



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**21 HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİNE BAĞLI
KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ
ÇOCUK VE ADOLESANLARDA;
İNFLAMMATUAR SİTOKİNLER VE MİDKİNİN
METABOLİK SENDROM PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ
ROLÜ**

Semra ÇETİNKAYA

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuray YAZIHAN**

ANKARA

2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

21 HİDROKSİLİZ ENZİM EKSİKLİĞİNE BAĞLI
KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ
ÇOCUK VE ADOLESANLARDA;
İNFLAMATUAR SİTOKİNLER VE MİDKİNİN
METABOLİK SENDROM PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ
ROLÜ

Semra ÇETİNKAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuray YAZIHAN

Bu araştırma Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından 2019/12
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2022

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “21 Hidroksilaz Enzim Eksikliğine Bağlı Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazili Çocuk ve Adolesanlarda; İnflamatuvar Sitokinler ve Midkinin Metabolik Sendrom Patofizyolojisindeki Rolü” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Semra ÇETİNKAYA

Tarih: 03.08.2022

İmza:

Kabul ve Onay

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları/Fizyopatoloji Ana Bilim Dalı'nda Semra ÇETİNKAYA tarafından hazırlanan “21 Hidroksilaz Enzim Eksikliğine Bağlı Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazili Çocuk ve Adolesanlarda; İnflamatuvar Sitokinler ve MidkininMetabolik Sendrom Patofizyolojisindeki Rolü” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

Üniversitesi

Raportör

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

Üniversitesi

Üye

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

Üniversitesi

Üye

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Adrenal Bez	1
1.1.1. Embriyolojik Gelişimi, Anatomisi, Histolojisi, Fizyolojisi, İşlevi	1
1.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi	4
1.2.1. 21-OH Enzim Eksikliğine Bağlı Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi	4
1.2.2. 21-OH Eksikliği Laboratuvar Tanısı	8
1.2.3. 21-OH Eksikliğinde Prenatal Tanı ve Tedavi	12
1.2.5. Tedavi İzlemi	15
1.2.7. Düzeltici Ameliyatlar	18
1.2.8. Psikolojik Tedavi	19
1.2.9. Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgularında İzlemde Gelişebilecek Ek Morbiditeler	19
1.3. Yüksek Duyarlıklılı C Reaktif Protein	36
1.4. Midkin	37
2. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3. BULGULAR	48
3.1. Klasik KAH Grubunun Karakteristik Özellikleri	48
3.2. Olgularda Sağlıklı Kontrollerle İnflamatuvar Sitokinlerin ve Midkin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	53
3.3. Olguların KAH Tipine Göre Değerlendirilmesi	54
3.4. Olguların Puberte Durumuna Göre Değerlendirilmesi	54
3.5. Olguların Metabolik Kontrol Durumuna Göre Değerlendirilmesi	55
3.6. Olguların Hiperandrojenizm Varlığına Göre Değerlendirilmesi	55
3.7. Olguların İnsülin Direnci Varlığına Göre Değerlendirilmesi	55
3.8. Olguların Hipertansiyon Varlığına Göre Değerlendirilmesi	56
3.9. Olguların Dislipidemi Varlığına Göre Değerlendirilmesi	57
3.10. Olguların Metabolik Sendrom Varlığına Göre Değerlendirilmesi:	57
3.11. Olguların İnflamasyon Durumuna Göre Değerlendirilmesi	59
3.12. İnflamatuvar Sitokinler ve Midkinin Diğer Parametreler ile Korelasyon Durumları:	59
3.13. Midkin Üzerine Etkili Faktörlerin Çoklu Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	68
4. TARTIŞMA	69
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	87

5.1. Sonuç	87
5.2. Öneriler	91
ÖZET	94
SUMMARY	96
KAYNAKLAR	98
EKLER	120
Ek-1. Etik Kurul Onay Belgesi	120
Ek-2. Hasta Veri Formu	123
ÖZGEÇMİŞ	124



ÖNSÖZ

İç Hastalıkları/Fizyopatoloji Doktora programı sürecimi tamamlamak üzere olduğum Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları/Fizyopatoloji Bilim Dalı'nda öğrencisi olmaktan onur duyduğum, mesleğinin duayeni olan, destekleri ile yolumu açan ve aydınlatan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Doktora sürecimde, desteğini esirgemeyen, bilgisi, akademik çalışmaları, samimiyeti, hekimlik duruşu, derin öngörüsü ve vizyonu ile öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Nuray Yazıhan'a,

Doktora sürecimde desteklerini esirgemeyen, bilgisi, akademik çalışmaları, samimiyeti, hekimlik duruşu, derin öngörüsü ve vizyonu ile öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof Dr Güzin Özelçi Kavas, Prof Dr İbrahim Ethem Akçıl ve Dr Pelin Arıbal Ayrıl'a,

Tezim süresince desteklerini esirgemeyen Dr Burcu Kesikli'ye,

Tezim süresince desteklerini esirgemeyen tez izleme komitesi üyesi Doç. Dr. Salih Taşkın'a,

Tüm fizyopatoloji personeline, öğrencilerine,

Tezimi destekleyen Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yönetim Kurulu'na, derneğin Proje Yürütme Kurulu Üyelerine ve dernek personeline,

Bugünlere gelmemde üzerimde emeği olan tüm saygıdeğer hocalarıma, ebeveynlerime, aileme ve tüm arkadaşlarıma,

Bize eğitim alma ve özgür yaşama ve sayısız pek çok imkanı sunan başta Gazi Mustafa Kemal Atatürk olmak üzere tüm atalarımıza ve tüm şehitlerimize,

Sonsuz şükran ve minnetlerimi sunarım...

Saygılarımla...

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,4ΔAS	1,4Δandrostenedion
11β-OH	11β-hidroksilaz
17-OHP	17-hidroksiprogesteron
17β-HSD	17β hidroksisteroiddehidrojenaz
18-OH	18-hidroksilaz
21-OH	21-hidroksilaz
3β-HSD	3β-hidroksi steroid dehidrogenaz
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim ‘Angiotensine converting enzyme’
ACTH	Adrenokortikotropik hormon ‘Adrenocorticotropic hormone’
ALK	Anaplastik lenfoma kinaz
ANGPTL4	Anjiyopoetin benzeri 4 ‘Angiopoietin-like 4’
CD	Küme farklılaşması ‘Cluster of differentiation’,
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon ‘Corticotropin releasing hormone’
CRP	C reaktif protein
DAP IV	Dipeptidil aminopeptidaz ‘Dipeptidyl aminopeptidase IV’
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGIR	Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu ‘European Group for the Study of Insulin Resistance’
FGF	Fibroblast büyüme faktörü ‘Fibroblast growth factor’
GLUT 4	Glukoz taşıyıcı tip 4
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon ‘Gonadotropin releasing hormone’
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein ‘High density lipoprotein’
HGF	Hepatosit büyüme faktörü ‘Hepatocyte growth factor’
HIF	Hipoksi indüklenebilir faktör ‘Hypoxia inducible factor’
HLA	İnsan lökosit antijeni ‘Human leukocyte antigen’
ICAM 1	Hücreler arası adezyon molekülü ‘Intercellular adhesion molecule1’
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu ‘International Federation of Diabetes’

IFN γ	İnterferon gama ‘Interferon gama’
IGF1	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ‘Insulin like growth factor 1’
IL	İnterlökin ‘Interleukin’
IRS 1	İnsulin reseptör substrat 1
İnos	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz ‘Inducible nitric oxide synthase’
İV	İntravenöz
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein ‘Low density lipoprotein’
LRP	LDL-reseptör-ilişkili protein
MCP-1	Monosit kemotaktik protein 1 ‘Monocyte chemotactic protein 1’
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi ‘Major Histocompatibility Complex’
MIF	Makrofaj migrasyon inhibe edici faktöre ‘Macrophage migration inhibitory factor’
NCEP-ATP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli ‘National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel’
NEGF2	Nörin büyüme başlatan faktör 2 ‘Neurite growth-promoting factor 2’
NGF	Sinir büyüme faktörü ‘Nerve growth factor’
NOS	Nitrik oksit sentaz
NOX1	NADH/NADPH oksidaz 1
RBP4	Retinol bağlayıcı protein 4 (‘Retinol binding protein 4’)
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör 1 ‘Plasminogen activator inhibitor 1’
PTP	Protein tirozin fosfataz ‘Protein tyrosine phosphatase’
RBP4	Retinol bağlayıcı protein 4 ‘Retinol binding protein 4’
StAR	Steroidojenik akut reglatuar ‘Steroidogenic Acute Regulatory’
STAT4	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör 4 ‘Signal transducer and activator of transcription 4’
TGF β	Transforme edici büyüme faktörü beta ‘Transforming growth factor beta’
Th1	Tip 1 T helper ‘Type 1 T helper’
Th2	Tip 2 T helper ‘Type 2 T helper’
TLR	Toll benzeri reseptör ‘Toll like receptor’

TNF α	Tümör nekroze edici faktör alfa ‘Tumor necrosis factor alpha
Treg	T regülatuvar
UCP 1	Ayırma proteini 1 ‘Uncoupling protein 1’
VCAM 1	Vasküler hücre adezyon molekülü ‘Vascular cell adhesion molecule 1’
VEGF	Vasküler endoteliyal büyüme faktörü ‘Vascular endothelial growth factor’
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein ‘Very low density lipoprotein’



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Hipotalamu-hipofiz-kortizol geri bildirimi.	3
Şekil 1.2. Mutasyonlara göre fentotip&genotip ilişkisi	11
Şekil 1.3. Midkin proteininin şematik yapısı	38
Şekil 1.4. Midkin reseptörleri ve biyolojik etkileri	39
Şekil 3.1. Midkin düzeyleri ile yaş arasındaki korelayon grafiği	60
Şekil 3.2. (A) Midkin düzeyleri, IL-1 β düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin düzeyleri, IL-1 β düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin düzeyleri, IL-1 β düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda)	61
Şekil 3.3. (A)Midkin ve IL-10 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B)Midkin ve IL-10 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C)Midkin ve IL-10 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda)	62
Şekil 3.4. (A) Midkin ve IL-17 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve IL-17 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), Midkin ve IL-17 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda)	63
Şekil 3.5. (A) Midkin ve IL-4 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve IL-4 düzeyleri korelasyon grafiği KAH olgularında), (C) Midkin ve IL-4 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda)	64
Şekil 3.6. (A) Midkin ve IL-22 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve IL-22 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin ve IL-22 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda)	65
Şekil 3.7. (A) Midkin ve IL-2 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve IL-2 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin ve IL-2 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda)	66
Şekil 3.8. (A) Midkin ve TNF α düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve TNF α düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin ve TNF α düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda)	67

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Adrenal steroidogenez basamakları.	3
Çizelge 1.2. 21-OH eksikliğinin klinik formlarının özellikleri.	11
Çizelge 1.3. DSÖ, IDF ve NCEP-ATP III kriterlerinin çocukluk yaş grubuna uyarlanmış kriterleri.	26
Çizelge 1.4. Yağ dokudan salınan seçilmiş maddeler ve başlıca fizyolojik işlevleri (Janochova ve ark; 2019).	29
Çizelge 1.5. Normal kilolu ve obez bireylerde; salgılanan sitokinler ve immün özelliklerin karşılaştırmalı sunumu (Janochova ve ark.; 2019).	30
Çizelge 1.6. Midkinin VEGF ve NOS üzerinden etkilerinden bir kısmı (Cai ve ark.; 2020) (Weckbach ve ark.; 2018).	43
Çizelge 3.1. Olguların genel ve cinsiyete göre; karakteristik özellikleri, klinik, antropometrik özellikleri ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.	48
Çizelge 3.2. Olguların çalışma anında alınan glukoz metabolizması, metabolik kontrol durumlarının değerlendirildiği hormonal tetkikleri, lipid profili değerleri ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.	49
Çizelge 3.3. OGTT sonuçları ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.	51
Çizelge 3.4. Olgularda yüksek duyarlılıklı CRP, inflamatuvar sitokinler ve midkin düzeyleri ve cinsiyete göre değerlendirilmesi	53
Çizelge 3.5. Klasik KAH olgularında sağlıklı kontrollerle inflamatuvar sitokinlerin ve midkin düzeylerinin değerlendirilmesi.	54
Çizelge 3.6. İnsülin direnci varlığına göre olguların değerlendirilmesinde istatistiksel olarak fark saptanan parametreler ve anlamlılık durumları.	56
Çizelge 3.7. Metabolik sendrom varlığına göre KAH olgularının değerlendirilmesinde istatistiksel olarak fark saptanan parametreler ve anlamlılık durumları.	58
Çizelge 3.8. İnflamasyon durumuna göre değerlendirmede istatistiksel olarak fark saptanan parametreler ve anlamlılık durumları.	59

1. GİRİŞ

1.1. Adrenal Bez

1.1.1. Embriyolojik Gelişimi, Anatomisi, Histolojisi, Fizyolojisi, İşlevi

Adrenal bezler; böbreklerin üstünde fasiya gerota içinde, retroperitoneal olarak yerleşmişlerdir. İç kısımlarında nöroektodermal medulla bölümü, dış kısımlarında mezodermal korteks bölümü bulunur (Mesiano ve ark., 1997).

