

Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgularımızın Enzim Eksikliği Açısından Dağılımı: Yüz Kırk Beş Hasta ile Tek Merkez Deneyimi

Distribution of Enzyme Deficiencies in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Single-Center Experience with 145 Patients

Melek Yıldız ©
Hasan Önal ©
Banu Aydın ©
Alper Gezdirici ©
Abdurrahman Akgün ©
Elif Yılmaz Güleç ©
Beyza Belde Doğan ©
Erdal Adal ©

öz

Amaç: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenez basamaklarından birinde gerçekleşen, enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. En sık nedeni 21-hidroksilaz eksikliğidir. Bu çalışmada, bölümümüzde takipli KAH tanılı hastaların enzim eksikliği açısından dağılımlarının belirlenmesi ve klinik özelliklerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 1998-Ocak 2018 tarihleri arasında KAH tanısı alarak kliniğimizde izlenmiş olan 145 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Olguların başvuru yaşı, başvuru yakınması, cinsiyeti, izlemde puberte prekoks ve hipertansiyon gelişimi, testiküler adrenal rest tümörü varlığı, hormonal değerlendirmeleri ve klinik tanıları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 82 kız, 63 erkek hasta alındı. Bütün hastalar genetik cinsiyetlerine uygun yetiştirilmişti. Hastaların %87,6'sı 21-hidroksilaz eksikliği olup, bunların %80,9'u klasik (%76,3'ü tuz kaybettiren tip, %23,7'si basit virilizan tip), %19,1'i ise non-klasik (geç başlangıçlı) tip idi. Olguların %9,0'ı 11β-hidroksilaz eksikliği, %2,8'i 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, %0,7'si ise POR eksikliği idi. Olguların %73,8'inde akraba evliliği mevcuttu. Kız hastaların %70,7'si kuşku genital yapı ile erkek hastaların %73,0'ı ise tuz kaybı ile tanı almıştı. On beş hasta santral puberte prekoks nedeniyle GnRH analogu kullanmıştı. Erkek olguların %14,3'ünde testiküler adrenal rest tümörü, kız olguların %9,8'inde polikistik over sendromu mevcuttu. 11β-hidroksilaz eksikliği olgularının yaklaşık yarısında hipertansiyon mevcuttu. POR eksikliği saptanan tek hastaya sendromik özelliklerinden dolayı Antley-Bixler sendromu tanısı konulmuştu.

Sonuç: Merkezimizdeki KAH hastalarında gözlenen enzim eksikliği dağılımı literatür ile uyumlu bulunmuştur. 21-hidroksilaz eksikliği açısından mutasyon saptanmayan, hipertansiyon ve sendromik görünüm benzeri klinik özellikleri bulunan ve hormonal açıdan ipucu olan hastalar nadir KAH formları açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: konjenital adrenal hiperplazi, 21-hidroksilaz eksikliği, enzim

ABSTRACT

Objective: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder caused by a defect in any of the enzymatic steps of adrenal steroidogenesis. The most common cause is the 21-hydroxylase deficiency. In this study, we aimed to determine the distribution of the patients with diagnosis of CAH who were followed up in our clinic as for enzyme deficiencies and to reveal clinical features of CAH patients.

Method: The files of a total of 145 patients, admitted, and monitored in our clinic between January 1998 and January 2018 with a diagnosis of CAH were retrospectively analyzed. Age, admission complaints, gender, clinical diagnoses of the patients, development of precocious puberty, and hypertension, presence of testicular adrenal rest tumor, hormonal evaluation results were recorded.

Results: Eighty-two female, and 63 male patients were included in the study. All patients had been raised in accordance with their genetic sex. The 21-hydroxylase deficiency was detected in 87.6% of the patients, while 80.9% of them were of classical (76.3% salt-wasting, 23.7% simple virilizing) and 19.1% of them were of non-classical type. Nine percent of the cases had 11β-hydroxylase, 2.8% of them 3β-hydroxysteroid dehydrogenase and 0.7% of them POR deficiency. Consanguineous marriage was detected in 73.8% of the cases. A 70.7% of the female patients were diagnosed with ambiguous genitalia and 73.0% of the male patients with salt-losing type. Fifteen patients were treated with GnRH analogues due to central precocious puberty. Testicular adrenal rest tumor was present in 14.3% of the male cases and polycystic ovary syndrome in 9.8% of female cases. Hypertension was present in nearly half of the cases with 11β-hydroxylase deficiency. The only patient with POR deficiency was diagnosed with Antley-Bixler Syndrome based on her syndromic features.

