

T.C. ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI,
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

*11 β -HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KLASİK OLMAYAN KONJENİTAL
ADRENAL HİPERPLAZİNİN TÜRK TOPLUMUNDA GÖRÜLME SIKLIĞI*

Tez Yöneticisi:

Prof.Dr. Mustafa KUTLU

Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ-1995

40932

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL EKSEN	2
2.2. KORTİZOL SENTEZİ	4
2.3. KLASİK OLMAYAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ.....	6
2.4. 21-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ	6
2.5. 3 β -HİDROKSİ STEROİD DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ.....	8
2.6. 11 β -HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ	9
3. MATERYAL VE METOD	12
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	16
6. ÖZET	20
7. SUMMARY	21
8. KAYNAKLAR	23

ŞEKİL VE TABLOLAR

Şekil 1. Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen

Şekil 2- Adrenal steroid sentezi

Şekil 3- 21-Hidroksilaz eksikliği

Şekil 4- 11 β -Hidroksilaz eksikliği

Tablo 1. Kontrol grubu ve hasta grubunun yaş, BMI ve hirsutizm skorları

Tablo 2. Bazal hormon seviyeleri.

Tablo 3. Bazal ve stimüle edilmiş 11-Deoksikortizol seviyeleri

1. GİRİŞ

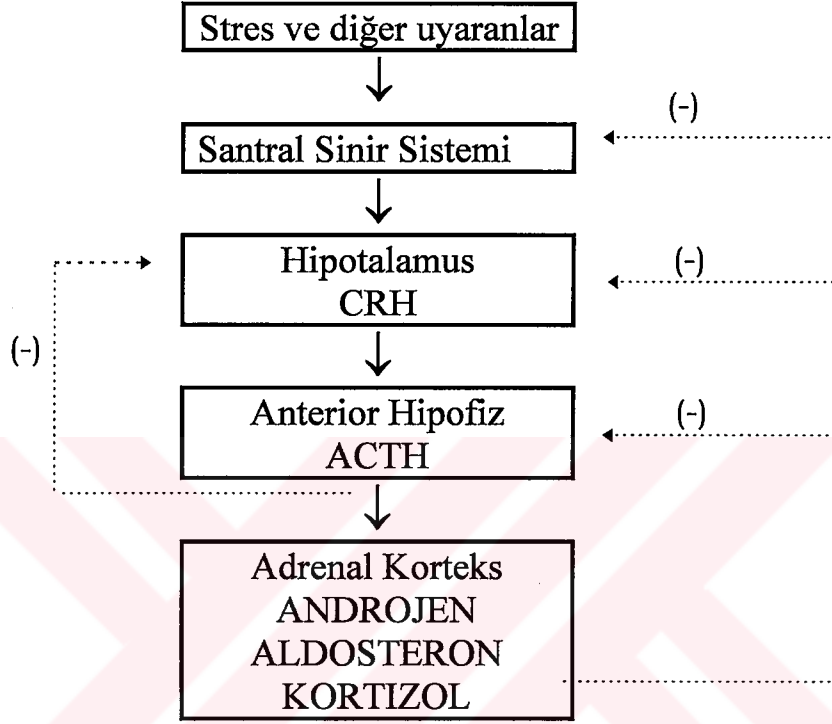
Androjen artışına bağlı semptomlarla birlikte olan ve doğumdan belli bir zaman sonra ortaya çıkan adrenal enzim eksiklikleri klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (KO-KAH) olarak adlandırılmaktadır. Nadir görülen bir hastalıktır. Yaygın bir problem olmamasının bir sebebi de vakaların bir kısmının asemptomatik olmasıdır. Sıklığı ırklara göre değişiklikler göstermektedir. Vakaların büyük çoğunluğunu 21-Hidroksilaz (21-OH) eksikliği oluşturmaktadır. KO-KAH'nın diğer sebepleri ise 11- β Hidroksilaz (11 β -OH) ve 3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) eksiklikleridir. Bunlardan en çok araştırılanı 21-OH eksikliğidir, diğerleri ile ilgili çalışmalar daha azdır. 11 β -OH eksikliğine bağlı KO-KAH'nın genel popülasyondaki sıklığı çok iyi bilinmemektedir. Bunun en önemli sebebi araştırılan toplulukların özelliklerinin ve 11 β -OH eksikliği için kullanılan kriterlerin farklılıklarıdır. Bu muhtemelen Türk toplumu için de geçerlidir. Bu çalışmada 11 β -OH eksikliğinin Türk toplumundaki sıklığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hiperandrojenemi ve buna bağlı semptomlarla kendini gösteren ve doğumdan belli bir zaman sonra ortaya çıkan adrenal enzim eksiklikleri için değişik terimler kullanılmaktadır: geç başlangıçlı, postpubertal, hafif, kazanılmış yada klasik olmayan adrenal hiperplazi. Bunlardan en çok tercih edileni klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (KO-KAH) terimidir ve bu yazıda da bu terim tercih edilmiştir. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kortizol ve/veya aldosteron sentezi için gerekli bir veya daha fazla enzimin eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir bozukluktur (1). Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) eksen ve adrenal bezin steroid biyosentezinden kısaca bahsedilecektir:

