-klasik grupta 8(%57,2), 11- β OHE grubunda ise 16 (%80) olarak belirlendi. Doğum tartısına göre SGA olan hastaların sayısı ve oranlarının tuz kaybettiren grup için 3(%4,8); BV grup için 9(%25); NK grup için 3(21,4); 11- β OHE grubu için ise 3(%15) olduğu görüldü. Gruplar içindeki LGA hastaların sayısı ve dağılımı ise tuz kaybettiren için 8(%12,9); basit virilizan için 4(%11,1); non-klasik için 3(%21,4), 11- β OHE için ise 1(%5) idi.

Literatür taramalarımızda bizim çalışmamızla bire bir örtüşen çalışma bulunmamakla birlikte, Bretones ve arkadaşları 21-hidroksilaz eksiliği tanısıyla takip edilen 496 hastayı retrospektif olarak değerlendirdiklerinde 38 hastanın (%8,3) SGA'lı olarak [28(%10,5) kız ve 10(%5,2) erkek] doğduğunu, ortalama doğum ağırlığı SDS'si 0,5 saptamıştır (99). Buradaki oranlar tüm 21-OHE vakalarını içermekte, alt grup ayrımı bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızdaki TK grup dışında kalan gruplardaki SGA doğum yüzdesinin bu çalışmadaki SGA doğum yüzdesinden fazla olduğu görülmüştür. Benzer şekilde bizim çalışmamızdaki doğum ağırlık SDS'leri tüm gruplarda bu çalışmada verilen ortalama doğum ağırlığı SDS'den düşük bulmuştur.

Kurtoğlu ve arkadaşlarının 2493 erkek ve 2257 kız yenidoğan'ın verilerini kullanarak belirledikleri Türkiye verilerine göre, %10,1'i SGA; %79,1'i AGA; %10,8'i LGA bulunmuştur (87). Bu verileri bizim çalışmamız ile kıyaslırsak, TK. alt grubunda SGA oranı düşükken, LGA ve AGA oranları hafif yüksek, BV grupta SGA oranı yüksek iken AGA oranı düşük, NK grubunda AGA oranı düşük iken, LGA ve SGA oranları yüksek, 11- β OHE grubunda ise AGA ve SGA oranları hafif yüksek iken LGA oranı düşük olarak bulunmuştu. Özetle, TK alt grubu dışındaki diğer grupların SGA oranının toplum geneline göre daha fazla olması dikkat çekmekteydi. Fetus'daki androjen seviyesinin doğum ağırlığı üzerine olan etkileri halen kesinlik kazanamamış olmaklar birlikte, Poyrazoğlu ve ark. çok merkezli çalışmada, 533 cinsiyet bozukluğu vakasında fetal dönemdeki androjen seviyesinin doğum ağırlığı üzerine belirgin etkisi olmadığı, konjenital adrenal hiperplazi vakalarında da özellikle 46, XX karyotipli hastalarda doğum tartısının belirgin etkilenmediği sonucuna varılmıştır (109). Miles ve arkadaşlarının 71 KAH hastası, 29 komple androjen duyarsızlığı hastasında yaptıkları çalışmada da KAH hastalarının doğum tartıları yaşadıkları toplum ile uyumlu saptanmıştır (110).

Balsamo ve arkadaşlarının 101 vakadan oluşan serilerinde, klasik 21-OHE KAH hastalarının doğum ağırlık SDS düzeyi İtalyan popülasyonundan anlamlı yüksek saptanmışken, 21-OHE NK grup ile normal popülasyonun doğum tartı SDS'si arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Erkek KAH'ların doğum ağırlık SDS'si normal topluma benzer iken; kız KAH'lıların doğum tartısı SDS'si anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (111).

Çalışmamızda; başvuru sırasında obez vaka sayısı ($VKİ \geq 2$) 21-OHE TK grubunda 3 (%4,6), BV grubunda 4(%10), NK grubunda 4(%25), 11- β OHE grubunda ise 5(%21) idi. Son

muayenede sırasında ise tanı gruplarında (21-OHE TK:12,75±6,69; BV:15,82±5,19; NK:14,67±4,23; 11-βOHE: 16,99±5,84 yaş) 21(%32,8), 13(%33,3), 5(%31,2) ve 1(%5) sırasıyla vaka obez idi. Sonuç olarak, 11-βOHE dışındaki gruplarda izlemleri süresince obezite sıklığının arttığı gözendi. Hastaların 4 dönemi (tanı esnası; puberte başı, puberte zirvesi, son muayene) incelendiğinde, TK grubu dışındaki gruplarda en belirgin artışın puberte zirvesi ile son muayeneleri arasında geçen dönemde ortaya çıktığı anlaşıldı. TK grubunda obezite oranı artışı, en belirgin olarak ilk gelişlerinden puberte başına kadar olan zamanda gerçekleşmişti (%4,6'dan %21,6'ya). Obezite gelişme riskini etkileyen faktörler incelendiğinde, başvuru sırasındaki HK dozunun, tanı tiplerinin etkisiz olduğu, fakat tanı yaşının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde pozitif ilişkili olduğu gözlenmişti.

Finkelstein ve arkadaşları hem klasik hem de NK grupta benzer şekilde obezite sıklığı yükseldi, çocuk vakalarının yaklaşık %35'i obez bulunmuştu. Erişkinlerde ise, yine gruplar arasında belirgin bir oran farkı olmaksızın bu oran yaklaşık 1/3 olarak saptanmıştı. Çocuk grubundaki obezite ile hastanın uzun etkili glukokortikoid kullanımı arasında ilişki saptanmış iken, bu hastalarda insülin direnci, leptin ve adrenal öncül düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Erişkinlerdeki obezite gelişiminde ise yüksek glukokortikoid dozunun rol oynadığı saptandı. Ayrıca, başka bazı çalışmalara benzer şekilde VKİ ile yaş arasında ilişki bulunmamıştı (95). Bizim çalışmamızda ise, daha erken dönemlerdeki obezite oranı daha düşük iken, ilerleyen yaşlarda obezite oranının arttığı, ve literatürde bildirilen çalışmalardaki yüksek obezite oranlarına ulaştığı belirlendi.

Wiebke ve arkadaşlarının 199 erişkin yaş grubundaki 21-OHE vakasında hem kadınların hem de erkeklerin VKİ'lerinin toplum ortalamasına göre yüksek; genel obezite oranını %41 olduğu bildirilmiştir. Klasik 21OHE'li 61 erkekte obezite sıklığı %37,1; klasik KAH'lı 103 kadında %52,2; NK KAH'lı 31 kadında obezite oranı %34,9 saptanmış, obezitenin sıklığının özellikle klasik KAH tanılı kadınlarda fazla olduğu görülmüştü (23). Bu sonuçları çalışmamız ile kıyasladığımızda, özellikle klasik KAH'lı kızlardaki oranların belirgin yüksek olduğunu görmekteyiz. İki çalışma arasındaki bu farkın, özellikle adölesan dönem sonrasında artan obezite oranlarından yola çıkarak, hayatın farklı dönemlerinin irdelenmesinden kaynaklanabileceğini düşündük.

Cornean ve arkadaşlarının 21-OHE tanılı 22 vakanın longitudinal değerlendirmesinde adipoizte reboundunun topluma göre daha erken geliştiğinin, bunun sonucunda da ileri ki yıllarda, özellikle ilk beş yılda vücut kitle endeksinin arttığını gösterdiler. Bu çalışmadaa ortanca vücut kitle endeki SDS değeri: 1.51 (−0.73/3.61) idi (112).

Hagenfeld ve arkadaşlarının androjenleri yüksek kortikosteroid tedavisi sonucu fazla baskılanmış 13 erişkin klasik 21-OHE KAH tanılı kadında yaptıkları çalışmada, hastaların VKİ'si(26.2 ± 1.7) sağlıklı kontrol grubuna (20.7 ± 0.3) göre yüksek saptanmıştı. Bu çalışma, androjen düzeyleri kontrol altına alındığında bile hastaların VKİ'lerinin topluma göre yüksek olduğunu göstermesi açısından anlamlı idi (113).

Völkl ve arkadaşlarının 48 kız, 41 erkek olmak üzere son 1 yılda polikliniklerine başvurmış olan 89 pediatrik yaş grubundaki klasik 21-OHE vaka değerlendirmesinde; VKİ SDS ortalamasının 0.88 ± 1.3 olduğu ve obezite oranının topluma göre artmış olduğu (%16,8) saptanmıştı. Bu çalışmada, VKİ ile cinsiyet, KAH alt grubu, tedavide kullanılan kortikosteroid türü, doğumdaki antropometrik ölçümleri arasında korelasyon gösterilememiş iken; kronolojik yaş, kortikosteroid dozu, kemik yaşı ile kronolojik yaş farkı ile obezite arasında pozitif korelasyon belirlendi. Ayrıca anne veya babadaki obezitenin, hastadaki obezite riskini de önemli ölçüde arttırdığı gözlemlendi (114). Bu çalışmanın sonuçları özellikle bizim çalışmamızın son geliş verileri ile karşılaştırdığımızda, çalışmamızda hem obezite oranları, hem de VKİ SDS ortalamasının daha yüksek idi. Bu durum, Völkl ve ark ile bizim çalışma gruplarımızın yaş farkı ile ilişkili olabilir diye düşünüldü.

Aycan ve arkadaşları 24 klasik KAH vaka grubunda obezite ve aşırı ağırlıklı olma oranını %54,2 (%29.2'si obez, %25'i fazla kilolu) olarak saptamışlardı. Hidrokortizon dozu ile VKİ SDS arasında pozitif korelasyon bildirilmişti (97).

Finkelstein ve arkadaşları ise klasik KAH vakalarında kullanılan ortalama glukokortikoid dozunu 15 ± 5.9 mg/m²/gün olarak belirlerken, erişkin hastalarda bu değer 17.9 ± 7.6 mg/m²/gün idi. Klasik KAH'lı vakalarda yalnızca %30'unda yeterli metabolik kontrolün sağlanabildiği görülmüştü (95).

Erdeve ve ark.ları tarafından, tedavi uygulanan 21-OHE NK KAH (n=176)vakasına ortalama 10.3 ± 3 mg/m²/gün dozunda hidrokortizon verildiği bildirilmiştir (106). Bizim çalışmamızda da son değerlendirme sırasında 21-OHE NK KAH vakalarında HK dozu ortalama 9.42 ± 3.63 mg/m²/gün idi ve benzerdi.

Völkl ve arkadaşları tarafından klasik 21-OHE vakalarında ortalama HK dozu 14.7 ± 4.8 mg/m² /gün olarak bildirilmiştir, bu değer bizim bulgularımızla örtüşmektedir (114).

Aycan ve arkadaşlarının 16 BV, 8 TK toplamda 24 klasik 21-OHE hastasında yaptıkları çalışmada ise, ortalama hidrokortizon dozu 19.7 ± 2.9 mg/m²/gün olarak saptanmış olup (TK grubu için ortalama: 19.1 ± 4.3 , BV grubu için ortalama: 20.1 ± 1.9); BV grubunda hiçbir hastanın

fludrokortizon ihtiyacı olmadığını belirtmişlerdir (97). Çalışmamızda ise hidrokortizon dozunun daha düşük olmasıyla birlikte; farklı olarak BV grubundaki bazı hastalara adrenal supresyonu sağlamaya yardım etmek amacı ile farklı dönemlerde fludrokortizon verilmişti. BV ve TK gruplarının HK dozu arasında anlamlı fark saptanmadı

Çalışmamızda, KAH'a eşlik edebilecek sorunlardan biri olan TART açısından irdelediğimizde, 21-OHE TK grubunda 5 (%29,4); BV grubunda 4 (%33,3); 11- β OHE grubunda 4 (%40) erkek hastada TART saptanırken, NK grubundaki hiçbir hastada TART saptanmamıştı.