Adrenal bezlerin korteksi; üçüncü, dördüncü gebelik haftalarında ürogenital katlantı komşuluğundaki çöломik kavitenin çöломik epitelinden, gonadların komşuluğunda gelişmeye başlar. Beşinci, altıncı gebelik haftalarından sonra adrenal ve gonadal hücrelerin farklılaşması olur ve gonadlar kendi bölgelerine göçederlerken, adrenal bezler de böbreküstü bölgesine göç ederler. Gestasyonel altıncı ve sekizinci haftalar arasında; adrenal bezlerin korteksinin iç kısmında fetal tabaka, dış kısmında ise kalıcı korteksi oluşturan erişkin tabaka farklılaşır (Langlois ve ark., 2002; Mesiano ve ark., 1997).

Doğumda adrenal bezler; böbreklerin üçte biri kadardır ve 7-9 gram ağırlıktadırlar. Doğumda adrenal korteksin %80'i fetal tabakadan oluşmaktadır. Fetal tabaka bebek büyüdükçe yarı yarıya küçülmekte, adrenal medulla boyutları ise göreceli olarak artmaktadır. 7-8 yaş sonrası adrenal bezlerin büyümesi yavaşlamakta, pubertede büyümesi hızlanmakta, puberte sonrasında da erişkin boyutuna ulaşmaktadırlar (Mesiano ve ark., 1997).

Adrenal bezler erişkin dönemde 2-3 cm eninde, 1 cm kalınlığında olup; aortdan, inferior frenik arterlerden, renal arterlerden, interkostal arterlerden, nadiren de sol ovarian/sol internal spermatik arterlerden kanlanırlar. Venöz akımları; sağdavena cava inferiora, solda renal vene olmaktadır (Auchus ve ark., 2001).

Adrenal korteks adrenal bezlerin %80-90 kadarını oluşturmaktadır ve üç tabakadan oluşmaktadır.

- Zona glomeruloza: En dış tabakadır. Korteksin %15'i kadardır. Mineralokortikoid sentezinden sorumludur.
- Zona fasikülata: Korteksin orta tabakası olup, korteksin en geniş bölümüdür (korteksin %75'i). Glukokortikoid sentezinden sorumludur.
- Zona retikularis: En iç tabaka olup, adrenal androjenlerin sentezlendiği tabakadır.

Adrenal medulla; nöoendokrin kromafin hücrelerden, glial hücrelerden, bağ doku elemanlarından ve vasküler yapılardan oluşur. Sempatik sinirlerle bağlantıdadır ve epinefrin ve norepinefrin hormonlarının salgılanmasından sorumludur (Mesiano ve ark, 1997).

Adrenal kortekste kolesterolden başlayan adrenal steroidogenez sentez basamakları gerçekleşmektedir. Adrenal steroidogenezin ilk basamağında; kolesterol Steroidojenik Akut Regulator (‘Steroidogenic Acute Regulatory’; StAR) proteini ile sitozolden iç mitokondri membranına taşınır ve bu basamak steroid sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaktır. StAR geninin transkripsiyonu; steroidogenezde hormon sentez hızının temel belirleyicisidir (New ve ark., 1981).

Kolesterol, 20-22 desmolaz (P450 SCC) enzimi ile pregnenolona dönüşür ki pregnenolon, steroid hormonların sentezindeki ortak moleküldür. Pregnenolon zona glomerulozada; 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz (3 β -HSD), 21-hidroksilaz (21-OH), 11 β -hidroksilaz (11 β -OH), 18-hidroksilaz (18-OH) ve 18-oksidad enzim basamakları ile son ürün olan aldosteronun sentez yolağına girerken; 17 α -hidroksilaz, 3- β -HSD, 21-OH ve 11 β -OH enzim basamakları ile zona fasikulatada; son ürün olan kortizolün sentez yolağına girmektedir. Pregnenolon zona retikulariste; 17 α -hidroksilaz enzimi ile 17-hidroksipregnenolona, 17-hidroksipregnenolon da 17,20-liyaz enzimi ile dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşmekte, DHEA ise 3 β -HSD enzimi ile androstenediona, androstenedion ise 17 β -hidroksisteroiddehidrogenaz (17 β -HSD)

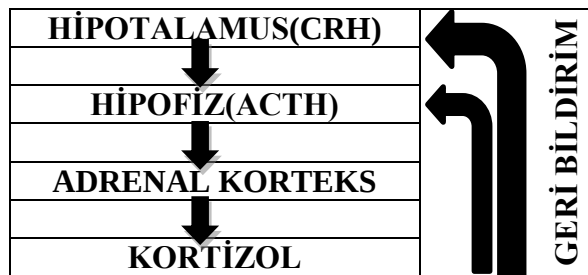
enzimi ile testosterona dönüşmektedir (Clayton ve ark., 2022). Adrenal kortekste steroidogenez basamakları Çizelge 1.1’de sunulmuştur (Çizelge1.1).

Çizelge 1.1. Adrenal steroidogenez basamakları.

MİNEROLOKORTİKÖİD		GLUKOKORTİKÖİD		SEKS STEROİDLERİ
Kolesterol				
<i>*20-22 desmolaz</i>				
Pregnenolon	<i>*17α-hidroksilaz</i>	17 hidroksipregnenolon	<i>*17-20 liyaz</i>	Dehidroepiandrosteron
<i>*3β-HSD</i>		<i>*3β-HSD</i>		<i>*3β-HSD</i>
Progesteron	<i>*17α-hidroksilaz</i>	17-OHP	<i>*17-20 liyaz</i>	Δ Androstenedion
<i>*21-OH</i>		<i>*21-OH</i>		<i>*17β-HSD</i>
Deoksikortikosteron		11 deoksikortizol		TESTOSTERON
<i>*11β-OH</i>		<i>*11β-OH</i>		
Kortikosteron		KORTİZOL		
<i>*18-OH</i>				
18 hidroksi kortikosteron				
<i>*18 oksidaz</i>				
ALDOSTERON				

Enzimler, ‘’ işareti ile işaretlenmiş ve italik olarak yazılmıştır. [3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz (3 β -HSD), 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), 21-hidroksilaz (21-OH), 11 β -hidroksilaz (11 β -OH), 18-hidroksilaz (18-OH), dehidroepiandrosteron (DHEA), 17 β -hidroksisteroiddehidrogenaz (17 β -HSD) (Clayton ve ark., 2022).

Hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (‘corticotropin releasing hormone’; CRH)’nın pulsatil salınımı, ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (‘adrenocorticotrophic hormone’; ACTH) salınımını uyarır. ACTH ise adrenal bezde adrenal steroidogenezi ve kortizolün diurnal salınımını uyarır. ACTH ve kortizol sabah erken saatlerinde en yüksek, gece saatlerinde ise en düşük seviyelerindedir. CRH-ACTH-kortizol arasında hormonal geri bildirim bulunur. Kortizol düzeyi düştüğünde CRH ve ACTH uyarılır ve kortizol sentezi artırılır, kortizol düzeyi arttığında ise CRH ve ACTH baskılanır (Şekil 1.1) (New ve ark., 2007).



Şekil 1.1. Hipotalamus-hipofiz-kortizol geri bildirimi.

ACTH'nın aldosteron sentezi üzerinde etkisi ise kısa sürelidir. Aldosteron sentezi temelde anjiotensin-II ve potasyum düzeyi ile kontrol edilir. ACTH'nın adrenal seks steroidleri salınımı üzerindeki etkisinin ise, kortizolden farklı bir mekanizma ile olduğu öngörülmektedir (adrenal androjen uyarıcı hormon) (Riepe ve ark., 2007).

1.2.Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH); adrenal steroidogenez basamaklarındaki enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyon sonucu gelişen otozomal resesif hastalıktır. Enzimin tipine, eksiklik derecesine göre, değişik klinik belirti ve bulgular görülmektedir. En sık görülen KAH tipi, %95 sıklık ile 21-OH enziminin eksikliği ile giden tipidir. <%5 sıklıkta 11 β -OH eksikliğine bağlı KAH, ondan da daha az oranda 3 β -HSD eksikliğine bağlı KAH görülmektedir. 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği, konjenital lipoid adrenal hiperplazi (StAR defekti), P450 oksidoredüktaz defekti ve aldosteron sentaz eksikliği gibi diğer KAH formları ise son derece nadirdirler (Merke ve ark., 2005).

1.2.1. 21-OH Enzim Eksikliğine Bağlı Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi

21-OH enzimini kodlayan, 6p21.3 kromozal lokasyonda mutasyon söz konusudur. Mutasyon nedeniyle 21-OH enzim aktivitesi yetersiz düzeylerde olmaktadır. Adrenal steroidogenez basamakları 21-OH enzimi düzeyinden etkilenir. Enzim eksikliğinin derecesine göre klasik (21-OH enzim aktivitesi %0-5 kadar) ve non-klasik (21-OH enzim aktivitesi %20-60 kadar) olmak üzere iki klinik tipte sınıflandırılmıştır (Speiser ve ark., 2018).

21-OH enzimini kodlayan aktif gen (CYP21A2) ve psödogen (CYP21A2P) bulunmaktadır. Mutasyonların >%90 kadarı hem aktif genin, hem de psödogenin hatalı eşleşmeleri sonucu, psödogende bulunan mutasyonların aktif gene aktarılması

sonucu oluşurlar. %10 mutasyon ise ‘de novo’ mutasyondur. 21-OH enzimini kodlayan genin (CYP21A2) bulunduğu 6p21.3 kromozom bölgesi üzerinde, major histokompatibilite kompleksi (‘Major Histocompatibility Complex’; MHC) III. bölgesi de yer almaktadır ki, bu hastalığın farklı insan lökosit antijen (‘human leukocyte antigen’; HLA) tipleri ile olan ilgisini açıklamaktadır (Merke, D. P. and S. R. Bornstein 2005). KAH’de iki alleldeki mutasyondan daha hafif olanı fenotipin belirleyicisidir. Enzimatik işlevde ağır kayba neden olan mutasyonlar her iki allelde bulunduğu; klasik KAH kliniği görülür. Her iki allelde hafif mutasyon olması veya bir allelde ağır enzim işlev kaybı ile birlikte diğer allelde hafif işlev kaybına neden olan mutasyon olması (birleşik heterozigot) durumlarında; non-klasik KAH kliniği görülür. Klinik bulguların ağırlığını otozomal resesif kalıtım nedeniyle, daha az etkilenen gen (yani geride kalan 21-OH aktivitesi) belirlemektedir. Genotip&fenotipilişkisi ağır formlarda daha güçlü iken, hafif formlarda zayıf olarak bulunmuştur. Oluşan mutasyonların tipi, enzim aktivitesinin derecesi üzerine etki etmekte ve sonuç olarak farklı klinik prezentasyonlar gelişmektedir. Enzim aktivitesine göre CYP21A2 genindeki mutasyonlar ve klinik prezentasyonlar, üç grupta değerlendirilmektedirler: Grup A’da (Geniş delesyonlar, intron 2 mutasyonları) (Tuz kaybettiren form): Enzim aktivitesi hiç yoktur. Grup B’de(Nokta mutasyonları)(Basit virilizan form): Enzim aktivitesi %1-5 kadardır. Grup C’de (Non-klasik form) (çoğunlukla birleşik heterozigot mutasyonlar): Enzim aktivitesi %20-60 kadardır (Krone ve ark.,2000).

Klasik 21-OH eksikliği insidansı 1/10000-1/15000 canlı doğum iken, taşıyıcılık sıklığı 1/60 bulunmuştur, ancak bu oranlar ülkeler ve etnik gruplar arasında değişkenlik gösterebilmektedirler. 21-OH eksikliğinin klasik formunun %75 kadarı klasik tuz kaybı ile giden tip, %25 kadarı ise basit virilizan tiptir. Non-klasik KAHsıklığı ise; %1-3 olarak bildirilmiştir (New ve ark., 2012).

KAH’de klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları; enzim eksikliği sonucu üretilmeyen son ürünlerin eksikliğine, enzimatik kusurun üzerinde biriken öncü hormonların sağlam adrenal steroidogenez basamağına kayması sonucu aşırı düzeyde üretilen hormonlara, enzimatik kusurun üzerinde biriken öncü hormonların

etkilerine, negatif geri bildirim etkilenmesi sonucu artan ACTH'nın oluşturduğu hiperpigmentasyona ve adrenal bez hiperplazisine bağlıdır. 21-OH eksikliğinde, mineralokortikoid ve glukokortikoid sentezleri değişik düzeylerde etkilenir (New ve ark., 2012).