2.1. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL EKSEN

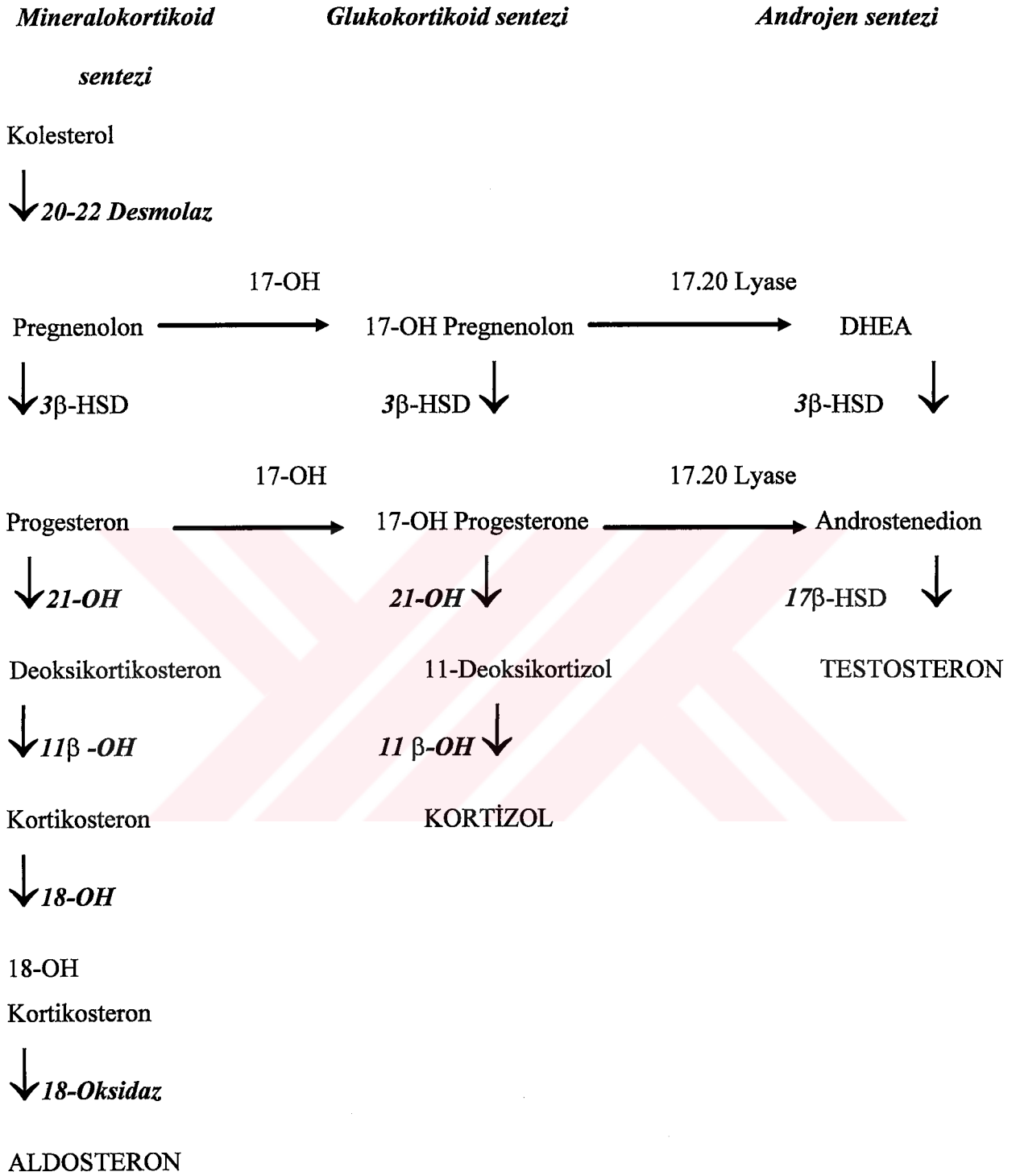
Adrenokortikal fonksiyon HHA eksen tarafından kontrol edilir (şekil 1). Hipotalamustan salgılanan CRH hipofizden ACTH salgılanmasını kontrol etmektedir. Ayrıca vazopressinin de ACTH salgılanmasında fizyolojik rolü vardır. ACTH salgılanması bazı stres faktörleri tarafından stimüle edilir, buna karşılık glukokortikoidler tarafından inhibe edilir. ACTH adrenal korteksin fonksiyonunu düzenler. İnsanlardaki başlıca glukokortikoid kortizoldür ve sentezi ACTH tarafından stimüle edilir. Başlıca mineralokortikoid ise aldosterondur ve esas olarak anjiyotensin ve potasyum tarafından kontrol edilir. ACTH'nın aldosteron sentezi üzerine etkisi azdır. Adrenal androjenler ise büyük ölçüde ACTH'nın kontrolü altındadır.



Şekil 1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal eksen

2.2. KORTİZOL SENTEZİ

Bütün adrenal steroidler kolesterolden sentez edilirler. Kolesterol adrenal bezde acetyl CoA'dan sentez edilebilir, ancak esas önemli kısmı kandan alınır, bunun da başlıca kaynağı düşük dansiteli lipoproteinlerdir. ACTH "kolesterol esteraz" enzimini aktive eder, bu enzim depo edildiği yerlerden serbest kolesterolün salınmasını stimüle eder ve böylece steroid sentezi için substrat sağlanmış olur. Farklı adrenal hormonların sentezi "cytochrome P-450" enzimleri aracılığı ile gerçekleştirilir. "Oxygenase" lar steroidlerin hidroksilasyonlarını katalize ederler. Steroid sentezindeki ilk basamak kolesterolün pregnenolon'a çevrilmesidir. Bu reaksiyonu sağlayan "cytochrome P-450 side chain cleavage" (20,22-desmolase) enzimdir. ACTH da dahil steroid sentezini stimüle eden bütün faktörler bu reaksiyonu artırır. Pregnenolon meydana geldikten sonra mitokondriadan hızlıca uzaklaştırılır ve endoplazmik retikulum ve mitokondri içerisinde sırasıyla dehidrogenazlar ve hidroksilleiyici enzimler aracılığı ile değiştirilerek üç tip adrenal hormon meydana gelir. Adrenal steroid sentezi şekil 2'de gösterilmiştir. Adrenal bezden salgılanan başlıca hormonlar kortizol, aldosteron ve DHEA'dur. Bu üç son ürünün bazı prekürsörleri de adrenal bezden salgılanır. Bunların aktiviteleri daha azdır ve ayrıca konsantrasyonları da önemsiz miktardadır. Bununla beraber bazı adrenal enzimlerin konjenital eksiklikleri normal biyosentetik yolu bloke eder ve prekürsör madde miktarı artar. Bu olay progresif bir seyir takip eder, çünkü enzim eksikliği sebebiyle kortizol sentezi ciddi bir biçimde azalmıştır, böylece hipofizden daha çok ACTH salgılanır ve neticede adrenal bez hiperplaziye uğrar ve prekürsör madde aşırı miktarda salgılanarak birikir. Böylece konjenital adrenal hiperplazi meydana gelir (2).



Şekil 2. Adrenal steroid sentezi

2.3. KLASİK OLMAYAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

İnsanlarda KO- KAH'ye yol açan başlıca üç adrenal enzim defekti vardır:

1-21-Hidroksilaz,

2-3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz,

3-11 β -Hidroksilaz.