Finkelstein ve ark.'larının çalışmasında TART oranları erişkin KAH'lı hastalar için %44, genç klasik KAH'lılarda %33 olarak bulunmuş, 21-OHE NK grubunda ise TART vakası saptanmamıştı. TART'lı hastalarda androstenedion düzeylerinin genellikle yüksek olduğunu bildirilirken, bu sıklığın tanı yaşı, fenotip veya glukokortikoid tedavisi ile ilgili olmadığı belirlenmişti. TART sıklığının yüksek bulunması nedeniyle daha çocukluktan döneminden itibaren USG ile periyodik olarak tarama yapılması önerilmişti (95). Bizim çalışmamızda da TART sıklığı bu çalışmadakine benzer ve yüksek oranda idi.

Stikkelbroeck ve ark.'ları, 14 21-OHE TK ve 3 BV hastasında fizik muayene ile 6 (%35,5); USG taraması sonrasında 16 hastada (%95 oranında) TART saptayıp, USG'ye göre fizik muayenenin duyarlılığının %37,5 olduğunu bildirmişlerdir. USG ile tanı konulabilen TART boyutları 0,2-1,6 cm arasında değişirken, fizik muayene ile tanı konulan TART boyutları 2,8 ila 4 cm arasında idi. Bu çalışmada 17 hastadan 11'inin tedavisi uygun şekilde idi ve glukokortikoid dozu ve doz sıklığı ile TART gelişme riski arasında ilişki gösterilemez iken, homozigot veya heterozigot delesyon ve konversiyon mutasyonu olanlarda tümör boyutunun belirgin büyük olduğu görülmüştü (115). Çalışmamızda TART sıklığı 11- β OHE grubunda biraz daha yüksek idi. Bizim merkezimizde de ilk planda fizik muayene yapıp, şüpheli bir bulgu olduğunda USG tetkiki yapılması nedeniyle, bizdeki TART saptanma oranları ile bu çalışmadaki fizik muayene ile elde edilen TART oranlarının benzer saptanması beklenen bir sonuçtu. Bu bulgu gerçek TART oranlarının rutin muayene esnasında saptanandan çok daha yüksek olabileceğini, bu sebeple KAH tanısı ile takip edilen hastalardan küçük yaşlardan itibaren periyodik olarak skrotal USG yapılması gerekliliğini desteklemektedir.

Aycan ve ark.'ları, yaşları 2-18 arasında değişen 60 21-OHE ve 11- β OHE KAH vakasında TART sıklığını %18,3 (11 hastada) olarak bildirdiler. Bu hastalardan; 21-OHE BV grubundaki 37 hastada 4 (%10,81); TK grubundaki 18 hastada 4 (%22,2); 5 11- β OHE grubundaki hastada 3 kişi'de (%60) TART saptanmıştı. Bu çalışmada 4 yaşında bir hastada

TART saptamışlar, erken dönemde uygun steroid tedavisi ile gerileyebileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle erken yaşlardan itibaren aralıklı USG ile TART taraması önerisinde bulunmuşlardır (116). Bizim çalışmamızda 11- β OHE grubu dışındaki tanı gruplarında TART sıklığı daha yüksek idi.

Kocova ve ark.'larının 25 vakalık KAH serisinde, 10 yıl boyunca yıllık skrotal USG ile kontroller sonucunda toplam 8 hastada (%32) TART saptanmış olup, bu hastalardan 5'i 21-OHE TK, 2'si BV, 1'i NK alt grubuna dahildi. Bu serideki TART saptanmış en küçük hasta 6 yaşında idi. Metabolik kontrol ile TART arasındaki ilişki irdelendiğinde, TART saptanan ve saptanmayan gruplardaki metabolik kontrolü iyi olan ve iyi olmayanların oranı benzerdi (6/17'ye 3/8). Ayrıca metabolik kontrol durumu da birbirlerine benzeyen iki erkek kardeşin birinde TART saptanırken diğerinde bu açıdan sorun yok idi. Bu durum metabolik kontrol ve genetik özelliğin TART gelişiminde tek etken olmadığına işaret etmektedir (117).

Claahsen-van der Grinten ve ark.'ları tarafından 34 21-OHE değerlendirildiğinde, 24 TK tip KAH vakasından 7'sinde (%29,17), 8 BV vakasından birinde (%12,5) TART belirlenmiş, 2 NK vakasından hiç birinde TART saptanmamıştı, genel TART sıklığını ise %23,53 bulunmuştu. Hastalar yaş gruplarına göre ayrıldığında 5 yaş altı grubundaki hiçbir hastada TART saptanmamışken, 5-10 yaş arası grupta TART sıklığı %10, 10-18 yaş arası grupta aynı sıklık %66 idi. Literatürde şimdiye kadar bildirilmiş en küçük TART vakası birkaç haftalık iken, yazarlar bu vaka serisine dahil olmayan, tuz kaybı krizi sonucu kaybedilmiş 2 yaşında TART'lı vaka bildirmişlerdir. Bu çalışmada dikkati çeken diğer önemli hususlar ise, TART'lı hiçbir vakanın fizik muayene ile belirlenememiş olması ve 8 vakadan 5'inin hormon düzeylerinin çok iyi baskılanmış olması idi. Bu veriler KAH nedeni ile takip edilen hastaların küçük yaşlardan itibaren düzenli skrotal USG kontrollerinin yapılması gerekliliğini destekler niteliktedir (118). Çalışmamızda TK grubundaki TART sıklığı bu çalışmaya benzer olmakla birlikte, BV grubunda sıklık daha yüksek idi,

KAH'a eşlik edebilecek bir diğer sorun olan erken puberte bizim çalışmamızda 21-OHE TK grubunda 16 hastada (%24,2), BV grubunda 16 hastada (%40), NK grubunda 3 hastada (%18,8), 11- β OHE grubunda 13 hastada (%56,5) saptanmıştı. Erken puberte gelişimi açısından gruplar arasında erkek ve kız dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama puberte başlama yaşının kızlarda: 21-OHE TK grubunda $9,02 \pm 1,46$; BV grubunda $8,31 \pm 1,9$; NK grubunda $9,37 \pm 2,27$; 11- β OHE grubunda ise $7,34 \pm 1,86$ yaş olduğu görüldü. Erkeklerde ise: 21-OHE TK grubunda $9,79 \pm 1,14$; BV grubunda $7,61 \pm 2,42$; 11- β OHE grubunda ise $7,55 \pm 2,48$ idi. Bu sonuçlarla, erken pubertenin en sık görüldüğü ve pubertenin en erken başladığı grubun 11-

β OHE grubu olduğu, bunu BV grubunun izlediği, TK ve NK arasında puberte başlama yaşı ve erken puberte açısından belirgin fark olmadığı görüldü. Erken pubertenin 11- β OHE ve BV grubunda daha sık ortaya çıkması, TK grubunda ise daha ağır klinik tabloya rağmen daha az sıklıkta görülmesi, TK grubunun çok erken yaşlarda tanı alıp, tedavilerine başlanması, diğer iki grupta ise tanı ve tedavinin ileri yaşlara kadar gecikmesine bağlandı.

Manoli ve ark. tarafından 21-OHE TK grubundaki erkeklerde puberte başlama yaşı $12,3 \pm 1,3$; kızlarda $9,9 \pm 0,7$; BV grubunda erkeklerde $9,1 \pm 1$, kızlarda $8,9 \pm 1,4$; NK grubunda ise $10,6 \pm 1$ yaş olarak saptanmıştı. TK grubundaki erkeklerin puberte başlama yaşı normal sınırlar içinde olmasına karşın, diğerlerinde daha erken idi (103). Bizim alışmamızda erkeklerde puberte başlama yaşı TK ve BV grubunda daha erken, kızlarda ise her iki gruptaki puberte başlama yaşı benzerdi. NK grubunun puberte başlama yaşı ise benzerdi.

Erdeve ve ark.'ları, NK KAH tanılı vaka serisinde erkek çocuklarda erken puberte saptamadıkları halde, kızların %12,8'inde erken puberte belirlemişlerdir, erken puberte başlama yaşı ortalama 8.15 ± 1.1 yaş bulunmuştu. Bu çalışmada erken puberte belirlenen 33 kızın 30'una GNRH tedavisi uygulanmıştı (106). Bizim alışmamızda da NK KAH grubunda erken puberte oranı benzerdi.

Çalışmamızda 21-OHE TK grubunda 38 (%88,4), BV grubunda 22 (%81,5) ve 11- β OHE grubunda 12 (%100) 46,XX karyotipli hastanın genital düzeltme operasyonu olması gerekmişti. İlk ameliyat zamanı ortalaması TK grubunda $2,67 \pm 4,29$ yaş, BK grubunda $3,62 \pm 3,61$ yaş ve 11- β OHE grubunda $5,11 \pm 3,45$ yaş idi. TK grubunda erken, diğer gruplarda geç başvuruya bağlı olarak daha geç idi.

Waterloos ve ark'ları 1996-2016 tarihleri arasında tanı konan KAH vakalarının median ameliyat yaşını 3 (0-190) ay olarak saptamışlardır (119).

Stites ve ark.'ları KAH'a bağlı virilizasyon nedeniyle opere edilmiş hastalardaki üriner sorunları irdelemiş, bu kapsamda 1996-2013 tarihleri arasında genital düzeltme ameliyatı olmuş 24 KAH vakasını incelemişlerdir. Bu hastaların median ameliyat yaşı 8 ay (6ay-1yaş) saptanmıştı (120).

Szymanski ve ark.'ları da KAH'a bağlı aşırı virilazasyon sebebi ile genital rekonstrüksiyon cerrahisi olmuş kızların aileleri ile yrttleri bir çalışmada, medain ameliyat zamanı 9 ay olarak bildirilmiştir (121)

Roth ve ark.'ları da KAH nedeni ile 2004-2014 yılları arasında genital düzeltme operasyonu olan 544 kız hastayı değerlendirmişlerdir. Median ameliyat yaşı 9,9 (6,8-19,1) ay idi (122).

Baş ver ark.'larının 28 vakalık klasik 11-β;OHE serisinde de hastaların ortalamaam operasyon yaşı 2.9 (0.6-11.9) yaş idi ve geç başvuru yaşına bağlı olarak gecikmişti (123).

Genetik bulgular

New ve ark.'ları KAH şüphesi olan 4857 aileyi inceleyip, 1507 ailede en az bir 21-OHE KAH vakası tanımlamışlardı. Genotip-fenotip ilişkisi de araştırılmış olup, 45 genotipten sadece 21'inin fenotip ile uyumluluk gösterdiği, uyumsuzluğun özellikle BV grubunda olduğu, uyumsuz genotipler arasında şimdiye kadar bilinenin aksine p.P31L, IVS2 ve p.I173N gibi genotiplerin de bulunduğunu, genotipten fenotip tayinin düşünüldüğü kadar doğru sonuç vermeyebileceğini, TK ve NK tiplerinin genotipi hastalığın ağırlığı hakkında fikir verse de, özellikle BV grubunda ciddi bir fenotipik değişkenlik gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Ayrıca sık rastlanılan *CYP21A2* mutasyonlar açısından cinsiyet farkının olmadığı, TK sıklığının kızlar ve erkeklerde benzer iken, BV ve NK formlarının (p.V282L gibi hiperandrojenizm ile giden tabloların) kızlarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Homozigot genotiplerin akraba evliliği sıklığının daha fazla olduğu toplumlarda daha fazla, özellikle Ortadoğu kökenli ailelerde homozigot IVS2 mutasyonu, Askenazi Yahudilerinde ise homozigot p.V282L mutasyonu sıklığı daha yüksek idi (124).

