

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI HASTALARIN YAŞAM
KALİTELERİNİN BELİRLENMESİ, SAĞLIKLI KARDEŞLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI, BU DURUMUN AİLELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
SORGULANMASI**

DR. DERYA KARAMAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI HASTALARIN YAŞAM
KALİTELERİNİN BELİRLENMESİ, SAĞLIKLI KARDEŞLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI, BU DURUMUN AİLELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
SORGULANMASI**

DR. DERYA KARAMAN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. FİLİZ MİNE ÇİZMECİOĞLU JONES

ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. METİN AYDOĞAN

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR

ETİK KURUL ONAYI: 2019/315

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	5
KISALTMALAR.....	6
TABLOLAR.....	9
ŞEKİLLER.....	10
1-GİRİŞ VE AMAÇ	11
2-GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. ADRENAL BEZ	14
2.1.1. ADRENAL KORTEKSİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ	14
2.1.2. ADRENAL KORTEKS HORMONLARI VE SENTEZ BASAMAKLARI	15
2.1.3. ADRENAL KORTEKS FONKSİYONLARININ KONTROLÜ	16
2.2. KONJENİTAL ADRENAL HİPERLAZİ	17
2.2.1. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ HASTALIĞININ TANIMI.....	17
2.2.2. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ	18
2.2.3. 21-HİDROKSİLAZ ENZİM EKSİKLİĞİ	19
2.2.4. 21-HİDROKSİLAZ ENZİM EKSİKLİĞİ KLİNİK BULGULAR.....	21
2.2.4.1. Klasik tuz kaybettiren tip	21
2.2.4.2. Klasik Basit virilizan tip	21
2.2.4.3. Non-klasik ya da geç başlangıçlı tip	23
2.2.5. 21-HİDROKSİLAZ ENZİM EKSİKLİĞİ LABORATUVAR TANISI	23
2.2.6. 21-HİDROKSİLAZ ENZİM EKSİKLİĞİ GENETİK TANISI.....	26
2.2.7. 21-HİDROKSİLAZ ENZİM EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TEDAVİSİ.....	27
2.2.7.1. Glukokortikoid tedavisi	27
2.2.7.2. Mineralokortikoid tedavisi	28
2.2.7.3. Cerrahi tedavi	29
2.2.7.4. Psikolojik tedavi.....	30
2.2.7.5. Diğer tedavi seçenekleri	30
2.2.7.6. Deneysel medikal tedaviler	31
2.2.8. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI HASTALARDA İZLEM.....	31
2.2.9. YENİDOĞAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TARAMASI.....	33
2.2.10. PRENATAL TANI VE TEDAVİ	35
2.3. KAH HASTALIĞINA AİT SORUNLAR.....	37
2.4. YAŞAM KALİTE DEĞERLENDİRMESİ.....	39

3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4- BULGULAR.....	49
5- TARTIŞMA.....	63
6- SONUÇLAR.....	73
7- ÖZET	75
8- İNGİLİZCE ÖZET.....	77
9- EKLER.....	81
10- KAYNAKLAR	104



TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları araştırma görevliliğim süresince eğitimime katkıda bulunan ve bana her zaman destek olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi tüm saygıdeğer hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi, aktardıkları bilgi birikimleri ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalımızın kurucu öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşe Sevim GÖKALP ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Metin AYDOĞAN başta olmak üzere; tez çalışmam ve araştırma görevliliğim süresince desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, danışman hocam Prof. Dr. Filiz Mine ÇİZMECİOĞLU JONES ve eşi Jeremy JONES'a;

Çalışmam sırasında göstermiş olduğu kolaylık ve yardımlarından dolayı Klinik Psikolog Mahire KUTLU'ya;

Asistanlığım süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma; her zaman iyi anılarla hatırlayacağım bölümümüzdeki tüm yandal uzmanları, hemşire, sekreter ve personelimize;

Uzmanlık eğitimimin başından, tezimin sonuna kadar sabırla ve sevgiyle yanımda olup, sonrasında da meslek hayatımda beni bekleyen her zorlukta desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyeceğini bildiğim Sevgili Eşim Av. Necmi Emrah KARAMAN ve ailesine;

Bu süreçte en çok fedakarlığı gösteren biricik oğlum Barış KARAMAN'a;

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, isteklerime ulaşmam için her zaman fedakarlıkta bulunan, her koşulda bana destek olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve canım kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Derya KARAMAN

KISALTMALAR

11-β-HSD:11-β-Hidroksi Steroid Dehidrogenaz

17-OHP: 17-Hidroksiprogesteron

3-β-HSD: 3-β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz

21-OH: 21-Hidroksilaz

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

CAH: Congenital Adrenal Hyperplasia

CaHASE: Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive

CRH: Corticotropin Releasing Hormone

CYP21A: Cytochrome P450 Family 21 Subfamily

CYP21A1P: Cytochrome P450 Family 21 Subfamily A Member 1, Pseudogene

CYP21A2: Cytochrome P450 Family 21 Subfamily A Member 2

ÇİYKÖ: Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DİP: Duygusal İşlevsellik Puanı

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DOC:11-deoksi kortikosteron

DSD: Disorders of Sexual Development

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FSH: Folikül Stimulan Hormon

FSTP: Fiziksel Sağlık Toplam Puanı

GGA: Güçler ve Güçlükler Anketi

GK: Glukokortikoid

GnRH: Gonadotropin hormone-releasing hormone

HK: Hidrokortizon

HLA-B: Human Leucocyte Antigen-B

HLA-DR: Human Leucocyte Antigen-DR

IBM SPSS: International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences

IQ: Intelligence quotient (zeka puanı)

K: Potasyum

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH: Luteinleştirici Hormon

MK: Mineralokortikoid

MPH: Hedef boy

MSH: MelanositStimüle edici Hormon

Na: Sodyum

OİP: Okul İşlevselliği Puanı

ÖTP: Ölçek Toplam Puanı

PAH: Öngörülen final boy

PCR: Polymerase Chain Reaction

PedsQL: Pediatric Quality of Life

PKOS: Polikistik Over Sendromu

POMC: Proopiomelanokortin

POR: P450 Oksidoredüktaz

PRA: Plazma Renin Aktivitesi

PSTP: Psikososyal Toplam Puan

SD: Standart Deviasyon Skoru

SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire

SİP: Sosyal İşlevsellik Puanı

StAR: Steroidojenik Akut Regulator proteini

TART: Testiküler Adrenal Rest Tümör

VA: Vücut ağırlığı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WISC-R: The Wechsler Intelligence Scale for Children (Wechsler çocuklar için zeka ölçeği)



TABLolar

Tablo 1. Adrenal yetmezlik semptomları	18
Tablo 2. Konjenital adrenal hiperplazide değişik formlara ait klinik ve laboratuvar bulguları	19
Tablo 3. 21-hidroksilaz eksikliğinde değişik klinik formların özellikleri	21
Tablo 4. Erken doğan bebeklerde doğum ağırlığına göre anormal 17-OH progesteron değerleri	33
Tablo 5. WISC-R zeka testi puan aralıkları.....	44
Tablo 6. GGA puanlaması.....	47
Tablo 7. Hasta-kontrol grubu cinsiyet dağılımı.....	48
Tablo 8. Hasta antropometrik veriler ortalama değerleri	52
Tablo 9. Hasta kan basıncı verileri ortalama değerleri.....	53
Tablo 10. Olguların genel özelliklerinin özeti.....	54
Tablo 11. Olguların güncel laboratuvar değerleri	55
Tablo 12. Ebeveynlerin eğitim/meslek durumları.....	56
Tablo 13. Hasta-kontrol-aile ÇİYKÖ puan karşılaştırması.....	57
Tablo 14. Hastalığın alt tipleri ile ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması.....	58
Tablo 15. GGA puanlarının hastalık alt tipleri arası karşılaştırması.....	60
Tablo 16. WISC-R hasta-kontrol grubu karşılaştırması.....	60
Tablo 17. Tedavi dozları ve WISC-R puanları karşılaştırması.....	61
Tablo 18. Anne eğitim düzeyi ve WISC-R puan karşılaştırması.....	62

ŞEKİLLER

Şekil 1. Adrenal korteks hormonları sentez basamakları.....	16
Şekil 2. 21-hidroksilaz eksikliğinde enzimatik blokaj düzeyi	20
Şekil 3. Dişi psödohermafroditizmde dış genital yapının normal dişi ve erkeklerle karşılaştırılması (PRADER EVRELEMESİ).....	22
Şekil 4. 17-OH progesteron normogramı	25
Şekil 5. Zamanında doğan bir yenidoğanda KAH tarama testinin yorumlanması	34
Şekil 6. 21-hidroksilaz eksikliğinde prenatal tanı ve tedavi.....	37
Şekil 7. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH olgularının alt tiplerinin cinsiyete göre dağılımı.....	50
Şekil 8. Hastaların tanı öncesi başvuru şikayetleri.....	51
Şekil 9. Hipertansiyonu olan olguların özeti	53
Şekil 10. ÇİYKÖ alt puanlarının hastaların cinsiyetine göre dağılımı.....	58
Şekil 11. Komplikasyon durumu ile ÇİYKÖ puan karşılaştırması.....	59

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal bezde steroid sentez basamaklarında değişik düzeylerde enzim eksikliği sonucu glukokortikoid (GK) ve/veya mineralokortikoid (MK) eksikliği ile karakterize, adrenal yetmezlik tablosudur. Otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (1). Dünyada 1:10.000-1:18.000 sıklıkta görülmektedir (2). Konjenital adrenal hiperplazinin en sık görülen formu 21-hidroksilaz eksikliğidir, olguların yaklaşık %90'ını oluşturur (1). 21-hidroksilaz enzimini kodlayan CYP21A genindeki mutasyona bağlı oluşur. 21-hidroksilaz enzimi (P450c21); progesteronun deoksikortikosterona ve 17-hidroksi progesteronun 11-deoksikortizole dönüşünü katalize eder ve bu oluşan ürünler kortizol ve aldosteronun prekürsörleridir (3).

KAH, yaşam boyu sorunlara yol açan mortalite ve morbiditesi yüksek bir endokrin hastalıktır. 21-hidroksilaz enzim eksikliğinin düzeyine göre klasik ve non-klasik olarak sınıflandırılır. Klasik 21-OH eksikliği ise basit virilizan ve tuz kaybettiren olmak üzere iki ayrı alt tipe sahiptir (4). Tuz kaybettiren forma sahip hastalarda GK ve MK eksikliğine bağlı adrenal yetmezlik, tuz kaybına bağlı dehidratasyon, hiponatremi ve şok görülebilmekteyken yenidoğan döneminde tanı koyulmazsa fatal sonuçlara neden olabilmektedir. Basit virilizan formda GK sentezi azalmıştır, yeterli aldosteron sentezi bulunmaktadır. Non- klasik tipte ise hafif azalmış enzim aktivitesine bağlı olarak semptomlar yenidoğan döneminde hafiftir. Bulgular daha ileri yaşta ortaya çıkar (5).

Daha az sıklıkla görülen KAH formları ise 11-B-hidroksilaz,3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, 17-alfa hidroksilaz /17-20 liyaz eksikliği, konjenital lipoid adrenal hiperplazi ve sitokrom P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğidir (6).

Klasik KAH'lı hastalar anne karnında yüksek androjen maruziyetine bağlı doğumdan itibaren ve yaşamın ilk aylarında hastalıkla ilişkili semptomlar verirler. Klasik KAH tanılı kızlarda hiperandrojenemiye bağlı ambigus genitale, cinsiyet gelişim bozukluğu görülürken erkeklerde doğumda daha az semptom olabilmekte, uzun penis, skrotal hiperpigmentasyon zorlukla tanınabilmektedir (7).

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanılı çocuklar, yaşam boyu glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid replasmanı almaktadır. KAH; tanı alma yaşı, tanı sırasındaki elektrolit dengesizliği, adrenal kriz sayısı, operasyon geçirme,erken yaşta karşılaşılan atipik hormonal

çevre, günlük yaşanan non fizyolojik- non sirkadyen kortizol profili, aralıklı hiperandrojenemi, yaşam boyu glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisinin yan etkilerine sekonder çocukluk çağında boy kısalığı, erken ergenlik, obezite, adolesan ve genç yetişkinlik döneminde fertilité problemleri, cinsel yaşam ve psikososyal sorunlara yol açabilen bir durumdur. Bu nedenle yakın izlem ve iyi bir metabolik kontrol sağlanması açısından güçlükleri olan bir hastalıktır. Hastalığın yönetimi tanı anından itibaren, çocukluk çağından başlayarak bireyin erişkin çağdaki yaşam kalitesini de etkilemektedir.

Son yıllarda çalışmalarda; KAH hastalarının özellikle psikososyal etkilenimleri, mental gelişimleri ve psikolojik desteğe duydukları ihtiyaç önemsenmektedir. Çünkü, bu fluktuasyonun mental sağlığı etkilediği, çocuklarda yaşam kalitesini düşürdüğü ve enerji seviyelerini etkilediği düşünülmektedir.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değerlendirmesi, hastalığın ve tedavinin fiziksel, zihinsel, duygusal ve sosyal işlevsellik üzerindeki etkisini anlamak için önemlidir. Konjenital adrenal hiperplazili çocukların yaşam kalitelerinin değerlendirilerek etkileyen faktörlerin saptanması ve iyileştirilmesi, bu çocukların ve ailelerinin hayatlarının kolaylaştırılması açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle bizim kültürümüzde yaşam şartları batılı toplumlara göre daha zor olmaktadır. Bu konuyla ilgili toplumumuzdaki KAH tanılı hastalarla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı:

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Polikliniğimizde düzenli takipli 6-16 yaş aralığındaki konjenital adrenal hiperplazili olgularda hiperandrojeneminin neden olduğu kuşkulu genital yapının, kızlarda virilizasyon bulgularının, boy kısalığının, genital düzeltme operasyonlarının, kullanılan steroid dozunun, adrenal kriz sayılarının hastalarda ve hasta yakınlarında yaşam kalitesini ne düzeyde etkilediğini saptamak ve dünya verileri ile karşılaştırılmak

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı hastaların yaşam kalitelerini, kronik hastalığı olmayan kardeşleri ile karşılaştırmak, bu durumun aileler üzerindeki etkisini sorgulamak

Tuz kaybı olan olgularda hiponatreminin zihinsel fonksiyonlar üzerine etkisini belirlemek ve zeka puanlarını sağlıklı kardeşleri/kuzenleri ile karşılaştırmak

KAH hastalığına spesifik yaşam kalite ölçütü geliştirilmesi gerekliliğini vurgulamak

Genel olarak KAH izlem parametrelerinin iyileştirilmesini sağlamaktır.



2-GENEL BİLGİLER

2.1. ADRENAL BEZ

Adrenal bezler her iki böbreğin üst ucunun medialinde ve retroperitoneal yerleşim gösteren endokrin organlardır. Fibröz bir kapsülle çevrili olan bu organlar iki ayrı kısımdan meydana gelmektedir: İç kısmında nöroektodermden gelişen medulla bölümü ve dış kısımda mezodermden gelişen korteks bölümü bulunmaktadır. Bezin merkezinde bulunan ve %20'sini oluşturan medulla, işlevsel olarak sempatik sinir sistemi ile uyarıya yanıt olarak adrenalin ve noradrenalin hormonlarını salgılar. Adrenal korteksten ise iki önemli adrenokortikal hormon salgılanır (8).

Histolojik olarak adrenal korteks üç tabakadan oluşur. En dışta zona glomerüloza, ortada zona fasikülata, en içte zona retikularis yer alır. Zona fasikülata olgun adrenal korteksin %75'ini, zona glomerüloza %15'ini, zona retikularis ise %10'unu oluşturur. Zona glomerüloza mineralokortikoid (aldosteron), zona fasikülata glukokortikoid (kortizol), zona retikularis ise androjen sentezinden sorumludur (8).

2.1.1. ADRENAL KORTEKSİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Adrenal korteks mezodermden köken alır. Gelişimin 5.haftasında gonadal sırtta yer alan mezotel hücreleri çoğalıp alttaki mezenşime gömülerek fetal adrenal korteksi meydana getirir. Fetal adrenal korteks doğumdan sonra artan apoptotik aktivite ile hızla geriler. Kalıcı adrenal korteksin olgunlaşması doğum sonrası dönemde de devam eder. Zona glomerüloza ve fasikülata üç yaşında, zona retikularis ise pubertede tam olgunlaşır (9).

Hipofizden ACTH salınımı 8. haftada başlar. Fetal adrenal kortekste gestasyonun 7. haftasında steroid sentez enzimleri görülmeye başlar, steroid sentezi 9-12. haftalarda tam etkin hale gelir. Bu dönemin cinsiyet farklılaşmasının önemli bir dönemi olması nedeniyle androjenlere az ya da çok maruz kalma fetusun cinsiyet gelişimini etkiler (9). ACTH üzerindeki kortizolün negatif geri-bildirim etkisinin ne zaman başladığı net olarak bilinmemekle birlikte, ilk trimesterde başladığı düşünülmektedir (10). Gebeliğin ilk dönemlerinde fetal adrenal korteksten salınan

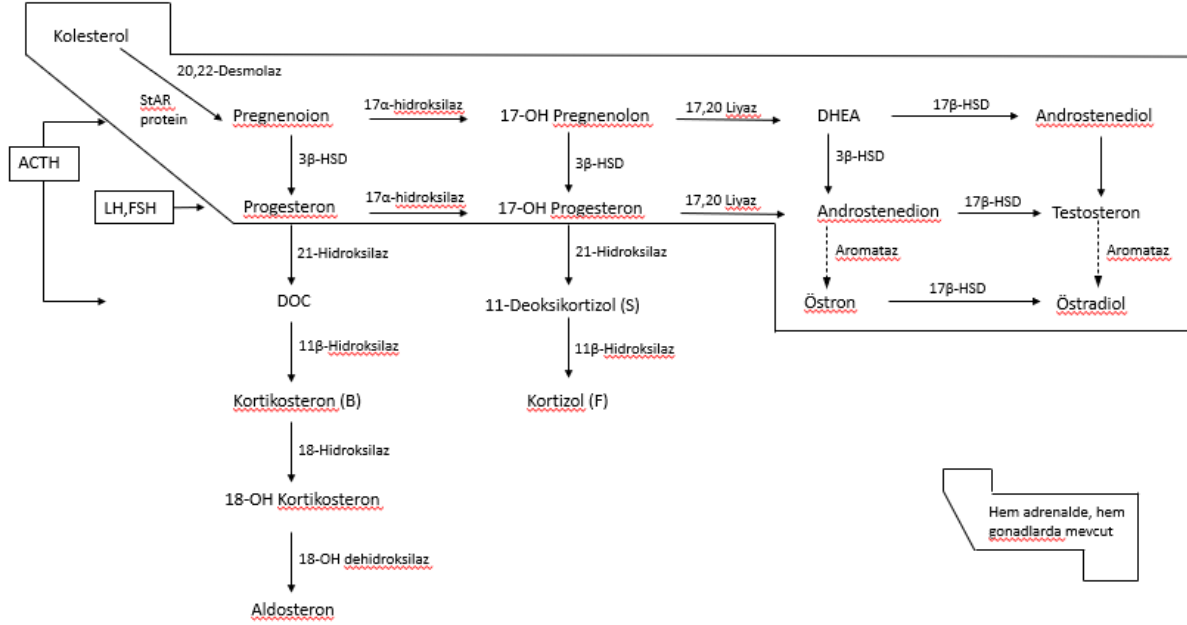
kortizolün çoğu plasental 11-beta hidrosisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimi (11b-HSD Tip 2) ile kortizona dönüşür. Terme yaklaştıkça gerek kortizol sentezinin artması, gerekse bu enzimin aktivitesinin azalması ile fetal kortizol seviyesi artar. Fetal adrenalde aldosteron sentezi gebeliğin ortalarında oldukça düşük miktardadır. Terme yakın aldosteron sentez kapasitesi artar (9)(11).

2.1.2. ADRENAL KORTEKS HORMONLARI VE SENTEZ BASAMAKLARI

Kolesterol, tüm steroid hormonların öncül maddesidir. Adrenal korteks hücreleri, steroid sentezinde kullanılan kolestrolün yaklaşık %80'i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) sağlar. Bu yapılar endositoz ile hücre içine alınır.

Hücre içine giren kolesterol, mitokondriye gider. Kolesterolün sitozolden iç mitokondri membranına taşınması „Steriodogenic Acute Regulatory“ (StAR) proteini ile sağlanır ve steroid sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaktır. StAR geninin transkripsiyon hızı, steroidogenezin başlıca belirleyicisidir (12).

Kolesterol burada kolesterol desmolaz enzimi ile pregnenolon'a parçalanır. Pregnenolon, steroid hormonların sentezindeki ortak moleküldür. Zona glomerulozada pregnenolon; 3-β-hidroksi steroid dehidrogenaz (3-β-HSD), 21hidroksilaz (21-OH), 11-β-hidroksilaz (11-β-OH), 18-hidroksilaz ve 18-oksidaz enzim basamaklarından geçerek aldosterona dönüşmektedir. Kortizol sentezi zona fasikülatada gerçekleşmektedir. Burada pregnenolon 17-α-hidroksilaz, 3-β-HSD, 21-OH ve 11-β-OH enzim basamaklarından geçerek kortizole dönüşür. Seks steroidlerinin sentezi ise pregnenolonun 17-α-hidroksilaz enzimi ile 17-hidroksipregnenolona, onun da 17,20-liyaz enzimi ile dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşümü ile başlamaktadır. Dehidroepiandrosteron, 3-β-HSD enzimi ile androstenediona, o da 17-β-HSD ile testosterona dönüşmektedir (10).



Şekil 1. Adrenal korteks hormonları sentez basamakları (13)

2.1.3. ADRENAL KORTEKS FONKSİYONLARININ KONTROLÜ

Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH): Hipotalamus kaynaklıdır ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını sağlar. Pulsatil salınımı sayesinde ACTH ve onun paralelinde adrenal kortekste ACTH bağımlı steroidler de pulsatil tarzda salınır (9)(14).

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH): Esas olarak glukokortikoid sentezi ACTH tarafından düzenlenir. Ön hipofizden salınan proopiomelanokortin (POMC) olarak bilinen daha büyük moleküler ağırlıklı bir öncü peptit türevidir. 18-hidroksilaz ve 18-oksidadaz enzimleri hariç tüm basamaklar ACTH bağımlıdır (10).

ACTH geç infantil dönemden itibaren diurnal ritim kazanır; uyanmadan önce en yüksektir, sonraki saatlerde giderek azalarak öğleden sonra, akşam saatlerinde gittikçe azalır, gece uyuduktan 1-2 saat sonra en düşük düzeye iner. Gece ve gündüz boyunca 30-120 dakikalık pulsalar halinde salınır (10).

ACTH adrenal bezde, kolesterolün pregnenolona dönüşümünü uyararak steroid sentezini kontrol etmektedir. Dolaşımda bulunan kortizol de negatif geri bildirim yolu ile ACTH salınımına etkide bulunmaktadır (15). Kortizol sentezinin azaldığı durumlarda negatif geri

bildirimini ortadan kalkması ile ACTH salınımında artış meydana gelir ve bu durum adrenal bezlerde hiperplaziye, adrenal androjenlerin ve öncül metabolitlerinin aşırı üretilmesine neden olur (16). ACTH, α -melanin stimüle edici hormon (MSH) ile yapısal benzerlik gösterir, bu nedenle fazlalığında cilt renginde koyulaşma görülür (10).

ACTH'nın aldosteron sentezi üzerinde ise kısa süreli etkisi mevcuttur. Aldosteron sentezi esas olarak renin-anjiyotensin sistemi ve serum potasyum düzeyi tarafından kontrol edilmektedir. ACTH'nın androjen salınımı üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir (10).

2.2. KONJENİTAL ADRENAL HİPERLAZİ

2.2.1. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ HASTALIĞININ TANIMI

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kolesterolden kortizol sentezinde yer alan enzimlerin genetik defekti sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Çocuklarda en sık görülen primer adrenal yetmezlik sebebidir. Dünyada 1:10.000-1:18.000 sıklıkta görülmektedir (2). Prevelansı etnisite ve coğrafyaya göre değişmektedir (17).

En sık görülen formu 21-OH eksikliğidir. Olguların%90-95'inden sorumludur (17)(13). 21-OH eksikliği olan hastaların da %75'i klasik tip tuz kaybettiren form hastalarıdır.

Klasik tip hastaların geri kalan %25'ini ise aldosteron eksikliği derecelerine göre değişen kliniklerle karşımıza çıkan basit virilizan tip oluşturmaktadır (17). Yüzde 0.2-8 sıklıkta 11- β -OH eksikliği ve daha az oranda (<%5) 3- β -HSD eksikliği görülmekte iken KAH'nın diğer formları ise 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği, konjenital lipoid adrenal hiperplazi (Star defekti), P450 oksidoredüktaz defekti ve aldosteron sentez eksikliğidir ve bu formlar daha nadir görülür.

Tablo 1. Adrenal yetmezlik semptomları

Glukokortikoid eksikliğine bağlı:

Bulantı
Kusma
Halsizlik
Azalmış gastrik asidite
Artmış insülin duyarlılığı
Açlık hipoglisemisi
Hiponatremi
Hiperpigmentasyon

Mineralokortikoid eksikliğine bağlı:

Kas güçsüzlüğü, halsizlik
Kilo kaybı
Bulantı, kusma, iştahsızlık
Tuz krizi
Hipotansiyon
Hiperkalemi, hiponatremi, asidoz

Adrenal androjen eksikliğine bağlı:

Azalmış pubik ve aksiller tüylenme
Azalmış libido

2.2.2. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ

Kortizol sentezinde gerekli enzimlerden birinin aktivitesinde azalma, negatif geribildirim etki ile ACTH salgılanmasında artışa neden olur. Artan ACTH, adrenal kortekste hiperplaziye ve sonuçta enzim bloğundan önceki kortizol prekürsörlerinin ve yetersiz olan enzim aktivitesine bağımlı olmayan diğer adrenal steroidlerin aşırı artışına yol açar (13).

Klinik bulgular aşağıdaki patolojik süreçlerin bir veya birkaç tanesinin birlikte görülmesiyle ortaya çıkmaktadır(18).

- Yetersiz kortizol sentezi
- Yetersiz aldosteron sentezi
- Artmış ACTH sekresyonuna bağlı öncül steroidlerde sentez artışı.

Biriken öncül steroidler adrenal androjen yapımına kaydığında virilizasyon, deoksikortikosteron gibi aldosteron öncül maddelerin artması ise hipertansiyon ile sonuçlanır (17).

. KAH tiplerinin genel özellikleri tablo2’de özetlenmiştir.