Tuz kaybettiren formda; mineralokortikoid ve glukokortikoidler hiç üretilemez. Glukokortikoid ve mineralokortikoid eksiklik bulguları gelişir (Glukokortikoid eksikliğine bağlı hipoglisemi, mineralokortikoid eksikliğine bağlı tuz kaybı krizi bulguları: Emmeme, hipotonisite, jitterness, nöbet geçirme, hipotansiyon, dehidratasyon, kardiyovasküler kollaps gibi sepsisi taklit eden bulgular, laboratuvar olarak; hipoglisemi, hiponatremi, hiperpotasemi, plazma renin aktivitesi artışı, idrarda tuz kaybı, metabolik asidoz). 21-OH enziminin üzerinde kalan hormonların düzeyi aşırı artar. Bu hormonlardan 17-OHP düzeyi ölçümü klinikte tanısal test olarak kullanılır. 21-OH enzimi üzerinde kalan öncü hormonlar sağlam olan seks steroidi basamağına kayarlar ve aşırı testosteron üretimi gerçekleşir. Testosteron ise virilizasyon bulgularına neden olur (Testosteron artışı intrauterin başladığı için dışı fetusta dış genital yapıların virilizasyonu ile birlikte cinsiyet gelişim bozukluğu gelişir. Erkek fetusta ise cinsiyet gelişim bozukluğuna neden olmaz, ancak bazı vakalarda hafif penil büyüme, skrotal hiperpigmentasyon görülebilmektedir). Glukokortikoidler üretilemediği için, geri bildirim gerçekleşmez ve ACTH düzeyleri yükselir. Hiperpigmentasyon ve adrenal hiperplazi gelişir (Merke ve ark., 2005).

Basit virilizan formda; mineralokortikoid ve glukokortikoidlerin üretimi %1-5 kadardır. Bu düzeyde mineralokortikoid aktivitesi tuz kaybına neden olmaz ve tuz kaybı klinik bulguları gözlenmez. Bu durum nedeniyle basit virilizan forma 'kompanse form' da denilmektedir. Bu formda, enzim aktivitesinin derecesinin ağırlığına göre; enfeksiyon ve cerrahi gibi stres dönemlerinde aşık hale gelen adrenal kriz ve tuz kaybı krizi görülebilir, yani geçici mineralokortikoid ihtiyacı gelişebilir. Diğer zamanlarda bu olgularda yine enzim eksikliğinin derecesine göre; 'gizli tuz kaybı' olarak tanımlanan, normal zamanlarda klinik bulgu vermeyen idrar ile yüksek tuz atılımı görülebilmektedir. Gizli tuz kaybında serum sodyum ve potasyum değerleri normaldir, ancak plazma renin aktivitesi artmıştır. Bu olgularda

2-4 yaşlarda pubik kıllanma, akne, kliteromegali gibi erken virilizasyon belirti ve bulguları gelişebilmektedir. Olgularda glukokortikoid eksikliği klinik bulguları mevcuttur (Riepe ve ark., 2007).

Klasik KAH'de adrenal medulla işlevinin de bozulduğu (medulladan epinefrin ve metanefrin salınımında azalma olduğu), bu durumun kortizol sekresyonunun yetersizliğine bağlı olduğu bildirilmiştir (Charmandari ve ark., 2006; New, 2004; Riepe ve ark., 2007).

Prenatal dönemdeki androjen fazlalığının, dış genital sistemde virilizasyon yaptığı gibi, santral sinir sisteminde de virilizasyon yaparak kız hastaların davranışlarında maskulanizasyona yol açtığı düşünülmektedir. Postnatal hayatta kız çocuklarının daha erkeksi tavırlar sergiledikleri, oyuncak bebeklerle oynamak yerine daha çok kamyonlarla oynamayı tercih ettikleri gösterilmiştir. Ancak bu durum ileriki dönemde cinsiyet tercihinin değişimine neden olmamaktadır (Mathews ve ark., 2009).

Tedavi edilmeyen vakalarda; aşırı artmış adrenal androjen maruziyeti nedeni ile ilerleyen penil veya klitoral büyüme, erken çocukluk döneminde uzun boy ve ileri kemik yaşı, ileri kemik yaşına bağlı boy potansiyelinin olumsuz etkilenmesi, epifizlerin erken kapanmasına bağlı final boyun kısa kalması, fasiyal-aksiller-pubik kıllanma artışı, akne ve seste kalınlaşma görülebilmektedir (Merke ve ark., 2005; Riepe ve ark. 2007).

Non-klasik (geç başlangıçlı) formda; glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği yoktur. Nadiren ciddi adrenal yetmezlik bulguları oluşturmayacak düzeyde az miktarda glukokortikoid eksikliği mevcut olabilir. 21-OH enzim aktivitesi; %20-60 kadar olduğundan, klinik bulgular daha geç yaşta aşikar hale gelen testosteron artışına bağlı gelişir. Kızlarda; geç çocukluk döneminde ve erken adolesan dönemde androjen artışına bağlı; akne, aksiller ve pubik kıllanma, hızlı boy uzaması, kemik yaşı ilerlemesi, kliteromegali, hirsutizm, adet düzensizliği, erkek tipi temporal saç dökülmesi, primer veya sekonder amenore, infertilite görülebilirken, erişkin

kadınlarda; hirsutizm, adet düzensizliği, erkek tipi saç dökülmesi, amenore, infertilite görülebilir. Erkek çocuk ve adolesanlarda ise; akne, hızlı boy uzaması, kemik yaşı ilerlemesi, pubik kıllanmada artış, makropenis, erken sakal gelişimi görülebilmektedir (Riepe ve ark., 2007).

Olguların bir kısmı, belirgin klinik bulgu olmaksızın, laboratuvar ve genetik olarak aile taraması yapıldığında (ailede hasta birey nedeniyle) tanı alabilmektedir. İnsidental adrenal ve gonadal kitleler araştırılırken tanı alan olgular da nadir de olsa görülmektedir (Ambroziak ve ark., 2010).

Heterozigot taşıyıcı bireylerde; hafif düzeylerde artmış 17-OHP düzeyleri görülür, çok çok az miktarda enzim aktivite düşüklüğü söz konusu olabilir. Hasta bireylerin ebeveynlerinde görülen durumdur (otozomal resesif geçiş nedeniyle hasta bireyin anne ve babası heterozigot taşıyıcı olmak zorundadır) (Merke ve ark., 2020)..

1.2.2. 21-OH Eksikliği Laboratuvar Tanısı

21-OH eksikliğinden şüphelenilen olgularda; artan öncü hormonlardan 17-OHP, üretilmeyen son hormonlardan aldosteron ve kortizol, aldosteron eksikliğinden dolayı gelişecek tuz kaybından dolayı serum sodyum, potasyum, renin ve idrar sodyumu, kortizol geri bildirimi olmayışından dolayı ACTH, sağlam yolağa kayan hormonlar nedeniyle testosteron düzeyi bakılması tanısaldır. Enzim aktivitesinin değişkenliği nedeniyle bazal bakılan hormon tetkiklerinin bilgi verici olmadığı durumlar için; standart doz ACTH ile uyarı testi yapılması tanı için gerekli olabilir. Burada adrenal steroidogenez, standart bir doz ACTH verilerek maksimum düzeyde uyarılır ve bazal tetkiklerle bilgi vermeyen silik hormon düzeyleri, aşık hale getirilerek tanı konulmaya çalışılır. ACTH uyarısı sonrası, öncü adrenal androjenlerin düzeyleri ve birbirlerine oranlanması tanı koydurucudur. 21-OH eksikliğinde; ACTH uyarısı ile serumda 17-OHP, 1,4 Δ androstenedion (1,4 Δ AS), 21 deoksikortizol düzeyleri, idrarda 17ketosteroid ve pregnetriol düzeyleri artmaktadır (Clayton ve ark., 2002; Scheckel, 2017).

21-OH enzim eksikliğinin tuz kaybettiren formunda laboratuvar olarak; yüksek 17-OHP, 1,4ΔAS, testosteron düzeyleri, hiponatremi, hiperpotasemi, idrarda artmış sodyum düzeyi, hiperreninemi görölür. Kompanse formunda; hiponatremi ve hiperpotasemi görölmesi, aldosteron düzeyi de ölçülebilir düzeylerde saptanır. Enzim aktivitesine göre gizli tuz kaybı var ise, hiperreninemi bulunabilir (White 2001).

21-OH eksikliğine bağlı KAH (en sık KAH tipi olduğundan) günümüzde yenidoğan tarama programı kapsamındadır. Tarama kapsamında özellikle doğumda aşkar cinsiyet gelişim kusuru olmayan erkek yenidoğanların erken tanı alması, motalite ve morbiditenin azaltılması, 21-OH eksikliğine bağlı KAH sıklığının ölkemiz için belirlenmesi hedeflenmektedir. Taramada; yenidoğanların topuk kanı filtre kağıdına emdirilir, sorumlu laboratuvara ulaştırılır ve topuk kanından 17-OHP, 21 deoksikortizol düzeyleri ölçümü yapılır. Hastalık ihtimali olan bebekler aranarak, ilgili çocuk endokrinoloji merkezine yönlendirilir (Göran ve ark., 2019).

Topuk kanından bakılan 17-OHP; stres, prematüritelik, dehidratasyon, sarılık (indirek hiperbilirubinemi), renal işlev bozukluklarında, anne ve bebek deksametazon tedavisi almış ise yanlış yüksek çıkabilmektedir. 17-OHP düzeyinin, 21-OH enzim maturasyonu nedeniyle doğumda yüksek olup, birkaç gün içinde normal düzeyine yerleşebildiği de bilinmektedir. KAH olgularında 17-OHP düzeylerinin giderek yükselmesi sözkonusu olduğundan, 17-OHP düzeylerinin aralıklı ölçümü de tanı için gerekebilmektedir. Tanı için; bazal hormonal tetkiklerin sabah erken saatlerinde alınması (diurnal ritm nedeniyle-ancak yenidoğanlarda diurnal ritmin yeterince maturasyon göstermediği, tetkiklerin günün her saatinde alınabileceği de bildirilmektedir), birkaç hafta içinde tekrarlanması önerilmektedir (Claahsen van der Grinten ve ark., 2022; Göran ve ark., 2019; Van der Kamp ve ark., 2001).

Vaktinde doğmuş yenidoğanda (>36 hafta, >2500 gram) topuk kanı 17-OHP düzeyinin <10 ng/mL olması normal olarak yorumlanmaktadır. >30 ng/mL olması 21-OH eksikliğine bağlı KAH olasılığı lehinedir. 10-30 ng/mL arasında tetkik tekrarı

önerilmektedir. Bunun için Sağlık Bakanlığı'nın algortimaları bulunmaktadır (Güran ve ark., 2019).

Prematüritelik durumunda; ≤ 1299 gram yenidoğanlar için ≥ 135 ng/mL 17-OHP düzeyi hastalık için olası yüksek değerdir. 1300-1699 gram aralığındaki yenidoğanlar için; 115-134 ng/mL aralığındaki 17-OHP düzeyi hastalık için olası yüksek değer iken, ≥ 135 ng/mL 17-OHP düzeyi hastalık lehinedir. 1700-2199 gram aralığındaki yenidoğanlar için; 65-89 ng/mL aralığındaki 17-OHP düzeyi hastalık için olası yüksek değer iken, ≥ 90 ng/mL 17-OHP düzeyi hastalık lehinedir. ≥ 2200 gram aralığındaki yenidoğanlar için; 40-89 ng/mL aralığındaki 17-OHP düzeyi hastalık için olası yüksek değer iken, ≥ 90 ng/mL 17-OHP düzeyi hastalık lehinedir (Group ve ark., 2002).

Çocuk, adolesan ve erişkin dönemde, bazal serum 17-OHP düzeyinin >2 ng/mL (bazı kaynaklara göre $>1,5$ ng/mL olması) 21-OH eksikliğine bağlı KAH tanısını düşündürmekte, kesin tanı için standart doz ACTH uyarı testi yapılması önerilmektedir (Group ve ark., 2002). Bu testte standart doz ACTH ile uyarılmış 17-OHP düzeyinin >20 ng/mL olması, bazale göre 10 kat artış göstermesi klasik KAH lehine yorumlanmaktadır (Dolzan ve RK., 1999). Standart doz ACTH uyarı testi sonrası 17-OHP yanıtlarına göre oluşturulan normogramlar da klasik KAH tipi belirlemede (normal, taşıyıcı, non-klasik, klasik KAH) kullanılabilirler (New ve ark., 1983).

Standart doz ACTH uyarısına en yüksek 17-OHP düzeyi [17-OHP $>10\ 000$ ng/dL, (>100 ng/mL, >100 μ g/L)]; klasik tip KAH olgularındadır. Non-klasik KAH tipinde; bazal 17-OHP düzeyleri >200 ng/dL (>2 ng/mL, >2 μ g/L) iken, standart doz ACTH uyarısı ile >1500 ng/L (>15 ng/mL, >15 μ g/L)'nin üzerine çıkar. Heterozigot taşıyıcılarda ise; standart doz ACTH uyarısına 200-1000 ng/L (2-10 ng/mL, 2-10 μ g/L) kadar hafif artmış 17-OHP yanıtı alınır (Dolzan ve ark., 2001).

21-OH enzim eksikliğine bağlı KAH tanısında kesin tanısı; enzim düzeyinin belirlenmesi (bazal veya standart doz ACTH uyarısı ile) veya CYP21A2 gen

mutasyonlarının genetik olarak taranması ile konulabilir. Genetik taramada; genin psödogon bölgesindeki mutasyonların dikkatli bir şekilde ehil genetik hekimlerince değerlendirilmesi gerekmektedir. Tuz kaybettiren tipte, CYP21A2’de büyük gen delesyonu ve intron 2 mutasyonları, basit virilizan tipte I172N mutasyonu, non-klasik tipte V281L, P30L, P453S mutasyonları sık görülür. Birleşik heterozigotluk; hafif kliniğe sahip, her iki allelde farklı mutasyon taşıyan olgular için söz konusudur. Sık rastlanan 10 mutasyonun rutinde taranması, olguların %95’inde tanısaldır. Mutasyonlara göre genotip&fenotip ilişkisi Şekil 1.2’de sunulmuştur (Şekil 1.2) (Krone ve ark., 2000).