Bilinen 113 mutasyonun bilgisayar modellemesi yardımıyla yapılan analizlerinde, membrana tutunma, hem bağlama, substrat bağlama veya enzim stabilitesi değişimi gibi kritik fonksiyonları etkileyen değişimlerinin TK, transmembran bölgeyi veya hidrofobik kısımları ilgilendiren bölgelerdeki mutasyonların BV, oksidoredüktaz etkileşimleri, tuz köprüleri ve hidrojen bağı ile ilgili mutasyonların ise NK tipte KAH oluşmasına sebep olduğu belirlenmiştir (124)

1507 hastada en sık görülen 9 mutasyon açısından başka çalışmalarla karşılaştırmalar yapılmış olup, özellikle delesyon ve IVS2 (g.655A/C>G) mutasyonu sıklığı yüksek, p.P31L, ekzon 3'da 8-bp delesyonu (E3Δ8bp), ekzon 6 kluster (I236N, V237E ve M239K) mutasyon sıklıkları düşük idi ve diğer çalışmalarda ile benzerlik göstermekte idi (Bkz: Tablo 32, Grafik 22). Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak ise Askenazi Yahudi kökenli vakaların oranının fazlalığına bağlı olarak ekzon 7 p.V282L mutasyonu yüksek oranda saptanmıştı. Ortadoğu kökenli hastalarda ise IVS2/IVS2 genotipi daha sık saptanmış idi. Asya, Afrikalı

Amerikan ve Doğu Hint kökenlilerde KAH sıklığının daha düşük olduğu belirlenmişti. Delesyonlar ve intron splice mutasyonlarında özellikle: Del/Del (19.1%), IVS2/IVS2 (23.6%), ve Del/IVS2 (18.2%)) özellikle TK formunda; Del/p.I173N (28.3%) ve IVS2/p.I173N (19.3%) mutasyonları da BV formunda sık, p.V281L/p.V281L (38.5%), IVS2/p.V282L (19.8%) ve Del/p.V282L (17.4%) mutasyonları ise NK formunda görülmekte idi. Bu mutasyonların siliko analiz ile değerlendirildiğinde ise, dikkat çekici olarak p.I173N BV, p.V282L ise NK formu ile uyumlu bulunmuştu (124).

p.I173N mutasyonunda hidrofobik cep kaybından dolayı TK grubu dışında sıklıkla BV tipi KAH da görülebilmekte idi. İn vitro çalışmalarda enzim seviyesinin %2'ye kadar düştüğü gösterilen bu mutasyon ile diğer allelde ağır mutasyon saptanmış vakaların %76'sında BV tipi KAH, %23'ü ise TK tipi KAH görülmüştü. Del/p.I173N gibi mutasyonlara sahip ve NK KAH ile uyumlu bulguları olan vakalardaki durum, araştırmacılar tarafından daha önce başka çalışmalara benzer şekilde *CYP21A2* genindeki duplikasyona ve duplike gendeki nadir mutasyona bağlanmıştır. Benzer şekilde, intron 2 splicing mutasyonu her ne kadar TK (%78,6) tipi hastalığın oluşmasına sebep olsa da, yaklaşık %20 oranındaki hastada BV kliniği görülebilmekte idi. Bu durumun, bazı hastalardaki parçalara ayırma işleminin belirli bir oranda korunmasına bağlı olabileceği düşünülmüştü. Bu örneklerin tam tersine, normalde enzim aktivitesinin %40-70 oranında korunduğu ve NK tip KAH kliniği ile karşımıza çıkması gereken p.P31L mutasyonunda ise %30 oranında klasik tip KAH görülmüştü. Ekzon 7'deki p.V282L mutasyonunda ise NK fenotip beklenmesine rağmen hastaların %2 (9vaka) gibi bir kısmının klasik KAH ile uyumlu olduğu görülmüş, bu 9 hastanın ileri değerlendirmesinde bu durumu açıklayabilecek başka mutasyon saptanamamıştı. Ayrıca bu çalışma ile Del, Ekzon3 8bp, E6 (I236N, V237E ve M239K), Q319X, ve R357W mutasyonlarının kombinasyonlarında hemen hemen her zaman TK KAH kliniği ile uyumlu bulunmuştu (124).

Marino ve ark. Arjantin kökenli klasik ve NK 21-OHE tanısıyla takipli 433 aileden 454 vakada (217NK, 162TK, 75 BV) 866 kromozomu en sık görülen 11 mutasyon açısından analiz etmiş, etkilenmiş allel oranı %88,1 (NK'da %80,3, klasik alt grubunda %95,2) bulunmuştu. p.V282L (%26,2), IVS2-13A/C>G(%20,6), gen delesyonları ve büyük gen konversiyonlarını (%11,2) en sık mutasyonlar olarak saptamışlardı. TK grubunda %35,3 sıklık ile IVS2-13A/C>G en sık gözlenen mutasyon iken, bunu delesyon/konversiyon (%22,8) ve p.Q319X(%12,2) takip etmekte idi. BV grubunda sırası ile p.I173N (%37,3), IVS2-13A/C>G(%26,8), pQ319X (%8,5) en sık saptanan mutasyonlardı. NK'da ise %54,1 ile p.V282L; %7,3 ile IVS2-13A/C>G; %3,6 ile delesyon/konversiyon mutasyonları en sık mutasyonları oluşturmakta idi. NK grubundaki

allelerin %19,7'sinde ise mutasyon saptanamamıştı. İki hasta ilk defa bu çalışma tanımlanan, ekzon 1'de 12. Pozisyonda sitozinin yerine timinin geçtiği g121C>T (p.Q41X) mutasyon için heterozigot idi.

Bu çalışmada ayrıca mutasyonların enzimde yarattığı etkiye göre 5 alt gruba ayrılıp her grup için pozitif prediktif indeks (ppi) de hesaplanmış, 0 grubunda olması beklenen 60 hastanın tümü (ppi:%100) TK formunda, A grubundaki 99 hastanın %83,8'i TK ve BV formda, B grubundaki 47 hastanın %87,2'si BV formda, C grubundaki 159 hastanın %98,1'i NK formunda klinik göstermekte idi. Genotip-fenotip korelasyonu çok yüksek idi. IVS2-13A/C>G mutasyonundaki görece yüksekçe fenotipik varyasyon kesim noktalarındaki değişimlere bağlanırken, BV kliniği ile seyretmesi beklenen p.I173N mutasyonunda da TK grubuna kayma görülmüştü. NK KAH kliniği ile gidişi beklenen p.V282L mutasyonu taşımasına rağmen BV ve TK ile seyreden 3 hastada yapılan ek analizlerde IVS2-5G>A mutasyonu saptanmış, bu mutasyonun “founder effect” sonucu gelişmiş olabileceği düşünülmüştü. Bu ikinci mutasyonun aberran kesilme ile beklenenden daha ağır bir tablo geliştirmesinden yola çıkılarak, doğru genetik danışma açısından p.V282L gibi hafif tablo beklenen mutasyonlarda bile PCR analizi yapılması önerilmişti (125).

Wedell ve ark. İsveç toplumunda yaklaşık 400 vakada *CYP21A2* geninde hastalığa yol açan 9 mutasyon sıklığını yaklaşık %95 bulurken, geri kalan %5'inden ise 13 nadir ve genellikle toplumlara özgü mutasyonların sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Vakaların %32,2'si delesyon ve gen konversiyonları, %26,6'sı IVS2, %19,8'i p.I173N mutasyonlarına sahip idi (126)

Krone ve ark.'larının 92 21-OHE TK, 52 BV ve 11 NK olmak üzere farklı ailelerden toplam 155 vakalık analizlerinin sonucunda, 310 allelden 306 (%98,7) mutasyon saptamışlardı. Bu mutasyonlar arasında en yüksek sıklığa sahip olanlar sırası ile: IVS-2 (%30,3); gen delesyonları (%20,3); p.I173N(%19,7) ve büyük gen konversiyonları(%7,1) idi. 21-OHE alt gruplara göre mutasyon oranları ise, TK grubunda: IVS-2 (%37), delesyon (%25,5), p.I173N/büyük gen konversiyonları, p.Q319X(hepsi aynı sıklıkta: %7,6); BV grubunda: p.I173N (%44,2), IVS-2 (%21,2) ve delesyon (%12,5); NK grubunda ise p.V282L (%36,4), IVS-2 (%18,2) ve p.P31L/delesyon (aynı sıklıkta: %13,6) olarak saptanmıştı. Genetik analiz sırasında allel sıklığı %1,5'u bulan, daha önce tanımlanmamış 5 mutasyon (141delT, Y97X, V281G, L300F, R354C) da belirlenmişti. Beş allelde ise birleşik heterozigozite mevcuttu. Mutasyonların gruplandırılarak pozitif prediktif değer de hesaplanmış, 0 ('Null') grubunda %100, A grubunda %90, B grubunda %74, C grubunda %64,7 saptanmıştı. C grubundaki pozitif

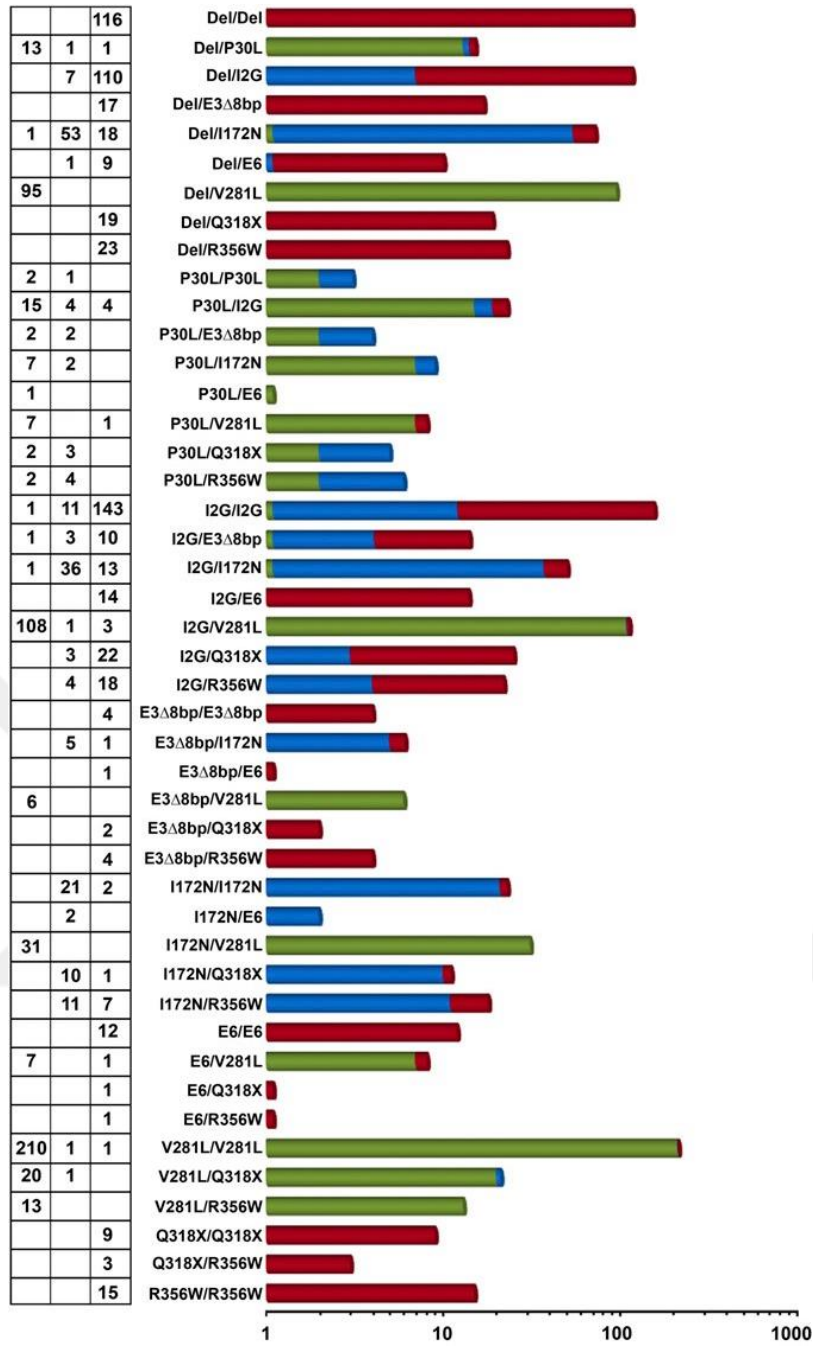
prediktif değerin p.P31L mutasyonunu hesap dışı bırakınca %90'a kadar çıktığı görülmüştü ve her ne kadar orta ağırlıktaki mutasyonlarda ciddi farklılıklar gözlenebilse de, ağır ve hafif mutasyonlar söz konusu olduğunda genotip-fenotip ilişkisinin iyi düzeyde olduğu sonucuna varılmıştı (12)