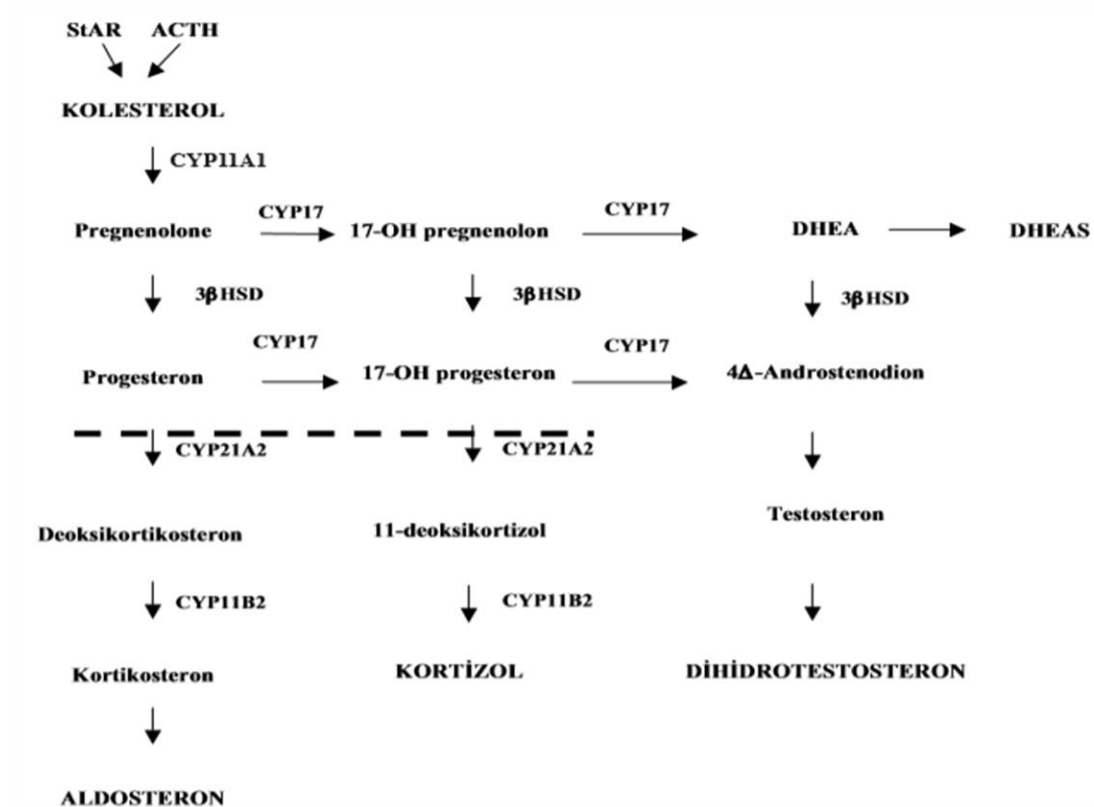
Tablo 2. Konjenital adrenal hiperplazide değişik formlara ait klinik ve laboratuvar bulguları(14)

Hastalık	21 hidroksilaz eksikliği	11 β -hidroksilaz eksikliği	3 β -HSD eksikliği	17- α hidroksilaz eksikliği	Konjenital lipoid adrenal hiperplazi
Defekli gen	CYP21A2	CYP11B1	CYP17	HSD3B2	StAR
İnsidans	1:11000-23000	1:100000	Nadir	Nadir	Nadir
Kuşkulu genitalya	Kızlarda	Kızlarda	Erkeklerde	Erkeklerde	Erkeklerde
Adrenal kriz	+	Nadir	+	Görülmez	++
Kan basıncı	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
Artan steroid metaboliti	17-OHP	DOC, 11-deoksikortizol	DHEAS, 17 Δ S-pregnanolon	DOC kortikosteron	Yok
Glokokortikoidler	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Mineralokortikoidler	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
Adrenal Androjenler	Yüksek	Yüksek	Kızlarda yüksek Erkeklerde düşük	Düşük	Düşük
Sodyum	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük
Potasyum	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek

17OHP: 17 hidroksi progesteron, DOC:11-deoksi kortikosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

2.2.3. 21-HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİ

21-hidroksilaz enzimi adrenal kortekste progesteronun deoksikortikosterona ve 17-hidroksiprogesteronun 11-deoksikortizole dönüşümünü katalize etmektedir. 6.kromozomun kısa bacağı üzerinde HLA-B ve HLA-DR lokusları arasında iki 21-hidroksilaz geni (CYP21A2 ve CYP21A1P) mevcuttur. CYP21A2 aktif genidir. CYP21A1P %98 oranında CYP21A2'ye homolog olmakla birlikte, bir psödogenidir. 21-hidroksilaz enzim eksikliği aktif CYP21 geninin delesyon, konversiyon ve mutasyonları sonucu gelişir (13).



Şekil 2. 21-hidroksilaz eksikliğinde enzimatik blokaj düzeyi(14)

Konjenital adrenal hiperplazi olgularının %90-95'ini 21-OH enzim eksikliği oluşturmaktadır. Klasik ve non-klasik olmak üzere iki klinik tipi mevcuttur. Klasik 21-OH eksikliği ise basit virilizan ve tuz kaybettiren olmak üzere iki ayrı alt tipe sahiptir (4).

Tablo 3. 21-hidroksilaz eksikliğinde değişik klinik formların özellikleri(14)			
Klinik ve laboratuvar bulguları	Klasik tuz kaybettiren tip	Klasik basit virilizan tip	Geç başlangıçlı (non-klasik) tip

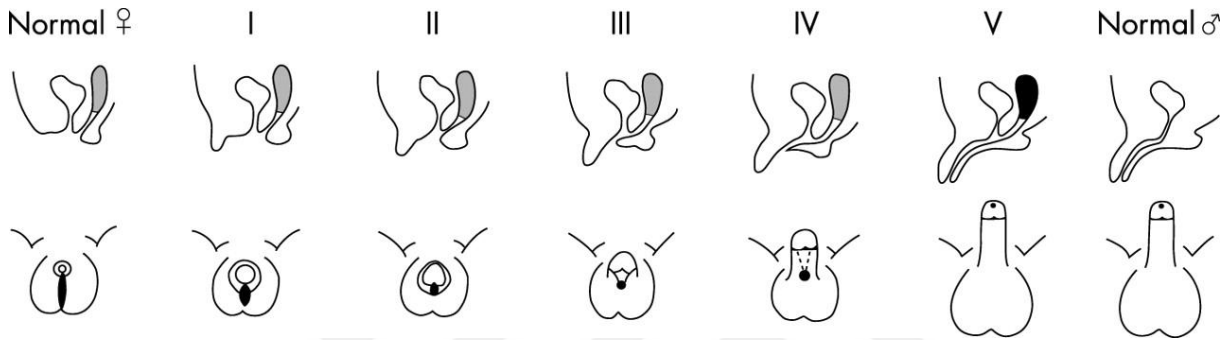
Sıklık	1/14.000	1/50.000	1/100-1/1000
Prenatal virilizasyon	Kızlarda	Kızlarda	Gözlenmez
Postnatal virilizasyon	Her iki cinsiyette	Her iki cinsiyette	Değişken
Genital muayene			
	Kızlarda	Virilizasyona bağlı kuşkulu genital yapı	Virilizasyona bağlı kuşkulu genital yapı
	Erkeklerde	Skrotal hiperpigmentasyon makropenis (+/-)	Skrotal hiperpigmentasyon makropenis (+/-)
Enzim aktivitesi (%)	0	1-2	20-60
17OH progesteron	Yüksek	Yüksek	ACTH uyarısı ile yükselir
Kan biyokimyası	Hipoglisemi Hiponatremi Hiperpotasemi	Hipoglisemi	Normal
Renin	Artmış	Normal veya hafif yüksek	Normal
Mutasyon	Delesyon ya da geniş konversiyon	Nokta mutasyon	Birleşik heterozigot

2.2.4. 21-HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİ KLİNİK BULGULAR

2.2.4.1. Klasik tuz kaybettiren tip: 21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı KAH vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur (17). Enzim aktivitesinin tamamen yokluğu sonucu kortizol eksikliğiyle birlikte aldosteron eksikliği yenidoğan döneminde (genellikle 1.-4.haftalarda) hastaların ağır tuz kaybı belirtileri (kusma, ishal, kilo alamama, dehidratasyon) ile hastaneye başvurmasına neden olur. Aşırı sodyum kaybı ile birlikte hiponatremi, hiperpotasemi, metabolik asidoz görülür. Bazı vakalarda tabloya hipoglisemi de eşlik eder. Tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanabilir. Erkek bebeklerin dış genital muayenelerinde belirtiler siliktir bu durum tanıyı zorlaştırır, kızlarda virilizasyona bağlı kuşkulu genital yapı oluşması sonucu tanıya daha kolay gidilebilir. Özellikle yenidoğan döneminde ağır tuz kaybettiren formdaki hastaların tanı alamadan kaybedildikleri düşünülmektedir (13). Konjenital adrenal hiperplazi akla getirilmezse çoğunlukla bu olgular “sepsis” tanısı ile izlenebilir, tablo pilor stenozu ile karışabilir. Tuz kaybettiren tipteki olguların yenidoğan döneminde yaşadıkları adrenal kriz, elektrolit dengesizlikleri ve hipoglisemik ataklar bilişsel fonksiyonlarını bozabilmektedir (19).

2.2.4.2. Klasik Basit virilizan tip: Tüm olguların yaklaşık %25'ini oluşturur (17). Aldosteron eksikliği olmaksızın kortizol eksikliği ve androjen fazlalığına bağlı belirtiler ön plandadır. Adrenal korteks işlevi gebeliğin 3.ayı içinde başladığından cinsel farklılaşma döneminde

fetusun aşırı androjen etkisi altında kalması sonucu kızlar kuşkulu dış genital yapı ile doğarlar. Virilizasyon hafif kliteromegaliden, klitorisin aşırı büyüyerek penis görünümü alması, üretra ve vajinanın tek bir ürogenital sinüs şeklinde klitorisin tepesine açılması ve labiumların birleşerek skrotum görüntüsü almasıyla ortaya çıkan dış genital yapıya kadar değişen şekillerde ortaya çıkabilir. Virilizasyonun derecesi enzim eksikliğinin düzeyi ve androjen yüksekliği ile paraleldir. Kız bebeklerdeki virilizasyon bulguları Prader evrelemesine göre 5 evrede değerlendirilir (13).



Şekil 3. Dişi psödohermafroditizmde dış genital yapının normal dişi ve erkeklerle karşılaştırılması (PRADER EVRELEMESİ)(14)

İç genital organlar kızlarda tamamen dişi cinsiyetle uyumludur. Erken yaşta tedavi edilenlerde dişi tipte normal ergenlik gelişir, erişkin dönemde fertilité mümkündür.

Konjenital adrenal hiperplazide virilizasyon gebeliğin 7. haftasından itibaren intrauterin dönemde başlamakta ve kız bebeklerde fetal hayatta beyin de artan androjenlerin etkisi ile virilize olmaktadır. Bu nedenle postnatal hayatta kız çocuklarının daha erkeksi tavırlar sergiledikleri, yarışmalı erkek çocuk oyunlarından hoşlandıkları, oyun arkadaşı olarak erkekleri seçtikleri bilinmektedir (16). Bu olgularda kliteroplasti ve düzeltici ameliyatların yaşamın erken döneminde (ilk 2-6 ayı içinde) yapılması, geri kalan düzeltici ameliyatların ve vajinal dilatasyon gibi işlemlerin puberte dönemine bırakılması önerilmektedir (20).

Erkek bebeklerde dış genital yapı doğumda genellikle normaldir, dikkatli bir muayene ile skrotumda hiperpigmentasyon varlığı veya peniste büyüme görülebilir (13).

Basit virilizan olgularının erken tanı alamaması ve tedavisiz kalmaları durumunda hayatın ilk 5 yılı içinde virilizasyon ilerler, artmış androjenlerin etkisi ile periferik erken puberte belirtileri (pubis ve koltukaltında kıllanma, seste kalınlaşma, klitoris ve peniste büyüme, akne, somatik büyüme ve kas gelişiminde hızlanma) başlar. Başlangıçta yaşıtlarına göre iri olan bu çocuklarda kemik yaşının hızlı ilerlemesi sonucu, epifiz hatları erken kapanarak, erişkin yaşlarda boy kısalığı görülebilir (13).

2.2.4.3.Non-klasik ya da geç başlangıçlı tip: Prevelansı genel toplumda 1/1000'dir. 21-hidroksilaz enziminde kısmi bir eksiklik olup, enzim aktivitesi %20-60 arasındadır. Bu tabloda kuşkulu genital yapı gözlenmez. Çocukluk çağında hastalar; prematür pubarş, ileri kemik yaşı, ergenlikte ve erişkin yaşta kadınlarda kıllanma artışı, adet düzensizliği, infertilite ve akne gibi klinik bulgularla gelebilir (17). Adolesanlarda; hirsutizm, akne, kliteromegali, alopesi, adet düzensizlikleri ve infertilite şeklinde bulgular görülebilir. Aldosteron salgısı normal düzeydedir. Erkeklerin çoğu asemptomatik seyredebilir, bazen akne veya infertilite başvuru sebebi olabilir (13).

2.2.5. 21-HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİ LABORATUVAR TANISI

Yenidoğan döneminde kuşkulu genital görünüm, erkek bebekte skrotal hiperpigmentasyon ve tuz kaybı belirtileri 21-hidroksilaz eksikliğini akla getirmelidir. Adrenal kriz ortalama yaşamın 2. haftasından sonra ortaya çıkmakta; kusma, ishal ve dehidratasyon gibi klinik bulgularla birlikte hiponatremi, hiperpotasemi ve hipoglisemi gibi laboratuvar bulguları görülebilmektedir (18).

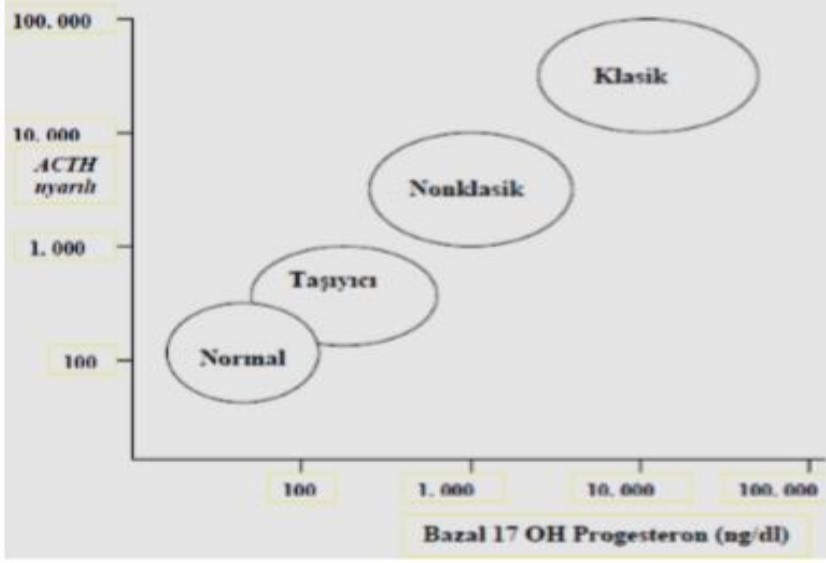
Şüphelenilen olgularda tanıya en yol gösterici laboratuvar testi kanda 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) bakılmasıdır (1). Klasik 21-hidroksilaz eksikliğinde bazal 17-OHP düzeyi 20 ng/ml'nin üzerindedir (18). Yalnız etkilenmemiş infantlarda bile yaşamın ilk 2-3.günlerinde, özellikle hasta veya prematür bebeklerde de yüksek olabileceği akla gelmelidir (1).

Serum kortizol düzeyleri tuz kaybettiren vakalarda düşük iken basit virilizan vakalarda çoğu kez normaldir (1).

21 hidroksilaz eksikliğinden şüphelenilen vakalarda serumda bakılan bazal 17-OHP ve ayrıca kortizol, aldosteron, ACTH, testosteron, sodyum, potasyum düzeyleri, plazma renin aktivitesi düzeylerinin birlikte yorumlanması tanıya yol göstericidir (1).

21-hidroksilaz enzim eksikliğinde 17-OHP artışı, androstenedion düzeyinin de paralel olarak artışına neden olur. Serum DHEA ve DHEAS düzeyleri hafif veya orta derecede artmıştır. Androstenedionun periferik dönüşümü ile testosteron düzeyleri de yükselir. Serum testosteron artışı kızlarda tüm yaşlarda önemlidir. Erkek çocuklarda ise ilk 5-6 ayda ve ergenlikten sonra serum testosteron düzeyleri normalde yüksektir. Bu nedenle testosteron seviyesi bu dönemlerin dışında erkeklerde önem taşır. Tuz kaybettiren vakalarda aldosteron eksikliği sonucu renin düzeyi artmıştır (13). Ancak sağlıklı infantlarda da ilk haftalarda renin düzeyinin yüksek olabileceği akla gelmelidir (1).

Klasik 21-hidroksilaz eksikliği tanısının netleşmesinde ve non-klasik olguların ayırt edilmesinde altın standart olarak intravenöz sentetik ACTH ile ACTH uyarı testi yapılmaktadır. Dozu 250 mcg/m² (düşük doğum ağırlıklı infantlarda 125 mcg/m² verilebilir.) ya da 15 mcg/kg olarak hesaplanır. Bazal 17-OHP ve kortizol düzeyleri alınır, iv ACTH verildikten sonra 30. ve 60. dakikalarda tekrar 17-OHP ve kortizol düzeyleri bakılır. Uyarı ile klasik 21-hidroksilaz eksikliği olan olgularda kortizol artışı görülmez, ancak 17-OHP düzeyi 100 ng/ml'e kadar çıkabilir. Pik 17-OHP düzeyinin 40 ng/ml (4000 ng/dl ya da 121 nmol/L) üzerine çıkması tanı koydurucudur. Nonklasik olgularda 17-OHP artışı 60. dakikada 10-15ng/ml kadardır (21). Elektrolit imbalansı veya dolaşım bozukluğu ile gelen bir infantta tedaviyi geciktirme pahasına bu testi yapmak doğru olmayacaktır, rastgele tedavi öncesi alınan kanda, prekürsörlerin yüksek olması tanı koymak için yeterli olacaktır (1).



Şekil 4. 17-OH progesteron normogramı (21)

21-OH eksikliği olan vakalarda; ACTH ile uyarı sonrası dolaşımdaki 17-OHP, androstenedion ve 21-deoksikortizol düzeyleri ve aynı zamanda idrarda 17-ketosteroidlerin ve pregnentriolün atılımı artmaktadır (1).

Sınırdaki 17-OHP seviyesi olan bireylerden ACTH uyarı testi sonrası 17-OHP seviyesi yine sınırdaki gelen bireylerden, diğer KAH tiplerini de saptayan adrenokortikal steroid profili istenebilir.

KAH'lı bireylerde genotiplemeyi sadece bir ACTH stimülasyon testinden sonra adrenokortikal profilin sonuçları belirsiz olduğunda veya ACTH stimülasyonu doğru bir şekilde gerçekleştirilemediğinde (yani glukokortikoid alan hastada) veya genetik danışma amacıyla öneririz.

Genetik danışmanlık, tanıyı doğrulamak için yapılmakla birlikte, haftalar sonra sonuçlanan pahalı bir tetkiktir (1).

2.2.6. 21-HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİ GENETİK TANISI

Konjenital adrenal hiperplazi otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olup, %95 oranda vakalarda 21-hidroksilaz enzimini kodlayan CYP21A genindeki mutasyona bağlı oluşur. 21-hidroksilaz enzimi (P450c21); progesteronun deoksikortikosterona ve 17-hidroksiprogesteronun 11-deoksikortizole dönüşümünü katalize etmektedir ve bu oluşan ürünler kortizol ve aldosteronun prekürsörleridir (3).

CYP21A2 varyantlarının moleküler genetik analizi, klinik tanının doğrulanması, prognozun öngörülmesi ve uygun bir genetik danışma için büyük önem taşımaktadır.

CYP21A geni 6. kromozomun kısa kolunda, majör doku uyuşum antijenlerinin yer aldığı bölgede (6p21.3) bulunmaktadır.(22) CYP21A geninde en sık rastlanan mutasyonlarından biri 6. kromozomun kısa kolunda oluşan delesyonlardır (23).

İnsanlarda iki adet CYP21A geni mevcuttur. İki CYP21A geni de yüksek oranda (%90) homolog gendir. Son derece yüksek homoloji ve gen ile psödojen arasındaki yakınlık nedeniyle, patojenik varyantların%90'ından fazlası intergenik rekombinasyondan kaynaklanır. Yaklaşık %75'i mitoz sırasında psödojenden gen dönüşümü ile aktarılan hatalı varyantlardır. Yaklaşık %20'si mayoz bölünme sırasında eşit olmayan crossing-overdan kaynaklanır ve CYP21A2 geninde tamamlayıcı delesyonlar ya da duplikasyonlar ve bazen fonksiyonsuz CYP21P/CYP21A2 füzyon geni oluşumuna neden olur (22). Bu durum çok değişik kombinasyonların oluşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle aynı ailedeki KAH'lı kardeşlerde değişik fenotipik özellikler görülebilmektedir.

- Tuz kaybettiren tipler büyük oranda geniş delesyonlar veya intron 2 mutasyonları gösterirler ki, bu defekt sonucu hiç enzim aktivitesi izlenmez.
- Basit virilizan tipte %1-2 enzim aktivitesi mevcuttur ve bu durum çoğunlukla nokta mutasyonlarından kaynaklanır.
- Non-klasik formlarda %20-60 oranında enzim aktivitesi vardır ve bu olgular genellikle birleşik heterozigottur, bu vakalar hafif bulgular göstermektedir (23).

2.2.7.21-HİDROKSİLAZ ENZİM EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TEDAVİSİ

Konjenital adrenal hiperplazide tedavinin temelinde eksik olan hormonların yerine konması prensibi yatmaktadır. Tuz kaybettiren tipte glukokortikoid ve mineralokortikoid kombinasyonu kullanılırken, basit virilizan KAH'ta tek başına glukokortikoid tedavisi yeterli olmaktadır (17).

2.2.7.1.Glukokortikoid tedavisi

Klasik KAH tedavisi hiperandrojenizm ve hiperkortizolizm arasında zor bir dengedir, fazla kullanımında büyüme baskılanır ve cushing sendromu görülürken, yetersiz kullanımı ise androjen üretiminin artmasına ve buna bağlı klinik bulguların ortaya çıkmasına, kemik yaşının ilerlemesi sonucu epifizlerin erken kapanıp erişkin boyun kısa kalmasına neden olabilir. Glukokortikoidler ile uygun dozda tedavi alan çocukluklarda normal büyüme ve gelişme görülürken, virilizasyon ve adrenal kriz engellenir (3).

Glukokortikoid tedavisinde; büyüme gelişme çağındaki kemik epifiz hatları henüz açık olan olgularda büyümeyi en az baskılayan ajan olarak yan etki profili daha az olan hidrokortizon kullanımı tercih edilmektedir (24).

Hidrokortizon optimal tedavi dozu 10-15 mg/m²/gündür. Yenidoğanlarda yüksek ACTH düzeylerinin baskılanması ve optimal kontrol sağlanması için bir süre fizyolojik dozdan daha yüksek dozlarda hidrokortizon kullanımı gerekebilir (3). Hidrokortizon 10 mg'lık tabletler şeklinde bulunmaktadır ve ilacın gün içinde bölünmüş 3 dozda verilmesi önerilmektedir. Kemik epifizleri kapanmış olgularda hidrokortizon yerine deksametazon veya prednizolon da kullanılabilir (3).

Hastalar periyotlar halinde izlenmeli, ilaç dozu hastanın klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Sabah 8:00'de alınan 17-OHP düzeyinin 400-1200 ng/dL aralığında tutulması iyi kontrolün göstergesidir (25).

17-OHP, diurnal ritmi olan ve stres faktörlerinden çok etkilenen bir parametre olması nedeniyle bazı ekoller takipte serum elektrolit seviyeleri, serum 17-OHP, androstenedion, testosteron, renin ve plazma renin aktivitesi değerlerinin iyi kontrol ölçütü olarak kullanılmasını önermektedirler (26).

Klasik KAH vakalarında stres durumlarında daha fazla glukokortikoid tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır ve hidrokortizon ilk tercihtir. Ateşli hastalık, travma, ağır stres durumu (psikolojik travma, ağır egzersiz), diş çekimi, sünnet gibi basit cerrahi işlemlerde stres dozu uygulanmalı, glukokortikoid dozu en az 2-3 kat arttırılmalıdır ancak hafif egzersiz, ağır olmayan her emosyonel ve mental stres durumlarında ise steroid dozunun arttırılması gerekmemektedir (26)(27).

Ameliyat, ağır travma, adrenal kriz gibi ciddi stres durumlarında acil servise başvurulması, hidrokortizon dozunun 100 mg/ m²/gün dozuna çıkılması ve serum fizyolojik ile yeterli sıvı elektrolit tedavisinin verilmesi gerekmektedir. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği tarafından hazırlanan ‘Adrenal Yetmezlik Nedeni ile Hidrokortizon Kullanan Hastalar için Acil Durum Tedavi Planı’ndan yararlanılabilir (27).

2.2.7.2.Mineralokortikoid tedavisi

Tuz kaybettiren KAH’lı olgularda hidrokortizona ek olarak sentetik steroidler içerisinde en güçlü mineralokortikoid aktiviteye sahip olan fludrokortizon (0,05mg/gün- 0,2 mg/gün) kullanılmaktadır. Fludrokortizonun (Astonin H®, Florinef®) 0.1 miligramlık tabletleri vardır ve günde 1-2 tablet kullanılması mineralokortikoid aktivite için çoğunlukla yeterli olmaktadır. Özellikle yenidoğan döneminde 0,3 mg/gün’e kadar çıkan daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulsa da, günlük doz vücut yüzey alanından etkilenmemektedir.

Klasik tuz kaybettiren tipte KAH’lı bebekler, anne sütü ve mamaların tuz içeriğinin çok düşük olması nedeniyle 8-10 mEq/kg/gün (1-3 g/gün) ilave tuza gereksinim duyarlar. Günlük verilecek tuz su içinde eritildikten sonra bölünmüş 4-5 dozda anne sütü ve mamanın içine ilave edilebilir. Bebek ek gıdalara başladıktan sonra ilave tuz yerine normal öğünleri ile tuz alması yeterlidir (3).

Mineralokortikoid ve sodyum klorür tedavi dozları için kan basıncı, serum elektrolitleri ve plazma renin aktivitesi (PRA) izlenmeli, zaman içerisinde mineralokortikoid duyarlılığı değişebileceğinden tedavi ihtiyacı aralıklı olarak değerlendirilmelidir. Hipertansiyon ve/veya

taşikardi gelişmesi ve PRA'nın baskılanması durumlarında; mineralokortikoid ve sodyum tedavisi doz fazlalığı düşünölmelidir (28).

Stres dozda steroid alanlara ilave mineralokortikoid (Florinef veya Astonin) vermeye gerek yoktur (27).

2.2.7.3.Cerrahi tedavi

Gestasyonel dönemde maruz kalınan yüksek doz androjenler nedeniyle hem tuz kaybettiren tip, hem de basit virilizan tipteki kız çocuklarında değışen derecelerde dış genitalyada maskülenizasyon bulguları görölür. Yumurtalıkların, fallop tüplerinin, serviks, üst vajina ve uterusun gelişimi etkilenmez. Bu nedenle, KAH'lı kızlar erkeksi görünen dış genital organlarla doğabilse de, normal yumurtalıklara ve kadın iç üreme organlarına sahiptirler. Tıbbi tedavi ve bazı kızlarda alt üriner ve genital yolları ayırmak için yapılan cerrahi tedavi ile doğurganlık potansiyeli korunur.