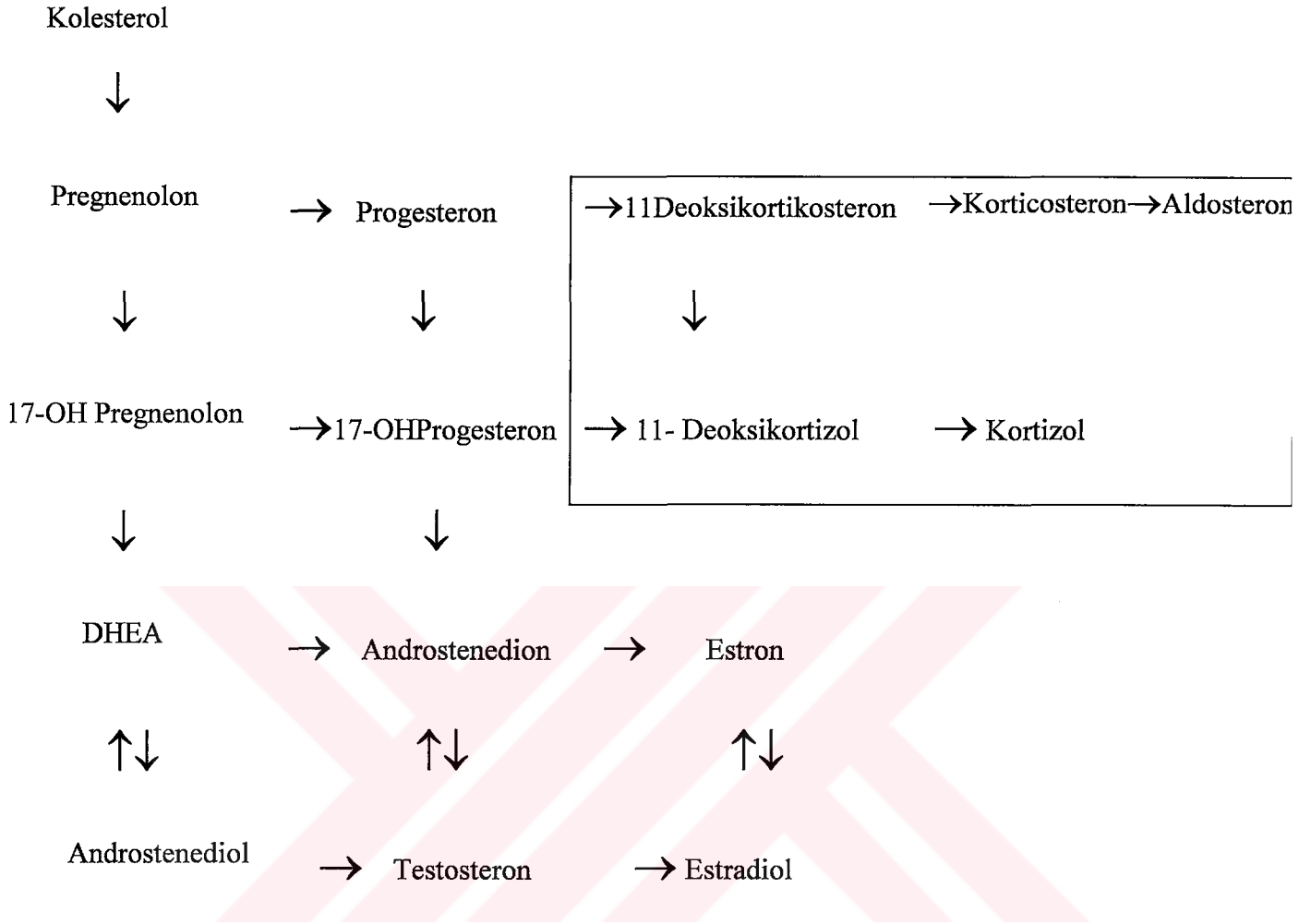
Her üç şekilde de klinik tablo birbirinden farklı değildir. Klinik ve biyokimyasal bulguların varlığına dayanarak herbir enzim defektinin içinde iki ayrı tip tanımlanabilir;

1-Ağır veya klasik KAH: İntrauterin veya yenidoğan döneminde ortaya çıkar,

2-Klasik olmayan KAH: Geç dönemde ortaya çıkar, daha hafiftir hatta bazen asemptomatiktir. Bu yazıda Klasik KAH üzerinde durulmayacaktır.

2.4. 21-HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİ

KO-KAH'nın en yaygın görülen şekli 21-OH eksikliği olup tüm vakaların % 95'ini oluşturur. Bu enzim 17- Hidroksi progesteron (17-OHP)'nun kortizolün prekürsörü olan 11-Deoksikortizol (11-DOK)'e ve Progesteron (P)'nun aldosteronun prekürsörü olan deoxycorticosterone (11-DOKS)' a dönüşümü için gereklidir (Şekil 3). Kortizol yetersiz olarak salgılandığı için ACTH artacak ve böylece 21-Hidroksilasyon basamağından önceki prekürsorler birikecektir. Bu prekürsorler androjenlere dönüşebileceğinden hiperandrojenemi meydana gelecektir.



Şekil 3- 21-Hidroksilaz eksikliği. (Kare içindeki alan

21-OH sekresyonunda defekti gösterir.)

21-OH enzimine ait genler altıncı kromozomun kısa kolu üzerindedirler ve CYP21 olarak gösterilir. Klinik olarak ortaya çıkan 21-OH eksikliği CYP21 genindeki mutasyonlardan meydana gelir (3). Endokrinolojik olarak belirgin 21-OH eksikliğine yaklaşık % 1-2 sıklığında rastlanır, ancak bazı etnik topluluklarda % 10 oranında olduğu bildirilmiştir (4). KO-KAH'de androjenik semptomlar genellikle puberte esnasında ortaya çıkarlar. Androjenik semptomlar genellikle hafiftirler. Bir çalışmada 21-OH eksikliği olan 44 KO-KAH'li kadının % 68'inde oligomenore, % 77'sinde hirsutizm, % 36'sında polikistik overler (ultrasonografik olarak) ve % 40'ında da adrenal bezde radyolojik anormallikler tesbit edilmiştir (3). 21-OH eksikliğine bağlı KO-KAH'nın teşhisinde bazal ve stimüle edilmiş 17-OHP seviyelerine bakılır. Bazal 17-OHP seviyesinin 200 ng/dl veya altında olduğu durumlarda KO-KAH kolaylıkla ekarte edilebilir. Bazal 17-OHP seviyesinin 200 ng/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır. Stimülasyon sonrası 17-OHP cevaplarından birisi (30. veya 60. dakika) 1000 ng/dl'nin üzerinde ise KO-KAH düşünülmelidir. Bazal 17-OHP seviyesinin 500 ng/dl'nin üzerinde olduğu durumlarda ise KO-KAH teşhisinin kesin olduğu ve ACTH stimülasyon testine gerek olmadığı bildirilmiştir. (4,5,6,7). KO-KAH'nın geleneksel tedavisi glukokortikoid tedavisidir. Hirsutizmin tedavisi için ise antiandrojen kullanılır.