Stikkelbroeck ve ark. Hollanda kökenli 184 aileden 198 21-OHE hastasında akrabalık ilişkisi bulunmayan 370 alleli incelemiş, Bunlardan %31,9'unun delesyon/ konversiyon mutasyonları olduğunu; bunu %28,1 ile IVS-2 ve %12,4 ile p.I173N mutasyonlarının izlediğini göstermişlerdi. Bu çalışma kapsamında 6 yeni mutasyon (995-996insA, 123delC, G21R, S301Y, Y376X ve R483Q) gösterilmişti. 995-996insA ve Y376X mutasyonlarının birleşik heterozigot olduğu vakalarda TK form, G291R mutasyonu taşıyan bir hastada BV form, S301Y mutasyonunu birleşik heterozigot taşıyan 3 vakada ise NK formu görülmüştü. R483Q'nun birleşik heterozigot mutasyonunda da hastalığın NK formu ile seyretmiş idi. Ekzon 7 ve 8'deki V218L-F306 + 1nt-Q318X-R356W) kluster mutasyonu daha önce Wilson ve ark.'larının çalışmasında 2 vakada bildirilmesi dışında sadece Hollanda kökenli hastalarda gözlenmiş olduğundan, bu mutasyonun kurucu mutasyon ("founder mutation") etkisine sahip olabileceği düşünülmüştü. Mutasyonlar beklenen ağırlıklarına göre gruplara ayrılıp genotip-fenotip ilişkisine bakıldığında, 0 ('Null') grubu için pozitif prediktif değer %96,6; A grubu için %100; B grubu için %58,8, C grubu için %100 idi (76).

Bizim çalışmamızda, TK ve BV formlarında en sık rastlanan mutasyon IVS2-13A/C>G mutasyonu idi. TK grubunda 2. sıklıkta tam delesyon ve konversiyon mutasyonları, BV formunda ise p.I173N mutasyonu idi. TK formunda p.R357W mutasyonu da dikkat çekici oranda yüksek idi. BV formunda p.Q319X mutasyonu saptanmamıştı. NK formunda p.V282L mutasyonu en sık ve 8.bp del ve IVS2-13A/C>G sıklığı da yüksek idi, delesyon/konversiyon belirlenmemişti. Ayrıca birleşik heterozigozite oranının yüksekliği dikkat çekici idi. Pozitif prediktif değer çalışmamızda A grubunda %100, ancak 0 (%80,83), B (%67,8) ve C (%65,15) gruplarında diğer çalışmalara göre daha düşüktü.

Tablo 32. 21-OHE vakalarının bazı önemli çalışmalardaki allel bazındaki mutasyon sıklıkları(124)

Allelik Mutasyon	New ve Ark	Marino et al. (21)	Wedell (16)	Stikkelbroeck et al. (22)	Krone et al. (15)	Çalışmamız
Delesyon ve büyük gen konversiyonları	%20.0 (3)	%11.2 (3)	%32.2 (1)	%31.9 (1)	%29.0 (2)	%19,86 (42,5)
P31L	%2.6 (7)	%0.7 (9)	%1.6 (7)	%0.3 (9)	%2.6 (7)	%1,87 (4)
IVS2	%22.9 (2)	%20.6 (2)	%26.6 (2)	%28.1 (2)	%30.3 (1)	%32,48 (69,5)
E3Δ8bp	%2.1 (8)	%0.8 (8)	%1.1 (8)	%4.3 (5)	%1.6 (8)	%5,14 (10)
I173N	%8.2 (4)	%8.2 (4)	%19.8 (3)	%12.4 (3)	%19.7 (3)	%11,45 (24,5)
E6	%2.1 (8)	%2.0 (7)	%1.1 (8)	%3.0 (7)	%1.0 (9)	%0(0)
V282L	%23.9 (1)	%26.2 (1)	%5.7 (4)	%2.2 (8)	%2.9 (6)	%7,24(15,5)
Q319X	%3.5 (6)	%6.7 (5)	%2.4 (6)	%3.5 (6)	%4.8 (4)	%7 (15)
R357W	%3.6 (5)	%4.2 (6)	%3.0 (5)	%8.4 (4)	%4.5 (5)	%7,24(15,5)
Hastaların Kökeni	Amerika Birleşik Devletleri	Arjantin	İsveç	Hollanda	Güney Almanya	Türkiye
Hasta Sayısı	1,507	454		198	155	145
Analiz edilmiş allel sayısı	3,005	866	~400	370	310	290



Grafik 22. New ve ark.: 21-OHE tanılı 1507 vakada CYP21A2 genotipleri sıklığı (n ve %). CYP21A2 genotipi (NK, yeşil; BV, mavi; TK, kırmızı) (124)

Türkiye’deki 21-OHE vakalarındaki mutasyon sıklıkları Tablo 33’de gösterilmiştir.

Sadeghi ve arkadaşları 50’si TK, 50’si BV olmak üzere toplam 100 Klasik 21-OHE’de 78 hastada mutasyon saptayabilmişlerdi. Bu vakalardan 64’ü bir mutasyon için homozigot,, 7 vaka her kromozomda değişik mutasyonlar olmak üzere birleşik heterozigot, 2 hasta 2 mutasyon için homozigot, 5 hasta ise heterozigot idi. Hem TK hem de BV grubunda en yüksek mutasyon sıklığı IVS2-13A/C (TK:%33, BV:%24)’de iken; TK grubunda ve toplamda en sık

2. Mutasyon homozigot büyük gen delesyonu (%30), 3. en sık mutasyon homozigot p.Q319X (%18) idi. BV grubunda 2. en sık mutasyon homozigot p.I173N, 3. en sık mutasyon homoigot p.V282L idi. Homozigot Q319X , sadece TK formunda görülürken, p.I173N ve p.V282L sadece BV formunda belirlenmişti. Birleşik heterozigozite oranı %7 ve diğer çalışmalara göre düşük idi, bu düşük oran yüksek akrabalık oranına bağlanmıştı (127).

Bizim çalışmamızda da Q319X mutasyonuna BV formunda, p.V282L mutasyonuna ise TK formunda rastlanmamıştı, ancak homozigot olarak p.I173N mutasyonu TK formunda belirlenmişti.

Tukel ve arkadaşları 17'si (%54.8) TK, 12'si (%38.8) BV, 2'si (%6,4) ise NK 21-OHE tanılı 31 vakada genetik inceleme yapmışlardır. . Ailerin 25'inde her iki allelede, 6 indeks vakada tek allelede mutasyon saptanmışlardır. Bu çalışmada allellerin %6,4'ünde herhangi bir mutasyon bulunamamıştı. p.P31L: 0 (%0); IVS2 (AS,A/C-G,-13): 14 (%22.5); G110Δ8nt: 2 (%3.2); p.I173N: 7 (%11.4); ekzon 6 kluster (I236N, V237E, M239K): 2 (%3.2); p.V282L: 0 (%0); p.Q319X: 5 (%8); p.R357W: 6 (%9.6); büyük gen delesyonu: 6 (%9.6) ve büyük gen konversiyonu:14 (%22.5) allelede saptanmıştı. Türkiye'de yapılan ilk 21-OHE mutasyon sıklığı çalışması idi. Çalışma verileri başka çalışmaların sonuçları ile büyük oranda benzerlik göstermesine karşın, mutasyon sıklıklarında ülkemizde bazı farklılıkların da olduğunu göstermiştir. NK formunda çok az vaka vardı, bu vakalarda p.P31L veya p.V282L mutasyonları bulunamamıştı. IVS2 mutasyonu oranı Güney İtalya ve Meksika çalışmaları ile kıyaslandığında daha düşük, delesyon ve konversiyon oranı ise daha yüksek bulunmuştu (128).

Baş ve arkadaşlarının 21-OHE tanısı ile takip edilen 56 vakada yaptıkları çalışmada; toplam 91 allelin 77(%84,6)'sinde; 43 TK allelinin 34(%79,1)'ünde, 36 BV allelinin 23(%91,6), 12 BV allelinin 11(%91,6)'inde mutasyon saptanmıştı. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi IVS-2 mutasyonu %22 sıklığı ile en sık saptanan mutasyondur. Bu mutasyonu sırası ile büyük gen konversiyonu (%14,3), p.I173N(%9,9), p.R357W(%8,8) ve büyük delesyon (%6,6) takip etmekteydi. Gruplara göre bakıldığında; TK grubunda en sık rastlanan mutasyonlar sırasıyla IVS-2, büyük gen konversiyonu, p.R357W, büyük gene delesyonu ve p.Q319X iken; BV grubunda IVS-2, p.I173N, büyük gen konversiyonu ve p.R357W idi. TK grubu hastalarda en sık rastlanan genotip homozigot IVS-2(%11,5) ve homozigot büyük gen konversiyonu (%11,5) iken, BV grupta en sık homozigot IVS-2(%20), 2.sıklıkta birleşik heterozigot p.I173N/8-bpdel mutasyonu (%10) idi, NK grubunda homozigot p.V282L (%16,7) idi. Q319X sadece TK grubunda saptanırken; p.I173N, ekzon 6 kluster (p.I236N, p.V237E, p.M239K), p.V282L, p.P454S, ve p.R340H mutasyonları BV grubundaki hastalarda

görülürken, TK grubunda bulunmamaktaydı. Bir çok vakada iyi genotip-fenotip korelasyonu saptanmış, özellikle TK ve NK gruplarına dahil olan tüm hastalarda genotip-fenotip ilişkisi mevcutken, BV grubunda bir allelindeki mutasyonun hafif, diğerinin ağır olması nedeniyle NK KAH kliniği ile seyretmesi beklenen 5 hasta ile, her iki allelinde de TK grubuyla seyretmesi beklenen, ağır mutasyonu (homozigot p.R357W) olan iki kardeşte BV formu ortaya çıkmıştı. Bu çalışma kapsamında elde edilen sonuçlar dünyanın çok farklı yerlerinde yapılmış olan çalışmalarla kıyaslanmış, çok hafif farklılıklar olmakla birlikte, mutasyon dağılım karakterinin genel olarak batı Avrupa ve Amerika’da yapılmış olan çalışmalarla uyum gösterdiği görülmüştü (96). Bu vakaların büyük çoğunluğu bizim çalışmamızda da yer almıştı.