Conclusions: The frequency of enzyme deficiencies seen in patients with CAH in our center was consistent with the literature. Patients without any evidence of mutation suggesting 21-hydroxylase deficiency but have clinical, and syndromic features resembling hypertension, and relevant hormonal clues should be reevaluated as for the rare forms of CAH.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, enzyme

Alındığı tarih: 20.11.2018
Kabul tarihi: 15.01.2019
Ç. içi yayın tarihi: 29.05.2019

Melek Yıldız

SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH
Çocuk Endokrinolojisi Bölümü
Turgut Özal Cad. No: 1, Küçükçekmece
34303 İstanbul - Türkiye
✉ melek_erbasa@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-6603-2983

H. Önal 0000-0001-9676-7086

B. Aydın 0000-0003-0859-1565

A. Akgün 0000-0002-2917-2469

B. Belde Doğan 0000-0002-4419-8982
SBÜ. Kanuni Sultan Süleyman EAH
Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma
Bölümü, Küçükçekmece
İstanbul - Türkiye

E. Adal 0000-0003-4930-8447

SBÜ. Kanuni Sultan Süleyman EAH
ve Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma
Bölümü, Küçükçekmece
İstanbul - Türkiye

A. Gezdirici 0000-0002-2432-9279

E. Yılmaz 0000-0003-0872-3898
SBÜ. Kanuni Sultan Süleyman EAH
Tıbbi Genetik Bölümü, Küçükçekmece
İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenez basamaklarının birinde enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkan, otozomal resesif (OR) geçişli genetik bir hastalıktır. Kolesterolden kortizol sentezlenmesinde rol alan yedi enzimi kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ⁽¹⁾.

Kortizol ve aldosteron üretiminin bozulması ve aşırı androjen üretimi ile karakterize olan 21-hidroksilaz eksikliği, KAH olgularının %95'inden fazlasını oluşturmaktadır ⁽²⁾. Bu nedenle yenidoğan KAH taraması 21-hidroksilaz eksikliklerini saptamaya odaklanmıştır. KAH'ın ağır (klasik) ve daha hafif (non-klasik) formları tanımlanmıştır. Klinik tablo, enzim disfonksiyonunun derecesine bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Klasik tuz kaybettiren fenotipte enzim aktivitesi yok denecek kadar az olup, aldosteron ve kortizol sentezi etkilenmekte, basit virilizan tipte ise enzim aktivitesi %1-2 oranında minimal bulunmakta olup, aldosteron üretimi için yeterli olmaktadır. Her iki klasik formda, adrenal androjenlerin fetal dönemden itibaren aşırı üretimi nedeniyle kız bebekler kuşuklu dış genital yapı ile doğarlar. Non-klasik fenotipe sahip kızlarda ise enzim disfonksiyonu hafiftir ve dış genital yapıları doğaldır. Bu hastalar sıklıkla geç çocukluk döneminde, hiperandrojenemi bulgularıyla başvururlar ⁽³⁾.

Daha ender KAH formlarından olan 11 β -hidroksilaz eksikliğinde, hiperandrojenemi yanında hipertansiyon birlikteliği tanı için uyarıcı olmaktadır ⁽⁴⁾. Hem kız hem erkeklerde kuşuklu genital yapı oluşmasına neden olan KAH tipleri ise 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (3 β -HSD) veya 17 α -hidroksilaz (17, 20-liyaz) eksikliğidir ⁽¹⁾. Bu çalışmada, bölümümüzde takipli KAH tanılı hastaların enzim eksikliği açısından dağılımlarının belirlenmesi ve klinik özelliklerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Ocak 1998-Ocak 2018

