

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KTÜ FARABİ HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE 2000-2023 YILLARI ARASINDA
TAKİP EDİLEN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ
OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuba ERTEKİN

Trabzon

2025

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KTÜ FARABİ HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
HASTALIKLARI KLİNİĞİNDE 2000-2023 YILLARI ARASINDA
TAKİP EDİLEN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ
OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuba ERTEKİN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İrfan NUHOĞLU

Trabzon
2025

ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden desteğini ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. İrfan NUHOĞLU' na en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve ilham kaynağım olan tüm hocalarıma birlikte emek verdiğim değerli çalışma arkadaşlarıma verdikleri destek ve katkılar için içtenlikle teşekkür ederim.

Ailemin üzerimdeki hakkı tarif edilemez. Her zaman yanımda olan, bana güç veren; sabırları ve sevgileriyle destek olan canım babama, hayatımın her döneminde bana yoldaşlık eden, varlıklarıyla beni daima güçlü kılan en büyük şanslarım, çok sevdiğim ablam Hülya'ya ve kardeşlerim Kübra, Ayşe ve Ahmet'e; yeğenlerime ve abim Gürcan'a; akrabalıktan meslektaşlığa birçok sıfatın sahibi, dostum, arkadaşım, halam Filiz'e gönülden teşekkür ediyorum. İyi ki varsınız.

Her daim yanımda olan, varlıklarıyla güç bulduğum, zor zamanlarımla kolaylaştıran, mutluluğumu çoğaltan kıymetli dostlarım; güler yüzünüz, sabrınız, anlayışınız ve koşulsuz desteğinizle bu zorlu süreci daha katlanılır kıldınız. Sadece iyi günümde değil, en yorgun hissettiğim anlarda da yanımda olunuz benim için çok değerliydi. İyi ki varsınız, iyi ki hayatımdasınız. Her birinize ayrı ayrı gönülden teşekkür ederim.

Her ne kadar bu satırlarda herkese ayrı ayrı yer veremesem de, bu yolculukta bana emeği geçen herkese sonsuz teşekkür ederim.

Ve son olarak hayatımın her anında yanımda olan, fakat 13 yıl önce aramızdan ayrılan sevgisi ve emeğiyle bugünlere gelmemi sağlayan kıymetli annemi rahmet ve özlemle anıyor, bu çalışmayı ona ithaf ediyorum.

Dr. Tuba ERTEKİN

Trabzon, 2025

ÖZET

Giriş: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenezdeki enzim eksikliklerine bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalık grubudur. Olguların büyük çoğunluğu (%95'ten fazlası) 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlıdır. Kortizol ve aldosteron sentezindeki bozulma, ACTH artışına ve androjen fazlalığına yol açarak çeşitli klinik ve biyokimyasal fenotiplerle kendini gösterir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı; ülkemizde sık görülen KAH tanılı bireylerin demografik özelliklerini, başvuru kliniklerini, tanı zamanlarını, biyokimyasal bulgularını ve tedavi süreçlerini değerlendirerek, tanı ve izlem süreçlerine ışık tutmak, klinik uygulamalarda farkındalık oluşturmak ve literatüre katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde 2000–2023 yılları arasında takip edilen, 18 yaş ve üzerindeki KAH tanılı bireylerin dosya kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 21-hidroksilaz ve 11-beta-hidroksilaz (11β -OH) enzim eksikliği tanısı almış toplam 52 hasta dahil edilmiştir. 21-OH enzim eksikliği olan hastalar klinik formlarına göre (tuz kaybettiren, basit virilizan, nonklasik) alt gruplara ayrılmıştır. Hastaların demografik verileri, tanı yaşı, başvuru klinikleri, fenotipik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, kullanılan tedavi ajanları ve dozları ile izlem sürecine ait veriler analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular SPSS programında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 52 erişkin KAH hastası dahil edildi. Hastaların %38,5'i basit virilizan tip, %25'i tuz kaybettiren tip, %21,2'si nonklasik tip ve %15,4'ü 11β -OH enzim eksikliği tanısı almıştı. Hastaların %61,5'i kadın, %38,5'i erkek fenotipindeydi. 11β -OH enzim eksikliği grubunda erkek fenotipi daha sık görüldü (%62,5). Nonklasik hastalarda tanı yaşı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Erkek fenotipli 21-OH tanılı hastalarının boyu, 11β -OH tanılı hastalara göre anlamlı şekilde uzundu ($p=0,015$). Kadın fenotipte nonklasik tip tanılı olguların boyu klasiklere göre anlamlı şekilde daha uzundu ($p=0,005$). Hastaların %44,2'si fazla kilolu, %21,2'si obezdi. VKİ yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. En sık başvuru nedenleri ambigius genitalya (%30,8), PKOS (%13,5), hirsütizm,

elektrolit anormallikleri ve adrenal krizdi. Hastaların %40,4'ünde eşlik eden hastalık vardı. En sık HT (%21,2) ve hipotiroidi (%11,5) idi. HT, 11 β -OH enzim eksikliği tanılı hastalarda en yüksek oranda gözlemlendi (%87,5). Sodyum düzeyleri, tuz kaybettiren tip tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. DHEAS düzeyi nonklasik ve basit virilizan gruplarda, tuz kaybettirenler göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,004$). Testis USG yapılan 20 erkek hastanın %15'inde TART saptandı. Hastaların %48,1'i prednizolon, %42,3'ü hidrokortizon, %11,5'i deksametazon ve %23,1'i fludrokortizon kullanmaktaydı. Ortalama hidrokortizona eşdeğer steroid dozu $25,5 \pm 9,7$ mg/gün idi. Hastaların %78,7'si önerilen dozda, %17'si daha yüksek, %4,3'ü düşük dozda tedavi almaktaydı. Hastaların %47,1'ine cerrahi operasyon uygulanmıştı. En sık işlemler: vajinoplasti (%17,6), salpingooferektomi, kliteroplasti idi. Tedavi ilişkili komplikasyon açısından değerlendirildiğinde hastaların %11,5'inde osteoporoz, %3,8'inde cushingoid görünüm, DM ve adrenal yetmezlik tespit edildi. Hastaların %51,9'unda 17-OHP düzeyleri hedef aralıktaydı. HDL ve LDL düzeyleri 17-OHP düzeyleri hedef aralıkta olanlarda anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,016$ ve $p=0,002$). Hastaların %75'inde 46XX, %23,1'inde 46XY, %1,9'unda 46XXY tespit edildi. Erkek fenotiplilerin %35'inde 46XX kromozomu vardı.

Sonuç: Sonuç olarak, KAH adrenal kriz gibi yaşamı tehdit eden durumlarla seyreden önemli bir endokrin hastalıktır. Erken tanı, uygun tedavi ve düzenli izlem, hem akut komplikasyonların önlenmesi hem de uzun dönem sonuçların yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Çalışmamız, erişkin KAH hastalarının klinik ve biyokimyasal özelliklerini ortaya koyarak bu alandaki farkındalığa katkı sağlamayı amaçlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Adrenal Hiperplazi, 21-hidroksilaz eksikliği, 11-beta-hidroksilaz eksikliği, Glukokortikoid tedavisi, Erişkin hasta

SUMMARY

Introduction: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders resulting from enzyme deficiencies in adrenal steroidogenesis. The vast majority of cases (more than 95%) are due to 21-hydroxylase deficiency. Impaired cortisol and aldosterone synthesis leads to increased ACTH secretion and androgen excess, indicating various clinical and biochemical phenotypes.

Objective: The aim of this study is to evaluate the diagnosis and follow-up processes, create awareness in clinical practices and contribute to the literature by evaluating the demographic characteristics, practice clinics, diagnosis times, biochemical findings, and treatment processes of individuals with CAH, which is commonly seen in our country.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted by reviewing the medical records of individuals aged 18 years and older diagnosed with CAH who were followed between 2000 and 2023 at the Endocrinology and Metabolism Diseases Clinic of Karadeniz Technical University Farabi Hospital. A total of 52 patients diagnosed with 21-OH or 11-beta-hydroxylase deficiency were included. Patients with 21-OH deficiency were divided into subgroups according to their clinical forms (salt-loss, simple virilizing, nonclassic). Demographic data, age at diagnosis, application clinic, phenotypic characteristics, biochemical parameters, treatment agents and doses, and follow-up information were analyzed. The findings were statistically evaluated using the SPSS software.

Findings: A total of 52 adult patients with CAH were included in the study. Among these, 38.5% were diagnosed with the simple virilizing type, 25% with the salt-wasting type, 21.2% with the non-classical type, and 15.4% with 11-beta-hydroxylase enzyme deficiency. Of the patients, 61.5% had a female phenotype, and 38.5% had a male phenotype. The male phenotype was more common in the 11 β -OH enzyme deficiency group (62.5%). In nonclassic patients, the age of diagnosis was significantly higher ($p<0.001$). Male patients with 21-OH deficiency had significantly greater height compared to those with 11 β -OH deficiency ($p=0.015$). Among female patients, those with non-classical CAH were significantly taller than those with classical forms ($p=0.005$). Overall, 44.2% of the patients were overweight and 21.2% were obese. No statistically significant difference was found in BMI

between the groups. The most common presenting symptoms were ambiguous genitalia (30.8%), polycystic ovary syndrome (PCOS) (13.5%), hirsutism, electrolyte imbalances, and adrenal crisis. Comorbidities were present in 40.4% of the patients, with hypertension (HT) being the most common (21.2%), followed by hypothyroidism (11.5%). HT was most frequently observed in patients with 11 β -OH deficiency (87.5%). Sodium levels were significantly lower in patients with the salt-wasting type. DHEAS levels were significantly higher in the non-classical and simple virilizing groups compared to the salt-wasting group ($p<0.001$ and $p=0.004$, respectively). Testicular adrenal rest tumors (TART) were detected in 15% of 20 male patients who underwent testicular ultrasound. Among the patients, 48.1% were using prednisolone, 42.3% hydrocortisone, 11.5% dexamethasone, and 23.1% fludrocortisone. The mean daily steroid dose in hydrocortisone equivalent was 25.5 ± 9.7 mg. Most patients (78.7%) were receiving the recommended dose, while 17% were on high doses and 4.3% on low doses. Surgical procedures were performed in 47.1% of the patients. The most common operations included vaginoplasty (17.6%), salpingo-oophorectomy, and clitoroplasty. Regarding treatment-related complications, 11.5% of patients had osteoporosis, and 3.8% had Cushingoid appearance, diabetes mellitus (DM), or adrenal insufficiency. Remission was achieved in 51.9% of patients. HDL and LDL cholesterol levels were significantly higher in those in remission ($p=0.016$ and $p=0.002$, respectively). Chromosome analysis revealed 46XX in 75%, 46XY in 23.1%, and 46XXY in 1.9% of patients. Among male phenotype patients, 35% had a 46XX karyotype.

Conclusion: In conclusion, CAH is a significant endocrine disorder that can present with life-threatening conditions such as adrenal crisis. Early diagnosis, appropriate treatment, and regular follow-up are critically important for preventing acute complications and managing long-term outcomes. This study aimed to contribute to the awareness in this field by evaluating the clinical and biochemical characteristics of adult patients with CAH.

Keywords: Congenital Adrenal Hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, 11-beta-hydroxylase deficiency, Glucocorticoid therapy, Adult patient

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Adrenal Bez	3
2.1.1. Adrenal Bez Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Adrenal Bez Anatomisi	5
2.2. Adrenal Bezde Steroid Hormon Sentezi.....	6
2.2.1. Glukokortikoid Sentezi	7
2.2.2. Mineralokortikoid Sentezi.....	8
2.2.3. Androjen Sentezi.....	8
2.3. Adrenal Bezde Steroid Sentezinin Düzenlenmesi.....	8
2.3.1. Kortikotropin Salgılatıcı Hormon	9
2.3.2. Adrenokortikotropik Hormon	9
2.4. Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	10
2.4.1. 21-Hidroksilaz Enzim Eksikliği.....	11
2.4.2. 11-Beta Hidroksilaz Enzim Eksikliği.....	14
2.4.3. 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği.....	15
2.4.4. 17 Alfa Hidroksilaz Eksikliği.....	15
2.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanılı Hastalarda İzlem	17
2.5.1. Klinik Değerlendirme.....	17
2.6. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanı ve Taramaları.....	17
2.6.1. Laboratuvar Testleri	17
2.6.2. Genetik Tanı	18
2.6.3. Yenidoğan Tarama Programları.....	18
2.7. Tedavi ve İzlem	19

2.7.1.	Glukokortikoid Replasman Tedavisi.....	19
2.7.2.	Mineralokortikoid Replasman Tedavisi	20
2.7.3.	Cerrahi Yaklaşımlar.....	20
2.7.4.	Psikososyal Destek.....	21
2.7.5.	Uzun Dönem İzlem ve Komplikasyonlar.....	21
2.7.6.	Yeni Tedavi Arayışları.....	22
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1.	Çalışma Tasarımı ve Yeri.....	24
3.2.	Çalışma Grubu.....	24
3.3.	Veri Toplama.....	24
3.4.	Gruplandırma ve Karşılaştırmalar	25
3.5.	İstatistiksel Analiz	25
4.	BULGULAR.....	27
5.	TARTIŞMA.....	45
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
	KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı
CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM: Diyabetes mellitus
Hb: Hemoglobin
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
Homa-IR: Homeostaz Modeliyle İnsülin Direnci Değerlendirmesi
HT: Hipertansiyon
HHA: Hipotalamus-hipofiz adrenal
KAH: Konjenital adrenal hiperplazi
K: Potasyum
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MSH: Melanosit uyarıcı hormon
Na: Sodyum
PKOS: Polikistik over sendromu
POMC: Proopiomelanokortin
StAR: Steroidogenezi akut düzenleyici protein
TART: Testiküler adrenal rest tümör
TSH: Tiroid uyarıcı hormon
VKİ: Vücut kitle indeksi
21-OH: 21 Hidroksilaz
11β-OH: 11 Beta Hidroksilaz
3β-HSD: 3 beta hidroksisteroid dehidrojenaz
11-DOC: 11-deoksikortikosteron
17-OHP: 17 Hidroksiprogesteron
17-OHD: 17 alfa hidroksilaz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Adrenal Bez.....	5
Şekil 2: Steroid Sentez Basamakları	7
Şekil 3: POMC'ten salınan peptidler	10
Şekil 4: Prader evreleme sistemi	13
Şekil 5: Konjenital adrenal hiperplazide enzim eksikliklerine bağlı genetik, klinik ve laboratuvar bulguları	16
Şekil 6: Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Dağılımı	27



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: 21-OH Enzim Eksikliğinin Klinik Formları	12
Tablo 2: Hastaların Fenotiplerinin Dağılımı	27
Tablo 3: Hastaların yaş, tanı yaşı, boy, kilo ve VKİ ölçümleri	28
Tablo 4: Hastaların tanılarına göre yaş, tanı yaşı, boy, kilo ve VKİ ölçümlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 5: Hastaların tanısına ve cinsiyete göre boylarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 6: 21-OH enzim eksikliği olan hastaların tanısına ve cinsiyete göre boylarının karşılaştırılması	30
Tablo 7: Hastaların tanılarına göre tanı yaşlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 8: Hastaların tanısına göre tanı yaşlarının karşılaştırılması (posthoc analiz)...	31
Tablo 9: Hastaların VKİ dağılımı.....	31
Tablo 10: Hasta gruplarına göre VKİ dağılımı.....	31
Tablo 11: Hastaların cinsiyete göre boy, kilo ve VKİ ölçümlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 12: Hastaların aile öyküsü ve anne ve baba akrabalık ilişkisi durumları.....	32
Tablo 13: Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı	33
Tablo 14: Hastaların tanısına göre başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	33
Tablo 15: Hastaların eşlik eden kronik hastalıklarının dağılımı	34
Tablo 16: Hastaların tanısına göre eşlik eden hastalıklarının dağılımı	34
Tablo 17: Hastaların biyokimyasal parametre ölçümleri	35
Tablo 18: Hastaların tanısına göre sodyum ve potasyum ölçümlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 19: Hasta tanısına göre sodyum düzeylerinin karşılaştırılması (posthoc analiz)	36
Tablo 20: Hastaların tanısına göre hormon düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 21: Hastaların tanısına göre DHEAS düzeylerinin karşılaştırılması (posthoc analiz).....	37
Tablo 22: Hastaların hemogram değerleri.....	37
Tablo 23: Hastaların tanısına göre Homa-IR (insülin direnci) düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 24: Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı	38
Tablo 25: Hastaların aldıkları tedavilerin dozları.....	38

Tablo 26:Hastaların tanısına göre aldıkları tedavilerin dozlarının karşılaştırılması ..	39
Tablo 27:Hastaların tanısına göre steroid eş değer dozları	40
Tablo 28:Hastaların operasyon durumlarının ve tedaviye bağlı komplikasyon durumlarının dağılımı.....	41
Tablo 29:Hastaların adrenal kriz durumları	41
Tablo 30:Hastaların kromozom analizlerinin dağılımı	41
Tablo 31:Hastaların fenotipine göre kromozom analizlerinin dağılımı	42
Tablo 32:Hastaların 17-OHP düzeyleri	42
Tablo 33:Tedavi hedef durumuna göre eş değer steroid dozlarının karşılaştırılması.	42
Tablo 34:Hastaların tedavi hedef aralık durumlarına göre eş değer steroid doz kategorilerinin dağılımı.....	43
Tablo 35:Hastaların tedavi hedef aralık durumuna göre biyokimyasal parametre ölçümlerinin ve VKİ'lerinin karşılaştırılması	43
Tablo 36:Erkek fenotipindeki hastaların testis USG'de TART durumları (n=20)	44
Tablo 37:Erkek fenotipindeki hastaların kromozom analizine göre testis USG'de rest tümörü durumu.....	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenezi bozan bir otozomal resesif hastalık grubudur. Kortizol sentezinde enzim eksikliği sonucunda adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu artmaktadır ve biriken ara ürünlerin diğer steroid hormon sentez yollarına kayması sonucu farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkmaktadır.(1)

Konjenital adrenal hiperplazi vakalarının %95'inden fazlası, bozulmuş kortizol ve aldosteron üretimi ve androjen fazlalığı ile karakterize edilen 21-hidroksilaz (21-OH) enzim eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Konjenital adrenal hiperplazili bireylerde çoklu hormonal dengesizlikler meydana gelir ve glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroid üretiminde değişiklikler olsun ya da olmasın, bir dizi klinik ve biyokimyasal fenotiple kendini gösterir.

Konjenital adrenal hiperplazinin hem şiddetli (klasik) hem de hafif (klasik olmayan) formları tanımlanmıştır.(2) Klasik tipte vakalar enzimatik aktivitenin hemen hemen yok olduğu tuz kaybettiren formu ve %1-5 aktivitenin olduğu "basit virilizan" tip olmak üzere ikiye ayrılır. Klasik tipteki vakaların %75'ini tuz kaybettiren formu oluşturmakta, geri kalanı ise basit virilizan tipi oluşturmaktadır.(3) Hastalığın "nonklasik" veya "klasik olmayan" KAH olarak da adlandırılan daha hafif formlarında, kısmi enzimatik kusurların üstesinden ACTH yükselmeleri gelir. Bu hastalarda kompanse kortizol ve aldosteron üretimi vardır.(4)

Adrenal yetmezlik ve adrenal hiperandrojenizme bağlı olarak klasik 21-OH enzim eksikliği olan yetişkinlerde cinsel işlev bozukluğu, hiperandrojenik semptomlar (kadınlarda), infertilite, hastalığın uzun vadeli komplikasyonları, obezite, boy kısalığı, kemik kaybı ve bozulmuş yaşam kalitesi gibi sorunlar yer almaktadır.(5) Klasik olmayan forma sahip kadınlar tipik olarak oligomenore ve hiperandrojenizm gösterirler ve bu nedenle polikistik over sendromundan (PKOS) ayırt edilemezler.(6)

Tedavide glukokortikoid replasman tedavisi sadece eksik olan hormonu yerine koymakla kalmaz, aynı zamanda ACTH salınımını azaltarak adrenal korteksin aşırı uyarılmasını azaltır, böylece adrenal androjenlerin aşırı üretimini baskılar. 21-OH enzim eksikliği ve 11 β -OH enzim eksikliğinde uygun replasman tedavisi, adrenal androjenlerin aşırı salgılanmasının etkilerini iyileştirerek daha fazla virilizasyonu

önler, hızlı büyümeyi ve kemik yaşı ilerlemesini daha normal bir hıza yavaşlatır ve normal bir ergenlik başlangıcı sağlar. Tuz kaybettiren tip KAH'lı hastalar da mineralokortikoid replasmanı gerektirebilir.(7)

Ülkemizde akraba evliliğinin var olması ve KAH'lı olguların ülkemizde sık görülmesi sebebiyle olgularda tanı ve tedavinin izlemi, ilaç dozlarının uygun şekilde ayarlanması hem hasta gelişimi hem de hasta ve ailenin psikolojik sağlığı için önemlidir. Bu nedenle kliniğimiz izlemindeki olgularımızın izlemlerinin derlenmesinin önemli tespitler ve bilgiler sağlayacağını düşündük.