Tablo 33. 21-OHE Vakalarında farklı Türk Çalışmalarında Allel Sıklıkları

Mutasyon	Tükel ve ark (128)	Sadeghi ve ark (127)	Bas ve ark (96)
p.P31L	0(%0)	3(%1,5)	0(%0)
IVS2(AS,A/C-G,-13)	14 (%22.5)	57(%28,5)	20(%22)
G110A8nt(8bpdel)	2(%3.2)	6(%3)	4(%4,4)
p.I173N	7(%11.4)	8(%4)	9(%9,9)
Ekzon 6 kluster (I236N, V237E, M239K)	2 (%3.2)	2(%1)	2(%2,2)
p.V282L	0 (%0)	7(%3,5)	7(%7,6)
p.Q319X	5 (%8)	23(%11,5)	3(%3,3)
p.R357W	6 (%9.6)	7(%3,5)	8(%8,8)
Büyük gen delesyonu	6 (%9.6)	34(%17)	6(%6,6)
Büyük gen konversiyonu	14 (%22.5)		13(%14,3)
p.P454S			3(%2,2)
p.R340H			2(%2,2)
p.[V282L](+)I173N			1(%1,1)

Erdeve ve arkadaşları çok merkezli bir çalışmada 229 kız, 29 erkek olmak üzere 258 NK vakası ile yaptıkları çalışmada; genetik analizi mevcut olan 208 vakanın 182(%87,5)’sinde mutasyon saptanmış, 26 hastada mutasyon saptanamaması Türklerde sıklığı daha az olan veya yeni mutasyonların söz konusu olduğunu düşündürmüştü. 182 hastadan 62 (34%)’si *CYP21A2* genindeki, hafif bir mutasyon için homozigot veya birleşik heterozigot idi. 23 (12.63%) hastanın bir hafif bir ağır mutasyon için birleşik heterozigot olduğu saptanmıştı. 87 (47.8%) hasta sadece bir allelde mutasyon taşıırken, 7(3.84%) hasta ağır için homozigot veya birleşik

heterozigot mutasyon, 3(1.64%) hastada ise fazla sayıda mutasyon taşımakta idi. İki allelinde homozigot veya heterozigot şekilde hafif mutasyon taşıyan vakalarla bir allelinde hafif, bir allelinde ağır mutasyon taşıyan hastalar başvuru yaşı, antropometrik ölçümler, başvuru esnasındaki hormon seviyeleri gibi klinik göstergeler açısından karşılaştırılmış, anlamlı bir fark saptanamamıştı (106). En sık görülen mutasyon p.V282L idi ve Bidet ve ark. (129) ve Livadas ve ark. nın (130) çalışmalarına benzer şekilde yüksek sıklıkta idi. Livadas ve arkadaşlarının çalışmasında ise iki hafif mutasyon taşıyan grupta bazal 17-OHP düzeyleri daha düşük saptanmıştı (130). Bidet ve arkadaşları fenotipik bulgularında fark olmamakla birlikte, bazal hormonların ve ACTH uyarısı sonrası 17-OHP'nin ağır mutasyon taşıyan grupta daha yüksek olduğunu belirlemişlerdi (129).

Türkiye'deki 11 β -OHE ilgili genetik analiz çalışmaları Tablo 34'de gösterilmiştir.

Kandemir ve ark.'nın 24 aileden 28 11 β -OHE tanılı vakayı değerlendirdiklerinde, 17 farklı mutasyon saptamışlardı. Bu mutasyonlardan 9'u yanlış okuma, 3'ü splice, 2'si delesyon, 1'i nonsense tipi mutasyondur ve %75'i ekzon 3,5 ve 7'de meydana gelmişti. Bu mutasyonlardan 6'sı (p.Gln189Hisfs*70, p.Glu198Gly, p.Thr318Lys, p.Gly446Ser, IVS8+5G>C ve ekzon 3-5 del) yeni saptanmıştı. Tüm mutasyonların p.Gly446Ser dışında kalanları klasik türde hastalığa sebep olurken, c.954G>A (p.Thr318Thr) mutasyonu %14,6 oranı ile en sık mutasyon idi. Diğer sık saptanmış mutasyonlar sırasıyla p.Arg141*(%12,5) ve her biri %8,3 sıklığa sahip olan p.Leu299Pro, p.Gln189Hisfs*70 ve IVS8+5G>C mutasyonları idi. Yeni mutasyonlardan p.Gly446Ser mutasyonu iki kardeşte saptanmış, hastalığın NK formu ile uyumlu olduğu görülmüştü. Mutasyonların yarısı yanlış okuma ("missense") mutasyonu iken, diğer yarısı anlamsız ("nonsense"), kırılma noktası ("splice site") mutasyonu, delesyon ve insersiyondan oluşmuştu. Bizim çalışmamızda en sık rastlanılan p.Leu299Pro mutasyonu bu çalışmada yalnızca %8,3 sıklığında belirlenmişti. Diğer mutasyonların dağılımlarında da belirgin farklılıklar göze çarpmakta idi (101). Aynı ülkede yapılmasına rağmen mutasyon dağılımındaki bu farklılığın bölgelere göre değişebilen genetik ve etnik farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündük.

Tablo 34. 11 β -OHE Tanılı Türk Vakalarında CYP11B1 gen mutasyonları (Kandemir ve ark.)

cDNA Düzeyi	Protein Düzeyi	Kandemir ve ark (n=56)	Baş ve ark (n=50)	Bizim Çalışmamız
c.128G>A	p.Arg43Gln	%4.16		
c.281C>T	p.Pro94Leu	%4.16		
c.348C>G	p.Trp116Cys		%4	%5
c.372delG	p.His125Thrfs*8	%6.25		
c.393+3A>G	IVS2+3A>G		%2	%2,5
c.421C>T	p.Arg141*	%12.5	%8	%10
c.428 G>C	p.Arg143Pro		%4	%5
c.442G>A	p.Arg141Gln	%2.1		
c.563_566insTCCA	p.Gln189Hisfs*70	%8.3		
c. 593A>G	p.Glu198Gly	%2.1		
c.896T>C	p.Leu299Pro	%8.3ı	%32	%25
c.953C>A	p.Thr318Lys	%4.16		
c.953C>G	p.Thr318Arg		%2	%2,5
c.954G>A	p.Thr318Thr	%14.6%	%16	%20
c.1151G>A	p.Arg384Gln	%4.16	%4	
c.1157C>T	p.Ala386Val	%4.16		
c.1177_1179insAG	p.Asn364Argfs*36	%4.16		
c.1177_1180dupGA	p.Asn394Argfs*37		%12	%10
c.1200+1G>A	IVS7+1G>A	%4.16		
c.1336G>A	p.Gly446Ser	%4.16		
c.1342C>T	p.Arg448Cys		%4	%5
c.1398+2T>A	IVS8+2T>A		%6	%7,5
c.1398+5G>C	IVS8+5G>C	%8.3	%2	%2,5
c.1449_1451delGGT	p.Met483Ile		%4	%5
Exon3-exon5 del	Ekzon 3-ekzon5 del	%4.16		

Baş ve arkadaşlarının 25 aileden 28 klasik 11- β OHE tanılı vaka analizinde, 4'ü (c.393+3A>G, c.428G>C, c.1398+2T>A, c.1449_1451delGGT) yeni olmak üzere toplam 13 mutasyon saptanmıştı. Bu mutasyonların en sık c.896T>C (p.Leu299Pro) (%32), c.954G>A(%16), c.1179_1180dupGA (%12) idi. Aynı mutasyona sahip ayrı aileler ve aynı aile içinde farklı fenotipler görülüp, genetik değişkenlik mevcuttu. Genotip- fenotip ilişkisinin iyi olmadığı belirlendi (123).

Kharrat ve ark'ları da klasik 11 β -OHE tanısıyla izlenen 15 hastayı inceleyip, %80 oranında akrabalık görülen, Tunus'lu hastalardan oluşan bu popülasyonda sadece p.Q356X (%26,6) ve p.G379V(%73,4) saptamışlardı. P.G379V mutasyonu bu çalışma esnasında ilk defa tanımlanmış, Tunus'a spesifik olduğu düşünülen ve enzimin aktif bölgesini bozup enzim

aktivitesini ciddi derece etkileyen bir mutasyon olarak değerlendirilmiştir. Yine, kapalı bir toplum olan Fas Yahudileri'nde kurucu etkisi olduğu düşünülen R448H mutasyonu saptanmıştı (131). Hem bizim, hem Kandemir ve ark.'larının hem de Baş ve ark.'larının çalışmasında bu iki çalışmada olduğu gibi kurucu etkisine sahip bir mutasyona rastlanamadı.

Zhu ve ark.'ları da 1'i Türk, 3'ü Dominik'li olmak üzere 4 11- β OHE vakasının genotipini araştırmış, Türk vakada sonlanma ("stop") kodonuna sebep olan Q339X, Dominik'li vakalarda Q357X mutasyonu saptamıştır (132) Özellikle Q338X mutasyonu taşıyan hastadaki klinik bulguların ağırlığının, aynı mutasyonu taşıyan hastaların daha önceki vaka sunumları ile karşılaştırıldığında (82)farklılık göstermesi nedeni ile 11- β OHE'de görülebilecek genotip-fenotip uyumsuzluğuna dikkat çekmişlerdir.

Khatab ve arkadaşlarının 108 vakalık kohort derlemesinde vakaların çoğu Orta Doğu ve Kuzey Afrika kökenli idi. Homozigot G379V mutasyonu taşıyan 30 Tunus'lu, homozigot G446V mutasyonu taşıyan 4 Mısır'lı, homozigot Q19Afs*21 taşıyan 4 Suud, homozigot A331V mutasyonu taşıyan 5 Sefarad vaka tanımlamışlardı. Bilgisayar modellemesi aracılığı ile genotip-fenotip ilişkisi araştırıldığında ise, her ne kadar Hem bağlayan kısımlarda meydana mutasyonlar (R374W, R448H/C gibi) genellikle yüksek Prader skorları ile seyretse de, özellikle öncül hormon düzeyleri ve hipertansiyon sıklığı açısından geniş bir değişkenlik olduğu görülmüştü. Daha rijit bir yapı oluşmasına neden olarak enzim stabilitesini tehdit eden p.L299P mutasyonunda da genellikle Prader skoru yüksek, kemik yaşı ileri, ortalama arter basıncı yüksek idi. P.T318M gibi mutasyonlarda ise, Prader evresi yüksek olmakla birlikte, kemik yaşı genellikle normal, hipertansiyon hafif bulunmuş idi. Tüm bu analizlerin sonucunda, enzim aktivitesini ileri derecede bozan belli başlı mutasyonlarda genotip fenotip ilişkisi biraz görülebilse de, 21-OHE'de olduğu gibi, tüm 11- β OHE vakalarına genelleme yapılamayacağı bildirilmektedir (18).

