

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI

21 HİDROKSİLİZ EKSIKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL
ADRENAL HİPERPLAZİLİ OLGULARDA BİR TAKİP
BELİRTECİ OLARAK TÜKÜRÜKTE 17 OH PROGESTERON
DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Uzm.Dr. Meltem Didem ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Nurgün Kandemir

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Ankara

2014

TEŐEKKÖR

Bu çalışmanın gerçekleőmesindeki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, tükürükte 17-OH P düzeyini ocuk endokrinoloji araştırma laboratuvarında çalıőan yüksek kimya mühendisi Hava Oėuz'a teőekkürlerimi sunarım.

Bu tez alıőması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'nce desteklenmiőtir. Proje no: 562

ÖZET

Çakır M, 21 Hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazili olgularda bir takip belirteci olarak tükürükte 17 OH Progesteron düzeyinin ölçümü. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Yan dal Tezi. Ankara, 2014

21 hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazinin en sık görülen formudur. Hiperandrojenizm, bu olgularda kemik yaşının ilerlemesine ve boy kısalığına neden olmaktadır. Tedavide, glukokortikoid ve mineralokortikoid hormonu ile ACTH salgısını ve adrenal androjen üretiminin azaltılması amaçlanır. Tedavi uyumu ve yeterliliğinin değerlendirilmesinde büyüme hızı ve kemik yaşı ile birlikte serum 17 OH progesteron (17-OH P) düzeyi kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda serum ile tükürükte 17-OH P düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Tükürükte hormon ölçümünün birçok avantajı mevcuttur. Stres, başta kortizol olmak üzere birçok hormonun yükselmesine yol açar. Tükürükte hormon ölçümü, kan alma sırasındaki stresi ortadan kaldırmakta, ağrı ve korkuyu önlemektedir. Kolay, sık tekrarlanabilen, invazif olmayan örnek toplanmasına imkan sağlamaktadır. Çalışmanın amacı, 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda serum ve tükürük 17-OH P düzeyi arasındaki korelasyonu değerlendirmek, tükürük 17-OH P düzeyinin tedavi takibindeki değerini ortaya koymaktır.

Çalışmaya Ocak 2013-Ekim 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanısı ile izlemde olan 67 olgudan toplam 123 serum ve tükürük örneği alındı. Çalışmanın yürütüldüğü dönemde daha önce steroid tedavisi almamış 72 sağlıklı olgu, kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubu ile hasta grubu, yaş ve vücut kitle indeksine uygun olarak eşleştirildi.

KAH olgularının ortalama serum ve tükürük 17 OH-P düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). KAH'lı olgularda serum ile tükürük 17-OH P düzeyi güçlü korelasyon göstermekte idi ($r=0,904$, $p<0,001$). Kontrol grubunda

da serum ile tükürük 17-OH P düzeyi güçlü korele idi ($r=0,938$, $p<0,001$). Kontrol grubunda, tükürük 17-OH P düzeyinin serumdaki karşılığı, serum 17-OH P = $0,18 + 0,08 \times$ Tükürük 17-OH P formülü ile belirlendi. KAH olgularının klinik takibinde, serum 17-OH P ≤ 10 ng/ml ise tedavi kontrolü yeterli olarak kabul edildi. Tükürük 17-OH P ölçümlerine ait ROC analizinde serum 17-OH P 10 ng/ml düzeyinin tükürükteki karşılığı 0,155 ng/ml olarak bulundu ($p<0,001$). Bu noktadaki tükürük 17-OH P'un sensitivitesi %87,5, spesifisitesi %86,4 idi.

Sonuç olarak 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazili olgularda, serum ve tükürük 17-OH P düzeylerin güçlü korelasyon göstermiş olması, tükürükte 17 OH P düzeyinin tedavi takibinde kullanılabileceğini göstermektedir. Tükürük düzeyinin serum düzeyi ile karşılaştırılabilmesi, geliştirilmiş olan bu formül aracılığı ile sağlanabilmektedir. Tükürük ölçümleri; sık tekrarlanabilen, kolay ve invazif olmayan bir yöntem olması bakımından bu olguların izleminde avantaj sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Tükürük 17 OH Progesteron, konjenital adrenal hiperplazi, 21 hidroksilaz eksikliği

ABSTRACT

Çakır M, Evaluation of salivary 17-hydroxyprogesterone in monitoring of the treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency

The most common cause of congenital adrenal hyperplasia (CAH) is 21-hydroxylase deficiency. These patients require glucocorticoid treatment to reduce the amount of circulating adrenal sex steroids and minimize the risk of adrenal insufficiency. The effectiveness of treatment is monitored by measurement of 17-OH P. This means that the invasive procedure needs to be done every 3-6 months.

Saliva which offers a noninvasive and stress-free alternative to plasma, is a widely accepted sample source for analyses of steroids. Obtainment of saliva is painless and more pleasant in serial sample collections than the use of intravenous cannules. Salivary 17-OH P also represents the free and physiologically active hormone. Therefore, its determination has been described as useful in the hormonal evaluation of patients with 21- hydroxylase deficiency. However, salivary hormone measurement presents some difficulties. Its concentrations are considerably low, resulting in the necessity of sensitive assays and technically trained laboratory personnel.

In this study, we compared 17-OH P levels obtained simultaneously in plasma and saliva in order to develop a system of monitoring steroid treatment in CAH patients using only saliva. Saliva and serum samples were collected simultaneously from 67 patients (123 samples) with CAH and 72 age and body mass index matched healthy controls from Hacettepe University Pediatric Endocrinology Department.

The serum and salivary 17-OH P levels in patient group were significantly higher than controls. There was an excellent correlation between serum and salivary 17-OH P in both groups. The strong positive correlation also existed in serial samples. In control group, salivary 17-OH P levels were equivalent to serum levels as using this formula: $\text{Plasma 17-OH P} = 0,18 + 0,08 \times \text{Salivary 17-OH P}$ In CAH patients, upper limit of 10 ng/ml for plasma 17-OH P was defined poor controlled. ROC analyses of salivary 17-OH P provided serum 17-OH P 10 ng/ml level equivalent to salivary level of 0,155 ng/ml ($p < 0.001$).

In conclusion, the current study demonstrates significantly positive correlation between serum ve saliva, salivary 17-OH P provides a useful alternative to

measurement of this hormone in serum for monitoring the treatment of CAH. Saliva, instead of serum sampling offers some advantages, such as painless and more pleasant in serial sample collections, easy to perform on an outpatient basis, measurement of bioactive free hormone.

Key words: salivary 17-OH progesterone, congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER ve TABLOLAR	x
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ	3
1.1. Adrenal steroid sentezi	3
2. 21 HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİ	6
2.1. 21-Hidroksilaz eksikliği klinik formları	8
2.1.1. Klasik tip-tuz kaybı ile giden form	8
2.1.2. Klasik tip-Basit virilizan form	10
2.1.3. Klasik olmayan (Geç başlangıçlı) tip	10
2.2. 21-Hidroksilaz eksikliğinde tanı	11
2.3. 21-Hidroksilaz eksikliğinde tedavi	12
2.3.1. Glukokortikoid tedavi	12
2.3.2. Mineralokortikoid tedavi	14
2.3.3. Düzeltici ameliyatlar-cinsiyet belirleme	15
2.3.4. Psikolojik tedavi	15
2.3.5. Tabloya eklenen gerçek puberte prekoksun tedavisi	16
2.3.6. Prenatal tedavi	16
2.3.7. Diğer tedavi yaklaşımları	16

2.4. Tedavi takibinde karşılaşılabilecek sorunlar	17
2.4.1. Boy kısalığı	17
2.4.2. Pubertal gelişim ve fertilité	18
2.4.3. Metabolik sorunlar	19
2.4.4. Adrenal rest hiperplazi ve/veya tümörleri	19
3. TÜKÜRÜKTE 17 OH PROGESTERON ÖLÇÜMÜ	21
3.1. Tükürük fizyolojisi	21
3.2. Tükürüğe hormon geçişi	22
3.3. Tükürükte hormon ölçümünün üstünlükleri ve sakıncaları	24
3.4. Tükürükte 17 OH P ölçümünün klinikte kullanımı	25
MATERYAL VE METOD	27
BULGULAR	31
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR	43
EK 1: VKI-Z skoru hesaplamada kullanılan sabit değerler	58
EK 2: Boy-SDS hesaplamada kullanılan sabit değerler	59

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropin uyarıcı hormon
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	Dihidroksiepiandrostenedion
DHEAS	Dihidroksiepiandrostenedion sülfat
DOC	Deoksikortikosteron
GHRH	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
HHA	Hipotalamohipofiz adrenal aks
Ig A	İmmunglobulin A
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
POR	Sitokrom P450 oksidoreduktaz
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standart deviasyon
SHBG	Sex hormone binding globulin
StAr	Steroidojenik akut regülatuvat protein
USG	Ultrasonografi
VKI	Vücut kitle indeksi
3 β -HSD	3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz
17-OH P	17 Hidroksi progesteron

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1: Adrenal kortekste steroidlerin sentez basamakları	4
Şekil 2: 21 Hidroksilaz eksikliğinde artan ve azalan steroidler	7
Şekil 3: Prader Evrelemesi	8
Şekil 4: KAH ve kontrol gruplarında serum 17-OH P Düzeyleri	32
Şekil 5: KAH ve kontrol grubunda tükürük 17-OH P Düzeyleri	33
Şekil 6: KAH grubunda gruplara göre serum 17-OH P düzeyleri	34
Şekil 7: KAH grubunda gruplara göre tükürük 17-OH P düzeyleri	34
Şekil 8: KAH'da serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri arasındaki korelasyon	35
Şekil 9: Kontrol grubunda serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri arasındaki korelasyon	36
Şekil 10: Serum 17-OH P açısından ≤ 10 ve > 10 ng/ml ayırt etmede tükürük 17-OH P düzeylerine ait ROC Eğrisi	38
Şekil 11: Kontrol grubunda tükürük ve serum 17-OH P düzeyleri arasındaki regresyon eğrisi grafiği	39

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1: Konjenital adrenal hiperplazide klinik ve laboratuvar bulgular	5
Tablo 2: 21-hidroksilaz eksikliğinde klinik formların özellikleri	11
Tablo 3: KAH ve kontrol grubunda demografik ve antropometrik ölçümler	31
Tablo 4: KAH ve kontrol gruplarının serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri	32
Tablo 5: Gruplara göre olguların serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri	33
Tablo 6: Gruplar içerisinde serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	35

GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), kolesterolden kortizol sentezi için gerekli enzimlerden birinin eksikliği sonucu gelişen otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır. En sık görülen formu 21 hidroksilaz eksikliğidir. Hiperandrojenizm, bu olgularda gelişen erişkin boy kısalığının önemli nedenidir. Tedavi, glukokortikoid ve mineralokortikoid hormonunu yerine koyarak adrenal androjen üretimini azaltmaya yöneliktir. Tedavi uyumu ve yeterliliğinin değerlendirilmesinde büyüme hızı ve kemik yaşı ile birlikte serum 17-OH P düzeyi kullanılmaktadır.

Tükürük, tükürük bezlerindeki asiner hücrelerde aktif bir enerji üreten süreçle üretilmektedir. Steroidler gibi lipide yüksek çözünür maddeler, lipidden zengin hücre membranındaki erilikleri sayesinde kolaylıkla asiner hücrelere, oradan da tükürüğe geçmektedir. Yapılan çalışmalarda, tükürük ile serum 17-OH P düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Ayrıca tükürükte hormon ölçümünün birçok avantajı mevcuttur. Stres başta kortizol olmak üzere birçok hormonun yükselmesine yol açar. Tükürükte hormon ölçümü; kan alma sırasındaki stresi ortadan kaldırmakta, ağrı ve korkuyu önlemektedir. Tükürükte hormon düzeyi, steroid hormonların biyolojik aktivitesini belirleyen serbest (proteine bağlı olmayan) kısmını yansıtmaktadır. Tükürük örneği, evde alınabilmekte, örnek alınması için eğitilmiş hemşire ya da doktor gerekmemektedir. Kolay, stresten uzak, invazif olmayan örnek toplanması, normal fizyolojinin incelenmesinin kolaylaştırılmakta, sağlıklı çocuklarda normal endokrin fonksiyon araştırmasına da imkan vermektedir. Buna karşın tükürük steroid düzeyleri, total plazma düzeyinin %1-10'u olan serbest plazma düzeyini yansıttığından, tükürük incelemesi daha büyük hacimde örnek ve daha duyarlı inceleme gerektirmektedir. Ağızdan hormon alımı, tükürüğün kanla veya plazma ile teması, hormon ölçümünü etkileyebilmekte, bazen çocuklarda tükürme eylemine karşı emosyonel uyumsuzluk gözlenebilmektedir.

Bu çalışmada 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda;

1. Serum ve tükürük 17-OH P düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek
2. Tükürük 17-OH P düzeyinin tedavi alan hastaların takibindeki değerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste kolesterolden kortizol sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin eksikliğine bağlı gelişen, otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalık grubudur. Sonuçta ortaya çıkan enzim eksikliği, kortizol üretimini azaltır, hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınımı uyarılır. Devamlı uyarı, adrenal kortekste hiperplaziye neden olur. Eksik enzim aşamasındaki öncül steroidler ve daha sonra da eksik enzim aktivitesinden bağımsız olarak sentezlenen diğer adrenal steroidler fazla üretilir. KAH'nin klinik ve laboratuvar bulgularının daha iyi anlaşılabilmesi için adrenal steroid sentezini gözden geçirmek yararlı olur.

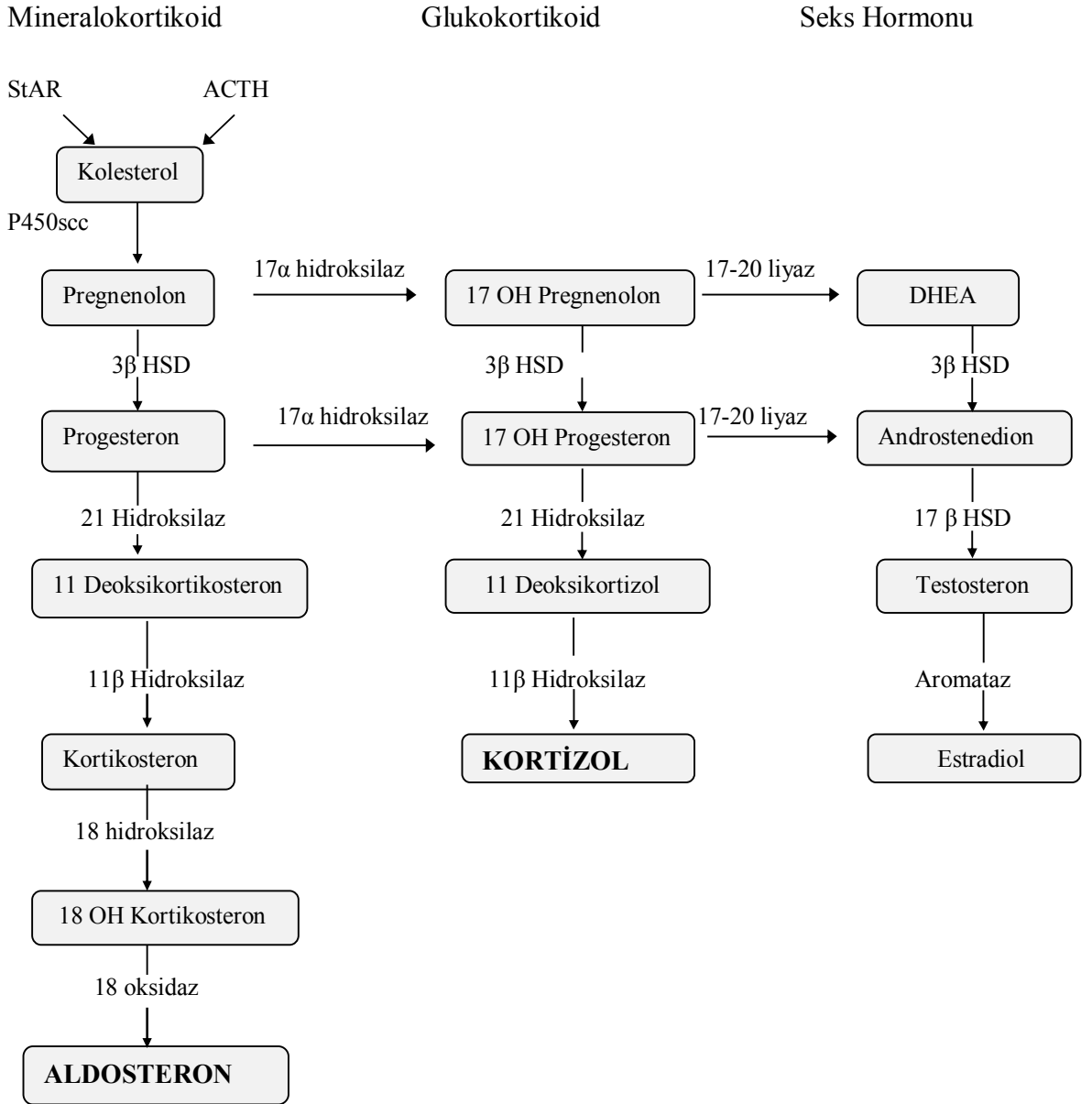
1.1 ADRENAL STERÖİD SENTEZİ

Adrenal bezden başlıca 3 tip hormon sentezlenir: Mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve seks steroidleri. Tüm bu hormonlar için ön madde kolestroidür. Kolestrolün 20-22 desmolaz (sitokrom P450_{sc}) enzimi ile pregnenolona dönüşümü steroid sentezinin ilk basamağıdır. Hız kısıtlayıcı basamak, serbest kolesterolden iç mitokondri zarına alınmasıdır. Steroidojenik akut regülatuar protein (StAr) ile kontrol edilir. Steroid sentezinde rol oynayan enzimlerin çoğu sitokrom p450 oksijenaz grubuna aittir. 17-hidroksilaz dışındaki enzimler, mineralokortikoid (aldosteron) sentezi için de gereklidir.