Çalışmamızda erişkin KAH tanılı olgularımızın yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerinin, başvuru klinikleri, tanı zamanları, biyokimyasal belirteçleri, tanı tedavi ve izlemi etkileyen önemli faktörleri değerlendirerek bu sayede, elde edilen bulguların literatüre katkı sağlaması ve hastalığın seyri, komplikasyonları ile tedavi yönetimi konusunda klinisyenlere yol göstererek klinik uygulamalarda farkındalık ve rehberlik sunması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adrenal Bez

Adrenal bezler, böbreklerin üst kutuplarında yer alan çift yapıli endokrin organlardır ve organizmanın homeostazını sürdürebilmesi için hayati öneme sahiptir.(8) Bu bezler, embriyolojik olarak farklı kökenlere sahip iki ana bölümden oluşur: dış kısmı oluşturan adrenal korteks ve iç kısmı temsil eden adrenal medulla. Korteks, glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve androjenler gibi çeşitli steroid hormonları sentezleyerek vücudun stres yanıtı, su-elektrolit dengesi ve metabolik düzenlemelerinde rol oynar.(9) Medulla ise sempatik sinir sisteminin bir uzantısı olarak görev yapar ve katekolaminler olan epinefrin ile norepinefrin salgılayarak “savaş ya da kaç” yanıtını düzenler.(10) Adrenal bezlerin yapısal ve işlevsel bütünlüğü, organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için kritiktir; zira bu sistemdeki bozukluklar metabolik dengesizliklerden dolaşım çöküşüne kadar geniş bir yelpazede ciddi klinik sonuçlara yol açabilir. (11)

2.1.1. Adrenal Bez Embriyolojisi

Adrenal bezin gelişim programı, embriyonik dönemde başlar ve fetal yaşam boyunca devam ederek postnatal dönemde de olgunlaşmasını sürdürür. Adrenal korteks, insanlarda fertilizasyondan sonra yaklaşık 4–6. haftalar arasında ürogenital sırt ile dorsal mezenter arasında yer alan mezodermal kökenli sölomik epitelin kalınlaşması sonucu oluşur.(12)

Adrenal bezlerin ve gonadların gelişimi, ortak bir embriyolojik yapıdan, adrenogonadal primordium olarak adlandırılan bipotansiyel hücre kümelerinden kaynaklanır. Bu primordiyum, hem adrenal korteksi hem de gonadları oluşturma kapasitesine sahiptir.(13)

Embriyonik gelişimin erken safhalarında, adrenogonadal primordium her iki taraf boyunca büyüdükçe, sölomik epitelden ayrılan hücre grupları, ara mezoderm içinde yer alan mezenkimal tabakaya doğru ilerler. Bu hücrelerin farklılaşma yönü, konumlarına ve ekspresyon profillerine göre şekillenir. Mezonefrozun yanına yerleşen öncül hücreler dorsolateral yönde göç ederek gonadal primordiyumu

oluştururken; dorsomedial yönde hareket ederek adrenal primordiyumu meydana getirir.(14)

Adrenal medulla ise ektodermal kökenli nöral krest hücrelerinden türetilir. Nöral krest hücreleri, adrenal gelişimin ilerleyen dönemlerinde korteksin içine göç eder ve burada kromaffin hücrelerine farklılaşırlar. Bu hücreler, medullanın esas yapı taşlarını oluşturarak epinefrin ve norepinefrin gibi katekolamin hormonlarının salgılanmasından sorumlu hale gelir.(15)

Gebeliğin 7. haftasında, paraganglionik hücreler hızla çoğalmaya başlar. Bu hücreler, sempatik sinir sistemi bileşenlerinin ve adrenal medullanın öncülleridir. 8. haftaya gelindiğinde bu hücreler farklılaşarak işlevsel olarak tanımlanabilir hale gelir. Aynı dönemde, fetal gonadal dokular ile adrenal primordium arasındaki ayrım histolojik olarak netleşir ve bu yapılar ayrı embriyonik organlar olarak gelişimlerini sürdürür.(16) 8. ve 9. gebelik haftaları arasında, adrenal korteksi çevreleyen mezenkimal hücre tabakası, giderek organize olarak adrenal kapsülü oluşturur. Bu kapsülle birlikte adrenal bez, böbreğin kranialinde yer alan ve histolojik olarak tanımlanabilir belirgin bir endokrin organ haline gelir.(17)

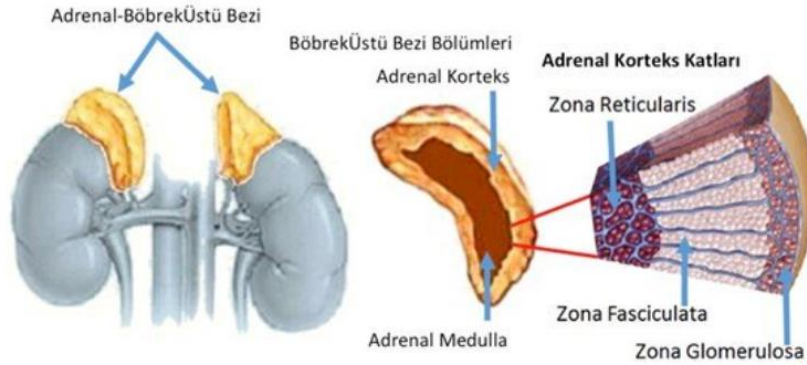
İkinci trimester döneminde, gelişmekte olan fetal adrenal korteksin "fetal zon" ve "definitive zon" olarak ikiye ayrıldığı yapıya ek olarak, bu iki tabaka arasında yer alan geçici bir transisyonel zon gelişir. Bu zon, kortizol ve androjen sentezi için gerekli olan steroidogenez enzimlerinin çoğunu içerir. Transisyonel zon, ilerleyen gebelik haftalarında zona fasikülataya dönüşerek erişkin korteksinin bir bileşeni haline gelir.(16)

16–20. gestasyonel haftalara kadar, adrenal kortekste fetal zon baskın durumdadır. Bu tabaka, doğum sonrası ilk üç ay içinde apoptoz yoluyla gerileyerek, zona retikülarise dönüşür. Fetal zon, özellikle dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) üretiminden sorumludur ve 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz dışında steroid sentezine katılan tüm enzimleri içerir.(17)

Erişkin kortikal tabaka ise esas olarak aldosteron üretiminden sorumludur. Bu erişkin yapı, 30. gestasyonel haftada farklılaşarak zona glomeruloza formunu alır. Bu süreç, doğum sonrası adrenal fonksiyonların ve hormonal yanıtların düzenlenmesi

açısından kritik önem taşır. Adrenal korteksin olgunlaşması zona fasikülata ve zona glomeruloza için yaklaşık üç yaş, zona retikularis için puberte dönemine kadar devam eder.(18)

Fetal adrenal korteksindeki steroid sentezi enzimlerinin, gestasyonun 7. haftasında aktif hale gelmeye başlamasıyla birlikte, steroid sentezi 9-12. haftalar arasında tam etkinlik kazanır. Bu dönemde hipofizden salınan ACTH, adrenal korteksin fonksiyonel hale gelmesine yardımcı olur. Ayrıca, cinsiyet farklılaşmasının önemli bir aşama olduğu bu dönemde, fetusun androjenlere olan maruziyet düzeyi, cinsiyet gelişimini belirleyici bir faktör olarak rol oynar.(11) Adrenal korteks, mezenkimal hücrelerle çevrilmiş olup, dıştan içe doğru zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis olmak üzere üç ana tabakadan oluşur. Bu üç kortikal bölge içinde, zona retikularis en son gelişen tabakadır. Adrenal korteksin kortikal-medüller sınırında, 6-8 yaşları arasında zona retikularis oluşmaya başlar ve bu aşamadan itibaren adrenal androjenlerin üretimi belirgin şekilde gözlemlenir.(12)



Şekil 1: Adrenal Bez

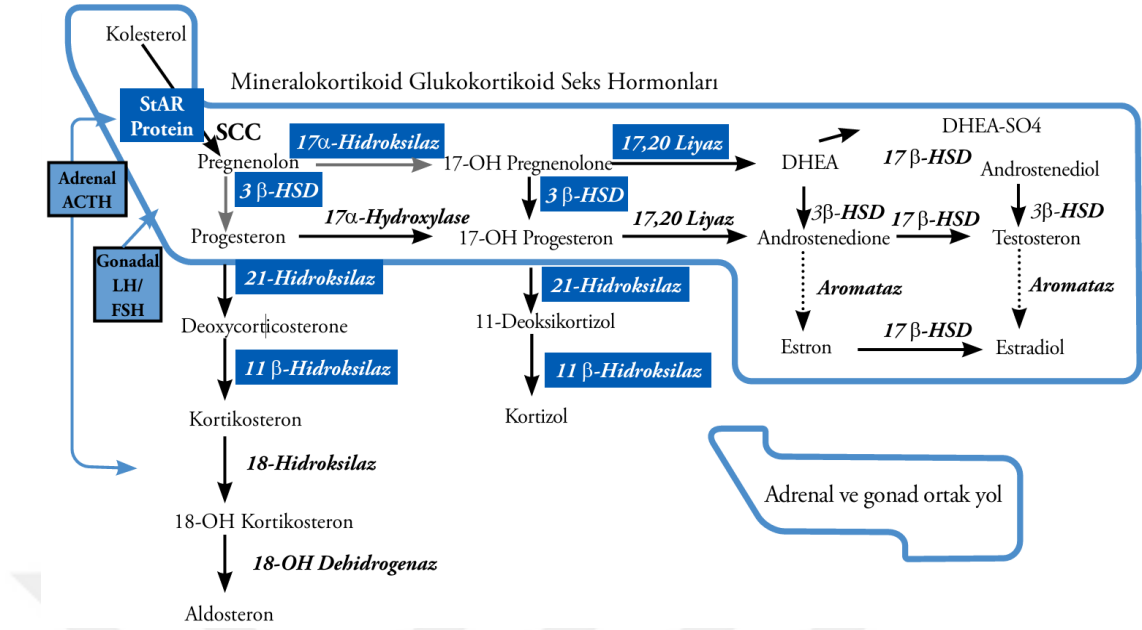
2.1.2. Adrenal Bez Anatomisi

Adrenal bezler, retroperitoneal alanda, perirenal boşluğun süperoposterior kısmında yer alır ve vertebranın lateralinde, 11-12. kaburga seviyelerine denk gelir. Bu bezler, perirenal fasyanın anteromedial ve üst yüzeylerine yapışmıştır. Sol adrenal bez, aortanın posterolateraline yerleşir ve adrenal ven, genellikle renal ven ile birleştiği noktada renal vasküler pedikülün ön kısmına katılır. Sağ adrenal bezin alt kısmı, böbreğin üst kısmının anteromedial yönünde bulunurken, sağ bezin anteromedial yönü vena kava inferiorunun hemen arkasına yerleşir. Sol adrenal bezin

büyük kısmı, böbreğin anteromedial yüzeyinde yer almakta olup hilus ile devam eder. Bezinin üst üçte biri midenin arkasında ve peritonla kaplıdır, alt üçte biri ise pankreasın gövdesi ve dalağın arkasında yer alır, fakat peritonla çevrili değildir.(19) Adrenal bez, korteks ve medulla olacak şekilde iki ana kısımdan oluşur ve morfolojik olarak piramidal bir şekil gösterir. Yenidoğan döneminde ağırlığı yaklaşık 7-9 gram olup erişkinlerde genellikle 2-3 cm genişlik, 4-6 cm uzunluk ve 1 cm kalınlıkta olup, ağırlığı yaklaşık 4-6 gramdır.(20) Adrenal bezler, zengin bir damar ağına sahip olup, arteriyel kan temini frenik arter, abdominal aort ve renal arterin dalları olan üst, orta ve alt adrenal damarlardan sağlanır. Venöz drenaj, genellikle adrenal hilumdan geçen tek bir ana ven aracılığıyla gerçekleşir; sağdaki ven inferior vena kavaya, soldaki ise renal vene boşalır. Lenfatik drenaj, komşu periaortik ve perikaval lenf düğümlerine gerçekleşir.(21)

2.2. Adrenal Bezde Steroid Hormon Sentezi

Adrenal kortekste üç ana steroid hormon grubu sentezlenir: mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve adrenal androjenler. Zona glomeruloza tabakası ağırlıklı olarak mineralokortikoidleri, zona fasikülata glukokortikoidleri, zona retikularis ise androjenleri sentezler.(22) Tüm steroid hormonların sentezinde kolesterol temel prekürsör olarak görev yapar. Özellikle adrenal korteks hücreleri, steroid hormonlarının üretimi için gerekli kolesterolün yaklaşık %80'ini dolaşımdaki düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (LDL) elde eder.(23) Hücre dışından alınan bu kolesterol, hücre içine alındıktan sonra steroidogenez sürecinde mitokondriye taşınarak hormon sentezine katılır. Bu süreçte, steroidogenic acute regulatory proteini (StAR) önemli bir taşıyıcı rol üstlenmektedir. Kolesterol, mitokondride CYP11A1 (kolesterol desmolaz) enzimi aracılığıyla pregnenolona dönüştürülür. Bu molekül, daha sonra hücre içi enzimler tarafından işlenerek farklı steroid hormonlara dönüşür.(24)



Şekil 2: Steroid Sentez Basamakları

2.2.1. Glukokortikoid Sentezi

Glukokortikoid hormonların sentezi, adrenal korteksin zona fasikülata tabakasında gerçekleşir ve ACTH tarafından düzenlenir. Bu süreç, kolesterolün mitokondriye taşınarak pregnenolona dönüştürülmesi ile başlar. Ardından pregnenolon ve onun bir türevi olan progesteron, 17 α -hidroksilaz (CYP17A1) enzimi aracılığıyla sırasıyla 17 α -hidroksipregnenolon ve 17 α -hidroksiprogesterona dönüştürülür.(25) CYP17A1 enzimi yalnızca hidroksilasyon değil, aynı zamanda C17-C20 liaz aktivitesi de gösterir. Bu sayede, 17 α -hidroksipregnenolon ve 17 α -hidroksiprogesteronun karbon iskeletinde kırılma oluşturarak 19 karbonlu steroid yapılarına dönüşmesini sağlar. Ancak glukokortikoid sentez yolunda, bu moleküller mineralokortikoid sentezine benzer bir enzim zinciri ile işlemeye devam eder. 17 α -hidroksiprogesteron, önce 3 beta hidroksisteroid dehidrojenaz (3 β -HSD) tip 2 ve 21-OH (CYP21A2) enzimleri tarafından hidroksillenerek 11-deoksikortizole çevrilir. Son adımda ise 11-deoksikortizol, mitokondride bulunan 11 beta hidroksilaz (CYP11B1) enzimi tarafından hidroksillenerek aktif glukokortikoid olan kortizole dönüştürülür.(26)

2.2.2. Mineralokortikoid Sentezi

Mineralokortikoid sentezi, adrenal korteksin zona glomeruloza bölgesinde gerçekleşir. Bu süreç, pregnenolonun önce progesterona dönüştürülmesiyle başlar. Pregnenolon, (3β -HSD) tip 2 enzimi tarafından 3. karbon pozisyonundaki hidroksil grubunun keto grubuna dönüşümüyle progesterona çevrilir. Ardından, progesteron CYP21A2 enzimi aracılığıyla 11-deoksikortikosterona (11-DOC) dönüştürülür. Sonrasında, 11-DOC, aldosteron sentaz (CYP11B2) enzimiyle üç aşamalı bir reaksiyonla aldosterona dönüşür. Bu aşamalar sırasıyla: 11 beta hidroksilasyon, 18-hidroksilasyon ve 18-metil oksidasyonu. Bu dönüşümler, aldosteronun biyolojik olarak aktif formunun oluşmasını sağlar.(27) Zona glomeruloza, CYP11B2 enzimine sahip olan tek bölge olup, aldosteron sentezi yalnızca burada gerçekleşir. Buna karşın, 17α -hidroksilaz ve 17,20-liyaz enzimi, steroid öncüllerini kortizol ve androjen sentezine yönlendiren enzimler olup, zona glomerulozada oldukça düşük seviyelerde bulunurlar.(28)

2.2.3. Androjen Sentezi

Androjenlerin sentezi, esas olarak zona retiküleriste gerçekleşir. Androjen sentezi, pregnenolonun 17-alfa-hidroksilaz enzimi tarafından 17-hidroksipregnenolona dönüşmesiyle başlar. Ardından 17,20-liyaz enzimi aracılığıyla DHEAS'a dönüşür. DHEAS, 3β -HSD enzimiyle androstenediona çevrilir. Androstenedion, aromataz enzimi yardımıyla östrona, 17-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz (17β -HSD) enzimiyle ise testosterona dönüşerek seks steroidlerinin sentezini tamamlar.(29)

2.3. Adrenal Bezde Steroid Sentezinin Düzenlenmesi

Steroid hormonlar, ağırlıklı olarak adrenal korteks ve gonadlarda sentezlenen, yapıları ve işlevlerine göre sınıflandırılan önemli bir hormon grubudur. Bazı steroidler ise sentezlendikleri dokular dışında, yağ dokusu, karaciğer, böbrek ve deride metabolize edilerek aktif hale gelir. Bu durum, vücutta geniş etkili düzenleyici roller üstlenmelerini sağlar. Adrenal steroidogenez, bir yandan ACTH ve anjiyotensin II gibi endokrin uyarıcılar ile otonom sinir sistemi aracılığıyla düzenlenirken, diğer yandan ise adrenal korteksin farklı zonlarında lokalize olan spesifik enzimlerin ekspresyon düzeyleri ve biyokimyasal aktiviteleri tarafından kontrol edilmektedir. Bu

çok katmanlı düzenleme, steroid hormon sentezinin uyumlu ve seçici şekilde gerçekleşmesini sağlar.(30)

2.3.1. Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

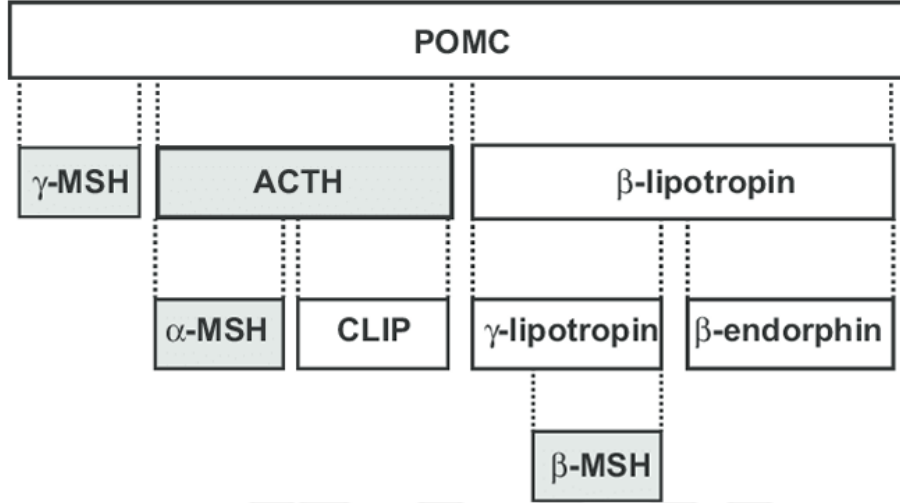
Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), ön hipofiz bezinden bazal ve stresle uyarılan ACTH, beta-endorfin ve diğer proopiomelanokortin (POMC) türevli peptitlerin salgılanmasının başlıca nöroregülatörüdür. CRH, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksın endokrin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamakla birlikte; besin alımı, termoregülasyon, üreme, inflamatuvar yanıtlar ve kardiyovasküler işlevler gibi çeşitli merkezi ve çevresel fizyolojik süreçlerde de önemli görevler üstlenmektedir.(31)

2.3.2. Adrenokortikotropik Hormon

Adrenal kortekste gerçekleşen glukokortikoid üretimi, başlıca ACTH uyarıcı etkisi altında düzenlenmektedir. Bu hormon, ön hipofiz bezinde sentezlenen ve POMC adı verilen büyük yapıli bir öncül peptidin proteolitik yıkımı sonucu ortaya çıkar. Steroidogenez sürecinde rol alan enzimatik aşamaların önemli bir kısmı ACTH' nin düzenleyici etkisine bağıli olarak işlerken, 18-hidroksilaz ve 18-oksidad gibi bazı özel enzimler bu düzenlemeden bağımsız çalışmaktadır.(32) ACTH ön hipofiz bezi tarafından salgılandığında, onunla birlikte benzer kimyasal yapıya sahip çeşitli başka hormonlar da salınmaktadır. ACTH' nin sentezinde görev alan gen, transkripsiyon süreciyle POMC adı verilen büyük bir öncü protein üretir. Bu çok işlevli protein, yalnızca ACTH'yi değıli, aynı zamanda melanosit uyarıcı hormonlar (MSH), beta-lipotropin, beta-endorfin ve diğıer bazı biyolojik olarak aktif peptitleri de içeren çok sayıda hormonun kaynağını oluşturur. ACTH, bir MSH dizisi içerdığıinden, fazlalığında ciltte hiperpigmentasyon görülür.(33)