Ameliyatın optimal zamanlaması ile ilgili kesin bir görüş yoktur. Genital anomaliye bağı sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme, idrar kaçırma, dış genital organların erken normalleşmesinin ve çocukta anı bırakmamasının aile tarafından istenmesi ve en önemlisi de ciddi genital virilizasyonu olan (Prader evre 3 veya daha büyük) kızlar için, doğumdan sonra ilk 6 ay içinde erken genital cerrahi düşünölebilir(26). Bu çocuklar, özellikle KAH'li çocukların operasyonu konusunda deneyimli bir çocuk cerrahi tarafından değeriendirilmelidir (29). Cerrahi yapılırken en yeni vajinoplasti, klitoral ve labial cerrahi tekniklerini kullanarak tam onarım yapılmalıdır (26).

Bununla birlikte, bazı aileler erken cerrahiye çeşitli tıbbi, etik veya kültürel nedenler dolayısıyla tercih etmeyebilir. Bu tür aileler uzmanlar tarafından bilgilendirilmeli ve kararlarında desteklenmelidir (29).

Vajinal stenoz, genital rekonstrüksiyondan sonra en sık görülen komplikasyondur. Bu nedenle, ebeveynler cinsel aktivite öncesi vajinal dilatasyon veya cerrahi düzeltme gerekliliğı hakkında bilgilendirilmelidir (30).

Bir yaş ile ergenlik dönemi arasında ise herhangi bir komplikasyon olmadıkça cerrahi girişim önerilmemektedir (26).

2.2.7.4.Psikolojik tedavi

Özellikle intrauterin dönemde başlayan yüksek androjen maruziyeti cinsel kimlik kazanımında sorunlara neden olabilmektedir. Hastaların bu açıdan psikolojik olarak değerlendirilmeleri ve geç tanı alan olgularda bu değerlendirmeye göre cinsiyet seçimi yapılması gerekmektedir. Ayrıca geçirilen operasyonların, sürekli ilaç kullanımı gerektiren kronik hastalığın varlığı, ilerde evlilik ve cinsel hayata dair korkular da rutin psikolojik destek gerektirmektedir.

2.2.7.5.Diğer tedavi seçenekleri

Konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda yüksek cinsiyet steroidlerinin etkisiyle kemik yaşında ilerleme ve kısa erişkin boy en çok gözlenen problemler arasındadır. En iyi tedavi uyumu gösteren hastalarda bile erişkin boyda hedef boya göre en az 10 cm kadar bir sapma olduğu bildirilmektedir. Konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda boy kazanımını arttırmak için **GnRH agonistleri** ve **büyüme hormonu** tedavisinin verildiği çalışmalarda bu ajanların final boya olumlu etki yaptığı bildirilmektedir (31).

Antiandrojenler ve **aromataz inhibitörleri** KAH'lı olgularda özellikle kemik yaşının ilerlemesini yavaşlatmak ve postnatal virilizasyon artışını engellemek amacıyla kullanılmışlardır. Bu tedavi uygulamaları ile kullanılan steroid dozunun azaltılması da hedeflenmektedir (32)(25).

Adrenalektomi özellikle kötü kontrollü, ağır gidişli, postnatal virilizasyonun engellenemediği sınırlı sayıda seçilmiş KAH'lı olgularda denenilen bir tedavi yöntemidir. Testislerde, overlerde veya retroperitonda adrenal rest tümörlerinin potansiyel gelişimi nedeniyle hiperandrojenemiye tamamen ortadan kaldıramayabilir. Bu nedenlerle, kısa vadeli başarıdansa, uzun vadeli komplikasyonları olması, önemli morbidite ve mortalite riski olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmemektedir (3).

2.2.7.6. Deneysel medikal tedaviler

Yeni tedavi yaklaşımları, daha az glukokortikoid kullanımı ile daha iyi androjen sekresyonunu kontrolü sağlamayı hedeflemektedir. Örneğin; hidrokortizonun kötü kontrollü KAH hastalarına sirkadiyen infüzyonu adrenal hormon düzeylerini başarıyla azalttığı görülmüştür.

Hidrokortizonun modifiye edilmiş salınımlı oral formu, fizyolojik kortizol sekresyonunu taklit etmek üzere tasarlanmıştır. KAH ve çoklu komorbiditesi olan sekiz hastanın faz 2 çalışmasında, altı aylık bir tedavi süreci adrenal androjen üretimi, yaşam kalitesi ölçümleri ve yorgunlukta önemli iyileşmelerle sonuçlanmıştır.

KAH'lı bebeklerin tedavisi için düşük doz hidrokortizon granülleri artık Avrupa'da mevcuttur. Pediatrik doz formülasyonları mevcut olmadığından, bebeklerin doğru doz alabiliyor olması zordu. Bu yeni formülasyon ile bebeklerin kullanacağı doz ayarlaması kolaylaşmıştır (25).

2.2.8. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI HASTALARDA İZLEM

KAH'lı hastalarda yaşamın ilk 3 ayında, ayda 1 yakın takip, 18. aya kadar 3 ayda 1, sonrasında 4 ayda bir izlem önerilir (3).

Her muayenede alınan tedavinin etkilerini değerlendirmek için; boy, kilo, vücut kitle indeksi ölçümü, tansiyon ölçümü ve fizik muayeneyapmak gerekmektedir. Fizik muayenede; hiperpigmentasyon, cushingoid görünüm varlığı, büyüme değerlendirmesi, vücut yağ dağılımı, pigmente stria varlığına dikkat edilmelidir.

Hedef boylarına ulaşana kadar 2 yaşından sonra hastalara yılda 1 kemik yaşı değerlendirmesi yapılmalıdır (3).

Kızlarda; ergenlik bulguları Tanner evrelemesi ile kayıt altına alınmalıdır. Hirsutizm, sebore, akne, temporal saç dökülmesi, meme küçüklüğü, ses kalınlaşması gibi hiperandrojenemi bulgularının kontrolü gerekmektedir. Ergenlik muayenesi yapılmalı, menstrüasyon düzeni sorgulanmalıdır. Kızlarda menstrüasyon düzeni ile ilgili sorunlar var ise pelvik ultrason yapılması gerekebilir. Dış genital düzeltme ameliyatı olanlarda da olmayanlarda da dış genital yapının kontrolü yapılmalıdır (33).

Erkeklerde; ergenlik bulguları Tanner evrelemesi ile kayıt altına alınmalıdır. Adrenal rest tümörü açısından testis palpasyonu her muayenede yapılmalıdır. Periyodik aralıklar ile testis ultrasonu istenmelidir.

Tedavinin kontrolü için 3-6 ayda bir adrenal prekürsörler (17-OHP, Androstenedion, DHEA-S), PRA, aldosteron, testosteron, vb. kontrolü gerekmektedir. Glukokortikoid tedavisinin sabah dozu içilmeden hemen önce veya içildikten 1-2 saat sonra, sabah 8:00'de alınan kan örneği önemlidir. Tedavi dozunun etkinliği için 17-OH progesteron seviyesi 400-1200 ng/dl (12-36 nmol/L) aralığında tutulmalıdır. Androstenedionun hedef serum düzeyi yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilmeli, baskılı olması fazla doz, yüksek olması yetersiz doz alınma işaret etmektedir. Testosteron düzeyi; kötü kontrollü hastalarda hiperandrojenemi derecesini göstermek için istenebilir, örneğin düzensiz adet gören kız hastada, ileri kemik yaşı durumunda. Her muayenede glukortikoid kullanım dozu metrekare başına hesaplanmalı ve dinamik bir şekilde düzenlenmelidir (3)(25).

Mineralokortikoid tedavisinin yeterliliği, kan basıncı ve serum elektrolitleri izlenerek ayarlanabilir. Plazma renin aktivitesi (PRA) ve renin, kaynakların izin verdiği durumlarda klinik izleme faydalı olurlar (1).

Hastalar; obezite ve insülin direnci, kardiyovasküler sorunlar, metabolik sendrom açısından yakın takip edilmelidir. Obezitenin gelişmesinin engellenmesi, koruyucu önlemlerin alınması ile insülin direnci gelişme riski azaltılabilir. Ergenler için diyet, fiziksel aktivite ayarlaması gerekebilir. Lipid bozuklukları için, yılda bir lipid düzeyleri takip edilmelidir. Psikolojik, sosyal destek sağlanmalıdır.

Osteoporoz riski için periyodik kemik mineral yoğunluğu ölçümü, uygun miktarda D vitamini ve kalsiyum kullanımı gerekebilir.

Steroid tedavisi alan hastalar, konjenital katarakt ve glokom riski açısından 1-2 yıl aralıklar göz muayenesine yönlendirilmelidir (33).

2.2.9. YENİDOĞAN KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TARAMASI

Günümüzde tarama testleri ile yenidoğan hastalara tanı koyulabilmektedir. Bunun amacı; kuşkulu genitalyanın görülmediği özellikle erkek çocuklarda, ciddi tuz kaybına bağlı gelişebilecek akut adrenal kriz ve mortalitenin önüne geçebilmek, erken tanı ve tedavi ile morbiditeleri azaltmaktır. Yenidoğan tarama testi en sık görülen 21-OH eksikliği tanısı için yapılmaktadır ve tarama testi olarak filtre kağıdındaki kan örneklerinde bazal 17-OHP düzeyleri ölçülmektedir (34)(3).

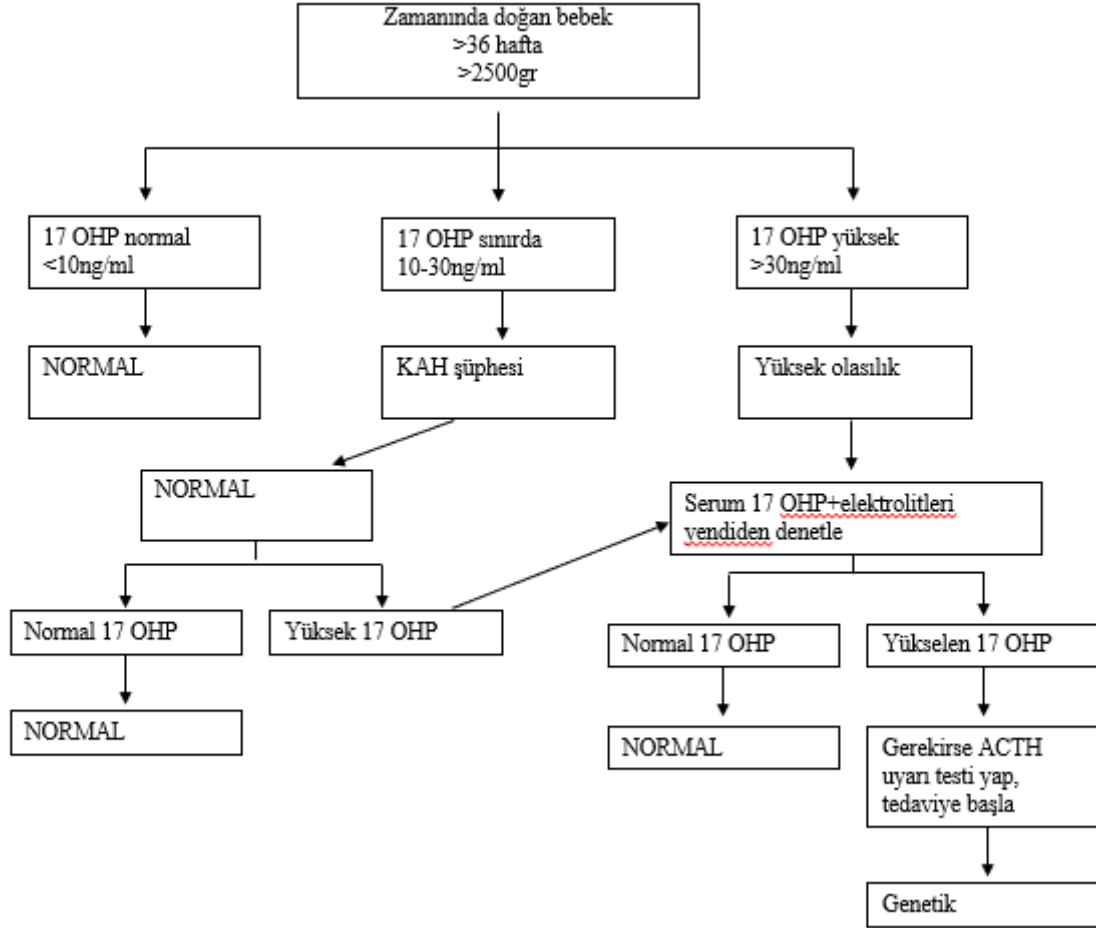
Kurumuş kan örnekleri yaşamın 48.-72.saatlerinde alınmalı ve hızlıca laboratuvara iletilmelidir. Her tarama laboratuvarı, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilişkili valide edilmiş cut-off seviyeleri belirlemelidir (Tablo4); çünkü 17OHP düzeyleri, gebelik yaşı arttıkça azalmaktadır (26).

Doğum ağırlığı (gr)	Olası yüksek 17-OHP (ng/ml)	Yüksek 17-OHP (ng/ml)
≤1299	≥135	
1300-1699	115-134	≥135
1700-2199	65-89	≥90
≥2200	40-89	≥90

Yenidoğan tarama programında pozitif gelen olgular bölgedeki en yakın Çocuk Endokrin uzmanına yönlendirilir ve kanda 17-OHP testi tekrarlanır. Kan örnekleri doğumdan 48 saat sonra tercihen 3.-5.günde, sabah erken saatlerde alınmalıdır. 17-OHP cut-off değerleri etkilenmiş term bebeklerde 35 ng/ml kabul edilmelidir (35). Bir-iki hafta içinde şüpheli (10-35 ng/ml) ve yüksek değerler elektrolitlerle birlikte tekrar kontrol edilmeli, yükselen 17-OHP değerleri kesin tanı açısından Çocuk Endokrin uzmanı tarafından ileri tetkik edilmelidir (Şekil 5).

Dikkat edilmesi gereken nokta; özellikle ölçümlerin doğumdan sonraki ilk gün yapıldığı durumlarda ağır vakalarda dahi normal değerler yani yalancı negatiflik saptanabilir. Diğer yandan KAH olmamasına karşın hasta, prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde

yüksek 17-OHP düzeyleri yüksek saptanabilir, bu durumda yalancı pozitiflik akla gelmelidir (34). Bu nedenle kuşkulu vakalarda testlerin tekrarı, gerekirse ekstraksiyon yönteminin uygulanması ve ACTH testine 17-OHP yanıtı değerlendirilmelidir (13).



Şekil 5. Zamanında doğan bir yenidoğanda KAH tarama testinin yorumlanması

Erken tanının hayat kurtarıcı olması nedeniyle günümüzde 36 ülkede ve 17 ülkenin bazı bölgelerinde yenidoğan taraması yapılmaktadır (2).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ile birlikte Ulusal Konjenital Adrenal Hiperplazi Yenidoğan Taraması; 2017 yılında pilot olarak 4 ilde (Konya, Kayseri, Samsun, Adana) başlatılmıştır.

2018 yılında KAH taraması 14 ilde, 2019 yılında ise 22 ilde genişletilmiş pilot çalışma olarak sürdürülmeye devam edilmektedir (36).

Türkiye 2020 pilot KAH tarama programından elde edilen verilerde 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik KAH insidansı 1/15067 olduğu gösterilmiş olup, bugüne kadar 14 şehirde 241.083 tarama yapılmıştır. Yirmi çocukta KAH tanısı konmuş, tanı alanların 16'sı (%80) klasik 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH iken; bunların 12'si (%75) tuz kaybettiren, 4'ü (%25) basit virilizan, geri kalan 4'ü (%20) 11-beta hidroksilaz eksikliğine sahiptir (37).

2.2.10. PRENATAL TANI VE TEDAVİ

Konjenital adrenal hiperplazide prenatal tanının amacı; etkilenen kız bebekleri intrauterin dönemde belirleyip dış genital organların fetal hayattaki virilizasyonunu ve doğduktan sonraki sosyal stigmatizasyon riskini engelleyecek erken tedaviyi başlatmaktır (3). Konjenital adrenal hiperplazili vakalar için 1965 yılından beri çeşitli prenatal tanı yöntemleri kullanılmaktadır. İlk zamanlar amniyotik sıvıda artmış pregnanetriol ve 17-ketosteroid düzeyinin ölçülmesiyle prenatal tanı konurken, daha sonraki yıllarda 17-OHP ölçümü ve HLA tiplmesi yapılmaya başlanmış, günümüzde ise prenatal tanı yöntemi olarak moleküler genetik yöntemleri ile direk CYP21A2 gen mutasyonunun varlığının belirlenmesi diğer yöntemlerin yerini almıştır (38)(39).

KAH'ta prenatal tanı yapılan grup, daha önceden etkilenmiş çocukları olduğu bilinen tekrar çocuk sahibi olmak isteyen heterozigot taşıyıcı ailelerdir (3)(35). Heterozigot taşıyıcı ebeveynlerde her gebelikte KAH'lı çocuk sahibi olma olasılığı 1/4, bu bebeğin kız olma olasılığı 1/2 olması nedeniyle KAH'lı kız bebek doğma ihtimali 1/8 kadardır. Bu durumda her sekiz bebekten 7'sine gereksiz prenatal tedavi başlanması söz konusudur. Son zamanlarda bunun önüne geçilebilmesi için anne kanında dolaşan bebeğin deoksiribonükleik asit (DNA) örneklerinde gebeliğin 6.-11.haftalarında PCR ile SRY pozitifliği araştırılması yolu ile erkek bebekleri saptama, anneyi erken dönemde koryonik villus örnekleme ve prenatal tedaviden kurtarma fikri ön plana çıkmıştır. Fakat anne karnında cinsiyet tayini yaptırmak bazı ülkelerde kız fetisidi engellemek adına yasallaştırılmamıştır, yapılmamaktadır (3).

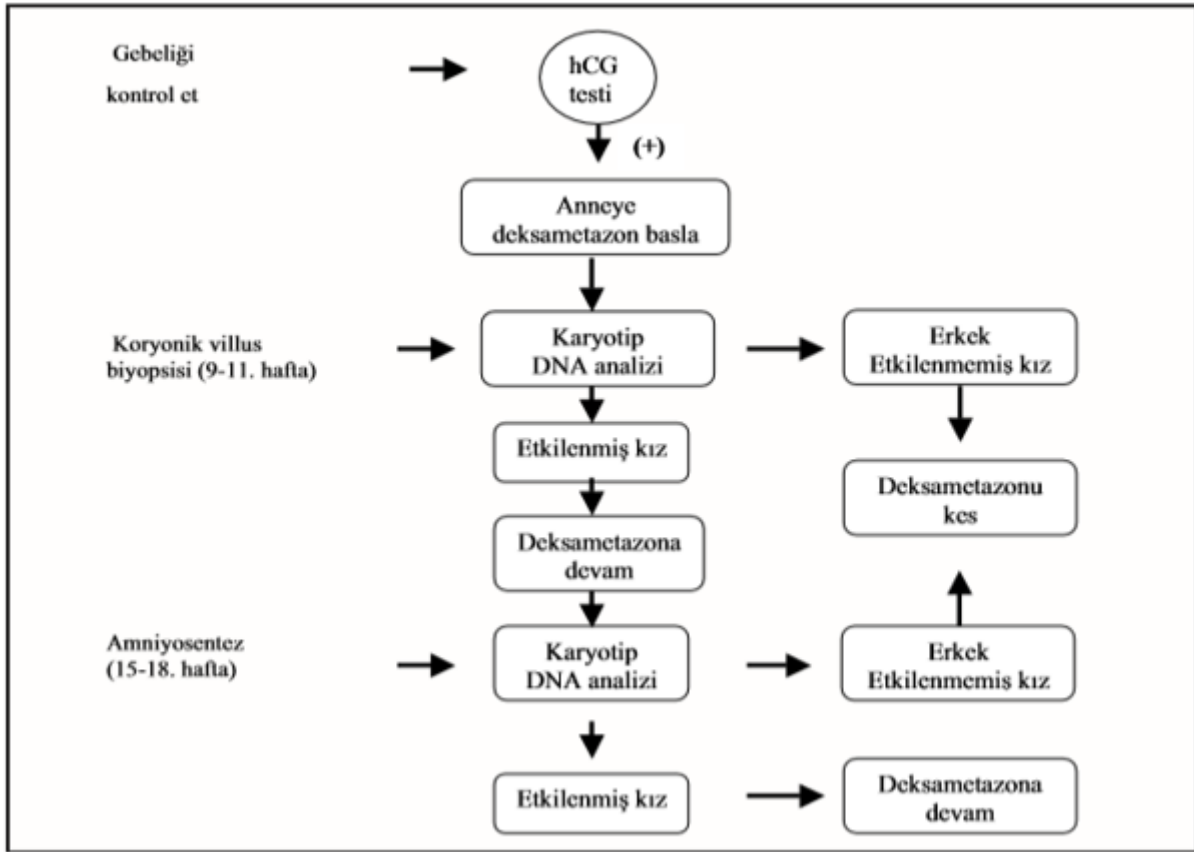
Gebeliğin 9.-11. haftasında anneden koryonik villus biyopsisi ile elde edilen örneklerden DNA çalışması yapılarak karyotip ve 21-hidroksilaz geni incelenebilir ve defektli geni taşıyan kız bebeklerin annelerine deksametazon (20 µg/kg/gün 2-3 dozda) başlanarak hipofizde ACTH

üretimi baskılanarak fetal steroidogenez engellenebilmektedir. Tetkiklerin sonucunda erkek veya etkilenmemiş kız bebek saptanırsa tedavi sonlandırılır. Etkilenmiş kız hasta ise deksametazon tedavisine devam edilerek 15.-18. Haftalar arasında amniyosentez istenir (Şekil 6).

Tedavi başarısında en önemli hususlardan birisi tedaviye gebeliğin 6-7. haftalarında başlanmasıdır. Bebeklerde tedaviye ne kadar erken başlanırsa ve anne uyumu ne kadar iyiye sonuç o denli başarılı olmaktadır. Dokuzuncu haftada prenatal tedavi başlanan bebeklerde minimal virilizasyon gözlenmekte, tedaviye 10. haftadan sonra başladığında ve annenin tedavi uyumunun kötü olduğu durumlarda Prader evre 4-5'e varan virilize bebekler doğabilmektedir (39).

Özetle; Endokrin Derneği 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı Konjenital adrenal hiperplazi, Klinik Uygulama Kılavuzu 2018'de alınan karar, tetkik öncesi tedavi başlanmaması gerektiği yönündedir. Ebeveynler ve hastalar üzerindeki atipik dış genital gelişimin duygusal boyutunu en aza indirmekten ziyade, önemli olanın fetusun ve annenin deksametazona doğum öncesi gereksiz maruziyetinin ve potansiyel zararlarının önlenmesi olduğu vurgulanmaktadır (3).

Bir diğer güncel yaklaşım bu ailelerde preimplantasyon genetik tanının ve diğer gelişen destekli üreme teknolojilerinin kullanılması fikridir. Defektli geni taşıyan embriyolar ayıklanarak in vitro fertilizasyon yoluyla bu ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olması sağlanabilmektedir (3).



Şekil 6. 21-hidroksilaz eksikliğinde prenatal tanı ve tedavi(14)

2.3.KAH HASTALIĞINA AİT SORUNLAR

KAH hastalarında enzim eksikliğine bağlı görülen kortizol sentez eksikliği nedeniyle negatif feedback mekanizması aracılığıyla ACTH artışı görülür. ACTH'nın aşırı salınımı sonucu adrenal bezde hiperplazi ve androjen sentezinde artış meydana gelir. ACTH ile birlikte artan MSH özellikle genital ve meme başı hiperpigmentasyonuna neden olur. Çocukluk çağında steroid eksikliği adrenal krize; androjen sentezinde artış ise kız bebeklerde ambigu genitaleye, erkeklerde makrogenitaleye neden olur. Hastalar ihtiyacı olan steroidi dışarıdan yerine koyması ve uygun dozda tedavi alması gerekir. KAH hastalığının kendisine bağlı veya tedaviye sekonder çocukluk çağında obezite, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, insülin direnci, osteoporoz gibi birçok sorunlar gelişebilir (40)(41).

Uygun dozun altında yetersiz steroid alımı sonucu artan androjenler; erken puberteye, virilizasyona, büyümenin hızlanmasına, hızlı ilerleyen kemik yaşına ve epifizlerin erken kapanmasına ve nihayi boyun kısa kalmasına neden olur (16)(41).

Bunun yanında ihtiyacın üstünde fazla dozda kullanılan steroid ise cushingoid görünüm, obezite, büyümenin baskılanması, hipertansiyon, kemik mineral dansitesinde azalma, artmış kardiyovasküler risk gibi sorunlara neden olabilir (42)(41).

Steroidlerin hastaya göre uygun dozunu belirlemek için 3-6 ay aralarla fizik muayene yapılmalı, biyokimyasal tetkikler istenmeli, boy-kilo ve kemik yaşı ölçümü yapılarak doz ayarlaması yapılmalıdır (20).

Hastalarda KAH ilişkili sorunlar arasında fertilitte, cinsel fonksiyonlarda bozukluk ve psikolojik sorunlar da yer almaktadır.

Klasik ve nonklasik KAH tanılı ergen kızlarda fertilitteyi etkileyen nedenler arasında nöroendokrin ve hormonal nedenler, genital cerrahi ve psikolojik faktörler sayılabilir(43). Hastalarda polikistik over sendromu (PKOS) gelişme riski yüksektir. Fertilitte azalmasına neden olabilir. PKOS gelişmesinde obezite, hiperandrojenizm ve insulin direncinin rolü olabilir. Vajinal rekonstrüksiyon ve kliteroplasti sonrası; vajinal stenoz, klitoral fonksiyon yetersizliği, klitoral ağrı ve üriner inkontinans gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Cinsel yaşamın erişkin dönemde sağlıklı sürdürülmesi için cerrahi tedavi sonrası vajina anatomisi, klitoris fonksiyonu önemlidir. Endokrinoloji uzmanlarının bu konuda bilgili olması ve sorunların çözümü için yol gösterici olması beklenmektedir (44).

KAH tanılı erkek hastalarda isetestislerde adrenal rest varlığı testisleri büyütürken spermatogenezi bozabilir, Leydig hücre yetersizliği ve oligospermi gelişebilir. Bu durum önemli bir infertilite nedeni olabilir (44)(33).

KAH'lı kızların prenatal dönemde androjenlere maruz kalmasının beyin gelişimi ve davranışlarını etkilediğiyle ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Hasta kızlarda çocukluk döneminde, erkek çocuklara özgü davranışlar, oyunlarda karşı cinsiyetten arkadaş tercihi, klasik kız oyuncaklarından çok araba ve top oynama gibi daha çok karşı cinse ait oyuncak seçimleri gözlenmektedir. Cinsiyet rolü ve davranışlarda bu değişiklikler görülse de, ergenlikte cinsel kimlik gelişimi açısından KAH'lı kızların çoğunda biyolojik cinsiyetleri ile uyumlu yönde cinsel kimlik gelişimi olmaktadır (45)(46).

KAH'lı vakaların çoğunda zeka düzeyi normaldir, ancak sık olarak ciddi tuz kaybı epizodları ile hiponatremi atakları, hipoglisemi geçiren tuz kaybettiren vakalarda kognitif fonksiyonlarda bozulma, kadın hastalarda erkek hastalara göre daha düşük eğitim seviyesi ve steroid

kullanımına bağı hafıza sorunları ortaya çıktığı gösterilmiştir(19)(45). Hastaların sıklıkla doktor kontrolüne geliyor olmaları sonucunda okul devamlılığını sağlamakta güçlük çektikleri görülebilmektedir.