Kortizol sentezi, zona fasikulata tabakasında sırasıyla 17 α hidroksilasyon, 3 β hidroksisteroid dehidrogenasyon, 21 hidroksilasyon ve 11 β hidroksilasyon basamaklarından geçerek sentezlenir.

Mineralokortikoidlerin sentezi, zona glomerulosada yine birçok enzim basamağından geçerek oluşur. Pregnenolon, 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile progesterona dönüşür. Progesteronun sırasıyla; 21 hidroksilasyon, 11 β hidroksilasyon, 18 hidroksilasyon ile aldosteron sentezi gerçekleşir.

Seks steroidlerinin sentezi ise pregnenolonun 17α hidroksilaz ve $17,20$ liyaz enzimleri ile dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşümü ile başlar. DHEA, 3β hidroksisteroid dehidrogenaz (3β HSD) ile androstenediona, bu da 17β hidroksisteroid dehidrogenaz (17β HSD) enzimi ile testosterona dönüşür. Adrenal steroid sentezindeki basamaklar Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Adrenal kortekste steroidlerin sentez basamakları

Adrenal korteksten steroid salgılanması, hipofizer ACTH ve hipotalamik kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH), kontrolü altında gerçekleşmektedir.

Sentezlenen kortizol, negatif geri denetim ile ACTH ve CRH salgısını baskılamaktadır. Kortizol sentezinde rol oynayan enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu kortizol sentezi yapılamamaktadır. Böylece negatif geri denetim ortadan kalkmakta, ACTH'nın aşırı salgılanmasıyla hem öncül moleküller artmakta, hem de adrenal bez hiperplaziye uğramaktadır. Kusurlu enzim aktivitesine göre kortizol eksikliğinin yanısıra androjenler ve mineralokortikoidler de yetersiz ya da aşırı yapılır. Sonuçta KAH olguları, virilizan ya da yetersiz virilize, tuz kaybı olan veya olmayan veya hipertansiyon ile giden vakalar olarak karşımıza çıkabilir.

Konjenital adrenal hiperplazi, %90 sıklıkta 21-hidroksilaz enzim eksikliği sonucu oluşur. Bunu %5-8 sıklıkla 11 β -hidroksilaz eksikliği izler (1). Daha az sıklıkta ise 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 α -hidroksilaz, konjenital lipid adrenal hiperplazi ve yeni tanımlanan sitokrom P450 oksidoreduktaz (POR) eksikliğidir. Eksik olan enzime göre klinik bulgular değişkenlik gösterir (Tablo 1).

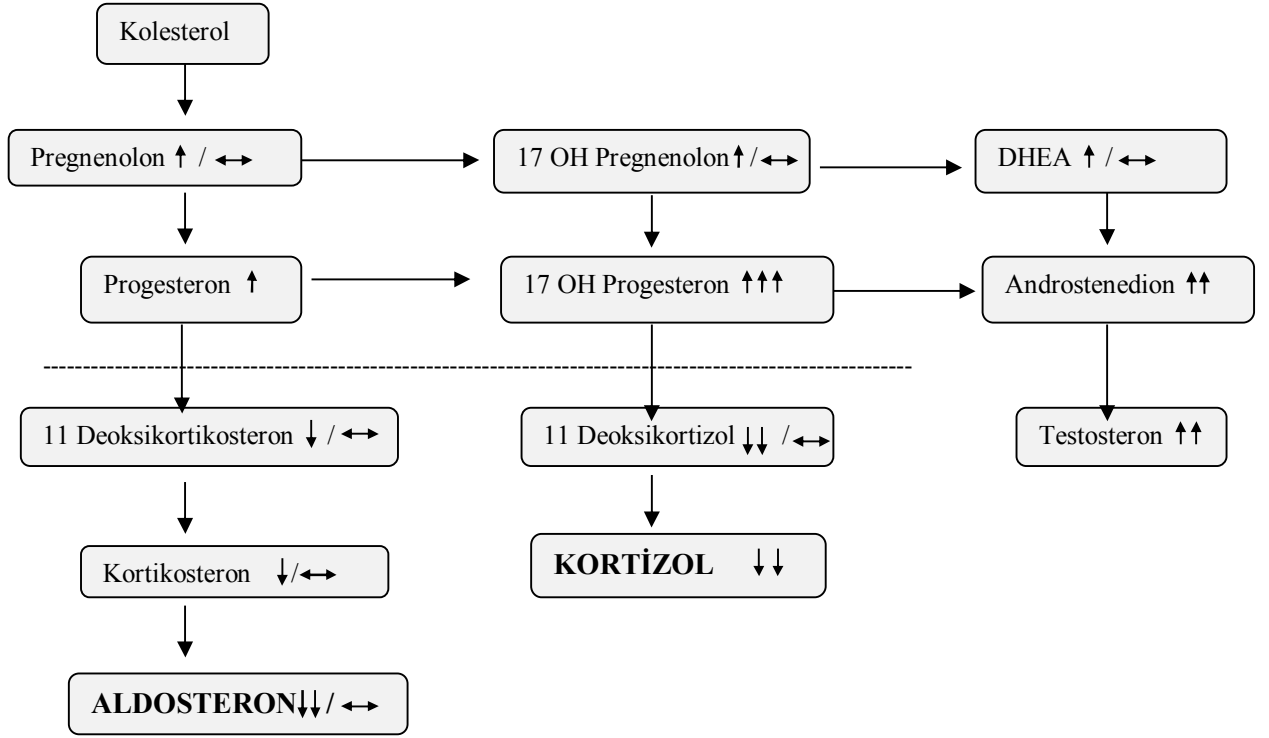
Tablo I: Konjenital adrenal hiperplazide klinik ve laboratuvar bulgular

Enzim Eksikliği	Klinik bulgular		Laboratuvar bulguları
	Kızlar	Erkekler	
21-hidroksilaz Klasik tip	Virilizasyon Tuz kaybı var/yok	Makrogenitalya Tuz kaybı var/yok	17-OH P $\uparrow\uparrow$ Renin, ACTH \uparrow Hiponatremi, hiperkalemi Adrenal androjenler \uparrow
21-hidroksilaz Geç başlangıçlı tip	Prematur adrenarş Adet düzensizliği Hirsütizm, akne	Prematur adrenarş	ACTH'ya artmış 17-OH P yanıtı
11 β -hidroksilaz	Virilizasyon Hipertansiyon	Makrogenitalya Hipertansiyon	11 deoksikortizol \uparrow Renin baskılanmış Adrenal androjenler \uparrow
17 α -hidroksilaz	Seksüel infantilizm Hipertansiyon	Yetersiz virilizasyon Hipertansiyon	ACTH \uparrow Renin \downarrow 17-OH P, DHEA \downarrow Androjen, östrojen $\downarrow\downarrow$
3 β -HSD	Virilizasyon Tuz kaybı	Yetersiz virilizasyon Tuz kaybı	ACTH ve renin \uparrow DHEA, DHEAS \uparrow Androstenedion \downarrow
Lipoid form	Seksüel infantilizm Tuz kaybı	Yetersiz virilizasyon Tuz kaybı	Tüm steroid hormonlar \downarrow ACTH ve renin \uparrow
POR eksikliği	Virilizasyon İskelet deformitesi	Yetersiz virilizasyon İskelet deformitesi	ACTH uyarısına azalmış kortizol yanıtı 17-OH P, progesteron \uparrow Androjen \downarrow

Enzim eksikliğinin derecesine göre belirtiler doğum öncesi ya da doğumdan ortaya çıkar ve klinik tablo hafif veya ağır olabilir. Adrenal androjenlerin ağır yapımı ile giden durumlarda, kızlarda doğumda virilizasyon ve her iki cinste doğumdan sonra erken puberte görülür. Enzim kusurunun adrenal ve gonadları tuttuğu durumlarda ise, androjen eksikliği nedeniyle erkeklerde doğumda yetersiz virilizasyon ve her iki cinste puberte gelişiminde yetersizlik görülür. Olguların çoğunda enzim eksikliği tam değildir. Yaşam için yeterli miktarda kortizol yapılabilir, ancak stres durumlarında kortizol yetersizliği gelişebilir.

2. 21-HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİ

Konjenital adrenal hiperplazi olgularının yaklaşık %90'ı 21-hidroksilaz enzim eksikliği sonucu gelişir (1). 21-hidroksilaz enzimi, progesteronun deoksikortikosterona (DOC), 17-hidroksiprogesteronun (17-OH P) 11 deoksikortizole dönüşümünü sağlar. 6. kromozomun kısa kolunda (6p21.3) CYP21 geninde otozomal resesif kalıtımla geçen mutasyon sonucu gelişir. Genotip ile fenotip arasında korelasyon mevcuttur (2). Klinik bulguları, etkilenen enzimatik basamak ve enzim eksikliğinin derecesi belirler. Enzim eksikliğinin derecesine göre ciddi tuz kaybı ve ağır virilizasyondan klinik bulgu göstermeyen formlara kadar geniş klinik seyri vardır. Şekil 2'de 21-hidroksilaz eksikliğinde, steroid sentezinde artan/azalan steroidler gösterilmiştir.



Şekil 2: 21-hidroksilaz eksikliğinde artan ve azalan steroidler

21-hidroksilaz enzim eksikliği, klinik olarak klasik ve klasik olmayan (geç başlangıçlı) KAH olarak sınıflandırılır. Klasik KAH, yenidoğan ve erken sütçocukluğu döneminde bulgu verir. Mevcut aldosteron eksikliğinin derecesine göre, tuz kaybettiren ve tuz kaybettirmeyen (basit virilizan) tip olarak ayrılır. Olguların yaklaşık %75'i tuz kaybettiren formdur. Hacettepe Üniversitesi'nde izlenen 273 KAH'li olgunun %57'sinin basit virilizan tip, %35'inin ise tuz kaybettiren tip olarak değerlendirilmesi, tuz kaybettiren olguların çoğunlukla tanı konamadan yenidoğan döneminde kaybedildiğini düşündürmektedir (3). Geç başlangıçlı (klasik olmayan) KAH ise daha geç dönemde; prematur adrenarş, hirsütizm, adet düzensizliği ile bulgu verir. Hastalığın ciddi formları yaklaşık 1/10000-1/15000 görülürken, klasik olmayan formu beyaz ırkta 1/1000 oranında görülür. İnsidans bölgesel ve etnik farklılıklardan dolayı değişkenlik göstermektedir (4-8).

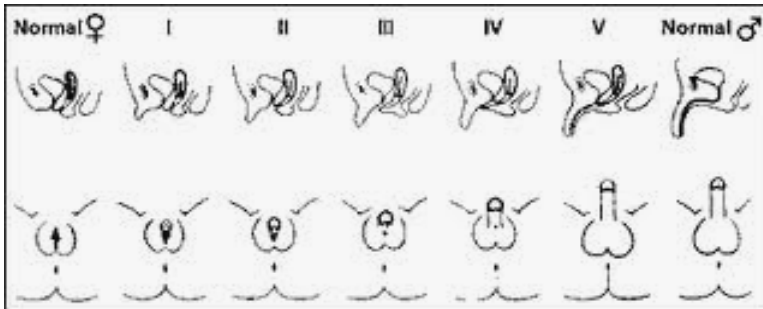
Erken tanı, hayat kurtarıcı olduğundan günümüzde birçok ülkede yenidoğan tarama programına alınmıştır (9). Taramada, doğumdan sonra 3-5. günlerde filtre kağıdına alınmış kan örneklerinde 17-OH P düzeyi bakılmakta, 17-OH P düzeyi term bebeklerde 30 ng/ml, prematur bebeklerde 90 ng/ml'in üzeri yüksek kabul edilip,

ayrıntılı inceleme için geri çağrılmaktadır. Bu tarama programı, prematur veya hasta bebeklerde yanlış pozitif sonuç verebildiğinden (10,11), gestasyonel yaş ve kiloya göre referans eğrileri belirlenmiştir (12,13). Akciğer maturasyonunu sağlamak için antenatal steroid kullanımı da 17-OHP düzeyini düşürerek yanlış negatif sonuca neden olabilmektedir (14).

2.1 21-HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ KLİNİK FORMLARI

2.1.1. Klasik tip-tuz kaybı ile giden form:

21-hidroksilaz enzim aktivitesinin tamamen kaybı sonucu kortizol ve aldosteron eksikliği ve androjen üretiminde artış ile karakterizedir. Kortizol eksikliği, etkilerini intrauterin yaşamdan itibaren göstermektedir. Fötal kortizol eksikliği sonucu ACTH uyarısı ile adrenal bezde hiperplazi meydana gelir. Artmış androjenler sonucu gebeliğin 7. haftasından itibaren dış genitalya virilize olur ve kuşkulu genital yapıyla sonuçlanır. Bu durum, etkinin başlama zamanı ve şiddetine göre; basit kliteromegaliden, gonadların palpe edilemediği erkek görünümüne kadar değişen geniş bir spektrumdur. Olguların çoğunda klitoriste büyüme, labioskrotal kıvrımlarda füzyon mevcuttur. Bu olgularda ayrı bir vajen ve üretral kanal bulunmaz, ikisinin ortak açıldığı tek bir ürogenital sinus mevcuttur. İç genital organlar ise androjen artışından etkilenmez, overler, fallopian tüpler ve uterus normal gelişir. Virilizasyon derecesi Prader evrelemesine göre belirlenir (Şekil 3) Erkek bebekte hafif penis büyüklüğü olabilir. ACTH artışına bağlı her iki cinste de hiperpigmentasyon gelişir.



Şekil 3: Prader evrelemesi:

Prader I: Kliteromegali

Prader II: Kliteromegali ve posterior labial füzyon

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

Prader IV: Fallus görünümünde klitoris ve tabanında ürogenital sinus

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

Enzim fonksiyonundaki kaybın derecesine göre aldosteron salınımı azalır, mineralokortikoid eksikliği bulguları gelişir. Böbrek tübül hücrelerinden sodyum geri emilimi azalır. Renal sodyum kaybı sonucu hiponatremi, hipovolemi ve renin yüksekliği görülür. Potasyum atılmadığından hiperkalemi gelişir. Metabolik asidoz ve bazı olgularda hipoglisemi görülür. Kortizol eksikliği, kardiak kontraktilite ve debide azalma, damarların katekolaminlere yanıtında azalma sonucu hipotansiyona, glomeruler filtrasyon hızında azalmaya, glukoneogenezin azalması ile hipoglisemiye neden olmaktadır (15-17).

Endojen glukokortikoidler, adrenal medulla gelişimi ve işlevi için de gereklidir. Kortizol eksikliğinde adrenal medulla gelişimi bozulur ve özellikle epinefrin olmak üzere katekolamin eksikliği ortaya çıkar (18). Özellikle tuz kaybıyla giden vakalarda adrenal kriz gelişiminde etken olabileceği bildirilmiştir (18). Plazma epinefrin ve metanefrin düzeyi ve idrar epinefrin atılımı sağlıklı olgulara göre %40-80 daha düşük bulunmuş, bilateral adrenalectomi yapılan 3 olguda, adrenal medullanın yetersiz geliştiği, hücrelerde çok sayıda vezikül bulunduğu gösterilmiştir (19). Özellikle araya giren stres durumunda gözlenen hipoglisemide epinefrin eksikliği önemli rol oynamaktadır. Egzersize epinefrin cevabı da oldukça düşük bulunmuştur (20). Stress dozunda kullanılan hidrokortizonun bu yanıtı düzeltmediği gösterilmiştir (21). Hem kortizol hem epinefrin eksikliği, uzamış açlık ve hastalık dönemindeki hipoglisemi riskine neden olmaktadır (22,23).

Bulgular genellikle doğumdan sonraki ilk iki haftada belirgin hale gelir. Yenidoğan döneminde adrenal kriz belirti ve bulguları; beslenme güçlüğü, letarji, kusma, ishal, zayıf ağlama, dehidratasyon, kilo kaybıdır. Bu durum enfeksiyon, sepsis, gastrointestinal problemlerle karışabilmektedir. Tanı almazsa hiponatremik dehidratasyon, hiperkalemi, hipoglisemi, metabolik asidoz ve hipovolemik şok ile kaybedilmektedir. Olguların bir kısmında tuz kaybı kompanse edilebilmekte, bazal koşullarda serum sodyum ve potasyum düzeyleri normal, plazma renin aktivitesi ile artmış bulunmaktadır (23). Büyüme ile birlikte bazı olgularda muhtemelen renal sodyum tutulumunun artmasına bağlı olarak sodyum dengesi düzeltilmektedir (24).

2.1.2. Klasik Tip-Basit virilizan form:

Basit virilizan form, tüm olguların %25'ini oluşturur. Aldosteron eksikliği olmaksızın kortizol eksikliği ve androjen fazlalığına bağlı belirtiler ön plandadır. Kızlarda intrauterin dönemde başlayan aşırı androjene maruz kalma nedeniyle dış genital yapıda virilizasyon gelişir. Virilizasyon, hafif bir kliteromegaliden, klitorisin aşırı büyüyerek penis görünümünü alması, üretra ve vajinanın tek bir ürogenital sinüs şeklinde klitorise açılması, labiumların tam birleşerek scrotum görüntüsünü almasına kadar değişebilir. Ağır virilizasyon gösteren kız olgular, aileleri tarafından erkek kabul edilip, geç yaşta testislerin inmemesi, hipospadias veya pubik kıllanma şikayetleri ile getirilebilirler.

Her iki cinsiyette de hiperpigmentasyon, erken pubik ve aksiler kıllanma, akne, seste kalınlaşma, kas gelişiminde hızlanma, hızlı boy uzaması gibi androjen fazlalığı bulguları gözlenir. Başlangıçta yaşitlarına göre boyları uzun olmasına rağmen kemik yaşının hızlı ilerlemesi ile epifiz hatları erken kapanır, erişkin boyları kısa kalır. Kemik yaşındaki ilerlemenin, artan adrenal androjenlerin aromatisasyonla östrojene dönüşmesi sonucu geliştiği düşünülmektedir (25,26). Tedaviye geç başlandığında, bir süre sonra androjen düzeylerinin azalmasıyla hipotalamo-hipofizer sistemin uyarılması sonucu gerçek erken puberte başlayabilir. Kızlarda artan androjenlerin etkisiyle gonadotropinler baskılandığından iç genital yapı normal olmasına karşın meme gelişimi ve menstruasyon olmaz. Tedaviye uyumu iyi olmayan kızlarda; hirsütizm, adet düzensizliği ve sekonder amenore sık görülür.