ACTH salgısı, belirgin bir sirkadiyen ritim gösterir ve bu salınım genellikle sabah erken saatlerde en yüksek düzeye ulaşır. Bu nedenle, hem plazma ACTH hem de kortizol düzeyleri sabahları artış gösterirken, gece saatlerinde azalma eğilimindedir. Bunun yanı sıra, stres, ateş, akut hipoglisemi ya da büyük cerrahi girişimler gibi durumlar, dolaşımdaki kortizol düzeylerinde düşüşe neden olarak negatif geri bildirim mekanizmasını devre dışı bırakır ve ACTH salınımında artışa yol açar. Kortizol üretiminin azalmasıyla bu geri besleme döngüsünün kaybolması,

hipofizden fazla miktarda ACTH salınmasına ve buna bağlı olarak adrenal bezlerde hiperplazi gelişmesine neden olabilir. Bu durum, adrenal androjenlerin ve onların öncül metabolitlerinin aşırı senteziyle sonuçlanabilir.(34)



Şekil 3: POMC'ten salınan peptidler

2.4. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi, adrenal steroidogenez yolunda yer alan çeşitli enzimlerin eksikliği veya bozukluğu sonucu ortaya çıkan ve çoklu hormonal dengesizliklere neden olan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.(35)

1865 yılında, İtalyan patolog Luigi De Crecchio, otopsi sırasında iç genital yapılarının kadın anatomisine benzediği ve büyük adrenal bezlere sahip olduğu belirlenen bir erkek vakayı tanımlamıştır. Bu durum, bilinen ilk KAH vakası olarak kabul edilmektedir. Ancak yaklaşık 100 yıl sonra 1957'de, 21-OH eksikliğinin klasik olmayan veya hafif formu Jacques Decourt, Max-Fernand Jayle ve Ettiene Baulieu tarafından tanımlandı.(36)

Konjenital adrenal hiperplazi, yaklaşık her 13.000 ila 15.000 canlı doğumda bir görülen bir hastalık olup, çocukluk döneminde karşılaşılan primer adrenal yetmezliğin en yaygın nedenidir. KAH, adrenal steroid hormon sentezinde yer alan enzimlerdeki doğuştan gelen eksikliklere bağlı olarak genetik ve klinik açıdan farklı

alt tiplerde sınıflandırılmaktadır. Bu alt tipler; 21-OH, 11 β -OH, 17-alfa-hidroksilaz, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2, steroidogenezde akut düzenleyici rol oynayan protein (StAR), P450 kolesterol yan zincir yıkım enzimi ve P450 oksidoredüktaz enzim eksikliklerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu enzimatik bozukluklara bağlı olarak glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidlerinin sentezinde çeşitli düzeylerde bozulmalar meydana gelir. KAH, bu hormonal dengesizliklerin derecesine bağlı olarak geniş bir klinik ve biyokimyasal yelpazede seyredebilir.(37)

2.4.1. 21-Hidroksilaz Enzim Eksikliği

Konjenital adrenal hiperplazinin en yaygın formu, 21-OH enzim eksikliğine bağlı olarak gelişir ve tüm KAH vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturur. 21-OH, adrenal steroidogenezde kritik rol oynayan bir enzim olup; progesteronun 11-deoksikortikosterona ve 17-hidroksiprogesteronun (17-OHP) 11-deoksikortizole dönüşümünü katalizlemektedir. Bu reaksiyonlar, sırasıyla mineralokortikoid ve glukokortikoid sentez yollarında önemli basamaklardır.(38) 6. kromozomun kısa kolunda, HLA-B ile HLA-DR lokusları arasında yerleşimli 2 adet 21-OH geni bulunmaktadır: CYP21A2 ve CYP21A1P. Her iki gen yaklaşık %98 oranında dizi benzerliği göstermektedir. CYP21A1P işlevsel bir ürün kodlamayan, genetik olarak inaktif bir psödogendir. 21-OH enzim eksikliği, esas olarak CYP21A2 geninde meydana gelen delesyonlar, gen konversiyonları ya da nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu genetik bozukluklar, adrenal steroidogenezde önemli rolü olan 21-OH enzim aktivitesinin azalmasına veya tamamen kaybına neden olur.(39) Enzim eksikliği durumunda kortizol ve aldosteron üretiminde azalma görülürken, artan prekürsörler androjen sentezine yönelerek virilizasyona yol açmaktadır.(38)

2.4.1.1 21-Hidroksilaz Enzim Eksikliği Klinik Tipleri

21-OH enzim eksikliği, klinik olarak klasik ve nonklasik formlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Klasik form ise kendi içinde enzimatik aktivitenin hemen hemen yok olduğu tuz kaybettiren formu ve %1-5 aktivitenin olduğu basit virilizan tip olmak üzere iki alt tipe ayrılır.(40)

Tablo 1: 21-OH Enzim Eksikliğinin Klinik Formları

Fenotip	Klasik Tip	Nonklasik
Tanı Yaşı	Yenidoğan döneminde veya 0-4 yaş aralığı	Çocukluktan ergenliğe kadar olan süreç
Genital Organlar	Kadın: Belirsiz Erkek: Normal	Kadın: Normal veya hafif klitoromegali Erkek: Normal
Sıklık	1:16.000	1/100-1/1000
Aldosteron	Azalmış veya normal	Normal
Renin	Yüksek	Normal
Kortizol	Azalmış	Normal
17-OH Progesteron	>300 nmol/L	30–300 nmol/L
Biyokimyasal parametreler	Hipoglisemi, Hiponatremi Hiperpotasemi	Normal
Enzim aktivitesi	0-5	20-50

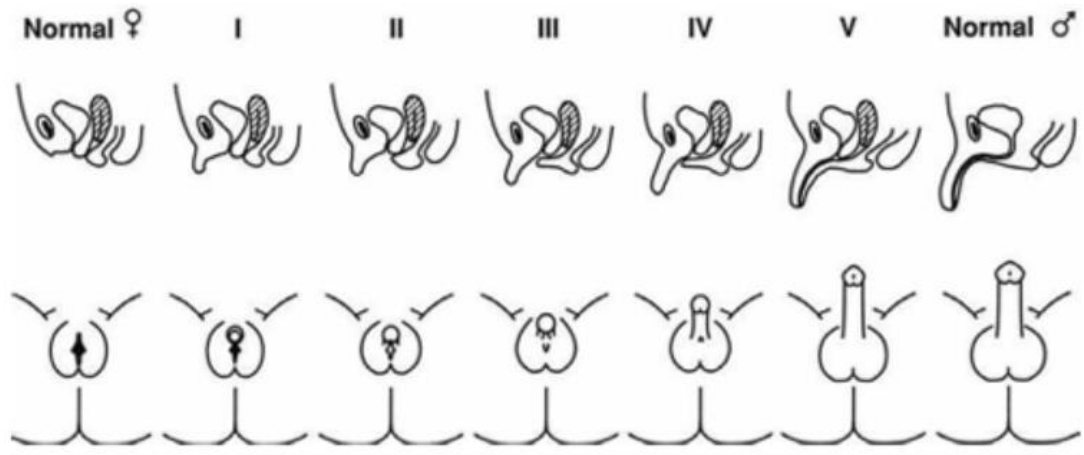
2.4.1.1.1 Klasik Tuz Kaybettiren Tip Klinik Bulguları

Klasik tipteki vakaların %75'ini tuz kaybettiren formu oluşturmaktadır. Tuz kaybı ile seyreden bu formda, yaşamın ilk günlerinden itibaren belirgin aldosteron eksikliği nedeniyle hipotansiyon, hiponatremi, kusma, dehidratasyon ve genel klinik durumun bozulması gibi bulgular ortaya çıkar. (41) Kız bebeklerde dış genital yapıdaki virilizasyon hastalıktan şüphelenilmesine yardımcı olabilir. Bu olgularda karyotip 46XX olarak belirlenir. Ancak artmış adrenal androjen düzeylerinin fetal dönemde genital bölgedeki hedef dokularla etkileşimi sonucu dış genital yapılar maskülinizasyon gösterir. Bu durum; klitorisın büyümesi, labial birleşme ve üretra ile vajinanın ortak bir açıklık oluşturması (ürogenital sinüs) gibi değişikliklerle kendini gösterebilir. Testiküler yapıların ve dolayısıyla sertoli hücrelerinin bulunmaması, anti-müllerian hormon üretiminin gerçekleşmemesine yol açar. Bu nedenle müllerian yapılar (uterus, fallop tüpleri ve overler) gerilemez ve normal kadın iç genital organları gelişimini sürdürür. Erkek bebeklerde ise dış genital yapılar genellikle normal olduğundan, hastalığın bu formu doğumda fark edilmeyebilir. Bu durum, erkeklerde tanının gecikmesine ve bazı olgularda ciddi klinik tabloların gelişmesine neden olabilir. (42)

2.4.1.1.2 Klasik Basit Virilizan Tip Klinik Bulguları

Basit virilizan tip tüm klasik KAH olgularının yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Bu formda 21-OH enzim aktivitesi %1–5 düzeyinde kalır ve bu da genellikle renin-aldosteron sistemi üzerinde belirgin bir etki yaratmaz; dolayısıyla tuz kaybı bulguları izlenmez. Ancak bu alt tipte androjen fazlalığına bağlı virilizasyonun ilerleyici ve görece yavaş seyretmesi, tanının özellikle erken dönemde konulmasını güçleştirir. Özellikle dış genital anomalilerin hafif olması nedeniyle klinik tanı sıklıkla gecikir. (43)

Hastalar çoğunlukla kortizol eksikliği ve artmış androjen üretiminin neden olduğu çeşitli klinik belirtilerle başvururlar. Özellikle 46XX karyotipli bireylerde, prenatal dönemdeki aşırı androjen maruziyeti, doğumda dış genital organlarda virilizasyona yol açabilir. Virilizasyonun şiddeti geniş bir spektrumda değişiklik gösterebilir. Hafif olgularda yalnızca klitoromegali gözlenirken, daha ileri vakalarda labial füzyon, üretral ve vajinal açıklıkların birleşerek penil yapıya benzemesi ve klitorisin ucunda açılması gibi belirgin maskülinizasyon bulguları ortaya çıkabilir. Bu durumun değerlendirilmesinde Prader evreleme sistemi kullanılır. Prader skalası, dış genital virilizasyonun derecesini tanımlamak için beş evreden oluşur ve klinik tanı ile tedavi planlamasında önemli bir araçtır. (44)



Şekil 4: Prader evreleme sistemi

Erkek bireylerde doğumda dış genital organlar genellikle normal görünümündedir. Yüksek androjen seviyeleri bazı olgularda hiperpigmentasyon gibi ciltte belirgin değişikliklere yol açabilir. Eğer uygun bir tedavi uygulanmaz ise bu hastalar sıklıkla erken psödupuberte ve ilerleyici virilizasyon ile başvururlar. Bu hastalarda androjen üretiminin fazla olması sebebiyle hızlı somatik gelişim, epifizlerin erken kapanması ve erken puberteye sebep olmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde uzun dönemde boy kısalığı gibi sonuçlar doğurabilir. (45)

2.4.1.1.3 Nonklasik veya Geç Başlangıçlı Tip Klinik Bulguları

Nonklasik tip 21-OH enzim eksikliği olan hastalar, çocukluk dönemi veya erken erişkinlikte erken pubarş veya PKOS gibi bir fenotip ile başvururlar. Nonklasik tip, PKOS'un bilinen bir ikincil nedeni olup, klasik formdan çok daha yaygındır. Bazı çalışmalar, yetişkin hastaların en az %30'unda, ACTH'ye karşı subnormal bir kortizol yanıtı olduğunu göstermektedir, ancak tedavi edilmeyen hastalarda adrenal kriz oranlarının sıfır gibi görüldüğü bildirilmektedir.(46) Nonklasik tip ve klasik 21-OH enzim eksikliği için uyarılmış 17-OHP değerlerinde kısmi örtüşme bulunur. Üçüncül sevk merkezlerinden alınan bazı serilerde, nonklasik tip, tüm PKOS hastalarının %12'sini oluştursa da, daha gerçekçi yaygınlık oranlarının muhtemelen %1 ile %3 arasında olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda, hirsutizm, primer veya sekonder amenore veya anovuluar infertilite gibi bulgular yaygın olarak görülür. Ayrıca, androjenik alopesi ve akne gibi diğer belirtiler de bu hastalarda sıklıkla gözlemlenebilir. (47)

2.4.2. 11-Beta Hidroksilaz Enzim Eksikliği

11-Beta hidroksilaz (11 β -OH) enzim eksikliği KAH'nın en sık görülen ikinci formudur ve tüm olguların yaklaşık %0,2 ila %8'ini oluşturur. Bu tablo hem aldosteron hem de kortizol sentezinin son basamağında görev alan 11 β -OH (CYP11B1) enzimine ait aktivitenin azalması ya da tamamen yokluğu sonucu gelişmektedir. (48) CYP11B1 geni, sitokrom P450 enzim sistemi içerisinde yer alan ve 11-deoksikortizolün kortizole, 11-DOC ise kortikosterona dönüşümünden sorumlu olan enzimi kodlamaktadır.(49) 11 β -OH enzim eksikliği, fenotipik olarak klasik ve nonklasik olmak üzere iki alt tipe ayrılmakta olup, bu sınıflandırma klinik

şiddet derecesi ve enzimatik aktivite kaybına dayanmaktadır. Daha ağır seyreden klasik form %10'un altında kalan rezidüel enzim aktivitesi ile karakterizedir. Bu durum, kortizol sentezinde azalma, ACTH düzeylerinde kompensatuar artış, enzimatik blokun proksimalinde biriken glukokortikoid ve mineralokortikoid öncülleri ile aşırı androjen üretimi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum etkilenen kız çocuklarında dış genital yapıların değişen derecelerde virilizasyonuna, erkek çocuklarda ise genital hiperpigmentasyon ve makropenise neden olmaktadır. Ayrıca, her iki cinsiyette de erken puberte, erken epifiz kapanması ve hızlanmış somatik büyüme gözlelenebilir. Mineralokortikoid aktiviteye sahip DOC ve onun metabolitlerinin birikimi, sodyum retansiyonu ve volüm genişlemesine yol açarak, hastaların yaklaşık üçte ikisinde hiporeninemik hipertansiyon (HT) gelişmesine neden olmaktadır. (50)

2.4.3. 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği

3 Beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (3 β -HSD2) eksikliği, KAH'nın nadir görülen bir formu olup, doğumda tahmini prevalansı 1/1.000.000'un altındadır. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu durum, tip 2 3 β -HSD izoenzimini kodlayan HSD3B2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.(51) HSD3B2 genine ait ciddi defektler, mineralokortikoid, glukokortikoid ve seks steroidlerinin biyosentezinde yaygın bir bozulmaya neden olarak, 46XY bireylerde değişen derecelerde tuz kaybı ve yetersiz maskülinizasyon ile sonuçlanır. 3 β -HSD eksikliğinin fenotipi, mutasyonun tipine ve enzimin rezidüel aktivite düzeyine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, tıpkı 21-OH enzim eksikliğinde olduğu gibi, klasik tuz kaybettiren formlar ile 46XY bireylerde izole yetersiz maskülinizasyon ile seyreden klasik olmayan formlar tanımlanmıştır. Etkilenen kadın bireylerde virilizasyon genellikle görülmez ya da yalnızca klitoromegali ile sınırlı kalır. Daha hafif hiperandrojenizm ile seyreden ve klasik olmayan olarak varsayılan olgularda ise genellikle HSD3B2 mutasyonuna rastlanmamaktadır. (52)

2.4.4. 17 Alfa Hidroksilaz Eksikliği

17 alfa hidroksilaz eksikliği (17-OHD) nadir görülen bir alt tip olup KAH olgularının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. 17-OHD kortizol ve seks steroidlerinin

biyosentezinde meydana gelen enzimatik kusurların, mineralokortikoid fazlalığı, hipokalemi HT ve cinsel gelişim anomalilerine yol açtığı bir KAH formudur. Otozomal resesif kalıtım gösterir ve hem 17-OHD hem de 17,20-liyaz aktivitelerinden sorumlu olan tek bir polipeptidi kodlayan sitokrom P450c17 (CYP17) genindeki mutasyonlar sonucu gelişir.(53) Klinik tabloda, erkek bireylerde psödohermafroditizm, kadın bireylerde ise cinsel infantilizm şeklinde kendini gösteren cinsel farklılaşma bozuklukları, hastalığın ayırt edici özellikleri arasında yer almaktadır. Kortizol eksikliği ile birlikte artmış mineralokortikoid aktivite, sodyum retansiyonu ve potasyum kaybına bağlı olarak HT ve hipokalemiye neden olmaktadır.(54)

Enzim Eksikliği	Genetik Geçiş	Klinik Bulgular	Genital Yapı	Laboratuvar Bulguları
21-Hidroksilaz Eksikliği (Klasik Tip)	Otozomal resesif (CYP21A2 mutasyonu)	Tuz kaybı, hipoglisemi, yenidoğan adrenal yetmezliği Erkeklerde erken puberte Kadınlarda virilizasyon (hirsutizm, klitoromegali, düzensiz adetler)	♀Virilize ambigus genitalya ♂ Makrogenitalya	Hormonlar: ↑ACTH, 17-OHP,DHEA, androstenedion, renin; ↓ Kortizol, aldosteron Elektrolitler: Hiponatremi, hiperkalemi Diğer: Tuz kaybı, metabolik asidoz
21-Hidroksilaz Eksikliği (Geç Başlangıçlı Tip)	Otozomal resesif (CYP21A2 mutasyonu, hafif mutasyonlar)	Prematür pubaş, hızlı büyüme, erken kemik yaşlanması Kızlarda adet düzensizliği, hirsutizm, akne PKOS ile çok karışır	♀, ♂ Normal genital yapı	Hormonlar: ACTH testine artmış 17-OHP yanıtı, hiperandrojenizm Diğer: Prematür adrenarş
11β-Hidroksilaz Eksikliği	Otozomal resesif (CYP11B1 mutasyonu)	Klasik tipte hastalarda hipertansiyon, tuz tutulumuna bağlı hipernatremi Kadınlarda virilizasyon, erkeklerde erken puberte. Nonklasik tip hastalık klinik olarak 21 hidroksilaza benzer	♀Virilize ambigus genitalya ♂ Makrogenitalya Nonklasik tipte normal genital yapı her iki cinsten de görülür	Hormonlar: ↑ DOC, 11-deoksikortizol, androstenedion, 17-OHP; ↓ Renin ACTH testine yüksek 11 deoksikortizol cevabı Elektrolitler: Hipernatremi, hipokalemi
17α-Hidroksilaz Eksikliği	Otozomal resesif (CYP17A1 mutasyonu)	Hipertansiyon, hipokalemi 46, XX bireyler: Primer amenore, meme gelişiminde gerilik 46, XY bireyler: Cinsel gelişim bozukluğu, fenotipik kadın görünümü	♀Seksüel infantilizm ♂Yetersiz virilizasyon	Hormonlar: ↑ DOC, kortikosteron, ACTH; ↓ Kortizol, renin, 17-OHP, DHEA, androjen, östrojen Elektrolitler: Hipokalemi
3β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz (3β-HSD) Eksikliği	Otozomal resesif (HSD3B2 mutasyonu)	Tuz kaybı, adrenal yetmezlik, hipoglisemi Kadınlarda virilizasyon, erkeklerde ambigus genitalya	♀Virilize ambigus genitalya ♂Yetersiz virilizasyon	Hormonlar: ↑ ACTH, renin, DHEA, DHEAS; ↓ Androstenedion, kortizol, aldosteron Elektrolitler: Hiponatremi, hiperkalemi

Şekil 5: Konjenital adrenal hiperplazide enzim eksikliklerine bağlı genetik, klinik ve laboratuvar bulguları

2.5. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanılı Hastalarda İzlem

Bu hastalığa sahip kişilerde kemik mineral yoğunluğunda azalma, artmış insülin direnci, obezite ve HT gibi metabolik ve endokrin bozukluklara daha sık rastlanmaktadır. Ayrıca, bu bireylerde yaşam kalitesinin çeşitli yönlerden olumsuz etkilendiği literatürde sıkça rapor edilmiştir. KAH'lı bireylerde düzenli izlem kapsamında boy, vücut ağırlığı ve kan basıncı en az yılda bir kez ölçülmeli, kardiyometabolik taramalar (açlık glukozu, hemoglobin A1c testi, lipid profili) yapılmalıdır. Ayrıca hastalarda psikolojik değerlendirme de önemlidir; her vizitte hastaların ruhsal durumu, stres düzeyi, işlevsellik ve yaşam kalitesi sorgulanmalıdır. Bir çalışmada, prednizolon ve deksametazon kullanımının, hidrokortizona kıyasla daha düşük yaşam kalitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümü önerilir. Kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile rutin fiziksel aktivite, kemik sağlığını koruma açısından önemlidir.(55)