Son yıllarda çalışmalarda; KAH hastalarının özellikle psikososyal etkilenimleri, mental gelişimleri ve psikolojik desteğe duydukları ihtiyaç önemsenmektedir. Çünkü erken yaşta karşılaşılan atipik hormonal çevre, günlük yaşanan non fizyolojik, non sirkadyen kortizol profili, aralıklı hiperandrojenemi, hipo/hiperkortizolemi mental sağlığı etkilemekte, bu fluktuasyonun çocuklarda yaşam kalitesini düşürdüğüve enerji seviyelerini etkilediği düşünülmektedir (47)(48).

Yapılan çalışmalar operasyon gereken genital anomali varlığı, hedef boydan daha kısa kalma durumu, erken ergenlik, obezite, hirsutizm gibi birçok negatif beden algısı yaratan durumların hastaların yaşam kalitelerini etkilediğini, yaşlılarına göre özgüvenlerini düşürdüğünü, erişkin çağda daha asosyal ve sıklıkla bekar olduklarınıortaya koymaktadır (43)(49)(50).

Konjenital adrenal hiperplazisi olan bireylerin ve ebeveynlerin endişelerini gidermek için davranışsal / zihinsel sağlık konsültasyonu ve değerlendirmesi önerilmektedir. Bu bireyler ruh sağlığı sorunları geliştirme riski taşımaktadır, özellikle yaşla birlikte duygusal alanda yaşam kaliteleri düşmekte ve psikiyatrik desteğe ihtiyaç duyabilmektedirler. Psikologlar ve psikiyatrlar, konjenital adrenal hiperplazi ile ilgili psikososyal sorunları değerlendirme ve yönetme konusunda uzmanlığa sahip olmalıdır (26).

2.4. YAŞAM KALİTE DEĞERLENDİRMESİ

Yaşam kalitesi; fiziksel sağlık, psikolojik iyi olma, sosyal ilişkiler, ekonomik koşullar, kişisel inançlar ve bunların diğer çevresel özelliklerle ilişkisi gibi farklı alanları içeren çok boyutlu bir kavramdır (51).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlığı yalnızca hastalığın bulunmayışı olarak değil; fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali olarak tanımlamaktadır.

Çocuklarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile ilgili çalışmalar ilk olarak 1980'li yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Bu amaçla geliştirilen yaşam kalite ölçekleribireyin çevresi ile dinamik bir etkileşim içinde olduğu varsayımıyla, bireyin fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik

halini derecelendirmektedir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçen bazı testler belirtileri ya da klinik durumu sorgularken, bazıları kişinin işlevsel becerisini, psikosozal iyilik halini, sosyal desteğini, yaşamdan memnuniyetini değerlendirmektedir.

Yaşam kalite ölçekleri sağlıkla ilgili yaşam kalitesini uluslararası düzeyde standardize etmektedir ve sonuçların ülkeler arası karşılaştırılabilmesine olanak sağlamaktadır.

Kronik hastalık “normalden sapma veya bozukluk gösteren, kalıcı yetersizlik bırakabilen, geriye dönüşü olmayan, patolojik değişiklikler sonucu oluşan, hastanın rehabilitasyonu için uzun süre bakım ve özel eğitim gerektiren, denetim gerektiren durum” olarak tanımlanmaktadır. Kronik çocukluk çağı hastalıkları arasında; doğuştan kalp hastalıkları, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, kanserler, hemofili, astım, konjenital adrenal hiperplazi gibi çok çeşitli hastalıklar sayılabilmektedir (52).

Kronik hastalığı olan çocuklar aldıkları tedavilerle sadece hastalığın semptomlarını azaltmaya çalışmakla kalmayıp, aynı zamanda çeşitli etkenlere bağlı olarak sosyal, psikolojik, gelişimsel ve çevresel sorunları da hastalığın beraberinde yaşamakta; bu sorunlara rağmen normal yaşantılarını sürdürmeye çalışmakta, ancak günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlamalar yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (52). Örneğin çocukların yorgunluk ve halsizlik nedeniyle okula gidememesi veya spor aktivitelerine katılamaması; sosyal ilişkilerde ve kendine olan özgüveninde bozulmalara yol açmaktadır(53). Çocuk ve aile, yaşamlarındaki değişikliklere alışma ve bu değişikliklerle birlikte yaşamayı öğrenme döneminde fiziksel ve psikolojik sorunlar yaşayabilir. Bu durum da çocuk ve ailesinin yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyebilir. Kronik hastalığı olan çocuklarda mental ve motor gelişim olumsuz etkilenir. Bu yüzden bir ölçek uygulanmadan önce çocuğun bilişsel ve dil gelişiminin yeterli olup olmadığına bakılmalıdır (54). Hastalığın ve uygulanan tedavinin, çocuğun psikosozal ve bedensel gelişimi üzerindeki etkileri her çocukta; yaş, sosyal çevre ve aile ilişkileri gibi faktörlerebağlı olarak değişiklik gösterir.

Yaşam kalitesi; çocukların gelişim dönemleri değişken olduğundan kendi içinde süt çocukluğu, okul öncesi, okul, ergenlik dönemlerinde farklılık gösterir (54). Okul öncesi çocuklar hastalığın yaramazlıklarından dolayı olduğunu ve tedaviyi ceza olarak yorumlarken tedavi gerekçelerini anlayamaz ve ağrı gibi yaşam kalitesi ölçütlerini iyi değerlendiremez (54). Okul çağı çocuklarında ise okulun önemli bir yeri vardır. Çocuğun yaşam kalitesi; ders başarısı, devamsızlık, spor yapamama ve sosyal ilişkiler gibi parametrelerden etkilenmeye başlar. Adölesanlarda ise hastalığa; dış görünümün etkilenmesi,

özgürlüklerinin kısıtlanması, gelecek ile ilgili plan kuramama, ebeveynleri ile ilişkilerinin bozulması eklenir. Hastalığı ve nedenini daha kapsamlı anlamak isterler ve daha küçük çocuklara göre hayati tehlikeleri daha iyi algırlarlar. Ergenlik dönemindeki hastalar, sağlık durumlarından daha çok endişe duyar ve kronik hastalıklarının yaşam boyu süren komplikasyonlarından ve uzun süreli ilaç kullanımından daha fazla rahatsız olurlar. Tüm yaş gruplarında çocuğun hastalığı algılayışı yaşam kalitesini belirleyen en önemli faktörlerden biridir (53).

Çocuklarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi erişkinlerden farklıdır. Çocukların gelişim dönemleri ile ilgili olan bu farklılıkların bilinmesi yaşam kalitesi ölçeğini geliştiren ve kullanan araştırmacılar açısından önemlidir. Erişkinlerde yaşam kalitesini değerlendirirken kullanılan alanlardan bir tanesi olan fiziksel işlevselliği değerlendirebilmek için iş yaşamı, öz bakım, aile içindeki görevler, merdiven çıkabilme, evi süpürebilme gibi aktiviteler değerlendirilirken; çocuklarda yemek yiyebilme, kendi başına tuvalete gidebilme, banyo yapabilme, ufak gündelik işleri yerine getirebilme ve oyun oynama gibi aktiviteler değerlendirilmektedir.

Çocuk ve ergen yaş grubu için yaşam kalitesi ölçeği geliştirme çalışmalarında ölçeklerin yaşa uygun gelişim özellikleri dikkate alınarak hazırlanması, yaş grupları ve ebeveyn-çocuk için farklı formlarının olması, hasta başında hızlı ve kolay uygulanabilmesi gibi özelliklerin dikkate alınması önerilmektedir (53).

Çocuk ve ergen yaş grubunda Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılan genel yaşam kalitesi ölçekleri bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda hastalarımıza ve sağlıklı kardeşlerine Pediatric Quality of Life 4.0 ölçeğinin Türkçe diline çevrilmiş, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği olan Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) testi uygulanmıştır.

Çalışma grubunda bulunacak bir aile ferdinden ise; PedsQL parent formunu (ÇİYKÖ-ebeveyn formu) cevaplaması istenerek, sorulara verdikleri yanıtlar ve puanlar çocuklarının cevapları ile karşılaştırılmıştır. Ailelere aynı zamanda Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) uygulanmıştır.

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SECİMİ

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı tarafından KAH tanısı ile takip ve tedavi edilen, düzenli izleme gelen ve izlem verilerine ulaşılabilen olgular dahil edildi. Katılımcılara uygulanacak gereçlerin uygulanabilir yaş aralıkları dikkate alındığında; (WISC-R testinin 6-16 yaş, ÇİYKÖ testinin 2-18 yaş, GGA testinin 4-16 yaş aralığına uygulanabilmesi üzerine) hasta grubu olarak 6-16 yaş tercih edildi.

Çalışma öncesinde hasta seçimi için; “Health-related quality of life in children with congenital adrenal hyperplasia” (48) isimli çalışmadan elde edilen istatistiklere dayanılarak G*Power 3.1.9.2 programıyla güç analizi yapıldı. “ $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.90$ ” olarak alındığında çalışmanın güç analizi sonucu %90 güç elde etmek için çalışma ve kontrol grubunda minimum 24’er kişi ile çalışılacağı belirlendi.

Polikliniğimizde takipli 46 adet 6-16 yaş aralığındaki KAH hastasının 31’i düzenli takiplerine gelmekteydi. Çalışmamız; 23 hasta ve onlara bakım veren bir aile ferdi (anne/baba), kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen hastalarımızla aynı aile ortamında yetişmiş 20 sağlıklı kardeş veya kuzenleri ile gerçekleştirildi. Hasta (n=23) ve kontrol grubu (n=20) ile %90’a yakın güçle örneklem grubu oluşturuldu.

3.1.2. Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri

- 6 yaş altında ve 16 yaş üstünde olmak
- Non-klasik KAH tanısı olmak
- Ek başka bir kronik hastalığa sahip olmak
- WISCR testinde <50 puanın altında puan almak sayılabilir.

3.2. CALIŞMADA BAKILAN PARAMETRELER

Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, doğum tarihi, doğum kilosu, gestasyon haftası, başvuru yakınmaları, tanı yaşları, KAH tipi, genetik mutasyon varlığı, operasyon öyküsü, tanı anındaki ve güncel bakılmış laboratuvar değerleri (sodyum, potasyum, kortizol, ACTH, 17-OH progesteron), aldığı tedavi rejimi ve tedavi dozları **retrospektif** olarak incelendi.

Prospektif olarak; çalışmaya alınma koşullarını karşılayan olgulara ve ebeveynlerine çalışma ile ilgili bilgi verildi ve amacı anlatıldı. Kişisel verilerinin gizliliği garantisi verilerek isimlerinin hiçbir yerde yayınlanmayacağı söylendi. Hasta bilgilendirme ve onam formu doldurulduktan sonra katılımcıların temel demografik bilgileri değerlendirildi. Anne ve baba yaşı, anne ve baba eğitim ve meslek durumları, kardeş sayısı, ailede başka KAH hastası varlığı, ebeveynlerin akrabalık durumu, ölen kardeş varlığı, hastamızın okul başarısı ve devamsızlık durumu, tedavi uyumları sorgulandı. Bu bilgiler katılımcıların kendilerinden ve ebeveynlerinden edinildi.

Çalışmaya katılan hastaların çalışmaya dahil edildiği vizitte antropometrik verileri (boy, kilo, vücut kitle indeksi, hedef boy (MPH), öngörülen final boy (PAH) ölçülerek kayıt altına alındı. En az 5 dakika dinlenme sonrası oturur pozisyonda her iki koldan uygun manşonla kan basıncı ölçümleri yapıldı ve ortalaması alındı. Değerlendirmede cinsiyet, yaş ve boy persentiline göre hazırlanan persentil eğrileri kullanıldı (55).

Vücut kitle indeksi (VKİ); vücut ağırlığı, boyun karesine bölünerek (kg/m^2) ve VKİ standart deviasyon skoru (SD) Türk çocukları için oluşturulan standartlara göre hesaplandı. VKİ 5 persentil ile 85 persentil arası olanlar (VKİSD -1,+1 arası) normal kilolu, 85 persentil ile 95 persentil arasında olanlar (VKİSD+1,+2 arası) fazla tartılı ve 95 persentil üstünde olanlar (VKİSD +2 ve üstü) obez olarak sınıflandırıldı (56).

Hastaların puberte muayenesi yapılarak Tanner evrelemesine göre sınıflandırıldı. Kız hastaların menstüasyon durumu sorgulandı, hiperandrojenizm bulguları varlığı (hirsutizm, ses kalınlaşması, temporal saç dökülmesi, akne, erkek tipinde vücut yapısı, ter kokusu ve klitoriste büyüme gibi klinik bulgular) açısından ayrıntılı muayeneleri yapıldı. Hastalarımızın izleminde hastalığa ve tedaviye bağlı komplikasyonların (obezite, hipertansiyon, boy kısalığı) durumu değerlendirildi. Kontrol grubundaki sağlıklı kardeşlerin/kuzenlerin yaş bilgileri kaydedildi.

KAH hastalarının sık karşılaştıkları sorunlardan biri de obezitedir. Buna yönelik olarak hepatosteatoz açısından abdominal ultrason, gonadlarda görülebilecek testiküler adrenal kalıntı (TART) açısından skrotal ultrason istendi.

Uzun süre steroid kullanan hastalarda gözde glokom ve katarakt riski oluşmakta olduğundan hastalara göz muayenesi yapıldı.

3.3. GERECLER

3.3.1. WISC-R zeka testi

WISC-R zeka testi, David Wesler tarafından 1939 yılında hazırlanmış bir zeka testidir. WISC-R Çocuk Zeka Testi, 6 ila 16 yaş arası çocuklar için uygundur. Bireysel olarak uygulanan bu test 1-1,5 saat sürmektedir. WISC-R zeka testi, uzman eşliğinde yapılan bir testtir(57).WISC-R testi, ana hatlarıyla iki farklı parçadan oluşur: Sözel Zeka Bölümleri ve Performans Zeka Bölümleri. Bu iki bölüme ait 6'şar tane test vardır. Yani toplamda 12 test yapılmıştır. Özellikle tuz kaybettiren vakalarda kognitif fonksiyonlarda bozulma olabileceğinden, bunun hastaların yaşam kalitelerini ve zeka düzeylerini etkileyen bir sorun olup olmadığını saptamak amacıyla hastalara ve aynı ortamda yetişmiş sağlıklı kardeş/kuzenlerine klinik psikolog tarafından **WISC-R testi** yapıldı.

IQ puanları tablo 5'deki aralıklara göre değerlendirilmiştir.

IQ Puanı Aralığı	Değerlendirme
50-69 aralığı	Hafif Bilişsel Gecikme
70-79 aralığı	Sınır İşlevsel IQ
80-89 aralığı	Düşük (Donuk) Normal IQ
90-109 aralığı	Normal IQ
110-119 aralığı	Parlak Normal
120-129 aralığı	Üstün
130-139 aralığı	Çok Üstün
140 ve üstü	Dahi

3.3.2. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)/ The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Pediatric Quality of Life 4.0 ölçeği (PedsQL); 2-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin sağlıklı ilgili yaşam kalitelerini ölçebilmek için Varni ve arkadaşları tarafından yaklaşık 15 yıllık çalışma sonucu 1999 yılında geliştirilmiş bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Ülkemizde çocuklarda yaşam kalitesi değerlendirmesi için; 8-18 yaş grupları için Çakın Memik (2005) tarafından, 2-7 yaş grupları için Üneri (2005) tarafından geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan PedsQL 4.0 ölçeğinin Türkçe diline çevrilmiş ‘Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)’ testi kullanılmaktadır [Ek.2] (58). Bu çalışmada hasta ve kontrol grubuna ÇİYKÖ aynı araştırmacı tarafından uygulandı.

ÇİYKÖ 2-4, 5-7, 8-12, 13-18 yaşları arasındaki çocuk ya da ergenler için ebeveyn formu ve 5-7, 8-12, 13-18 yaşları arasındaki çocuk veya ergenler için özbildirim formu olmak üzere toplam 7 formdan oluşmaktadır. Çalışmamızda her yaş grubuna ve sağlıklı kardeşine uygun formlar verilerek sonrasında puanlama yapıldı. ÇİYKÖ 23 maddeden oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımladığı sağlıklı olma halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. Bunun yanında okul işlevselliği de sorgulanmaktadır. Puanlama 3 alanda yapılmaktadır. İlk olarak ölçek toplam puanı (ÖTP), ikinci olarak fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), üçüncü olarak duygusal, sosyal ve okul işlevselliğini değerlendiren madde puanlarının hesaplanmasından oluşan psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) hesaplanmaktadır. Maddeler 0-100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır.

Puanlar toplanıp doldurulan madde sayısına bölündüğünde Ölçek Toplam Puanı (ÖTP) elde edilmektedir.

Fiziksel sağlıkla ilgili 8 madde olup bu maddelerin toplam puanının 8’e bölünmesi ile Fiziksel Sağlık Toplam Puanı (FSTP),

Duygusal sağlıkla ilgili 5 madde olup bu maddelerin toplam puanının 5’e bölünmesi ile Duygusal İşlevsellik Puanı (DİP),

Sosyal sağlıkla ilgili 5 madde olup bu maddelerin toplam puanının 5’e bölünmesi ile Sosyal İşlevsellik Puanı (SİP) elde edilmektedir.

Okul işlevselliği 2-4 yaş grubunda 3 madde, 4 yaş üzeri grupta 5 madde olup, bu maddelerin toplam puanının madde sayısına bölünmesi ile de Okul İşlevselliği Puanı (OİP) elde edilmektedir.

DİP, SİP ve OİP'i değerlendiren madde puanlarının hesaplandıktan sonra bunlara ait toplam madde sayısına bölümüyle de Psikososyal Sağlık Toplam Puanı (PSTP) puanları elde edilmektedir.

ÇİYKÖ toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır. ÇİYKÖ'nin kısa olması, yaklaşık 5–10 dakikalık bir sürede doldurulabiliyor olması, araştırmacı tarafından uygulanmasının ve puanlamasının kolay olması en önemli özelliklerindedir (59). Hasta formu ve ebeveyn formu aynı alt başlıklar ve içerikten oluşmaktadır. Polikliniğimizde 5-8 yaş arası hasta ve kontrol grubuna testler araştırmacı tarafından okunarak uygulandı. 8-16 yaş aralığındaki grup, testleri kendileri cevapladı. İstedikleri takdirde araştırmacı tarafından sorular okundu ve açıklandı. Katılımcıların testi cevaplamaları ortalama 6 dakika sürdü.

Çalışma grubunda bulunacak bir aile ferdinden ise; PedsQL parent formunu (ÇİYKÖ ebeveyn formu) cevaplaması istenildi [Ek.2]. Sorular gerektiğinde araştırmacı tarafından sesli bir şekilde okundu ve açıklandı. Testi cevaplamaları ortalama 1-2 dakika sürdü. ÇİYKÖ hasta formu ve ÇİYKÖ ebeveyn formu araştırmacı tarafından puanlandı. ÇİYKÖ puanları hasta grubu, kontrol grubu ve ÇİYKÖ ebeveyn puanları birbirleriyle karşılaştırıldı.

3.3.3. Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA) / Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ)

Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ); İngiliz psikiyatrist Robert Goodman tarafından 1997 yılında geliştirilmiştir. 4-16 yaşlar için anne-baba ve okul formu ile 11-16 yaşlar için ergenin kendisinin doldurduğu, duygusal ve davranışsal sorunları taramada kullanılan kısa bir ölçektir. Ülkemizde 2008 yılında Taner Güvenir ve arkadaşları tarafından geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılarak Türkçe ismi '**Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)** olarak uygulanmaktadır. Bazıları olumlu, bazıları ise olumsuz davranış özelliklerini sorgulayan 25 soru içerir. Bu sorular hem uygun tanısal ölçütler, hem de faktör analizi sonuçlarına göre her biri beş soru içeren beş alt başlıkta toplanmıştır:

- Dikkat Eksikliği ve Aşırı Hareketlilik
- Davranış Sorunları
- Duygusal Sorunlar
- Akran Sorunları
- Sosyal Davranışlar.

Her alt başlık kendi içinde değerlendirilip her biri için ayrı puan elde edilebildiği gibi, ilk dört başlığın toplamı ile "Toplam Güçlük Puanı" da hesaplanabilmektedir (60). Aile bireylerinden birine GGA anne-baba formu verildi [Ek.3]. Birbirlerinin cevaplarını etkilememeleri için tüm testler kişilere farklı odalarda uygulandı. Aile bireylerinin testleri cevaplama ortalama 2 dakika 30 saniye sürdü. Puanlama testin cevaplandırılması sonrası araştırmacı tarafından yapıldı. Puanlamaya göre sonuçlar; ‘güçlük yok, olası güçlük, güçlük var’ şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 6).

Tablo 6. GGA puanlaması			
	Güçlük yok	Olası Güçlük	Güçlük var
Toplam Güçlük puanı	0-13	14-16	17-40
Duygusal sorunlar puanı	0-3	4	5-10
Davranış sorunları puanı	0-2	3	4-10
Dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik puanı	0-5	6	7-10
Akran sorunları puanı	0-2	3	4-10
Sosyal davranış puanı	5-10	5	0-4

Çalışma protokolü, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu tarafından 2019/315 proje no ile onay almıştır [Ek.1].

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma ve medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) şeklinde ifade edildi. Gruplar arası farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlandığında bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü varyans analizi ile, normal

dağılım varsayımı sağlanmadığında Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



4- BULGULAR

Çalışmaya yaşları 6-16 yaş arasında değişen 23 hasta grubunda, 20 kontrol grubunda olmak üzere toplam 43 çocuk, 23 aile bireyinden biri de (anne/baba) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda; 23 hastanın 11'i kız (%47.8), 12'si erkek (% 52.2), 20 sağlıklı kardeş/kuzenlerden oluşturulan kontrol grubunun 8'i (% 40) kız, 12'si (%60) erkekti. Çalışmamıza katılan 43 çocuğun yaş ortalaması 10.75 ± 3.02 yıldır. Cinsiyet ve yaş ortalaması dağılımında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 7).

Hastalarımızın tanı yaşı ortanca değeri 28 (1-2280) gündü.

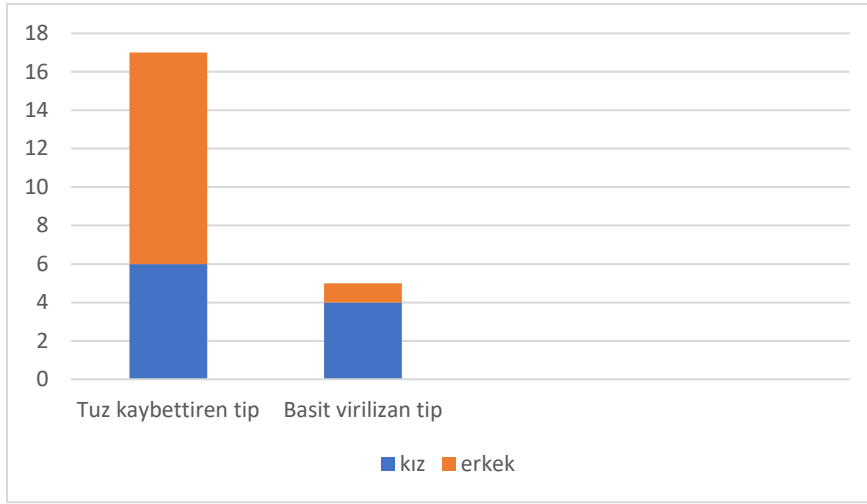
Doğum kiloları ortanca değeri 3150 (1740-3940) gram iken, 4 (%17.4) hastada preterm, 19 (%82.6) hastada term doğum öyküsü mevcuttu.

Tablo 7. Hasta-kontrol grubu cinsiyet/yaş ortalaması dağılımı				
	Hasta (n=23)	Kardeş-kontrol (n=20)	Toplam (n=43)	p
Kız	11 (%47.8)	8 (%40)	19 (%44.2)	.836*
Erkek	12 (%52.2)	12 (%60)	24 (%55.8)	
Yaş ortalaması	10.09 ± 2.71	11.51 ± 3.24	$10.75 \pm 3,02$	0.139**

*Ki-kare testi

**Bağımsız örneklem t testi

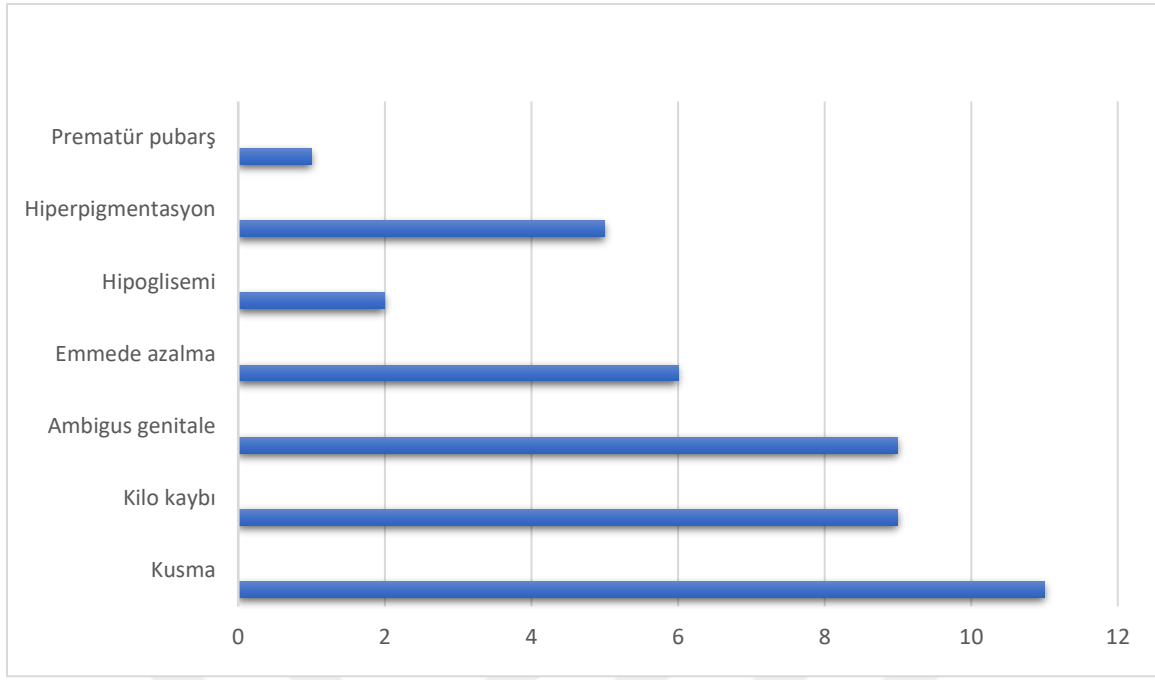
Yirmiüç olgunun klinik tiplerine göre dağılımında 22'si (%95.7) 21-OH eksikliğine bağlı klasik KAH olgusu iken, 21-OH eksikliği olan olguların 17'si (%73.9) tuz kaybettiren tip, 5'i (%21.7) basit virilizan tipteydi. Tuz kaybettiren alt tipteki hastaların 6'sı (%35.3) kız, 11'i (%64.7) erkek cinsiyette iken; basit virilizan alt tipe sahip hastaların 4'ü (%80) kız, 1'i (%20) erkek cinsiyetteydi (Şekil 7). Bir (%4.3) olgumuz 11-beta hidroksilaz eksikliği tanısına sahipti, o bir olgu hastalık alt tipleri arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı olmayacağı için istatistiksel hesaplamalara katılmadı.