2.5. 3 β -HİDROKSİ STEROİD DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ

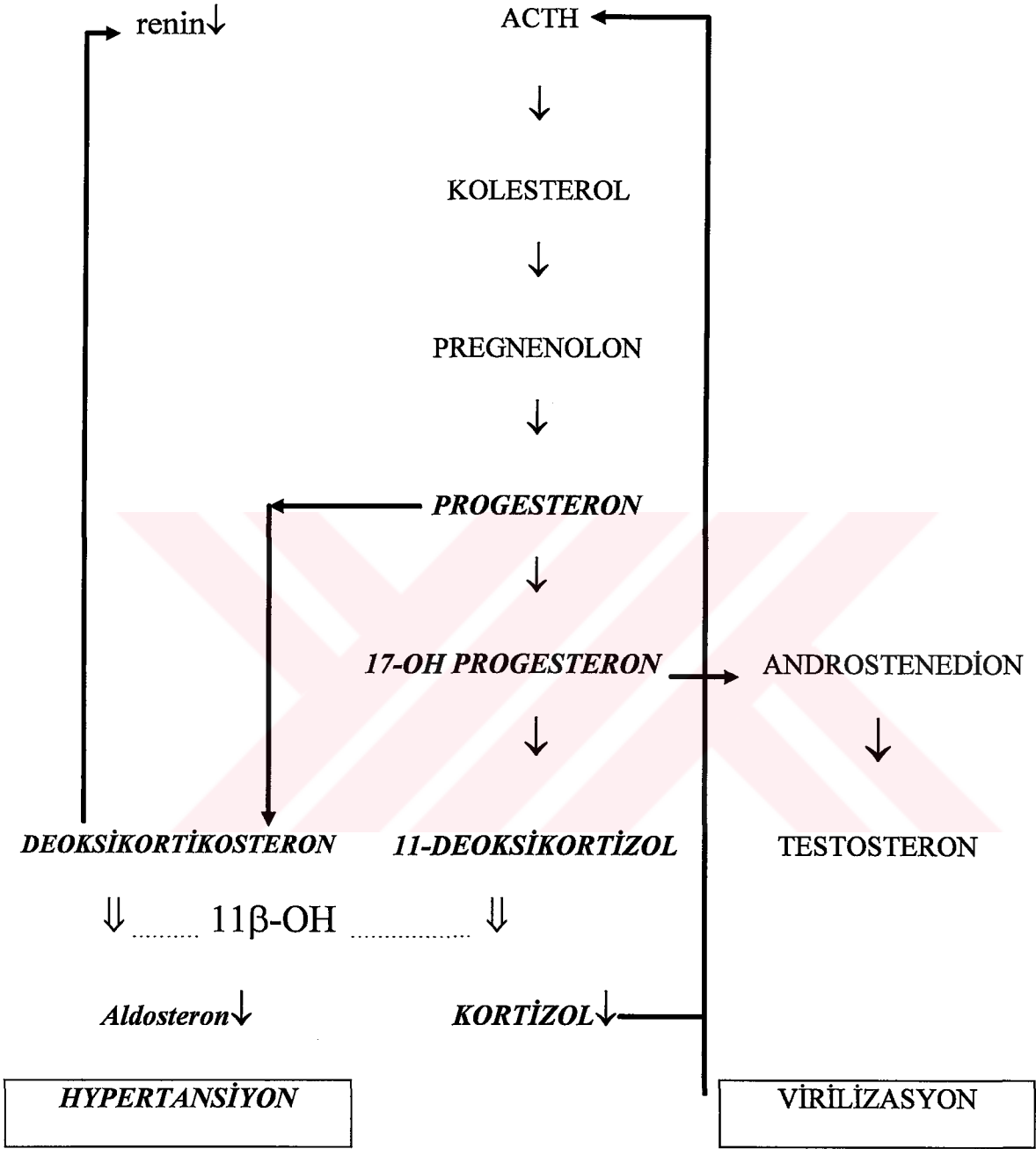
3 β -HSD eksikliğine bağlı KO-KAH'nın sıklığı konusunda çok değişik sonuçlar bildirilmiştir. Genellikle hirsutizmi olan kadınlar arasında yapılan çalışmalarda %41.9 kadar yüksek oranda bildirildiği halde bazı çalışmalarda hiçbir vaka tesbit edilememiştir (8,9). Bu durumun sebebi muhtemelen kullanılan teşhis metodlarının farklılığıdır. Son

zamanlarda yayınlanan bir çalışmada ACTH stimülasyon testinden sonra 17-Hidroksi Pregnenolon (17-HPREG) seviyesinin yaklaşık 1500 ng/dl (kontrol değerlerin %95 percentil'in üst sınırından 3 misli fazla)'nın üzerinde olması 3 β -HSD eksikliğinin oldukça kesin bir kriteri olarak ileri sürülmüştür (10).