2.5.1. Klinik Değerlendirme

Konjenital adrenal hiperplazi tanısında ilk adım kapsamlı bir klinik değerlendirmedir. Klasik formda tuz kaybı, hiponatremi, hiperkalemi, dehidratasyon ve hipotansiyon gibi yaşamı tehdit edebilecek bulgularla başvuran yenidoğanlarda dikkatli fizik muayene esastır. Kız bebeklerde ambigüus genitalya en sık gözlenen fiziksel belirtidir. Erkek bebeklerde dış genital organlar genellikle normaldir; bu nedenle klinik tablo tuz kaybı krizine ilerleyene kadar fark edilmeyebilir.(56)

2.6. Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanı ve Taramaları

2.6.1. Laboratuvar Testleri

Konjenital adrenal hiperplazi olgularında 21-OH enzim eksikliğini belirlemek için 17-OHP seviyesi ölçülmelidir. Sonuç pozitifse, serum elektrolit paneliyle birlikte tekrarlanan bir 17-OHP testi yapılmalıdır. Klasik 21-OH enzim eksikliği tipik olarak 10.000 ng/dL'yi aşan 17-OHP seviyeleriyle sonuçlanırken, klasik olmayan ve daha nadir formlar genellikle 1000 ile 10.000 ng/dL arasında seviyeler gösterir. 17-OHP'de hafif yükselme olan vakalarda veya 17-OHP düzeyleri belirsizse (200-1000 ng/dL) veya 11 β -OH, 3 β HSD2, 17OHD veya POR gibi diğer enzim kusurlarından şüpheleniliyorsa ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır. ACTH stimülasyonunu takiben 17-OHP, progesteron, kortizol, DOC, 11-DOC, pregnenolon, 17-

hidroksipregnenolon, DHEA ve androstendion ölçümleri de dahil olmak üzere tam bir adrenal profil çizilmelidir.(57)

Tüm KAH formları yükselmiş ACTH ve düşük kortizol seviyelerine yol açan glukokortikoid yetersizliği sergiler. Tuz kaybıyla giden tipinde laboratuvar bulguları arasında hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz, düşük aldosteron ve yükselmiş plazma renin aktivitesi bulunur. Buna karşılık, 11 β -OH ve 17-OHD enzim eksiklikleri, hipokalemi, metabolik alkaloz ve mineralokortikoid öncüllerinin birikimi ile baskılanmış plazma renin aktivitesi ile ortaya çıkabilir.(58)

3 β -HSD2 eksikliği olan hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon, DHEA ve DHEAS dahil olmak üzere önemli ölçüde yüksek seviyeleri görülür. Son zamanlarda yapılan bir çalışma düşük 11-oksi-androjen konsantrasyonlarıyla birleştirilmiş yüksek bir bazal 17-hidroksipregnenolon/kortizol oranının, 3 β -HSD2 eksikliği olan kişileri doğru bir şekilde belirleyebileceğini göstermiştir.(59)

11-DOC ve DOC birikimi, yüksek androjen seviyeleriyle birlikte, 11 β -OH eksikliğinin tanısıdır. Dahası, 11-DOC/kortizol oranı ve 11-DOC/kortizol oranı, bozukluğun klasik ve klasik olmayan formları arasında ayırım yapmak için kullanılabilir. DOC ve kortikosteron birikimi, yüksek progesteron/17-OHP oranı ve uygun klinik bağlamda düşük seks steroidleri, 17-OHD eksikliğinin tanısıdır.(59,60)

2.6.2. Genetik Tanı

Genetik testler genellikle belirsiz genital organlara sahip bebeklerde genotiple cinsiyeti belirlemek için yapılır. 21-OH enzim eksikliği için moleküler genetik analiz yardımcı olabilir ancak klasik klinik ve laboratuvar bulguları mevcutsa, belirli durumlar haricinde genellikle gerekli değildir. Genetik analizler özellikle tanısal belirsizlik durumlarında önemlidir ve diğer enzim eksikliklerinden kaynaklanan KAH tiplerini doğrulamada önemli bir rol oynar çünkü klinik sunumları oldukça değişken olabilir ve laboratuvar tanı kriterleri her zaman kesin olmayabilir.(61)

2.6.3. Yenidoğan Tarama Programları

Ülkemizde KAH tarama programı ilk olarak 2017 yılında pilot uygulama olarak Konya, Kayseri, Samsun ve Adana illerinde başlatılmıştır. Tarama programı

2018 yılında 14 ile, 2019'da ise 22 ile genişletilmiştir. 2020 yılı itibarıyla 41 ilde uygulamaya konan KAH taraması, 2022 yılında ülke genelinde tüm 81 ili kapsayacak şekilde yaygınlaştırılmıştır.(62)

2.7. Tedavi ve İzlem

Konjenital adrenal hiperplazinin tedavisinde temel strateji, vücutta eksik olan hormonların uygun dozlarla yerine konmasıdır.

2.7.1. Glukokortikoid Replasman Tedavisi

Konjenital adrenal hiperplazi tedavisinin temelini glukokortikoid replasmanı oluşturur. Bu yaklaşımın iki ana hedefi vardır: Vücutta yetersiz sentezlenen kortizol hormonunu yerine koymak ve ACTH salgısını baskılayarak androjen fazlalığını kontrol altına almak. Fizyolojik kortizol üretimi, günlük yaklaşık 6 mg/m² düzeyindedir. Bu doğrultuda, hastaların büyük bir kısmında günlük 12–18 mg/m² dozunda ve genellikle iki ya da üç doza bölünerek uygulanan hidrokortizon tedavisi, adrenal androjen üretiminin etkin biçimde baskılanmasını sağlar. Tedavi takibinde, sabah erken saatlerde, yani ilaç alımı öncesinde ölçülen 17-OHP düzeylerinin 4-12 ng/ml aralığında tutulması hedeflenmektedir. Gün içinde ilaç alımının ardından bu düzeylerde düşüş gözlenmesi beklenmekle birlikte, androjen düzeylerinin normalin altına aşırı baskılanması, özellikle iyatrojenik cushing sendromu riskini artırabileceğinden kaçınılmalıdır. Prednizon veya deksametazon gibi uzun etkili kortikosteroidler lineer büyümeyi baskıladıkları için prepubertal dönemde genelde tercih edilmez.(63) Ergenlik döneminden sonra veya erişkinlerde ise daha uzun etkili glukokortikoidler (prednizon, prednizolon, deksametazon) tercih edilebilir. Bu ajanlar daha güçlü ve uzun süre etkilidir; bu nedenle düşük dozlarla androjen kontrolü sağlanabilir. Ancak bu ilaçlar büyümeyi durdurabileceği, kilo alımına, osteopeniye ve metabolik bozukluklara yol açabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. (64) Glukokortikoid tedavisinde doz titrasyonu, hastanın klinik durumu, büyüme gelişimi, androjen düzeyleri ve ACTH seviyelerine göre yapılmalıdır. Yetersiz doz androjen fazlalığına, aşırı doz ise büyüme geriliği, cushingoid bulgular ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilir. Tedavi etkinliği büyüme hızının izlenmesi, kemik yaşının takibi, 17-OHP ve androstenedion gibi hormon düzeylerinin belirli aralıklarla ölçülmesi ile değerlendirilir.(65)

Nonklasik tip KAH olgularında; oligomenore, hirsütizm, infertilite, akne, testislerin bilateral büyümesi ve biyokimyasal hiperandrojenemi gibi klinik belirtilerin varlığında tedaviye başlanması önerilmektedir. (66)

Klasik tip KAH tanısı almış bireyler, ateşli hastalık, cerrahi girişim, travma veya doğum gibi fiziksel stres oluşturan durumlarda, fizyolojik olarak gerekli olan kortizol miktarını üretemezler. Bu nedenle, bu tür stresli durumlarda hidrokortizon dozunun geçici olarak artırılması gerekmektedir. Genellikle önerilen yaklaşım, günlük hidrokortizon dozunun 2 ila 3 katına çıkarılmasıdır. Oral ilaç alımının mümkün olmadığı ya da acil müdahale gereken durumlarda intravenöz, intramüsküler veya subkutan yolla hidrokortizon uygulanması önerilmektedir. Öte yandan, nonklasik KAH olgularında ise, hastalar kronik glukokortikoid tedavisi almıyor ve hipoadrenal durum gelişmemişse, stres anlarında doz artırımını yapılmasına genellikle gerek duyulmamaktadır.(67)

2.7.2. Mineralokortikoid Replasman Tedavisi

Mineralokortikoid replasmanı, sodyum kaybını ele almak, adrenal krizleri önlemek büyüme ve gelişmeyi optimize etmek için tuz kaybına neden olan KAH'ı yönetmenin temel taşıdır. Tuz kaybına neden olan KAH formları olan bebeklerde genellikle günlük 0,05-0,2 mg dozlarında fludrokortizon ile mineralokortikoid replasmanına ihtiyaç duyulur, ancak bazılarında 0,4 mg/güne kadar ihtiyaç duyulabilir.(68) Fludrokortizon dozları genellikle bebekliğin ikinci yarısında mineralokortikoid duyarlılığının artması nedeniyle azaltılır. Plazma renin aktivite düzeyleri mineralokortikoid replasmanının etkinliğini izlemek için yararlıdır. Hipotansiyon, hiperkalemi ve yüksek renin düzeyleri doz artışına ihtiyaç olduğunu gösterirken, HT, taşikardi, baskılanmış plazma renin aktivitesi ve hipokalemi aşırı tedaviyi düşündürür. Yeterli fludrokortizon replasmanı, hipovolemi ve arginin vazopressin salınımının neden olduğu ACTH'yi düşürerek steroid dozlarını azaltır. Ancak, aşırı fludrokortizon dozajı büyümeyi bozabilir.(65)

2.7.3. Cerrahi Yaklaşımlar

Konjenital adrenal hiperplazili kadın hastaların iç genital yapıları normal iken androjen fazlalığına maruz kalmaları nedeniyle virilize dış genital organlarla doğarlar. Bu hastalarda erişkin dönemde fertilizasyon mümkündür. Prader evre 3-4

düzeyinde dış genital farklılaşma gösteren olgularda, dış cinsiyet gelişimini desteklemek amacıyla, dış genital organlara yönelik düzeltici cerrahinin genellikle yaşamın 2 ila 6. ayları arasında, tercihen bir yaş dolmadan gerçekleştirilmesi önerilmektedir.(69) Bu operasyonlar klitoromegali, labial füzyon, ürogenital sinüs varlığı, cinsel kimlik gelişimiyle uyumsuz dış genital yapı sebebiyle yapılmaktadır. Cerrahinin zamanlaması hakkında net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Cinsiyet gelişiminde farklılık gösteren bireylerin bakım süreci, özellikle belirgin genital belirsizlikle doğan olguların ve ailelerinin en iyi yaşam kalitesine ulaşmasını hedefler. Bu süreçte hem aileler hem de sağlık profesyonelleri açısından en temel iki kaygı; uygun cinsiyet atamasının yapılması ve cerrahi müdahalenin gerekliliği ile uygulanma zamanının belirlenmesidir. Bu kararlar çoğu zaman belirsizlik ortamında alınmakta ve aileler için ciddi psikolojik yük oluşturmaktadır. Bu nedenle, cerrahi ve sosyal karar süreçleri ebeveyn katılımıyla yürütülmeli; multidisipliner ekiplerin katkısı, açık iletişim ve kültürel felsefi değerlere saygı temel alınarak şekillendirilmelidir. (70)

2.7.4. Psikososyal Destek

Kız cinsiyetli bireylerde, intrauterin dönemde artmış androjen maruziyeti, cinsiyet kimliği gelişimi üzerinde çeşitli etkiler yaratabilmektedir. Bu durum, özellikle geç tanı alan olgularda cinsiyet yönelimi ve kimlik gelişimi açısından dikkatle ele alınmalıdır. Bu hastaların psikososyal açıdan kapsamlı değerlendirilmesi yapılmalı, cinsiyet belirleme süreci bu değerlendirmelere dayanarak şekillendirilmeli ve gerekli durumlarda psikolojik destek sağlanmalıdır.(70)

2.7.5. Uzun Dönem İzlem ve Komplikasyonlar

Konjenital adrenal hiperplazi yaşam boyu izlem gerektiren bir endokrin bozukluk olup, etkileri yalnızca çocukluk dönemiyle sınırlı kalmayıp, erişkinliğe kadar uzanan çok boyutlu sorunlara yol açabilmektedir. Uygun tedaviyle mortalite büyük ölçüde kontrol altına alınsa da, hastalığın hormonal ve sistemik etkileri nedeniyle uzun dönem komplikasyonlar kaçınılmaz olabilmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazi tedavisinde kullanılan glukokortikoid ve mineralokortikoidler, hastalığın kontrolünü sağlarken aynı zamanda doz ayarına bağlı olarak çeşitli advers etkiler oluşturabilir. Yüksek doz glukokortikoidler büyüme

geriliği, obezite, osteoporoz, hipertansiyona yol açarken, yetersiz dozlar hiperkalemi, dehidratasyon, virilizasyonun devamına sebep olabilmektedir. Bu yüzden hasta tedavi altındayken tedavi uyumu, doz ayarlamaları ve biyokimyasal takip büyük önem taşır. (71)

Özellikle çocukluk döneminde yetersiz kontrol edilen hastalarda büyüme hızında azalma, erken epifiz kapanması ve erişkin boyda kısalık gözlemlenebilir. Optimal büyüme için hormon replasmanı titizlikle izlenmelidir.(71)

Kadın hastalarda kronik androjen fazlalığına bağlı anovulasyon, menstrüel bozukluklar, hirsutizm ve infertilite yaygındır. Erkek hastalarda ise testiküler adrenal rest tümörleri (TART) sık görülür ve bu durum sperm üretimini baskılayarak fertilitiyi olumsuz etkileyebilir. Ergenlikten itibaren düzenli jinekolojik ve ürolojik değerlendirme önerilir.(72)

Konjenital adrenal hiperplazili bireylerde, özellikle intrauterin androjen etkisinin belirgin olduğu kız hastalarda cinsiyet kimliği gelişimi, beden algısı ve cinsel yönelim açısından zorluklar yaşanabilir. Uzun dönemde anksiyete ve depresyon prevalansında artış, cinsel işlev bozuklukları, sosyal hayattan izolasyon, eğitim ve iş yaşamında adaptasyon sorunları görülebilmektedir. Bu nedenle, izleme mutlaka psikolojik ve sosyal destek eklenmelidir.(70)

Uzun süreli steroid tedavisi insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, dislipidemi, santral obezite, cushingoid görünüm, kardiyovasküler hastalık riski artışı gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Bu bireylerde beslenme danışmanlığı, düzenli egzersiz önerisi ve yıllık metabolik tarama önemlidir.(73)

Yüksek doz glukokortikoid kullanımı, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz riskini artırabilir. Bu nedenle D vitamini düzeyi ve kemik sağlığı düzenli olarak izlenmeli; gerekirse biyolojik ajanlar veya yaşam tarzı müdahaleleri uygulanmalıdır.(74)

2.7.6. Yeni Tedavi Arayışları

Konjenital adrenal hiperplazi olgularında, fizyolojik kortizol salınımına en yakın yanıtı sağlayacak ve tedavi sürecini hastalar açısından daha yönetilebilir

kılacak yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Klinik geliştirme aşamasında olan yeni tedavi stratejileri, HHA aksının çeşitli düzeylerini hedef alarak KAH tedavisinde daha etkili bir kontrol sağlamayı amaçlamaktadır. Kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörü 1 reseptör antagonistleri olan crinecerfont ve tildacerfont, glukokortikoid replasman tedavisi altında olan ve yeterli hormonal denge sağlanamayan 21-OH enzim eksikliği bulunan hastalarda test edilmiş; her iki ajan da ACTH düzeylerinde ve androjen biyobelirteçlerinde anlamlı azalma sağlamıştır. Glukokortikoid replasmanının iyileştirilmesine yönelik bir diğer yaklaşım ise kortizolün sirkadiyen ritmine uygun olarak uygulanan tedavilerdir. Bu kapsamda, gecikmeli salınımlı hidrokortizon formülasyonu olan chronocort ve sürekli subkutan hidrokortizon infüzyonu ön plana çıkmaktadır. Chronocortun, adrenal replasman dozlarında kullanıldığında hastaların yaklaşık %80'inde hormonal kontrolü sağladığı ve menstrüel siklusun yeniden başlaması ile spontan gebelikler gibi klinik iyileşmelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, adrenal düzeyde steroidogenez inhibisyonu yoluyla etki gösteren abirateron asetat, kötü kontrollü olgularda androjen üretimini azaltma potansiyeli taşıyan bir diğer tedavi seçeneğidir.(75)

Konjenital adrenal hiperplazi tedavisinde hücre temelli yaklaşımlar ve gen tedavisi, günümüzde hala deneysel düzeyde araştırılmakta olan ileri teknolojik yöntemlerdir. Bu tedavi stratejileri, hastalığın kökeninde yer alan genetik defektin kalıcı olarak düzeltilmesini ya da fonksiyonel adrenal hücrelerin yerine konmasını hedeflemektedir. (76)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Yeri

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde, 2000–2023 yılları arasında takip edilen Konjenital Adrenal Hiperplazi tanılı erişkin hastaların geriye dönük dosya taramasına dayanan retrospektif bir tanımlayıcı çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul Karar No: 2024/97 / Tarih: 14.06.2024).

3.2. Çalışma Grubu

Çalışmaya, 18 yaş ve üzeri, KAH tanısı ile izlenen ve dosya verilerine ulaşılabilen toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, biyokimyasal tanılarına göre 21-OH enzim eksikliği ve 11 β -OH enzim eksikliği olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. 21-OH enzim eksikliği tanılı hastalar ise klinik bulgularına göre tuz kaybettiren, basit virilizan ve nonklasik tipler olarak üç alt gruba ayrılmıştır.

3.3. Veri Toplama

Hastaların dosya kayıtlarından aşağıdaki veriler retrospektif olarak elde edilmiştir:

Demografik ve klinik veriler: Yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), tanı yaşı, aile öyküsü, anne-baba arasında akrabalık durumu, başvuru şikayetleri, eşlik eden kronik hastalıklar

Hastalar, VKİ'ye göre Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlarına uygun şekilde altı gruba ayrıldı: zayıf (<18.5 kg/m²), normal kilolu (18.5–24.9 kg/m²), fazla kilolu (25.0–29.9 kg/m²), 1. derece obez (30.0–34.9 kg/m²), 2. derece obez (35.0–39.9 kg/m²) ve morbid obez ($\geq$ 40.0 kg/m²).

Biyokimyasal veriler: Tam kan sayımı [lökosit, hemoglobin (Hb), trombosit, nötrofil, lenfosit, monosit], sodyum (Na), potasyum (K), DHEAS, total testosteron, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin, açlık glukozu, Tiroid stimülan hormon (TSH), Homeostaz Modeliyle İnsülin Direnci Değerlendirmesi (Homa-IR).

Laboratuvar referans değerleri Na: 135-145mmol/L, K: 3,5-5,5 mmol/L, Açlık Glukoz: 70-100 mg/dl, ALT: 0 – 45 U/L, AST: 0 – 35 U/L, Kreatinin: 0,51-0,95 mg/dl, Hb: 11.33 - 14.56 g/dl, Trombosit: 130 – 400 x10³/μl, Lökosit: 3.71 - 10.19 x10³/μl, Nötrofil: 1.91 - 7.08 x10³/μl, Monosit: 0.3 - 0.9 x10³/μl, DHEAS: 80 - 560 μg/dL, HDL-K: 45 – 65 mg/dL, LDL-K: < 160 mg/dL, trigliserit: 50 – 150 mg/dL, total kolesterol: 120 – 200 mg/dL, TSH 0,41-6,80 mIU/L, Homa-IR: <2.5 olarak belirlenmiřtir.

Tedavi verileri: Alınan tedaviler ve dozları, kullanılan glukokortikoidlerin hidrokortizona eşdeğer dozları, mineralokortikoid kullanımı, tedaviye bağlı komplikasyonlar, tedavinin hedef aralıkta olması durumu

Bu çalışmada hastaların tedavi hedefi, tedaviye verilen biyokimyasal yanıt temelinde değerlendirildi. Tedavi hedef düzeyi; adrenal yetmezlik gelişmeyecek düzeyde yeterli, ancak cushing sendromuna yol amayacak kadar minimal dozda glukokortikoid kullanımı ile birlikte, androjen düzeylerinin baskılandığı klinik durum olarak tanımlandı. Biyokimyasal olarak ise, sabah açlık 17-OHP düzeylerinin referans üst sınırın 2–3 katı aralığında seyretmesi hedef aralık olarak kabul edildi. Bu yaklaşım, hem androjen üretiminin baskılanmasını hem de iatrojenik hiperkortizolizmin önlenmesini amaçlayan bir denge gözetilerek belirlendi.