tarihleri arasında KAH tanısı alarak izlenmiş olan 145 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesi Etik Kurul onayı alındı (No. KAEK/2018.7.01). Hastaların KAH tanısı başvuru sırasındaki tipik klinik bulgular ve hormonal değerlendirmeler ile konulmuş, gereken hastalarda ise tanı standart doz adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarı testi ile kesinleştirilmişti. KAH dışı primer adrenal yetersizlik ve sekonder adrenal yetersizlik tanılı hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Olguların başvuru yaşı, başvuru yakınması, yetiştirildiği cinsiyet, karyotip analizi sonucu, izlemde kimlik değişimi yapıp yapılmadığı, ailede akraba evliliği varlığı, puberte başlama yaşı, izlemde olası komplikasyonlar (santral puberte prekoks, hipertansiyon, testiküler adrenal rest tümör (TART) ve polikistik over sendromu varlığı) ve kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Hastalar tanı anında ve izlemde bakılan sodyum, potasyum, renin, serum 17-hidroksiprogesteron, 1,4 delta androstenedion, 11-deoksikortizol, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) sonuçlarına göre mevcut enzim eksikliği açısından sınıflandırıldı. 21-hidroksilaz eksikliği saptanan olgular ise kendi içinde klasik (tuz kaybettiren tip ve basit virilizan tip) ve non-klasik (geç başlangıçlı) alt gruplarına göre sınıflandırıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 17.0 programı ile analiz edildi. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygun Kolmogrov Simirnov (KS) kullanılmış olup, normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde parametrik yöntem, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntem uygulanmıştır. Gruplar arasındaki sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup, p<0,05 olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, p>0,05 olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 82'si kız, 63'ü erkek olmak üzere toplam 145 hasta alındı. Karyotipi 46,XX olan 82 kız hastadan 10'u (%12,2) erkek olarak değerlendirilmiş ve bu cin-

Tablo 1. KAH'lı hastaların klinik özellikleri.

	n (%)
Tüm olgular	145
Cinsiyet	
Kız (46,XX)	82 (56,6)
Erkek (46,XY)	63 (43,4)
Akraba evliliği	107 (73,8)
Başvuru yakınması	
46,XX	
Kuşkulu genital yapı	58 (70,7)
Kliitoromegali	8 (9,8)
Prematür adrenarş	7 (8,5)
Hirsutizm ve adet düzensizliği	7 (8,5)
Tuz kaybı	2 (2,4)
46,XY	
Tuz kaybı	46 (73,0)
Prematür adrenarş ve makrogenitalya	15 (23,8)
Kuşkulu genital yapı	2 (3,2)
Santral puberte prekoks	15 (10,3)
Testiküler adrenal rest tümör (TART)	9 (14,3)
Polikistik over sendromu (PKOS)	8 (9,8)

siyete yönelik kimlik çıkarılmıştı. Bu hastaların tamamında izlemde genetik cinsiyetine değişim yapılmış ve tüm hastalar genetik cinsiyeti ile uyumlu yönde yetiştirilmişti. Olguların %73,8'inde anne baba akrabalığı vardı. On üç aileden 2 kardeş, 1 aileden de 3 kardeş olgular arasında yer alıyordu. Çalışmaya dâhil edilen olguların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kız hastaların en sık başvuru nedeni kuşkulu genital yapı (%70,7) iken, erkek hastaların en sık başvuru nedeni tuz kaybıydı (%73,0). Kuşkulu genital yapı nedeniyle başvuran 2 erkek hasta izlemde 3β-HSD eksikliği tanısı almıştı. Non-klasik (geç başlangıçlı) KAH hastalarının %50'si prematür adrenarş, %50'si hirsutizm ve âdet düzensizliği nedeniyle başvurup tanı almıştı. On beş hasta santral puberte prekoks nedeniyle GnRH analogu tedavisi kullanmıştı. Erkek olguların %14,3'ünde TART, kız olguların %9,8'inde polikistik over sendromu mevcuttu. TART saptanan en küçük hasta 5,5 yaşındaydı.