Erkek olgular sıklıkla doğumda normal dış genitelyaya sahiptir, nadiren fallusta büyüme olur. Yenidoğan döneminde gözden kaçarsa, genellikle 3-7 yaş arasında izoseksüel periferik puberte prekoks belirtileri (pubik kıllanma, makropenis, kemik yaşında ilerleme) ile getirilirler (27).

2.1.3. Klasik olmayan (Geç başlangıçlı) tip:

21-hidroksilaz enziminde kısmi eksiklik mevcuttur. Doğumda androjen artışı olmadığı için dış genital gelişimi normaldir. Süt çocukluğundan erişkinliğe kadar herhangi bir zamanda androjen fazlalığı bulguları ile tanı alır. Her iki cinsinde de hızlı büyüme ve kemik yaşı ilerliği, prematur adrenarş, ileride kısa erişkin boyu ve

infertilite görülür. Kızlarda hafif klitoral büyüme, akne, hirsütizm, temporal saç dökülmesi, menstruel düzensizlik, erkeklerde; akne, testis büyüklüğü ile orantılı olmayan penis büyüklüğü görülür (28-31). Olguların bir kısmı, klinik bulgular belirgin olmadığı için tanı almayabilir veya aile taramalarında ortaya çıkabilir.

Tablo II: 21-hidroksilaz eksikliğinde klinik formların özellikleri

Klinik ve lab bulguları	Klasik- tuz kaybettiren	Klasik- basit virilizan	Geç başlangıçlı
Sıklık	1/14.000-1/20.000	1/50.000	1/100-1/1000
Tanı yaşı	İlk 1 ay	İlk 2 yıl	Çocukluk-erişkin dönem
Genital muayene	Erkek: Normal ya da makropenis Kız: Kuşkulu genitalya	Erkek: Normal Kız: Kuşkulu genitalya	Erkek: Normal Kız: Kliteromegali/normal
Enzim aktivitesi (%)	0	1-2	20-50
Renin	Artmış	Normal ya da hafif yüksek	Normal
Aldosteron	Düşük	Normal	Normal
Kortizol	Düşük	Düşük	Normal
Kan biyokimyası	Hipoglisemi Hiponatremi Hiperpotasemi	Hipoglisemi	Normal
17-OH progesteron (ng/dl)	> 20.000	> 10.000-20.000	1500-10.000 (ACTH uyarısı ile yükselir)
Tedavi	Glukokortikoid+ Mineralokortikoid	Glukokortikoid	Glukokortikoid
Mutasyon	Delesyon ya da konversiyon	Nokta mutasyon	Birleşik heterozigot

2.2 21-HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNDE TANI

Laboratuar tanısında, karakteristik bulgu serum 17-OH P düzeyinin yüksekliğidir. Klasik tipte, bazal 17-OH P düzeyleri belirgin yüksek olup, çoğu olguda 3500 ng/dl'nin üzerindedir (8,22). Basit virilizan formda ise 17-OH P düzeyleri tuz kaybı formuna göre daha düşüktür (32). ACTH, kortizol, testosteron, androstenedion, DHEASO₄ da yol göstericidir. 161 olguluk klasik olmayan KAH serisinde androstenedion düzeyinin, diğerlerine göre daha sık artış gösterdiği saptanmıştır (33). Androstenedionun periferik dönüşümü ile testosteron düzeyi de artar. DHEASO₄, hafif ya da orta derecede artmıştır. İdrarda 17-OH P'un ana metaboliti olan pregnantriol atılımı ve dolaşımdaki androjenlerden oluşan 17-

ketosteroidlerin atılımı artmıştır. Tuz kaybında; hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz, anormal yüksek idrar sodyumu mevcuttur. Serum aldosteron düzeyi düşük, plazma renin aktivitesi yüksektir.

Çocukluk döneminde, geç başlangıçlı formun belirlenebilmesi için, bazal serum 17-OH P'un 2 ng/ml'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmekte, kesin tanı için ACTH uyarı testi yapılması gerekmektedir. Serum 17-OH P düzeyi, 21-hidroksilaz eksikliği yanı sıra 11 β hidroksilaz ve 3 β HSD eksikliğinde artabileceğinden ACTH uyarısı sonrası tüm adrenal korteks hormonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. ACTH uyarı testinde, intravenöz 0,25 mg sentetik ACTH verildikten sonra uyarılmış 17-OH P, kortizol ve androstenedion yanıtları değerlendirilir. ACTH ile uyarılmış 17-OH P'un 40 ng/ml'nin üzerinde olması klasik KAH tanısını koydurur. 12-40 ng/ml arasındaki değerlerde geç başlangıçlı KAH, 6-12 ng/ml ise heterozigot 21-OH enzim taşıyıcılığını düşündürür (27,29).

2.3 21-HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNDE TEDAVİ

2.3.1. Glukokortikoid tedavi:

Tedavinin amacı, eksik olan steroidi yerine koymak, adrenal androjen fazla üretimini baskılamak, virilizasyonun ilerlemesini engellemek, normal büyüme ve pubertal gelişmeyi ve fertilitiyi sağlamaktır. Bu tedavi, hipofizden ACTH, adrenal seks steroidlerinin aşırı salgılanmasını baskılayacak düzeyde olmalı ve glukokortikoid tedavinin getireceği yan etkileri en düşük düzeyde tutmayı amaçlamalıdır. Tedavide diğer steroidler (deksametazon, prednisolon) ile karşılaştırıldığında; hidrokortizon, yan etkilerinin (özellikle büyümeyi olumsuz etkilemesi) daha az olması nedeniyle tercih edilmektedir (34). Sağlıklı çocuklarda günlük kortizol salınımı yenidoğanlarda 7-9 mg/m²/gün, çocuk ve adolesanlarda 6-7 mg/m²/gün olarak tahmin edilmektedir (35-37).

Hidrokortizon, oral olarak 12-15 mg/m²/gün dozunda üç bölünmüş doz olarak verilir. Büyümeyi etkilemeyecek, mümkün olduğunda düşük ve etkin dozda kullanımı amaçlanmalıdır. 18 mg/m²/gün dozu aşıldığında büyümeyi baskılayıcı etki başlamaktadır. Ancak zaman zaman kontrolü sağlamak için doz yükseltip azaltılabilmektedir. Fizyolojik diurnal varyasyonu taklit etmek için en yüksek doz

HHA aksın aktif olduğu 04:00-16:00 arasında verilmelidir. Doz ayarlamasında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeylerinin ölçümü de faydalıdır. Yenidoğan döneminde, yüksek ACTH düzeylerinin baskılanması ve yeterli düzeyde kontrol sağlanması için fizyolojik dozun üzerinde hidrokortizon kullanımı gerekebilir. Epifizleri kapanmış olgularda, hidrokortizon yerine tedaviye uyum açısından deksametazon ya da prednisolon kullanılabilir. Deksametazon yatmadan önce tek doz 0,25-0,50 mg verilmektedir (38,39).

Adrenal kriz döneminde, hidrokortizon 100 mg intravenöz infuzyon veya intramuskuler olarak verilmeli, sonrasında idame steroid tedavisinin iki katı dozda, kriz tamamen atlatılıncaya kadar devam edilmelidir. Hasta bu tablodan çıkar çıkmaz steroid dozu hızla idame doza geçilmelidir.

Günlük steroid gereksinimi, klinik bulgulara, biyokimyasal değerlere ve antropometrik verilere göre belirlenir. Tedaviye cevap, serum 17-OH P, androstenedion ve testosteron düzeyleri ile izlenir. Ayrıca büyüme hızı ve kemik yaşı takibi gereklidir. Tedavi etkinliğini değerlendirmede, serum 17-OH P düzeyi en önemli parametredir. Serum 17-OH P düzeyinin 10 ng/ml'nin altında tutulması hedeflenir. Androstenedion, ACTH, kız ve prepubertal erkeklerde testosteron da yol göstericidir. 17-OH P, diurnal ritmi olan ve stres faktörlerinden çok etkilenen bir parametre olması nedeniyle takipte adrenal androjenlere de bakılması, androstenedion ve DHEAS düzeylerinin baskılanmış değerlerinin de yeterli kontrol ölçütü olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (22,40).

Hastalık, travma, ameliyat gibi stres durumlarında hidrokortizon dozunun artırılması gerekir. Emosyonel stres ya da egzersiz öncesinde ise doz artımı önerilmemektedir. Ateşli hastalıklarda oral hidrokortizon dozu 3 katına kadar artırılabilir, tolere edemeyen olgularda intramuskuler uygulanabilir. Cerrahi girişimlerde, 100 mg/m²/gün hidrokortizon bölünmüş dozda verilir. Mineralokortikoid dozu değiştirilmez. Ertesi günden başlayarak hidrokortizon dozunda günde %25 azaltma yapılır ve 4-5 günde fizyolojik doza inilir. Klasik olmayan KAH'da streste tedavi dozunun değiştirilmesi gerekmemektedir (41).

2.3.2. Mineralokortikoid tedavi:

Tuz kaybettiren formda, hidrokortizona ilave olarak tedaviye mineralokortikoid (fludrokortizon) (0,1-0,2 mg/gün) ve oral tuz (1-2 gr/gün) eklenmesi gereklidir. Yenidoğan döneminde fizyolojik mineralokortikoid direnci olduğundan daha yüksek doz fludrokortizon (150 µg/m²/gün) gerekmektedir (42). İlk 2 yılda 100 µg/m²/gün yeterli gelmekte, sonraki dönemde ihtiyaç giderek azalmaktadır. Süt çocukluğu döneminde, anne sütü veya formulada tuz içeriği düşük olması ve böbrek tübüllerinin sodyumu tutması daha az olduğundan, ilave tuza gereksinim duyulur. Ek gıdalara başladıktan sonra besinlerle yeterli tuz alımı sağlandığında, bu desteğe gerek kalmamaktadır. Sıcak havalarda ve yorucu egzersizlerde tuz ihtiyacı artabileceğinden tedaviye eklemek gerekebilmektedir.

Mineralokortikoid cevabını değerlendirmede, serum sodyum ve potasyum ile birlikte plazma renin aktivitesi ölçülür. Mineralokortikoid ihtiyacı, zaman içinde değişebileceğinden aralıklı olarak kontrol edilmelidir. Hipertansiyon, hipernatremi, hipopotasemi, taşikardi ve plazma renin aktivitesinin baskılanmış olması mineralokortikoid dozunun fazla olduğunu göstermektedir (43). Yetersiz mineralokortikoid dozu ise glukortikoid ihtiyacında artışa neden olmakta, bu da büyümeyi etkilemektedir (43,44). Yetersiz mineralokortikoid dozu, aynı zamanda adrenal androjen üretiminde artışa neden olmaktadır. Kronik volem düşüklüğü sonucu renin ve anjiotensin II yükselmekte; anjiotensin II, vazopressin ve ACTH'yı uyularak adrenal androjen sentezi artmaktadır (45).

Fludrokortizon ihtiyacı, sıklıkla erken süt çocukluğu döneminden sonra (6-12. ayda) azalır. Mineralokortikoid tedavi basit virilizan tipte de önerilmektedir. Basit virilizan tipte 17-OH P ve diğer steroid öncüllerinin yüksekliğine bağlı renin düzeyi yükselebilir, bu olgularda düşük doz fludrokortizon eklemenin hidrokortizon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (46). Aldosteron salınımının bozuk olduğu ve fludrokortizon tedavisinin büyüme üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (47,48).

2.3.3. Düzeltici ameliyatlar-cinsiyet belirleme:

Cinsiyet belirleme kararını aile, pediatrik endokrinolog, pediatrik cerrah ve çocuk ruh sağlığı hekimi birlikte vermelidir. Cerrahi tedavinin hedefleri, cinsiyet ile uyumlu dış genital görünüm, inkontinans ve enfeksiyonlar ile komplike olmayan ve obstruksiyon yapmadan idrar boşaltımını sağlayabilen üretra ve erişkin seksüel ve üreme sağlığının sağlanmasıdır (49). Genel olarak cinsiyet kararı, cinsel kimliği gelişmemiş erken dönemde tanı alan olgularda gonadal seks esas alınarak verilmelidir. 21-hidroksilaz eksikliği olan 46,XX olguların, normal dışı iç genitalyaya sahip olması ve potansiyel fertiliteleri nedeniyle dışı olarak yetiştirilmeleri uygundur. Ancak tamamen virilize olmuş 46,XX olgular, geç tanı aldığı için cinsel kimlik gelişimi erkek yönünde ise erkek olarak büyütülmesine karar verilebilir. Bu olgularda puberte döneminde feminizasyon gelişmemesi için uterus ve overlerin çıkarılması ve seks steroidi replasman tedavisi uygulanması gerekmektedir.

Kız olgularda, dış genital organda düzeltici kliteroplasti ve vajinoplasti operasyonları gereklidir. Genellikle 1 yaş ve adolesan dönem arasında cerrahi uygulanması önerilmez. Kliteroplasti ve düzeltici ameliyatların süt çocukluğu döneminde (2-6 aylık)cerrahi tekniğin daha kolay uygulanabilmesi ve psikolojik travma olasılığının düşük olması nedeniyle önerilmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda erken infant döneminde östrojenin dokuya olumlu etkileri ve idrar yolu, periton ve fallop tüpleri arasındaki bağlantılarda gelişebilecek potansiyel komplikasyonlar nedeniyle cerrahi düzeltmenin puberte dönemine ertelenmesi önerilmektedir (50).Vajinal dilatasyon gibi girişimler içinde ergenlik dönemi beklenmelidir. Vajinal onarımlar ise olgunun psikolojik olarak uygun olduğu ve cinsel aktivitenin başlayacağı zamanlarda yapılmalıdır.

2.3.4. Psikolojik Tedavi:

Kız olgularda, özellikle prenatal dönemde başlayan androjen fazlalığı sonucu, beyin de artan androjenlerin etkisiyle virilize olmaktadır. Bu olguların daha erkeksi tavırlar sergilediği, yarışmalı erkek çocuk oyunlarından hoşlandığı, adolesan dönemde daha agresif oldukları gösterilmiştir (51-55). Ancak genital virilizasyon derecesi ile cinsel kimlik problemleri ilişkili bulunmamıştır. Bu tip sorunlarda,

olguların psikolojik olarak değerlendirilmeleri ve geç tanı alan olgularda bu değerlendirmeye göre cinsiyet seçimi önem kazanmaktadır. Genel olarak KAH'lı olguların tüm virilizasyona rağmen dişi cinsiyetten memnun oldukları gösterilmiştir (56,57).

2.3.5. Tabloya eklenen gerçek puberte prekoksun tedavisi:

Kronik androjen fazlalığı hipotalamohipofiz gonad aksını erken olarak olgunlaştırabilmektedir. Yeterli tedavi ile androjen düzeylerinin aniden azalması hipotalamik aktivasyon sonucu hipofizden gonadotropin salgılanmasını tetiklemekte, gerçek puberte prekoks tablosu eklenebilmektedir (29,58). Erkek olgularda kemik yaşının 12 yaş-12 yaş 6 ay olması ile santral puberte prekoks arasında bağlantı saptanmış, kızlarda ise kemik yaşı ile puberte arasında bağlantı bildirilmemiştir (59). Bu olgularda tedaviye gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoglarının eklenmesi gerekmektedir.

2.3.6. Prenatal tedavi:

Önceden KAH'lı çocukları öyküsü nedeniyle heterozigot taşıyıcılık saptanan gebelerde, fetal HHA'nı baskılamak ve etkilenmiş dişi fetusta kuşkulu genitalya gelişimini önlemek amacı ile anneye deksametazon tedavisi verilmesidir. Deksametazon tercih edilmesinin nedeni, plasental 11 β -HSD2 ile inaktive olmadan fetusa geçerek fetal steroid sentezini baskılamasıdır. Fetusta virilizasyon gebeliğin 6-8. haftalarında başlar (60). Tedaviye gebeliğin 6-7. haftasından itibaren 20 μ g/kg/gün dozda başlanır, daha geç başlanan tedavilerde virilizasyon tam olarak önlenememektedir. 9-11. haftalar arasına koryonik villus örnekleme ile veya 2. trimesterde (15-18. hafta) amniosentez yapılarak fetusun cinsiyeti ve hasta olup olmadığına bakılır. Erkek cinsiyette ya da hasta olmayan dişilerde deksametazon tedavisi kesilir. Hasta dişilerde doğuma kadar devam edilir.

2.3.7. Diğer tedavi yaklaşımları:

Antiandrojen tedavi (flutamid) ve aromataz inhibitörleri (testolacton); kemik yaşının ilerlemesini ve virilizasyon artışını azaltmak, steroid dozunu azaltmak için verilmiştir. Bir çalışmada 2 yıllık flutamid ve testolacton tedavisi sonucunda,

hidrokortizon düşük dozda (ortalama 8,3 mg/m²/gün) verildiğinden normal büyüme ve kemik maturasyonunun sağlandığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışma, izlem süresi kısa olduğundan final boy konusunda fikir vermemektedir (61).

Kötü kontrollü olgularda, sirkadien ritme uygun hidrokortizon infuzyonu denenmiş, adrenal hormon düzeyinde azalma sağlanmıştır (62,63). Hidrokortizonun modifiye salınımlı oral formu, fizyolojik kortizol salınımını taklit etmek için geliştirilmiştir(64).