Şekil 7. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH olgularının alt tiplerinin cinsiyete göre dağılımı.

Doğumda 16 (%69.5) çocuk erkek olarak ailelerine bildirilmiş olup erkek kimlik ve isimleriyle yetiştirilmeye başlanmıştı, ancak klinik tanı ve kromozom analizi sonrasında ailelerin de katıldığı multidisipliner konseyde 4'ünün yetiştirileceği cinsiyet genetik cinsiyetleri ile uyumlu olarak kız cinsiyette olmak üzere doğumdan sonraki 1-4 ay içerisinde değiştirildi. Erkek olarak yetiştirilen 16 olgunun %25'inde (n=4), ambigus genitale şikayeti ile tanı alan 9 hastanın %44.4'ünde (n=4) cinsiyet değişimi yapılmıştır. 11 kız hastanın %72.8'si (n=8) 1 defa, %9'u (n=1) 2 defa olmak üzere toplamda %81.8'si (n= 9) genital cerrahi (ürogenital sinüs mobilizasyonu-vajinoplasti-kliteroplasti) geçirmiş olup opere olmayan 2 hastanın (%18.2) 1'i Prader evre 1, diğeri Prader evre 2'ydi. Üç (%33.3) hasta 1 yaşından önce opere olmuş iken, 6 (%66.6) hasta 1 yaşından sonra opere olmuştur.

Başvuru şikayetleri arasında; kusma 11 (%47.8), kilo kaybı 9 (%39.1), ambigus genitale 9 (%39.1), emmede azalma 6 (%26.1), hipoglisemi 2 (%8.7), hiperpigmentasyon 5 (%21.7), prematur pubarş 1 (%4.3) olduğu görüldü. Hastalarımız arasında en sık başvuru şikayeti kusma, kilo kaybı ve ambigus genitaledir (Şekil 8). Kliniğimizde izlenen hastalarımızdan 13'ü (%56.5) adrenal kriz ile başvurarak tanı almışlardır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın hiçbirinin eşlik eden kronik hastalığı bulunmamaktadır.



Şekil 8. Hastaların tanı öncesi başvuru şikayetleri

Olguların güncel antropometrik verileri; vücut ağırlığı (VA), boy, vücut kitle indeksi (VKİ) ve standart deviasyon skorları (SD) ve güncel kan basıncı değerleri tablo 8’de verilmiştir. Olguların ortalama \pm SD (minimum-maksimum) olarak; VA SD değerleri 1.1 ± 1.36 [-2.12- (+3.27)], boy SD değerleri 0.66 ± 1.30 [-2.75-(+2.95)], VKİ SD değerleri ise 0.97 ± 1.25 [-1.02-(+2.86)] idi. Hedef boy (MPH) ortalama değerleri 165.96 ± 8.83 (152-178) cm, final boy (PAH) ortalama değerleri 165.52 ± 12.6 (141-189) cm, MPH SD ortalama değeri -0.58 ± 0.92 [-2.64 - (+0.83)], PAH SD ortalama değeri -0.41 ± 1.39 [-3.73 - (+1.77)] olarak hesaplandı (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta antropometrik veriler ortalama değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Boy (cm)	141.37	±13.2	120	163
Boy SD	0.66	±1.30	-2.75	+2.95
Vücut Ağırlığı (kg)	43.19	±16.80	20	80
Vücut Ağırlığı SD	1.1	±1.36	-2.12	+3.27
VKİ	20.98	±4.95	14	32
VKİ SD	0.97	±1.25	-1.02	+2.86
MPH (cm)	165.96	±8.83	152	178
MPH SD	-0.58	±0.92	-2.64	+0.83
PAH (cm)	165.5	±12.6	141	189
PAH SD	-0.41	±1.39	-3.73	+1.77

Tüm olgular içinde güncel antropometrik verilerine göre 1 olguda (%4.4) boy kısalığı mevcutken (boy SD -2.75), 3 olguda (%13) uzun boy vardı (+2.1, +2.38, +2.95). Ancak öngörülen final boyları bu 3 hastada (%13) -2 SD'nin altında (-2.97,-3.75,-2.07) kalmaktaydı.

Tüm olguların puberte evreleri değerlendirildiğinde 3 olgu (%13) Tanner evre 5, 11 olgu (%47.8) Tanner evre 1'di. Hastalarımızdan evre 5 ile uyumlu puberte muayenesi olan 3 hastamızın 2'si kız cinsiyette olup 2'sinin de menstruasyon siklusları düzensizdi, oligohipomenoreleri vardı.

Kız hastalarımızın fizik muayenesinde virilizasyon bulguları olarak; 5'inde (%45.5) ses kalınlaşması, 2'sinde (%18.2) akne sorunu ve meme küçüklüğü, 1'inde (%9.9) hirsutizm mevcuttu.

Çalışma kapsamında komplikasyon taraması açısından bakılan skrotal ultason sonuçlarında, 1 hastamızın bilateral testisinde, sağda 11.5*7*19 mm, solda 11.5*6.5*21 mm boyutlarında adrenal rest dokusu (TART) ile uyumlu olabilecek parankim içinde lobule konturlu, heterojen iç yapıda hipoekoik alanlar izlendi. Hastamız 9 yaş 10 aylık tuz kaybettiren tipte klasik KAH tanılıydı, fizik muayenesinde pubertesi tanner evre 3 olarak değerlendirildi. Olgunun puberte prekoksusu mevcuttu.

Obezite açısından baktığımız VKİ SD sınıflamasında; 11 (%47.8) hastanın normal kilolu (5-85 persentil), 8 (%37.8) hastanın fazla tartılı (85-95 persentil), 4 (%17.4) hastanın obez (>95

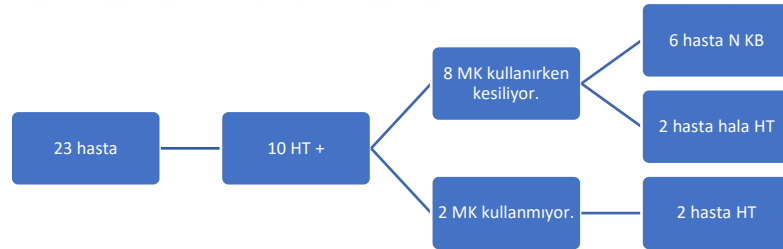
percentil) olduğu görüldü. Hepatosteatoz açısından yapılan abdominal ultrasonda 1 hastamızda grade 1 hepatosteatoza rastlandı.

Hastaların hipertansiyon açısından değerlendirilmesinde güncel muayenelerinde ölçülen TA değerleri ortalaması tablo 9’da verilmiştir. Üç olguda sistolik+diyastolik 1 olguda diyastolik hipertansiyon bulunmaktaydı.

Tablo 9. Hasta kan basıncı verileri ortalama değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Sistolik kan basıncı (mmhg)	106.73	±12.11	85	140
Sistolik kan basıncı percentil	64.73	±20.73	50	99
Diastolik kan basıncı (mmhg)	63.47	±8.17	50	80
Diastolik kan basıncı percentil	62.82	±19.87	50	95

Retrospektif verileri ile değerlendirildiğinde ise toplamda 10 hasta (%43.5) hayatlarının bir döneminde kan basıncı yüksekliği yaşamış olup, 8 hastadan mineralokortikoid kullanımının bırakılması sonrası 6’sinin kan basıncı değerleri normale dönerken, 2’sinde yüksekliğin devam ettiği ve geriye kalan 2’sinin de tedaviden bağımsız olarak kan basıncının yüksek ölçüldüğü gözlemlendi.



Şekil 9. Hipertansiyonu olan olguların özeti

N: Normal
KB: Kan basıncı
HT: Hipertansiyon

Tanı aldıkları andan itibaren steroid kullanan hastalarımıza yaptığımız göz muayenesinde, katarakt ve glokom açısından herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Çalışmaya katılan hasta grubunda özetle komplikasyon oranları; olguların 9’unda (%39.1) puberte prekoks, 4’ünde (%17.3) hipertansiyon, 4’ünde (%17.3) obezite, 1’inde (%4.3) boy kısalığı, 3 (%13) hastada öngörülen final boy ≤ -2 SD olması ile nihai boy kısalığı, 1 (%8.3) erkek hastada adrenal rest tümörü (TART), 1 (%4.3) kız hastada prematür pubarş olarak izlenmekteydi (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların genel özelliklerinin özeti

	n	%
Yetiştirildiği cinsiyet		
Kız	7	30.5
Erkek	16	69.5
Genetik cinsiyet		
Kız	11	47.8
Erkek	12	52.2
Kah tipi		
Tuz kaybettiren	17	73.9
Basit Virilizan	5	21.7
Komplikasyon		
Puberte Prekoks	9	39.1
Hipertansiyon	4	17.3
Obezite	4	17.3
Boy kısalığı	4	17.3
Prematür pubarş	1	4.3
Adrenal rest	1	4.3
Akne sorunu	2	18.2
Ses kalınlaşması	5	45.5
Hirsütizm	1	9.9
Operasyon öyküsü		
Opere olanlar	9	81.8
Opere olmayanlar	2	18.2
Operasyon zamanı		
1 yaş öncesi	3	33.3
1 yaş sonrası	6	66.9

Olguların tanı anındaki 17-OH progesteron ortanca değeri 61.05 (23.75-100.50) ng/ml, sodyum (Na) ortalama değeri 124.31 ± 12.90 mEq/L, potasyum (K) ortalama değeri 6.31 ± 1.73 mEq/L iken; tuz kaybettiren tipteki hastaların (n=16) tanı anındaki sodyum ortalama değerleri 120.81 ± 12.2 mEq/L, potasyum ortalama değerleri 6.67 ± 1.7 mEq/L, basit virilizan tipteki hastaların

(n=5) tanı anındaki sodyum ortalama değerleri 133.4 ± 11.6 mEq/L, potasyum ortalama değerleri 5.62 ± 1.6 mEq/L olarak hesaplandı.

Güncel muayenelerinde adrenal aksın değerlendirildiği laboratuvar verileri tablo11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Olguların güncel laboratuvar değerleri					
	Mean	Median	Standart sapma	Minimum	Maksimum
ACTH (pg/ml)	315.75	202.00	± 317.48	8.12	1147.00
Kortizol (ug/dl)	6.06	1.81	± 9.05	0.40	35.37
17-OHP (ng/ml)	15.02	20.00	± 7.41	0.53	20.00
1,4 Δ Androstenedion (ng/ml)	3.82	2.44	± 3.86	0.30	10.00
DHEASO ₄ (µg/dl)	54.21	19.90	± 77.00	2.00	339.50
PRA* (ng/ml.h)	9.39	5.55	± 8.11	0.81	24.30
Na (meq/L)	139.49	139.6	± 1.97	134.70	144.60
K (meq/L)	4.49	4.57	± 0.37	3.78	5.35
AKŞ** (mg/dl)	87.15	87.70	± 7.92	72.80	110.30

*PRA: Plazma Renin Aktivitesi

**AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Moleküler genetik analiz 14 hastada sonuçlanmış olup bilinen anlamlı mutasyon 11 (%78.6) hastada görülürken, 3 (%21.4) hastada mutasyon saptanmamıştır. Saptanan mutasyonlar arasında; IVS2-13 A,C>G homozigot (n=2), I2A/C656G homozigot (n=3), IVS2-13 A,C>G ve G110 FS (n=1), CYP21 Q318X homozigot (n=2),R356W heterozigot (n=1), I2 splice homozigot (n=2) mutasyonlar bulunmaktadır.

Güncel olarak hastalarımızın hepsi ortalama 14.29 ± 2.73 mg/m²/gün dozunda glukokortikoid tedavisi olarak hidrokortizon kullanmakta iken (n=23), tanıda 19 (%82.6) hastaya glukokortikoid yanı sıra mineralokortikoid tedavisi olarak Fludrokortizon da başlanmıştır. Sekiz(%34.7) hastada hipertansiyon gelişmesi ve 3 (%13) hastada plazma renin aktivitesinin baskılanması üzerine fludrokortizon tedavisi ortalama 5 yaşında (17ay-8yaş) kesilmiştir. Güncel tedavilerinde hidrokortizonla birlikte fludrokortizon kullanan toplam 8 (%34.7) hastamız bulunmaktadır.

Aile görüşmeleri ve son 3 aylık izlemleri doğrultusunda 4 (%17.4) hastanın tedaviyi düzenli kullanmadığı, 19 (%82.6) hastanın tedaviye uyumlu olduğu, hastaneye başvuru sıklıklarının ortalaması yılda 4 (1-6) iken 2 (%8.7) hastamızın son 1 yılda 6 hastane başvurusu olduğu görüldü.

KAH hastalarının 3 ayda bir rutin poliklinik kontrolleri, bazen hastane yatışları olması üzerine 18 hastamız sadece poliklinik kontrollerinin olduğu gün devamsızlık yaptığını, 4 hastamız ise ara ara baş ağrısı, karın ağrısı, halsizlik şikayetleri nedeniyle okula devamsızlık yaptığını söyledi.

Hastalarımızın ailelerinden aldığımız bilgilere göre; 1 (%4.3) hastamız okur-yazar ancak okul başarısının düşük olması nedeniyle ilköğretimi tamamlamamıştı bu hastanın WISC-R total puanı 51-Hafif bilişsel gecikme ile uyumlu idi. Okulda başarısız olan 4 (%17.9) hastamızın WISC-R ortalama total puanları 71 ± 17 - sınır işlevsel IQ olup, 7 (%30) hastamızın okul başarısı orta (WISC-R 94.85 ± 12.9 - Normal IQ), 13 (%56.5) hastamızın okul başarısı iyiydi (98 ± 19.70 - Normal IQ). Çalışmamıza katılan %39 olgu WISC-R total puanlarına göre donuk zeka ve altındaydı.

Hastalarımızın anne yaş ortalaması 39.08 ± 7.24 , baba yaş ortalaması 42.43 ± 6.02 , kardeş ortanca sayıları 2 (min-max: 0-6), evdeki kişi sayısı ortanca değeri 5 (2-8) idi.

Ebeveynler arasında akrabalık; 14'ünde (%60.9) yokken, 7'sinde (%30.4) 2.derecede, 2'sinde (%8.7) 3.derecede akrabalık olduğu görüldü. Dokuz (%39.1) hastamızda kardeş ölüm öyküsü mevcuttu.

Hastalarımızın anne eğitim düzeyine bakacak olursak; 8'i (%34.7) ilkokul mezunu, 8'i (%34.8) ortaokul-lise, 7'si (%30.4) üniversite mezunuydu. Annelerin 10'u (%43.5) çalışırken, 13'ü (%56.5) ev hanımıydı. Babaların arasında hiç okula gitmemiş yoktu, 7'si (%30.4) ilkokul, 9'u (%39.1) ortaokul-lise, 7'si (%30.4) üniversite mezunuydu. Babaların 20'si (%87) bir işte çalışırken, 3'ü (%13) çalışmamaktaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Ebeveynlerin eğitim/meslek durumları

Eğitim/meslek durumu	Anne (n= 23)	Baba (n= 23)
İlkokul	8 (%34.7)	7 (%30.4)
Ortaokul-lise	8 (%34.8)	9 (%39.1)
Üniversite	7 (%30.4)	7 (%30.4)
Çalışıyor	10 (%43.5)	20 (%87)
Çalışmıyor	13 (%56.5)	3 (%13)

Hasta, kontrol/kardeş, aile gruplarına verilen ÇİYKÖ yaşam kalite değerlendirme ölçek puanları karşılaştırıldığında; fiziksel, duygusal, sosyal, okul işlevselliği alanlarında ve ölçek toplam puanlarında gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hastaların verdiği cevaplar ile ailelerinin ebeveyn formundaki cevapları birbirine çok yakındı. Aynı testi cevaplayan sağlıklı kardeşleri ile hastalar arasında da istatistiksel açıdan anlamlı yaşam kalite farkı saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta-kontrol-aile ÇİYKÖ puan karşılaştırması				
ÇİYKÖ	Hasta	Kardeş-kontrol	Aile	p
FSTP	81.25 (68.75-90.60)	87.50 (82.03-92.96)	81.25 (75.00-90.62)	0.174**
DİP	79.78 ± 14.80	81.75 ± 13.79	77.39 ± 11.85	0.574*
SİP	95.00 (85.00-100.00)	95.00 (90.00-100.00)	95.00 (80.00-100.00)	0.739**
OİP	80.00 (60.00-80.00)	80.00 (71.25-90.00)	80.00 (60.00-90.00)	0.429**
ÖTP	82.70 (72.18-89.68)	86.09 (79.95-92.10)	80.31 (75.30-88.90)	0.409**
PSTP	85.00 (71.66-90.00)	87.48 (78.72-92.89)	82.50 (73.30-90.00)	0.521**

*Tek yönlü varyans analizi

**Kruskal Wallis testi

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, **DİP:** Duygusal işlevsellik puanı, **SİP:** Sosyal işlevsellik puanı, **OİP:** Okul işlevselliği puanı, **PSTP:** Psikososyal sağlık toplam puanı, **ÖTP:** Ölçek toplam puanı

Hastalık alt tipine göre ÇİYKÖ puanları ortanca değerleri (Tablo 13):

- Tuz kaybettiren KAH hastalarında; FSTP: 81.25 (62.50-89.05), DİP: 80.00 (65.00-92.50), SİP: 90.00 (82.50-95.00), OİP: 80.00 (62.50-80.00), ÖTP: 80.30 (70.11-90.14), PSTP: 80.00 (71.60-89.15)
- Basit virilizan KAH hastalarında; FSTP: 81.25 (73.43-89.06), DİP: 85.00 (70.00-95.00), SİP: 100.00 (95.00-100.00), OİP: 60.00 (30.00-80.00), ÖTP: 86.00 (77.44-88.74), PSTP: 86.60 (79.15-89.15)

Tuz kaybettiren form ile basit virilizan form hastaları ÇİYKÖ puanları karşılaştırıldığında; basit virilizan tipteki hastaların sosyal işlevsellik puanları tuz kaybettiren tip hastaların puanlarından yüksek bulundu, sosyal işlevsellik alanında aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p:0.025). (Tablo 14).

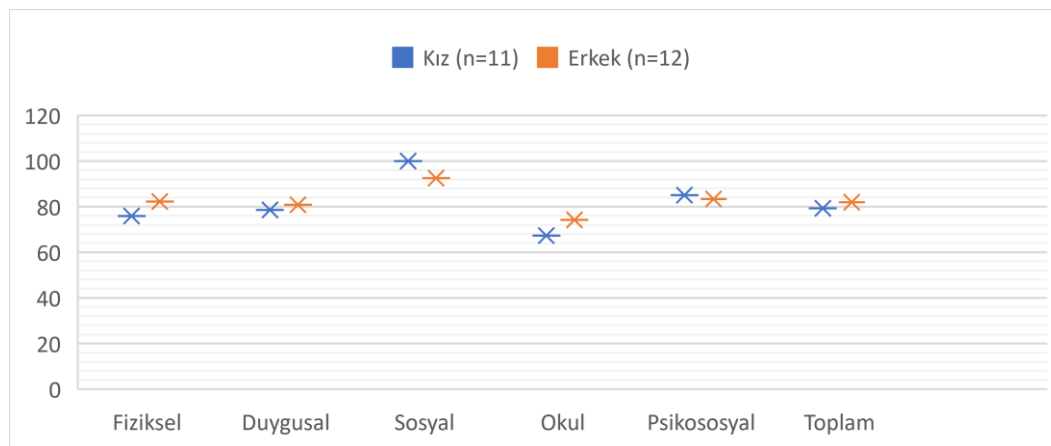
Tablo 14. Hastalığın alt tipleri ile ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması			
ÇİYKÖ	Tuz kaybettiren	Basit virilizan	P
FSTP**	81.25 (62.50-89.05)	81.25 (73.43-89.06)	0.88
DİP	80.00 (65.00-92.50)	85.00 (70.00-95.00)	0.595
SİP	90.00 (82.50-95.00)	100.00 (95.00-100.00)	0.025*
OİP	80.00 (62.50-80.00)	60.00 (30.00-80.00)	0.283
ÖTP	80.30 (70.11-90.14)	86.00 (77.44-88.74)	0.704
PSTP	80.00 (71.60-89.15)	86.60 (79.15-89.15)	0.493

*Mann-Whitney U testi

**median (min-max)

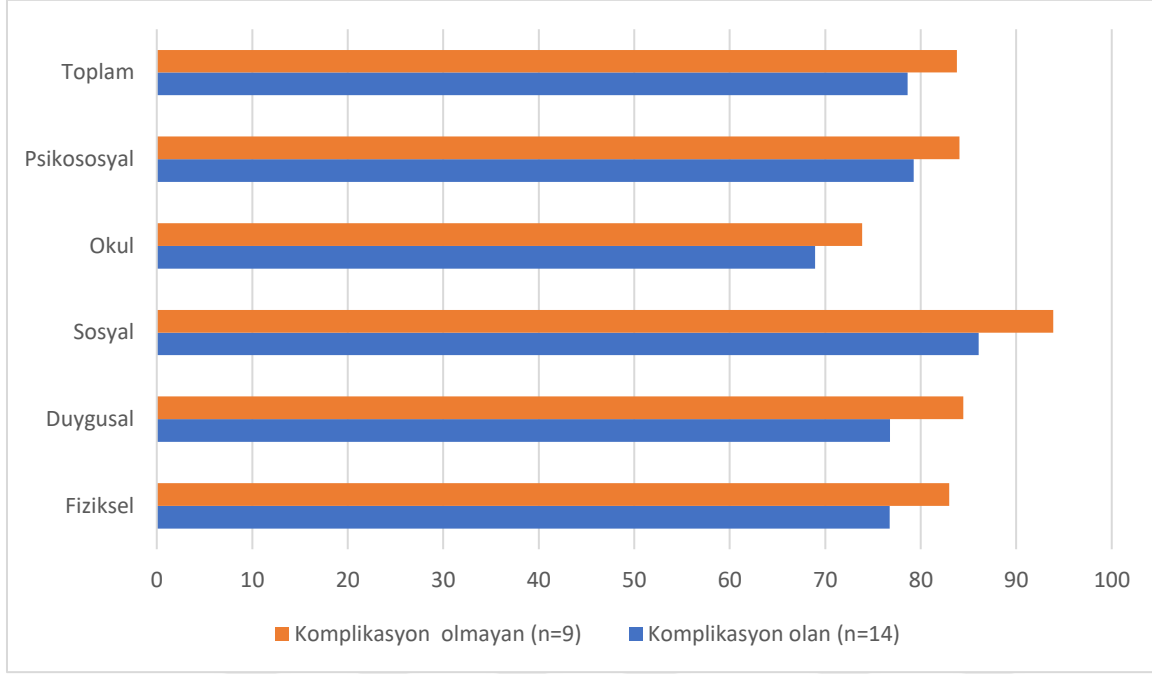
Hasta grubunda opere olanlar ile olmayanlar arası ÇİYKÖ puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05).

ÇİYKÖ puanları genel cinsiyet dağılımına göre (24 erkek, 19 kız arasında) farklılık görülmezken; sadece hasta grubunda da cinsiyetler arası (12 erkek, 11 kız) istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı (p>0.05).



Şekil 10. ÇİYKÖ alt puanlarının hastaların cinsiyetine göre dağılımı

Hastalığa bağlı komplikasyon olma durumu göz önüne alınarak; komplikasyon yaşayan %60.86 (n=14) olgunun ÇİYKÖ puanları, komplikasyonu olmayan hastalarla (n=9) karşılaştırıldığında sosyal işlevsellik alanında komplikasyon yaşayanların puanı, komplikasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p:0.036) (Şekil 11).



Şekil 11. Komplikasyon durumu ile ÇİYKÖ puan karşılaştırması

Ailelerin cevapladığı güçler güçlükler anketinde, 6 alt kategoriye (duygusal sorunlar, davranış sorunları, dikkat eksikliği/aşırı hareketlilik, akran sorunları, sosyal davranış sorunları, toplam güçlük puanı) vermiş oldukları ortalama puanlar tabloda gösterilmiştir (Tablo 15). Hastalığın alt tipine göre tuz kaybettiren ve basit virilizan KAH tanılı hastaların ailelerinin GGA'ya verdikleri puanlar karşılaştırıldığında; subgruplar arasında 6 kategoride de istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken, cinsiyetler arası farklılık da olmadığı görüldü (p>0.05). Sonuçlar, bu alanlarda ailelerin çocukları için bu alanlarda herhangi bir güçlük yaşamadığını düşündüklerini göstermekteydi.

Tablo 15. GGA puanlarının hastalık alt tipleri arası karşılaştırması

GGA	Tuz kaybettiren (n=17)	Basit virilizan (n=5)	Genel ortalama (n=23)	P*
Duygusal sorunlar**	3.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-6.00)	2.73 ± 2.15	0.88
Davranış sorunları	1.00 (0.00-2.50)	2.00 (0.00-4.00)	1.00 (0.00-2.00)	0.94
Dikkateksikliği/Aşırı hareketlilik	3.00 (1.50-4.00)	4.00 (1.00-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	0.88
Akran sorunları	2.00 (1.00-3.50)	3.00 (0.00-3.00)	1.95 ± 1.49	0.762
Sosyal davranış	9.00 (7.50-10.00)	8.00 (5.00-9.00)	8.00(7.00-10.00)	0.28
Toplam günlük puanı	8.00 (4.50-15.00)	11.00 (4.50-14.50)	8.00(5.00-14.00)	0.94

*Mann Whitney U test

**median (min-maks)

GGA: Güçler güçlükler anketi

Hastalarımıza ve aynı aile ortamında yetişen sağlıklı kardeş/kuzenlerine klinik psikolog tarafından WISC-R testi uygulandı. Hastaların sözel puan ortalaması 93.21 ± 18.62 , performans puanı ortalaması 92.56 ± 20.32 , toplam puan ortalaması 92.34 ± 19.83 iken; kontrol grubunda sözel puan ortalaması 99.65 ± 22.75 , performans puanı ortalaması 93.80 ± 21.99 , toplam puan ortalaması 96.80 ± 23.03 bulundu (Tablo 16). Hasta grubunun tüm alanlarda puanları istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kardeş kontrol grubuna göre düşük saptandı ($p > 0.05$).

Tablo 16. WISC-R hasta-kontrol grubu karşılaştırması.

WISC-R	Hasta (n=23)	Kardeş-kontrol (n=20)	P*
Sözel Puan**	93.21±18.62	99.65±22.75	0.314
Performans Puanı	92.56±20.32	93.80±21.99	0.849
Toplam Puan	92.34±19.83	96.80±23.03	0.500

*Bağımsız örneklem t testi

**mean ± standart sapma

KAH alt tipleri ile WISC-R puanları karşılaştırıldığında; tuz kaybettiren KAH hastalarının (n=17) sözel puan ortanca değeri 98.00 (87.00-111.00), performans puanı ortanca değeri 96.00 (83.50-111.00), toplam puan ortanca değeri 100.00 (82.50-107.00) iken; basit virilizan KAH

hastalarının (n=5) sözel puan ortanca değeri 76.00 (60.00-98.00) performans puan ortanca değeri 84.00 (49.00-99.50), toplam puan ortanca değeri 80.00 (51.50-97.00) bulundu. Puanlara bakıldığında basit virilizan tipteki hastaların sözel, performans, toplam puanları tuz kaybettiren tipteki hastalardan düşük görünse de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p>0.05).