Şekil 1.2. Mutasyonlara göre fenotip&genotip ilişkisi (Krone N ve ark.; 2000).

21-OH eksikliğinin klinik formlarının tanı, klinik, laboratuvar, genetik ve enzimatik aktivite düzeyleri Çizelge1.2’de gösterilmiştir (Çizelge1.2).

Çizelge 1.2. 21-OH eksikliğinin klinik formlarının özellikleri.

Fenotip	Tuz kaybettiren form		Basit virilizan form		Non-klasik form	
	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız
Tanı yaşı	Yenidoğan-6 ay	Yenidoğan-1 ay	2-4 yaş	Yenidoğan-2 yaş	Çocukluk	Çocukluk veya erişkin
Genital yapı	Normal	Kuşkulu	Normal	Kuşkulu	Normal	±kliteromegali
Aldosteron düzeyi	Düşük		Normal		Normal	
Renin düzeyi	Artmış		Artmış olabilir		Normal	
Kortizol düzeyi	Düşük		Düşük		Normal	
17 OHP düzeyi (ng/dL)	>20		>10-20		1,5-10 (ACTH uyarı testi ile doğrulama)	
Testosteron düzeyi	Artmış (prepubertal)	Artmış	Artmış (prepubertal)	Artmış	Artmış olabilir (prepubertal)	Artmış olabilir
Tedavi	Glukokortikoid+ Mineralokortikoid		Glukokortikoid ±Mineralokortikoid		Glukokortikoid (septom varsa, gerekli hallerde)	
Sıklık	1/20.000		1/60.000		1/1000	
Sık görülen tipik mutasyon tipi	Intron 2 delesyon		I172N		V281L, P30L	
Enzimatik aktivite (%)	0		1-2		20-50	

1.2.3. 21-OH Eksikliğinde Prenatal Tanı ve Tedavi

21-OH eksikliğine bağlı KAH, prenatal dönemde tedavi uygulanarak, kız bebeklerde cinsiyet gelişim bozukluğunun önlenebildiği ilk hastalıktır. Prenatal tanı ve tedavi için, daha önceden tanı almış bir proband hasta çocuk olması gerekmektedir (Forest ve ark., 1998). Prenatal tanı için 1965 yılından beri değişik yöntemler kullanılmıştır: Amniyon sıvısında pregnanetriol düzey ölçümü, 17-OHP düzeyi ölçümü, HLA tiplmesi gibi. Günümüzde direk genetik çalışma ile mutasyon bakılmaktadır. 21-OH eksikliği tanılı daha önceden çocuk sahibi olan annede, yeni bebek için gebelik olduğunda; altıncı gebelik haftasından önce, anneye üç dozda 20 µg/kg/gün (maksimum 1,5 mg) deksametazon tedavisi oral başlanır. Dekzametazon çok potent bir steroiddir ve CRH ve ACTH'yı baskılar ve bu sayede adrenal steroidogenez uyarılmaz, istenmeyen düzeyde testosteron artışı engellenir ve kız embriyoda testostereona bağlı olarak gelişecek dış genital yapı virilizasyonu ve beynin testostereona maruziyeti engellenir. Gebelikte kız bebek olasılığı 1/2, erkek bebek olasılığı 1/2, hasta bebek olasılığı otozomal resesif kalıttan dolayı 1/4'dür. Yani hasta kız olasılığı 1/8, hasta erkek olasılığı 1/8'dir. Bu nedenle gebeliğin 9-11. haftalarında koryon villus örnekleme veya 16-20. haftalarında amniyosentez ile fetusun cinsiyeti belirlenmektedir. Bebeğin cinsiyeti erkek ise, erkek bebekte cinsiyet gelişim bozukluğu görülmeyeceği için, deksametazon tedavisi sonlandırılmaktadır. Bebeğin cinsiyeti kız ise; anneye doğuma kadar deksametazon tedavisi verilmesine devam edilmektedir. Tedavide deksametazonun tercih edilmesi; plasental 11β-HSD2 enzimi tarafından inaktive edilmemesi, plasentayı geçebilmesi, fetal dolaşıma katılarak fetal ACTH'nın baskılanmasını daha potent şekilde sağlayabilmesi ve yarılanma ömrünün daha uzun olması nedeniyledir (Meyer-Bahlburg ve ark., 2006; Nimbkar ve ark., 2009). Prenatal deksametazon tedavisi kız bebekte sadece cinsiyet gelişim bozukluğu olmasını ve beynin virilizasyonunu engellemektedir. Bu tedavi ile kız çocuklarda cinsiyet gelişim bozukluğuna bağlı genital yapıyı kız yönünde düzeltici cerrahi ameliyatlara gerek kalmaz ve bu süreçlerden doğacak psikolojik etkilene de bertaraf edilmiş olur. Ancak bu tedavi hasta bebeğin glukokortikoid ve mineralokortikoid replasman tedavileri almasını engellemez. Prenatal tedavi almış kız bebeklerde, dış genital yapıların %85 oranında korunmuş olduğu saptanmıştır.

Prenatal dekzametazon tedavisi ile, hasta olmayan erkek bebeklerin, cinsiyet tayini belirlenene kadar, hasta olmayan kız bebeklerin de genetik mutasyon sonuçları alınana kadar dekzametazon tedavisine intrauterin maruz kalmaları söz konusudur ki, bu maruziyeğin bebeklerde beyin gelişimi üzerine olumsuz etkileri olduğu, bu bebeklerin ileriki yaşamlarında şiddet eğilimli ve davranış bozukluğuna sahip bireyler olma olasılıklarının diğer bebeklere göre arttığı yönünde, ileri çalışmalarla desteklenmesi önerilen gözlemler bulunmaktadır. Prenatal tedavide 1/8 olasılıkla hasta kız bebeğin dış genital yapılarını korumak için, 7/8 ihtimaldeki bebeklerin gereksiz yere dekzametazon tedavisi alması gerekir. Bu nedenle prenatal tedavinin; aile ve hekim ile detaylı analizi gerekir (Meyer-Bahlburg ve ark., 2006).

1.2.4. Konjenital Adrenal Hiperplazide Tedavi

Klasik KAH tedavisinde amaçlar; eksik olan hormonu yerine koymak, adrenal androjenleri normal düzeylerde tutmak, büyüme-ergenlik-cinsel işlevler-fertilitenin sağlıklı idamesini sağlamaktır. Tedavide glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanları hayati önem taşımaktadır (Riepe ve ark., 2007).

Glukokortikoid Replasman Tedavisi

Klasik 21-OH enzim eksikliğinde ve semptomatik non-klasik 21-OH eksikliği olgularında glukokortikoid replasman tedavisi gereklidir. Tanıda artmış adrenal androjenlerin düzeylerini hızlıca düşürmek ve adrenal androjenlere bağlı olumsuz etkileri en aza indirmek için, tanı anında kısa süreli yüksek doz glukokortikoid tedavisi verilmesi önerilmektedir. Ancak başlangıçta verilen bu farmakolojik dozların hızla fizyolojik replasman dozlarına indirilmesi gerekmektedir (Claahsen-van der Grinten ve ark., 2022).

Glukokortikoid tedavisinde kullanılan ilaçlar; hidrokortizon, kortizon asetat, prednizolon ve deksametazondur. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde; büyümenin olumsuz etkilenmemesi için fizyolojik kortizole en yakın olan ve yan etkisi en az olan hidrokortizon tercih edilmektedir. Fizyolojik ihtiyaç 6-7 mg/m²/gün

hidrokortizondur. Ancak klasik KAH olgularında, adrenal androjen artışını baskılamak için, 10-15 mg/m²/gün dozları önerilmektedir. Ayrıca yenidoğanlarda fizyolojik olarak endojen kortizol salınımı normalden yüksektir (7-9 mg/m²/gün kadar) ve yenidoğanlara tanı döneminde fizyolojik salınımı taklit eder şekilde, 15-20 mg/m²/gün gibi yüksek dozlarda hidrokortizon tedavisi verilmesi gerekmektedir. Hidrokortizon yarı ömrü nedeniyle sekiz saatte bir, yani günde üç dozda, oral alınmaktadır. Prednizolon hidrokortizondan 4-5 kat daha potenttir, dekzametazon ise invitro 30 kat, invivo 30-100 kat (bireysel değişken düzeylerde) daha potenttir. Prednizolon günde iki defa, dekzametazon ise günde bir defa oral alınmaktadır ve büyüme tamamlandıktan sonra, özellikle de ilaç uyum sorunu var ise (günlük ilaç alım sıklığı daha az olduğundan) önerilmektedirler (Claahsen-van der Grinten ve ark., 2022).

Klasik KAH olgularında stres durumlarında glukokortikoid tedavi dozları, fizyolojik salınımı taklit eder şekilde arttırılmalıdır. Ateşli enfeksiyon hastalıkları, travma, diş çekimi gibi basit cerrahi işlemlerde oral olarak alınan glukokortikoid dozu yine oral olarak iki-üç kat kadar arttırılmalıdır. Emosyonel stres (sınav stresi gibi) durumlarında glukokortikoid dozlarında artışa gerek yoktur. Kortizol düzeyi yeterli olan non-klasik KAH olgularında, farklı bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Literatürde ağır adrenal yetmezliğe giren non-klasik KAH olgusu yoktur (Speiser ve ark., 2018).

Ameliyat, ciddi travma gibi ağır stres hallerinde; glukokortikoid ihtiyacı çok yüksek düzeylerde dir. Bu dönemlerde hastaneye yatış ve intravenöz (İV) hidrokortizon tedavisi gereklidir. Bunun için hidrokortizon tedavisi stres dozunda; 100-300 mg/m²/gün dozunda verilir. Değişik protokoller bulunsa da; toplam doz dörde bölünür, ilk kısmı İV puşe verilir. Geri kalan üçte birlik kısımlar ise, sekiz saatlik İV mayi tedavisi içine konulur. Stres durumu, adrenal kriz hali düzeldikten sonra; steroid dozları günlük %25 oranında azaltılarak, fizyolojik doza indirilir ve tekrar oral tedavi dozuna dönülür (Charmandari ve ark, 2001).

Ülkemizde Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin adrenal yetmezlik acil durum tedavi planı ve perioperatif yaklaşım protokolleri kullanılmaktadır. Hastalar, izlendikleri kliniklerce kendilerine verilmiş acil hasta kartı ve QR kodu taşımaktadırlar ve bu şekilde herhangi bir sağlık merkezine başvuru halinde; bu protokollere hızlı ulaşım sağlanması, olası mortalite ve morbiditenin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

Mineralokortikoid Replasman Tedavisi

Tuz kaybettiren tip KAH olgularında; glukokortikoid tedavisine ek olarak mineralokortikoid tedavisi verilmesi gerekmektedir. Bunun için fludrokortizon 0,05-0,2 mg/gün dozlarında uygulanmaktadır. Yenidoğan döneminde fizyolojik mineralokortikoid direnci olması, üreteropelvik sorunlar nedeniyle renal nedenlere sekonder mineralokortikoid direnci olması durumlarında ihtiyaç bu dozların üzerine çıkabilmektedir. Tuz kaybettiren formda özellikle yaşamın ilk bir yılında oral 1-2 gram tuz replasmanı, bölünmüş dozlarda gerekmektedir. Yaşamın birinci yılından sonra besinlerle tuz alımı mümkün olduğu için; oral tuz replasmanı kesilir. Gizli tuz kaybı olan, renin artışı ve idrar sodyum yüksekliği olan olgularda da düşük doz mineralokortikoid replasmanı gerekebilmektedir (Merke ve ark., 2005).

1.2.5. Tedavi İzlemi

Tedavi izlemi en iyi bilinen 21-OH eksikliğine bağlı KAH tipi için bile güçlükler taşımaktadır. Antropometrik olarak boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) izlemi ile büyümenin ve kemik yaşının normal düzeylerde seyri en önemli göstergelerdendir. Yetersiz tedavi dozlarında artan androjenlerin uzama hızını arttırması, kemik yaşını ilerletmesi söz konusudur. Fazla dozlarda ise Cushingoid görünüm, VKİ artışı, büyümede yavaşlama, kemik yaşında geri kalma, hipertansiyon gelişimi söz konusu olabilmektedir. Tedavi yeterliliğini belirlemede kullanılan laboratuvar ve görüntüleme parametreleri ise; 17-OHP, 1,4ΔAS, ACTH, testosteron ve kemik yaşı tayinidir (Speiser ve ark., 2018).