Hem bizim çalışmamızda, hem de Türkiye'nin en büyük iki vaka çalışması olan Kandemir ve ark. ve Baş ve ark. çalışmalarında; Khatab ve ark.'larının Tunus, Mısır ve Sefarad kökenli hasta popülasyonunda yüksek oranda saptadıkları mutasyonlara rastlanmamış olması, özellikle 11- β OHE'deki toplumlara özgü mutasyonların göstergesi olarak görülebilir. Bununla birlikte p.L299P mutasyonunun yüksek sıklıkta saptandığı hasta popülasyonumuzdaki yüksek virilizasyon oranları da, Khatab ve ark.'larının L299P'deki yüksek düzeyde virilizasyon beklentisi ile örtüşmektedir. Bu çalışmaya benzer olarak, biz de 11- β OHE vakalarımızda genotip ve fenotip arasında kuvvetli bir ilişki saptayamadık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif özelliği sebebiyle hastalarla ilgili elde edebildiğimiz bilgiler hastaların dosyasında yazılanlarla kısıtlıydı. Eksik bilgileri tamamlayabilmek için ulaşılmaya çalışılan bazı vakalarda, elimizdeki mevcut iletişim bilgilerinin güncelliğini yitirmiş olması nedeniyle bu bilgilere ulaşılamadı. Çalışmamız esnasında kullanılan Prader evresi, testis volümü gibi bazı ölçümlerin değerlendirilmesinde subjektif değerlendirme hataları olabileceği unutulmamalıdır. Genotip-fenotip ilişkilerini irdelemeye çalıştığımız bazı genotip gruplarında ise, örneklem sayısının istatistiksel anlamlılık sağlayacak sayıda olmaması istatistik analizler için kısıtlılık yaratmıştır.



6. SONUÇLAR

- Tanı yaşı, 21-OHE TK vakalarında beklenildiği gibi daha erken, BV ve 11- β OHE vakalarında daha geç idi.
- Klasik 21-OHE grubunda karyotip dağılımına göre kız oranı %67; 11- β OHE grubunda %52,2 idi.
- Çalışmamızda özellikle 21-OHE BV; NK grubu ve 11- β OHE gruplarında SGA'lı doğum oranı yüksek idi. (BV: %25; NK: %21,4 ve 11- β OHE: %15). LGA'lı doğum oranı ise, 21-OHE NK grubunda en fazla idi (TK: %12,9; BV:%11,1; NK: %21,4; 11- β OHE: %5).
- Akraba evliliği oranı yaklaşık %47,6 ve çok yüksek idi.
- Hem 21-OHE hem de 11- β OHE'de kızların yarıdan fazlası ağır virilize idi. Bu nedenle özellikle BV ve 11- β OHE vakalarında tanı gecikmiş ve bu vakaların büyük bölümü erkek olarak yetiştirilmiş idi. Bu durum yenidoğan taramasının önemine işaret etmektedir.
- KAH vakaları içinde 11- β OHE dağılımı %16,4 ve literatüre göre belirgin yüksek idi. Bu durumun muhtemelen akraba evliliği oranının yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.
- Ülkemizde hem 21-OHE (29 farklı mutasyon) hem de 11- β OHE (12 farklı mutasyon) için mutasyon çeşitliliği oranı çok fazla idi.
- Genetik analiz sonuçlarına göre hem tüm 21-OHE grubunda hem de TK ve BV grubunda en sık mutasyon IVS-2 (c.293-13C/g) idi. NK grubunda en sık görülen mutasyon ise p.V282L(c.844G>T), 11- β OHE'de p.Thr318X(c.954G>A) idi.
- TK ve BV grubunda en sık saptanmış genotip homozigot IVS-2 mutasyonu iken, NK grubunda homozigot p.V282L(c.844G>T); 11- β OHE'de homozigot p.Thr318X (c.954G>A) idi.
- 21-OHE'de genotip-fenotip ilişkisini irdelediğimizde, enzim aktivitesine göre oluşturulan mutasyon grupları dağılımında toplam pozitif prediktif değer %78,4 ve düşük idi. Alt gruplarda ise pozitif prediktif değer, 0 ('Null'=Enzim aktivitesi: %0) grubunda %80,83, A grubunda (%1) %100, B grubunda (%1-%2) %67,8, C grubunda (%20-%50) ise %65,15 saptadık.

- 11- β OHE grubunda genotip fenotip ilişkisi gösterilemedi.
- Erişkin boy ile hedef boy arasındaki farkın en fazla olduğu grup 21-OHE BV ve 11- β OHE idi. TK grubunda ise erişkin boy ile hedef boy arasındaki fark daha az idi. Bu duruma hastaların diğer gruplara göre daha erken tanı alıp, tedavilerine erken dönemde başlanmasına bağlandı.
- Erişkin boya ulaşanlarda pubertal hızlanmaya etki eden risk faktörleri incelendiğinde, puberte başı kemik yaşı, erken puberte olması, basit virilizan alt grubu ve karyotipin (46,XX) etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- Pubertal sıçrama klasik 21-OHE vakalarında belirgin olarak baskılanmış idi.
- Boy kısalığı üzerine en etkili faktörün puberte başı boy SDS'sinin olduğu, boy SDS'sindeki 1 birim değişimin boy kısalığı oranını 3 kat arttırdığını belirledik.
- Erişkin boyun hedef boyun altında kalma oranı tüm klasik 21-OHE ve 11- β OHE vakalarında yüksek idi (21-OHE TK:%69; BV:%72,7; NK:%33,3; 11- β OHE: %64,3)
- Erken puberte sıklığı 21-OHE grubunda %28,69 iken, 11- β OHE'de %56,5 idi ve çok yüksekti.
- TART gelişme oranı 11- β OHE'de en yüksek idi (%40). Klasik 21-OHE'de de TK'da %29,4; BV'de %33,3 olup, genellikle puberte sonrası beklense de, küçük yaşlardan itibaren de görülebilmesi ve fizik muayene ile testis USG'nin hassasiyeti arasında belirgin fark olabilmesi nedeniyle, küçük yaşlardan itibaren düzenli testis USG ile takip yapılması uygun olacaktır.
- KAH'lı vakalarımızda obezite ve aşırı ağırlıklı olma riski artmış görünmektedir. Obezite ve aşırı ağırlıklı olma oranı klasik ve NK 21-OHE'de yüksek iken, 11- β OHE'de daha düşük (TK:%50; BV:%53,8; NK:%50; 11- β OHE:%20) idi.
- Ülkemizdeki mutasyon sıklıklarının belirlenmesi erken tanı, prenatal tanı ve tedavi olanağı sunması ve tarama stratejisinin oluşturulması için önemli olabilir. Böylece hayatı tehdit eden adrenal krizlerden ölüm ve ağır virilize kızların erkek kimliğinde yetişmesi engellenebilir

Öneriler;

- Ülkemizde mutasyon çeşitliliği nedeni ile klinik, hormonal, genetik bulgular, tedavi ve takip özelliklerinin irdelenebileceği daha fazla vaka içeren çalışmalara gereksinim vardır.
- Mortalite ve morbiditesi yüksek olan klasik KAH vakalarının adrenal yetmezlik, tuz kaybından nedeniyle kaybedilmelerinin engellenmesi, erken tanı ve tedavi olanağı sunmak için ulusal yenidoğan KAH tarama programının yaygınlaştırılması uygun olacaktır.
- Ülkemizde 21-OHE ve 11 β -OHE vakalarından oluşan daha geniş serilerde genotip-fenotip ilişkisinin araştırılması uygun olabilir.
- Non klasik 21-OHE iki allelden birinde hafif, diğerinde ağır mutasyon taşıyan vakaların klasik KAH tanılı bebek doğurma riski olduğundan, prenatal tanı ve tedavi açısından değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:435–458.
2. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:181–192.
3. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency 1. *Endocr Rev* 2000;21:245–291.
4. 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;57:320–326.
5. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2017;55:19–36.
6. Higashi Y, Yoshioka H, Yamane M, Gotoh O, Fujii-Kuriyama Y. Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: a pseudogene and a genuine gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:2841–5.
7. White PC, New MI, Dupont B. Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:5111–5.
8. Simonetti L, Bruque CD, Fernández CS, Benavides-Mori B, Delea M, Kolomenski JE, et al. CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants. *Hum Mutat* 2018;39:5–22.
9. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584–595.
10. Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1145–52.
11. White PC, Tusie-Luna M-T, New MI, Speiser PW. Mutations in Steroid 21-Hydroxylase (CYP21). *Hum Mutat* 1994;3:373–378.
12. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid

- 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1059–65.
13. Wedell A. An update on the molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia: diagnostic and therapeutic aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11:581–9.
 14. Helmberg A, Tusie-Luna MT, Tabarelli M, Kofler R, White PC. R339H and P453S: CYP21 mutations associated with nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency that are not apparent gene conversions. *Mol Endocrinol* 1992;6:1318–22.
 15. White PC, Dupont J, New MI, Leiberman E, Hochberg Z, Rösler A. A mutation in CYP11B1 (Arg-448----His) associated with steroid 11 beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest* 1991;87:1664–7.
 16. 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;81:2896–2901.
 17. White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:61–79, vi.
 18. Khattab A, Haider S, Kumar A, Dhawan S, Alam D, Romero R, et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E1933–E1940.
 19. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R167–R181.
 20. CHARMANDARI E, CHROUSOS GP. Metabolic Syndrome Manifestations in Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: Do They Predispose to Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Secondary Polycystic Ovary Syndrome? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:37–53.
 21. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2017;390:2194–2210.
 22. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:341–52.

23. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5110–21.
24. 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;95:4161–72.
25. Mooij CF, Webb EA, Claahsen van der Grinten HL, Krone N. Cardiovascular health, growth and gonadal function in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 2017;102:578–584.
26. Güran T, Tezel B, Gürbüz F, Eklioğlu BS, Hatipoğlu 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* 2018;doi:10.4274/jcrpe.0117.
27. Miller WL, Flück CE. The adrenal cortex. In: Sperling MA, editor. *Pediatr Endocrinol*, 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 471–532.
28. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal Steroidogenesis and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:275–296.
29. Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;
30. Delle Piane L, Rinaudo PF, Miller WL. 150 Years of congenital adrenal hyperplasia: Translation and commentary of de Crecchio's classic paper from 1865. *Endocrinology* 2015;156:1210–1217.
31. New MI. Ancient history of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2011;20:202–11.
32. Krone N, Dhir V, Ivison HE, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;
33. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005. p. 2125–2136.
34. New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest* 1989;12:91–95.
35. Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989;64:1554–1558.

36. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997;41:30–3.
37. Avisse C, Marcus C, Patey M, Ladam-Marcus V, Delattre JF, Flament JB. Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. *Surg Clin North Am* 2000;80:403–415.
38. Ritchie JE, Balasubramanian S. Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surg* 2011;29:403–407.
39. Villee DB. The development of steroidogenesis. *Am J Med* 1972;53:533–544.
40. Siiteri PK, MacDonald PC. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26:751–761.
41. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997;
42. Langlois D, Li JY, Saez JM. Development and function of the human fetal adrenal cortex. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 Suppl 5:1311–1322.
43. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32:81–151.
44. Muscatelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Récan D, Meindl A, Bardoni B, et al. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 1994;372:672–6.
45. Bocian-Sobkowska J, Malendowicz LK, Woźniak W. Comparative stereological study on zonation and cellular composition of adrenal glands of normal and anencephalic human fetuses. I. Zonation of the gland. *Histol Histopathol* 1997;12:311–7.
46. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal Interactions in the Regulation of Adrenocortical Steroidogenesis. *Endocr Rev* 1998;19:101–143.
47. Higashijima M, Nawata H, Kato K, Ibayashi H. Studies on lipoprotein and adrenal steroidogenesis: I. Roles of low density lipoprotein- and high density lipoprotein-cholesterol in steroid production in cultured human adrenocortical cells. *Endocrinol Jpn* 1987;34:635–45.
48. Miller WL. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 2007;1771:663–

49. Auchus RJ, L. PK, Rainey WE. The adrenal glands. In: Kovacs WJ, Ojeda SR, editors. *Textb Endocr Physiol*, 6th ed. Oxford: Oxford University Press; 2012. p. 346–380.
50. Mornet E, Dupont J, Vitek A, White PC. Characterization of two genes encoding human steroid 11beta-hydroxylase (P-450(11) beta). *J Biol Chem* 1989;264:20961–20967.
51. Papadopoulos V. Structure and function of the peripheral-type benzodiazepine receptor in steroidogenic cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:130–42.
52. Rhéaume E, Lachance Y, Zhao HF, Breton N, Dumont M, de Launoit Y, et al. Structure and expression of a new complementary DNA encoding the almost exclusive 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase in human adrenals and gonads. *Mol Endocrinol* 1991;5:1147–57.
53. Simard J, Ricketts M-L, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH. Molecular Biology of the 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 Isomerase Gene Family. *Endocr Rev* 2005;26:525–582.
54. Rainey WE, White P. Functional adrenal zonation and regulation of aldosterone biosynthesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1998;5:175–182.
55. Havelock JC, Auchus RJ, Rainey WE. The Rise in Adrenal Androgen Biosynthesis: Adrenarche. *Semin Reprod Med* 2004;22:337–347.
56. Noordam C, Dhir V, McNelis JC, Schlereth F, Hanley NA, Krone N, et al. Inactivating *PAPSS2* Mutations in a Patient with Premature Pubarche. *N Engl J Med* 2009;360:2310–2318.
57. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex: A Key Component in the Feto-Placental Unit. *Endocr Rev* 2011;32:317–355.
58. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gonzalez J, Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998;101:583–90.
59. Thil'en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics* 1998;101:E11.
60. Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH.

Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics* 2001;108:1320–4.

61. PANG S, MURPHEY W, LEVINE LS, SPENCE DA, LEON A, LAFRANCHI S, at al. A Pilot Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Alaska*. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:413–420.
62. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, at al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866–74.
63. Lee HH, Kuo JM, Chao HT, Lee YJ, Chang JG, Tsai CH, at al. Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency in Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:597–600.
64. Rocha RO, Billerbeck AEC, Pinto EM, Melo KFS, Lin CJ, Longui CA, at al. The degree of external genitalia virilization in girls with 21-hydroxylase deficiency appears to be influenced by the CAG repeats in the androgen receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:226–232.
65. Lee PA, Houk CP, Husmann DA. Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient With 46,XX and congenital adrenal hyperplasia? *J Urol* 2010;184:1786–92.
66. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, at al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;
67. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW, at al. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The European Society for Paediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res Paediatr* 2002;58:188–195.
68. Higashi Y, Tanae A, Inoue H, Hiromasa T, Fujii-Kuriyama Y. Aberrant splicing and missense mutations cause steroid 21-hydroxylase [P-450(C21)] deficiency in humans: possible gene conversion products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:7486–90.
69. Dupont B, Oberfield SE, Smithwick EM, Lee TD, Levine LS. Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet (London, England)* 2:1309–12.

70. Levine LS, Zachmann M, New MI, Prader A, Pollack MS, et al. Genetic Mapping of the 21-Hydroxylase-Deficiency Gene within the HLA Linkage Group. *N Engl J Med* 1978;299:911–915.
71. White PC, New MI, Dupont B. HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:7505–9.
72. White PC, Vitek A, Dupont B, New MI. Characterization of frequent deletions causing steroid 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:4436–40.
73. Donohoue PA, van Dop C, McLean RH, White PC, Jospe N, Migeon CJ. Gene conversion in salt-losing congenital adrenal hyperplasia with absent complement C4B protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:995–1002.
74. Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New MI. *21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia*. *GeneReviews*(®) 2016. at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301350>>.
75. Burch GH, Gong Y, Liu W, Dettman RW, Curry CJ, Smith L, et al. Tenascin-X deficiency is associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Nat Genet* 1997;17:104–8.
76. Stikkelbroeck NMML, Hoefsloot LH, de Wijs IJ, Otten BJ, Hermus ARMM, Sisker EA. CYP21 gene mutation analysis in 198 patients with 21-hydroxylase deficiency in The Netherlands: six novel mutations and a specific cluster of four mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3852–9.
77. Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem* 1990;265:20916–22.
78. Owerbach D, Sherman L, Ballard AL, Azziz R. Pro-453 to Ser mutation in CYP21 is associated with nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency. *Mol Endocrinol* 1992;6:1211–5.
79. Ishii T, Anzo M, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). *Clin Pediatr Endocrinol* 2015;24:77–105.
80. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KCA, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal

- plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1022-30.
81. NADLER JL, HSUEH W, HORTON R. Therapeutic Effect of Calcium Channel Blockade in Primary Aldosteronism*. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:896–899.
 82. Curnow KM, Slutsker L, Vitek J, Colet 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. *Genetics* 1993;90:4552–4556.
 83. WHITE PC, CURNOW KM, PASCOE L. Disorders of Steroid 11 β -Hydroxylase Isozymes*. *Endocr Rev* 1994;15:421–438.
 84. PRADER A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helv Paediatr Acta* 1954;9:231–48.
 85. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291–303.
 86. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13–23.
 87. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM, Akın MA, Çoban D, Gökoğlu S, et al. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:132–9.
 88. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:280–293.
 89. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:182–184.
 90. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*, 2nd ed. In: Greulich WW, Pyle SI, editors. California: STANFORD UNI PRESS; 1959.
 91. Nimkarn S, New MI. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:96–99.
 92. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273

patients. *Acta Paediatr* 1997;86:22–25.

93. Darendeliler F, Baş F, Saka N, Kayserili H, Apak M, Karaaslan N. Kuşkulu Genitalyalı 103 Hastanın Etyolojisi, Tanı ve Cinsel Kimlik Açısından Değerlendirilmesi. *Klin Gelişim* 2000;13:109–114.
94. Kovács J, Votava F, Heinze G, Sólyom J, Lebl J, Pribilincová Z, et al. Middle European Workshop on Paediatric Endocrinology-Congenital Adrenal Hyperplasia Study Group. Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle European countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2958–64.
95. 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 Endocrinol Metab* 2012;97:4429–38.
96. 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;1:116–28.
97. Ayçan 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* 51:539–44.
98. Hochberg Z, Schechter J, Benderly A, Leiberman E, Rosler A. Growth and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. *Am J Dis Child* 1985;139:771–6.
99. Bretones P, Riche B, Pichot E, David M, Roy P, Tardy V, et al. Growth curves for congenital adrenal hyperplasia from a national retrospective cohort. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:1379–1388.
100. Milyani AA, Al-Agha AE, Al-Zanbagi M. Initial presentations and associated clinical findings in patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31:671–673.
101. Kandemir N, Yilmaz DY, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Dursun A, et al. Novel and prevalent CYP11B1 gene mutations in Turkish patients with 11-β hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165:57–63.
102. Bajpai A, Pandey RM, Kabra M, Menon PSN. Growth pattern and final height in 21-

- hydroxylase deficiency. *Indian Pediatr* 2007;44:771–3.
103. 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;57:669–76.
104. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Baş F, Saka N, Neyzi O. Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2008;1:8–14.
105. Bundak R, Darendeliler F, Gunoz H, Bas F, Saka N, Neyzi O. Analysis of puberty and pubertal growth in healthy boys. *Eur J Pediatr* 2007;166:595–600.
106. 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;30:759–766.
107. Aycan Z, Ocal G, Berberoglu M, Cetinkaya E, Adiyaman P, Evliyaoglu O. Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:245–51.
108. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001;138:26–32.
109. Poyrazoglu S, Darendeliler F, Ahmed SF, Hughes I, Bryce J, Jiang J, et al. Birth Weight in Different Etiologies of Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1044–1050.
110. Miles HL, Gidlöf S, Nordenström A, Ong KK, Hughes IA. The role of androgens in fetal growth: observational study in two genetic models of disordered androgen signalling. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F435–8.
111. 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;165:380–3.
112. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child* 1998;78:261–3.

- 113.Hagenfeldt K, Martin Ritzén E, Ringertz H, Helleday J, Carlström K. Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. *Eur J Endocrinol* 2000;143:667–71.
- 114.Volkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity Among Children and Adolescents With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Pediatrics* 2006;117:98–105.
- 115.Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5721–8.
- 116.Ayca Z, Bas VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S, Tiryaki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:667–72.
- 117.Kocova M, Janevska V, Anastasovska V. Testicular adrenal rest tumors in boys with 21-hydroxylase deficiency, timely diagnosis and follow-up. *Endocr Connect* 2018;7:544–552.
- 118.Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FCGJ, Blickman JG, Hermus ARMM, Otten BJ. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007;157:339–344.
- 119.Waterloos M, Claeys T, Sempels M, Van Laecke E, Hoebeke P, Spinoit A-F. Genitoplasty in newborn females with adrenogenital syndrome: Focus on the reconstruction technique and its outcomes. *J Pediatr Urol* 2018;14:198–199.
- 120.Stites J, Bernabé KJ, Galan D, Felsen D, Poppas DP. Urinary continence outcomes following vaginoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol* 2017;13:38.e1-38.e7.
- 121.Szymanski KM, Whittam B, Kaefer M, Frady H, Casey JT, Tran VT, et al. Parental decisional regret and views about optimal timing of female genital restoration surgery in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol* 2018;14:156.e1-156.e7.
- 122.Roth JD, Casey JT, Whittam BM, Bennett WE, Szymanski KM, Cain MP, et al. Characteristics of Female Genital Restoration Surgery for Congenital Adrenal Hyperplasia Using a Large-scale Administrative Database. *Urology* 2018;115:162–167.

123. Baş F, Toksoy G, Ergun-Longmire B, Uyguner ZO, Abalı ZY, Poyrazoğlu Ş, et al. Prevalence, clinical characteristics and long-term outcomes of classical 11 β -hydroxylase deficiency (11BOHD) in Turkish population and novel mutations in CYP11B1 gene. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;181:88–97.
124. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dunic 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;110:2611–6.
125. 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;75:427–35.
126. Wedell A. Molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): implications for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Paediatr* 1998;87:159–64.
127. Sadeghi F, Yurur-Kutlay N, Berberoglu M, Cetinkaya E, Aycan Z, Kara C, et al. Identification of frequency and distribution of the nine most frequent mutations among patients with 21-hydroxylase deficiency in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:781–7.
128. Tükel T, Uyguner O, Wei JQ, Yuksel-Apak M, Saka N, Song DX, et al. A novel semiquantitative polymerase chain reaction/enzyme digestion-based method for detection of large scale deletions/conversions of the CYP21 gene and mutation screening in Turkish families with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5893–7.
129. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier M-B, 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;94:1570–8.
130. Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, Sertedaki A, Maniati-Christidi M, Magiakou A-M, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:543–9.

- 131.Kharrrat M, Trabelsi S, Chaabouni M, Maazoul F, Kraoua L, Ben Jemaa L, at al. Only two mutations detected in 15 Tunisian patients with 11 β -hydroxylase deficiency: the p.Q356X and the novel p.G379V. *Clin Genet* 2010;78:398–401.
- 132.Zhu Y-S, Cordero JJ, Can S, Cai L-Q, You X, Herrera C, at al. Mutations in CYP11B1 gene: phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet A* 2003;122A:193–200.