2.6. 11 β -HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ

11 β -OH eksikliği KAH'lerin en yaygın ikinci sebebidir. Adrenal mineralokortikoid ve glukokortikoidlerin sentezindeki son enzim P450c11'dir. Bu enzim 11-DOK'un kortizole 11 β -hidroksilasyonunu ve ayrıca deoksikortikosterondan aldosteronun sentezinde rol alan son uç basamağı gerçekleştirir. Böylece bu enzimin 11 β -hidroksilaz, 18-hidroksilaz ve 18-oksidaz (aldehyde synthetase) aktiviteleri vardır (11). Glukokortikoidler ve mineralokortikoidlerin tam olarak aktivite kazanmaları için 11-hidroksilasyona ihtiyaç vardır. 11-hidroksilasyon bozukluğu bu hormonların biosentezini etkiler. İnsanlarda 11 β -OH'nin iki izoenzimi vardır: CYP11B1 (P450c11,11 β -hidroksilaz) ve CYP11B2 (P450c18,P450 cmo, P450aldo veya aldosteron synthase) (12). CYP11B1 izoenzimi 11-DOKS'u kortikosterona ve 11-DOK'u kortizole dönüştürür. Ancak kortikosteronu aldosterona dönüştüremez. Buna karşılık, CYP11B2'nin güçlü 11 β -OH aktivitesi yanında kortikosteronu aldosterona dönüştürücü özelliği de vardır (12,13,14). CYP11B1 ve CYP11B2 mitokondrilerde lokalize P450 sitokrom enzimlerdir. Bu iki izoenzim 8. kromozom üzerindeki iki gen tarafından kodlanır; 8q21-q22 (15). Kortizol sentezi başlıca ACTH tarafından düzenlenir. Aldosteron sentez hızı kortizolün sentez hızından 100-1000 kere daha azdır ve başlıca anjiyotensin II ve potasyum tarafından düzenlenir. ACTH'nin

sadece kısa süreli bir etkisi vardır (16,17). 11β -OH eksikliğinde 11-DOK ve 11-DOKS yeterli bir şekilde sırasıyla kortizol ve kortikosterona dönüşemezler. Azalmış glukokortikoid yapımı dolayısıyla hipotalamus ve anterior hipofiz üzerindeki inhibitör etki ortadan kalkar (azalır) ve böylece ACTH sekresyonu artar. ACTH'nın zona fasikulatayı aşırı stimülasyonu sonucu 11β -OH basamağından önceki steroid ön maddeleri aşırı miktarda meydana gelirler. 11β -OH enzim eksikliği şekil 4'de gösterilmiştir. Bu ön maddelerin önemli bir kısmı "tetrahydro" metabolitler olarak idrarda atılırlar, fakat bir kısmı 17α -hidroksilaz/17,20 lyase yoluyla androjen biosentezine kayar. 11β -OH eksikliğinin hormonal teşhisi serumda 11-DOKS ve/veya 11-DOK'un bazal yada ACTH ile stimüle edilmiş seviyelerinin artması ile konur. Ayrıca bu maddelerin "tetrahydro" metabolitlerinin 24 saatlik idrardaki miktarlarının tayin edilmesi de bir tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Androjen sentezindeki artmadan dolayı idrar 17-ketosteroid seviyeleri de artmıştır. 11β -OH eksikliğine bağlı KO-KAH'nın kesin tanısı için ACTH'ya 11-DOK cevabının kontrol değerlerin 95. percentilinin üst sınırının 3 misli olması gerektiği bildirilmiştir (3). Klinik Tablo: Klasik tipte vakaların 2/3'sinde kan basıncı yüksek olduğu halde, KO tipte kan basıncı normaldir veya hafif bir şekilde artmıştır (18,19). 11β -OH eksikliğine bağlı KO-KAH'lı hastalar normal genital yapı ile doğarlar, ancak bazı kadınlarda hafif bir klitoromegali vardır. Bu hastalar androjen fazlalığı semptom ve bulguları ile başvururlar. Ancak unutulmamalıdır ki 11β -OH eksikliği hirsutizm ve/veya hiperandrojenik oligomenorenin sadece % 1-2'sinden sorumludur (20,21). Klinik tablo 21 -OH eksikliğindeki gibidir.



Şekil 4. 11β-hidroksilaz eksikliği

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma 1993-1995 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı- Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniği bünyesinde kurulmuş olan hirsutizm polikliniğine başvuran 124 hirsutizmlili hastada gerçekleştirildi. Ayrıca 20 sağlıklı premenopozal, ömenoreik, hirsutizmi olmayan, herhangi bir endokrin bozukluk tesbit edilmeyen ve herhangi bir ilaç kullanmayan kadın kontrol grubu olarak alındı. Çalışma öncesi hastalardan ve sağlıklı kişilerden gerekli izin alındı

Çalışmaya alınan bütün bireylerin vücut kitle indeksi (BMI:Kg/m²), hirsutizm skoru, menstruasyon durumu, bazal hormon tayinleri ve ACTH stimülasyon testleri yapıldı. Hirsutizm skoru Ferriman-Gallwey kriterlerine göre tayin edildi (22). Menstruel siklusun 32 günden daha fazla devam etmesi durumunda oligomenore düşünüldü. Şu hormonların bazal seviyeleri tayin edildi: serbest testosteron (sT), kortizol, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve 11-deoksikortizol (11-DOK). Bazal hormon tayinleri için sabah 0800`de kan alındı ve çalışma gününe kadar -20 °C`de bekletildi. Bazal hormon tayinleri ve ACTH stimülasyon testi erken folliküler dönemde yapıldı. ACTH stimülasyon testi için Synacthen (ACTH 1-24) kullanıldı (Ciba, Geigy, Germany). 250 µg Synacthen i.v. olarak yapıldıktan 30 ve 60 dakika sonra 11-DOK için kan örnekleri alınarak -20 °C`de çalışma gününe kadar saklandı. Kontrol grubundaki hastalarda ACTH stimülasyonundan sonraki en yüksek 11-DOK seviyelerinin 95. percentilinin 3 misli yüksek seviyesinden daha fazla olan değerler 11β-hidroksilaz eksikliği olarak değerlendirildi (3,21).

Hormon tayinleri radioimmunoassay (RIA) metodu ile ticari kitler kullanılarak yapıldı. Ölçülen hormonların "intra ve inter-assay CV" ları sırasıyla şu şekildeydi; sT: %4.3

ve % 5.5 (DPC, Los Angeles, U.S.A), A: % 3.5 ve 3.6 (Kodak, Amersham UK), 11-Desoxycortisol: %2.1 ve %13.7 (ICN Biomedicals, Inc. California, U.S.A.), Cortisol: % 5.8 ve % 6.5 (ICN Biomedicals, Inc. California, U.S.A.) , SHBG: %5.5 ve %6.9 (Spectria SHBG IRMA, Orion Diagnostica, Finland).

İstatistik analizler için paired ve unpaired student-t test kullanıldı.

Ortalamalar $\text{mean} \pm \text{SD}$ olarak gösterildi.