Diğer klinik veriler: Operasyon öyküsü, adrenal kriz varlığı, kromozom analizi sonuçları, testis ultrasonografi (USG) bulguları (özellikle testiküler adrenal rest tümörü varlığı)

3.4. Gruplandırma ve Karşılaştırmalar

Hastalar, enzim eksikliği (21-OH ve 11β-OH), klinik tip (tuz kaybettiren, basit virilizan, nonklasik), fenotip ve tedavi özelliklerine göre gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Özellikle 21-OH enzim eksikliği grubundaki alt tipler ile 11β-OH enzim eksikliği grubunun klinik ve biyokimyasal özellikleri arasında fark olup olmadığı analiz edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

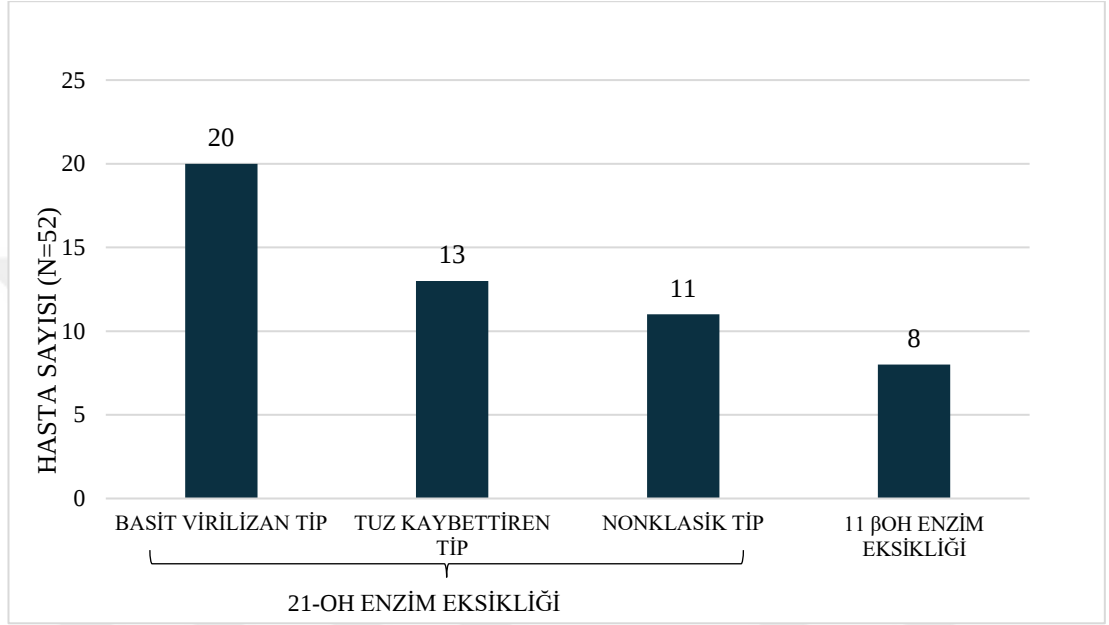
Araştırma verileri IBM SPSS 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler

ortalama ve standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız üç veya daha fazla grubun normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi ile anlamlı farklılık olan sonuçlarda posthoc analizde Benferroni düzeltmesi uygulanarak Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırmaya toplam 52 hasta dahil edildi. Bu hastaların %84,6'sı (n=44) 21-OH enzim eksikliği %15,4'ü (n=8) 11 β -OH enzim eksikliği tanısı almıştı. 21-OH enzim eksikliği olanların %38,5'i (n=20) basit virilizan tip, %25'i (n=13) tuz kaybettiren tip, %21,2'si (n=11) nonklasik tipte idi (Şekil 6).



Şekil 6: Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Dağılımı

Hastaların %38,5'i (n=20) erkek, %61,5'i (n=32) kadın fenotipteydi. Basit virilizan tip tanılı hastaların %50'si (n=10), tuz kaybettiren tip tanılı hastaların %30,8'i (n=4), nonklasik tanılı hastaların %9,1'i (n=1) ve 11 β -OH enzim eksikliği tanılı hastaların %62,5'i (n=5) erkek fenotipteydi (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların Fenotiplerinin Dağılımı

	Erkek (n=20)	Kadın (n=32)
Basit virilizan tip	10 (50)	10 (50)
Tuz kaybettiren tip	4 (30,8)	9 (69,2)
Nonklasik tip	1 (9,1)	10 (90,9)
11 β -OH enzim eksikliği	5 (62,5)	3 (37,5)

Hastaların yaş ortalaması $31,1 \pm 8,8$; tanı yaşı ortalaması $7,9 \pm 11,3$; boy ortalaması $155,5 \pm 9,7$ cm; kilo ortalaması $64,4 \pm 9,9$ kg ve VKİ ortalaması $26,7 \pm 4,6$ kg/m² idi (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların yaş, tanı yaşı, boy, kilo ve VKİ ölçümleri

	Ort $\pm$ SS	Med (Min-Maks)
Yaş	$31,1 \pm 8,8$	29 (20-60)
Tanı yaşı	$7,9 \pm 11,3$	2,8 (0-47)
Boy (cm)	$155,5 \pm 9,7$	156 (139-178)
Kilo (kg)	$64,4 \pm 9,9$	64 (46-96)
VKİ (kg/m ²)	$26,7 \pm 4,6$	27 (18-46)

Hastaların yaş ortalaması basit virilizan tip tanılılarda $32 \pm 9,4$ tuz kaybettiren tiptekilerde $30 \pm 9,6$ nonklasik tip tanılılarda $31 \pm 6,6$ ve 11 β -OH enzim eksikliği olanlarda $30,6 \pm 9,8$ idi. Hastaların boy ortalaması basit virilizan tip tanılılarda $156 \pm 11,2$ cm tuz kaybettiren tiptekilerde $151,9 \pm 7,2$ cm nonklasik tip tanılılarda $160,6 \pm 8,9$ cm ve 11 β -OH enzim eksikliği olanlarda $152,6 \pm 8,2$ cm idi. Hastaların kilo ortalaması basit virilizan tip tanılılarda $64,4 \pm 7,6$ kg tuz kaybettiren tiptekilerde $61,4 \pm 9$ kg nonklasik tip tanılılarda $68,3 \pm 10,5$ kg ve 11 β -OH enzim eksikliği olanlarda $63,9 \pm 14,6$ kg idi. VKİ ortalaması basit virilizan tip tanılılarda $26,5 \pm 3,6$ tuz kaybettiren tiptekilerde $26,7 \pm 4,5$ nonklasik tip tanılılarda $26,1 \pm 3,4$ ve 11 β -OH enzim eksikliği olanlarda $27,9 \pm 8,2$ idi. Tanılarına göre sınıflandırıldığında yaş ortalaması, boy ortalaması, kilo ortalaması ve VKİ'ne göre hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p değeri sırasıyla 0,786; 0,161; 0,404; 0,963) (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların tanılarına göre yaş, tanı yaşı, boy, kilo ve VKİ ölçümlerinin karşılaştırılması

		Ort $\pm$ SS	Med (Min-Maks)	p*
Yaş	Basit virilizan tip	$32 \pm 9,4$	29,5 (22-60)	0,786
	Tuz kaybettiren tip	$30 \pm 9,6$	27 (21-56)	
	Nonklasik tip	$31 \pm 6,6$	29 (20-42)	
	11 β -OH enzim eksikliği	$30,6 \pm 9,8$	28 (20-46)	
Boy	Basit virilizan tip	$156 \pm 11,2$	156,5 (140-175)	0,161
	Tuz kaybettiren tip	$151,9 \pm 7,2$	156 (139-160)	
	Nonklasik tip	$160,6 \pm 8,9$	158 (148-178)	
	11 β -OH enzim eksikliği	$152,6 \pm 8,2$	153 (140-167)	

Kilo	Basit virilizan tip	64,4±7,6	64,5 (46-80)	0,404
	Tuz kaybettiren tip	61,4±9	62 (46-80)	
	Nonklasik tip	68,3±10,5	68 (56-88)	
	11β-OH enzim eksikliği	63,9±14,6	60 (51-96)	
VKİ	Basit virilizan tip	26,5±3,6	27 (18-31)	0,963
	Tuz kaybettiren tip	26,7±4,5	26 (19-33)	
	Nonklasik tip	26,1±3,4	26 (22-32)	
	11β-OH enzim eksikliği	27,9±8,2	26,5 (18-46)	

*Kruskal Wallis testi

21-OH enzim eksikliği olan hastaların boy ortalaması 156±10 cm 11β-OH enzim eksikliği olan hastaların ise 152,6±8,2 cm idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,361). Erkek fenotipindeki hastalardan 21-OH enzim eksikliği olan hastaların boy ortalaması 162,1±10,4 cm 11β-OH enzim eksikliği olan hastaların ise 150,8±6,8 cm idi ve 21-OH enzim eksikliği olan hastaların boyu istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzundu (p:0,015). Kadın fenotipindeki hastalardan 21-OH enzim eksikliği olan hastaların boy ortalaması 152,8±8,3 cm 11β-OH enzim eksikliği olan hastaların ise 155,7±11 cm idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,760) (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların tanısına ve cinsiyete göre boylarının karşılaştırılması

		Boy (cm)		P*
		Ort±SS	Med (Min-Maks)	
Tüm hastalar	21-OH enzim eksikliği	156±10	156,5 (139-178)	0,361
	11β-OH enzim eksikliği	152,6±8,2	153 (140-167)	
Erkek fenotip	21-OH enzim eksikliği	162,1±10,4	162 (142-178)	0,015
	11β-OH enzim eksikliği	150,8±6,8	151 (140-158)	
Kadın fenotip	21-OH enzim eksikliği	152,8±8,3	153 (139-170)	0,760
	11β-OH enzim eksikliği	155,7±11	155 (145-167)	

*Mann Whitney U testi

21-OH enzim eksikliği olan 44 hastadan klasik olanların boy ortalaması 154,4±9,9 cm nonklasik tip olanların ise 160,6±8,9 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,088). Bu hastalardan erkek fenotipinde olanlardan klasik tip olanların boy ortalaması 160,9±9,8 cm nonklasik tip hastanın ise 178 cm

idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0,133$). Kadın fenotipindeki hastalardan klasik tip olanların boy ortalaması $149,6\pm7$ cm nonklasik tip olanların ise $158,9\pm7,2$ idi ve nonklasik tip tanılı olanların boyu istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzundu ($p:0,005$) (Tablo 6).

Tablo 6: 21-OH enzim eksikliği olan hastaların tanısına ve cinsiyete göre boylarının karşılaştırılması

		Boy		p*
		Ort $\pm$ SS	Med (Min-Maks)	
21-OH enzim eksikliği olan hastalar	Klasik tip	154,4 $\pm$ 9,9	156 (139-175)	0,088
	Nonklasik tip	160,6 $\pm$ 8,9	158 (148-178)	
Erkek fenotip	Klasik tip	160,9 $\pm$ 9,8	161 (142-175)	0,133
	Nonklasik tip	178	178 (178-178)	
Kadın fenotip	Klasik tip	149,6 $\pm$ 7	149 (139-162)	0,005
	Nonklasik tip	158,9 $\pm$ 7,2	158 (148-170)	

*Mann Whitney U testi

Hastaların tanı yaşı ortalaması basit virilizan tip tanılılarda $9,6\pm14,5$ tuz kaybettiren tiptekilerde $0,9\pm1,6$ nonklasik tip tanılılarda $15,8\pm8,1$ ve 11β -OH enzim eksikliği olanlarda $4,3\pm7,3$ idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların tanılarına göre tanı yaşlarının karşılaştırılması

		Ort $\pm$ SS	Med (Min-Maks)	p*
Tanı yaşı	Basit virilizan tip	9,6 $\pm$ 14,5	3 (0-47)	<0,001
	Tuz kaybettiren tip	0,9 $\pm$ 1,6	0 (0-5)	
	Nonklasik tip	15,8 $\pm$ 8,1	18 (1-29)	
	11β -OH enzim eksikliği	4,3 $\pm$ 7,3	1,8 (0-22)	

*Kruskal Wallis testi

Hasta tanılarına göre ikili karşılaştırmasında ise tuz kaybettiren tiptekilere göre basit virilizan tip olanların ve nonklasik tip olanların tanı yaşları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p:0,036$ ve $p<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların tanısına göre tanı yaşlarının karşılaştırılması (posthoc analiz)

	p*
Tuz kaybettiren tip – 11 β -OH enzim eksikliği	0,948
Tuz kaybettiren tip - Basit virilizan tip	0,036
Tuz kaybettiren tip - Nonklasik tip	<0,001
11 β -OH enzim eksikliği - Basit virilizan tip	1,000
11 β -OH enzim eksikliği - Nonklasik tip	0,102
Basit virilizan tip - Nonklasik tip	0,254

*Mann Whitney U testi (Benferroni düzeltmesi uygulandı)

Hastaların %32,7'si (n=17) normal kilolu, %44,2'si (n=23) fazla kilolu, %21,2'si (n=11) 1.derece obez ve %1,9'u (n=1) morbid obez idi (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların VKİ dağılımı

	n=52 (%100)
Normal kilolu	17 (32,7)
Fazla kilolu	23 (44,2)
1.derece obez	11 (21,2)
Morbid obez	1 (1,9)

Basit virilizan tip tanıli hastaların %25'i (n=5) normal kilolu, %50'si (n=10) fazla kilolu ve %25'i (n=5) 1.derece obezdi. Tuz kaybettiren tip tanıli hastaların %38,5'i (n=5) normal kilolu, %30,8'i (n=4) fazla kilolu ve %30,8'i (n=4) 1.derece obezdi. Nonklasik tip tanıli hastaların %45,5'i (n=5) normal kilolu, %36,4'ü (n=4) fazla kilolu, %18,2'si (n=2) 1.derece obezdi. 11 β -OH enzim eksikliği olan hastaların %25'i (n=2) normal kilolu, %62,5'i (n=5) fazla kilolu ve %12,5'i (n=1) morbid obezdi. Obezite sıklığı en fazla tuz kaybettiren tiptekilerde gözlemlendi (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta gruplarına göre VKİ dağılımı

	Normal kilolu (n=17)	Fazla kilolu (n=23)	1.derece obez (n=11)	Morbid obez (n=1)
Basit virilizan tip	5 (25)	10 (50)	5 (25)	0 (0)
Tuz kaybettiren tip	5 (38,5)	4 (30,8)	4 (30,8)	0 (0)
Nonklasik tip	5 (45,5)	4 (36,4)	2 (18,2)	0 (0)
11 β -OH enzim eksikliği	2 (25)	5 (62,5)	0 (0)	1 (12,5)

Erkek hastaların boy ortalaması 159,3±10,7 cm kadın hastaların 153,1±8,4 cm idi ve erkek hastaların boyu istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzundu. Erkek hastaların kilo ortalaması 66±8,3 kg kadın hastaların 63,4±10,7 kg idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,296). Erkek hastaların VKİ ortalaması 26±2,9 kadın hastaların 27,1±5,4 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,336) (Tablo11).

Tablo 11: Hastaların cinsiyete göre boy, kilo ve VKİ ölçümlerinin karşılaştırılması

		Ort±SS	Med (Min-Maks)	p*
Boy (cm)	Erkek	159,3±10,7	160 (140-178)	0,037
	Kadın	153,1±8,4	154 (139-170)	
Kilo (kg)	Erkek	66±8,3	65,5 (52-88)	0,296
	Kadın	63,4±10,7	62,5 (46-96)	
VKİ (kg/m ²)	Erkek	26±2,9	25,5 (21-32)	0,336
	Kadın	27,1±5,4	27 (18-46)	

*Mann Whitney U testi

Hastaların %25'inde (n=13) aile öyküsü vardı. Ayrıca %25'inde (n=13) anne ve baba arasında akrabalık ilişkisi vardı (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların aile öyküsü ve anne ve baba akrabalık ilişkisi durumları

		n=52 (%100)
Aile öyküsü	Yok	12 (23,1)
	Var	13 (25)
	Bilinmiyor	27 (51,9)
Anne ve baba akrabalık ilişkisi	Var	13 (25)
	Yok	10 (19,2)
	Bilinmiyor	29 (55,8)

Hastaların %30,8'i (n=16) ambigüus genitalya/klioromegali, %13,5'i (n=7) PKOS, %11,5'i (n=6) hirsütizm, bulantı kusma elektrolit anormallikleri, erken puberte / pubik kıllanma %9,6'sı (n=5) genel durum bozukluğu/adrenal kriz, %3,8'i (n=2) geç puberte, %1,9'u (n=1) adrenal insidentaloma şikayetleri ile başvururken, %1,9'u (n=1) tarama esnasında tanı aldı (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı

	Sayı (Yüzde)
Ambigius genitalya/klitoromegali	16 (30,8)
PKOS	7 (13,5)
Hirşutizm	6 (11,5)
Bulantı kusma elektrolit anormallikleri	6 (11,5)
Erken puberte / pubik kıllanma	6 (11,5)
Genel durum bozukluğu/adrenal kriz	5 (9,6)
Geç puberte	2 (3,8)
Adrenal insidentaloma	1 (1,9)
Tarama	1 (1,9)
Bilinmiyor	11 (21,2)

*Bir kişide birden fazla başvuru şikayeti mevcuttur.

Basit virilizan tip tanıli hastalar en sık ambigius genitalya/klitoromegali (%25) ve bulantı kusma elektrolit anormallikleri (%25) şikayetleri ile başvurmuştu. Tuz kaybettiren tip tanıli hastalar en sık ambigius genitalya/klitoromegali (%46,2) ve genel durum bozukluğu/adrenal kriz (%30,8) şikayetleri ile başvurmuştu. Nonklasik tip tanıli hastaların en sık PKOS (%54,5) ve hirşutizm (%45,5) başvuru şikayetleriydi. 11β-OH enzim eksikliği olan hastalar en sık ambigius genitalya/klitoromegali (%62,5) şikayeti ile başvurmuştu (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların tanısına göre başvuru şikayetlerinin dağılımı

	Basit virilizan tip (n=20)	Tuz kaybettiren tip (n=13)	Nonklasik tip (n=11)	11β-OH enzim eksikliği (n=8)
Ambigius genitalya/klitoromegali	5	6	-	5
PKOS	1	-	6	-
Hirşutizm	1	-	5	-
Bulantı/kusma/elektrolit anormallikleri	5	-	-	1
Erken puberte / pubik kıllanma	2	1	2	1
Genel durum bozukluğu / adrenal kriz	1	4	-	-
Geç puberte	1	-	1	-
Adrenal insidentaloma	1	-	-	-
Tarama	-	-	-	1
Bilinmiyor	6	3	2	-

*Bir kişide birden fazla başvuru şikayeti mevcuttur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %40,4'ünde (n=21) eşlik eden en az bir kronik hastalık mevcuttu. Bu hastaların %21,2'sinde (n=11) HT, %11,5'inde (n=6) hipotiroidi, %5,8'inde (n=3) epilepsi, %3,8'inde (n=2) hiperlipidemi, papiller tiroid karsinomu, diyabetes mellitus (DM), %1,9'unda (n=1) aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve hipofizer yetmezlik vardı (Tablo 16).

Tablo 15: Hastaların eşlik eden kronik hastalıklarının dağılımı

	n (%)
HT	11 (21,2)
Hipotiroidi	6 (11,5)
Epilepsi	3 (5,8)
Hiperlipidemi	2 (3,8)
Papiller tiroid karsinomu	2 (3,8)
DM	2 (3,8)
ASKH	1 (1,9)
Hipofizer yetmezlik	1 (1,9)

*Bir kişide birden fazla eşlik eden hastalık mevcuttur.

Basit virilizan tip tanılı hastaların %20'sine, tuz kaybettiren tip tanılı hastaların %38,5'ine, nonklasik tip tanılı hastaların %45,5'ine ve 11 β -OH enzim eksikliği olan hastaların %87,5'ine eşlik eden en az bir kronik hastalık vardı (Tablo 17).

Tablo 16: Hastaların tanısına göre eşlik eden hastalıklarının dağılımı

	Basit virilizan tip (n=20)	Tuz kaybettiren tip (n=13)	Nonklasik tip (n=11)	11 β -OH enzim eksikliği (n=8)
DM	-	-	2 (18,2)	-
HT	1 (5)	2 (15,4)	1 (9,1)	7 (87,5)
Hipotiroidi	2 (10)	2 (15,4)	2 (18,2)	-
Hiperlipidemi	1 (5)	-	-	1 (12,5)
Papiller tiroid karsinomu	1 (5)	-	1 (9,1)	-
Hipofizer yetmezlik	1 (5)	-	-	-
Epilepsi	1 (5)	2 (15,4)	-	-
ASKH	-	1 (7,7)	-	-

*Bir kişide birden fazla eşlik eden hastalık mevcuttur.

Hastaların Na ortalaması $137,7 \pm 2,1$ mmol/L; K ortalaması $4,3 \pm 0,4$ mmol/L; DHEAS ortalaması $105,4 \pm 109$ µg/dL; HDL ortalaması $52,8 \pm 13,5$ mg/dL; LDL ortalaması $108,5 \pm 33,3$ mg/dL; trigliserit ortalaması $99,9 \pm 45,4$ mg/dL; kolesterol ortalaması $178,2 \pm 43,3$ mg/dL; TSH ortalaması $2,3 \pm 1,6$ mIU/L; AST ortalaması $20,8 \pm 9,4$ U/L; ALT ortalaması $17,6 \pm 10,5$ U/L; kreatinin ortalaması $0,7 \pm 0,2$ mg/dl; açlık glukozu ortalaması $83,3 \pm 8,3$ mg/dl ve Homa-IR ortalaması $1,9 \pm 0,9$ idi (Tablo 18).