Bilateral adrenalectomi, kötü kontrollü, ağır seyirli, virilizasyonun engellenemediği sınırlı sayıdaki olguda denenmiştir (65-67). Laparoskopik adrenalectomi yapılan 18 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada operasyon sonrası 5 olguda adrenal kriz, 2 olguda hastalık döneminde hipoglisemi atağı bildirilmiştir (68). Bu olgularda ektopik adrenal doku gelişimi ve hiperpigmentasyonu engellemek için hidrokortizon 11 mg/m²/gün dozu yeterli olmakta, tedaviye fludrokortizon da eklenmesi gerekmektedir. Adrenalectomi yapılan olgularda adrenal medullanın da çıkarılması sonucu stres sırasında epinefrin eksikliği hipoglisemiye duyarlı hale getirmekte, bu dönemde steroid dozu iyi düzenlenemezse, adrenal kriz riskini artırmaktadır (69).

2.5 TEDAVİ TAKİBİNDE KARŞILAŞILABİLECEK SORUNLAR:

2.5.1. Boy kısalığı:

KAH'da boy gelişimini etkileyen iki faktör vardır; tedavide kullanılan steroidlerin yüksek dozda verilmesi ve yetersiz tedavi sonucu yükselen androjenlerin epifizlere olan etkileridir (69,70). Tedavide, steroid dozunun büyüme baskılayacak ölçüde yüksek ya da androjen yüksekliğine neden olacak kadar düşük olmasından kaçınılmalıdır. Yeterli androjen baskılanmasını sağlayacak minimal steroid dozu hedeflenmelidir (34,71). Kemik yaşını hızlı ilerletmeden yaşına uygun büyüme hızının elde edilmesi, tedavinin ana amaçlarından biridir (72). Tuz desteğinin yeterli düzeyde olması da büyüme baskılayıcıdır (73-76).

Steroid tedavisinin uzun süreli ve yüksek doz kullanılması, büyüme hormonunun hem salınımını hem de etkisini bozmaktadır. Glukokortikoidler, ghrelin

reseptörünü inhibe ederek, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını azaltır, hipotalamik etki ile somatostatin salgısını ve etkisini artırır (77,78). Glukokortikoidlerin epifiz-metafiz arasında yer alan büyüme plağı üzerine de etkileri mevcuttur. Büyüme plağında büyüme hormon reseptör ekspresyonunu, büyüme hormonu aracılı IGF-1 yapımını ve reseptörlere bağlanmasını engelleyerek büyüme geriliği yapmaktadır (79).

Androjen fazlalığı, kemik maturasyonunda hızlanma ve epifizlerde erken kapanmaya neden olarak erişkin boyunda azalmaya yol açar. Androjenler direkt etkiden ziyade östrojene aromatize olarak indirekt yolla büyüme plağına etki etmektedir (25,26). Retrospektif çalışmalarda, final boyun adrenal androjen düzeyinden bağımsız olduğu, hem yüksek androjen hem de yüksek kortizol düzeyinin boy kısalığına yol açtığı gösterilmiştir. Literatürdeki 18 çalışmanın metaanalizinde, final boyun hedef boya göre 1,4 standart deviasyon (SD) (10 cm) altında, boy kaybının en az 0,8 SD olduğu bildirilmiştir (80). Boy kazanımını artırmak için GnRH agonistleri ve büyüme hormonu tedavisi verilmiş, bu tedavilerin final boya olumlu etki sağladığı saptanmıştır (81-85).

Final boy, genetiğin yanısıra tedavinin iyi monitorizasyonu ile ilgilidir. Final boyun özellikle hayatın ilk iki yılı ve puberte dönemindeki tedaviden etkilendiği gösterilmiştir (86-88). Boy uzaması açısından yakından takip edilmeli, en geç yılda 1 el bilek grafisi çekilmelidir.

2.5.2. Pubertal gelişim ve fertilitte:

Kız olgularda menarş genellikle gecikir. Bunun nedeni yetersiz glukokortikoid tedaviden kaynaklanan androjen yüksekliğinin anovulatuvar sıkluslara yol açmasıdır (89,90). Hiperinsülinemi ve androjen fazlalığı, polikistik over gelişiminde rol oynamaktadır. Artmış androjen, aromatisasyon ile östrojene dönüşmekte, östrojen ise hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonu uyararak hipofizden LH salınımını artırmaktadır. Ovarian hiperandrojenizm, bu olgularda en önemli infertilite nedenlerinden birisidir.

Erkek olgularda ise, adrenal kaynaklı testosteron; LH salgısının baskılanmasına, testisten testosteron salgılanmamasına (hipogonadotropik

hipogonadizm) ve spermatogenezin bozulmasına neden olur. Steroid dozunun fazla gelmesine bağlı gelişen hipogonadizm de bu duruma yol açmaktadır (91). Mutasyonun ciddiyetine göre fertilité oranı değişebilmektedir (89). Çalışmalar, klasik tuz kaybettiren formlarda fertilité yüzdesinin %7-60, basit virilizanlarda %60-80 arasında değiştiğini göstermektedir (93-95).

2.5.3. Metabolik Sorunlar:

Obezite: KAH tedavisinde obezite en sık karşılaşılan sorunlardandır. Obezite gelişiminde, glukokortikoid tedavinin rol oynadığı görülmüştür (96,97). Obezite ile cinsiyet ve KAH tipi (tuz kaybettiren-basit virilizan) arasında bağlantı bulunmamıştır. Steroid tedavi dozu ile vücut kitle indeksi (VKİ) pozitif korele bulunmuş, ebeveyni obez olan olgularda obezite daha sık saptanmıştır. Obezitenin ortalama 2,5-5,5 yaş arasında görülmeye başlandığı bildirilmiştir (98). Dislipidemi ise çoğu olguda saptanmamaktadır. Obez olgularda, VKİ arttıka kan basıncını yükseldiği saptanmış, bu olgularda tansiyon takibinin de yapılması önerilmektedir (99,100). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (101-103).

Hiperinsülinemi ve İnsulin Direnci: Hem klasik hem de geç başlangıçlı KAH olgularında, insülin direnci saptanmıştır (104,105). Bu durumdan androjen yüksekliği, glukokortikoid tedavisi ve epinefrin eksikliği sorumlu tutulmuştur. Glukokortikoidler, hem perifer dokulara insülin bağımlı glukoz alımını azaltır hem de karaciğerde glukoneogenezi artırarak hiperinsülinemi ve insülin direncine neden olur. Leptin yüksekliği de bildirilmiştir (106-108). Androjen yüksekliği ve epinefrin eksikliği, hiperinsülinizm ile birlikte leptin yüksekliğine neden olmaktadır (109). Pioglitazon tedavisinin insülin direnci ile birlikte kan basıncını da düzelttiği gösterilmiştir (110).

2.5.4. Adrenal rest hiperplazi ve/veya tümörleri:

Adrenal rest tümörü, aberan adrenal dokunun inen testis üzerine göç etmesi ve fazla ACTH uyarısı ile büyümesi sonucu gelişir. KAH'lı hastalarda testiste adrenal rest dokusu önemlidir, çünkü iyi kontrol sağlanmayan hastalarda bu dokunun hiperplazisi ile tümör gelişimi görülebilir (111). Adrenal rest tümörü sıklığı, yaş

grubuna göre değişkenlik göstermektedir (112). Genellikle 10-20 yaşlarında ortaya çıkar (113). Tipik olarak bilateraldir ve çapları 2-40 mm arasında değişmektedir (114). Basit virilizan forma göre tuz kaybettiren tipte daha siktir (115). Bu durum tedavi kontrolünün daha zor olması ve ACTH düzeyinin daha yüksek olmasına bağlanmıştır (116). Ancak ACTH düzeyi ile tümör büyüklüğü her zaman korele bulunmamıştır (111,117). Sıklıkla testiste olabileceğı gibi nadiren diğer organlarda da bulunabilir. Overde oldukça nadirdir (118,119). Tanıda USG önemli ise de MR daha hassas bir yöntemdir. Tanı histopatolojik inceleme ile doğrulanır. Yetersiz tedavi sonucu yeterli kontrol sağlanamayan olgularda ACTH yeterince baskılanamadığından, adrenal rest dokusu sürekli uyarılmaktadır. Bunun sonucunda adrenal rest hiperplazisi gelişir. Bu aşamada kontrol altına alınamayan olgularda ise hiperplazik dokudan adrenal rest tümörü oluşabilir.

Adrenal rest tümörleri, erişkin dönemde daha semptomatiktir. Testiste büyüme, ağrı, ele gelen kitle, noduler yapı ile bulgu verir. Kitle etkisiyle seminifer tübülleri tıkayarak obstruktif azospermi ve testis dokusunda hasar oluşturur (117,120). Bununla birlikte tamamen asemptomatik de olabilir, USG ya da MR ile ortaya çıkarılabilir. USG'de normal testis dokusundan daha düşük ekojenitede ve heterojen yapıdadır. MR'da T1 kesitlerde izointens, T2 kesitlerde düşük intensitede görünürler (114). Histopatolojik olarak leydig hücre tümörlerine benzerlik gösterir. Leydig hücre tümörleri tek taraflı iken, adrenal rest tümörleri bilateralidir.

Adrenal rest tümörlerinde, leydig hücre disfonksiyonuna bağlı olarak serum testosteron düzeyi düşüktür. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, bu olgularda antimüllerian hormon ve inhibin B düzeyi daha düşük bulunmuştur (121). Hem testosteron düşüklüğü hem de azospermi infertiliteye neden olmaktadır. Deksametazon 0,75 mg/gün ya da günde 2 kez 0,5 mg dozda kullanımı ile fertilitenin düzeldiğı gösterilmiştir (122,123). Medikal tedaviye yanıt alınmazsa cerrahi tedavi uygulanmaktadır fakat bu tedavi fertilitayı düzeltmemektedir (124,125). KAH'lı erkek olguların adrenal rest dokusunun saptanması ve takibi için periyodik aralıklarda ultrasonografi ile taranması önerilmektedir (115).

3. TÜKÜRÜKTE 17-OH P ÖLÇÜMÜ

3.1 TÜKÜRÜK FİZYOLOJİSİ

Tükürükte hormon ölçümünün önemini anlamak için öncelikle tükürük fizyolojisi iyi bilinmelidir. Tükürüğün büyük kısmı, üç çift major tükürük bezi (parotis, submandibular ve sublingual) tarafından salgılanır. Ağız içinde yayılmış çok sayıda küçük tükürük bezi de tükürük üretimine katkı sağlar. Tükürük, ayrıca ağız boşluğundaki sıyrılmalardan kaynaklanan plazma eksudası ve diş-dişeti sınırından sızan dişeti sıvısı da içerir. Tükürük, başlıca asini ya da salgı tubulusları adını alan özelleşmiş salgı organlarında oluşur. Bu organlar tükürük bezlerinin en büyük kısmını oluşturur.

Sağlıklı kişilerde dişeti sıvısı, ağız boşluğundaki tükürüğün hacim olarak %0,5 kadarını oluşturur. Bu miktar gingivit durumunda artar. Ağızdaki küçük sıyrıklardan kaynaklanan plazma eksudası da tükürüğe katılabilir. Dişeti sıvısının protein içeriği, plazmaninkine benzerdir. Dişeti bölgesi, birçok hormonun tükürüğe geçtiği önemli bir yoldur.

Tükürük plazmanın pasif ultrafiltrasyonu ile değil, aktif bir enerji üreten süreçle oluşur. Tükürük bezindeki asiner hücreler, kandaki sodyumu aktif olarak organ lümenine pompalarlar. Sonuçta kanla organ içindeki sıvı arasında ortaya çıkan osmotik basınç farkı, kandaki sıvının asiner hücreler arasındaki sıkı bağlantıdan salgı organı lümenine akmasına yol açar. Bunun sonucunda da plazma ile izotonik öncü tükürük sıvısı oluşur. Bu sıvı tükürük bezinin duktal sisteminden aktıkça, duktusları döşeyen hücreler sodyumu kana geri pompalarlar.

Plazmadaki proteinlerin çoğu tükürükte değişik miktarda bulunur. Örneğin albumin, tükürükte plazmadakinin %0,1 ile 1 oranında bulunur. Parotis ve submandibular tükürükte çok az albumin vardır. Tam (mikst) tükürükteki albuminin çoğunun dişeti sızıntısından geldiği gösterilmiştir. Tam tükürükte eser miktarda bulunan diğer birçok plazma proteininin ana kaynağının da bu olması olasıdır. Bunlar saf parotis ve submandibular tükürükte daha da düşük düzeyde bulunurlar. Tükürüğün iyon konsantrasyonu, tükürük pH değeriyle, tükürük bezinin tipiyle, tükürük oluşumunu sağlayan uyarıyla ya da tükürük akış hızıyla ilgilidir (126).

Tükürük, ağız mukozasının nemlendirilmesi ve yutmanın kolaylaştırılmasının yanı sıra amilaz gibi sindirimde rol alan enzimler içerir. Ayrıca sekretuar Immunglobulin A (Ig A) ve antibakteriyal peptidler salgılayarak, oral mikrobiyal florayı baskılayarak immun cevaba katkıda bulunur. Tükürük, aynı zamanda sinyal moleküllerin tükürükten kana geçişinde rol almaktadır.

Tükürükte hormon ölçümleri, 1959'da başlamış olup, en erken çalışılmaya başlanan steroid, kortizoldür (127). Sonraki 20 yıl, 1978'de, 'radioimmunoassay' (RIA) tekniği ile tükürükte kortizolün ölçümüne kadar tek tek çalışmalar yapılmıştır. Bundan sonra da tükürükte sadece kortizol değil, diğer hormonların da çalışıldığı pek çok çalışma yayınlanmıştır.

Pek çok organik madde (üre, glukoz, steroidler ve lipidler gibi) tükürükte plazmadan daha düşük düzeyde bulunur. Bu maddelerin plazma seviyesi, lipid çözünlüğü, tükürüğe salgılanma hızları ve molekül ağırlığı tükürük düzeylerini etkileyebilir. Tükürük aynı zamanda bakteri, lökosit, ağız epiteli ve mukoid de içerir. Müsin, tükürüğün viskozitesini etkiler ve analiz sırasında tükürüğün ayrıştırılmasını güçleştirebilir. Bu durumda müsini tükürükten uzaklaştırıcı işlemler gerekebilir.

3.2 TÜKÜRÜĞE HORMON GEÇİŞİ

1. Pasif hücre içi difüzyon: Yağda yüksek derecede çözünür maddeler (steroidler gibi) lipidden zengin hücre membranındaki erirlikleri sayesinde kolaylıkla asiner hücrelere, oradan da tükürüğe geçebilirler.
2. Ultrafiltrasyon: Gliserol ve sükroz gibi küçük polar moleküller yağda çözünmez, tükürüğe geçebilmeleri için tekgiriş yolu ultrafiltrasyondur. Bu bileşikler için moleküler ağırlık, ultrafiltrasyonu belirleyen en önemli faktördür. Steroidler ise bu yolla tükürüğe geçmek için çok büyük moleküler ağırlığa sahiptir.
3. Aktif transport: Birçok elektrolit, bazı ilaçlar, insülin, Ig A gibi bazı proteinler, bazı sitokinler (leptin, ghrelin) aktiftransport ile tükürüğe geçerler (128-132). Aktif transport, enerji bağımlı süreç olduğundan, tükürük peptid hormon düzeyi, plazma düzeyi ile her zaman bire bir korele olmamaktadır. TNF ve leptin tükürük düzeyi, plazmaya göre daha düşük (133), Epidermal büyüme faktörü ve Ghrelin tükürük düzeyi, plazmayla eşit düzeyde ya da daha yüksek bulunmuştur (134,135). Tükürük,

aynı zamanda peptid hormon düzeyini düşüren proteolitik emzim salgılamaktadır (136).

Hormonların tükürükteki düzeyini etkileyen faktörler:

1. Tükürük akım hızı: Tükürük akım hızı arttıkça, tükürükteki hormon düzeyleri azalabilmektedir. Yüksek ve düşük akım hızlarında toplanan parotis tükürüğünde, kortizol ve DHEA-S düzeyleri ölçülmüş, kortizol düzeyi açısından iki farklı hızda toplanan tükürükler arasında fark bulunmamış, fakat DHEA-S düzeyinde oldukça anlamlı düşüş gözlenmiştir (137). Bu durum, DHEA-S'nin kandan tükürüğe geçişinin primer olarak asiner hücreler arasındaki sıkı bağlantılar aracılığıyla (ultrafiltrasyon yolu) olduğu hipoteziyle uyusmaktadır. Buna karşılık kortizolün çoğu tükürük bezi hücrelerinden difüzyonla hücre içine girmektedir. Kortizol difüzyon hızı, tükürük akım hızından bağımsız olarak, tükürük miktarıyla plazmadaki bağlı olmayan miktar arasında bir konsantrasyon dengesi tutturacak kadar yüksektir. Tükürük kortizol, plazma serbest düzeyinin %10'unu, DHEASO₄ %1'den azını temsil etmektedir (137). Ayrıca kortizolün tükürük bezinde 11 β hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi ile inaktif form olan kortizona dönüştüğü gösterilmiştir (138).

2. pH: Tükürük pH'sı (büyük ölçüde akım hızına bağlı olarak) 6,0 ile 8,0 arasında değişirken, plazma pH'sı 7,4'de sabittir. Dolayısıyla pKa'ları yaklaşık 5-9 olan asit veya baz maddeler tükürük akım hızındaki değişikliklere bağlı tükürüğe geçmektedir. Tükürük salınımını uyarmak için, dil üzerine uygulanan sitrik asit, pH'yı düşürerek, immunoassay analizini etkileyebilmektedir (139).

3. Hormonların tükürüğe akış hızı: Kandan tükürüğe hormonun geçiş hızı, kapiller ve glanduler epitel hücrelerindeki lipofilik tabaka tarafından kontrol edilir. Lipofilik molekuller (steroid), hidrofilik moleküllere (peptid) göre daha hızlı geçer. Yağda eriyen steroidler, pasif difüzyon yoluyla kapiller duvar, bazal membrandan asiner hücrelerin sekretuar ucuna doğru konsantrasyon gradientine göre geçmektedir.