Hastaların %87,6'sında KAH'ın nedeni 21-hidroksilaz eksikliğiydi. Bu hastaların %80,9'u klasik (%76,3'ü tuz kaybettiren tip, %23,7'si basit virilizan tip), %19,1'i ise non-klasik (geç başlangıçlı) tip idi. Non-klasik KAH hastalarının tamamının cinsiyeti kızdı. Tüm olguların %9'unu (13 hasta) 11β-hidroksilaz eksikliği oluşturuyordu. Bu olgulardan 7'si hipertansiyon nedeniyle

Tablo 2. Hastalarımızın enzim eksikliğine göre dağılımları ve başvuru yaşları.

	n	Medyan başvuru yaşı	Alt-üst sınır
46,XX			
21-hidroksilaz eksikliği	73		
<i>Klasik</i>			
Tuz kaybettiren tip	45	yenidoğan	1 gün - 6 ay
Basit virilizan tip	14	yenidoğan	1 gün - 4 yıl
<i>Non-klasik</i>			
Geç başlangıçlı tip	14	9,9 yıl	6,5 yıl - 16,3 yıl
11β-hidroksilaz eksikliği	6	yenidoğan	1 gün - 17 ay
3β-HSD eksikliği	2	yenidoğan	
POR eksikliği	1	yenidoğan	
46,XY			
21-hidroksilaz eksikliği	54		
Tuz kaybettiren tip	46	yenidoğan	1 hafta - 9 ay
Basit virilizan tip	8	4,3 yıl	3 yıl - 7 yıl
11β-hidroksilaz eksikliği	7	2 yıl	18 ay - 4 yıl
3β-HSD eksikliği	2	yenidoğan	

anti-hipertansif tedavi alıyordu. 3β-HSD eksikliği (%2,8) tanısı ile izlenen 4 hastanın tamamı kuşkulu genital yapı nedeniyle başvurmuş ve izlemde tüm hastalarda tuz kaybı gelişmişti. Puberte yaşına ulaşan 1 erkek hastaya mikropenis nedeniyle 3 ay testosteron tedavisi uygulanmıştı. POR eksikliği (%0,7) tanısı alan 1 hasta ise yenidoğan döneminde sendromik özellikler, ekstremitelerde kontraktür ve kuşkulu genitalya nedeniyle değerlendirilerek Antley-Bixler sendromu tanısı almış ve standart doz ACTH uyarı testi ile KAH tanısı kesinleştirilmişti. Çalışmaya dâhil edilen olguların karyotip analizlerine göre, mevcut enzim eksikliği ve başvuru yaşları Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Konjenital adrenal hiperplazi OR geçişli genetik bir hastalık grubu olup, akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir. Ülkemizde genel popülasyonda akraba evliliği oranı %21 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾. Çalışma grubumuzda, akraba evliliği oranı toplum ortalamasından oldukça yüksek saptanmıştır. Yenidoğanlarda topuk kanından 17-hidroksiprogesteron ölçümü yapılarak KAH tanısı erken dönemde konulabilmekte ve erken bebek ölümlerinin önüne geçilebilmektedir. Ülkemizde KAH taraması ilk kez 2017 yılında pilot tarama programı ile uygulanmaya başlamış ve bu çalışma ile ülkemiz-

de KAH insidansının önceki raporlara göre daha yüksek olabileceği bildirilmiştir ⁽⁶⁾.

Çalışmamıza 145 hasta dâhil edilmiş olup, bu çalışma Kandemir ve ark.'nın ⁽⁷⁾ bildirdiği 273 hastalık seriden sonra ülkemizden bildirilen en geniş ikinci KAH hasta serisidir. OR geçişli hastalıklarda cinsiyet dağılımının benzer olması beklenmektedir. Ülkemizden bildirilen önceki seride kız olgu oranları erkeklere göre belirgin fazla olarak bildirilmiş ve bu fark, erkek hastaların tanı almasında gecikme ve yetersizliğe bağlanmıştır ⁽⁷⁾. Bu durumun nedeni olarak 21-hidroksilaz eksikliğinin basit virilizan formunda ve 11β-hidroksilaz eksikliğinde erkeklerde doğumda belirgin genital anomali bulunmadığından tanı alamamaları ve 21-hidroksilaz eksikliğinin tuz kaybettiren formunda ise bazı erkeklerin tanı almadan kaybedilmesi gösterilmiştir ⁽⁷⁾. Tuz kaybına neden olan KAH tanısının kaçırılması, erken dönem neonatal morbidite ve mortalite için artmış risk ile ilişkilidir. Çalışmamızda, 46,XX kız hasta oranı %56,6 ile erkeklerden daha yüksek olmasına rağmen, önceki çalışmalara göre daha dengeli bir cinsiyet dağılımı gözlenmiştir. Bu durum, yıllar içerisinde sağlık hizmetine ulaşımın kolaylaşması, tanısız laboratuvar testlerinde gelişmeler ve hastalık ile ilişkili klinik farkındalığın artması ile erkek hastaların daha fazla oranda tanı alabilmesi ile ilişkili olabilir. Yenidoğan KAH taramasının yaygın olarak uygulandığı toplumlarda kız-erkek cinsiyet farkı ortadan kalkmaktadır ⁽⁸⁾.