Tablo 17: Hastaların biyokimyasal parametre ölçümleri

	Ort±SS	Med (Min-Maks)
Na (mmol/L)	$137,7 \pm 2,1$	138 (133-142)
K (mmol/L)	$4,3 \pm 0,4$	4,3 (3,1-5,4)
DHEAS (µg/dL)	$105,4 \pm 109$	76,6 (3-449)
HDL (mg/dL)	$52,8 \pm 13,5$	51 (30-110)
LDL (mg/dL)	$108,5 \pm 33,3$	105,5 (33-217)
Trigliserit (mg/dL)	$99,9 \pm 45,4$	94,5 (37-323)
Kolesterol (mg/dL)	$178,2 \pm 43,3$	179 (104-284)
TSH (mIU/L)	$2,3 \pm 1,6$	2 (0,1-10,1)
AST (U/L)	$20,8 \pm 9,4$	19 (12-73)
ALT (U/L)	$17,6 \pm 10,5$	15 (5-63)
Kreatinin (mg/dl)	$0,7 \pm 0,2$	0,7 (0,5-1,3)
Glukoz (mg/dl)	$83,3 \pm 8,3$	82,5 (70-105)
Homa-IR	$1,9 \pm 0,9$	1,8 (0,4-4,5)

Hastaların Na ortalaması basit virilizan tip tanılılarda $137,6 \pm 2,2$ mmol/L tuz kaybettiren tiptekilerde $136,8 \pm 1,8$ mmol/L nonklasik tip tanılılarda $137,4 \pm 1,6$ mmol/L ve 11β-OH enzim eksikliği olanlarda $139,6 \pm 1,5$ mmol/L idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,022). Hastaların K ortalaması basit virilizan tip tanılılarda $4,3 \pm 0,3$ mmol/L tuz kaybettiren tiptekilerde $4,3 \pm 0,5$ mmol/L nonklasik tip tanılılarda $4,4 \pm 0,3$ mmol/L ve 11β-OH enzim eksikliği olanlarda $4,2 \pm 0,3$ mmol/L idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,825).

Tablo 18: Hastaların tanısına göre sodyum ve potasyum ölçümlerinin karşılaştırılması

		Ort±SS	Med (Min-Maks)	p*
Na (mmol/L)	Basit virilizan tip	137,6±2,2	137,5 (133-142)	0,022
	Tuz kaybettiren tip	136,8±1,8	137 (134-140)	
	Nonklasik tip	137,4±1,6	137 (135-140)	
	11β-OH enzim eksikliği	139,6±1,5	139 (138-142)	
K (mmol/L)	Basit virilizan tip	4,3±0,3	4,3 (3,8-5,3)	0,825
	Tuz kaybettiren tip	4,3±0,5	4,4 (3,1-5,4)	
	Nonklasik tip	4,4±0,3	4,3 (4,1-5)	
	11β-OH enzim eksikliği	4,2±0,3	4,3 (3,6-4,7)	

*Kruskal Wallis testi

Post hoc analizde tuz kaybettiren tip tanılı hastaların Na düzeyi 11-B-OH enzim eksikliği tanılı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (p:0,014) (Tablo 19,20).

Tablo 19: Hasta tanısına göre sodyum düzeylerinin karşılaştırılması (posthoc analiz)

	p*
Tuz kaybettiren tip – Nonklasik tip	1,000
Tuz kaybettiren tip - Basit virilizan tip	1,000
Tuz kaybettiren tip – 11β-OH enzim eksikliği	0,014
Nonklasik tip - Basit virilizan tip	1,000
Nonklasik tip – 11β-OH enzim eksikliği	0,119
Basit virilizan tip -11β-OH enzim eksikliği	0,159

*Mann Whitney U testi (Benferroni düzeltmesi uygulandı)

Hastaların DHEAS ortalaması basit virilizan tip tanılılarda 141,3±129,8 µg/dL tuz kaybettiren tiptekilerde 21,9±28,6 µg/dL nonklasik tip tanılılarda 175,7±80,1 µg/dL ve 11β-OH enzim eksikliği olanlarda 54,8±53,9 µg/dL idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:<0,001). (Tablo 21).

Tablo 20:Hastaların tanısına göre hormon düzeylerinin karşılaştırılması

		Ort±SS	Med (Min-Maks)	p*
DHEAS (µg/dL)	Basit virilizan tip	141,3±129,8	123 (5-449)	<0,001
	Tuz kaybettiren tip	21,9±28,6	16,2 (3-113)	
	Nonklasik tip	175,7±80,1	182 (83,1-310)	
	11β-OH enzim eksikliği	54,8±53,9	27,4 (12-167)	

*Kruskal Wallis testi

Posthoc analizde nonklasik tip ve basit virilizan tip tanıli hastaların DHEAS düzeyi tuz kaybettiren tip tanıli olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$ ve $p:0,004$) (Tablo 21,22).

Tablo 21: Hastaların tanısına göre DHEAS düzeylerinin karşılaştırılması (posthoc analiz)

	p*
Tuz kaybettiren tip – 11 β -OH enzim eksikliği	0,916
Tuz kaybettiren tip - Basit virilizan tip	0,004
Tuz kaybettiren tip - Nonklasik tip	<0,001
11 β -OH enzim eksikliği - Basit virilizan tip	0,998
11 β -OH enzim eksikliği - Nonklasik tip	0,127
Basit virilizan tip - Nonklasik tip	1,000

*Mann Whitney U testi (Benferroni düzeltmesi uygulandı)

Hastaların ortalama lökosit değeri 8921,9 $\pm$ 2264,4; ortalama hb değeri 14,5 $\pm$ 1,4 ortalama trombosit değeri 302038,5 $\pm$ 60309 ortalama nötrofil değeri 5272,7 $\pm$ 2114,2 ortalama lenfosit değeri 2851,2 $\pm$ 831,9 ve ortalama monosit değeri 636,3 $\pm$ 188,4 idi (Tablo 23).

Tablo 22: Hastaların hemogram değerleri

	Ort$\pm$SS	Med (Min-Maks)
Lökosit	8921,9 $\pm$ 2264,4	8550 (5530-14970)
Hb	14,5 $\pm$ 1,4	14,2 (11,3-17,5)
Trombosit	302038,5 $\pm$ 60309	297000 (154000-475000)
Nötrofil	5272,7 $\pm$ 2114,2	4585 (2580-11690)
Lenfosit	2851,2 $\pm$ 831,9	2770 (1480-4960)
Monosit	636,3 $\pm$ 188,4	640 (150-1310)

Hastaların Homa-IR düzeyi ortalaması basit virilizan tip tanılılarda 2,0 $\pm$ 1,0 tuz kaybettiren tiptekilerde 2,1 $\pm$ 0,5 nonklasik tip tanılılarda 1,8 $\pm$ 1,2 ve 11 β -OH enzim eksikliği olanlarda 1,4 $\pm$ 0,7 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p:0,141$) (Tablo 24).

Tablo 23: Hastaların tanısına göre Homa-IR (insülin direnci) düzeylerinin karşılaştırılması

	Ort±SS	Med (Min-Maks)	p*
Basit virilizan tip	2,0±1,0	1,7 (0,7-4,5)	0,141
Tuz kaybettiren tip	2,1±0,5	2,1 (1,4-3)	
Nonklasik tip	1,8±1,2	1,5 (0,4-4,2)	
11β-OH enzim eksikliği	1,4±0,7	1,2 (0,4-2,6)	

*Kruskal Wallis testi

Hastaların %48,1'i (n=25) prednizolon, %42,3'ü (n=22) hidrokortizon, %11,5'i (n=6) dekzametazon ve %23,1'i (n=12) fludrokortizon tedavisi aldı. Fludrokortizon tedavisi almayan 40 hastadan %10'u (n=4) daha önceden fludrokortizon tedavisi almıştı (Tablo 25).

Tablo 24: Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı

	Sayı (Yüzde)
Prednizolon	25 (48,1)
Hidrokortizon	22 (42,3)
Dekzametazon	6 (11,5)
Fludrokortizon	12 (23,1)
Fludrokortizon tedavisi sonlandırılmış hastalar (n=40)	4 (10)

Tedavi dozlarına bakıldığında dekzametazon kullanan hastaların doz ortalaması 2,5±4,9 mg/g prednizolon kullananların 6,8±2,8 mg/g hidrokortizon kullananların 19,9±9,7 mg/g ve fludrokortizon kullananların 0,1±0,0 mg/g idi. Hastaların aldığı glukokortikoid dozları, karşılaştırılabilirliği sağlamak amacıyla hidrokortizon eşdeğer steroid dozuna dönüştürülerek hesaplandı. Tedavilerin hidrokortizona eş değer steroid doz ortalaması 25,5±9,7 mg/g idi (Tablo 26).

Tablo 25: Hastaların aldıkları tedavilerin dozları

	Ort±SS	Med (Min-Maks)
Dekzametazon dozu	2,5±4,9	0,5 (0,5-12,5)
Prednizolon dozu	6,8±2,8	5 (2,5-15)
Hidrokortizon dozu	19,9±9,7	20 (5-40)
Fludrokortizon dozu	0,1±0	0,1 (0-0,1)
Hidrokortizon eş değer steroid dozu	25,5±9,7	20 (10-60)

Dekzametazon kullanan hastaların doz ortalaması basit virilizan tip tanıli bir hastada 0,5 mg/g tuz kaybettiren tiptekilerde $4,6\pm6,9$ mg/g nonklasik tip tanılarda $0,5\pm0$ mg/g idi. Prednizolon kullanan hastaların doz ortalaması basit virilizan tip tanılarda $6,8\pm2,5$ mg/g tuz kaybettiren tiptekilerde $8,3\pm4,1$ mg/g nonklasik tip tanılarda $5,6\pm1,3$ mg/g ve 11β -OH enzim eksikliği olanlarda $5,6\pm2,4$ mg/g idi. Hidrokortizon kullanan hastaların doz ortalaması basit virilizan tip tanılarda $22\pm10,9$ mg/g tuz kaybettiren tiptekilerde $17,5\pm8,8$ mg/g nonklasik tip tanıli bir hastada 10 mg/g ve 11β -OH enzim eksikliği olanlarda $20\pm8,2$ mg/g idi. Fludrokortizon kullanan hastaların doz ortalaması hem basit virilizan tip tanılarda hem tuz kaybettiren tiptekilerde $0,1\pm0,0$ mg/g idi. Hastaların hidrokortizona eş değer steroid doz ortalaması basit virilizan tip tanılarda $27,4\pm8,5$ mg/g tuz kaybettiren tiptekilerde $26,9\pm13,3$ mg/g nonklasik tip tanılarda $18,6\pm6,3$ mg/g ve 11β -OH enzim eksikliği olanlarda $24,3\pm5,3$ mg/g idi. Gruplar arasında ilaç dozlarına açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p değeri sırasıyla 0,301; 0,574; 0,597; 0,509; 0,114) (Tablo 27).

Tablo 26: Hastaların tanısına göre aldıkları tedavilerin dozlarının karşılaştırılması

		n	Ort $\pm$ SS	Med (Min-Maks)	p*
Dekzametazon dozu (mg/g)	Basit virilizan tip	1	0,5	0,5 (0,5-0,5)	0,301
	Tuz kaybettiren tip	3	$4,6\pm6,9$	0,8 (0,5-12,5)	
	Nonklasik tip	2	$0,5\pm0$	0,5 (0,5-0,5)	
Prednizolon dozu (mg/g)	Basit virilizan tip	11	$6,8\pm2,5$	7,5 (2,5-10)	0,574
	Tuz kaybettiren tip	6	$8,3\pm4,1$	7,5 (5-15)	
	Nonklasik tip	4	$5,6\pm1,3$	5 (5-7,5)	
	11β -OH enzim eksikliği	4	$5,6\pm2,4$	6,3 (2,5-7,5)	
Hidrokortizon dozu (mg/g)	Basit virilizan tip	11	$22\pm10,9$	20 (10-40)	0,597
	Tuz kaybettiren tip	6	$17,5\pm8,8$	20 (5-30)	
	Nonklasik tip	1	10	10 (10-10)	
	11β -OH enzim eksikliği	4	$20\pm8,2$	20 (10-30)	
Fludrokortizon dozu (mg/g)	Basit virilizan tip	2	$0,1\pm0,0$	0,1 (0,1-0,1)	0,509
	Tuz kaybettiren tip	10	$0,1\pm0,0$	0,1 (0-0,1)	
Eş değer steroid dozu (mg/g)	Basit virilizan tip	20	$27,4\pm8,5$	27,5 (15-40)	0,114
	Tuz kaybettiren tip	13	$26,9\pm13,3$	20 (10-60)	
	Nonklasik tip	7	$18,6\pm6,3$	20 (10-30)	
	11β -OH enzim eksikliği	7	$24,3\pm5,3$	20 (20-30)	

*Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi

Steroid eş değeri dozları basit virilizan tip tanılı hastaların %75'inde (n=15) önerilen dozda %25'inde (n=5) daha yüksek dozdaydı. Tuz kaybettiren tip tanılı hastaların %7,7'sinde (n=1) düşük dozda, %69,2'sinde (n=9) önerilen dozda, %23,1'inde (n=3) daha yüksek dozdaydı. Nonklasik tip tanılı hastaların %14,3'ünde (n=1) düşük dozda ve %85,7'sinde (n=6) önerilen dozdaydı. 11 β -OH enzim eksikliği tanılı hastaların tamamında önerilen dozdaydı. Tüm hastaların içinde ise %4,3'ünde (n=2) düşük dozda, %78,7'sinde (n=37) önerilen dozda ve %17'sinde (n=8) yüksek dozdaydı (Tablo 28).

Tablo 27:Hastaların tanısına göre steroid eş değeri dozları

	Steroid Eş Değeri Dozları		
	Düşük (<15 mg/g)	Uygun (15-30 mg/g)	Yüksek (>30 mg/g)
Basit virilizan tip	0 (0)	15 (75)	5 (25)
Tuz kaybettiren tip	1 (7,7)	9 (69,2)	3 (23,1)
Nonklasik tip	1 (14,3)	6 (85,7)	0 (0)
11 β -OH enzim eksikliği	0 (0)	7 (100)	0 (0)
Tüm hastalar	2 (4,3)	37 (78,7)	8 (17)

Hastaların %47,1'inde (n=24) operasyon hikayesi vardı. Yapılan operasyonlara bakıldığında %17,6'sına (n=9) vajinoplasti, %13,7'sine (n=7) salpingooferektomi, %11,8'ine (n=6) histerektomi, testis protezi, %9,8'ine (n=5) kliteroplasti, %7,8'ine (n=4) üretroplastisi, %5,9'una (n=3) adrenalektomi, %2'sine (n=1) orşiektomi, uteroplasti, jinekomasti ve perinoplasti yapıldı. Hastaların %76,9'unda (n=40) tedavi ilişkili komplikasyon yokken %11,5'inde (n=6) osteoporoz, %3,8'inde (n=2) DM ve cushingoid görünüm gelişmişti (Tablo 29).

Tablo 28:Hastaların operasyon durumlarının ve tedaviye bağlı komplikasyon durumlarının dağılımı

	Sayı (Yüzde)
Operasyon yapılan	24 (47,1)
Operasyonlar	
Vajinoplasti	9 (17,6)
Salpingooferektomi	7 (13,7)
Histerektomi	6 (11,8)
Testis protezi	6 (11,8)
Klitteroplasti	5 (9,8)
Üretroplastisi	4 (7,8)
Adrenalektomi	3 (5,9)
Orşiektomi	1 (2)
Uteroplasti	1 (2)
Jinekomasti	1 (2)
Perinoplasti	1 (2)
Tedavi ilişkili komplikasyon	
Yok	40 (76,9)
Osteoporoz	6 (11,5)
DM	2 (3,8)
Cushingoid görünüm	2 (3,8)

Hastaların %7,7'sinde (n=4) adrenal kriz öyküsü vardı (Tablo 30).

Tablo 29:Hastaların adrenal kriz durumları

Adrenal kriz öyküsü	Sayı (Yüzde)
Yok	48 (92,3)
Var	4 (7,7)

Hastaların kromozom analizlerine bakıldığında %75'inde (n=39) 46XX, %23,1'inde (n=12) 46XY ve %1,9'unda (n=1) 46XXY tespit edildi (Tablo 31).

Tablo 30:Hastaların kromozom analizlerinin dağılımı

Kromozom analizi	Sayı (Yüzde)
46XX	39 (75)
46XY	12 (23,1)
46XXY	1 (1,9)

Kadın fenotipinde olan hastaların tamamı 46XX kromozoma sahipken, erkek fenotipindeki hastaların %60'ında (n=12) 46XY, %35'inde (n=7) 46XX ve %5'inde (n=1) 46XXY kromozom vardı (Tablo 32).

Tablo 31:Hastaların fenotipine göre kromozom analizlerinin dağılımı

Kromozom analizi	Fenotip	
	Erkek n=20 (%100)	Kadın n=32 (%100)
46XX	7 (35)	32 (100)
46XY	12 (60)	0 (0)
46XXY	1 (5)	0 (0)

Hastaların 17-OHP düzeyleri %51,9’unda (n=27) hedef aralıktayken %48,1’inde (n=25) hedef aralığın üzerinde saptandı. (Tablo 33).

Tablo 32:Hastaların 17-OHP düzeyleri

	n=52 (%100)
Hedef aralığın üzerinde	25 (48,1)
Hedef aralıkta	27 (51,9)

Hidrokortizona eş değer steroid doz ortalaması 17-OHP düzeyi hedef aralıkta olmayan hastalarda $26,0 \pm 10,9$ mg/g hedef aralıkta olan hastalarda $24,9 \pm 8,4$ mg/g idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,729) (Tablo 34).

Tablo 33:Tedavi hedef durumuna göre eş değer steroid dozlarının karşılaştırılması

	Ort±SS	Med (Min-Maks)	p*
Hedef aralıkta olmayan hastalar (mg/g)	$26,0 \pm 10,9$	20 (10-60)	0,729
Hedef aralıkta (mg/g)	$24,9 \pm 8,4$	20 (15-40)	

*Mann Whitney U testi

Hedef aralıkta olmayan hastaların hidrokortizona eş değer steroid dozu %8’inde (n=2) düşük, %76’sında (n=19) önerilen ve %16’sında (n=4) yüksek dozdaydı. Hedef aralıkta olan hastaların ise %81,8’inde (n=18) önerilen %18,2’sinde (n=4) yüksek dozdaydı (Tablo 35).

Tablo 34:Hastaların tedavi hedef aralık durumlarına göre eş değer steroid doz kategorilerinin dağılımı

Eş değer steroid dozu	17-OHP Düzeyi	
	Hedef Aralıkta Olmayan	Hedef Aralıkta Olan
Düşük	2 (8,0)	0 (0,0)
Önerilen	19 (76,0)	18 (81,8)
Yüksek	4 (16,0)	4 (18,2)

Hastaların Na ortalaması hedef aralıkta olmayan hastalarda $138\pm2,2$ mmol/L hedef aralıkta olan hastalarda $137,4\pm2$ mmol/L idi. Hastaların K ortalaması hedef aralıkta olmayan hastalarda $4,3\pm0,3$ mmol/L hedef aralıkta olan hastalarda $4,4\pm0,4$ mmol/L idi. Hastaların trigliserit ortalaması hedef aralıkta olmayan hastalarda $102,8\pm56,6$ mg/dL hedef aralıkta olan hastalarda $97,2\pm32,7$ mg/dL idi. Hastaların kolesterol ortalaması hedef aralıkta olmayan hastalarda $166,4\pm36,7$ mg/dL hedef aralıkta olan hastalarda $189,1\pm46,7$ mg/dL idi. Hastaların VKİ ortalaması hedef aralıkta olmayan hastalarda $25,8\pm3,6$ kg/m² hedef aralıkta olan hastalarda $27,5\pm5,4$ kg/m² idi. Hedef aralıkta olanlar ve olmayanlar arasında Na, K, trigliserit, kolesterol ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,335; 0,168; 0,840; 0,053; 0,192). Hastaların HDL ortalaması hedef aralıkta olmayan hastalarda $48,6\pm11,1$ mg/dL hedef aralıkta olan hastalarda $56,7\pm14,5$ mg/dL idi ve hedef aralıkta olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p:0,016). Hastaların LDL ortalaması hedef aralıkta olmayan hastalarda $93,4\pm26,1$ mg/dL hedef aralıkta olan hastalarda $122,5\pm33,6$ mg/dL idi ve hedef aralıkta olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p:0,002). (Tablo 36).