Olgular küçük yaşlarda daha sık, daha büyük yaşlarda daha aralıklı kontrole çağrılırlar (yenidoğanda 1-3 ayda bir, süt çocukluğunda 3-4 ayda bir, adolesanlarda 3-6 ayda bir). Rutin kontrollerde; antropometrik veriler, tansiyon ölçümü, uzama hızı, virilizasyon veya Cushing bulguları değerlendirilir. ACTH, 17-OHP, 1,4ΔAS, renin, glukoz, sodyum, potasyum, testosteron düzeylerine bakılır. Yıllık olarak (gerekli hallerde daha sık) kemik yaşı değerlendirilir. Rutinde kullanılmayan; 17-OHP idrar metaboliti pregnanetriol, DHEAS, filtre kağıdına emdirilmiş kan ve tükürük örneklerinde hormon ölçümleri alternatif izlem parametreleri olarak sunulmaktadır. Diurnal ritm nedeniyle hormonal tetkiklerin, sabah erken saatlerde alınması önerilir. 17-OHP düzeyinin 1-10 ng/mL arasında olması; 1,4ΔAS, testosteron, DHEAS düzeylerinin yaşa ve cinse uygun normal sınırlar içinde bulunması, ACTH düzeyinin <70 pg/dL olması, 24 saatlik idrar serbest kortizolünün normal aralıkta olması yeterli tedavi dozları lehine kabul edilmektedir (Speiser ve ark., 2010; White ve ark., 2000).

Mineralokortikoid ve oral sodyum klorür tedavisi alan olgularda; tedavi dozları ampirik verildiği için; kan basıncı takibi, serum elektrolit ve renin düzeyleri, aralıklı ekokardiyografik değerlendirme önerilmektedir. Hipertansiyon, baskılı renin düzeyleri, septal hipertrofi gibi indirek hipertansiyon bulgusu; mineralokortikoid doz fazlalığını düşündürmelidir (Ambroziak ve ark., 2010; Speiser ve ark., 2010).

1.2.6. Diğer Tedavi Yaklaşımları

Klasik KAH vakalarında uygun replasman tedavilerine rağmen; özellikle erişkin dönemde boy kısalığı, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, pubertal sorunlar, insülin direnci, polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, infertilite ve iyatrojenik Cushing sendromu gibi sorunlar gelişebilmektedir. Bu sorunlar, fizyolojiyi daha iyi taklit eden yeni tedavi yaklaşımlarının gündeme gelmesine neden olmuştur. Yeni tedavi yaklaşımları seçilmiş olgularda önerilmektedirler (Loechner ve ark., 2010; Merke ve ark., 2001).

Anti-androjen ilaçlar ve aromataz inhibitörleri: Anti-androjen etkili flutamid ve bir aromataz inhibitörlerinden testolakton kullanımı ile yüksek androjenlerin düzeylerinin düştüğü, glukokortikoid dozunun azaldığı, büyüme hızının normale geldiği, kemik yaşı ilerlemesinin yavaşladığı yönünde gözlemler bulunmaktadır. Ancak daha sonradan flutamidin karaciğer yetmezliğine neden olabildiği bildirilmiş ve kullanımı yasaklanmıştır (Loechner ve ark., 2010).

CRH ve ACTH antagonistleri: Bu tedavi seçeneği ile adrenal steroidogenez uyarılması azaltılmakta, glukokortikoid dozları düşük tutulabilmektedir. Ancak kısa etkilidirler ve tedavi amaçlı kullanım için piyasada bulunmamaktadırlar (test amaçlı kullanım için temin edilebilmektedirler (Loechner ve ark., 2010; Merke ve ark., 2001).

Kortizolün sirkadiyan ritme uygun şekilde infüzyon verilmesi: Kortizol salınımı fizyolojik olarak; uykunun başlarında düşüktür, gece 02.00-04.00 saatleri arasında yükselmeye başlar, sabah 08.00'de en yüksek düzeyine ulaşır. Gün içinde düzeyi gece 23.00'e kadar giderek düşer ve en düşük düzeylerine ulaşır. KAH olgularında, hidrokortizonun bu ritme uygun şekilde 24 saatlik infüzyon pompası ile uygulanmasının en fizyolojik uygulama olduğu öngörülmüştür. Bu şekilde ideal bir metabolik kontrol sağlanması mümkün olmuştur. Ancak kullanımı yaşam kalitesi açısından güçtür ve oral tedaviye göre oldukça invazivdir (Bryan ve ark., 2009; Merza ve ark., 2006).

Hidrokortizonun sirkadiyan ritme uygun çift salınımlı preparatı (Cronocort®) ise, erişkin 21-OH eksikliği olgularında onay almıştır ve yüz güldürücü sonuçlar vermiştir (Merza ve ark., 2006).

11- β -HSD inhibitörleri (karbenoksolon): İnaktif kortizonun kortizole dönüşümü geri dönüşümlü olarak inhibe edilerek, glukokortikoidlerin doku düzeyindeki etkilerinin düzenlenmesi hedeflenmektedir (Walker ve ark., 2000).

Bilateral adrenalectomi: Hiperandrojenemin replasman tedavileri ile önlenemediği, tedaviye dirençli olgularda gündeme gelen bir seçenektir. Bilateral adrenalectomide; adrenal kriz, ağır hipoglisemi, DHEA eksikliği, aşırı ACTH yüksekliğine bağlı adrenal rest tümör gelişimi, Nelson sendromu gelişimi (hiperpigmentasyon) gibi yaşam kalitesini belirgin düzeyde bozan durumlar gelişebilmekte, bu nedenle çok seçilmiş durumlar dışında tercih edilmemektedir (Ambroziak ve ark., 2010).

Adrenalin tedavisi: KAH olgularında adrenal medulla işlevlerinin de bozulabildiği bilinmektedir. Adrenalin eksikliğinin özellikle stres dönemlerinde dirençli hipoglisemiden sorumlu olduğu, kronik adrenomeduller hipofonksiyonun insülin direnci gelişiminde rolü olduğu düşünülmekte ve adrenalin tedavisinin bu durumlarda fayda sağlayabileceği öngörülmektedir. Ancak çalışmalar yetersizdir (Artavia-Loria ve ark., 1986).

Büyüme hormonu ve Gonadotropin ‘Releasing’ Hormon (GnRH) Agonisti: Özellikle geç tanı alan, kemik yaşı ilerlemiş, boy potansiyeli olumsuz etkilenmiş olgularda; GnRH analogu ile pubertenin durudurulması ve beraberinde büyüme hormonu tedavisi verilerek boy potansiyelinin iyileştirilmesi hedeflenmektedir (Quintos ve ark., 2001).

Gen tedavisi: Gen tedavisi çalışmaları çok yenidir ve Faz II-III aşamalarında (Merke ve ark., 2002).

1.2.7. Düzeltici Ameliyatlar

Cinsiyet gelişim bozukluğu ile virilize doğmuş, kız bebeklerde; kliteroplasti, vajinoplasti gibi düzeltici operasyonların yapılması gerekmektedir. 46,XX genotipine sahip kız olgularda, iç genital yapılar dişi yönündedir. Olgular kız cinsiyette büyütüldükleri takdirde, fertilité imkanları bulunmaktadır. Bu nedenle kız KAH

olgularının kız cinsiyette yetiştirilmeleri, düzeltici operasyonların da bu yönde yapılması gerekmektedir (Group ve ark., 2002; Premawardhana ve ark., 1997).

46,XX virilize dışı KAH olguları, erkek cinsiyette yetiştirilmişler ve cinsel kimlik erkek yönünde kemikleşmiş ise; çocuk endokrinolojisi, çocuk psikiyatrisi, çocuk ürolojisi, kadın-doğum, radyoloji, genetik, patoloji hekimlerince oluşturulmuş komitelerce alınacak kararlar ve aile onamı doğrultusunda; histerektomi ve salpingooferektomi operasyonu gerekmektedir. Yeni görüşlere göre bu cerrahi kararının, >18 yaşta hasta birey tarafından verilmesi ve geri dönüşümsüz bir cerrahi işlem yapılmaması da önerilmektedir. Cerrahi yapılmış olan olgularda ilerde boş skrotuma testis protezi konulması gerekmektedir. Puberte döneminde erkek büyütülen olgulara testosteron replasman tedavisi başlanması ve ömür boyu verilmesi önerilmektedir (Hall ve ark., 2004; Schnitzer ve ark., 2001).

1.2.8. Psikolojik Tedavi

Cinsiyet gelişim bozukluğu ile doğan ve cerrahi düzeltici operasyonlar geçiren özellikle kız olgularda psikolojik problemler görülebildiği bilinmektedir. Olgularda evlilik ve cinsel yaşama dair endişeler de sıklıkla bulunmakta, depresyon, kaygı bozukluğu görülebilmektedir.

Ayrıca KAH ömür boyu tedavi gerektiren ve ömür boyu düzenli kontrollerin yapılması gereken kronik bir hastalıktır. Olgularda tedavi uyum sorunları, psikolojik sorunlar görülebilmekte, psikolojik desteğe ihtiyaç olmaktadır (Idris ve ark., 2014).

1.2.9. Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgularında İzlemde Gelişebilecek Ek Morbiditeler

Boy Kısalığı: Geç tanı alan olgularda, yetersiz ilaç dozlarında ve tedavi uyumsuzluğunda; artan adrenal androjenlerin kemik yaşını ilerletmesi ve boy

potansiyelini olumsuz etkilemesi söz konusudur. Fazla ilaç dozlarında ise, hiperkortizolizm, iyatrojenik Cushing, kemik yaşı geriliği ve büyüme geriliği görülebilmektedir (Eugster ve ark., 2001).

Glukokortikoidlerin büyüme hormonu salınımını baskılama, büyüme hormonu reseptör sayısını azaltma, İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ('Insulin like growth factor-1'; IGF-1) sentez ve etkisini azaltma, kemikteki büyümeyi direk olarak da olumsuz etkileme, osteoporoza neden olma, osteoblast proliferasyonunu azaltma, apoptozisi artırma, kemik formasyonunu azaltma, osteosit apoptozunu artırma, kas kitlesini azaltma, iskelet hasarı gibi etkileri de olduğu bilinmektedir (Cetinkaya ve ark., 2011; Hardy ve ark., 2010).

İnsülin Direnci: KAH olgularında; adrenomeduller işlev bozukluğunun (katekolamin sentez azlığının), β adrenerjik reseptörler aracılığı ile insülin sekresyonu üzerine olan inhibitör etkinin kalkmasına neden olduğu, bunun da insülin direncine neden olduğu öngörülmektedir (Charmandari ve ark., 2002). Yeni tanı KAH olgularında glukokortikoid replasman tedavisi başlanmadan önce de insülin direnci saptanmıştır (Zhang ve ark., 2010). KAH olgularındaki hiperandrojenizmin; büyüme hormonu ve IGF-1 salınımını uyararak insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir (Cordeiro ve ark., 2013). Hiperandrojenizmin özellikle kadınlarda; lipid metabolizması ve vücut yağ dağılımı üzerine etkisi ile santral obeziteye ve insülin direncine neden olduğu bildirilmiştir (Arner, 2005).

Hayvan çalışmaları ile prenatal, natal, erken postnatal androjen maruziyetinin; erişkin dönemde insülin direnci, yağ dokusu artışı ve lipoliz üzerine etkileri olduğu saptanmış ve androjenlerin metabolik yeniden programlanmada etkili olduğu saptanmıştır (Abbott ve ark., 2005; Xita, N ve ark., 2010).

Non-klasik KAH olgularında insülin direncinin sağlıklı olgulardan yüksek bulunması, intrauterin hiperandrojenizmin insülin direnci gelişiminden sorumlu olduğunu, glukokortikoid tedavisinden ziyade intrauterin hipernandrojenizmin insülin direnci gelişiminde etkili olduğunu desteklemiştir (Williams ve ark., 2010).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı erkek olgularda; hipogonadizmin insülin direnci gelişimine katkı sağladığı gözlenmiştir (Mooij ve ark., 2010, Speiser ve ark., 1992).

Hücre ve dokuların işlevleri içinnormalden fazla insülin ihtiyacı göstermesi, mevcut insülinin yeterince etki gösterememesi insülin direnci olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direncinde; periferik glukoz kullanılamaz. Karaciğerden glukoz çıkışı baskılanamaz. İnsülin direnci, puberte, gebelik ve yaşlanma dönemlerinde fizyolojiktir (Weiss ve ark., 2004).

İnsülin direnci varlığında; dislipidemi ve proinflamatuvar olayların güçlü şekilde tetiklendiği bildirilmiştir. Ancak insülin direncinin; hipertansiyon ve protrombotik olaylarla ilişkisi zayıf olarak saptanmıştır (Grundy ve ark., 2004).

İnsülin direncinin; obezite, bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları, hiperandrojenizm, polikistik over sendromu, yüksek dansiteli lipoprotein ('high density lipoprotein'; HDL) düşüklüğü, metabolik sendrom gibi komorbiditelerde fizyopatolojik süreçte önemli rolü bulunmaktadır (Ten ve ark., 2004).

KAH olgularında; hiperandrojenizmin insülin direncine, insülin direncinin de diğer komorbiditelere neden olması söz konusu olmaktadır. Bu süreçte hipernadrogenizmin intrauterin başlaması, doğum sonrası fizyolojik olan ilk altı aylık minipuberte döneminde adrenal androjenlerin baskılanması için göreceli yüksek doz glukokortikoidlerin kullanılması; olguların ilerde metabolik sendrom açısından riskli bireyler olmasına da zemin hazırlıyor olabilir (Becker ve ark., 2020).