Antenatal dönemde androjen maruziyetinin, 46,XX KAH hastalarında davranışlara etkisinin bilinmesine ve bu hastalarda tipik erkeksi davranış modellerinin görülebilmesine rağmen, bu hastalarda cinsiyet disforisi oldukça enderdir. Bu nedenle KAH'a bağlı 46,XX cinsiyet gelişim bozukluklarında olguların kız yönünde yetiştirilmesi önerilmektedir ⁽⁹⁾. Çalışmamızda, 46,XX olguların %12,2'si tanı aldığı erkek bebek olarak değerlendirilmiş, ancak bu hastaların tamamında genetik cinsiyete dönüşüm sağlanmıştır.

KAH'ın en sık nedeni 21-hidroksilaz eksikliği olup, 11β-hidroksilaz, 3β-HSD, 17α-hidroksilaz (17,20-liyaz), steroidogenik akut regülatuar protein (StAR),

P450 kolesterol yan zincirini kıran enzim (SCC) ve P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliği daha ender nedenler arasında yer alır ⁽¹⁾. Literatürde, KAH olgularının %95'ten fazlasının 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı olduğu bildirilmiştir ⁽²⁾. Ülkemizde ise Kandemir ve ark.'nın ⁽⁷⁾ çalışmasında, 21-hidroksilaz eksikliği, olguların %85,7'sini oluşturmaktadır olup, çalışmamızda bulunan sonuçlar ülkemiz verisiyle benzer (%85,7 vs %87,6), ancak genel literatüre göre daha düşük oranda saptanmıştır. Ağır enzim eksikliği saptanan (klasik tip) olguların ise %76,3'ünün tuz kaybettiren form olduğu saptanmış olup, literatür ile uyumludur ⁽¹⁰⁾. Hafif enzim eksikliği bulunan non-klasik tip KAH, değişken derecelerde postnatal androjen fazlalığı ile ilişkili olabileceği gibi bazen de bulgu vermeyebilir ⁽¹¹⁾. Bu olgularda, kortizol sentezi hafif düzeyde etkilendiği için genellikle adrenal krize yol açmaz ve bu nedenlerle hastalar tanı alamayabilir. Haplotip çalışmalarına dayanarak, KAH'ın non-klasik formlarının genel beyaz populasyonda 1:500 - 1:1.000'lik bir prevalansa sahip olduğu, ancak yüksek akraba evlilikleri olan popülasyonlarda 1:50'den 1:100'e kadar sıklıkta bulunduğu düşünülmektedir ⁽¹²⁾. Çalışmamızda, non-klasik KAH hastalarının düşük oranda saptanması, akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumumuzda tanı almayan çok sayıda hasta olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, adrenal steroidler zayıf androjen olduğundan erkeklerde, özellikle de ergenlik sonrasında tanınabilir bulgulara yol açmaz. Sonuç olarak, non-klasik KAH hastası kızlar erken ergenlik, kıllanma artışı veya âdet düzensizliği bulgularıyla başvurabilirken erkeklerde belirgin bulgu olmadığından tanı gözden kaçabilir. Bu nedenle literatürde non-klasik KAH tanılı erkeklerin sayısı önemli ölçüde düşüktür ^(13,14). Hastalığın OR geçiş göstermesi nedeniyle beklenen eşit cinsiyet dağılımına rağmen, çalışmamızda tüm non-klasik hastalarımızın kız cinsiyetli olması bu duruma bağlanabilir.