Tablo 35:Hastaların tedavi hedef aralık durumuna göre biyokimyasal parametre ölçümlerinin ve VKİ'lerinin karşılaştırılması

		Ort $\pm$ SS	Med (Min-Maks)	p*
Na (mmol/L)	Hedef aralıkta olmayan	138 $\pm$ 2,2	138 (133-142)	0,335
	Hedef aralıkta olan	137,4 $\pm$ 2	138 (134-141)	
K (mmol/L)	Hedef aralıkta olmayan	4,3 $\pm$ 0,3	4,3 (3,6-5)	0,168
	Hedef aralıkta olan	4,4 $\pm$ 0,4	4,3 (3,1-5,4)	
HDL (mg/dL)	Hedef aralıkta olmayan	48,6 $\pm$ 11,1	48 (30-76)	0,016
	Hedef aralıkta olan	56,7 $\pm$ 14,5	52 (37-110)	

LDL (mg/dL)	Hedef aralıktaki olmayan	93,4±26,1	95 (33-149)	0,002
	Hedef aralıktaki olan	122,5±33,6	122 (70-217)	
Trigliserit (mg/dL)	Hedef aralıktaki olmayan	102,8±56,6	89 (37-323)	0,840
	Hedef aralıktaki olan	97,2±32,7	100 (46-160)	
Kolesterol (mg/dL)	Hedef aralıktaki olmayan	166,4±36,7	164 (104-265)	0,053
	Hedef aralıktaki olan	189,1±46,7	191 (118-284)	
VKİ (kg/m ²)	Hedef aralıktaki olmayan	25,8±3,6	25 (18-32)	0,192
	Hedef aralıktaki olan	27,5±5,4	27 (18-46)	

*Mann Whitney U testi

Erkek fenotipinde olup testis USG yapılan 20 hastadan %15'inde (n=3) testiküler adrenal rest tümörü vardı (Tablo 37).

Tablo 36:Erkek fenotipindeki hastaların testis USG'de TART durumları (n=20)

	n=20 (%100)
TART yok	17 (85)
TART var	3 (15)

Kromozomu 46XY olan hastaların %25'inde (n=3) TART varken 46XXY kromozomu olan hastada yoktu (Tablo 38).

Tablo 37:Erkek fenotipindeki hastaların kromozom analizine göre testis USG'de rest tümörü durumu

Kromozom analizi	Rest Tm	
	Yok	Var
46XY	9 (75)	3 (25)
46XXY	1 (100)	0 (0)

5. TARTIŞMA

Konjenital adrenal hiperplazi, adrenal steroidogenez yolunda yer alan çeşitli enzimlerin eksikliği veya bozukluğu sonucu ortaya çıkan ve çoklu hormonal dengesizliklere neden olan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.(35) KAH, yaklaşık her 13.000 ila 15.000 canlı doğumda bir görülen bir hastalık olup, çocukluk döneminde karşılaşılan primer adrenal yetmezliğin en yaygın nedenidir. KAH olgularının yaklaşık %90–95'i 21-OH enzim eksikliğine bağlı olup, bu durum sendromun en sık görülen ve prototipik formunu oluşturmaktadır. Daha nadir görülen KAH alt tipleri arasında 11β -OH (%8'e kadar), 17 alfa hidroksilaz, 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz, P450 oksidoredüktaz ve StAR protein eksiklikleri yer almaktadır. 21-OH ve 11β -OH enzim eksiklikleri yalnızca adrenal steroidogenez üzerinde etkili iken; 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17 alfa hidroksilaz eksiklikleri, adrenal steroid sentezinin yanı sıra gonadal steroidogenez sürecini de bozar. (77)

Bizim çalışmamızda 2000–2023 yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen, 18 yaş üzeri toplam 52 konjenital adrenal hiperplazi hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda olguların %84,6'sı (n=44) 21-OH enzim eksikliği tanısı almıştır. Benzer şekilde Podgórski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KAH'ın en sık görülen alt tipinin 21-OH enzim eksikliği olduğu bildirilmiştir.(78) 21-OH enzim eksikliği olan hastaların klinik tiplerine baktığımızda %38,5'i (n=20) basit virilizan tip, %25'i (n=13) tuz kaybettiren tip, %21,2'si (n=11) nonklasik tip tanısı almıştır. Çalışmamızda en sık görülen klinik tipin basit virilizan olması, literatürde 21-OH enzim eksikliğinin en yaygın KAH formu olduğu ve bunun da genellikle klasik tip ile seyrettiğini belirten çalışmalarla uyumludur. Nonklasik tip oranı ise literatürde %30–40 arasında değişmekle birlikte, bizim çalışmamızda daha düşük oranlarda gözlenmiştir. Bu durumun, nonklasik olguların sıklıkla geç tanı alması ve hafif semptomlarla seyretmesi nedeniyle endokrinoloji kliniklerine daha az başvurmalarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.(79) Ayrıca 11β -OH enzim eksikliği oranı %15,4 olup, bu oran da nadir görülen bir form olan bu tipin ülkemiz popülasyonunda az da olsa yer aldığını göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %38,5'i (n=20) erkek, %61,5'i (n=32) ise kadın fenotipindeydi. Klinik alt tiplere göre fenotip dağılımı incelendiğinde; basit virilizan tip tanıılı hastaların %50'si (n=10), tuz kaybettiren tip tanıılıların %30,8'i (n=4), nonklasik tip tanıılıların %9,1'i (n=1) ve 11 β -OH enzim eksikliği tanıılı hastaların %62,5'i (n=5) erkek fenotipinde idi. Yıldız ve arkadaşlarının 145 KAH olgusunu içeren çalışmasında ise, cinsiyet dağılımı hastaların %46,2'si erkek ve %53,8'i kadın şeklindeydi. Aynı çalışmada, klinik tip dağılımı açısından 21-OH enzim eksikliği tanısı alan olguların %61,1'i tuz kaybettiren, %17,4'ü basit virilizan ve %9,7'si nonklasik formda idi. Bu veriler ışığında, çalışmamızdaki erkek fenotip oranının Yıldız ve ark.nın bildirdiğinden daha düşük olduğu, ancak alt tipler açısından benzer oranların izlendiği söylenebilir. Bu farklılığın olası nedenleri arasında, özellikle klasik basit virilizan formda erkek hastalarda genital anomalilerin kızlara göre daha az belirgin olması nedeniyle doğumda tanı konulmasının güçleşmesi yer almaktadır. (80)

Çalışmamızda KAH'lı hastaların ortalama yaşı $31,1 \pm 8,8$ yıl olup, tanı yaşı ortalaması $7,9 \pm 11,3$ yıl olarak bulunmuştur. Jihyun Kim ve arkadaşlarının yaptığı Kore'de Konjenital Adrenal Hiperplazide Doğum Sıklığı, Tanı Yaşı ve Ölüm Oranı: Ülke Çapında Nüfus Tabanlı Bir Çalışma'da tanı yaşı 0-8 yaş arasında bildirilmiştir. (81)

Hastaların ortalama boy uzunluğu $155,5 \pm 9,7$ cm, kilo $64,4 \pm 9,9$ kg ve vücut kitle indeksi $26,7 \pm 4,6$ kg/m² olarak saptanmıştır. VKİ değerleri incelendiğinde hastaların ortalama olarak fazla kilolu grubunda yer aldığı görülmektedir. Kronik glukokortikoid tedavisinin büyüme geriliği ve obezite gelişimine katkıda bulunabileceği daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir. Ayrıca, erken puberte, büyüme plaklarının erken kapanması ve tedavideki doz ayarsızlıkları da boy kısalığına neden olabilmektedir.(82) Bu durum çalışmamızdaki ortalama boy uzunluğunun toplum ortalamasının altında kalmasını açıklayabilir. Boy uzunluğu açısından da anlamlı fark saptanmamış (p=0,161) olup, bu sonuç klasik ve nonklasik tipler arasında glukokortikoid tedavisi, erken puberte veya büyüme potansiyeli üzerinde belirgin bir fark olmadığını düşündürülebilir.

Thomas MK Völkl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde, kilo ($p=0,404$) ve VKİ ($p=0,963$) ortalamaları da gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Bu bulgular, tüm klinik tiplerde kronik glukokortikoid kullanımının benzer metabolik etkiler yaratabileceğini ve kilo artışı ya da insülin direnci gibi yan etkilerin sadece hastalık tipine değil, aynı zamanda tedaviye ve yaşam tarzına da bağlı olduğunu göstermektedir. Literatürde, klasik formlarda daha sık görülen büyüme geriliği veya obezite gibi komplikasyonların, erken ve uygun tedavi ile azaltılabileceği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda kilo ve VKİ açısından gruplar arası fark saptanmamış olması, hastaların benzer tedavi protokollerine maruz kalması ve çoğunun erişkin yaş grubunda olmasıyla ilişkili olabilir.(65)

Çalışmamızda 21-OH enzim eksikliği olan hastalar ile 11 β -OH enzim eksikliği olan hastaların genel boy ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (156 ± 10 cm vs. $152,6 \pm 8,2$ cm; $p=0,361$). Ancak, erkek fenotipindeki hastalar grubu özelinde yapılan alt grup analizinde, 21-OH enzim eksikliği olan erkeklerin boy ortalaması $162,1 \pm 10,4$ cm iken, 11 β -OH enzim eksikliği olanlarda bu değer $150,8 \pm 6,8$ cm olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,015$). Kadın fenotipindeki hastalar arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,760$). Bu bulgu, 11 β -OH enzim eksikliği olan erkek fenotipli bireylerde daha belirgin bir büyüme geriliği olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde 11 β -OH enzim eksikliğinde endojen glukokortikoid eksikliği yanında mineralokortikoid fazlalığı ve hipertansiyonun da büyüme potansiyelini olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir.(83) Ayrıca, bu hastalarda daha geç tanı, yetersiz kontrol ya da tedaviye direnç gibi faktörler de boy kısalığını açıklayabilir.

Çalışmamızda 21-OH enzim eksikliği olan hastalar alt tiplerine göre incelendiğinde, klasik tiplerin boy ortalaması $154,4 \pm 9,9$ cm iken nonklasik tiplerin boy ortalaması $160,6 \pm 8,9$ cm olarak bulundu; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,088$). Alt grup analizlerinde ise özellikle kadın fenotipinde nonklasik tip tanısı alan hastaların boy ortalaması ($158,9 \pm 7,2$ cm), klasik tiplere göre ($149,6 \pm 7$ cm) anlamlı şekilde daha uzundu ($p=0,005$). Erkek fenotipindeki hastalarda ise benzer bir eğilim gözlenmekle birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi ($p=0,133$). Bu bulgular, literatürde bahsedilen klasik KAH formlarında daha erken yaşta tanı alınıp glukokortikoid tedavisine başlanmasının büyüme plaklarının erken kapanmasına neden olarak boyu olumsuz etkileyebileceğini desteklemektedir.(84) Nonklasik tiplerde ise genellikle daha geç tanı alındığından büyüme plakları uzun süre açık kalabilmekte ve boy uzaması devam edebilmektedir.

Çalışmamızda farklı KAH alt tiplerine göre tanı yaşı anlamlı şekilde değişiklik göstermektedir ($p<0,001$). En erken tanı, beklendiği üzere, tuz kaybettiren tipte gerçekleşmiş olup ($0,9 \pm 1,6$ yıl), bu durumun yaşamı tehdit eden semptomlar nedeniyle erken fark edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nonklasik tipteki hastalarda tanının, klasik formlara kıyasla daha ileri yaşlarda konduğu gözlemlenmiştir. ($15,8 \pm 8,1$ yıl), bu da genellikle hafif klinik bulgular ve geç başlangıç nedeniyle tanının geciktiğini göstermektedir. Agnethe Berglund ve arkadaşlarının Danimarka’da yaptığı bir çalışmada da benzer bir dağılım gözlenmiştir.(85)

Çalışmamızda klinik alt tipler arasında tanı yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmasının ardından yapılan ikili karşılaştırmalarda, tuz kaybettiren tipe göre basit virilizan tip ($p=0,036$) ve nonklasik tip ($p<0,001$) tanılı hastaların tanı yaşlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Literatürde tuz kaybettiren form, yaşamı tehdit eden adrenal kriz ve elektrolit bozuklukları nedeniyle doğumdan sonraki ilk haftalarda klinik olarak tanı alırken; basit virilizan tipte ambigius genitalya nedeniyle tanı genellikle erken çocukluk dönemine sarmakta olduğundan ve nonklasik tipin ise çoğu zaman adölesan dönemde adet düzensizliği, hirsutizm veya infertilite gibi belirtilerle tanınmakta olduğundan bahsedilmiştir.(86)

Thomas MK Völkl ve arkadaşlarının yaptığı ‘21-Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazili Çocuk ve Ergenlerde Obezite’ isimli çalışmada obezite prevalansı %24 olarak bildirilmiştir. (87) Bizim çalışmamızda ise hastaların %21,2’si ($n=11$) 1. derece obez, %1,9’u ($n=1$) morbid obez olarak değerlendirilmiş ve toplam obezite oranı %23,1 olarak bulunmuştur. Bu yönüyle, obezite sıklığı her iki çalışmada da benzer düzeydedir.

Çalışmamızda KAH alt tiplerine göre vücut kitle indeksi dağılımı incelendiğinde, farklı klinik formlar arasında dikkat çekici bir dağılım gözlenmiştir. Basit virilizan tipte hastaların %50'si fazla kilolu ve %25'i 1. derece obez iken, tuz kaybettiren tipte bu oran sırasıyla %30,8 ve %30,8 olarak bulunmuştur. Nonklasik tipte normal kilolu birey oranı %45,5 ile en yüksek değer olarak dikkat çekmiş, buna karşılık 11 β -OH enzim eksikliği olan hastaların %62,5'i fazla kilolu ve %12,5'i morbid obez bulunmuştur. Bu veriler, klinik fenotipe göre metabolik profilin değişebileceğini ve özellikle 11 β -OH enzim eksikliği olan bireylerde obezitenin daha belirgin olduğunu göstermektedir. 11 β -OH enzim eksikliğinde endojen mineralokortikoid etkilerin ve hipertansiyonun daha sık görülmesi, bu hastalarda insülin direnci ve abdominal obezite gelişimine zemin hazırlayabilir.(88) Nonklasik tipte normal kilolu birey oranının yüksek olması ise bu grupta glukokortikoid ihtiyacının az olması ve metabolik yükün daha hafif seyretmesi ile açıklanabilir. (66)

Çalışmamızda fenotipik cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, erkek hastaların boy ortalaması $159,3 \pm 10,7$ cm, kadın hastaların ise $153,1 \pm 8,4$ cm olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuç, toplum genelinde de gözlenen cinsiyetler arası boy farkına paraleldir.(89)

Konjenital adrenal hiperplazi, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olup, akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir. Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye geneli 4913 kadının dahil edildiği bir çalışmada ülkemizde genel popülasyonda akraba evliliği oranı yaklaşık %18,5 olarak bildirilmektedir.(90) Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KAH tanılı hastaların ebeveynleri arasında akrabalık oranı %73,8 olarak saptanmışken, Kandemir ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %56,4 olarak raporlanmıştır.(91) Bizim çalışmamızda ise KAH tanısı alan hastaların %25'inde anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Ancak olguların yaklaşık %55'ine ait hasta dosyalarında akraba evliliğine ilişkin veri bulunmadığından, bu oranın gerçekte daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

Milyani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların %25,6'sında ailede KAH öyküsü saptanmıştır.(92) Benzer şekilde, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasında

da 145 KAH tanılı hastanın %20'sinde aile öyküsü bildirilmiştir.(80) Bizim çalışmamızda ise hastaların %25'inde ailede KAH öyküsü mevcut olup, bu oran literatürde bildirilen verilerle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda, ek kronik hastalıklar açısından yapılan değerlendirmede, hastaların %40,4'ünde (n=21) en az bir kronik hastalık eşlik etmekteydi. En sık eşlik eden hastalıklar arasında hipertansiyon (%21,2) ve hipotiroidi (%11,5) yer almaktaydı. Bunun dışında epilepsi (%5,8), hiperlipidemi, papiller tiroid karsinomu ve DM (%3,8), ayrıca ASKH ve hipofizer yetmezlik (%1,9) oranlarında eşlik eden hastalıklar saptanmıştır. Milyani ve arkadaşlarının çalışmasında da KAH tanılı hastaların %8,9'unda hipotiroidizm tespit edilmiş ve bu durumun, literatürde KAH ile hipotiroidizm arasında olası bir ilişki bildiren çalışmalarla örtüştüğü belirtilmiştir. Bu bağlamda, bizim çalışmamızda hipotiroidi oranı daha yüksek bulunmuş olup, KAH'lı bireylerde eşlik eden endokrin hastalıkların dikkatle izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.(92)

Konjenital adrenal hiperplazi hastalarında hipertansiyon, özellikle 11β -OH enzim eksikliği olan bireylerde sık görülmekte olup, bu durum DOC birikimi ve mineralokortikoid aktivitenin artışı ile ilişkilidir.(88) Bizim çalışmamızda da bu bulguyu destekler şekilde, 11-B-OH enzim eksikliği olan hastaların %87,5'inde hipertansiyon tespit edilmiştir. Ayrıca glukokortikoid tedavisine bağlı insülin direnci, obezite ve hiperlipidemi gelişimi de literatürde sık tanımlanan durumlardır.(71)

Çalışmamızda KAH'lı hastaların biyokimyasal verileri değerlendirildiğinde, ortalama Na düzeyinin $137,7 \pm 2,1$ mmol/L, K düzeyinin $4,3 \pm 0,4$ mmol/L olduğu görülmüştür. Klasik tuz kaybettiren KAH tipinde, diğer klinik formlarla karşılaştırıldığında beklenildiği üzere sodyum istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Buna karşılık, basit virilizan ve nonklasik KAH tiplerinde ortalama Na ve K düzeyleri referans aralıkları içinde kalmıştır.

Çalışmamızda hastaların DHEAS ortalaması $105,4 \pm 109$ µg/dL olarak bulunmuştur. DHEAS düzeyleri klinik alt tipler arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). En yüksek DHEAS düzeyi nonklasik tip hastalarda ($175,7 \pm 80,1$ µg/dL) izlenirken, bunu basit virilizan tip

($141,3 \pm 129,8$ µg/dL) ve 11-B-OH enzim eksikliği ($54,8 \pm 53,9$ µg/dL) takip etmiştir. En düşük DHEAS düzeyi ise tuz kaybettiren tip hastalarda ($21,9 \pm 28,6$ µg/dL) tespit edilmiştir. Bu farklılık, KAH alt tiplerinin adrenal androjen sentez yollarında belirgin biyokimyasal farklılıklara sahip olabileceğini düşündürmektedir. DHEAS özellikle 21-OH enzim eksikliğinde substrat birikimi ve ACTH artışı sonucu düzeyleri yükselir. Nonklasik tiplerde glukokortikoid eksikliği daha hafif düzeyde olduğundan, ACTH baskılanması yeterli olmayabilir ve bu durum DHEAS düzeylerinin daha yüksek seyretmesine neden olabilir. Tuz kaybettiren formda ise enzim eksikliği daha şiddetli olduğundan steroidogenez erken basamaklarda bloklanmakta ve DHEAS sentezi belirgin şekilde azalabilmektedir. (93)

Çalışmamızda KAH tanılı hastaların %48,1'i (n=25) prednizolon, %42,3'ü (n=22) hidrokortizon, %11,5'i (n=6) deksametazon ve %23,1'i (n=12) fludrokortizon tedavisi almaktaydı. Fludrokortizon tedavisi almayan 40 hastanın ise %10'u (n=4) daha önce bu tedaviyi almıştı. Bu veriler, glukokortikoid tedavi tercihlerinin hem hastalığın fenotipine hem de tedaviye erişim, kullanım kolaylığı ve klinik yaklaşım farklılıklarına göre değiştiğini göstermektedir.