Literatürde, KAH'lı kız hastalarda hiperandrojeneminin zeka üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Çalışmalar sonucunda kız ve erkek hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızın sonucunda da erkek (n=24) ve kız gruplar (n=19) arasında, kız hastalar (n=11) ve erkek hastalar (n=12) arasında istatistiksel olarak WISC-R puanlarında anlamlı fark bulunmazken (p>0.05), kız hastalar ve kız kardeşleri ile, erkek hastalar ve erkek kardeşleri ile karşılaştırıldığında da anlamlı zeka puan farkı saptanmadı (p>0.05).

Zeka düzeyinde özellikle tuz kaybettiren KAH'lı hastalarda sodyum düşüşüne bağlı etkilenim ile ilgili literatürdeki çalışmalar ışığında, hastalarımızın WISC-R puanlarını sodyum düzeyine göre karşılaştırıldı. Tüm hastalar tanı sodyum düzeylerine göre gruplandı: Ağır hiponatremi yaşayanlar Grup 1: Na<125 mEq/L (n=12) ve Grup 2: Na: >125mEq/L (n=11) olarak kategorize edildi. Gruplar arası WISC-R sözel, performans ve total puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Hidrokortizon optimal tedavi dozu 10-15 mg/m²/gündür (3). Çalışmamıza katılan hastalarımızın hepsi hidrokortizon tedavisi almaktaydı, yüksek dozda glukokortikoid kullanımının zeka üzerine etkisini göstermek için tedavi kullanım dozlarına göre hastalar gruplandırıldı ve WISC-R puanları karşılaştırıldı (Tablo 17). On beş mg/m²/gün üzerinde HK tedavisi alan hastaların 10-15 mg/m²/gün aralığında alanlara göre WISC-R sözel, performans, total puanları düşük bulundu, performans alanındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.039).

Tablo 17. Tedavi dozları ve WISC-R puanları karşılaştırması			
WISC-R**	10-15 mg/m²/gün (n=16)	15 mg/m²/gün (n=7)	P*
Sözel Puan	98.00 (86.00-114.00)	84.00 (62.00-104.00)	0.175
Performans Puanı	99.50 (87.50-112.50)	84.00 (50.00-96.00)	0.039
Toplam Puan	103.00 (86.00-108.75)	80.00 (52.00-100.00)	0.065

*Mann Whitney U testi

**median (min-max)

Hastalarımızın zeka düzeyini anne eğitim durumu ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü. Anne eğitim düzeyi düşükçe, WISC-R zeka puanının düştüğü görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 17).

Tablo 18. Anne eğitim düzeyi ve WISC-R puan karşılaştırması				
WISC-R **	İlkokul (n=8)	Ortaokul-lise (n=8)	Üniversite (n=7)	P*
Sözel Puan	76.00 (59.00-88.00)	99.50 (85.25-114.00)	104.00 (98.00-111.00)	0.024
Performans Puanı	78.50 (54.25-95.75)	93.00 (85.25-100.50)	111.00 (101.00-120.00)	0.003
Toplam Puan	77.50 (54.00-86.00)	101.50(82.75-105.25)	108.00 (100.00-119.00)	0.006

*Kruskal Wallis testi

**median (min-max)

5- TARTIŞMA

KAH; adrenal streoidogenezde görevli spesifik enzim eksikliğine bağlı görülen bir adrenal fonksiyon bozukluğudur. Değişen derecelerde enzim eksikliğine bağlı glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği gelişir. Buna bağlı adrenal yetmezlik, hiperandrojenemi, adrenal kriz gibi hayatı tehdit eden durumlar ile ortaya çıkabilmektedir (7). Hastalar kronik bir duruma sahiptir ve bu nedenle tıbbi yardıma, kortikosteroid ve mineralokortikoid eksikliklerini düzeltmek ve hiperandrojenizmi engellemek için ise sürekli replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar (48).

Son KAH kılavuzunda (2018) KAH'lı bireylerin psikososyal uyumuna, ruh sağlığına ve psikolojik desteğe gereksinimine giderek daha fazla vurgu yapılmakta, hastaların yaşam kalitesine odaklanılmaktadır (3). Biz de çalışmamızda polikliniğimizde aktif takipli 6-16 yaş aralığındaki KAH tanılı çocukların (n=23) yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kardeşleri (n=20) ile karşılaştırmasına yer verdik. Çok merkezli çalışmalar haricinde, bu çalışmadakikişi sayısının düşük olması KAH gibi nadir durumların kesitsel çalışmalarında olağandır. Gilban ve ark.(7) 2014 yılında Brezilya'da yaptığı çalışma da örneklem sayısı 25 olup, 23 hasta ile yapmış olduğumuz tek merkezli çalışmamızın gücü örneklem sayısının yeterliliği açısından yapılan power analizinde %90'a yakın güce sahip bulunmuştur. Çalışmamız, ülkemizde KAH hastalarına yönelik yaşam kalite araştırması açısından yapılmış ilk çalışmalardır.

Çalışmamızdaki 23 olgunun klinik tiplerine göre dağılımında; %95.7'si 21-OH eksikliğine bağlı klasik KAH olgusu iken, 21-OH eksikliği olan olguların %73.9'u tuz kaybettiren (%35.3 kız- %64.7 erkek), %21.7'si basit virilizan (%80 kız- %20 erkek) KAH ve %4.3'ü 11-beta hidroksilaz eksikliği tanısına sahipti. Kandemir ve ark. 1997'de 273 KAH hastasıyla ülkemizde yaptıkları ilk büyük çalışmada hastaların %85.7'si 21-OH eksikliği tanısına sahipken, bu hastaların %57'si basit virilizan (%82 kız-%18 erkek), %36'sı tuz kaybettiren (%83.5 kız- %16.5 erkek), %6.4 nonklasik KAH, %13.5'i ise 11-beta-hidroksilaz tanısına sahipti (61). Bizim çalışmamızda Kandemir ve ark. çalışmasından farklı olarak, tuz kaybettiren KAH tipi sıklığı daha fazla olup Yau ve ark. 2015'te Amerika'da yaptıkları çalışmadaki %73'ü tuz kaybettiren, %9'u basit virilizan KAH dağılımına benzerdi (62). Türkiye 2020 pilot KAH tarama programından elde edilen verilerde 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik KAH insidansı 1/15067 olduğu gösterilmiş olup, bugüne kadar 14 şehirde 241.083 tarama yapılmıştır.

%80 olgu klasik 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH iken; bunların %75'i tuz kaybettiren, %25'i basit virilizan, geri kalan 4'ü (%20) 11-beta hidroksilaz eksikliğine sahiptir (37). Tek merkezli çalışmamızdaki hastalarımızın tanı dağılımları Türkiye tarama programıyla çok benzer oranlara sahip olduğu görülmektedir.

Klasik KAH, 21-OH eksikliği tanılı kızlar anne karnında maruz kaldıkları hiperandrojenemiye bağlı ambigu genitalite ile cinsiyet gelişim bozukluğu gösterirken, erkeklerde doğumda daha az semptom olabilmekte, uzun penis, skrotal hiperpigmentasyon zorlukla tanınabilmektedir (7). Ülkemizde 1997'de yapılan çalışmada basit virilizan KAH hasta sıklığının tuz kaybettiren KAH hastalığından, kız hasta oranının erkek hasta oranından daha yüksek olmasının sebebi; kızların ambigu genitaliteye sahip olması ile daha erken tanı alıyor olması ve tuz kaybettiren KAH erkeklerinde bulguların silik olup hastaların doğum sonrası tanı almasında yetersizlik ve gecikmeye bağlı kaybedilmeleridir. Günümüzde sağkalım oranları eskiye göre daha iyidir.

Hastalığın klinik prezentasyonu kalan rezidü enzim aktivitesine ve hastanın genotipine göre değişmektedir. Tuz kaybettiren KAH hastalarında GK ve MK eksikliğine bağlı adrenal yetmezlik, tuz kaybına bağlı dehidratasyon, hiponatremi ve şok görülebilmekteyken, basit virilizan formda GK sentezi azalmış fakat çoğu vakada yeterli olabilmekte ve adrenal krize, tuz kaybına karşı hastayı koruyabilmektedir. Bizim çalışmamızda olgularımızın en sık başvuru şikayeti kusma (%47.8), kilo kaybı (%39.1), ambigu genitalite (%39.1) iken; Yıldız ve ark. 2019'da yayınlanan çalışmasında benzer olarak hastaların en sık ambigu genitalite şikayeti ile başvurduğu görülmüş (63). Yenidoğan döneminde kusma, emmeme ve kilo kaybı ile gelen olgularda KAH tanısı akla gelmeli ve bebeğin ambigu genitalite açısından bezi çıkarılarak genital muayenesi de yapılmalıdır.

Konjenital adrenal hiperplazi OR geçişli genetik bir hastalık olup, akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir. Ülkemizde genel popülasyonda akraba evliliği oranı %21 olarak bildirilmiş (64), bizim çalışma grubumuzda ise % 39.1 akraba evliliği oranı toplum ortalamasından oldukça yüksek saptanmıştır. Bunun yanında akraba evliliğiyle aynı oranda %39.1 hastanın kardeş ölüm öyküsü mevcuttur. Türkiye'de yaygın olarak yapılan akraba evlilikleri sonucu bebek ölümleri görülmektedir (65). Bunun da nedeni nadir resesif genlerin bir araya gelmesidir. İki de otosomal resesif taşıyıcı olan anne-babanın çocukları hasta doğar, bazısı tanı alamadan kaybedilir. Ülkemizde bebek ölümlerinin en sık nedeni; prematürite ilişkili hastalıklar (%33.3), konjenital anomaliler (%13.7), sepsis (%13.7) ve konjenital metabolik hastalıklardır (%2.5) (65). KAH hastalığı da OR olup hasta bebekler konjenital adrenal

hiperplazi akla getirilmezse “sepsis” tanısı ile izlenebilir, klinik tablo pilor stenozu ile karışabilir, tanı alamadan veya yanlış tanılarla kaybedilebilir (14). Ülkemizde pilot olarak uygulanmaya başlanan yenidoğan KAH taraması bu açıdan çok önemlidir.

Kortizol yetmezliği ve/veya artmış androjen maruziyeti ile ilişkili atipik erken hormonal çevrenin zihinsel sağlık sorunlarına, çeşitli psikolojik ve davranışsal sonuçlara neden olabileceği görülmüştür. Araştırmalar klasik KAH'lı kız çocuklarında erkek tipi oyun davranışı ve karşı cinsiyet yönelimi, erkek çocuklarında genellikle değişmemiş psikoseksüel gelişimi, her iki cinsiyette de bellek sorunları olabileceğini göstermiştir (51).

Yaşam kalitesi; fiziksel sağlık, psikolojik iyi olma, sosyal ilişkiler, ekonomik koşullar, kişisel inançlar ve bunların diğer çevresel özelliklerle ilişkisi gibi farklı alanları içeren çok boyutlu bir kavramdır. Dünya Sağlık Örgütü bunu “bireyin yaşamındaki konumunu, içinde yaşadıkları kültür ve değer sistemleri bağlamında, hedefleri, beklentileri, standartları ve endişeleri ile ilgili olarak” olarak tanımlamıştır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi; “hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevin geniş alanlarında kendi sağlık ve esenlik hissini” ifade eder (66). Biz de ülkemizde yaşayan ve merkezimizden takipli KAH'lı çocuklarda yaşam kalitesini ve zekalarını değerlendirmek, sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırmak ve etkileyen faktörleri tanımlamak istedik.

Yaşam kalitesi, çocuklarda sağlıkla ilgili genel bir ölçek olan “Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği” (ÇİYKÖ) (PedsQL) kullanılarak, anne-babalara da ebeveyn formu verilerek ayrı ayrı analiz edildi. ÇİYKÖ alt ölçekleri, fiziksel sağlık toplam puanı, duygusal işlevsellik puanı, sosyal işlevsellik puanı, okul işlevselliği puanı, psikososyal sağlık toplam puanı ve ölçek toplam puanı değişkenleri ile tanımlandı ve elde edilen ortalamalar gruplar arasında karşılaştırıldı.

KAH'lı erişkinlerde, özellikle de kadınlarda atipik hormonal çevrenin ve maruz kalınan yüksek androjen düzeyinin beyin gelişim ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran birçok çalışma varken, çocuklarda yaşam kalitesini incelemek için yapılmış az sayıda araştırma vardı (67). Çalışmalarda, KAH için özel bir yaşam kalite değerlendirme ölçeği olmadığı için araştırmacılar tarafından birçok farklı anket ve genel ölçekler kullanılmış, bu nedenle sonuçları doğrudan karşılaştırmak zordu. Birçok kronik hastalığa özgü (örn: astım, FMF vb.) geliştirilmiş yaşam kalite ölçeği varken, KAH gibi psikososyal sorunlar doğuran ve hastalar kadar hasta yakınlarını da etkileyen bu hastalığa özgü yaşam kalite ölçeği bulunmamaktadır.

Bu çalışma, KAH'lı çocuk ve ergenlerde klinikte gözlenen yaşam kalitesi düşüklüğünü var olan genel ölçeklerle ortaya koymayı amaçladı. Çalışmamızda KAH tanılı olgular sağlıklı kardeşlerinden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaşam kalite puanlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta, kontrol grubu ve ailelerin vermiş olduğu puanlar birbiri ile çok benzer olup, alt ölçekler arası fark anlamlı değildi. Gilban ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı bir çalışmada; bizim çalışmamızda olduğu gibi ÇİYKÖ kullanılarak yaşam kalitesi değerlendirildiğinde hasta çocukların fiziksel, sosyal ve psikososyal alanda yaşam kalitelerinin sağlıklı çocuklara göre düşük olduğu, ailelerin testi çocuklarına göre tüm alanlarda daha düşük puanladığı görülmüş. Bunun yanında yaşam kalitesinin KAH hastaları arasında cinsiyete veya hastalığın tipine göre değişmediği ama ailelere göre basit virilizan KAH'ta yaşam kalitesinin daha düşük olduğu düşünüldüğü görülmüştür (7). Bizim çalışmamızda ise yaşam kalitesinde cinsiyetler arası fark saptanmazken, tuz kaybettiren KAH ile basit virilizan KAH hastaları ÇİYKÖ puanları karşılaştırıldığında; Gilban ve ark. çalışmasından farklı olarak tuz kaybettiren tipteki hastaların sosyal işlevsellik puanları basit virilizan KAH hastaların puanlarından düşük bulundu, sosyal işlevsellik alanında aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p:0.025). Tuz kaybettiren KAH hastalarının yaşlıları ile geçimi, yaşlılarının onunla oynamak istememesi, yaşlılarından oyun oynarken geri kalması ve alay edilmesi gibi durumlarla karşı karşıya olduğu ve böylelikle sosyal işlevsellik alanında zorluk yaşadıkları şeklinde yorumlandı. İlginç olarak Reisch ve ark. yaptığı çalışmada KAH'lı hastaların yaşam kalitesi primer adrenal yetmezlik hastalarından daha yüksek bulunmuş. Bunun nedeni, KAH'ta androjen yüksekliğinin anabolizan etkisiyle kişinin kendini primer adrenal yetmezlik hastalarına göre daha iyi hissetmesi şeklinde yorumlanabilir (68). Bizim olgularımızda saptadığımız basit virilizan ve tuz kaybettiren KAH hastaları arasındaki sosyal işlevsellikteki farkının; androjenden bağımsız olarak tuz kaybı olgularının yaşamın erken dönemlerinde maruz kaldıkları elektrolit değişikliklerinin veya süreç içerisinde yaşamış oldukları hiponatremilerin uzun dönem etkilerine bağlı olabileceği düşünüldü. Benzer hasta sasyısı ile yapılmış olan Gilban ve ark. çalışmasında hastaların yaşam kalitelerinin bizim hasta grubumuzdan genel olarak daha düşük çıkmasının nedeni bizim olgularımızın tümü hidrokortizon tedavisi almakta iken Brezilya'da sosyoekonomik nedenler ve ülkelerinde ithal edilememesi nedeniyle olguların sadece %12'sinin hidrokortizona erişiminin mümkün olması olabilir.

Yau ve ark.'nın yaptığı çalışmada yine KAH'lı çocuklar genel popülasyona kıyasladaha düşük puanlar bildirmiştir bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda sosyal alanda düşük puanlar saptanırken, her iki çalışmada da fiziksel alanda sorun olmadığı ortaya konulmuştur.

Ancak Yau ve ark. çalışmasında özellikle ebeveynlerin cevapladığı formda; korku, üzüntü, öfke ve gelecek kaygıları hakkında sorular içeren duygusal alanda düşüklük KAH'lı çocukların ebeveynlerinin çocuklarını akranlarından daha savunmasız bulduğunu, hastaların ve yakınlarının kaygılarının yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Yine bu çalışmada okul alanında da (devamsızlık sorunları ve okul çalışmalarına ayak uydurmak) puanlar düşük bulunmuştur (62). Bu çalışmada sosyal ve okul alanındaki düşüklük hastalık nedeniyle yaşanan anksiyete ve hastane başvurularına bağlı devamsızlığa bağlanmıştır. Yau ve ark. çalışmasında hastane başvuru sayıları ortalama yılda 3.7 iken benzer şekilde bizim çalışmamızda hastane başvuru sıklığı yılda 4 kez olup, hastalarımızın 4'ünün okul başarısı düşük, 4'ü de ara ara fiziksel yakınmalar sebebiyle okul devamsızlığı yaşıyorken hastalarımızın okul işlevselliği alanındaki puanlarında düşüklük görülmemesi dikkat çekicidir. Ailelerin çocuklarının okul başarısını iyi olarak bildirmiş olmalarına paralel olarak karşılaştırılan IQ puanlarındaki düşüklük, durumun ölçeklere yansımadağının kanıtıdır.

KAH hastalarında operasyon gerektiren genital belirsizlik, boy kısalığı, hirsutizm, hipertansiyon, tekrarlayan adrenal kriz, obezite ve metabolik sendrom gibi çeşitli faktörler hastaların yaşam kalitelerini etkileyebilir, erişkin yaşamlarında kardiyovasküler morbiditeler açısından çocukluk döneminde hipertansiyona maruz kalmaları yaşam kalitelerini düşürebilir. Crawford ve ark. çalışması, kız çocukların ve ebeveynlerinin, sağlıklı çocuklara ve ebeveynlerine kıyasla biraz daha düşük psikososyal yaşam kalitesi bildirdiklerini göstermiştir (69). Bu durum Zainuddin ve ark. tarafından KAH'lı kadınların; kronik hastalığa sahip olmanın yanı sıra ömür boyu süren ilaçlar ve takipler, geçirilen operasyonlar ve komplikasyonları, psikoseksüel sorunlar, beden imajı güçlükleri, üreme sorunları ve psikolojik sorunlar gibi yaşam kalitelerini etkileyen hayatlarında uğraşacakları birçok sorun olduğu vurgulanmıştır (70). Bizim çalışmamıza katılan hastalarımızın %39'unda puberte prekoks, %17'sinde hipertansiyon, %17'sinde obezite, %17'sinde öngörülen nihai boy kısalığı, %8 erkek hastada TART gibi komplikasyonlar; kız hastalarımızın ise %73'ünde ses kalınlaşması, akne sorunu, meme küçüklüğü, hirsutizm gibi virilizasyon bulguları mevcuttu. KAH hastalığı ve yaşam boyu kullanılan tedaviye sekonder komplikasyona sahip 14 hastanın (%60.9) ÇİYKÖ ile hesaplanan yaşam kalite puanları komplikasyon yaşamayan 9 hasta (%39.1) ile karşılaştırıldığında, komplikasyona sahip hastaların sosyal işlevsellik alanındaki puanları komplikasyonu olmayanlara göre anlamlı düşüktü (p:0.036). Nils Krone ve ark. (71) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada (CaHASE) yetişkin hastalarda obezitenin ve insülin direncinin yaşam kalitesini etkilediği görülürken, KAH komplikasyonları yaşayan hastalar ile komplikasyon

gelişmeyen hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında, Noha Musa ve ark.(51) kadınlarda hirsutizmin ve her iki cinsiyette hipertansiyonun daha yüksek oranda yaşam kalitesini etkilediğini, benzer şekilde Wang ve Tian çalışmasında hipertansiyon gibi kronik hastalıklar geliştiren KAH hastalarının fiziksel ve sosyal ilişkilerde ve çevresel alanlarda daha az puan aldığı görülmektedir (72). Bizim %43.5 hastamız da hayatının bir döneminde HT yaşamış olup 6'sı tedavi kesilmesi sonrası normale dönse de erişkin yaşamda gelişebilecek kardiyovasküler morbiditeler açısından çocukluk döneminde maruz kaldıkları hipertansiyon yaşam kalitelerini etkileyecek olabilir.

Erkek hastalarda; erişkin dönemde karşılaşılan en önemli problemlerden biri infertilitedir (73). En önemli nedeni ise primer gonad yetmezliği yapan testis tümörleridir. KAH hastalarında steroid sentezi azalıp ACTH düzeyi artar. Yüksek miktarda ACTH'ya maruz kalan testis dokusundaki adrenal bez hücrelerinden oluşan kalıntı büyür ve kitle oluşur (74)(75). Morfolojik ve fonksiyon olarak adrenal dokuya benzediği için testiküler adrenal rest tümör (TART) olarak isimlendirilirler. Çalışmamızda %8 olguda TART izlendi. KAH hastalarında prepubertal dönemde de TART olabileceği akılda tutulmalıdır. Yakın takibi sonucunda TART olgularının erken evrede yakalanması, invazif tedavi oranını düşürerek fertilitate oranını artırmaktadır. Hastalığa bağlı gelişebilecek bu durum, erkeklerde infertiliteye neden olarak ciddi düzeyde yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Bu sebeple KAH'lı çocuk hastalarda periyodik testiküler USG incelemesi yapılmalıdır.

Hastalarımızın %39'unda doğumda ambigus genitale olup, doğumdan sonra %44.4'ü genetik cinsiyetine uygun kız olarak yetiştirilmeye başlanmış ve 11 kız hastanın %72.8'i 1 defa, %9'u 2 defa olmak üzere toplamda %81.8'igenital cerrahi (ürogenital sinüs mobilizasyonu-vajinoplasti-kliteroplasti) geçirmişti. Hasta grubunda opere olanlar ile olmayanlar arası ÇİYKÖ puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Noha Musa ve ark.'nın Mısır'da yaptığı çalışmada; erkekleri kadınlarla karşılaştırdıklarında; sonuçlar, kadınların psikolojik alanda istatistiksel olarak anlamlı düşük puanlara sahip olduğunu, bunun nedeninin genital belirsizliğin varlığına ve genital cerrahi ihtiyacına bağlı olduğunu vurgulamışlardır. Opere olan kadınlar, opere olmayanlara göre daha yüksek puanlar göstermiş, operasyon sonrası kadınların daha az ürogenital sorunları olduğu için iyi bir yaşam kalitesi ve zihinsel sağlığa sahip olduğu; çok geç genital cerrahi, kötü cerrahi sonuçlar veya sıkıntılı anların puanları etkilediği görülmüştür (51). Aynı çalışmada erkeklerin ise fiziksel alanda istatistiksel olarak anlamlı düşük puanlar gösterdiğini, bunun nedeninin erkeklerin kadınlara

göre genellikle geç teşhis edilmesiyle ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (51). Toplumumuzda erken teşhis ve cinsiyet farklılaşmasının mümkün olduğunca erken yapılmasını gerektiren sosyal faktörler nedeniyle uygun olabilecek en erken yaşta operasyon geçirmenin yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Bizim çalışma grubumuzda da doğumda erkek cinsiyete sahip olduğu söylenen hastaların %25'i doğumdan sonraki 1-4 ay içerisinde genetik cinsiyetine uygun olarak yetiştirmeye başlanmıştır, hastalarımızın %33.3'ü 1 yaş öncesi multidisipliner ekiple tartışma sonrası verilen cerrahi kararlar bu cerrahide özelleşmiş ekipler tarafından yapılmış olması da yaşam kalitelerine yansımaktadır. Çalışma grubumuzda erken cerrahi çoğunluğu prepubertal olan olguların opere olduklarının bilincinde olmamaları nedeniyle ÇİYKÖ puanlarının etkilenmediğini düşünmekteyiz. Eğer ailelerin psikolojik etkilenimlerini yansıtacak testler olsaydı, cinsiyet değişiminin KAH'lı çocuk ailelerinin anksiyetesini ne kadar arttırdığını ve yaşam kalitelerini etkilediğini görebilirdik.

Gilban ve ark. yaptığı çalışmada genital anomalinin, etkilenmiş büyümenin, yüksek obezite riskinin, metabolik sendrom ve hipertansiyonun, akut adrenal krizlerin, psikososyal temeltaşların kaybının çocuklarda yaşam kalitesini düşürdüğü savunmaktadır. Bizim de klinik gözlemlerimiz; negatif beden algısı yaratan durumların özellikle kız çocuklarında ses kalınlaşması, dar pelvis, küçük meme yapısı, kıllanma artışı; her iki cinsiyette de obezite ve boy kısalığının sosyal çevrelerinde arkadaş ilişkilerini etkilediğini, hemcinslerinden çok duygusal, psikolojik ve sosyal alanlarda güçlükler yaşadıklarını düşündürmektedir. Bizim uyguladığımız ölçeklerde sosyal işlevsellik alanında düşüklük bulunsa da fiziksel, duygusal ve psikososyal alanlardaki puanlarının klinik veri ve gözlemlerimizi yansıtmakta yetersiz kaldığını saptadık. Bu da bu grup için özelleştirilmiş sorular içeren ölçekler geliştirilmesi gerekliliğini doğurmaktadır.

Engberg ve ark. çalışmalarında, kontrollere kıyasla KAH'lı kızlar ve kadınlarda özellikle tuz kaybettiği tipte, aile eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durum arttıkça bir psikiyatrik bozukluk gelişme riskinin (psikoaktif ilaç kullanımı, alkol kullanımı, agresyon, anksiyete vb.) arttığını bulmuşlardır (76). İngiltere'de 2018 yılında Karson ve ark. 4-11 yaş grubu KAH'lı çocuklar ve etkilenmeyen kardeşlerini içeren GGA kullanarak yaptıkları çalışmada; hiçbir grupta duygusal veya davranışsal açıdan güçlük görülmezken, kız hastalar genel popülasyon ile karşılaştırıldığında KAH tanılı kız çocuklarında daha fazla davranış problemleri, hiperaktivite/dikkat eksikliği ve sosyal davranış ile ilişkili güçlükler, etkilenmeyen kız kardeşlerde ise; daha fazla akran sorunları, davranış ve sosyal sorunlar görülmüştür. Özellikle KAH tanılı kız veya erkek çocuklarının etkilenmeyen kız kardeşlerinde ve KAH hastası kız

çocuklarında belirgin davranış problemlerinin gelişebileceği öngörülmüş, ilişkili olarak da erken hormonal çevre, ailesel durumlar, sosyal stigma potansiyel olarak bildirilmiştir (47). Çalışmamızda ebeveynlere uygulanan GGA sonuçlarına göre cinsiyetler arasında ve hastalık alt tipleri arasında İngiltere çalışmasında olduğu gibi anlamlı farklılıklar saptanmadı. Ayrıca ailelerin hastalıkla ilgili çocuklarının güç durumlar yaşamadığını ve dikkat eksikliği/aşırı hareketlilik, davranışsal, duygusal, akran sorunları ve sosyal alanda güçlükleri olmadığını düşündükleri şeklinde yorumlandı. Sorular hastalığa özgü olmamakla birlikte stigmatizasyon korkusuyla ve toplumumuzda güçlükleri dışarı yansıtmama tutumu nedeniyle de sonuçların teste yansıtılmamış olabileceğini düşündürdü.