4. BULGULAR

Sağlıklı ve hirsutizmi olan kadınlar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak farklılık tesbit edilemedi. Buna karşılık , FG skor ve bazal hormon tayinleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılıklar tesbit edildi. BMI değerleri bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi. Bireylerin yaş, BMI ve hirsutizm skorları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kontrol grubu ve hasta grubunun yaş, BMI ve hirsutizm skorları

	Kontrol grubu (min-maks)	Hasta grubu (min-maks)	p değeri
Yaş (yıl)	26.0±3.1 (17-32)	25.7±2.8 (15-42)	>0.05
BMI (kg/m²)	24.2±3.2 (20-35)	24.97±5.47 (18-45)	>0.05
FGS	2.9±1.0 (1-5)	16.3±5.7 (8-36)	<0.05

Her iki grubun bazal hormonları karşılaştırıldığında; sT, A, SHBG, Kortizol ve 11-DOK seviyeleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Bazal hormon seviyeleri.

Hormon	Kontrol grubu (min-maks)	Hasta grubu (min-maks)	p değeri
sT (0.04-3.9 pg/ml)	2.3±0.6 (1.4-3.3)	5.0 ±2.3 (0.9-12.5)	<0.0005
A (0.47-2.68 ng/ml)	2.2±0.5 (1.6-3.4)	4.2±2.0 (1.2-11.5)	<0.0005
SHBG (20-140 nmol/L)	64.5±16.6 (42.2-110.0)	36.6±17.0 (8.0-83.0)	<0.0005
Kortizol (7-24 µg/dl)	13.9±3.5 (10.5-24.9)	18.7±14.5 (8.8-22.9)	<0.1

Bazal ve stimüle edilmiş 11-DOK seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 3).

Tablo 3. Bazal ve stimüle edilmiş 11-DOK seviyeleri.

11-DOK (<8 ng/ml)	Kontrol grubu	Hasta grubu	p değeri
Bazal	2.7 \pm 0.6 (1.2-4.2)	4.6 \pm 2.2 (0.7-12.4)	<0.005
30. dakika	3.4 \pm 0.5 (2.1-4.1)	6.3 \pm 2.6 (1.9-15.0)	<0.005
60. dakika	3.4 \pm 0.6 (2.2-4.4)	6.9 \pm 2.9 (2.5-18.0)	<0.0005
Maksimum	3.6 \pm 0.5 (2.4-4.4)	7.6 \pm 2.8 (2.6-18.0)	<0.0005

Kontrol grubunun 95. percentil en yüksek 11-DOK seviyesi 4.2 olarak bulundu. Dolayısıyla 11 β -OH eksikliği tanısı için gerekli kriter bunun 3 katı olan 12.6 olmalıdır. Buna göre 8 hastanın en yüksek 11 β -OH seviyesi 12.6 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur (sırasıyla; 14.49, 13.95, 14.29, 14.72, 15.04, 15.19, 17.93, 12.73). Bu toplulukta 11 β -OH eksikliğinin oranı % 6.5 olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

KO-KAH kortizol biyosentezindeki nisbeten hafif bir bozukluk sonucu ortaya çıkan genetik kökenli bir klinik tablodur. Klinik bulgular doğumdan sonra ortaya çıkan androjen fazlalığına bağlı olduğu için klasik, ağır KAH tipinden oldukça farklıdır. KO-KAH hirsutizm, adet düzensizlikleri ve infertiliteye yol açabilir. KO- KAH'ye yol açan başlıca enzim eksiklikleri 21-OH, 3 β -HSD ve 11 β -OH eksikliğidir. En yaygın olanı 21-OH eksikliğidir. Bu üç enzim eksikliğinin klinik bulguları benzerdir ve kesin tanı sadece hormonal değerlendirme sonucu konabilir.

Adrenal korteksin Zona Fasikülata bölgesinde, 11 β -OH glukokortikoid biyosentezindeki son basamağı katalize eder ve böylece 11-DOK ve DOKS sırasıyla kortizol ve kortikosterona dönüşür. Dolayısıyla bu seviyedeki enzimatik bir defekt kortizol biyosentezinde bir azalma ve ACTH sekresyonunda bir artmayla sonuçlanacaktır. Bunun sonucu olarak eksik enzimin proksimalindeki androjenler ve steroid prekürsörlerinde aşırı bir yapım meydana gelecektir. Başlıca prekürsör 11-DOK ve DOKS'dur.

11 β -OH enzimi ayrıca zona glomerülozada DOKS'u kortikosterona dönüştürmek için de gereklidir. Dolayısıyla hipoadosteronizm de biyokimyasal olarak gösterilebilir, ancak nadir vakalar hariç asemptomatiktir (23). KO-11 β -OH eksikliği olan kadınlar normal genital bulgularla doğarlar, ancak çok az bir kısmında hafif bir klitoromegali olabilir. Bu hastalar genellikle hirsutizm ve oligomenore şikayetleri ile başvururlar. Klinik tablo 21-OH eksikliğinden ayırt edilemez. Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemisi olan kadınların ancak çok az bir kısmında 11 β -OH eksikliği bulunmuştur, buna karşılık 21-OH eksikliği daha

yaygın bir anormalliktir. KO-11 β -OH eksikliğinin genel popülasyondaki sıklığı bilinmemektedir. Klasik 11 β -OH eksikliği 8. kromozomun uzun kolunun orta kısmında lokalize olan CYP11B1 genindeki mutasyonlardan meydana gelir. 11 β -OH geninin lokalizasyonu sebebiyle 11 β -OH'ın konjenital eksikliğinin HLA sistemi ile bir ilişkisi yoktur.

řu ana kadar 10 kadar mutasyon tarif edilmiştir ve gösterilen bütün mutasyonlar enzimatik aktiviteyi ortadan kaldırırlar. KO-11 β -OH eksikliği ile ilgili olarak genetik çalışmalar bildirilmemiştir, ancak henüz yayınlanmamış çalışmalarda bu bozukluğa yol ačan mutasyonların enzimatik aktiviteyi azalttığı fakat ortadan kaldırmadığı gösterilmiştir (12). 11 β -OH eksikliğinin henüz güvenilir bir genetik belirleyicisi yoktur ve dolayısıyla tanı ancak hormonal inceleme sonucu konabilir. Bir enzim eksikliği olan bir hastada ilave bir enzim eksikliği de olabilir. Mesela İsrail`de yapılan bir çalışmada 11 β -OH eksikliği tesbit edilen kadınların çoğunda 3 β -HSD eksikliği ve 21-OH eksikliği tesbit edilen bütün kadınlarda ise 11 β -OH eksikliği tesbit edilmiştir (24). Bu sekonder adrenal biyosentetik defektler muhtemelen kalıtsal olarak geçen enzim defektinden ziyade intraadrenal androjen fazlalığından kaynaklanmaktadır.