Ağız yoluyla hormon ya da ilaç alımı, tükürüğün kanla teması (dişlerin sert fırçalanmasına bağlı) ve tükürüğün plazma ile teması (gingivitis nedeniyle) durumlarında, tükürükte hormon ölçümlerini etkilemektedir. Hormonun yağda çözünebilirliği, molekül ağırlığı, yük durumu ya da nötral olma, asidik ya da bazik

yapıda olması da tükürükte hormon düzeylerini etkilemektedir. Sert çiğneme hareketleri, gingival bölgedeki sıvı miktarını artırır ve tükürük hormon düzeyi artar. Çiğneme hareketi olmaksızın kimyasal uyanlarla artırılan tükürük akış hızında, gingival bölgedeki sıvı miktarı artmayacağı için tükürük düzeyleri azalabilir. Yapılan çalışmalarda intravenöz olarak verilen kortizol ya da aldosteronun, enjeksiyonun ilk dakikası içinde tükürüğe geçtiği gösterilmiştir. Bu durum dolaşım zamanıyla da ilişkili bulunmuştur (140,141).

3.3 TÜKÜRÜKTE HORMON ÖLÇÜMÜNÜN ÜSTÜNLÜKLERİ VE SAKINCALARI:

3.3.1 Tükürükte hormon ölçümünün üstünlükleri:

1. Stres oluşturmaz: Stres başta kortizol olmak üzere birçok hormonun yükselmesine yol açar (142). Tükürükte hormon ölçümü; kan alma sırasındaki stresi ortadan kaldırmakta, ağrı ve korkuyu önlemektedir.
2. Tükürük düzeyleri plazmadaki serbest hormon miktarını yansıtır: Steroid hormonların biyolojik aktivitesi, serbest (proteine bağlı olmayan) kısmının bir fonksiyonudur. Birçok faktör kandaki bağlayıcı proteinlerin düzeyini değiştirebilir ya da steroidlerin bu proteinlere bağlanmasını etkileyebilir. Bu durum toplam plazma steroid düzeylerinin yanlış yorumlanmasına yol açabilir. Tükürükte hormon ölçümü, serbest plazma düzeyini yansıtarak bu problemleri önlemektedir.
3. Tükürük örneği evde alınabilir: Tekrar örnek alınması gereken durumlarda, örnek alınması için hastaneye gidilmesini önler.
4. Sağlıklı çocuklardan toplanabilir: Sağlıklı çocuklarda pubertal gelişim ve hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks eksenini ile ilgili incelemeler, tekrarlayan kan örnekleri alınmasında karşılaşılan etik kaygılar yüzünden zor olmaktadır. Kolay, stresten uzak, invazif olmayan örnek toplanması, normal fizyolojinin incelenmesinin kolaylaştırmakta, sağlıklı çocuklarda normal endokrin fonksiyon araştırmasına da imkan vermektedir.

5. Çoklu örnek alınmasını kolaylaştırır: Dinamik endokrin fonksiyon testleri sıklıkla birçok örnek alınmasını gerektirir. Tükürükten örnek alınması birçok kez damar yolu girişimini önlemektedir.

6. Ucuzdur: Örnek alınması için bir doktor ya da eğitilmiş bir hemşire gerekmez. Hastayı hastaneye gitme masrafından kurtarır.

3.3.2 Tükürükte hormon ölçümünün sakıncaları:

1. Tükürme eylemine emosyonel uyumsuzluk: Bazen tükürük örneğinin alınmasında emosyonel uyumsuzluk gözlenebilmekte, birkaç örnek topladıktan sonra bu önyargı düzelmektedir. Tükürük oluşumuna yardımcı olma (kokusuz ciklet ya da pamuk çubuklar) bu durumun daha yüksek oranda kabul edilmesini sağlayacaktır.

2. Tükürük steroid düzeyinin tükürük akım hızından etkilenebileceği kaygısı: Tükürük akım hızı tükürük pH'sını ve içindeki birçok iyonun miktarını etkileyebilmektedir. Bu birçok klinisyenin tükürükteki tüm steroid düzeylerinin de etkileneceğini kabul etmelerine yol açmıştır. Ancak kortizol, testosteron, östriol ve progesteron gibi birçok steroidin tükürükteki düzeyleri, tükürük akım hızından etkilenmemektedir. Ancak konjuge steroidler (örneğin DHEA-S) ve bazı konjuge olmayan steroidler (örneğin kortizon) akım hızına bağlı olabilirler.

3. Daha duyarlı inceleme gerekmesi: Tükürük steroid düzeyleri, toplam plazma düzeyinin %1-10'u olan serbest plazma düzeyini yansıtır. Bu nedenle, tükürük incelemeleri, plazmaya göre daha büyük hacimde örnekler ya da daha duyarlı incelemeler gerektirir.

3.4 TÜKÜRÜKTE 17-OH P ÖLÇÜMÜNÜN KLİNİKTE KULLANIMI:

Tükürükte 17-OH P ölçümü, birçok üstünlükleri nedeniyle 21 hidroksilaz eksikliğinde tedavi takibinde, tarama programlarında ve normal fizyolojinin araştırılmasında kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda serum ile tükürükte 17-OH P düzeyleri arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (143-145). Juniarto A ve arkadaşlarının 2011'de yapmış olduğu 25 olguluk seride, serum ve tükürük 17-OH P ve androstenedion düzeyinde güçlü korelasyon ($p < 0,01$) saptanmış, hepsinde sabah

alınan 17-OH P ve androstenedion düzeyi öğlen ve akşama göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (145).

Tükürük 17-OH P ölçümü, KAH tedavi monitorizasyonunda da kullanılmıştır (146-149). 21 hidrosilaz eksikliği olan 23 hasta, 4 yıllık tedavi döneminde saat 09:00 ve 16:00'da serum ve tükürük 17-OH P düzeyi alınmış, kemik yaşı ve androjen düzeyine göre tedavi yeterliği değerlendirilmiştir. Toplam 145 izlemde, serum ile tükürük 17-OH P düzeyi arasında güçlü korelasyon saptanmış, tükürük 17-OH P için üst limit 750 pmol/l olup, bu değer üstü yetersiz kontrol ile uyumlu bulunmuştur (148). Deutschbein ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı çalışmada, 23 hasta ve 43 kontrol grubunda serum ve tükürük 17-OH P düzeyi güçlü korele bulunmuş ($r=0,64$, $p<0,0001$), 42 olguda serum ve tükürük 17-OH P profilleri karşılaştırıldığında tükürük değerleri seruma göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$) Bu durumun vücut kitle indeksinden etkilenmediği, sabah 17-OH P düzeyi normal olan olgularda tekrarlanan profilde, tükürük 17-OH P'da %53 artış, serumda ise %13 artış saptandığı bildirilmiştir (149).

Tükürükte 17-OH P, normal fizyolojinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. 119 sağlıklı yenidoğanda tükürükte kortizol ve 17-OH P düzeyi değerlendirildiğinde, hormon düzeyinin gestasyonel yaş ve cinsiyetten etkilenmediği, sirkadien ritm göstermediği bildirilmiştir (149). Çocuk ve adolesan yaş grubundaki 252 sağlıklı olguda, 17-OH P tükürük profili incelendiğinde cinsiyet arasında fark saptanmadığı, 17-OH P düzeyinin yenidoğan döneminde anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu, 12. aydan sonra sirkadien ritmin saptandığı, 2-4 yaştan sonra sirkadien ritmin tamamen geliştiği bildirilmiştir (151). KAH'lı olgularda hidrokortizon alımından sonra 15-30 dakikada 1, toplam 5 saat evde tükürük örneği alınmış, 17-OH P ve kortizolde monofazik düşme ile birlikte hasta grubunda kontrol grubuna göre kortizol yarılanma ömrü daha düşük bulunmuştur (152).

Geç başlangıçlı KAH taramasında da tükürükte 17-OH P kullanımı bildirilmiştir (153-155). 15 hasta (tedavi başlanmamış) ve 57 kontrol içeren seride, serum ve tükürük 17-OH P, güçlü korele, hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, invazif olmayan, kolay alınan yöntem de olması nedeniyle populasyon taramasında hastalığın insidansını belirlemede kullanılabileceği öne sürülmüştür (155).

MATERYAL VE METOD

Hasta ve kontrol grubu

Çalışmaya Ocak-Ekim 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yaşları 3 ay ile 18,5 yaş arasında değişen 21 hidrokortiz eksikliğine bağlı KAH tanısı ile izlemde olan 67 olgu incelemeye alındı.

Çalışmanın yürütüldüğü dönemde polikliniğe başvuran, klinik ve laboratuvar bulgularına göre adrenal fonksiyonları sağlam olan, daha önce steroid tedavisi almamış olgular içinden 72 gönüllü kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubu ile hasta grubu, yaş ve vücut kitle indeksine uygun olarak eşleştirildi. Fizik muayenede; hasta ve kontrol grubunda boy, kilo, kan basıncı, puberte evrelemesi değerlendirildi.

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile hasta ve kontrol grubu ile ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı ve çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklendi (Proje numarası: 562).

Antropometrik Ölçümler:

Antropometrik ölçümlerden boy ve vücut ağırlığı kullanıldı. Tüm olguların ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. Vücut ağırlığı, elektronik tartı; boy uzunluğu ise stadiyometre ile ölçüldü. Boy ölçümünde topuk, gluteus ve oksiput çıkıntısının stadiyometreye dayanmasına, dış kulak yolu ile orbita alt kenarını birleştiren düzlemin (Frankfurt düzlemi) yere paralel olmasına dikkat edildi. Ölçümler hafif kıyafetle ve ayakkabısız olarak gerçekleştirildi. VKİ ile VKİ-Z skoru aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı. VKİ, 95 persentilin üzerinde olanlar obez olarak kabul edildi.

$$\text{Vücut kitle indeksi (VKİ)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2 (\text{m}^2)}$$

$$\text{Vücut kitle indeksi Z-skoru} = \frac{(\text{VKİ/M})^{L-1}}{\text{LS}}$$

Bu formülde kullanılan sabiteler Ek Tablo 1' de gösterilmiştir (157).

Olguların ve kontrol grubunun takvim yaşına göre boy standart sapması aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Boy SDS} = \frac{\text{Boy} - \text{yaşa göre ortalama boy}}{\text{Standart sapma}}$$

Bu formülde kullanılan sabiteler Ek Tablo 2' de gösterilmiştir (158).

Fizik inceleme ve klinik değerlendirme:

Tüm olguların kan basınçları, sistemik muayene bulguları kaydedildi. Tanner evreleme sistemine göre puberte evresi değerlendirildi. Kan basıncı ölçümü, olgular en az 10 dakika dinlendikten sonra oturur durumda sağ koldan uygun manşonlu civalı manometre ile yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 3 ay ile 18,5 yıl arasında idi. KAH'li 67 olgunun %70'i (47 olgu) tuz kaybettiren tip, %12'si (8 olgu) basit virilizan tip, %18'i (12 olgu) geç başlangıçlı tip KAH tanısı ile izlenmekteydi. Olguların %47'sinin (31 olgu) ambigus genitalya, %30'unun (20 olgu) adrenal kriz, %23'ünün (16 olgu) prematur adrenarş ile başvurduğu belirlendi. KAH'lı olguların %50,8'i, kontrol grubunun %49,2'si puberte döneminde idi. KAH'lı 6 olgu (2 erkek, 4 kız) puberte prekoks nedeniyle aylık depo GnRH agonisiti tedavisi de almakta idi. 4 olgu, karyotipi 46,XX olup erkek olarak yetiştirilmişti. Olguların %58'i obez olup, obez olguların %65,7'sinin morbid obezitesi mevcuttu.

KAH'lı olguların hepsi hidrokortizon tedavisi (ortalama 14,6 mg/m²/gün), tuz kaybettiren olgular ek olarak fludrokortizon tedavisi almakta idi. Olguların ortalama takip süresi 8,81±4,37 yıl idi. 2 olgu, büyüme hormon eksikliği nedeniyle büyüme hormonu tedavisi de almakta idi. 2 olguda primer hipotiroidi, 1 olguda hipertiroidi, 1

olguda tip 1 diyabet eşlik etmekte idi. 2 olguda hiperlipidemi, 1 olguda hipertansiyon, 1 olguda kronik nötropeni, 1 olguda kraniosinositoz, 1 olguda dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu mevcuttu.

KAH olgularının klinik takibinde, serum 17-OH P düzeyi >10 ng/ml tedavi kontrolü yetersiz, serum 17-OH P düzeyi ≤ 10 ng/ml ise tedavi kontrolü yeterli olarak kabul edildi. Olguların %62,7'sinin tedavi kontrolü yeterli idi.

KAH grubunda toplam 123 tükürük örneği alındı. Klinik takipte tedavi kontrolü yeterli olgular 6 ayda bir, tedavi kontrolü yetersiz olgular ise 1-2 ayda bir kontrole çağrıldı. Kontrolde yine serum ile eş zamanlı tükürükte 17-OH P düzeyi alındı. KAH'lı 6 olguda tedavi takibinde 4 kez, 20 olguda, tedavi takibinde 3 kez, 30 olguda tedavi takibinde 2 kez serum 17-OH P ile birlikte tükürük 17-OH P düzeyi ölçüldü.

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü:

Hasta ve kontrol grubundan en az 8 saatlik açlık sonrası sabah 08.30'da antekubital venden kan örneği alındı. Hasta ve kontrol grubu, klinik takip ve kontrol için polikliniğe başvurduğunda, rutin hormon tetkiklerine ek olarak serum örneği ile eş zamanlı tükürükte 17-OH P ölçümü için 2 ml tükürük örneği alındı. Tükürük örnekleri, büyük çocuklarda direkt toplama kabına tükürme yolu ile toplandı. Koopere olamayan ya da 3 yaş altındaki çocuklarda ise dil altı bölgesinden pipet yardımıyla toplandı. Tükürük örneği toplama işi en fazla 2 dakika sürdü. İki ml serum örneği santrifuj ile ayrıştırılarak 30 günden uzun olmamak üzere -20°C de saklandı. Tükürük 17-OH P ise ön saflaştırmadan sonra -20°C de saklandı.

Serum ve tükürük 17 OH P düzeyi ölçümü: Plazma ve tükürük 17 OH P düzeyi tayini radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile (Immunotech®, Prag, Çek Cumhuriyeti) ölçüldü. Deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayıları sırasıyla %5 ve %11,5 idi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS Windows 15.0 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği, Student's t testiyle incelendi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği, bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle, ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde, Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi.

Kategorik değişkenler, Pearson'un Ki-Kare veya McNemar testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı, Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı.

KAH grubu içerisinde serum 17-OH P düzeyi açısından ≤ 10 ve > 10 olan değerleri ayırt etmede tükürük 17-OH P ölçümlerinin belirleyici olup olmadığı, ROC analizi ile eğri altında kalan alan hesaplanarak araştırıldı. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde duyarlılık ve seçicilik düzeylerinin toplamının maksimum değere ulaştığı nokta en iyi kesim noktası olarak kabul edildi. Ayrıca, bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler de hesaplandı.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya, 21 hidrokortiz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazili 67 hasta ve yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi hastalarla eşleştirilmiş 72 kontrol olmak üzere toplam 139 olgu çalışmaya dahil edildi.

Klinik Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 3 ay ile 18,5 yıl arasında olup grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,74$). KAH grubu ile kontrol grubunun cinsiyet oranları benzerdi ($p=0,718$). Kontrol grubu, KAH'lı olgularla yaş ve VKİ'e göre eşleştirilmiş idi. Hasta ve kontrol grubunun ortalama VKİ ve VKİ Z skor'ları birbirine benzer idi (sırasıyla $p=0,148$ ve $p=0,123$) Olguların demografik ve antropometrik ölçümleri tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III. KAH grubu ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri

	KAH Grubu (n:67)	Kontrol Grubu (n:72)	p-değeri
Yaş (yıl)	10,8±4,6	11,0±4,0	0,740
<i>Yaş Aralığı (yıl)</i>	0,3-18,5	2,6-18,0	
Cinsiyet			0,718
<i>Erkek</i>	31 (%46,3)	31 (%43)	
<i>Kız</i>	36 (%53,7)	41 (%57)	
VKİ (kg/m²)	23,1±5,3	21,9±4,4	0,148
VKİ Z skor	1,7±1,1	1,4±1,2	0,123
Boy SDS	-0,41±1,33	-0,36±1,11	0,811

*Veriler ortalama±SS olarak gösterilmiştir.

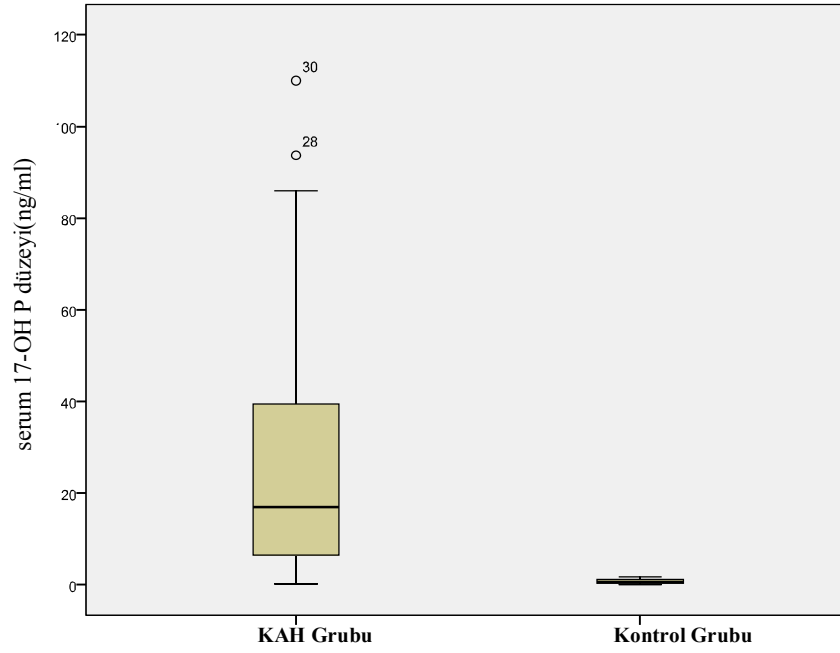
Laboratuvar Bulguları:

KAH'lı olguların ortanca serum 17-OH P düzeyi 13,51 ng/ml, kontrol grubunun ise 0,63 ng/ml olup, KAH'lı olgularda anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). KAH'lı olguların ortanca tükürük 17-OH P düzeyi 0,28 ng/ml, kontrol grubunda 0,01 ng/ml olup, KAH'lı olgularda anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$) (Tablo IV).