Obezite: KAH olgularında hiperandrojenizm, insülin direnci ve bunların getirdiği komorbiditelerle birlikte; vücut yağ dağılımını değiştirmekte, dorsoservikal, supraklavikular, abdominal ve trunkal bölgelerde yağ dokusu artışı gelişmektedir. Bu süreçte 11 β -HSD1 enziminin aktivite artışının da etkili olduğu, adipositlerde bulunan

glukokortikoid ve insülin reseptörleri üzerinden adiposit farklılaşmasının etkilendiği gözlenmiştir. 11 β -HSD2; kortizole yüksek afinite gösterir ve hedef dokularda kortizolu inaktif kortizona dönüştürür, mineralokortikoid etkiyi engeller. İnaktif kortizonu kortizole çeviren 11 β -HSD1 enzimi ise; yağ dokusu artışına ve obezite neden olur. Uzun süreli glukokortikoid kullanımlarında; 11 β -HSD1 enzimi uyarılır, kortizol/kortizon oranı artar, kortizol fazlalığı gelişir. Bu da Cushing sendromunda görülen trunkal ve visseral yağ doku artışına neden olur. Santral yağlanmanın göstergesi olan bel çevresi artışı ile; VKİ, vücut yağ oranı, HDL düşüklüğü, insülin direnci, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Fazla kilolu veya obez olmak, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir (Stewart ve ark., 2001).

KAH olgularında görülen kronik adrenomedullar hipofonksiyonda; adrenalın ve diğer katekolaminlerin yetersiz salınımı; lipolizin ve insülin sekresyonunun inhibisyonunun yetersiz olmasına ve bu fizyopatolojik yolla yağ doku artışına neden olmaktadır. Erkeklerde hipogonadizm, dişi cinsiyette hiperandrojenizm varlığı da obezite gelişim sürecini tetiklemektedir (Merke ve ark., 2000; Nonogaki ve ark.; 2000).

Cushing Sendromu: Glukokortikoidlerin fazla dozda verilmeleri, insülin direncine, iştah artışına, bu da lipojenisiteye ve Cushingoid görünüme neden olmaktadır. Cushing tablosunun bel çevresi artışına, trunkal ve visseral yağ doku artışına, insülin direncine ve diğer komorbiditelere neden olduğu bilinmektedir (Haase ve ark., 2011).

Hipertansiyon: Klasik 21-OHKAH olgularında; hipertansiyon beklenen bir durum değildir. Ancak artan obezite riski hipertansiyon riskini de arttırmaktadır. Olgularda sistolik ve/veya diyastolik hipertansiyon ile birlikte, fizyolojik gece kan basıncı düşüşünün görülmemesi (non-dipper) söz konusu olmaktadır (Roche ve ark., 2003). Olgulardaki insülin direncinin; renal tubullerden sodyum reabsorbsiyonunu arttırdığı, lipoliz ile artan serbest yağ asitlerini arttırdığı, serbest yağ asitlerinin sempatik sinir sistemini aktive ettiği, anjiotensine duyarlılığını arttığı, nitrik oksit

sentezinin azaldığı, vazodilatör etkinin azaldığı, tüm bunların da endotel işlev bozukluğu ile birlikte endotel hasarına neden olduğu bildirilmiştir. İnsülin direncinde artan insülin, IGF1 ve diğer büyüme faktörlerinin yapımını artırmanın yanı sıra, IGF1 reseptörlerine de bağlanmakta; sonuç olarak damar lümeninde daralma ve kan basıncında yükselme görülmektedir (Fernández-Real ve ark., 2003).

Mineralokortikoid dozu klasik KAH olgularında ampirik verilmektedir. Yüksek mineralokortikoid dozlarında; hipertansiyon, hipertansif retinopati, ventriküler septal hipertrofi gelişmektedir. KAH olgularında hipertansiyon açısından durumu potansiyalize edici; hiperkortizolizm, obezite ve insülin direnci de devrededir (New ve ark., 2002).

Non-klasik KAH olgularında da artmış hipertansiyon sıklığı, intrauterin hiperandrojenizmin rolünü gündeme getirmiştir (Williams ve ark., 2010).

Dislipidemi: Kronik glukokortikoid kullanımının kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Farmakolojik dozlarda 14 gün süreyle glukokortikoid kullanımının, önceden sağlıklı bireylerde; anlamlı düzeyde dislipidemiye neden olduğu gösterilmiştir (Ettinger ve ark., 1988). Glukokortikoid ilişkili dislipidemide, insülin direnci ve insülin-lipoprotein lipaz ilişkisidir (Zimmerman ve ark., Eisenberg 1984). İnsülin direncinde; insülin yüksekliği, lipogenez ve kilo artışına neden olmaktadır. Yağ dokuda β adrenerjik reseptör sayısı fazla, $\alpha 2$ adrenerjik reseptör sayısı göreceli azdır. Bu da yağ depolarında yüksek lipolitik aktivite olmasına, karaciğerde serbest yağ asidi mobilizasyonunun artmasına, hepatik insülin klirensinin azalmasına, karaciğerde insülinin çok düşük dansiteli lipoprotein ('very low density lipoprotein'; VLDL) sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisinin kalkmasına, VLDL sekresyonunun artmasına, glukoneogenezin artmasına, periferik glukoz kullanımının da azalmasına neden olur. Yüksek düzeyde serbest yağ asidine maruziyet, pankreasta insülin üreten β hücrelerinde harabiyete, insülin direncinden insülinopeniye gidişe ve sonuç olarak Tip 2 diyabet gelişimine neden olmaktadır (Meshkani ve ark., 2009). Bu süreçlerde aterojenik potansiyeli olduğu bilinen düşük dansiteli lipoprotein ('low density lipoprotein'; LDL);

abdominal obezite, visceral yağlanma ve insülin direnci gelişimi üzerine katkı sunmaktadır (Falhammar ve ark., 2007). Hiperandrojenizmin; lipolizi azaltıp, lipogenezi arttırdığı ve dislipidemiye patofizyolojisine katıldığı da bilinmektedir. Dislipideminin erken tespitinde, LDL düzeyi önemli bir belirteçtir (Zimmermann ve ark., 2010).

Pubertal Sorunlar: Klasik KAH olgularında geç tanı, yetersiz tedavi, tedavi uyumsuzluğu durumlarına bağlı artmış adrenal androjenler kemik yaşını ilerletmektedirler. Kemik yaşı maturasyonu, organizmanın pubertal sürece girmeye hazır olduğunun bir indirek işaretidir ve hipotalamus-hipofiz-gonad aksının aktifleşmesine neden olur. Tek başına adrenal androjenlerin arttığı durumda; kızlarda heteroseksüel, erkeklerde izoseksüel periferik puberte görülür. Gerçek puberte başlamış ise, bu durumu kombine puberte prekoks denilir. Hepsi de KAH olguları için mümkündür. Adrenal androjenlerin düzeyi düşürülse bile, gerçek puberte başlamışsa, bu tablo geri dönmeyebilir ve gonadotropin salgılatıcı hormon ('gonadotropin releasing hormone'; GnRH) analogu ile puberte prekoks tedavisi gerekli olabilir (Haddad ve ark., 2019). Hiperandrojenizm tablosu adolesanlarda pubertenin gecikmesine, adet düzensizliğine, primer ve sekonder amenore gelişimine, polikistik over sendromu gelişimine neden olabilir (Abdelhamed ve ark., 2021).

Psikolojik Problemler: KAH tanılı olgular sürekli ilaç almaktan, rutin doktor kontrolüne gitmekten, kızlar düzeltici genital operasyonlar geçirmekten dolayı psikolojik sorunlar sıklıkla yaşamaktadırlar. Beyin virilizasyonu kızlarda cinsiyet rolü ve davranışlarda bu değişikliklere neden olabilmektedir. Cinsel kimlik değişim talebi ise son derece nadir olarak bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2021).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı olgulara otizm spektrum bozukluklarının (sosyal etkileşim bozukluğu, verbal ve non-verbal iletişim bozukluğu, hayali oyun kurma bozukluğu, ilgi alanı kısıtlılığı, yineleyici davranışlar, nörogelişimsel bozukluk) eşlik edebildiği bilinmektedir. Otizm spektrum bozukluğu, erkek KAH

olgularında daha sık olarak bildirilmiştir (4-9 kat sık). Bu durum prenatal androjen maruziyetine bağlanmıştır (de Vries ve ark., 2019).

Klasik KAH olgularında zeka düzeyi normaldir. Ancak ağır tuz kaybı krizi ve adrenal krizler geçiren olgularda bilişsel işlev bozuklukları görülebileceği de vurgulanmıştır (Donaldson ve ark., 1994).

Metabolik Sendrom: Metabolik sendrom; insülin direnci, obezite, hipertansiyon ve dislipideminin görüldüğü, daha çok erişkinlerde tanımlanmış tanı kriterleri bulunan bir metabolik durumdur (Anderson ve ark., 2001; Weiss ve ark., 2004).

Amerika Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli ('National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel; NCEP-ATP) III, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslar arası Diyabet Federasyonu ('International Federation of Diabetes'; IDF), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu ('European Group for the Study of Insulin Resistance'; EGIR) tarafından oluşturulan metabolik sendrom tanı kriterleri bulunmaktadır. Çocuk ve adolesanlara özgü metabolik sendrom tanı kriterleri; erişkinlerde kullanılan kriterlerden uyarlanmıştır (Alberti ve ark., 2006; Lee ve ark., 2012; Zimmet ve ark., 2007). DSÖ, IDF ve NCEP-ATP III kriterlerinin çocukluk yaş grubuna uyarlanmış kriterleri Çizelge 1.3'de verilmiştir (Çizelge 1.3).

Çizelge 1.3. DSÖ, IDF ve NCEP-ATP III kriterlerinin çocukluk yaş grubuna uyarlanmış kriterleri.

DSÖ KRİTERLERİNE GÖRE, MODİFİYE METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ					
Anormal glukoz dengesi (*Açlık hiperinsülinizmi, *Bozulmuş açlık glukozu, *Bozulmuş glukoz toleransı)					
VKİ >95 percentil					
Trigliserid yüksekliği (<10 yaş: >105 mg/dL, >10 yaş: >136 mg/dL)					
HDL düşüklüğü (<35 mg/dL)					
Sistolik kan basıncı > 95 percentil					
IDF KRİTERLERİNE GÖRE MODİFİYE METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ					
Yaş	Obezite	Trigliserid	HDL	Kan basıncı	Kan şekeri
6-10	Bel çevresi ≥90 percentil	Metabolik sendrom tanımlanamaz. Aile öyküsü, Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya obezite varsa ek inceleme gerekir.			
10-15,99	Bel çevresi ≥90 percentil	≥150 mg/dL	<40 mg/dL	Sistolik kan basıncı ≥130 mm Hg, diyastolik kan basıncı ≥85 mm Hg	≥100 mg/dL veya Tip 2 diyabet varlığı
>16	Erişkin IDF kriterleri kullanılır. Bel çevresi erkekte: ≥94 cm, kadında: ≥80 cm, Trigliserid ≥150 mg/dL, erkekte: HDL <40 mg/dL, kadında: HDL <50 mg/dL, Sistolik kan basıncı ≥130 / Diyastolik kan basıncı ≥85 mm Hg, Açlık kan şekeri: ≥100 mg/dL veya Tip 2 diyabet varlığı				
MODİFİYE NCEP-ATP III KRİTERLERİNE GÖRE METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ					
Açlık kan şekeri >100 mg/dL					
Bel çevresi >75 percentil					
Trigliserid ≥100 mg/dL					
HDL <50 mg/dL (15-19 yaş erkek HDL <45 mg/dL)					
Kan basıncı ≥90 percentil					

Çocukluk yaş grubunda metabolik sendrom tanı kriterleri net olmadığından çalışmaların karşılaştırılması güç olmaktadır. Ülkemizde 2-18 yaş aralığında; 131 obez olguda, modifiye DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom oranı %20 olarak saptanmıştır. Değişik çalışmalarda, obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom sıklığı %11,8-%38,9 olarak verilmiştir (Ağırbaşlı ve ark., 2006; Atabek ve ark., 2006, Çizmecioglu ve ark., 2008). Amerika’da erişkin ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı çocuklarda %23,7 olarak bildirilmiştir (Cook ve ark., 2003). Klasik KAH olgularında metabolik sendrom sıklığı ile ilgili çalışmalara baktığımızda; 6,2-17,8 yıl yaş aralığındaki, 33 KAH tanılı çocuk ve adolesan modifiye NCEP-ATP III kriterleri ile sıklık %12,1 bulunmuştur (Moreira ve ark., 2013). Başka bir çalışmada 244 KAH tanılı olguda; çocukluk yaş grubunda modifiye Weiss kriterleri ile, erişkinlerde ise IDF kriterleri ile metabolik sendrom

sıklıkları 0,6-17 yaş aralığında (n: 170); %0,005 (sadece bir olgu), erişkinlerde ise %18 saptanmıştır(Finkielstain ve ark., 2012). 14-23 yaş arası 18 kız KAH olgusunda, modifiye IDF kriterleri ile hiç metabolik sendrom saptanmadığı raporlanmıştır (Schneider-Rezek ve ark., 2011). NCEP-ATP III kriterleri ile %7,3 oranında metabolik sendrom bildirilmiştir (Moreira VE ARK., 2012). Metabolik sendrom fizyopatolojik sürecinde; insülin direnci bulunsa da, insülin direnci olan tüm olgularda metabolik sendrom gelişmediği gösterilmiştir (Park ve ark., 2003). Metabolik sendrom gelişimindeki risk faktörleri; obezite, abdominal ve visseral yağ dokusu artışı, inflamatuvar sitokinler, adipositokinler, adrenal medulla hipofonksiyonu, oksidatif stres artışı, ailede obezite ve Tip 2 diyabete yatkınlık olması, sağlıksız beslenme, düzensiz uyku, sedanter yaşam olarak sayılabilir (Bajaj ve ark., 2003).