11 β -OH eksikliğine bağlı KO-KAH'nın sıklığı çok değişik oranlarda bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda yüksek oranlarda 11 β -OH eksikliği tesbit edilmiştir (25,26). Eldar-Geva ve ark.`nın çalışmasında ACTH stimülasyonundan sonra 11-DOK seviyesinin veya 11-DOK'un kortizole oranının normal popülasyondan elde edilen ortalama değerin 2 SD üzerinde olması 11 β -hidroksilaz eksikliği kriteri olarak alınmış ve buna göre hirsutizm, adet düzensizliği veya başka şekilde açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda %8

oranında 11 β -OH eksikliği vakası tesbit edilmiştir (24). Siegel ve ark`ıda 31 hirsutizimli hasta ve 22 normal kadında yaptıkları bir çalışmada, ACTH stimülasyonundan sonra normal kadınlarda elde edilen 11-DOK seviyesindeki ortalama $\pm 2SD$ `den daha fazla artışlar pozitif olarak kabul edilmiş ve buna göre sadece 1 hastada 11 β -hidroksilaz eksikliği tesbit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca bazal steroid seviyelerinin ölçülmesinin hirsutizimli hastalarda artmış androjen yapımının sebeplerinin ayırıcı tanısında yararlı olmadığı bildirilmiştir (8).

Azziz ve arkadaşları da bir çalışmalarında % 42.2 oranında adrenal stimülasyona aşırı 11-DOK cevabı bulmuşlardır (21). Ancak bu çalışmalarda tesbit edilen aşırı 11-DOK cevaplarının 11 β -OH eksikliği olarak yorumlanmaması gerektiği belirtilmiş ve hiperandrojenik kadınlarda adrenal stimülasyona aşırı 11-DOK cevabının adrenokortikal hiperaktiviteyi gösterdiği, buna karşılık 11 β -OH eksikliğini yansıtmadığı ileri sürülmüştür (21). Carmina ve ark. İtalya`da yaptıkları bir çalışmada 11 β -OH eksikliğine bağlı KO-KAH'nın sıklığını % 2.2 olarak bulmuşlardır (20). Çalışmalar arasındaki uyumsuzlukların en önemli sebepleri çalışılan populasyonun ve kullanılan kriterlerin farklılığıdır. Bazı çalışmalar hirsutizimli kadınlarda yapıldığı halde, diğer bazıları ise hiperandrojenik kadınlarda yapılmıştır. KO-11 β -OH eksikliğinin henüz güvenilir bir genetik belirleyicisinin olmaması da tanıyı zorlaştırmaktadır. Ancak günümüzde tanıda hiç değilse hormonal bir kriterde görüş birliği sağlanmış gibidir. Biz de çalışmamızda bu kriteri kullandık. Buna göre aynı yaştaki normal kadınlarda ACTH stimülasyonuna 11-DOK cevabının en yüksek 95. percentil seviyesinin 3 misli düzeyine sahip hastalar KO-11 β -OH eksikliği olarak kabul edilmektedirler (3). Buna göre mesela Azziz ve arkadaşları hiperandrojenik kadınlarda

ACTH'ya % 42.2 oranında aşırı 11-DOK cevabı elde ettikleri halde, yukarıdaki kriteri kullandıkları zaman gerçek anlamda KO-11 β -OH eksikliğini % 0.8 oranında tesbit etmişlerdir (21). Bu kritere göre hastaların % 6.5 kadarında KO-11 β -OH eksikliği bulundu. Ayrıca hem bazal 11-DOK hem de stimüle edilmiş 11-DOK seviyeleri hirsutizmlili kadınlarda normal kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Buna göre hirsutizmlili hastalarda ACTH stimülasyonuna aşırı bir 11-DOK cevabı mevcuttur. Ayrıca bazal 11-DOK seviyesi de kontrol popülasyondan belirgin olarak yüksektir. Bu aşırı cevaba yol açan bozukluk bilinmemektedir ve bu konunun araştırılması gerekmektedir. Bu çalışma hirsutizm sebebiyle başvuran hastalarda gerçekleştirildi. Dolayısıyla hiperandrojenik bir popülasyondaki sıklığı yansıtamaz. Buna rağmen hastaların bir kısmının hiperandrojenik olduğu göz önüne alınırsa bu enzim eksikliğinin gerçekten çok da nadir olmadığı söylenebilir. Sonuçlarımız Türk popülasyonunda KO-11 β -OH eksikliğinin çok nadir olmadığını göstermektedir..

6. ÖZET

Androjen artışına bağlı semptomlara yol açan ve doğumdan belli bir zaman sonra ortaya çıkan adrenal enzim defektleri klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (KO-KAH) olarak adlandırılmaktadır. Sıklığı ırklara göre değişiklikler göstermektedir. KO-KAH'nın başlıca sebepleri 21-Hidroksilaz (21-OH), 11- β Hidroksilaz (11- β OH) ve 3 β -Hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) eksiklikleridir. Bunlardan en çok görüleni 21-OH eksikliğidir. 11 β -OH eksikliğine bağlı KO-KAH nadirdir ve Türk toplumundaki sıklığı bilinmemektedir. Bu çalışmada 11 β -OH eksikliğinin Türk toplumundaki sıklığı araştırıldı

Çalışma 1993-1995 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı- Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniği bünyesinde kurulmuş olan hirsutizm polikliniğine başvuran 124 hirsutizmlili hastada gerçekleştirildi. Ayrıca 20 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan bütün bireylerin vücut kitle indeksi (BMI:Kg/m²), hirsutizm skoru, menstruasyon durumu, bazal hormon (serbest testosteron, kortizol, seks hormon bağlayıcı ve 11-deoksikortizol) tayinleri ve ACTH stimülasyonuna 11-DOK cevaplarına bakıldı. Kontrol grubundaki hastalarda ACTH stimülasyonundan sonraki en yüksek 11-DOK seviyelerinin 95. percentilinin 3 misli yüksek seviyesinden daha fazla olan değerler 11 β -OH eksikliği olarak değerlendirildi. Hirsutizmlili hastalarda bazal 11-DOK ve stimüle edilmiş 11-DOK seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. 11-OH eksikliğine bağlı KO-KAH'nın sıklığı % 6.5 olarak bulundu. Buna göre 11 β -hidroksilaz eksikliğinin Türk toplumunda çok nadir bir hastalık olmadığı sonucuna varıldı.