Tablo IV. KAH ve kontrol gruplarının ortanca serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri

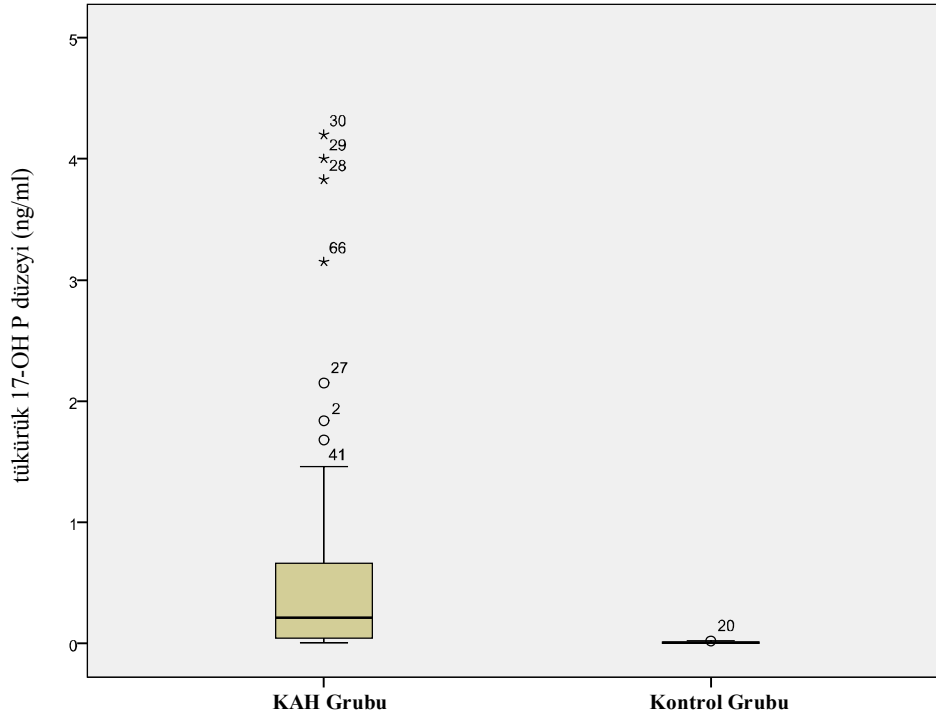
17-OH P (ng/ml)	KAH Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri
Serum	13,51 (0,07-117)*	0,63 (0,07-1,84)*	<0,001
Tükürük	0,28 (0,01-4,7)*	0,01 (0,002-0,02)*	<0,001

*: Minimum ve maksimum değerler



Şekil 4: KAH ve kontrol gruplarında ortanca serum 17-OH P Düzeyleri

Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip olguları, yıldız sembolü ise aşırı değerlere sahip olguları göstermektedir



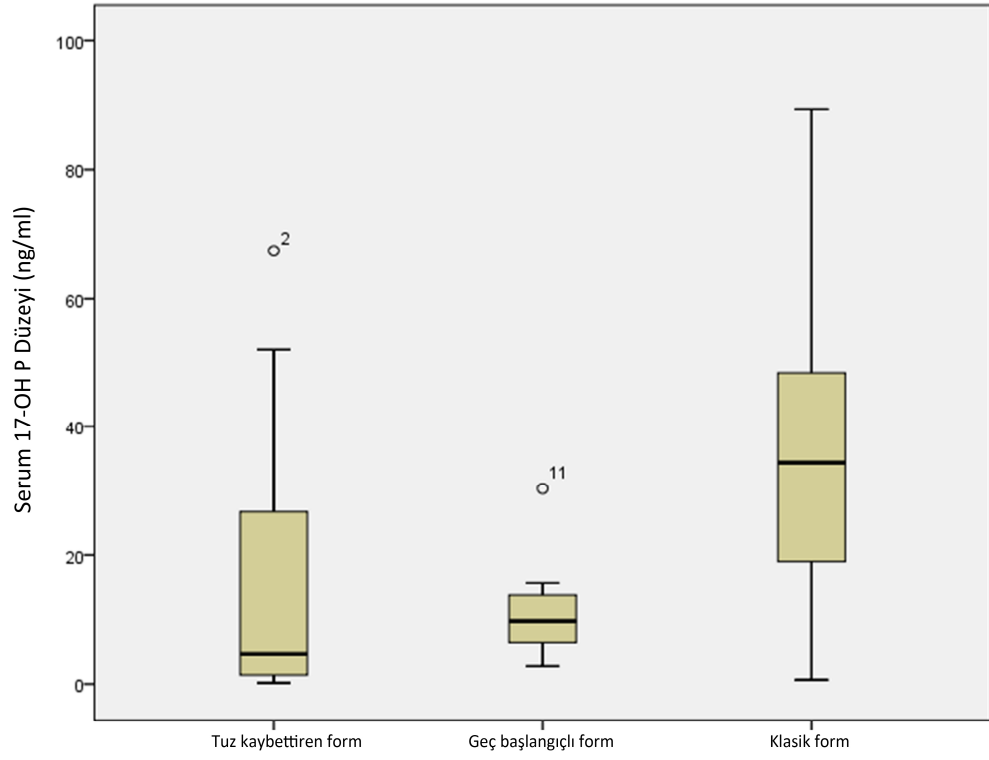
Şekil 5: KAH ve kontrol grubunda ortalama tükürük 17-OH P düzeyleri

KAH'lı olgularda; ortalama serum 17-OH P düzeyi tuz kaybettiren tipte 12,3 ng/ml, basit virilizan olgularda 43,61 ng/ml, geç başlangıçlı olgularda 9,76 ng/ml idi. Ortalama tükürük 17-OH P düzeyi tuz kaybettiren tipte 0,36 ng/ml, basit virilizan olgularda 0,66 ng/ml, geç başlangıçlı olgularda 0,11 ng/ml idi. Her 3 grup da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$) (Tablo V).

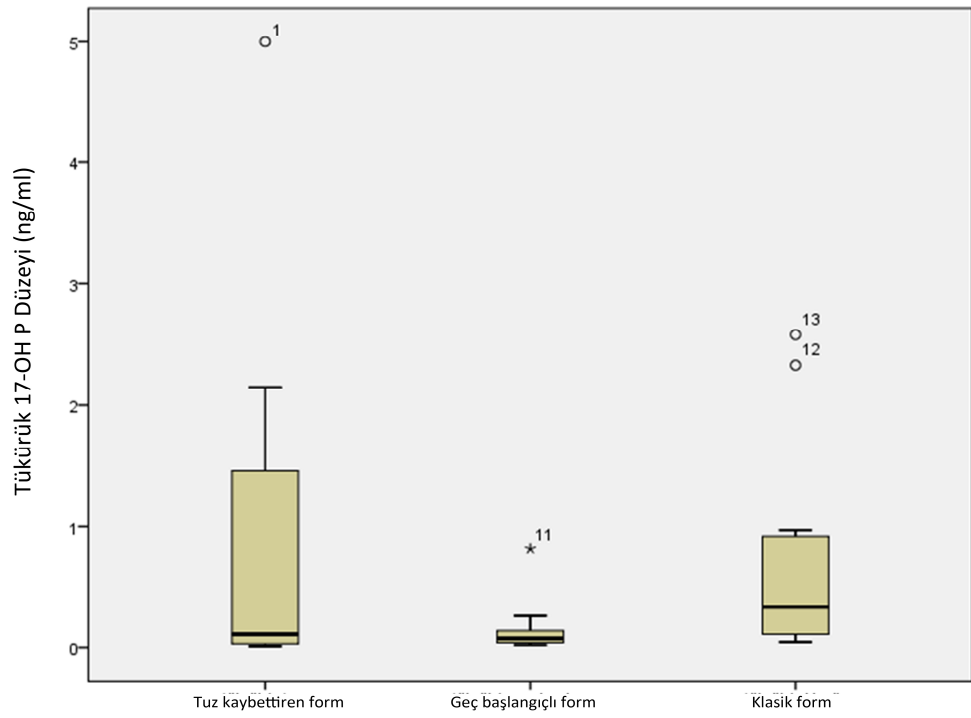
Tablo V: Gruplara göre olguların ortalama serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri

Gruplar	olgu sayısı	örnek sayısı	Serum 17-OH P (ng/ml)	Tükürük 17-OH P (ng/ml)
Tuz kaybettiren	47	89	12,30 ^a	0,36 ^c
Basit virilizan	8	14	43,61 ^b	0,66 ^a
Geç başlangıçlı	12	20	9,76 ^c	0,11 ^b
Kontrol	72	72	0,63 ^{a,b,c}	0,01 ^{a,b,c}
p-değeri			<0,001	<0,001

a: Tuz kaybettiren grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), b: Basit virilizan ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$), c: Geç başlangıçlı grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,001$).



Şekil 6: KAH grubunda gruplara göre serum 17-OH P düzeyleri



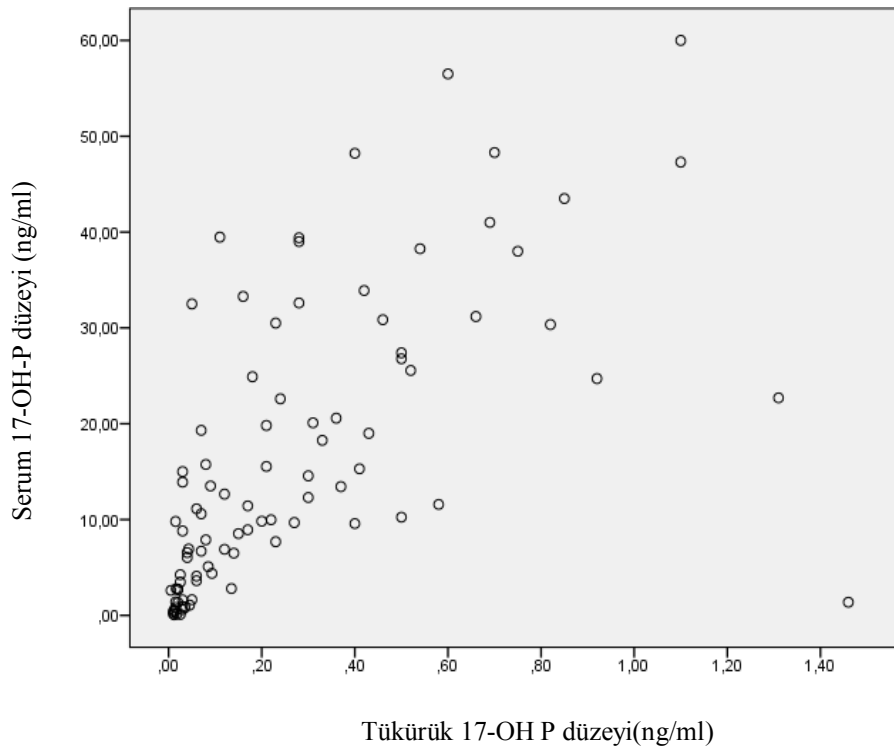
Şekil 7: KAH grubunda gruplara göre tükürük 17-OH P düzeyleri

KAH'lı olgularda serum ile tükürük 17-OH P düzeyi güçlü korelasyon göstermekte idi ($r=0,904$, $p<0,001$). Kontrol grubunda da serum ile tükürük 17-OH P düzeyi güçlü korelasyon göstermekte idi ($r=0,938$, $p<0,001$). KAH'lı olgular kendi içinde değerlendirildiğinde, tuz kaybettiren olgularda korelasyon en güçlü idi ($r=0,932$, $p<0,001$). Geç başlangıçlı olgularda ise korelasyon diğer iki gruba göre daha zayıf idi ($r=0,615$, $p=0,033$) (Tablo VI).

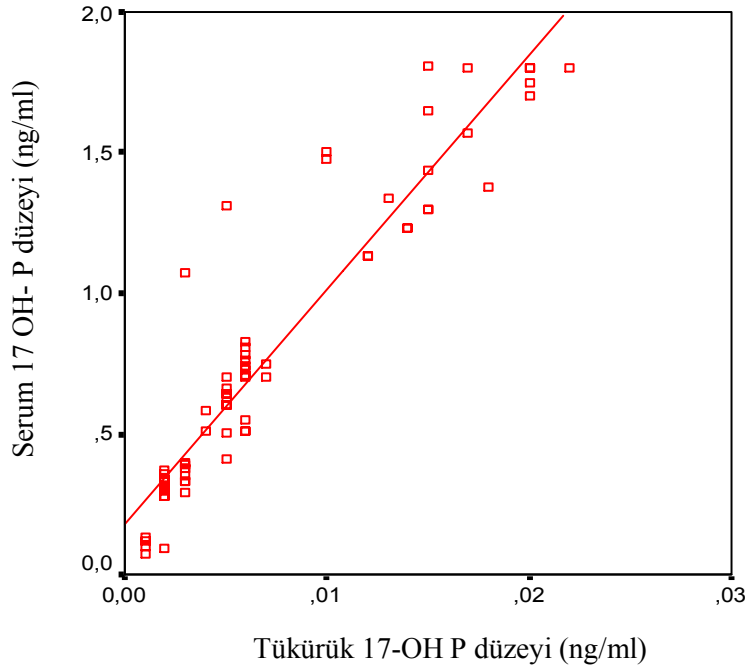
Tablo VI. Gruplar İçerisinde Serum ve Tükürük 17-OH P Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Gruplar	n	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
KAH^a	67	0,904	<0,001
<i>Basit virilizan^b</i>	8	0,905	0,002
<i>Geç Başlangıçlı^b</i>	12	0,615	0,033
<i>Tuz Kaybettiren^b</i>	47	0,932	<0,001
Kontrol^a	72	0,938	<0,001

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b: Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

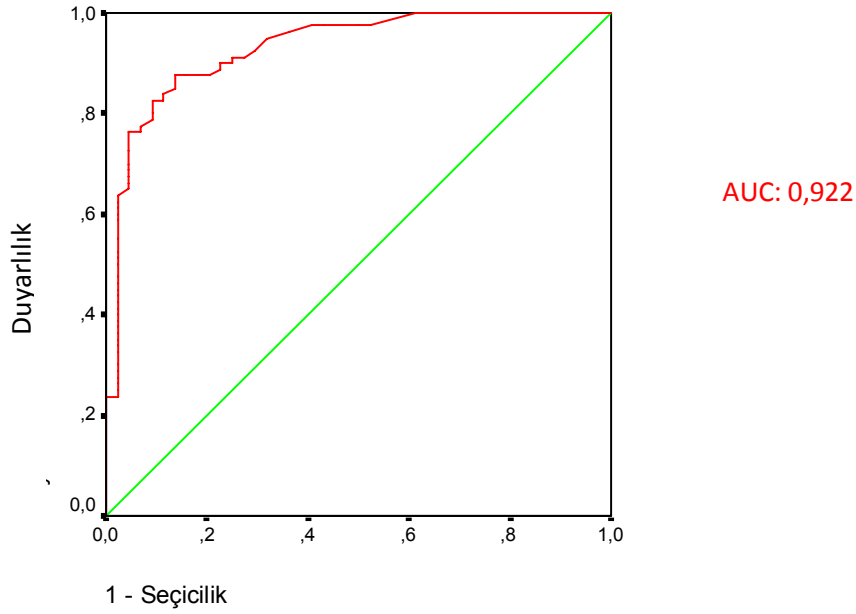


Şekil 8: KAH grubunda serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri arasındaki korelasyon



Şekil 9: Kontrol grubunda serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri arasındaki korelasyon

KAH olgularının klinik takibinde, serum 17-OH P düzeyi için 10 ng/ml'nin altında tutulması, tedavinin yeterliliği açısından sınır kabul edildiğinde, tükürük 17-OH P ölçümlerinin bu konuda belirleyici olup olmadığı, ROC analizi ile eğri altında kalan alan hesaplanarak araştırıldı. Tükürük 17-OH P ölçümlerine ait ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Eğri altında kalan alan anlamlı bulunması üzerine duyarlılık ve seçicilik düzeylerinin toplamının maksimum değere ulaştığı nokta, en iyi kesim noktası olarak kabul edildi. Eğri altında kalan alan (AUC), 0,922 olarak belirlendi (Şekil 10). Tükürük 17-OH P için en iyi kesim noktası 0.155 ng/ml bulundu. Bu noktadaki tükürük 17-OH P'un sensitivitesi %87,5, spesifitesi %86,4 olup; pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %92 ve %80 olarak tespit edildi.