11β-hidroksilaz eksikliği KAH'ın en sık ikinci nedeni olup, tüm olguların %5-8'ini oluşturmaktadır ^(15,16). Ülkemizde yapılan iki çalışmada, bu oran %13,5 ve %16,0 olarak bildirilmiş olup, çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur ^(7,17). 11β-hidroksilaz eksikliği

ğinde kanda yüksek düzeylerde biriken 11-deoksikortizon ve metabolitleri, hastaların yaklaşık 2/3'sinde hacim yüküne ve sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan hipertansiyona neden olmaktadır^(16,17). Çalışmamızdaki olguların da yaklaşık yarısı anti-hipertansif tedavi almaktaydı.

Adrenal steroidogenez basamaklarında ortaya çıkan ve KAH'a yol açan enzim eksiklikleri, ilgili enzimi kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. En sık KAH nedeni olan 21-hidroksilaz eksikliğinden CYP21A2 gen mutasyonları sorumludur. Ülkemizden 56 hastalık bir seride en sık rastlanan CYP21A2 gen mutasyonları bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Son yıllarda genetik analiz olanaklarının artması ve ender KAH formları için de genetik analizlerin mümkün olabilmesi ile bu hastalara kesin tanı konulabilmekte ve genetik danışma verilmesi olası olabilmektedir. Çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı hastaların büyük çoğunluğunun genetik tanısının olmamasıdır.

Sonuç olarak, merkezimizde KAH hastalarında gözlenen enzim eksikliklerinin dağılımı literatür ile uyumlu bulunmuştur. İzlem sırasında hipertansiyon gelişimi 11 β -hidroksilaz eksikliği açısından uyarıcı olmaktadır. 21-hidroksilaz eksikliği açısından mutasyon saptanmayan, hipertansiyon ve sendromik görünüm benzeri klinik özellikleri bulunan ve hormonal açıdan ipucu olan hastalar nadir KAH formları açısından değerlendirilmelidir.

Etik Kurul Onayı: S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (No. KAEK/2018.7.01)

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif yapıldığından hasta onamı alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: S.B.U. Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Ethics Committee (No: KAEK / 2018.7.01)

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: No patient consent was obtained because the study was performed retrospectively.

KAYNAKLAR

1. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2017;390:2194-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31431-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31431-9)
2. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4133-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2631>
3. Falhammar H, Wedell A, Nordenstrom A. Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2015;50:306-14. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0731-6>
4. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev.* 1994; 15:421-38. <https://doi.org/10.1210/er.15.4.421>
5. Tuncbilek E, Koc I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet.* 1994;58:321-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1994.tb00729.x>
6. Guran T, Tezel B, Gurbuz F, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Turkey: A pilot study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.0117>
7. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr.* 1997;86:22-5. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08824.x>
8. Gidlof S, Falhammar H, Thilen A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:35-42. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70007-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70007-X)
9. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:1207-24. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0482-0>
10. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21:245-91. <https://doi.org/10.1210/er.21.3.245>
11. Kohn B, Levine LS, Pollack MS, et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:817-27. <https://doi.org/10.1210/jcem-55-5-817>
12. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency:

- an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018.
<https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
13. Nandagopal R, Sinaii N, Avila NA, et al. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassic congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:977-84.
<https://doi.org/10.1530/EJE-11-0019>
 14. Savas-Erdeve S, Cetinkaya S, Abali ZY, et al. Clinical, biochemical and genetic features with nonclassical 21-hydroxylase deficiency and final height. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:759-66.
<https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0088>
 15. Nimkarn S, New MI. Steroid 11beta- hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:96-9.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.01.002>
 16. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2017;55:19-36.
<https://doi.org/10.1007/s12020-016-1189-x>
 17. Bas F, Toksoy G, Ergun-Longmire B, et al. Prevalence, clinical characteristics and long-term outcomes of classical 11 beta-hydroxylase deficiency (11BOHD) in Turkish population and novel mutations in CYP11B1 gene. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;181:88-97.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.001>
 18. Bas F, Kayserili H, Darendeliler F, et al. CYP21A2 gene mutations in congenital adrenal hyperplasia: genotype-phenotype correlation in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1:116-28.
<https://doi.org/10.4008/jcrpe.v1i3.49>