Sistemik İnflamasyon: Klasik KAH olgularında; obezite, obezite komorbiditeleri, metabolik sendrom ve endotel hasar geliştiği bilinmektedir. Özellikle visseral yağ dokusunun (perigonadal, perirenal ve mezenterik yağ dokusu visseral yağ dokusu olarak tanımlanır) (tüm vücut yağ dokusunun %20 kadarı, %80 kadarı ise subkutan dağılım göstermektedir); metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu üzerine pek çok çalışma bulunmaktadır. Uzun yıllar yağ dokusu pasif bir enerji kaynağı olarak bilinmekte iken, günümüzde yağ dokusunun endokrin bir organ gibi davrandığı saptanmıştır (Smitka ve ark., 2015). Yağ dokusu; enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Yağ dokusunda; adipositler, fibroblastlar, preadipositler, makrofajlar ve lenfositler gibi immunkompetan hücreler ve diğer endotelial hücre türleri bulunurlar. Adipositlerin ayrıca; glukoz ve lipid metabolizması, insülin duyarlılığı, inflamasyon, bağışıklık, vasküler işlevler veya pıhtılaşma üzerine etkili adipositokinlerin üretiminde rol oynadığı da gösterilmiştir (Wozniak ve ark., 2009). Obezitenin çocuk ve adolesanlarda; sistemik, kronik ve düşük dereceli bir inflamasyon durumu oluşturduğu, inflamatuvar sitokin düzeylerinin kanda artışının gösterildiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir (Carolan ve ark., 2014; Skinner ve ark., 2010).

Obezitede yağ doku kalınlığı arttıkça; makrofajların, nötrofillerin, mast hücrelerinin, T ve B lenfositlerin miktarı artar, eozinofillerin ve T lenfosit subgruplarının miktarı düşer; lokal ve sistemik inflamasyon miktarı artar. Normal vücut ağırlığına sahip bireylerde yağ dokudaki makrofaj miktarı tüm makrofaj havuzunun %10 kadarı iken, obez bireylerde %40'lara çıkmaktadır (Cildir ve ark., 2013; Cinti ve ark., 2005; Lumeng ve ark., 2007). Yağ doku makrofajlarının %90 kadarı; apoptotik yağ hücrelerinin yanında yerleşmişlerdir ve sinsityal yapılarla bağlı şekilde çok çekirdekli kronik inflamatuvar hücreleri oluşturmuşlardır. Makrofajlar yağ dokuda M1 ve M2 makrofajlar olarak polarize olurlar, ancak çevresel etkilerle ve bilinmeyen mekanizmalarla, polarizasyon fenotiplerini değiştirebilirler (Mills ve ark., 2017; Stout ve ark., 2005).

M1 makrofajlar; interleukin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroze edici faktör (TNF) α gibi proinflamatuvar sitokinleri, M2 makrofajlar; IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri üretirler. Obezitede, M2 makrofaj fenotipinden M1 makrofaj fenotipine kayma söz konusudur. Bu süreçte reglatory sitokinler de kompansatory olarak sürece katılırlar (Fujisaka ve ark., 2009).

Yağ dokudan salınan seçilmiş maddeler ve başlıca fizyolojik işlevleri Çizelge1.4'de sunulmuştur (Çizelge1.4) (Janochova ve ark., 2019).

Çizelge 1.4.Yağ dokudan salınan seçilmiş maddeler ve başlıca fizyolojik işlevleri (Janochova ve ark., 2019).

Adipokinler	Fizyolojik İşlev						
	Proinflamatuvar faktörler	Anti inflamatuvar faktörler	Anjiyogenez ve proliferasyon	Enerji denge ve metabolizması	İmmün sistem modülasyonu	Vazokonstriksiyon ve vazorelaksasyon	Fibrinoliz ve koagülasyon
Adiponektin		*	*	*		*	
Adipsin	*			*	*		
Anjiyopoietin 1 ve 2			*				
ANGPTL4				*	*		
Anjiyotensin II	*	*	*		*		
Apelin	*			*			
DAP IV	*			*			
Büyüme Faktörleri (TGFβ, FGF, HGF, IGF1, NGF, VEGF)		*					
IL-1β	*						
IL-4		*					
IL-6	*			*	*		
IL-10		*			*		
IL-13		*					
Leptin			*	*	*	*	*
Lipokalin 2	*			*			
Lipoprotein lipaz				*			
MCP-1 (CCL2)	*				*		
MIF	*				*		
Omentin		*?		*			
PAI-1							*
RBP4				*			
Resistin	*			*	*	*	
TNFα	*			*			
Visfatin				*		*	

ANGPTL4: Anjiyopoietin benzeri 4 ('Angiopoietin-like 4'), DAP IV: Dipeptidil aminopeptidaz ('Dipeptidyl aminopeptidase IV'), FGF: Fibroblast büyüme faktörü ('Fibroblast growth factor'), HGF: Hepatosit büyüme faktörü ('Hepatocyte growth factor'), IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktör 1 ('Insulin-like growth factor 1'), IL: İnterlökin, MCP-1: Monosit kemotaktik protein 1('Monocyte chemotactic protein 1'), MIF: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör ('Macrophage migration inhibitory factor'), NGF: Sinir büyüme faktörü ('Nerve growth factor'), PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitör 1 ('Plasminogen activator inhibitor 1'), RBP4: Retinol bağlayıcı protein 4 ('Retinol binding protein 4'), TGFβ: Transforme edici büyüme faktörü beta ('Transforming growth factor beta'), TNFα: Tümör nekroze edici faktör alfa ('Tumor necrosis factor alpha), VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü ('Vascular endothelial growth factor')

M1 makrofajlar; proinflamatuvar, M2 makrofajlar anti inflamatuvar fenotipe sahiptirler. Proinflamatuvar sitokinler, interferon (IFN) γ veya lipopolisakkaritler tarafından aktive olurken, M2 makrofajlar; anti inflamatuvar sitokinler; IL-4 ve IL-13 tarafından uyarılırlar. M1 makrofajlar; proinflamatuvar faktörlerden; TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18 ve IL-23'ü salgırlar. İnsülin direnci, obezite, kanser, kronik hastalık inflamasyonunda rol alırlar. M2 makrofajlar; IL-10, TGF β gibi antiinflamatuvar sitokinleri salgırlar ve hasarlı doku iyileşme ve yenilenmesine katkıda bulunurlar (Gordon ve ark., 2007). Normal kilolu ve obez bireylerde; salgılanan sitokinler ve immun özellikler Çizelge 1.5'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur (Çizelge 1.5) (Janochova ve ark., 2019).

Çizelge 1.5. Normal kilolu ve obez bireylerde; salgılanan sitokinler ve immun özelliklerin karşılaştırmalı sunumu (Janochova ve ark., 2019).

NORMAL KİLOLU BİREY		OBEZ BİREY
Adipositler M2 makrofajlar		Hipertrofik adipositler Nekrotik adipositler M1 makrofajlar
M2, Th2 CD4+ hücreleri CD4+ Treg hücreleri Eozinofiller Doğal öldürücü T hücreleri		M1, Th1 CD4+ T hücreleri CD8+ Treg hücreleri Mast hücreleri B hücreleri Nötrofiller
CD163 CD206 CD209 CD301	IL-1Ra IL-4 IL-10 IL-13	IFN γ IL-1 β IL-6 iNOS MCP-1 PAI-1 TNF α
Arjinaz 1 ve adiponektinde artma		Leptin ve resistin artışı
Leptinde düşme		Adiponektinde düşme
(CD: Küme farklılaşması ('Cluster of differentiation'), IFN γ : İnterferon gama ('İnterferon gama'), IL: İnterlökin, iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz ('Inducible nitric oxide synthase'), MCP-1: Monosit kemotaktik protein ('Monocyte chemotactic protein 1'), PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör 1 ('Plasminogen activator inhibitor 1'), TGF β : Transforme edici büyüme faktörü beta ('Transforming growth factor beta'), Th1: T helper tip 1 hücreler ('Type 1 T helper cells'), Th2: T helper Tip 2 hücreler ('Type 2 T helper cells'), Treg cells (T reglatuvar hücreler), TNF α :Tümör nekroz edici faktör alfa ('Tumor necrosis factor alpha'))		

Obez bireylerde yağ dokusu dolaşımdan monositleri çeker, proinflamatuvar M1 makrofaj fenotipine farklılaşma olur. Visseral yağ dokusunda makrofaj miktarı subkutan yağ dokusundan yüksektir. Bu da visseral yağ dokusunun insülin direncinde belirleyici olmasını açıklamaktadır. Subkutan yağ dokusu; lipid

düzeyleri insülin ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. CRP özellikle sistemik inflamasyon ve kardiyovasküler hastalık riskleri için iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Yağ doku obez bireylerde; kronik sistemik inflamasyonun kaynağıdır. Sistemik inflamasyon; obezite arttıkça, visseral yağ doku arttıkça, insülin direnci arttıkça artmaktadır. Yağ dokudan salınan sitokinlerin, dokulardaki ekspresyonu da yağ doku miktarı arttıkça artış göstermektedir. Sitokin düzeyleri arttıkça; dislipidemi, insülin direncinde artma ve obezite düzeyinde artma görülür ki, bu obez bireyler için kısır bir döngü anlamı taşımaktadır (Abo Alrob ve ark., 1998). Yağ doku artışı ve yağ dokuda sitokinlerin ekspresyonunun artışının ek olarak hipertansiyon oluşumuna da neden olduğu bildirilmiştir (Mervaala ve ark., 1999).

Obezite; adipoz doku, karaciğer, pankreas adacık hücreleri, bağırsak, iskelet kası ve beyinde kronik, sistemik, düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir ve bu süreçte hem doğuştan, hem de kazanılmış bağışıklık hücreleri devrededir. Obezite, insülin direnci, Tip 2 diyabet gelişiminde hem genetik zemin, hem de çevresel faktörlerin etkisini bu mekanizma açıklamaktadır (Hotamisligil, 2017; Lackey ve ark., 2016).

Tip 2 diyabetli olgularda; IL-6, CRP, plazminojen aktivatör inhibitör 1 ('Plasminogen activator inhibitor 1'; PAI-1), TNF α , vasküler hücre adezyon molekülü 1 ('Vascular cell adhesion molecule 1'; VCAM 1) ve hücreler arası adezyon molekülü ('Intercellular adhesion molecule1'; ICAM 1) gibi inflamatuvar belirteçler yüksek bulunmuştur (Kado ve ark., 1999). Tip 2 diyabette, adipokin, hepatokin ve sitokinlerin düzeyleri de yüksek bulunmuştur (Donath ve ark., 2011).

Obezite, insülin direnci ve Tip 2 diyabetteki kronik inflamasyon durumunda proinflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı, bu sitokinlerin mevcut tabloyu daha da ağırlaştığı bilinmektedir. Ancak iimün sistem inflamatuvar yanıtı anti inflamatuvar sitokinlerle dengelemeye çalışmaktadır. Tüm bu dengeleri yöneten T regulatuvar (Treg) hücreler de devrededir. Organizma mevcut inflamasyon ise olabildiğinde hayatta kalmak için baş etmeye çalışır. Bu süreçte proinflamatuvar sitokinler, nükleer

faktör kappa B'yi ve nükleer faktör kappa B'nin tetiklediği yolları uyarırlar. Karaciğer ve yağ dokuda; nükleer faktör kappa B, insulin reseptör substrat 1 (IRS 1) oluşumunu azaltır, insülin reseptöründe insülin etkisini inaktive eder, insülin direnci gelişimine katkıda bulunur. Bu süreçte karaciğerden salınan hepatokinler de devrededir. Obezitede karaciğerde proinflamatuvar sitokin üreten Kupffer hücrelerinin arttığı gösterilmiştir (Reinehr ve ark., 2016).

Proinflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokin yanıtlarını; Tip 1 T helper (Th1) ve Tip 2 T helper (Th2) hücrelerine farklılaşabilen CD4+ ve CD8+ Th hücreleri desteklemektedir. Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokin yanıtında, Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar sitokin yanıtında devrededir. İskelet kası makrofajlarının da obezitede proinflamatuvar M1 makrofaj fenotipinde olduğu bildirilmiştir (Moss ve ark., 2004)

İnflamatuvar sitokinlerden TNF α , IL-1 β ve IFN γ 'nın; β hücresi kalsiyum dengesini bozarak ve peptidlerin yanlış katlanmaları sonucu oluşan, bir tür atık protein olan, amiloid beta ekspresyonunu arttırarak; insülin direnci, β hücre apopitozu, insülinopeni ve Tip 2 diyabete neden olduğu, bu süreçte IL-1 β 'nın amiloid beta üzerinden en etkili sitokin olduğu raporlanmıştır (Sjöholm ve ark., 2006).