Klasik KAH hastaları tanı aldıkları andan itibaren ömür boyu glukokortikoid replasman tedavisi alırlar (örn., hidrokortizon veya prednizolon). Kortizolün sirkadiyen ritmini taklit etmek ve tedaviyi uygun dozda tutmak hayli zordur (77). Artmış androjen ve ACTH düzeyi, azalmış kortizol, geçirilen hiponatremik ataklar beyin gelişiminde ve davranışsal alanda bazı değişiklikler yapmaktadır. Ek olarak KAH hastaları tuz kaybı, hipoglisemi ile bilişsel performansı olumsuz etkileyebilecek adrenal kriz geçirme riski altındadırlar (19). Glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörleri hipokampus, amigdala ve prefrontal kortekste yüksek oranda eksprese edilir (78)(79). Yönetici işleyi, hafıza ve duygusal düzenleme gibi görevlere sahip bu alanlar, yüksek doz GK'lere karşı savunmasızdır (80). Bu nedenle, glukokortikoid kullanımı ve dozu bu alanlarla ilgili sorunlarda etkili olabilir (77).

Çalışmamızda hastaların zeka puanlarının cinsiyetler arası, hasta-sağlıklı kontrolleri arası ve hastalık alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesine rağmen %39 olgu donuk zeka ve altındaydı, IQ puanları sağlıklı kontrollerinden 1-38 puan daha düşüktü. Hastalarımızın hepsi glukokortikoid tedavisi olarak hidrokortizon kullanmaktaydı, ortalama günlük doz 14.29 ± 2.73 mg/m²/gün idi. Hastalarımızı optimal dozda 10-15 mg/m²/gün hidrokortizon kullananlar (n=16) ve yüksek dozda hidrokortizon kullananlar (n=7) olarak sınıflandırdığımızda; optimal dozda kullananların WISC-R sözel puan ortalamasının 98.00, performans puan ortalamasının 99.50, total puan ortalamasının 103.00; yüksek dozda hidrokortizon kullananların ise WISC-R sözel puan ortalamasının 84.00, performans puan ortalamasının 84.00, total puan ortalamasının 80.00 olduğunu görüldü. Yüksek dozda hidrokortizon kullananların performans zekaları daha düşüktü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.039). Wendy V. Browne ve ark. KAH hastalarının glukokortikoid kullanımlarının işleyen belleklerini etkilediğini ortaya koymak için yaptıkları çalışmada da

bizim çalışmamızda olduğu gibi cinsiyet ve hastalık alt tipinden bağımsız olarak hastaların sağlıklı kardeşlerinden işleyen belleklerinin düşük olduğunu ve buna hiperandrojenemiye baskılamak için kullanılan yüksek glukokortikoid kullanımının sebep olduğunu ortaya koymuşlardır. Adrenal kriz sayısı, hipoglisemi, geç tanı, kullanılan glukokortikoid dozu suçlanan etkenler arasındadır ve hastalardaki hafıza sorunun nedenlerini ortaya koymak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. KAH'lı çocuklar için özel eğitim desteği düşünülebilir (81).

Berenbaum ve ark. tarafından 2010 yılında cinsel gelişim bozukluğuna sahip en büyük grup olan KAH hastalarının özellikle de kızların hiponatremi ve yüksek androjen maruziyetinin zekaları üzerinde etkisi olabileceği tezi üzerinden yapmış olduğu çalışmada, zeka düzeylerinde cinsiyet ve hastalık alt tipleri arasında farklılık olmadığını ortaya koymuş, hatta Peabody resim kelime testinde kız hastaların, etkilenmemiş kız kardeşlerinden daha yüksek puanlar aldığını görmüş, bunu da çalışmadaki hastaların iyi kontrollü olmasına, adrenal kriz sayısı yüksek hasta sayısının az olmasına bağlamıştır (19). Bizim çalışmamızda da şaşırtıcı bir şekilde, donuk zekaya sahip 2 hastamız da dahil olmak üzere toplamda 8 hastamızın (%34.7) IQ puanları kardeşlerinden yüksek bulundu.

Çocuklarda bilişsel, duyuşsal ve motor öğrenme, çevre ile kurulan etkileşim ve iletişim yolu ile gerçekleşir. Bu etkileşim ve iletişimin nitelik ve kalitesi, ebeveynlerin sahip olduğu demografik faktörlerden etkilenir. Bu demografik faktörlerden birisi de ebeveynlerin sahip olduğu eğitim düzeyidir (82). Hastalarla polikliniğimizde yaptığımız görüşmeler sırasında biz de hastalıktan ziyade zeka puanlarının sosyoekonomik düzey ve ebeveynlerin eğitim durumları ile ilişkili olabileceğini gözlemledik. Türkiye'de İnsan ve Sosyal Bilimler Dergisi'nde Tunahan Coşkun tarafından 2018'deyayınlanan bir makalede; genetik aktarımın yanı sıra sağlıklı çocuklarda zeka düzeyini etkileyen faktörler araştırılmış. Araştırma sonucunda zekâ puanı (IQ) ile okul türü (devlet-özel), anne-baba eğitim durumu, kardeş sırası arasında bir ilişki bulunurken; yaşanılan ilçe ve bölge, anne babanın birlikte ya da ayrı yaşıyor olması ve kardeş sayısı değişkenleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (83). Bizim çalışmamızda hastalarımızın WISC-R zeka puanlarını anne eğitim düzeyleri ile karşılaştırdığımızda; annesi ilkökul mezunu olan hastaların (n=8) WISC-R sözel puan ortalaması 76.00, performans puan ortalaması 78.50, total puan ortalaması 77.50; annesi ortaokul-lise mezunu olan hastaların (n=8) WISC-R sözel puan ortalaması 99.50, performans puan ortalaması 93.00, total puan ortalaması 101.50; annesi üniversite mezunu olan hastaların (n=7) WISC-R sözel puan ortalaması 104.00, performans puan ortalaması 111.00, total puan ortalaması 108.00 bulundu. Çalışmamızda da anne eğitim durumuna göre eğitim seviyesi düştükçe hastaların WISC-R zeka puanının belirgin derecede

etkilenmiş olması KAH'lı grupta da sağlıklı çocuklarla yapılmış yukarıdaki çalışmayla benzer şekilde olduğu görüldü. Bu durum; WISC-R zeka puanında düşüklüğün kronik hastalığın neden olduğu durumlar dışında özellikle anne eğitiminin yansıttığı çevresel faktörlere bağlı olabileceği şeklinde yorumlandı. KAH'lı çocukların yaşam kalitesini iyileştirmek için sadece çocuklar için değil annelerinin eğitim düzeyini arttırmaya yönelik girişimler de faydalı olacaktır kanısındayız.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında; tek merkezli bir çalışma olması ve nadir bir hastalık olan KAH grubuna mensup hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle 23 hasta ve ebeveyne, 20 sağlıklı kardeşe ulaşılabildi, power analizinde çalışma gücü %90'a yakındı. Ulaşabildiğimiz hastalar iyi kontrollü, takiplerine düzenli gelen ve hepsi hidrokortizon kullanan hastalardı, bu yüzden morbiditelerin ve farklı tedavi seçeneklerinin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri çalışmamızda gösterilememiştir. Ancak yaşam kalitesinin düzenli takipli hastalarda sağlıklı çocuklara yakın olabileceği şeklinde de yorumlanabilir. Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız, ülkemizde KAH hastalarının yaşam kalitesini sorgulamak ve bu kronik hastalığın psikolojik boyutuna dikkat çekmek amaçlı yapılmış ilk çalışmadır. İyi klinik kontrolün ve uygun bir cerrahi yönetiminin sağlandığı multidisipliner bir yaklaşım yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. KAH hastaları ve aileleri hastalar yetişkin yaşa gelmeden çocukluk ve ergenlik çağında yaşadıkları fiziksel ve psikososyal sorunlar açısından desteklenmelidir. KAH hastalarının yaşam kalitelerini daha iyi değerlendirebilmek için toplumsal normların göz önüne alarak geliştirilmiş olan hastalığa özgü ölçeklere ihtiyaç vardır.

6- SONUÇLAR

1. Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı tarafından KAH tanısı ile takip ve tedavi edilen, 6-16 yaş aralığındaki KAH tanılı çocuklar (n=23) ve ebeveynlerinden biri (n=23), kontrol grubu olarak sağlıklı kardeş/kuzenleri (n=20) dahil edildi.
2. Katılımcılara uygulanacak gereçlerin uygulanabilir yaş aralıkları dikkate alındığında; (WISC-R testinin 6-16 yaş, ÇİYKÖ testinin 2-18 yaş, GGA testinin 4-16 yaş aralığına uygulanabilmesi üzerine) hasta grubu olarak 6-16 yaş tercih edildi.
3. Çalışmamızda KAH tanılı çocukların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kardeşleri ile karşılaştırması yapıldı.
4. Yaşam kalitesi, çocuklarda sağlıkla ilgili bir genel bir ölçek olan “Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği” (ÇİYKÖ) (PedsQL) kullanılarak, anne-babalara da ebeveyn formu verilerek ayrı ayrı analiz edildi. ÇİYKÖ alt ölçekleri, fiziksel sağlık toplam puanı, duygusal işlevsellik puanı, sosyal işlevsellik puanı, okul işlevselliği puanı, psikososyal sağlık toplam puanı ve ölçek toplam puanı değişkenleri ile tanımlandı ve elde edilen ortalamalar gruplar arasında karşılaştırıldı.
5. Yaşam kalite değerlendirmesinde; hasta ve kontrol grubunu içeren geniş grupta (n=43) ve sadece hasta grubunda (n=23) cinsiyetler arası puan farkı saptanmadı.
6. Tuz kaybettiren form ile basit virilizan form hastaları ÇİYKÖ puanları karşılaştırıldığında; basit virilizan tipteki hastaların sosyal işlevsellik puanları tuz kaybettiren tip hastaların puanlarından yüksek bulundu, sosyal işlevsellik alanında aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p:0.025).
7. KAH hastalığı ve yaşam boyu kullanılan tedaviye sekonder komplikasyona sahip 14 hastanın (%60.9) ÇİYKÖ ile hesaplanan yaşam kalite puanları komplikasyon yaşamayan 9 hasta (%39.1) ile karşılaştırıldığında, komplikasyona sahip hastaların sosyal işlevsellik alanındaki puanları komplikasyonu olmayanlara göre anlamlı düşüktü(p:0.036).
8. Hastalarımızın %39’unda doğumda ambigu genital olup, doğumdan sonra bu olguların %44’ünde cinsiyet değişimi kararı alınarak genetik cinsiyetine uygun kız olarak yetiştirilmeye başlanmıştır. Onbir kız hastanın %72.8’i 1 defa, %9’u 2 defa olmak üzere toplamda %81.8’i genital cerrahi (ürogenital sinüs mobilizasyonu-vajinoplasti-kliteroplasti) geçirmiştir. Hasta grubunda opere olanlar ile olmayanlar

arası ÇİYKÖ puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

9. On beş mg/m²/gün üzerinde HK tedavisi alan hastaların 10-15 mg/m²/gün aralığında alanlara göre WISC-R performans puanı düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı(p:0.039).
10. WISC-R zeka puanlarını anne eğitim düzeyleri ile karşılaştırdığında anne eğitim seviyesi düştükçe hastaların WISC-R zeka puanının belirgin derecede etkilendiği görüldü, WISC-R performans, sözel ve toplam puanları anne eğitim seviyesi düşük olanlarda anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla p:0.03, p:0.024, p:0.06).



7- ÖZET

Giriş

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenezde enzimatik eksiklik sonucu glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid eksikliği ile karakterize, adrenal yetmezlik tablosudur. Tuz kaybettiren formu fatal sonuçlara, basit virilizan formu hiperandrojenizme sekonder yaşam boyu sorunlara yol açan mortalite ve morbiditesi yüksek bir endokrin hastalıktır. KAH tanılı çocuklara, yaşam boyu glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid replasmanı gerekir. Hastalığın yönetimi çocukluk çağından başlar, bireyin erişkin çağıdaki yaşam kalitesini de etkilemektedir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değerlendirmesi, hastalığın ve tedavinin fiziksel, zihinsel, duygusal ve sosyal işlevsellik üzerindeki etkisini anlamak için önemlidir.

Amaç

KAH'ın hastalarda ve hasta yakınlarında yaşam kalitesini ne düzeyde etkilediğini saptamak ve kronik hastalığı olmayan kardeşleri ile karşılaştırmak, bu durumun aileler üzerindeki etkisini sorgulamak; hiponatreminin zihinsel fonksiyonlar üzerine, yaşam boyu steroid kullanımının ve hiperandrojeneminin yol açtığı sorunların ise yaşam kalitesi üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla çalışma tasarlanmıştır. KAH hastalığına spesifik yaşam kalite ölçütü geliştirilmesi gerekliliğini vurgulamak ve genel olarak KAH izlem parametrelerinin iyileştirilmesini sağlamak istenmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran 6-16 yaş KAH tanılı hastalar (n=23) ve hasta yakınları (anne ve/veya baba), hastanın 6-16 yaş aralığında sağlıklı kardeşi (n=20) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastaların bilgileri retrospektif olarak hasta dosyaları üzerinden araştırmacı tarafından tarandı. Prospektif olarak; hastalara ve kardeşlerine klinik psikolog tarafından WISC-R testi yapıldı. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) hasta ve kardeşine yaş gruplarına göre verildi. Çalışma grubunda bulunacak bir aile ferdinden ise; ÇİYKÖ aile formu ve Güçler Güçlükler Anketi (GGA) cevaplama istendi. Testler araştırmacı tarafından yorumlanıp puanlandı. ÇİYKÖ sonuçları; hasta, kardeş ve aile puanları ile, hastaların WISC-R puanları birebir kardeşleri ile karşılaştırıldı. ÇİYKÖ, 4 alt gruptan oluşmakta (fiziksel,

duygusal, sosyal, okul), maddeler 0–100 arasında puanlanmaktadır. ÇİYKÖ toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır. GGA testinin 4-16 yaş aile formu mevcuttur, 5 alt birimden oluşmaktadır (duygusal, davranış, dikkat eksikliği/hiperaktivite, akran ilişkisi, sosyal). Puanlamaya göre sonuçlar; güçlük yok, olası güçlük, güçlük var şeklinde sınıflandırılmaktadır. İstatistiksel analizler IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) progmanı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 6-16 yaş arasında değişen 23 hasta grubunda, 20 kontrol grubunda olmak üzere toplam 43 çocuk dahil edildi. Yirmi üç aile bireyinden biri de (anne/baba) görüşmeye katıldı. Çalışmamızda; 23 hastanın 11'i kız (% 47.8), 12'si erkek (% 52.2), kontrol grubunun 8'i (% 40) kız, 12'si (%60) erkekti. Çalışmamıza katılan 43 çocuğun yaş ortalaması 10.75 ± 3.02 yıldır. Hastalarımızın tanı yaşı ortanca değeri 28 (1-2280) gündü. Cinsiyet ve yaş ortalaması dağılımında anlamlı bir farklılık yoktu. Hastalığın klinik alt tiplerine göre dağılımında 22'si (%95.7) 21-OH eksikliğine bağlı klasik KAH olgusu iken, 21-OH eksikliği olan olguların 17'si (%73.9) tuz kaybettiren tip, 5'i (%21.7) basit virilizan tipteydi. Bir (%4.3) olgumuz 11-beta hidroksilaz eksikliği tanısına sahipti. Yaşam kalite değerlendirmesinde hastalar tüm alanlarda kardeşlerine göre daha düşük puanlara sahip olmalarına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, hastaların verdiği cevaplar ile ailelerinin ebeveyn formundaki cevapları birbirine çok yakındı. Tuz kaybettiren form ile basit virilizan form hastaları ÇİYKÖ puanları karşılaştırıldığında; basit virilizan tipteki hastaların sosyal işlevsellik puanları tuz kaybettiren tip hastaların puanlarından yüksek bulundu, sosyal işlevsellik alanında aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p:0.025$). ÇİYKÖ puanlarında cinsiyetler arası farklılık saptanmadı.

KAH hastalığı ve yaşam boyu kullanılan tedaviye sekonder komplikasyona sahip 14 hastanın (%60.9) ÇİYKÖ ile hesaplanan yaşam kalite puanları komplikasyon yaşamayan 9 hasta (%39.1) ile karşılaştırıldığında, komplikasyona sahip hastaların sosyal işlevsellik alanındaki puanları komplikasyonu olmayanlara göre anlamlı düşüktü ($p:0.036$).

Çalışmada hastaların ($n=23$) sözel ve performans zeka puanları aynı genetik ve sosyoekonomik çevreye sahip olmaları açısından birebir sağlıklı kardeşleriyle ($n=20$) WISC-R testi aracılığıyla karşılaştırıldı. Zeka puanlarının cinsiyetler arası, hasta-sağlıklı kontrolleri arası ve hastalık alt

tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Aynı zamanda düşük sodyum düzeyinin sözel ve performans puanlarında düşüğe neden olmadığı sonucu ortaya çıktı.

On beş mg/m²/gün üzerinde HK tedavisi alan hastaların 10-15 mg/m²/gün aralığında alanlara göre WISC-R performans puanı düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.039).

WISC-R zeka puanlarını anne eğitim düzeyleri ile karşılaştırdığında anne eğitim seviyesi düşükçe hastaların WISC-R zeka puanının belirgin derecede etkilediği görüldü, WISC-R performans, sözel ve toplam puanları anne eğitim seviyesi düşük olanlarda anlamlı derecede düşük bulundu.

Ailelerin tamamı (n=23) SDQ testini cevapladı. SDQ total puan ortalamasına göre güçlük olmadığı, ailelerin cevapları arasında en çok duygusal alanda puanların düşük olduğu görüldü.

Sonuç

Tanı yaşı, tanı sırasındaki elektrolit dengesizliği, intrauterin ve postnatal androjen maruziyeti, çocukluk çağında büyüme gelişme, ergenlik, adolesan ve genç yetişkinlik döneminde fertilitte, cinsel yaşam ve psikolojik sorunlara yol açabilen, yaşam boyu tedavinin etkilerine sekonder hormonal ve psikososyal morbiditesi yüksek KAH hastalığı; yakın izlem gerektiren ve iyi metabolik kontrol sağlanması açısından güçlükleri olan bir durumdur. Hastaları bilişsel, duygusal ve sosyal açıdan etkileyerek yaşam kalitesinde düşüklüğe neden olmaktadır.

KAH'lı çocukların yaşam kalitelerinin değerlendirilerek etkileyen faktörlerin saptanması ve iyileştirilmesi; bu çocukların ve ailelerinin hayatlarının kolaylaştırılması açısından kritik öneme haizdir. Çalışmamızda kullandığımız ölçekler genel durumu yansıtan ölçekler olup, özel bir hasta grubu olan KAH için hastalığa özgü yaşam kalitesini gösterebilecek ölçütler geliştirmesi gereklidir.

8- İNGİLİZCE ÖZET

ABSTRACT

Background

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a condition of adrenal insufficiency characterized by glucocorticoid and/or mineralocorticoid deficiency as a result of enzymatic deficiency in adrenal steroidogenesis. The salt-wasting form is associated with a high mortality rate; the simple virilizing form is an endocrine disease which may also be fatal and both forms have high morbidity that cause life long problems secondary to hyperandrogenism. Children with a diagnosis of CAH require life time glucocorticoid and/or mineralocorticoid replacement and management of the disease starts from childhood. CAH affects the quality of life of both the affected individual and their family from diagnosis onwards. Health-related quality of life assessment is important to understand the impact of both the illness and treatment on physical, mental, emotional and social functioning.

Objective

To determine the effects of CAH on the quality of life of patients and their care givers and to compare it with their siblings that do not have any chronic disease and to investigate the impact on families of this condition. The study was designed to determine the effects of hyponatremia on mental function and the effects of life long steroid use and hyperandrogenemia on quality of life. A further aim was to develop a set of criteria of quality of life specific for CAH and to provide improvement in the monitoring parameters of CAH in general.

Materials and Methods

Patients with a diagnosis of CAH in the age range 6-16 years (n=23) who were followed in the endocrinology department, their parents (mother and/or father) and healthy siblings (n=20) were included in the study. The siblings, also aged 6-16 years, were used as a control group for environmental and genetic effects in the patients. The information of the patients was retrospectively reviewed by the researcher through the patient files. Prospectively; Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R) test was applied to patients and their siblings by a clinical psychologist. An age-appropriate Pediatric Quality of Life Scale (PedsQL) was given to the patient and their siblings. One parent was asked to answer the PedsQL parent form and

the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). The tests were interpreted and scored by the researcher. PedsQL results were compared among the patients, siblings and family groups and WISC-R scores of the patients were compared with their siblings. PedsQL consists of 4 subgroups (physical, emotional, social, school), items are scored between 0-100. The higher the PedsQL total score, the better the health-related quality of life is perceived to be. The SDQ test has a form for parents of 4-16 year-old patients and consists of 5 sub-units (emotional, behavioral, hyper-activity, peer relationship, social). Results are classified as no difficulties, possible difficulties, or has difficulties. Statistical analyses were performed using IBM SPSS, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) program.

Results

Forty-three children were included consisting of patient group (n=23) and control group (n=20), aged between 6-16 years. One parent from each of the 23 families also participated. Demographic characteristics were: 11 of the CAH patients were female (47.8%), 12 were male (52.2%), 8 (40%) of the control group were female, and 12 (60%) were male and the mean age of 43 children participating in our study was 10.75 ± 3.02 years. The median age of diagnosis of our patients was 28 (1-2280) days. There was no significant difference in gender and age distribution between patients and controls. The distribution of clinical subtypes of CAH amongst the patients was: 22 (95.7%) classical CAH due to 21-OH deficiency; and one patient (4.3%) had a diagnosis of 11-beta hydroxylase deficiency. Of the classical 21-OH deficiency patients, 17 (73.9%) were the salt-wasting type and 5 (21%) were the simple virilizing type. Although the patients had lower scores in all areas compared to their siblings in the quality of life assessment, no statistically significant difference was found. The answers given by the patients and the answers of their families in the parent form were very similar. Comparing the salt-wasting and simple virilizing patients' PedsQL scores; the social function scores of the simple virilizing type patients were higher than the scores of the patients with the salt wasting type and the difference between them in the field of social functionality was statistically significant ($p:0.025$). There was no difference between genders in PedsQL scores.

Quality of life scores of 14 patients (60.9%) with CAH who had complications, such as short stature, obesity, hypertension and testicular adrenal rest tumors (TART), associated with CAH and/or secondary to life long treatment were compared with 9 patients (39.1%) without complications. The scores of patients with complications in the social functioning domain were significantly lower than those without complications ($p:0.036$).

In the study, Children's age at assessment and verbal intelligence, as measured by the vocabulary subtest of the WISC-R were recorded. The verbal and performance intelligence scores of the patients (n=23) were exactly the same with their healthy siblings (n=20). There were no significant differences among the subgroups of WISC-R between CAH patients and same-sex unaffected siblings having the same genetic and socio-economic environment. It was observed that there was no statistically significant difference in intelligence scores between genders, patients, healthy controls, and disease subtypes. Thus it appears that low sodium level did not cause a decrease in verbal and performance scores in this cohort. The lower WISC-R performance score of the patients who received HC treatment above 15 mg/m²/day compared to those who received 10-15 mg/m²/day was statistically significant (p:0.039). Patients' WISC-R intelligence scores were associated with maternal education level. WISC-R performance, verbal and total scores were found to be significantly lower in patients whose mothers had lower education levels.

All of the families (n=23) completed the SDQ test. SDQ total score average indicated that there was no difficulty. Among the answers of the families, the lowest scores were obtained in the emotional domain.

Conclusion

CAH is a complex condition which is associated with high hormonal and psychosocial morbidity. Some of these effects are secondary to the effects of life long treatment. Problems may also be due to later age at diagnosis, electrolyte imbalance at diagnosis, intrauterine and post-natal androgen exposure, growth development in childhood, fertility, sexual life and psychological problems in adolescence and young adulthood. It is a condition that requires close monitoring and there are difficulties in achieving good metabolic control. It affects patients cognitively, emotionally and socially, causing low quality of life.

Thus it is imperative that the factors affecting the quality of life of children with CAH should be identified and managed as this is critical in facilitating the lives of these children and their families. The scales used in this study reflect general conditions. We believe that it is necessary to develop questionnaires that are disease-specific for quality of life in this special patient group with CAH.

Keywords: Congenital Adrenal Hyperplasia, Health Related Quality of Life, PedsQL, WISC-R

9- EKLER

Ek-1 KOÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokaelikkurul@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanılı Hastaların Yaşam Kalitelerinin Belirlenmesi, Sağlıklı Kardeşleri İle Karşılaştırılması, Bu Durumun Aileler Üzerindeki Etkisinin Sorgulanması			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2019/315			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Prof. Dr. Filiz Mine ÇİZMECİOĞLU JONES			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet			
	Araştırma Merkezi	Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi			
	Destekleyici				
	Araştırmanın Türü	Uzmanlık Tezi			
Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	Ulusal <input checked="" type="checkbox"/>	Uluslararası <input type="checkbox"/>	

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Var	Yok	Açıklama
	Başvuru Dilekçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başvuru Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırmanın Türü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anket Çalışması(Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taraması)
	Araştırma Protokolü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kullanılacak Form Örnekleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Aydınlatılmış Onam Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Bütçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Literatür Örneği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Taahhütname	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	İzin Belgeleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başhekimlik Onayı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Özgeçmişler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Değişiklik Bilgi Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Proje Sonuç Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu Onay Formu	Rev. Tarihi / No.su: 08.05.2019/KOGOEK01.4	Sayfa 1/2
--	--------------------------	---	--------------

Karar Bilgileri	Karar No: KÜ GOKAEK 2019/19.19 Proje No: 2019/315 Tarih: 13/11/2019
	Prof. Dr. Filiz Mine ÇİZMECİOĞLU JONES sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik açıdan, <input type="checkbox"/> Uygun bulunmuştur. <input checked="" type="checkbox"/> Eksikliklerin tamamlanması koşulu ile uygun bulunmuştur.* <input type="checkbox"/> Uygun bulunmamıştır.*

Uygun
19.12.2020

Dayanakları	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi; İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi
-------------	--

Etik Kurul Üyeleri

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Toplantıda Bulunma		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Kadir Babaoğlu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Erdem Okay Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Haluk Emre Özel Üye	Restoratif Diş Tedavisi	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Canan Baydemir Üye	Biyostatistik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yusufhan Yazır Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Semil Selcen Göçmez Üye	Farmakoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ceyla Eraldemir Üye	Biyokimya	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğretim Üyesi Aslihan Akpınar Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* Gerekçe ve öneriler:

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu Onay formu	Rev. Tarihi / No.su: 08.05.2019/KOGOEK01.4	Sayfa 2/2
--	--------------------------	---	--------------

Ek-2 Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği

Ad Soyad:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (8-12 yaş)

Bir sonraki sayfada senin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin senin için ne kadar sorunluşturduğunu daireiçine alarak belirt.

Eğer senin için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer senin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer senin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer senin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer senin için hemenher zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsan lütfen yardım iste.