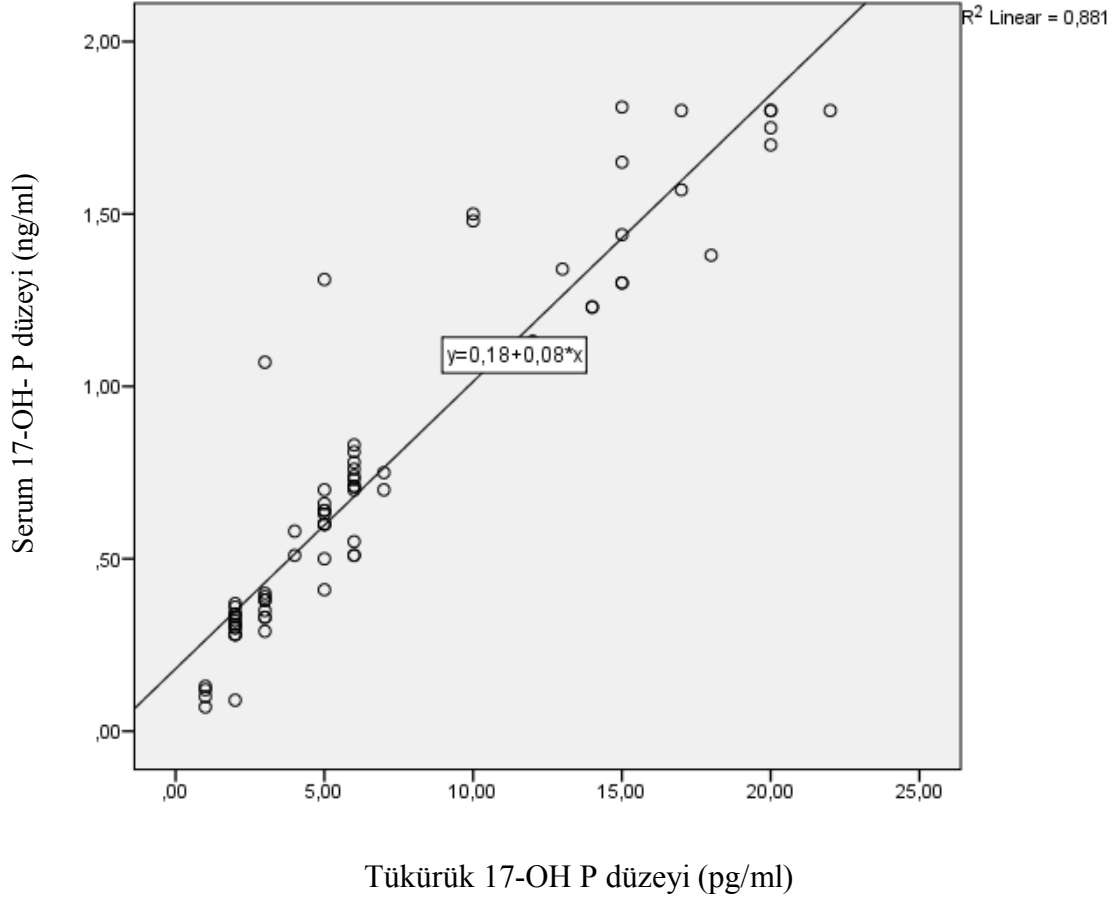


Şekil 10. Serum 17-OH P açısından ≤ 10 ve >10 ng/ml ayırt etmede tükürük 17-OH P düzeylerine ait ROC Eğrisi

Kontrol grubunda, tükürük 17-OH P düzeyinin serumdaki karşılığını değerlendirebilmek için tükürük 17-OH P düzeyi daha kolay elde edilebildiği için bağımsız değişken, serum 17-OH P düzeyi bağımlı değişken olarak belirlendi. Bu verilere uygun olan en iyi formül belirlendi:

$$\text{Serum 17-OH P} = 0,18 + 0,08 \times \text{Tükürük 17-OH P}$$

Formülde R^2 değeri 0,881 (doğruluk katsayısı) olarak bulundu. Bu durum serumdaki değişkenliğin %88 başarıyla tükürük ölçümü ile belirlenebileceğini göstermekte idi. Formüldeki katsayılar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 11).



Şekil 11: Kontrol grubunda tükürük ve serum 17-OH P düzeyleri arasındaki regresyon eğrisi grafiği

TARTIŞMA

Konjenital adrenal hiperplazinin en sık görülen formu 21 hidrosilaz eksikliği olup, tedavisi glukokortikoid ve mineralokortikoid hormonlarını yerine koyarak adrenal androjen üretimini azaltmaya yöneliktir. Hiperandrojenizm, bu olgularda kemik yaşının ilerlemesi ve boy kısalığına neden olmaktadır. Tedavinin yeterli ve uygun kullanılması, hiperandrojenizmi engellemekte ve bu durumun belirlenmesinde büyüme hızı ve kemik yaşı ile birlikte serum 17-OH P düzeyi kullanılmaktadır.

17-OH P düzeyi, tedavi monitorizasyonunda önemlidir. Tedavide amaç, kortizol eksikliğinin yerine konarak adrenal yetmezlik ve androjen artışının önlenmesi, normal büyüme ve puberte gelişiminin sağlanmasıdır. Yetersiz doz; androjen artışı, hızlı boy uzaması ve kemik yaşında ilerlemeye, aşırı doz ise obezite, hipertansiyon, kemik mineral dansitesinde azalma, büyümenin baskılması gibi hiperkortizolizm belirtilerine yol açmaktadır. İlaç metabolizmasındaki bireysel farklılıklar ve glukokortikoid reseptör gen polimorfizmi de hormonal kontrolün sağlanmasında güçlükler yaratmaktadır (24). Büyümeyi etkilemeyecek mümkün olduğunca düşük ve etkin dozda steroid kullanımı amaçlanmalıdır. Tedavi takibinde, uygun dozu belirlemek için tekrarlayan örnekler alınması gerekmektedir.

Tükürük 17-OH P düzeyi; kolay, stresten uzak, invazif olmayan yöntem olması nedeniyle özellikle küçük çocuklarda büyük avantaj sağlamaktadır. Oda sıcaklığında üç saate kadar bozulmadan kalabilmekte, sabah erken saatte örnek alınması gerektiğinden örneğin evde alınıp, hastaneye ulaştırılmasına da olanak sağlamaktadır (156). Tükürük örneği evde alınabildiğinden, örnek alınması için eğitilmiş hemşire ya da doktor gerekmemektedir. Tükürükte 17-OH P ölçümü, aynı zamanda 17-OH P'un proteine bağlı olmayan, serbest kısmını yansıtmaktadır. Tükürük örneğinin sık tekrarlanabilir olması normal fizyolojinin incelenmesini kolaylaştırmakta, sağlıklı çocuklarda normal endokrin fonksiyon araştırmasına da imkan vermektedir. 252 sağlıklı çocuk ve adolesanda 17-OH P tükürük profili incelendiğinde cinsiyet arasında fark saptanmadığı, 12. aydan itibaren sirkadien ritmin oluştuğu, 2-4 yaşından sonra sirkadien ritmin tamamen geliştiği saptanmıştır (151). Kolay ve invazif olmayan yolla alınabilmesi nedeniyle, geç başlangıçlı KAH olgularının

taranmasında ve hastalığın insidansını belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir (153-155).

Tükürük steroid düzeyi, serbest plazma düzeyinin %1-10'unu yansıttığından, tükürük incelemesi plazmadan daha duyarlı inceleme gerektirmektedir. Tükürük hormon düzeyinin, bu konuda uzman ve deneyimli personel tarafından çalışılması önerilmektedir (140,141). Ağızdan hormon alımı, tükürük 17-OH P düzeyini etkilediğinden, sabah steroid dozunu almadan tükürük örneğinin alınması gerekmektedir (140,141). Tükürüğün kanla teması (dişlerin sert fırçalanmasına bağlı) ve tükürüğün plazma ile teması (gingivitis nedeniyle) hormon ölçümünü etkileyebilmektedir. 15 erişkin olgu ile yapılan çalışmada, diş temizliğinden önce ve sonra ile kahvaltıdan önce ve sonra tükürükte kortizol, 17-OH P ve progesteron düzeyleri değerlendirildiğinde, tükürük düzeylerinin diş temizliği ve kahvaltıdan etkilenmediği bildirilmiştir (159). Tükürük örnekleri 3 hafta oda sıcaklığında saklandığında, 17-OH P düzeyinde %29 azalma, buzdolabında saklandığında %2 azalma gözleendiğinden, tükürük örneğinin, soğukta saklanması önerilmiştir (159). Bazen çocuklarda tükürme eylemine karşı emosyonel uyumsuzluk gözlenebilmektedir. Koopere olamayan çocuklarda, tükürük örneği dil altından pipet yardımıyla toplanabilmektedir.

Bu çalışmada 21 hidrosilaz eksikliğine bağlı KAH nedeniyle izlemde olan olgularda serum ve tükürük 17-OH P düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemek, tükürük 17-OH P düzeyinin tedavi takibindeki değerini ortaya koymak amaçlanmıştır. KAH'lı olguların ortalama serum ve tükürük 17-OH P düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. KAH'lı olgularda ve kontrol grubunda serum ile tükürük 17-OH P düzeyi arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu durum tükürük 17-OH P düzeyinin, serum 17-OH P düzeyini yansıttığını göstermektedir. Serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri arasındaki korelasyon, daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (141-147). 2011'de bildirilen 25 olguluk seride, serum ve tükürük 17-OH P ve androstenedion düzeyinde güçlü korelasyon ($p<0,01$) saptanmıştır. Ayrıca tüm olgularda sabah alınan serum ve tükürük 17-OH P düzeyi öğlen ve akşama göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (143). Çalışmamızdaki KAH'lı olgu sayısı ve çalışılan örnek sayısı, şu ana kadar bildirilmiş çalışmalara göre

en fazladır. Üstelik sağlıklı olgularda tükürük 17-OH P düzeyinin belirlenebilmesi ve hasta grubu ile karşılaştırılabilmesi için kontrol grubu da oluşturulmuştur.

Bu çalışmada, KAH olgularının klinik takibinde, serum 17-OH P düzeyi için 10 ng/ml'nin altında tutulması, tedavinin yeterliliği açısından sınır kabul edildi. Tükürük 17-OH P ölçümlerine ait ROC analizinde, serum 17-OH P 10 ng/ml düzeyinin tükürükteki karşılığı 0,155 ng/ml (= 0,46 nmol/l) olarak bulundu ($p<0.001$). Bu noktadaki tükürük 17-OH P'un sensitivitesi %87,5, spesifitesi %86,4 idi. Oliviera ve arkadaşları, 21 hidroksilaz eksikliği olan 23 hastada, 4 yıllık tedavi döneminde saat 09:00 ve 16:00'da serum ve tükürük 17-OH P düzeyi alınarak, kemik yaşı ve androjen düzeyine göre tedavi yeterliğini değerlendirmiştir (148). Toplam 145 izlemde, serum ile tükürük 17-OH P düzeyi arasında güçlü korelasyon saptanmış, tedavi kontrolünün değerlendirilmesinde, tükürük 17-OH P düzeyi için 0,75 nmol/l'tnin (= 0,25 ng/ml) üzeri yetersiz kontrol ile uyumlu bulunmuştur (148). Otten ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise serum 17-OH P düzeyi 40 nmol/l'in (=13,2 ng/ml) altı, yeterli kontrol olarak değerlendirilmiş, bu düzeyin tükürükteki karşılığı 1,5 nmol/l (= 0,49 ng/ml) olarak bulunmuştur (143). Bu çalışmada benzer şekilde serum 17-OH P 10 ng/ml düzeyinin tükürükteki karşılığı 0,155 ng/ml (= 0,46 nmol/l) olarak bulundu.

Deutschbein ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı çalışmada, KAH'li olgularda tedavi takibinde tükürükte 17-OH P düzeyinin, serum 17-OH P düzeyinden daha erken yükseldiği bildirilmiştir (149). Adolesan ve genç erişkin 23 hasta ve 43 kontrol grubunda saat 07:00-24:00 arası 2-3 saatte bir, gün içinde toplam yedi kez eş zamanlı serum ve tükürük 17-OH P örneği alınarak günlük profil oluşturulmuştur. Serum ve tükürük 17-OH P düzeyleri güçlü korele bulunmuştur ($r=0,64$, $p<0,0001$) (149). Ancak serum ve tükürük 17-OH P profilleri karşılaştırıldığında, tükürük 17-OH P düzeyleri, seruma göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Tükürük örneklerinin %52'si yüksek iken, serum örneklerinin %38'inin yüksek olduğu, bu durumun yaş ve vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Serum ve tükürük 17-OH P profilleri gün içinde değerlendirildiğinde, tükürük 17-OH P'da %53 artış, serumda ise %13 artış saptanmıştır. 17-OH P düzeyleri yüksek olan 14 olgunun, tedavi dozu artırıldıktan sonra profil tekrarlandığında, serum ve tükürük 17-OH P düzeylerinde

anlamli düzeyde azalma saptanmifstir. Sabah 07.00'de alinan serum 17-OH P düzeyi ile tedavi yeterliliğinin optimum değerlendirilemeyeceği, gün içinde tekrarlanan tükürük 17-OH P düzeylerinin tedavi etkinliği açısından daha değerli olduğu bildirilmiştir (149). Gröschl ve arkadaşlarının çalışmasında, 10 KAH'lı ve 10 kontrol olguya sabah 07:00'de oral hidrokortizon verilmesini takiben 15-30 dakikada bir, toplam 5 saat evde tükürük rneği alındığında, KAH grubunda tükürükte kortizolün, sağlıklı kontrol grubuna göre daha hızlı azaldığı, KAH grubunda tükürükte 17-OH P düzeyinin başlangıçta azalma gösterip, 180. dakikadan sonra tekrar yükseldiği, kontrol grubunda ise tükürük 17-OH P düzeyinin sürekli azalma gösterdiği bildirilmiştir (152). Hidrokortizon tedavisi; her zaman androjen düzeyini yeterli düzeyde baskılayamamakta, ancak prednisolon ve deksametazon gibi daha potent steroidler çocukluk yaş grubunda yan etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir. Hidrokortizon dozunun düzenlenmesinde, gün içinde tekrarlayan tükürük örneklerinde tükürük 17-OH P düzeyi değerlendirilmesi, bu konuda yol gösterici olmaktadır.

Androjen yüksekliliği, SHBG düzeyinde azalmaya neden olmakta, bu durum da sadece tükürükte ölçülebilen serbest 17-OH P düzeyinde artış ile sonuçlanmaktadır. Serum 17-OH P düzeyi ise serbest hormon düzeyini belirleyemediğinden, tükürük 17-OH P düzeyi, androjen yksekliliğinin daha hassas göstergesi kabul edilebilir. Bu çalışmada, kontrol grubunda, tükürükte 17-OH P düzeyinin serumdaki karşılığını bulmak için regresyon eğrisi ile değerlendirildiğinde ve en yüksek belirleyicilik katsayısını içeren formül oluşturulduğunda, serum 17-OH P= 0,18 + 0,08 x Tükürük 17-OH P formülü belirlenmiştir. KAH grubunda ise serum ve tükürük 17-OH P düzeylerinde yüksek kolerasyon saptanmasına karşın, tükürükte 17-OH P düzeyinin serumdaki karşılığını bulmak için regresyon eğrisi ile değerlendirildiğinde, güvenilir bir formül bulunamamıştır. Bu durum KAH grubunda serum ve tükürük 17-OH P düzeyi arasındaki korelasyonu etkileyecek başka faktörlerin olduğunu ortaya koymaktadır. Tükürük 17-OH P düzeyi, yaş ve vücut kitle indeksinden etkilenmemektedir (143,148,149,151). Bu durum tükürük 17-OH P düzeyinin, serum düzeyine göre daha erken yükselmesi ve tükürük 17-OH P düzeyinin, serbest hormon düzeyini göstermesi ile açıklanabilir. Bunun değerlendirilmesi için aynı gün içinde belirli periyotlarda serum ve tükürük 17-OH P rnekleri alınması gerekmekte ancak

bu yöntem invazif olması nedeniyle çocukluk yaş grubunda uygulanması zor olmaktadır.

Sonuç olarak 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazili olgularda, serum ve tükürük 17-OH P düzeylerin güçlü korelasyon göstermiş olması, tükürükte 17 OH P düzeyinin tedavi takibinde kullanılabileceğini göstermektedir. Tükürük düzeyinin serum düzeyi ile karşılaştırılabilmesi, geliştirilmiş olan bir formül aracılığı ile sağlanabilmekte, tükürük düzeyini 0,155 ng/ml'nin altında tutacak şekilde tedavi monitorizasyonu yapılabilmektedir. Tükürük ölçümleri; sık tekrarlanabilen, kolay ve invazif olmayan bir yöntem olması bakımından bu olguların izleminde avantaj sağlamaktadır.