7. SUMMARY

Adrenal enzymatic deficiencies causing hyperandrogenic symptoms some time after birth have been called non-classic adrenal hyperplasia (NC-CAH). The NC-CAH is usually caused by a deficiency of steroid 21-hydroxylase, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase or 11 β -hydroxylase. The most common form of adrenal enzymatic defect is 21-hydroxylase deficiency. The frequency of non-classic 11 β -hydroxylase deficiency is not common and its frequency in Turkish population is not known. In this study, the incidence of non-classic 11 β -hydroxylase in a Turkish population has been investigated.

This study has been carried out in outpatient clinic of hirsutism in the Department of Endocrinology, Erciyes University, Medical School between 1993 and 1995. The study consisted of 124 women with hirsutism and 20 healthy women as control group. Blood samples were taken at baseline, and 30 and 60 minutes after a bolus injection of 250 μ g Synacthen. The following hormones were detected: free testosterone, cortisol, 11-deoxycortisole and sex hormone binding protein. Hirsutism score, BMI and menstrual periods were also evaluated. We have presumed the diagnosis of 11-hydroxylase deficient NC-CAH only when the adrenal 11-deoxycortisol response to stimulation exceeded threefold the upper 95th percentile of controls. Basal and stimulated 11-deoxycortisol levels were significantly higher in hirsute women than in healthy women. The women with hirsutism demonstrated an exaggerated 11-deoxycortisol response to ACTH, as reflected by elevated 11-deoxycortisol levels before and after acute adrenal stimulation. The frequency of non-classic 11 β -hydroxylase deficiency has been found to be 6.5%. It has been

concluded that non-classic 11 β -hydroxylase deficiency is not an uncommon disorder in a Turkish hirsute population.



8. KAYNAKLAR

- 1-New MI, White PC, Pang S, Dupont B, Speiser PW. The adrenal hyperplasias. In; Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease. Part II, 6th ed, New York:McGraw-Hill.1989, pp. 1881-1919
- 2-Kaplan NM. The Adrenal Glands. In: Textbook of Endocrine Physiology. Griffin JE, Ojeda SR. (eds). Second Edition. Oxford University Press, 1992, New York, pp. 247-275.
- 3-Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia:current concepts. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:810-815.
- 4-Azziz R, Zacur A. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism:screening and diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:577-584.
- 5-Dewailly D, Vantyghem-Haudiquet MC, Sainsard C, et al. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 63:418-423.
- 6-Kuttann F, Couillin Ph, Girarad F, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. N Eng J Med. 1985; 313:224-231.
- 7-New MI, Lorenzen F, Lerner AJ. et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:320-326.
- 8-Siegel SF, Finegold DN, Lanes R, Lee PA. ACTH stimulation tests and plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. N Eng J Med 1990; 323:849-854.

- 9-Mathieson J, Couzinet B, Wekstein-Noel S, Nahoul K, Turpin G, Schaison G. The incidence of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency among hirsute women. *Clin Endocrinol* 1992; 36:383-388.
- 10-Azziz R, Braedley Jr El, Potter HD, Boots LR. 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168:889-895.
- 11-Miller WL. Congenital Adrenal Hyperplasias. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:721-749.
- 12-White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes. *Endocrine Reviews* 1994; 15:421-438.
- 13-Curnow KM, Tusie-Luna MT, Pascoe L, Natarajan R, Gu JL, Nadler JL, White PC. The product of the CYP11B2 gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex. *Mol Endocrinol* 1991; 5:1513-1522.
- 14-Kawamoto T, Mitsuuchi Y, Toda K, Yokoyama Y, Miyahara K, Miura S, Ohnishi T, Ichikawa Y, Nakao K, Imura H, Ulick S, Shizuta Y. Role of steroid 11 beta-hydroxylase and steroid 18-hydroxylase in the biosynthesis of glucocorticoids and mineralocorticoids in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:1458-1462.
- 15-Mornet E, Dupont J, Vitek A, White PC. Characterization of two genes encoding human steroid 11 beta-hydroxylase [P-450 (11) beta]. *J Biol Chem* 1989; 264:20961-20967.
- 16-Waterman MR, Simpson ER. Regulation of steroid hydroxylase gene expression is multifactorial in nature. *Recent Prog Horm Res* 1989; 45:533-563.

- 17-Quinn SJ, Williams GH. Regulation of aldosterone secretion. *Annu Rev Physiol* 1988; 50:409-426.
- 18-Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 56:222-229.????
- 19-de Simone G, Tommaselli AP, Rossi R, Valentino R, Lauria R, Scopacasa F, Lombardi G. Partial deficiency of adrenal 11-hydroxylase. A possible cause of primary hypertension. *Hypertension* 1985; 7:204-210.
- 20-Carmina E, Malizia G, Pagano M, Janni A. Prevalence of late-onset 11-beta-hydroxylase deficiency in hirsute patients. *J Endocrinol Invest* 1988; 11:595-598.
- 21-Azziz R, Boots LR, Parker Jr CR, Bradley Jr E, Zacur HA. 11- β -hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril* 55:733-741, 1991.
- 22-Ferrimam D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
- 23-Rosler A, Leiberman E. Enzymatic defects of steroidogenesis: 11- β hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. In: Laron Z, Tikva P. (eds) *Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Karger, Basel, 1984; pp. 47-71.
- 24-Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, Palti Z, Mildwisky A, Rosler A. Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. *N Eng J Med* 1990; 323:855-863.

25-Guthrie GP, Jr Wilson EM, Quillen DL, Jawad MJ. Adrenal androgen excess and defective 11 β -hydroxylation in women with idiopathic hirsutism. Arch Intern Med 1982; 412:729-735.

26-Gibson M, Lackritz R, Schiff I, Tulchinsky D. Abnormal adrenal responses to adrenocorticotrophic hormone in hyperandrogenic women. Fertil Steril 1980; 33: 43-48.