Son bir ay içinde aşağıdakiler senin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duyularım ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarımla oyun oynarken geri kalırım	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4



Çocuğunuzun adı Soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (8-12 yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daireiçine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer çocuğunuz için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer çocuğunuz için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer çocuğunuz için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer çocuğunuz için hemenher zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duyusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyku ile ilgili zorluklar	0	1	2	3	4
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşlıları ile geçimi	0	1	2	3	4
2. Yaşlılarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşlıları ile oyun oynarken geri kalması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4



Ad Soyad:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ergen Değerlendirme Formu (13-18 yaş)

Bir sonraki sayfada sizin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin sizin için ne kadar sorunluşturduğunu daireiçine alarak belirtiniz.

Eğer sizin için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer sizin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer sizin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer sizin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer sizin için hemenher zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler sizin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duyularım ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarıma ayak uydurmakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4



Çocuğunuzun adı Soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ergen Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (13-18 yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorunluşturduğunu daireiçine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer çocuğunuz için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer çocuğunuz için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer çocuğunuz için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer çocuğunuz için hemenher zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duyusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyku ile ilgili zorluklar	0	1	2	3	4
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşlıları ile geçimi	0	1	2	3	4
2. Yaşlılarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşlılarına ayak uyduramaması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

Çocuğunuzun adı soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Küçük Çocuk Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (5-7yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.Lütfen son bir aylık süre içinde herbirinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunudaire içine alarak belirtiniz

Eğer çocuğunuz için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer çocuğunuz için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer çocuğunuz için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer çocuğunuz için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer çocuğunuz için hemenher zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur. Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız

lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı ?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekmek	0	1	2	3	4
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1. Yaşlıları ile geçinememesi	0	1	2	3	4
2. Yaşlılarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşlılarıyla oyun oynarken geri kalması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

Ad Soyad:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Küçük Çocuk Değerlendirme Formu(5-7 yaş)

Görüşmeci için yönerge:

Şimdi sana bazı çocuklar için sorun olabilecek bazı şeyler hakkında sorular

soracağım. Bunların senin için ne kadar sorun olduğunu öğrenmek istiyorum.

Çocuğa şablonu gösterin ve okudukça tepkilerini işaretleyin.

Eğer bu senin için hiçbir zaman sorun olmuyorsa, gülen yüzü işaret et.

Eğer bu senin için bazen sorun oluyorsa, ortadaki yüzü işaret et.

Eğer bu senin için sık sık sorun oluyorsa asık yüzü işaret et.

Şimdi soruları okuyacağım. Bunların senin için ne kadar sorun olduğunu göstermek

için şekilleri işaret et. Haydi bir örnek yapalım.

Hiçbir Bazen Sıklıkla
zaman

Parmaklarını şıklatmak senin için zor mudur?



Çocuğun soruyu doğru cevaplayıp cevaplamadığını anlamak için parmaklarını şıklatmasını

isteyin. Eğer cevapla hareket uyumuyorsa soruyu tekrarlayın.

Son birkaç haftadır yaptıklarını düşün. Her cümleyi dinle ve bunun senin için ne derecede sorun olduğunu bana söyle.

Maddeyi okuduktan sonra şablonu gösterin, eğer çocuk duraklarsa ya danasıl cevap vereceğini bilmiyorsa yüzleri işaret ederek tepki seçeneklerini okuyun.

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla
1.Yürümek sana zor gelir mi?	0	2	4
2. Koşmak sana zor gelir mi?	0	2	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak sana zor gelir mi?	0	2	4
4. Büyük bir şey kaldırmak sana zor gelir mi?	0	2	4
5. Duş ya da banyo yapmak sana zor gelir mi?	0	2	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak sana zor gelir mi? (oyuncaklarını toplamak gibi)	0	2	4
7. Bir yerin acır ya da ağrır mı?	0	2	4
8. Oyun oynamak için kendini yorgun hisseder misin?	0	2	4

Son haftalarda bunun senin için ne kadar sorun olduğunu bana söyle

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla
1. Korkmuş hisseder misin?	0	2	4
2.Üzgün hisseder misin?	0	2	4
3. Kızgın hisseder misin?	0	2	4
4. Uyumakta zorluk çeker misin?	0	2	4
5. Kendine ne olacağı konusunda endişelenir misin?	0	2	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla
1. Başka çocuklarla geçinmek senin için zor mudur?	0	2	4
2. Başka çocuklar seninle oynamak istemediklerini söylerler mi?	0	2	4
3. Diğer çocuklar seninle alay ederler mi?	0	2	4
4. Diğer çocukların yapabildikleri şeyleri yapamadığın olur mu?	0	2	4
5. Diğer çocuklarla oyun oynarken geri kalır mısın?	0	2	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla
1. Sınıfta dikkatini toplamakta zorlanır mısın?	0	2	4
2. Bazı şeyleri unutur musun?	0	2	4
3. Derslerinden geri kalmamakta zorluk çeker misin?	0	2	4
4. Kendini iyi hissetmediğin için okula gidemediğin olur mu?	0	2	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğin için okula gidemediğin olur mu?	0	2	4

Ek-3 Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)

GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİ (SDQ-Tur)

AB⁴⁻¹⁶

Her cümle için, Doğru Değil, Kısmen Doğru, Tamamen Doğru kutularından birini işaretleyiniz. Kesinlikle emin olamıyorsanız ya da size anlamsız görünse de elinizden geldiğince tüm cümleleri yanıtlamanız bize yardımcı olacaktır. Lütfen yanıtlarınızı çocuğunuzun son 6 ay içindeki davranışlarını göz önüne alarak veriniz.

Çocuğunuzun Adı:

Kız / Erkek

Doğum Tarihi:

	Doğru Değil	Kısmen Doğru	Kesinlikle Doğru
Diğer insanların duygularını önemser.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huzursuz, aşırı hareketli, uzun süre kıpırdamadan duramaz.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça baş ağrısı, karın ağrısı ve bulantıdan yakınıır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer çocuklarla kolayca paylaşır. (yiyecek, oyuncak, kalem v.s.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça öfke nöbetleri olur yada aşırı sinirlidir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daha çok tek başınadır, yalnız oynama eğilimindedir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genellikle söz dinler, erişkinlerin isteklerini yapar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Birçok kaygısı vardır. Sıkça endişeli görünür.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eğer birisi incinmiş, morali bozulmuş yada kendini kötü hissediyor ise ona yardımcı olur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sürekli elleri ayakları kıpır kıpırdır yada oturduğu yerde kıpırdanıp durur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En az bir yakın arkadaşı vardır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça diğer çocuklarla kavga eder yada onlarla alay eder.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça mutsuz, kederli yada ağlamaktadır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Genellikle diğer çocuklar tarafından sevilir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dikkati kolayca dağılır. Yoğunlaşmakta güçlük çeker.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yeni ortamlarda gergin yada huysuzdur. Kendine güvenini kolayca kaybeder.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kendinden küçükler iyi davranır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça yalan söyler yada hile yapar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diğer çocuklar ona takarlar yada onunla alay ederler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sıkça başkalarına (anne baba, öğretmen, diğer çocuklar) yardım etmeye istekli olur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bir şeyi yapmadan önce düşünür.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ev, okul yada başka yerlerden çalar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erişkinlerle çocuklardan daha iyi geçinir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pek çok korkusu var. Kolayca ürker.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Başladığı işi bitirir, dikkat süresi iyidir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Belirtmek istediğiniz başka düşünce ya da duygunuz var mı?

Genel olarak, çocuğunuzun aşağıdaki alanların birinde ya da daha fazlasında güçlükleri olduğunu düşünüyor musunuz: Duygular, dikkati toplama, davranış yada başkaları ile geçinebilme?

Hayır	Evet-Biraz	Evet-Oldukça Ciddi	Evet-Çok Ciddi
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Eğer yanıtınız "evet" ise, lütfen aşağıdaki bu güçlüklerle ilişkin soruları yanıtlayınız.

- Bu güçlükler ne zamandır var?

1 aydan az	1 - 5 ay	6 - 12 ay	Bir yıldan fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bu güçlükler çocuğunuzu sıkıntıya sokuyor yada moralini bozuyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bu güçlükler aşağıdaki alanlarda, çocuğunuzun günlük yaşamını etkiliyor mu?

	Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
Ev yaşamı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arkadaş ilişkileri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sınıf içi öğrenme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boş zaman etkinlikleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Bu güçlükler size ya da ailenize zorluk yaşıyor mu?

Kesinlikle Hayır	Biraz	Oldukça Fazla	Çok Fazla
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

İmza:

Tarih:

Anne / Baba / Diğer (lütfen belirtiniz):

Yardımmız için teşekkür ederiz

© Robert Goodman, 2005

Ek-4 Laboratuvar normal değerleri

Kortizol

Serum	
Prematüre	µg/dl
26 - 28 GH: 4 gün	1 - 11
31 - 35 GH: 4 gün	5 - 9.1
Yenidoğan, Term	
3 gün	1.7 - 14
1 - 7 gün	11
Sit çocuğu	
1 - 12 ay	2.8 - 23
Çocukluk dönemi	
8:00 am	4:00 pm
1 - 16 yaş	3 - 21 µg/dl.
Erişkin	8 - 19 µg/dl.
	4 - 11 µg/dL

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

Prepubertal ve pubertal çocuklardaki ACTH düzeyi erişkinden farkı yoktur.

Zaman	pg/ml
8:00 am	10 - 60
4:00 pm	5 - 37

pg/ml'nin pmol/l'ye çevirir faktörü: 0.2202

Plazma Renin Aktivitesi (PRA)

Normal sodyum alımı	
%95 güven aralığı	µg/ml/saat
İlk hafta	0 - 40
2 - 4 hafta	0 - 175
3 ay - 1 yıl	≤15
1 - 4 yaş	≤10
4 - 15 yaş	≤6
Prematüre	
Yaşamın ilk haftası	ng/ml/saat
2 - 4 hafta	≤34
Yenidoğan, term ≤26	≤147

17-Hidroksiprogesteron (17-OHP)

Prematüre	ng/dl.
26 - 28 GH: 4 gün	124 - 841
31 - 35 GH: 4 gün	26 - 568
Yenidoğan, Term	
3 gün	7 - 77
1 - 12 ay	3 - 106

Yaşamın ilk haftalarından sonra artmaya başlar, 3-60 gün içinde 40 - 200 ng/dl ye ulaşır. Bir yıl iç azalarak prepubertal değeri aralığına ulaşır.

Prepubertal

1 - 10 yaş 3 - 90

Puberte

Tamam	Erişik	Kız
Erkek	ng/dl	ng/d
1	<9.8	3-90
2	9.8-14.5	5-115
3	10.7-15.4	10-138
4	11.8-16.2	29-180
5	12.8-17.3	24-175

µg/dl'nin nmol/l'ye çevirir faktörü: 3.3

Dehidroandrosteron sülfat (DHEAS)

Prematüre	µg/dl.
26 - 28 GH: 4 gün	123 - 882
31 - 35 GH: 4 gün	122 - 170

Yenidoğan, Term

3 gün 88 - 356
1 - 12 ay: Yaşamın ilk aylarında 5 - 111 µg/dl değeri aralığına ulaşır. Azalma devam ederek 6 ay 5 - 48 µg/dl değeri aralığına ulaşır.

Prepubertal

1 - 6 yaş < 5 - 57
6 - 8 yaş 9 - 72
8 - 10 yaş 13 - 115

Tamam	Erişik	Kız
Erkek	µg/dl	µg/dl
1	<9.8	13-83
2	9.8-14.5	42-109
3	10.7-15.4	48-200
4	11.8-16.2	102-385
5	12.8-17.3	120-370

µg/dl'nin µmol/l'ye çevirir faktörü: 0.0026

Androstenedion

Prematüre	ng/dl.
26 - 28 GH: 4 gün	92 - 892
31 - 35 GH: 4 gün	80 - 446

Yenidoğan, Term

1 - 7 gün 20 - 290
Azalarak 1 hafta içinde 18 - 80 ng/dl değeri aralığına ulaşır.

1 - 12 ay 236 - 68

İlk 6 ay içinde prepubertal değerlere ulaşmış olur.

Prepubertal

1 - 10 yaş 8 - 50

Puberte

Tamam	Erişik	Kız
Erkek	ng/dl	ng/dl
1	<9.8	8-50
2	9.8-14.5	31-65
3	10.7-15.4	50-100
4	11.8-16.2	48-140
5	12.8-17.3	65-210

ng/dl'nin nmol/l'ye çevirir faktörü: 0.0346

Yatarak

ng/ml/saat

≤1.5

≤1.0

≤7.5

≤5.9

≤5.3

≤4.4

Ayakta

ng/ml/saat

≤1.5

≤1.0

≤7.5

≤5.9

≤5.3

≤4.4

3 ay - 1 yıl

1-3 yaş

4-6 yaş

7-9 yaş

10-12 yaş

13-15 yaş

Erişkinde

Sabah-akşam 0.3 - 3.0 0.4 - 8.8

10- KAYNAKLAR

1. **C.White, Perrin.** Congenital Adrenal Hyperplasia and Related Disorders. [ed.] Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia : ELSEVIER, 2016, 576, p. 2718.
2. *Adverse Outcomes and Economic Burden of Congenital Adrenal Hyperplasia Late Diagnosis in the Newborn Screening Absence.* **Miranda, Mirela Costa De and Haddad, Luciana Bertocco de Paiva.** 4;(2), s.l. : Journal of the Endocrine Society, 2020.
3. *Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline.* **Speiser, Phyllis W., et al.** 2018, J Clin Endocrinol Metab 103, pp. 4043–4088.
4. **Speiser PW, Auchus RJ, Merke DP, Miller WL, White PC.** Response to Letter to the Editor: "Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline" . *J Clin Endocrinol Metab.* . jun 2019, 104(6):1928.
5. **Saroj Nimkarn, MD, Karen Lin-Su, MD and Maria I. New, MD.** Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2009, 38(4), 699–718. doi:10.1016/j.ecl.2009.08.001 .
6. **al., Rafał Podgórski et.** Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. Vol. 65, No 1, 2018, pp. 25–33.
7. **DL, Gilban, PA, Alves Junior and IC., Beserra.** Health related quality of life of children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia in Brazil. *Health Qual Life Outcomes.* . 2014, 13;12:107. doi: 10.1186/s12955-014-0107-2. .
8. **Doğan, Prof.Dr.Ayşe.** Adrenokortikal hormonlar. [kitap yaz.] John E. Hall. *Guyron and Hall Tıbbi Fizyoloji.* basım yeri bilinmiyor : ELSEVIER, 2017, Cilt 13.baskı, s. 965-967.
9. *Adrenal gland development and defects.* **Kempná P, Flück CE.** 22, s.l. : ELSEVIER, 2008, pp. 77-93.
10. **C.White, Perrin.** Physiology of the Adrenal Gland. [ed.] Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia : ELSEVIER, 2016, 574, p. 2698.
11. **Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. (ed).** Pediatrik Endokrinoloji Kitabı. Ankara : Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, 2003, pp. 364-367.
12. *Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells.* **Stocco DM, Clark BJ.** 17(3), 1996 Jun, Endocrin Reviews, pp. 221-244.
13. **Saka, Prof. Dr. Nurçin and Baş, Doç.Dr.Firdevs.** Adrenal Bezler ve Hastalıkları. [book auth.] Olcay Neyzi and Türkan Ertuğrul. *Pediyatri 4.Baskı.* İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri, 2010, Vol. 2, 19.Bölüm, pp. 1575-1577.
14. **Akçay, Prof. Dr. Peyami Cinaz ed., et al.** *Temel Çocuk Endokrin Kitabı.* s.l. : Nobel Tıp Kitabevleri, 2013.

15. *An update of congenital adrenal hyperplasia.* . **MI., New.** s.l. : Ann. N.Y. Acad. Sci. 1038: 14–43, 2004 Dec, New York Academy of Science, p. 15.
16. **Riepe FG, Sippell WG.** Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. . *Rev Endocr Metab Disord.* , 2007 Dec, 8(4):349-63).
17. **Deborah P Merke, MD,MS.** Genetics and clinical presentation of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *www.uptodate.com.* [Online] Feb 28, 2020.
18. **The adrenal cortex and its disorders.** [book auth.] **Acherman JC, Flück CE. Miller WL.** *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia : Saunders Elsevier Inc.,Sperling MA, ed., 2008, pp. 444-511.
19. **SA., Berenbaum.** Cognitive function in congenital adrenal hyperplasia. . *EndocrinolMetab Clin North Am,* 2001, 30(1):173-92.
20. **Auchus, Richard J., Witchel, Selma Feldman and Leight, Kelly R.** Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia:. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2010.
21. **Genotyping Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: Hormonal Reference Data.** **MI, New, et al.** 1983;57(2), *J Clin Endocrinol Metab.* , pp. 320–326.
22. **Carvalho, Berta, et al.** Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency: An Update on Genetic Analysis of CYP21A2 Gene. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 2020.
23. **PW, Speiser, et al.** Disease Expression and Molecular Genotype in Congenital. *J Clin Invest.* 90(2):584-95., 1992.
24. **Trapp, Christine M., Speiser, Phyllis W. and Oberfield, Sharon E.** Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Jun, Vol. 18(3), pp. 166–170.
25. **Deborah P Merke, MD,MS.** Treatment of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children. *www.uptodate.com.* [Online] 2019.
26. **Group., Joint LWPES/ESPE CAH Working.** Consensus Statement on 21-hydroxylase Deficiency From the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab;*87(9):4048-53. doi: 10.1210/jc.2002-020611., 2002.
27. **ADRENAL YETMEZLİK NEDENİ İLE HİDROKORTİZON KULLANAN HASTALAR İÇİN ACİL DURUM TEDAVİ PLANI.** *Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği.* [Online] <http://www.cocukendokrindiyabet.org/uploads/dokumanlar/Z3kX80pz8ndb1AnDuuiv.pdf>.
28. **U, Ambroziak, et al.** Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency - management in adults. . *Endokrynol Pol.* . 2010 Jan-Feb, 61(1):142-55.
29. **al., Richard J.Auchus et.** Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2010, Article ID 275213, 17 pages doi:10.1155/2010/275213.

30. Kudela, Grzegorz, Gawlik, Aneta and Koszutski, Tomasz. Early Feminizing Genitoplasty in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)—Analysis of Unified Surgical Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020, 17(11).
31. Quintos, Jose Bernardo Q., 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001, 86, pp. 1511–1517.
32. Merke, D P, 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. doi: 10.1210/jcem.85.3.6462.
33. Baş, Prof. Dr. Firdevs and Güran, Doç. Dr. Tülay. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANILI VAKALARDA ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİN DÖNEME GEÇİŞ KILAVUZU. *Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği*. [Online]
34. A.Donohoue, Patricia. Adrenal Disorders. [ed.] Micheal S.Kappy, David B.Allen and Mitchell E.Geffner. *Pediatric Practice Endocrinology*. s.l. : The McGraw-Hill Company, 2010, 5, p. 160.
35. Deborah P Merke, MD, MS. Diagnosis of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in infants and children. *www.uptodate.com*. [Online] Sep 2019.
36. (https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html). [Online]
37. *Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: Outcomes of Extended Pilot Study with 241,083 Infants*. Tülay Güran, Başak Tezel, Meltem Çakır, Ayşehan Akıncı. s.l. : Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, 2020.
38. Forest, Maguelone G. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to. *Human Reproduction Update*. 2004, Vol.10, No.6 , pp. 469–485.
39. S, Nimkarn and MI., New. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21hydroxylase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007, 3, pp. 405-413.
40. Marumudi, Eunice, et al. Diagnosis and management of classical congenital adrenal hyperplasia. *Elsevier Inc*. 2013.
41. SM, Ng, KM, Stepien and A, Krishan. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia (Review). *Cochrane Library*. 2020, Issue 3. .
42. Subbarayan A, et al. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clinical Endocrinology* . 2014, 80(4):471–7.
43. Bachelot, Anne, et al. Classical Forms of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency in Adults. *Hormone Research*. 2008, 69, pp. 203–211 .

44. Emma A. Webb, PhD and Nils Krone, MD. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015, 29, pp. 449-468.
45. Strandqvist, A., et al. Suboptimal Psychosocial Outcomes in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia: Epidemiological Studies in a Nonbiased National Cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99(4), pp. 1425–1432.
46. Hines, M. Gender development and the human brain. *Annu. Rev. Neurosci*. 2011, 34, pp. 69–88.
47. Kunga, Karson T.F., et al. Emotional and behavioral adjustment in 4 to 11-year-old boys and girls with classic congenital adrenal hyperplasia and unaffected siblings. *Psychoneuroendocrinology*. 2018, 97 , pp. 104–110.
48. Halper, Alyssa, et al. Health-related quality of life in children with congenital adrenal hyperplasia. 2017 , 15:194 .
49. E, Daae, et al. Psychological adjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductive health in males with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review. *Endocrine* . 2018, 62:3–13.
50. W, Arlt, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. . *J Clin Endocrinol Metab*. 2010, 95:5110–21. .
51. Musa, Noha, et al. Assessment of health-related quality of life in Egyptian children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020.
52. *Kronik ve ölümcül hastalığı olan çocuk ve ergenlerde ruhsal sorunların tanınması ve yönetilmesi*. Erdoğan A, Karaman, MG. 9, s.l. : Anadolu Psikiyatr Derg, 2008, pp. 244-252.
53. *Measuring symptomatic benefit and quality of life in paediatric oncology*. Eiser C, Jenney MM. 73, 1996, British Journal of Cancer, pp. 1313–1316.
54. *Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood*. C Eiser, R Morse. Vol. 5: No. 4, s.l. : Health Technology Assessment, 2001.
55. Adolescents., National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and. *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. s.l. : Pediatrics , 2004.
56. *Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children*. Olcay Neyzi, Rüveyde Bundak, Gülbin Gökçay, Hülya Günöz, Andrzej Furman, Feyza Darendeliler, Firdevs Baş. 7(4):280, 2015, J Clin Res Pediatr Endocrinol, p. 93.
57. WISC-R ZEKA TESTİ. *Klinik Psikoloji Enstitüsü Web sitesi*. [Online] <https://www.klinikpsikoloji.com.tr/wisc-r-zeka-testi/>.
58. Uneri OS, Agaoglu B, Coskun A, Memik NC. Validity and reliability of Pediatric Quality of Life Inventory for 2- to 4-year-old and 5- to 7-year-old Turkish children. *Qual life Res*. 2008, 17, pp. 307-3015.

59. Memik, Nursu Çakın, et al. **ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİNİN 8-12 YAŞ ÇOCUK FORMUNUN GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ.** [Online] <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/46/46-1360916676.pdf?1594227365>.
60. Güvenir, Taner, et al. **GÜÇLER VE GÜÇLÜKLER ANKETİNİN (GGA) TÜRKÇE UYARLAMASININ PSİKOMETRİK ÖZELLİKLERİ.** [Online] 2008. <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/gucler-ve-guclukler-anketi-toad.pdf>.
61. Yordam, N Kandemir and N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Padiatr* . 1997 , 86: 22-5.
62. Mabel Yau, et al. Health-Related Quality of Life in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *HORMONE RESEARCH IN PEDIATRICS*. 2015.
63. Melek Yıldız, Hasan Önal, Banu Aydın, Alper Gezdirici, Abdurrahman Akgün, Elif Beyza Güleç, Beyza Belde Doğan, Erdal Adar. Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgularımızın Enzim Eksikliği Açısından Dağılımı: 145 Hasta ile Tek Merkez Deneyimi. *İKSSTD*. 2019, 11(3):201-206.
64. Tuncbilek E, Koc I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. 1994.
65. *Türkiye’de bebek ölüm nedenlerinin ve ulusal kayıt sisteminin değerlendirilmesi.* Ayşe Korkmaz, Şirin Aydın, Aysu Duyan Çamurdan ve ark. 56, 2013, pp. 105-121.
66. Groupt W. Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). . *Qual Life Res*. 1993, 2:153–9.
67. Mueller SC, Ng P, Sinaii N, Leschek EW, Green-Golan L, et al. Psychiatric characterization of children with genetic causes of hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* . 2010, 163:801–10.
68. *Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency.* Nicole Reisch, Stefanie Hahner, Benjamin Bleicken, Linda Flade, Francesco Pedrosa Gil, Melanie Loeffler, Manfred Venz, Andreas Hinz, Felix Beuschlein, Bruno Allolio, Martin Reincke, Marcus Quinkler. 74, s.l. : *Clinical Endocrinology*, 2011, pp. 166–173.
69. Crawford JM, Warne G, Grover S, Southwell BR, Hutson JM. Results from a pediatric surgical centre justify early intervention in disorders of sex development. *J Pediatr Surg*. 2009, 44:413–6. .
70. Zainuddin AA, Grover SR, Shamsuddin K, Mahdy ZA. Research on quality of life in female patients with congenital adrenal hyperplasia and issues in developing nations. *J Pediatr Adolesc Gynecol* . 2013, 26:296–304.
71. *Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE).* Thang S Han 1, Nils Krone, Debbie S Willis. 168(6):887-93, s.l. : *Eur J Endocrinol*, 2013.
72. Wang C, Tian Q. The investigation of quality of life in 87 Chinese patients with disorders of sex development. *BioMed Res Int*. 2015.

73. Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M et al. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2000, 23, pp. 23-27.
74. H.L. Claahsen-van der Grinten, B.J. Otten, M.M.L., Stikkelbroeck, F.C.G.J. Sweep, A.R.M.M. Hermus. Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009, 23, pp. 209-220.
75. *Testislerde kitle ile başvuran testiküler ve intraabdominal adrenal rest tümürlü bir konjenital adrenal hiperplazi olgusu*. Metin Alış (*), Levent Özсарı, Gökhan Özışık, Sinan Çağlayan, M. Emin Önde. 55, s.l. : Gülhane Tıp Derg, 2013, pp. 42-45.
76. Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, Hirschberg AL, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: A total population study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015, 60:195–205.
77. Valeria Messina, Leif Karlsson, Tatja Hirvikoski, Anna Nordenström, Stevlana Lajic. Cognitive Function of Children and Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia: Importance of Early Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020, 3, pp. e683–e691.
78. Colciago A, Casati L, Negri-Cesi P, Celotti F. Learning and memory: steroids and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015, 150, pp. 64–85.
79. Matsusue Y, Horii-Hayashi N, Kirita T, Nishi M. Distribution of corticosteroid receptors in mature oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitors of the adult mouse brain. *J Histochemistry*. 2014, 62(3), pp. 211–226.
80. Memory function and the hippocampus. *Front Neurol Neurosci*. 2014, 34, pp. 51–59.
81. Wendy V. Browne, Peter C. Hindmarsh, Vickie Pasterski, Ieuan A. Hughes, Carlo L. Acerinic, Debra Spencer, Sharon Neufeld, and Melissa Hines. Working Memory Performance is Reduced in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Behav*. 2015, 67, pp. 83–88.
82. *Anne ve Baba Eğitim Düzeyleri ile 10 Yaş Çocuğunun Duygusal Zeka Performansı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi*. Coşkun, Kerem. s.l. : Bayburt Eğitim Fakültesi Dergisi, 2017.
83. Coşkun, Tunahan. An Analysis of Factors Affecting the Intelligence Quotient of Gifted Children. *İnsan ve Sosyal Bilimler Dergisi*. 2018.
84. SA., Berenbaum. Effects of early androgens on sex-typed activities and interests in adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior* 35, 102–110. 1999.
85. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. . *Endocr Rev*. 2000;21: 245-91.
86. S, Kurtoğlu, HN, Saka and F., Baş. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri, 2013, pp. 293-308.
87. A, Bachelot, et al. Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. . *Horm Res Paediatr*. 2008, 69:203–11. .