8. ÖZGEÇMİŞ

GİZEM ÇILSAAT

8.1. Genel

DÜZENLEME TARİHİ	11.06.2018		
T.C. KİMLİK NO	25247026750		
DOĞUM YERİ VE YILI	İstanbul, 1983		
GÖREV YERİ	İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
GÖREV UNVANI	Tıpta Uzmanlık Eğitimi Öğrencisi		
YAZIŞMA ADRESİ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sekreterliği Fatih/İstanbul		
TEL	0212 414 20 00	GSM	0532 702 99 92
E-POSTA	gizemcilsaat@yahoo.com	FAX	0212 631 21 36

8.2. Eğitim

MEZUNİYET TARİHİ	LİSE - ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
1994-2002	Sankt George Avusturya Lisesi
2002-2009	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi
2012 -	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Uzmanlık Eğitimi Öğrencisi

8.3. Katıldığı Kurs, Sempozyum ve Kongreler

35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	9-12 Nisan 2013
Acil Hastaya Yaklaşım Kursu	18-19 Nisan 2013
36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	8-11 Nisan 2014
37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	8-11 Nisan 2015
Amerikan Pediatri Akademisi Kursu	24-27 Ekim 2015
38. Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	3-6 Nisan 2016
Pediyatrik Hematoloji Kursu	24 Mayıs 2016
Pediyatrik Gastroenteroloji Kursu	3 Haziran 2016

9. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı:



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 755

Tarih : 13.06.2016

Konu : Prof. Dr. Firdevs BAŞ

Sayın Prof. Dr. Firdevs BAŞ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 09/02/2016 tarih ve 50149 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Gizem ÇİLSAAT' ın yürüteceği 2016/728 dosya numaralı "Konjenital adrenal hiperplazi tanılı olguların klinik bulguları ile moleküler analiz sonuçları arasındaki ilişkinin irdelenmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 10/06/2016 tarih ve 11 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ,
BÜYÜME-GELİŞME ve PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI
KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI OLGULARIN KLİNİK
BULGULARI İLE MOLEKÜLER ANALİZ SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İRDELENMESİ**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Gönüllü Adı- Soyadı:

Tarih:

Sayın Anne/ Baba;

Konjenital Adrenal Hiperplazi hastalığının genetik temelli olduğu ve gelişmesinden birkaç farklı genetik defektin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Genetik etkilerin açıklanması, Konjenital Adrenal Hiperplazi ile ilgili genlerdeki bozuklukların ve bozuklukların hastalarda görülen ve görülebilecek klinik bulgulara ve tedavi esnasında gelişebilecek komplikasyonlara etkilerinin tanımlanması ileri de yeni tedavi şekillerinin de geliştirilmesine yardım edecektir. 21 hidroksilaz ve 11 β hidroksilaz eksiliğine bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi tanısıyla izlenip halihazırda genotip bilgisi bulunmayan hastalardan onam verdiğiniz takdirde EDTA'lı venöz kan örneği alınacaktır. Kan alınma sırasında iğne batmasını hissetmek dışında önemli bir sorun olması beklenmemektedir. Alınacak toplam kan örneği kansızlık yaratacak düzeyde olmayacaktır. Çocuğunuzun dosyası incelenip, klinik ve laboratuvar bulguları kayıt edilecektir. Aile ağacı çizilecektir. Genetik analiz sonuçlarınız daha sonraki gebeliklerinizde doğum öncesi erken tanı ve tedavi açısından yardımcı olacaktır.

Bu araştırma sırasında size ait bilgiler hekimle aranızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alan herkes bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edecektir. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve size ait kişisel bilgiler ihtimamla korunacaktır.

Kan örnekleri yalnızca yukarıda belirtilen amaç için kullanılacaktır, başka bir araştırma için kullanılmayacaktır. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır. Bu analizin yürütücüleri tarafından uygun görülmeyen vakalar

onayınıza bakılmaksızın proje dışı bırakabilirler. Bu durum da takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.

Bu analiz kapsamındaki tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir ya da size bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sağlanacaktır (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceksiniz).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığınızda; herhangi bir saatte,

Dr. Gizem ÇİLSAAT, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin, Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 / 31645, cep tel: 0532 702 99 92 telefonlarından arayabilirsiniz.

Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı): Dr. Gizem Çilsaat

Tarih:

İmza:

Tel :0212 414 20 00 / 31645, cep tel: 0532 702 99 92

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-Soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-Soyadı, İmzası, Görevi:

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
BÜYÜME-GELİŞME ve PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI
KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI OLGULARIN KLİNİK
BULGULARI İLE MOLEKÜLER ANALİZ SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İRDELENMESİ

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın **Dr Gizem ÇİLSAAT** tarafından **İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı**’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Dr Gizem ÇİLSAAT**’i **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00/31645 cep tel: 0532 702 9992**’den arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu

durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

XXXXXX

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının

Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Ek 3: Hasta Takip Formu Örneği

İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BÜYÜME_GELİŞME VE PEDIATRİK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ OLGULARINDA GENETİK ve KLİNİK
BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İRDELENMESİ**

ÇALIŞMA FORMU

AD SOYAD:

TELEFON:

ADRES:

DOĞUM TARİHİ:

BAŞVURU TARİHİ/BAŞVURU YAŞI:

YETİŞTİRİLDİğİ CİNSİYET: KIZ ERKEK

KARYOTİP: 46,XY 46,XX

TANI: 21 HİDROKSİLİZ EKSİKLİğİ ☐

Tuz kaybettiren ☐ Basit virilizan ☐ Nonklasik ☐

11 β HİDROKSİLİZ EKSİKLİğİ ☐

MOLEKÜLER ANALİZ SONUCU:

TANI ZAMANI(TARİH VE YAŞI):

BAŞVURU ŞİKAYETLERİ ve KISA ÖYKÜ:

YENİDOĞAN DÖNEMİ

DOĞUM TARTISI: BOYU: BAŞ ÇEVRESİ

GESTASYON YAŞI:

DOĞUM ŞEKLİ: SEZERYAN NORMAL SPONTAN DOĞUM

DOĞUM YERİ: HASTANE EV

PERİNATAL ASFİKSİ:

NÖROMOTOR GELİŞİMİ: YAŞINA UYGUN NÖROMOTOR RETARDE

GEÇİRDİĞİ HASTALIKLAR:

AİLE ÖYKÜSÜ:

AKRABA EVLİLİĞİ: VAR YOK

AKRABALIK DERECEŚİ:

ANNE MENARŞ YAŞI:

	Adı Soyadı	Doğum tarihi, Yaş/ Memleketi	Boy/ Boy SDS	Ağırlık/ Ağırlık SDS	Hastalık
Anne					
Baba					
Kardeş 1					
Kardeş 2					
Kardeş 3					

HEDEF BOY (cm) /HEDEF BOY SDS:

MİDPARENTERAL BOY SDS (ANNE BOY SDS+BABA BOY SDS/1.61)

AİLEDE BENZER OLGU:

AİLEDE HASTALIK ÖYKÜSÜ:

AİLE AĞACI (Genetik Anabilim Dalı ile birlikte hazırlanmış olan)

GELİŞTEKİ AYRINTILI DEĞERLENDİRME (Tarih /Yas):

Dış genital muayene (ayrıntılı):

Prader Evrelemesi: I II III IV V Bilinmiyor

AIS Evrelemesi I II III IV V VI-VII ☐ Bilinmiyor

EMS :

IMS :

Puberte Evrelemesi: Aksiller kıllanma:

Pubik kıllanma:

Erkek: Sağ testis:

Sol testis:

Penis boyu:

Kız: Sağ meme:

Sol meme:

Boy(cm) / Boy SDS:

Ağırlık (kg)/ Ağırlık SDS:

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)(kg/m²)/ VKİ SDS:

Baş çevresi (cm) / Baş Çevresi SDS:

Oturma yüksekliği (OY) (cm) / OY SDS

Kan Basıncı (mmHg):

Ferriman Galleway Skoru (kızlar için):

Menstrüasyon durumu:

Diğer Bulgular:

ACTH TESTİ:

	Tarih /Yaş (1.)			Tarih /Yaş (2.)			Tarih /Yaş (3.)		
	0.dk	30.dk	60.k	0.dk	30.dk	60.dk	0.dk	30.dk	60.dk
Kortizol									
17-OHP									
AS									
P									
DOC									
Aldosteron									
DHEA-S									

Not:

Puberte öncesi: Pubertenin başlangıcından yaklaşık 1 yıl öncesi (6-12 ay öncesi)

Puberte zirvesi: Kızlarda meme evresi 2-3, erkeklerde testis volümü 10-15 ml arasında

Puberte sonu: Tanner evre 5

Erişkin boyuna ulaşılma: Kızlarda kemik yaşı 15, erkeklerde 17 yaş ve üzerinde iken erişkin boyuna ulaşılır

Son muayene: Özellikle erişkin boyuna erişildiği dönemdeki muayene

KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

[illegible]

DHEA-S						
AngI-PRA						
Aldoteron						
Kortizol						
DOC						
PG						
Testosteron						
Estradiol						
LH						
FSH						
ACTH						
OGTT (varsa) 0.dak KŞ / İnsülin						
30.dak KŞ / İnsülin						
60.dak KŞ / İnsülin						
90.dak KŞ / İnsülin						
120.dak KŞ / İnsülin						
HOMA-IR G/İ						
	Geliş	Puberte Öncesi	Puberte Başı	Puberte Zirvesi	Puberte Sonu	Son Muayene
Tarih /Yaş						
Görüntüleme						
Batın-adrenal USG						
Skrotum USG						
Pelvik USG						
Diğer						
KMY DEXA ile						
Tot.KMY (gr/cm ² /z skoru)						

L1-L4 BMD (gr/cm ² / z skoru)						
KMY diğer						
DİĞER						
	Geliş	Puberte Öncesi	Puberte Başı	Puberte Zirvesi	Puberte Sonu	Son Muayene
Tarih /Yaş						
TEDAVİ (DOZ: mg/m²/gün veya mg/gün)						
Glukokortikoid*						
Hidrokortizon (HK)						
HK dışı (Dekzametazon /Prednizolon/Metil Prednizolon)						
HK eşdeğeri						
Mineralokortikoid						
MK (Astonin-H /Florinef, 0.1 mg tab)						
Diğer						

***Sentetik steroidler için hidrokortizon eşdeğeri de ayrıca hesaplanılacak.**

Hidrokortizon eşdeğerinin hesaplanması: prednizolon için 4, metil prednizolon için 5, dekzametazon için için 30 ile çarparak bulunur. Örneğin: 2x2 mg prednol (metil prednizolon) : 20 mg/gün HK, Vücut Yüzeyi: 1 m² ise; 20 mg/m²/gün

PÜBERTE BAŞLAMA YAŞI:

MENARŞ YAŞI:

MENSTRÜASYON DURUMU (Takip boyunca):

DÜZELTME OPERASYONU(ZAMANI VE OPERASYON TÜRÜ):

İZLEM SIRASINDA ORTAYA ÇIKAN İLAVE SORUNLAR :

SORUN	Başlangıç tarihi / Yaş	Bitiş tarihi / Yaş	TEDAVİ (Tedavi ilacı, dozu, başlama ve bitiş zamanları belirtilecek)	NOTLAR

NOTLAR (Tarih belirtilerek yazılacak):