Çalışmamızda glukokortikoid dozlarının karşılaştırılabilirliğini sağlamak amacıyla tüm tedavi dozları hidrokortizona göre revize edilmiş olup ortalama günlük eşdeğer steroid dozu $25,5 \pm 9,7$ mg olarak bulunmuştur. Bu değer kılavuzlarda önerilen tedavi dozuyla (15-30 mg/gün hidrokortizon) uyumludur. (94)

Tüm glukokortikoid türleri hidrokortizon eşdeğerine çevrildiğinde, ortalama eşdeğer dozlar basit virilizan tipte $27,4 \pm 8,5$ mg, tuz kaybettiren tipte $26,9 \pm 13,3$ mg, nonklasik tipte $18,6 \pm 6,3$ mg ve 11β-OH enzim eksikliği olanlarda $24,3 \pm 5,3$ mg olarak bulunmuş; ancak gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,114). Bu bulgular, tedavi planlamasında klinik fenotipten çok hormonal baskılanma ihtiyacı, bireysel yanıt ve ilaç toleransı gibi faktörlerin daha belirleyici olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %47,1'ine (n=24) cerrahi müdahale yapılmıştır. En sık uygulanan işlemler arasında vajinoplasti (%17,6), salpingooferektomi (%13,7), histerektomi (%11,8) ve kliteroplasti (%9,8) gibi

genital rekonstrüktif cerrahiler yer almakta; bu durum, özellikle klasik tip KAH'ta prenatal virilizasyonun cinsiyet anatomisini etkilediğini göstermektedir. Erkek fenotipli hastalarda yapılan orşiektomi, testis protezi ve jinekomasti cerrahileri, fenotip-karyotip uyumsuzluğu olan olgularda ortaya çıkabilen klinik durumları yansıtmaktadır. Bu veriler, KAH hastalarının yalnızca hormonal değil, aynı zamanda cerrahi açıdan da multidisipliner izlem gerektirdiğini ortaya koymaktadır. Literatürde, genital cerrahilerin erken yaşta yapılmasının fonksiyonel ve psikolojik sonuçlar açısından tartışmalı olduğu belirtilmiş; son yıllarda ertelenmiş cerrahiye yönelik bir eğilim ortaya çıkmıştır. Ayrıca, KAH hastalarında yapılan cerrahilerin bireyin cinsiyet kimliğiyle uyumlu ve etik çerçevede olması gerektiği vurgulanmaktadır. (70)

Hastaların %76,9'unda tedaviye bağlı komplikasyon saptanmazken, %11,5'inde osteoporoz, %3,8'inde ise cushingoid görünüm ve DM gelişmiştir. Bu komplikasyonlar, uzun süreli glukokortikoid replasmanının potansiyel riskleriyle uyumludur. (95)

Çalışmamızda 17-OHP düzeyi hedef aralıkta olmayan hastaların %8'inde (n=2) glukokortikoid dozu düşük, %76'sında (n=19) önerilen ve %16'sında (n=4) yüksek dozda iken; hedef aralıkta olan hastaların %81,8'inde (n=18) önerilen, %18,2'sinde (n=4) yüksek dozda tedavi görmekteydi. Bu veriler, önerilen doz aralığında tedavi edilen hastaların daha büyük oranda hedef aralıkta olduğunu, ancak doz uyumunun tek başına hedef aralığa ulaşmayı sunmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda 17-OHP düzeyi hedef aralıkta olup olmamasına göre Na, K, lökosit, lenfosit, nötrofil, trigliserit, total kolesterol ve VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Öte yandan HDL ve LDL düzeyleri hedef aralığa ulaşmış hastalarda anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,016$ ve $p=0,002$). HDL düzeylerindeki artış, glukokortikoid tedavisinin daha iyi düzenlendiği ve metabolik parametrelerin daha stabil olduğu hastalarda antiaterojenik profilin güçlenmiş olabileceğine işaret etmektedir. (96) Ancak literatürün aksine çalışmamızda LDL düzeylerinin de eş zamanlı olarak daha yüksek

bulunması, bu hastalarda daha yüksek steroid dozuna bağı lipid metabolizması etkilerini düşündürebilir.

Çalışmamızda erkek fenotipine sahip hastaların %15'inde testis ultrasonografisinde TART saptanmıştır. Türkiye'de Aycan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen, 230 konjenital adrenal hiperplazili hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmada ise TART prevalansı %17,4 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızdaki bulguların mevcut literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir.(97)

Konjenital adrenal hiperplazi, ülkemizde özellikle akraba evliliklerinin sık olması nedeniyle oldukça sık karşılaşılan, adrenal kriz ve tuz kaybı gibi yaşamı tehdit edebilen klinik tablolarla seyreden ciddi bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın iyi tanınması, tanının erken dönemde konulması ve tedaviye hızlı bir şekilde başlanması büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte KAH, sadece akut dönem tedavisiyle sınırlı kalmayıp, hastalığa ve tedaviye bağı gelişebilecek uzun dönem komplikasyonlar nedeniyle ömür boyu izlem gerektiren kronik bir hastalıktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastaların (n=52) 44'ünün (%84,6) 21-OH enzim eksikliği, bunların 13'ünün (%25) tuz kaybettiren tip, 20'si (%38,5) basit virilizan tip, 11'i (%21,2) non klasik tip ve 8'inin (%15,4) 11 β -OH enzim eksikliği olduğu görüldü.
2. Hastalar fenotiplerine göre ayrıldığında %38,5'i (n=20) erkek, %61,5'i (n=32) kadın fenotipteydi.
3. Hastaların yaş ortalaması 31,1 $\pm$ 8,8; tanı yaşı ortalaması 7,9 $\pm$ 11,3; boy ortalaması 155,5 $\pm$ 9,7 cm; kilo ortalaması 64,4 $\pm$ 9,9 kg ve VKİ ortalaması 26,7 $\pm$ 4,6 kg/m² idi.
4. Erkek fenotipindeki hastalardan 21-OH enzim eksikliği olan hastaların boy ortalaması 162,1 $\pm$ 10,4 cm 11 β -OH enzim eksikliği olan hastaların ise 150,8 $\pm$ 6,8 cm idi ve 21-OH enzim eksikliği olan hastaların boyu istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzundu.
5. Hastaların tanı yaşı ortalaması basit virilizan tip tanılılarda 9,6 $\pm$ 14,5 yıl tuz kaybettiren tiptekilerde 0,9 $\pm$ 1,6 yıl nonklasik tip tanılılarda 15,8 $\pm$ 8,1 yıl ve 11 β -OH enzim eksikliği olanlarda 4,3 $\pm$ 7,3 yıl idi ve tuz kaybettiren tiptekilerin tanı yaşının basit virilizan ve nonklasik tiptekilere göre belirgin düşük olduğu görüldü.
6. Hastaların %32,7'si (n=17) normal kilolu, %44,2'si (n=23) fazla kilolu, %21,2'si (n=11) 1.derece obez ve %1,9'u (n=1) morbid obez idi. Hastaların büyük çoğunluğunda obezite ve artmış VKİ değerleri görüldü.
7. Erkek hastaların boy ortalaması 159,3 $\pm$ 10,7 cm kadın hastaların 153,1 $\pm$ 8,4 cm idi ve erkek hastaların boyu istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun olduğu görüldü.
8. Hastaların %25'inde (n=13) aile öyküsü vardı. Ayrıca %25'inde (n=13) anne ve baba arasında akrabalık ilişkisi vardı.
9. Hastaların en sık olarak ambigius genitalya/klitoromegali ile tanı almış olduğu görüldü. Diğer başvuru şikayetleri arasında PKOS, hirsutizm, bulantı kusma elektrolit anormallikleri, erken puberte/pubik kıllanma, genel durum bozukluğu/adrenal kriz mevcuttu.

10. Hastaların tedavi altında olmalarına rağmen Na düzeyi tuz kaybettiren tipte diğer hastalara göre daha düşük saptandı. Diğer tipler ile karşılaştırıldığında 11β -OH enzim eksikliğine göre istatistiksel olarak daha düşük saptandı.
11. Hastaların DHEAS düzeyleri tuz kaybettiren tipte istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı. Bu durum hastaların tedavi altında saptanması ile ilişkili düşünüldü.
12. Hastaların %48,1'i (n=25) prednizolon, %42,3'ü (n=22) hidrokortizon, %11,5'i (n=6) deksametazon ve %23,1'i (n=12) fludrokortizon tedavisi altındaydı.
13. Hastaların %47,1'inde (n=24) operasyon öyküsü vardı.
14. Hastaların %7,7'sinde (n=4) adrenal kriz öyküsü vardı. Adrenal kriz öyküsünün daha çok tuz kaybettiren tipte olduğu görüldü.
15. Hastaların kromozom analizlerine bakıldığında %75'inde (n=39) 46XX, %23,1'inde (n=12) 46XY ve %1,9'unda (n=1) 46XXY tespit edildi.
16. Hastaların hidrokortizona eş değer steroid dozlarına bakıldığında ortalama $25,5 \pm 9,7$ mg/gün glukokortikoid tedavisi almakta olduğu görüldü.
17. Hastaların 17-OHP düzeyleri %51,9'unda (n=27) hedef aralıktayken %48,1'inde (n=25) hedef aralığın üzerinde saptandı.
18. Çalışmaya dahil edilen 46 XY kromozomuna sahip olan 12 hastanın 3'ünde (%25) TART öyküsü mevcuttu.
19. Çalışmamızda KAH'lı bireyler klinik ve biyokimyasal açıdan ayrıntılı şekilde değerlendirilmiş, erken tanı, düzenli tedavi ve yakından izlem gerekliliği bir kez daha vurgulanmıştır. Bu yönüyle çalışmamızın, konjenital adrenal hiperplaziye ilişkin farkındalığın artırılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.
20. Sonuç olarak çalışmamız geriye dönük bir dosya taramasına dayandığı için elde edilen veriler, yalnızca hastaların medikal kayıtlarında yer alan bilgilerle sınırlı kalmıştır. KAH'lı bireylerin erişkin dönemdeki klinik özelliklerini ortaya koymakla birlikte, bazı parametrelerin eksikliği ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle bulguların genellenebilirliği kısıtlıdır. Bu nedenle, hastalığın uzun dönem

prognozu ve tedaviye yanıtına ilişkin daha sağlam ve güvenilir sonuçlara ulaşılabilmesi için, daha geniş örneklemlili, çok merkezli ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Oct;30(5):520–34.
2. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2194–210.
3. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):293–342.
4. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Mar;50(1):151–65.
5. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):4043–88.
6. Lynnette K Nieman. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik olmayan (geç başlangıçlı) konjenital adrenal hiperplazinin genetiği ve klinik sunumu [Internet]. [cited 2025 Jul 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/genetics-and-clinical-presentation-of-nonclassic-late-onset-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency>
7. New MI. Diagnosis and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Annu Rev Med*. 1998 Feb;49(1):311–28.
8. Nussey SS, Whitehead SA. *Endocrinology: An Integrated Approach*. CRC Press. 2013;119–200.
9. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):364–89.
10. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr Rev*. 2011 Feb 1;32(1):81–151.
11. Kempná P, Flück CE. Adrenal gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;22(1):77–93.
12. Kim JH, Choi MH. Embryonic Development and Adult Regeneration of the Adrenal Gland. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020 Dec;35(4):765–73.

13. Zubair M, Ishihara S, Oka S, Okumura K, Morohashi K ichirou. Two-step regulation of Ad4BP/SF-1 gene transcription during fetal adrenal development: initiation by a Hox-Pbx1-Prep1 complex and maintenance via autoregulation by Ad4BP/SF-1. *Mol Cell Biol*. 2006 Jun;26(11):4111–21.
14. Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell*. 1994 May 20;77(4):481–90.
15. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Morphological and functional studies of the paracrine interaction between cortex and medulla in the adrenal gland. *Microsc Res Tech*. 1997 Mar 15;36(6):520–33.
16. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. 242–245 p.
17. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex: A Key Component in the Feto-Placental Unit. *Endocr Rev*. 2011 Jun 1;32(3):317–55.
18. Dumontet T, Sahut-Barnola I, Septier A, Montanier N, Plotton I, Roucher-Boulez F, et al. PKA signaling drives reticularis differentiation and sexually dimorphic adrenal cortex renewal. *JCI Insight*. 2018 Jan 25;3(2).
19. Mitty HA. Embryology, anatomy, and anomalies of the adrenal gland. *Semin Roentgenol*. 1988 Oct;23(4):271–9.
20. Antoniou-Tsigkos A, Zapanti E, Ghizzoni L, Mastorakos G. *Adrenal Androgens*. 2000.
21. Mehmood KT, Sharman T. *Adrenal Hemorrhage*. 2025.
22. Migeon CJ, Lanes R. Adrenal cortex: Hypo- and Hyperfunction. In *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Lifshitz F, editor. New York: Informa Healthcare; 2007. 195–225 p.
23. Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J Lipid Res*. 2011 Dec;52(12):2111–35.
24. Stocco DM. StAR Protein and the Regulation of Steroid Hormone Biosynthesis. *Annu Rev Physiol*. 2001 Mar;63(1):193–213.
25. Baranowski ES, Arlt W, Idkowiak J. Monogenic Disorders of Adrenal Steroidogenesis. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(5):292–310.
26. Payne AH, Hales DB. Overview of Steroidogenic Enzymes in the Pathway from Cholesterol to Active Steroid Hormones. *Endocr Rev*. 2004 Dec 1;25(6):947–70.
27. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Jun;44(2):275–96.

28. Xing Y, Cohen A, Rothblat G, Sankaranarayanan S, Weibel G, Royer L, et al. Aldosterone production in human adrenocortical cells is stimulated by high-density lipoprotein 2 (HDL2) through increased expression of aldosterone synthase (CYP11B2). *Endocrinology*. 2011 Mar;152(3):751–63.
29. Naamneh Elzenaty R, du Toit T, Flück CE. Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul;36(4):101665.
30. Kater CE, Giorgi RB, Costa-Barbosa FA. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Mar 8;66(1):77–87.
31. Keller PA, Elfick L, Garner J, Morgan J, McCluskey A. Corticotropin releasing hormone: therapeutic implications and medicinal chemistry developments. *Bioorg Med Chem*. 2000 Jun;8(6):1213–23.
32. Felner E.I., Patterson B.C. Disorders of the Hypothalamus and Pituitary Gland. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Elsevier Inc; 2020. p. 2876–80.
33. John E, Hall Doktorave Michael E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier; 2021. 955–972 p.
34. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1038:14–43.
35. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023 Jan 21;401(10372):227–44.
36. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Oct;30(5):520–34.
37. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2194–210.
38. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003 Aug 21;349(8):776–88.
39. NEWELL-PRICE J., AUCHUS R.J. The Adrenal Cortex. In: *Williams Textbook of Endocrinology, Fourteenth Edition*. 14th ed. Elsevier; 2020. p. 480–541.
40. Peltek Kendirci HN, Ünal E, DüNDAR İ, Buluş AD, Odabaşı Güneş S, Şıklar Z. Treatment and Follow-up of Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-hydroxylase Deficiency in Childhood and Adolescence. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2025 Jan 10;17(Suppl 1):12–22.
41. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1248–61.

42. Güney E, Tamer G, Emral R. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıkları Kılavuzu [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 16]. Available from: <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/27122022-ADRENAL-2022-kontrol.pdf>
43. Singh R, Agarwal M, Sinha S. Challenges in the Diagnosis of Simple-Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Report. *Cureus*. 2022 Oct;14(10):e29966.
44. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Rev*. 2009 Jul;30(7):e49-57.
45. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007 Dec;8(4):349–63.
46. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1570–8.
47. Auchus R. J., Flück Pandey C. E. The Adrenal Cortex. In: Shlomo Melmed, editor. *Williams Textbook of Endocrinology*, Fifteenth Edition. 15th ed. Elsevier; 2025. p. 471–533.
48. Mazzeo P, Ceccato F, Tizianel I, Barbot M. A Challenging Case of Congenital Adrenal Hyperplasia Due to CYP11B1 Deficiency With Uncontrolled Hypertension. *Case Rep Endocrinol*. 2025;2025:1422782.
49. Mercado Santis E, Campos A, Fernández P, Oriola J, Yeste D, Pérez V, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: clinical, biochemical and molecular characteristics and long-term outcomes. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2025 Feb;102(2):503747.
50. İsakoca M, Erdeve Ş, Çetinkaya S. Rare Types of Congenital Adrenal Hyperplasias Other Than 21-hydroxylase Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2025 Jan 10;17(Suppl 1):23–32.
51. Pang S. CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA OWING TO 3 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE DEFICIENCY. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2025 May 4];30(1):81–99. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889852908700203?via%3Dihub>
52. Ladjouze A, Donaldson M, Plotton I, Djenane N, Mohammedi K, Tardy-Guidollet V, et al. Genotype, Mortality, Morbidity, and Outcomes of 3 β -

- Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency in Algeria. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:867073.
53. Li H, Qiao J, Guo H. 17-alpha-hydroxylase deficiency: a case report with clinical and molecular analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Jul;26(7):521–3.
 54. Wong SL, Shu SG, Tsai CR. Seventeen Alpha-hydroxylase Deficiency. *Journal of the Formosan Medical Association* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2025 May 4];105(2):177–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664609603429?via%3Dihub>
 55. ADRENAL ve GONADAL HASTALIKLAR ÇALIŞMA GRUBU ADRENAL ve GONADAL ADRENAL ve GONADAL HASTALIKLAR HASTALIKLAR KILAVUZU KILAVUZU [Internet]. 2025. Available from: www.temd.org.tr
 56. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003 Aug 21;349(8):776–88.
 57. Held PK, Bialk ER, Lasarev MR, Allen DB. 21-Deoxycortisol is a Key Screening Marker for 21-Hydroxylase Deficiency. *J Pediatr*. 2022 Mar;242:213-219.e1.
 58. Gurpınar Tosun B, Guran T. Rare forms of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024 Oct;101(4):371–85.
 59. Guran T, Kara C, Yildiz M, Bitkin EC, Haklar G, Lin JC, et al. Revisiting Classical 3 β -hydroxysteroid Dehydrogenase 2 Deficiency: Lessons from 31 Pediatric Cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3).
 60. Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Jan;165(Pt A):71–8.
 61. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2194–210.
 62. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Tarama Programları – Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) Taraması [Internet]. [cited 2025 Jun 17]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/ntp.html>
 63. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2005 Jun;365(9477):2125–36.
 64. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):4043–88.

65. Sharma Lokesh, Momodu Ifeanyi I, Singh Gurdeep. Congenital Adrenal Hyperplasia [Internet]. [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448098/>
66. Livadas S, Bothou C. Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): A Patient-Oriented Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:366.
67. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007 Dec;8(4):349–63.
68. Lang K, Quinkler M, Kienitz T. Mineralocorticoid replacement therapy in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024 Oct;101(4):346–58.
69. Stikkelbroeck NMML, Beerendonk CCM, Willemsen WNP, Schreuders-Bais CA, Feitz WFJ, Rieu PNMA, et al. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003 Oct;16(5):289–96.
70. Lee PA, Fuqua JS, Houk CP, Kogan BA, Mazur T, Caldamone A. Individualized care for patients with intersex (disorders/differences of sex development): part I. *J Pediatr Urol*. 2020 Apr;16(2):230–7.
71. Mathews GA, Fane BA, Conway GS, Brook CGD, Hines M. Personality and congenital adrenal hyperplasia: possible effects of prenatal androgen exposure. *Horm Behav*. 2009 Feb;55(2):285–91.
72. Ayca Z, Bas VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S, Tiriyaki 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 May;78(5):667–72.
73. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *Journal of Clinical Investigation*. 2012 Nov 1;122(11):3854–7.
74. Nordenström A, Lajic S, Falhammar H. Clinical outcomes in 21-hydroxylase deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021 Jun 1;28(3):318–24.
75. Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2021 Nov 30;186(1):R1–14.
76. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Jun;18(6):337–52.

77. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(1):25–33.
78. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(1):25–33.
79. Ishii T, Kashimada K, Amano N, Takasawa K, Nakamura-Utsunomiya A, Yatsuga S, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). *Clin Pediatr Endocrinol.* 2022;31(3):116–43.
80. Yıldız M, Önal H, Aydın B, Gezdirici A, Akgün A, Yılmaz Güleç E, et al. Frequency of enzyme deficiencies in patients with congenital adrenal hyperplasia: A single-center experience with 145 patients. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi.* 2019;
81. Jihyun Kim, Jong Bin Lee. Birth Incidence, Age at Diagnosis, Mortality in Congenital Adrenal Hyperplasia in Korea: A Nationwide Population-based Study [Internet]. 2018 [cited 2025 Jul 30]. Available from: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0089/hrp0089p1-p007>
82. Nebesio TD, Eugster EA. Growth and reproductive outcomes in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:298937.
83. Cerase BI, New MI. Hormonal hypertension in children: 11 β -hydroxylase deficiency and apparent mineralocorticoid excess. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(9):1537–47.
84. Lui JC, Baron J. Effects of glucocorticoids on the growth plate. *Endocr Dev.* 2011;20:187–93.
85. Berglund A, Ornstrup MJ, Lind-Holst M, Dunø M, Bækvad-Hansen M, Juul A, et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study. *The Lancet regional health Europe.* 2023 May;28:100598.
86. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 365(9477):2125–36.
87. Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 2006 Jan;117(1):e98-105.
88. Yildiz M, Isik E, Abali ZY, Keskin M, Ozbek MN, Bas F, et al. Clinical and Hormonal Profiles Correlate With Molecular Characteristics in Patients With 11 β -Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Aug 18;106(9):e3714–24.

89. Türkiye Sağlık Araştırması, 2022 [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>
90. Kaplan S, Pinar G, Kaplan B, Aslantekin F, Karabulut E, Ayar B, et al. THE PREVALENCE OF CONSANGUINEOUS MARRIAGES AND AFFECTING FACTORS IN TURKEY: A NATIONAL SURVEY. *J Biosoc Sci*. 2016 Sep;48(5):616–30.
91. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr*. 1997 Jan;86(1):22–5.
92. 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 Jun 27;31(6):671–3.
93. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000 Jun;21(3):245–91.
94. Richard J Auchus. Erişkinlerde 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazi tedavisi [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-classic-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency-in-adults>
95. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(2):73–85.
96. Kim MS, Fraga NR, Minaeian N, Geffner ME. Components of Metabolic Syndrome in Youth With Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:848274.
97. Ozisik H, Yurekli BS, Simsir IY, Altun I, Soyaltin U, Guler E, et al. Testicular Adrenal Rest Tumor (TART) in congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Med Genet*. 2017 Sep;60(9):489–93.