SONUÇLAR:

1. KAH'li olgularda serum ve tükürük 17-OH P düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
2. KAH'li olgularda serum ve tükürük 17-OH P düzeyi güçlü korelasyon göstermekte idi.
3. Kontrol grubunda da serum ve tükürük 17-OH P düzeyi güçlü korelasyon göstermekte idi. Serum ve tükürük 17-OH P düzeyinin güçlü korelasyon göstermesi, tükürük 17-OH P düzeyinin, serum düzeyini yansıttığını göstermektedir
4. Tükürük 17-OH P ölçümlerine ait ROC analizinde, serum 17-OH P 10 ng/ml düzeyinin tükürükteki karşılığı 0,155 ng/ml bulundu. Bu durum, tükürük düzeyini 0,155 ng/ml'nin altında tutacak şekilde tedavinin düzenlenmesine imkan vermektedir.
5. Kontrol grubunda, tükürük 17-OH P düzeyinin serumdaki karşılığını bulabilmek için serum 17-OH P = 0,18 + 0,08 x Tükürük 17-OH P formülü belirlendi. Bu formülün doğruluk katsayısı %88 idi.
6. Tükürük ölçümleri; sık tekrarlanabilen, kolay ve invazif olmayan bir yöntem olması bakımından olguların izleminde avantaj sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Miller WL, Acherman JC, Flück CE. The adrenal cortex and its disorder *Pediatric Endocrinology (Sperlig)*,2008:444-511
2. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *J Clin Invest*. 1992; 90: 584-95
3. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients *Acta Pediatr*. 1997; 86: 22-25
4. Therrell BL, Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(1):15-30
5. White PC Neonatal screening or congenital adrenal hyperplasia *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(9):490-98
6. Van der Camp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia *Eur J Endocrinol*. 2004;151(Suppl 3):71-75
7. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia *Curr Opin Pediatr*. 1997; 9: 419-23
8. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993;2: 105
9. Witchel SF, Nayak S, Suda-Hartman M, et al. Newborn screening for 21-hydroxylase deficiency: Results of CYP21 molecular genetic analysis *J Pediatr* 1997;131,328-31
10. Cavarzere P, Samara-Boustani D, Flechtner I, et al. Transient hyper-17-hydroxyprogesteronemia: A clinical subgroup of patients diagnosed at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:285-92
11. Coulm B, Coste J, Tardy V, et al Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003 *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(2):113-20
12. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, et al Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut off values to both age

- and birth weight markedly improves the predictive value *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12):5790-4
13. Van der Camp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, et al Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90(7), 3904-7
 14. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, et al Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res.* 2004; 56(5): 701-5
 15. Arlt W, Allolio B Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361:1881-93
 16. Harrington J, Pena AS, Gent R, et al Adolescents with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency have vascular dysfunction *Clin Endocrinol.* 2012;76: 837-42
 17. Charmandari E, Eisenhofer G, Mehlinger SL, et al Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3031-7
 18. Bornstein SR, Tajima T, Eisenhofer G, et al Adrenomedullary function is severely impaired in 21-hydroxylase deficient mice *The FASEB Journal* 1999; 13: 1185-94
 19. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, et al Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med.* 2000; 343:1362-8
 20. Weise M, Mehlinger SL, Drinkard B, et al Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 591-7
 21. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, et al Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high intensity exercise *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 3679
 22. Hinde FR, Johnston DI. Hypoglycaemia during illness in children with congenital adrenal hyperplasia *Br Med J* 1984;289:1603-4

23. New MI Congenital Adrenal Hyperplasia-21-Hydroxylase Deficiency *Adrenal Disorders* 263-271
24. Williams Textbook of Endocrinology The Adrenal Cortex-Congenital Adrenal Hyperplasia 11. Edition 485-8
25. Bouillon R, Bex M, Vanderschueren D, et al. Estrogens are essential for male pubertal periosteal bone expansion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89(12): 6025-29
26. Grumbach MM, Auchus RC Estrogen: Consequences and implications of human mutations in synthesis and action *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 4677-94
27. New MI, Ghizzoni L, Lin-Su K. An update of congenital adrenal hyperplasia *Lifshitz Pediatric Endocrinology Fifth Ed.* 227-39
28. Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:625105
29. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *Endocrinol Rev.* 2000,21:245-51
30. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia *Rev Endocrinol Metab Disorder* 2009; 10: 77-83
31. New M Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency *J Clinic Endocrinology Metabolism* 2006;91(11):4205-14
32. New M, Lorenzen F, Lerner AJ, et al Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983: 57(2); 320-6
33. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, et al Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5):1570-8
34. Bonfig M, Pozza SB, Schmidt Hi et al Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence based recommendation *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(10): 3882-88

35. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, et al Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(6):1505-10
36. Metzger DL, Wright NM, Veldhuis JD, et al. Characterization of pulsatile secretion and clearance of plasma cortisol in premature and term neonates using deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):458-63
37. Linder BL, Esteban NV, Yervey AL, et al. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr.* 1990;117(6):892-6
38. Horrocks PM, London DR. Effects of long term dexametazone treatment in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol(Oxf).* 1987; 27(6): 635-42
39. Young MC, Hughes IA. Dexametazone treatment for congenital adrenal hyperplasia *Arch Disease Child* 1990;65: 312-7
40. White PC, Bachega TA Congenital Adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: From birth to adulthood *Semin Reprod Med.* 2012;30: 400-9
41. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133-60
42. Martineire L, Pussard E, Foixl H, et al. Physiological partial aldosterone resistance in newborns. *Pediatr Res.* 2009; 66(3):323-8
43. Lopes LA, Dubuis JM, Vallotton MB, et al Should we monitor more closely the dosage of 9 alpha-fluorohydrocortisone in salt-losing congenital adrenal hyperplasia? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998,11(6):733-7
44. Jansen M, Wit JM, van den brande JL. Reinstitution of mineralocorticoid therapy in congenital adrenal hyperplasia. Effects on control and growth. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70(2):229-33
45. Schaison G, Couzinet B, Gourmelen M, et al. Angiotensin and adrenal steroidogenesis: study of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(6):1390-4
46. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from European Society for pediatric endocrinology *Horm Res.* 2002;58: 188-95

47. Frish H, Battelino T, Schober H, et al. Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(9):1649-55
48. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: systematic review and metanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4161-72
49. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrin Society and the European Society for Pediatric Endocrinology *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9):4048-53
50. Lee P, Houk C, Ahmed FS, et al Consensus statement on management of intersex disorders *Pediatrics* 2006;118:488-96
51. Berenbaum SA, Synder E, et al Early hormonal influences on childhood sex-typed activity and playmate references: implications for the development of sexual orientation *Development Physiology* 1995;31: 31-7
52. Dittmann RW, Kappes MH, Kappes ME, et al Congenital adrenal hyperplasia. I: Gender related behavior and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15(5): 421-34
53. Berenbaum SA Effects of early androgens on sex typed activities and interests in adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 1999; 35(1): 102-10
54. Berenbaum SA, Resnick SM. Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22(7): 505-15
55. Mathews GA, Fane BA, Conway GS, et al. Personality and congenital adrenal hyperplasia: possible effects of prenatal androgen exposure. *Horm Behav.* 2009; 55(2): 285-91
56. Voutilainen R Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr.* 2000; 89(2):183-7
57. Berenbaum SA, Korman K, Duck SC, et al. Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr.* 2004; 144(6):741-6

58. Soliman AT, Ailamki M, Asfour M, et al Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Metabolism* 1997; 46(5): 513-7
59. Flor-Cisneros A, Leschek EW, Merke DP, et al. In boys with abnormal developmental tempo, maturation of the skeleton and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis remains synchronous. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(1):236-41
60. White PC Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. *J Clin Invest.* 2006;116(4):872-4
61. Merke DP, Keil MF, Jones JV et al Flutamide, testolactone and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3);1114-20
62. Byran SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(9): 3477-80
63. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, et al. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2006; 65(1): 45-50
64. Verma S, Vanryzin C, Sinaii N, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed-and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2010;72(4):441-7
65. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzen EM, et al The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(9):3180-90
66. Gymrek GA, New MI, Sosa RE, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 2002;109(2):e28

67. Gunther DF, Bukowski TP, Ritzen EM, et al Prophylactic adrenalectomy of a three year old girl with congenital adrenal hyperplasia: pre and postoperative studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3324-7
68. Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(7):2993-8
69. Bonjig W, Bechtold S, Schmidt H, et al Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92: 1635-9
70. Stikkelbroeck NMML, vant Hof-Grootenboer AE, Hermus ARMM, et al Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3525-30
71. Dörr HG. Growth in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res.* 2007; 68 supp 5: 93-9
72. Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 193-208
73. Gallegher MP, Levine LS, Oberfield SE. A review of the effects of therapy on growth and bone mineralization in children with congenital adrenal hyperplasia *Growth Horm IGF Res.* 15: 26-30
74. Kuhhle U, Rösler A, Pareira JA, et al. The effects of long-term normalization off sodium balance on linear growth in disorders with aldosterone deficiency. *Acta Endocrinology* 1983;102(4):577-82
75. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height ad fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia *N Engl J Med.* 1978; 299(25):1392-6
76. Aycan Z, Akbuğa S, Cetinkaya S, et al Final height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *Turk J Pediatr.* 2009; 51(6): 539-44
77. Tönshoff B, Mehls O. Interaction between glucocorticoids and somatotrophic axis. *Acta Pediatr Suppl.* 1996; 417: 72-5
78. Mehls O, Tönshoff B, Kovacs G, et al Interaction between glucocorticoids and growth hormone. *Acta Pediatr* 1993; 388: 77-82
79. Hochberg Zeev. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res.* 58(1):33-8

80. Eugster EA, Dimegilio LA, Wright JC et al Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta analyses *J Pediatr.* 2001;138: 26-32
81. Lin-Su K, Harbison MD, Lekarev O, et al. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(6):1710-17
82. Habbison MD, Lin-Su K, New MI. Growth hormone treatment in children with congenital adrenal hyperplasia *Adv Exp Med Biol.* 2011;707-17
83. Longui CA, Kochi C, Calliari LE, et al Near final height in patients with congenital adrenal hyperplasia treated with combined therapy using GH and GnRHa *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55: 661-64
84. Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD, et al. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1511-7
85. Lin-Su K, Vogatzi M, Marshall I, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(6):3318-25
86. New MI, Gertner JM, Speiser PW, et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Pediatr.* 1998;30:79-88
87. Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. *N Z Med J.* 1995;108:311-4
88. Young MC, Hughes IA. Response to treatment of congenital adrenal hyperplasia in infancy. *Arch Dis Child.* 1990;65(4):441-4
89. Meyer-Bahlburg HF. What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia? *J Clin Endocrinol Metabol.* 1999; 84(6):1844-7
90. Caderas A, De Silva P, Rumsby G, et al Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): Normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2009;70(6):833-7

91. Reisch N, Flade L, Scherr M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1665-70
92. Nordenskjöld A, Holmdahl G, Frisen L, et al Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(2):380-6
93. Mulaikal RM, Migeon JC, Rock JA et al Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *N Engl J Med.* 1987;316(4):178-82
94. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Braat DD, et al Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(4):275-84
95. Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3451-56
96. Vökl TM, Simm D, Beier C, et al. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 2006;117: 98-105
97. Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *Endocrinol Rev.* 2000;21: 245-91
98. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child.* 1998;78: 261-63
99. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, et al Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2003;58: 589-96
100. Vökl TMK, Simm D, Dotsch J, et al. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due-to 21 hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4888-95
101. Mooij CF, Kroese JM, Tack JC, et al Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk pediatric and adult with congenital adreal hyperplasia *Clin Endocrinol(Oxf)* 2010;73(2):137-46

102. Falhammar H, Filipsson Holmdahl G, et al Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):110-6
103. Zhang HJ, Yang J, Zhang MN, et al Metabolic disorders in newly diagnosed young adult female patients with simple virilizing 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2010;38(2):260-5
104. Speiser PW, Serrat J, New MI, et al Insulin sensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 1421-4
105. Williams RM, Deeb A, Ong KK, et al. Insulin sensitivity and body composition in children with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 155-60
106. Chamandari E, Weise M, Bornstein SR, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2114-20
107. Riepe FG, Krone N, Krüger SN, et al. Absence of exercise-induced leptin suppression associated with insufficient epinephrine reserve in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(3):105-10
108. Völkl TM, Simm D, Korner A, et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 239-47
109. Felix GR, Sippell WG. Recent advances in diagnosis treatment and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocrinol Metab Disord.* 2007; 8: 349-63
110. Kroese JM, Mooij JF, van der Graaf M, et al. Pioglitazone improves insulin resistance and decreases blood pressure in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161:887-94

111. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(7): 3070-8
112. Martinez A, Rocha A, Rojas N, et al Testicular adrenal rest tumors and Leydig and sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4583-9
113. Claahsen-Van der Grinten HL, Sweep FC, Blickman JG, et al. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157(3): 339-44
114. Stikkelbroeck NM, Suliman HM, Otten BJ, et al. Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1597-603
115. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Suliman HM, et al. Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(4):645-53
116. Claahsen-Van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, et al Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23.209-20
117. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5721-8
118. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Schouten D, et al. Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging. *Eur Radiol.* 2004; 14: 1802-06
119. Claahsen-van der Grinten HL, Hulsbergen van de CA, Otten BJ. Ovarian adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19: 177-82

120. Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, et al. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(3):441-9
121. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4583-9
122. Collet TH, Pralong FP. Reversal of primary male infertility and testicular adrenal rest tumors in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5): 2013-4
123. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, et al Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexametazone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *Fertil Steril.* 2007; 88:705-8
124. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:612-15
125. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, et al. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. *J Urol.* 1997; 157(4):1460-3
126. Gröschl M. Current Status of salivary hormone analysis *Clin Chem.* 54;11: 1759-69
127. Katz F.H, Shannon I.L Identification and significance of parotid fluid corticosteroids. *Acta Endocrinol(Copenh).* 1964: 46: 393-403
128. Popa M, Simionescu L, Dumitriu E, et al Serum-to-saliva transfer of the immunoreactive insulin (IRI) in children with obesity associated with insulin resistance. *Endocrinologie.* 1987;25: 149-55
129. Wu HH, Kawamata H, Wang DD, et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor alpha in the major salivary glands of male and female rats *Histochem J* 1993;25: 613-8

130. Cui CY, Lu WL, Xiao L, et al Sublingual delivery of insulin: effects of enhancers on the mucosal lipid fluidity and protein conformation, transport and in vivo hypoglycemic activity. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28: 2279-88
131. Hirata Y, Orth D.N Epidermal growth factor in human fluids: size heterogeneity *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 48: 673-79
132. Theslef I, Viinikka L, Saxen L, et al. The parotid gland is the main source of human salivary epidermal growth factor. *Life Sci.* 1988; 43:13-8
133. Gröschl M, Rauh M, Wagner R, et al Identification of leptin in human saliva. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 5234-9
134. Konturek JW, Bielanski W, Konturek SJ, et al Distribution and release of epidermal growth factor in man *Gut* 1989;30:1194-200
135. Gröschl M, Topf HG, Bohlender J, et al. Identification of ghrelin in human saliva: Expression by the salivary glands and potential role on the proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem.* 2005;51:997-1006
136. Riekkinen PJ, Ekfors TO. Demonstration of a proteolytic enzyme, in rat saliva *Acta Chem.* 1966;20: 2013-8
137. Vining RF, McGinley RA, Symons RG, et al Hormones in saliva: mode of entry and consequent implications for clinical interpretation *Clin Chem.* 1983; 29: 1752-6
138. Smith RE, Maguire JA, Stein-Oakley AN, et al Localization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II in human epithelial tissues *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81: 3244-8
139. Gallagher P, Leitch MM, Massey AE, et al Assessing cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in saliva: Effects of collection method. *J Psychopharmacol.* 2006;20: 643-9
140. Vining R.F, McGinley R.A The measurement of hormones in saliva: Possibilities and pitfalls. *J Steroid Biochem.* 1987;27: 8-94
141. Vining RF, McGinley R.A, Symons R.G Hormones in saliva: Mode of entry and consequent implications for clinical interpretation *Clin Chem.* 1983; 29: 1752-56
142. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neurophysiology* 1989; 22: 150-69

143. Otten BJ, Wellen JJ, Rijken JC, et al Salivary and plasma androstenedione and 17-hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(6):1150-4
144. Walker RF, Hughes IA, Riad D. Salivary 17-hydroxyprogesterone in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol.* 1979;11: 631-7
145. Juniarto A, Goossens K, Setyawati B, et al Correlation between androstenedione and 17- hydroxyprogesterone levels in the saliva and plasma of patients with congenital adrenal hyperplasia *Singapore Med. J* 2011, 52(11), 810-813
146. Arisaka O, Shimura N, Nakayama Y, et al Salivary 17-hydroxyprogesterone concentration in monitoring of the treatment of congenital adrenal hyperplasia *Dtch Med Wochenschr.* 1988,113(49):1913-5
147. Hughes IA, Read GF Control in congenital adrenal hyperplasia monitored by frequent saliva 17-OH progesterone measurements. *Horm Res.* 1984;19:77-85
148. Oliviera MH, Mereira C, Rossi E, et al Salivary 17-hydroxyprogesterone in management of congenital adrenal hyperplasia, *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 1991
149. Deutschbein T, Unger N, Hauffa B, et al. Monitoring medical treatment in adolescents and young adults with congenital adrenal hyperplasia: Utility of salivary 17-Hydroxyprogesterone day profiles *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119:131-8
150. Klug I, Dressendörfer R, Strasburger C et al Cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in saliva of healthy neonates *Biol Neonate.* 2000; 78: 22-26
151. Gröschl M, Rauh M, Dörr HG. Circadian rhythm o salivary cortisol, 17 α -hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children *Clin Chem.*, 2003: 1688-91
152. Gröschl M, Rauh M, Dörr H, et al Cortisol and 17-Hydroxyprogesterone kinetics in saliva after oral administration of Hydrocortisone in children and young adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1200-4

153. Bonnin MR, Machuca I, Villabona C, et al Evaluation of salivary 17-hydroxyprogesterone and its clinical usefulness in the study of hirsutism and the partial deficiency of 21-hydroxylase *Med. Clin (Barc)*. 1994; 102(5):169-71
154. Zerah M, Ueshiba H, Wood E, et al Prevalence of nonclassical 21-hydroxylase deficiency based on morning salivary 17- hydroxyprogesterone screening test *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70: 1662-7
155. Zerah M, Pang SY, New MI. Monitoring salivary 17-hydroxyprogesterone is useful screening test for nonclassical 21-hydroxylase deficiency *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65(2): 227-32
156. Shibayama Y, Higashi T, Shimada K, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for determination of salivary 17 α -hydroxyprogesterone: A noninvasive tool for evaluating efficacy of hormone replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008; 867: 49-56.
157. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992;11(10):1305-19.
158. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al CDC growth charts: United States. *Adv. Data* 2000; 314: 1-27
159. Gröschl M, Wagner R, Rauh M, et al. Stability of salivary steroids: The influences of storage, food and dental care. *Steroids* 2001; 737-41

Tablo Ek 1. VKİ Z skoru hesaplamada kullanılan sabit değerler

Yaş	Erkek			Kız		
	L	M	S	L	M	S
1.0	-0.12	17.35	0.076	-0.43	16.82	0.080
2.0	-0.01	16.42	0.079	-0.82	16.07	0.078
3.0	-0.07	15.89	0.084	-1.18	15.74	0.081
4.0	-0.38	15.61	0.088	-1.42	15.51	0.087
5.0	-0.85	15.52	0.093	-1.57	15.37	0.094
6.0	-1.32	15.52	0.097	-1.66	15.47	0.102
7.0	-1.70	15.61	0.101	-1.71	15.71	0.110
8.0	-1.95	15.82	0.104	-1.73	16.00	0.117
9.0	-2.08	16.10	0.107	-1.72	16.32	0.122
10.0	-2.13	16.43	0.110	-1.69	16.72	0.126
11.0	-2.10	16.83	0.112	-1.66	17.21	0.128
12.0	-2.02	17.32	0.113	-1.63	17.82	0.128
13.0	-1.93	17.90	0.114	-1.63	18.51	0.127
14.0	-1.82	18.54	0.115	-1.64	19.19	0.126
15.0	-1.71	19.21	0.115	-1.68	19.81	0.123
16.0	-1.59	19.85	0.115	-1.73	20.34	0.121
17.0	-1.47	20.43	0.115	-1.78	20.78	0.119
18.0	-1.33	20.94	0.115	-1.83	21.16	0.117
19.0	-1.18	21.37	0.115	-1.88	21.50	0.115
20.0	-1.04	21.75	0.115	-1.93	21.80	0.113
21.0	-0.90	22.11	0.115	-1.97	22.09	0.111