Bu süreçte TNF α 'nın da önemli bir ana belirleyici özelliği vardır. TNF α ; adipoz dokuda stromavasküler fraksiyon makrofajlarından, antijenle uyarılmış T hücrelerinden, doğal öldürücü hücrelerden ve mast hücrelerinden üretilen, 26 kilodaltonluk bir transmembran proteinidir (Weisberg ve ark., 2003). Obezite, sistemik inflamasyon ve diyabet arasındaki fizyopatolojik sürecin temelinde bulunduğu öngörülmüştür. Yapılan çalışmalarda TNF α 'nın; obezite düzeyi ve insülin direnci ile korele olduğu gösterilmiştir (Hotamisligil ve ark., 1994). TNF α , IRS 1'in fosforilasyon kaskadını etkileyerek, insülinin reseptörü ile etkileşimi engeller. Yağ dokuda lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak, dolaşımdaki serbest yağ asidi miktarını arttırır. Serbest yağ asitleri; Toll benzeri reseptörler ('Toll like receptors; TLR) ve M1 makrofajların proinflamatuvar sitokinlerinin kullandığı c-Jun N-

terminal kinaz (Mitojen aktive protein kinaz ailesi) aktivasyonu yoluyla insülin direncini tetiklerler. TNF α 'nın amiloid beta ile birlikte, pankreasta β hücre hasarı yaptığı da gösterilmiştir (Rempel ve ark., 2013; Smitka ve ark., 2015). TNF α , adipositler, kalp ve iskelet kasında bulunan glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT 4) proteininin ekspresyonunu arttırmakta, insülin etkisine periferik bir direnç de oluşturmaktadır. Geniş veri analizlerinde TNF α düzeylerinin hem Tip 1, hem de Tip 2 diyabet olgularında insülin direnci ile korele olduğu kesinleşmiştir (Liu ve ark., 2016; Qiao ve ark., 2017).

Kötü metabolik kontrollü diyabetlerde; TNF α 'nın düzeylerinin arttığı, kullanılan insüline direnç gelişimine katkıda bulunarak, insülin dozunun artışına neden olduğu, kan şekeri normal değerlere getirilse bile, hemen düzeyinin düşme göstermediği bildirilmiştir. TNF α 'nın nötralizedildiği çalışmalarda insülin direnci ve diyabetin seyrinde düzelme görülmesi TNF α 'nın rolünü kesinleştirmiştir. Metabolik sendromlu morbid obez pediyatrik olgularda ve Tip 2 diyabetli adolesan olgularda; TNF α düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu da yaştan bağımsız, benzer metabolik durum geliştiğinde benzer mekanizmaların devrede olduğunu; TNF α 'nın insülin direnci ve β hücre yetmezliği ile ilişkili olduğunu desteklemiştir (Bertin ve ark., 2000; Rajkovic ve ark., 2014).

IL-4 ve IL-13 gibi anti inflamatuvar sitokinlerin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürebileceği, M2 makrofaj fenotipini destekleyebileceği bildirilmiştir. Soğuk ve katekolaminlerin de benzer bir etkisi bulunmaktadır. TNF α ve IL-1 β ; kahverengi yağ dokusunda; ayırma proteini 1 ('Uncoupling protein 1'; UCP 1) ekspresyonunu inhibe ederler. UCP 1 ekspresyonu; integrin 4 bağımlı makrofaj adiposit iletişimde rol oynamaktadır. Adiposit hücre kültür çalışmalarında IFN γ 'nın, UCP-1 ekspresyonunu ve kahverengi yağ dokusuna dönüşümü inhibe ettiği, CD8+ T hücrelerinin kahverengi yağ dokusu oluşumunu inhibe etmesine aracılık ettiği gösterilmiştir (Koh ve ark., 2018; Moysidou ve ark., 2018).

Obezite ve komorbiditelerinde; sistemik ve lokal inflamasyon üzerine yapılan çalışmalar, sistemik ve lokal inflamasyonun; insülin direnci ve Tip 2 diyabet tedavisinde hedef olarak seçilebileceğini, anti inflamatuvar ilaçların etkin sonuçlar verebileceğini, Tip 1 diyabette de inflamasyonu yatıştırabileceğini öngörmeye katkı sağlamıştır (Donath ve ark., 2019, Goldfine ve ark., 2017). En bilinen anti inflamatuvar ilaçlardan salisilat kullanımının, Tip 2 diyabet olgularında; sistemik inflamasyonu azalttığı ve kan şekeri dengesini iyileştirdiği gösterilmiştir (Goldfine ve ark., 2017). Anti inflamatuvar metotreksatin romatoid artritte kullanımı sırasında HbA1c düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (De Rotte ve ark., 2014). Anti IL-1 β antikoru canakinumab, IL-1 reseptör antagonisti anakinra, diğer IL-1 β antagonistleri ve TNF α inhibitörleri (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol gibi) ile; inflamasyonun azaldığı, kan glukoz veya HbA1c düzeylerinin düştüğü ve değişmediği çalışmalar bulunmaktadır (Donath ve ark., 2019; Everett ve ark., 2018).

Obezitede salınan sitokinler; leptin ve adiponektin salınımı da arttırmaktadır. Resistin, adipoz dokudan RETN geni tarafından salınan bir proteindir. Adipositler ve mononükleer lökositlerde eksprese edilir ve proinflamatuvar makrofajların farklılaşmasını sağlayan yollarda rol oynar (Filková ve ark., 2009). Yağ doku ayrıca karaciğerden CRP salgılanmasını uyaran ve arttıran IL-6 salgılar. CRP ise, kompleman sistemini aktive eder (Mold ve ark., 1999).

Özellikle visseral yağ dokusu; Th1 hücreler ve proinflamatuvar sitokinler, subkutan yağ dokusu da Th2 hücreler ve anti inflamatuvar sitokinler salgılamaktadırlar. Visseral yağ dokusu, bağırsak ve karaciğer arasında bir bariyer kabul edilmekte ve bağırsak mikrobiyotası ile de ilişkilendirilmektedir. Bağırsaktan lipopolisakkaritlerin emiliminin artmasıyla, TLR 4 ve nükleer faktör kapp B aktivasyonu olmakta, bu da insülin sekresyonunu azaltmaktadır (Tilg ve ark., 2020).

Obez olgularda adiposit makrofajlarının TNF α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçleri ve IL-10 gibi anti inflamatuvar sitokinleri eksprese etmeleri; adipositlerde inflamasyonu baskılamak için koruyucu bir mekanizma olabilir ve inflamatuvar

sitokinlerin üretimlerinin veya etkilerinin azaltılması veya anti inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin veya etkilerinin artırılması tedavi stratejisi olarak gündeme gelebilir (Zeyda ve ark., 2007).

M1 makrofajlar ve dendritik hücrelerce üretilen IL-12; sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör ('Signal transducer and activator of transcription 4'; STAT4) proteini üzerinden; DNA transkripsiyonunu etkilemekte ve sitokin gradiyentini düzenlemektedir. STAT4, doğuştan CD4+ T hücrelerinden Th1 hücrelerinin gelişimi için ve IL-12'ye yanıt olarak lenfositlerden IFN γ üretimi için gereklidir. IFN γ 'nın obezitede doğuştan lenfosit hücreler 2 aktivasyonunu baskılayıcı ve Treg hücre birikimini baskılayıcı; ters bir özelliği de bulunmaktadır (Hoey ve ark., 2003). Nötrofiller tipik olarak inflamasyona yanıt veren ilk bağışıklık hücreleridir ve makrofajların sürece katılmasına yardımcı olarak ve antijen sunan hücrelerle etkileşime girerek kronik inflamatuvar durumu şiddetlendirebilirler. Nötrofillerden üretilen elastaz, miyeloperoksidaz ve katelisin de adipoz dokuda makrofaj sayısı artışına katkıda bulunurlar (Braster ve ark., 2016; Talukdar ve ark., 2012).

Normal kilolu bireylerde adipoz dokuda anti inflamatuvar fenotip baskındır. Yağ doku stromal hücrelerince üretilen IL-33, yağ dokusunda Treg ve saf lenfosit hücreleri koruma görevini üstlenmiştir. Treg hücreler; hem inflamasyon, hem de otoimmüniteye karşı koruyucudur. Treg hücreler; doğuştan lenfosit hücreler 2, IL-5, IL-4 ve IL-13 gibi anti inflamatuvar sitokinler üretirler ve Th2 hücreler ve M2 fenotipindeki makrofajların birikmesine ve korunmasına yardımcı olurlar (Feuerer ve ark., 2009).

Obezitede sistemik inflamasyon üzerine pek çok çalışma bulunmaktadır ve bu durumun varlığı çok iyi bilinmektedir. Ancak bu durumu başlatan ve tetikleyen fizyopatolojik süreçler net bilinmemektedir. Olası fizyopatolojik süreçlerle ilgili teoriler: *Beslenme ve yağ asitlerinin fazla tüketimi: Yüksek yağlı diyetle başladıktan hemen sonra sistemik inflamasyonun başladığı, diyetle devam edildiği sürece varolduğu, diyetle son verilince hızla düzeldiği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2011). *Hipoksi: Yağ dokunun hızlı genişlemesi yani adiposit hipertrofisi

durumunda, yağ dokunun yetersiz vaskularizasyonu olmaktadır. Bu da adiposit hipertrofisi ile artan oksijen tüketiminin yeterli miktarda sağlanamamasına, hipoksi indüklenebilir faktör ('Hypoxia inducible factors'; HIF) artışına neden olur. Adipositlerde HIF1 α delesyonu gelişir, HIF1 α 'nın aşırı ekspresyonu azaltılır. Hipoksi ayrıca; MCP-1 ve lökotrien B4 gibi kemokinlerin adiposit ekspresyonlarını da arttırmaktadır. Sonuç olarak; adipositlerde; M1 makrofaj fenotipi ve lokal ve sistemik inflamasyon artışı olmaktadır (Lee ve ark., 2014).*

Bağırsak mikrobiyotası: Yağ ağırlıklı beslenmenin bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği, metabolik bir endotoksemiye neden olduğu, artan lipopolisakkarit düzeylerinin TLR 4 ve bakteri girişini algılayan sistemde bulunan CD14 ile etkileşimde bulunarak; inflamatuvar sitokin artışı ile lokal ve sistemik inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir. Antibiyotik verilerek mikrobiyota değişikliği yapılan hayvan çalışmaları ile bu durum desteklenmiştir (Tilg ve ark., 2020).

1.3. Yüksek Duyarlıklı CReaktif Protein

Yüksek duyarlıklı CRP bir akut faz reaktanıdır. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar, aterosklerotik hastalıklar, diyabet gibi sistemik inflamasyonun da bulunduğu hastalıklarda inflamasyonun biyobelirteci olarak kullanımı gündemdedir. Günümüzde teknolojik olarak CRP ölçümleri; yüksek duyarlıklı CRP düzeylerini ölçmektedirler ve en düşük 0,007 mg/L değerlerini saptayabilmektedirler. Bu nedenle yüksek duyarlıklı CRP ölçümü ile kronik hafif düzey inflamasyon da saptanabilmektedir. Ateroskleroz gelişim evrelerinde; proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile karaciğerden CRP salınımının arttığı gösterilmiştir. CRP'nin monositler için kemotaktik etki oluşturduğu, makrofajlardan modifiye oksidatif LDL tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir. Sağlıklılarda; yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri; %90 oranında <3 mg/L bulunmuştur. Yüksek duyarlıklı CRP düzeyi >2 mg/L olanlarla, <0,5 mg/L olanlar arasında koroner arter hastalık riski beş yıllık izlemde 2-3 kat fazla bulunmuştur. Yüksek duyarlıklı CRP, 27 000 sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalıklar için LDL kolesterolden daha anlamlı bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Başka bir çalışmada yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri,

karotid arter darlık derecesi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Diyabetli olgularda da insülin direnci ve hiperglisemi ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Diyabeti olup yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri yüksek bireylerde aterosklerotik kalp hastalığı riski de artmış olarak saptanmıştır. Bu olgularda; aspirin ve lipid düşürücü ilaçlar ile IL-6 ve yüksek duyarlıklı CRP düzeylerinin düşürülebildiği ve antifibrinolitik etki sağlandığı, uzun dönem sağkalım üzerine olumlu etki sağlandığı da bildirilmiştir. Koroner arter hastalıklarında; yüksek duyarlıklı CRP artışının fizyopatolojik sürecinde; TNF α , IL-6, fibrinojen ve PAI-1 olduğu gösterilmiştir (Guijarro, 2001).

Yüksek duyarlıklı CRP düzeyi <1 mg/L; düşük kardiyovasküler hastalık riski (düşük sistemik inflamasyon), 1-3 mg/L orta düzey kardiyovasküler hastalık riski (orta düzey sistemik inflamasyon), >3 mg/L ise yüksek kardiyovasküler hastalık riski (yüksek sistemik inflamasyon) olarak yorumlanmıştır (Silva ve ark., 2012). Yüksek duyarlıklı CRP düzeyi, akut myokard infarktüsünde de yüksek bulunmuş ve akut inflamasyonda izlem belirteci olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Zebrack ve ark., 2002).

1.4. Midkin

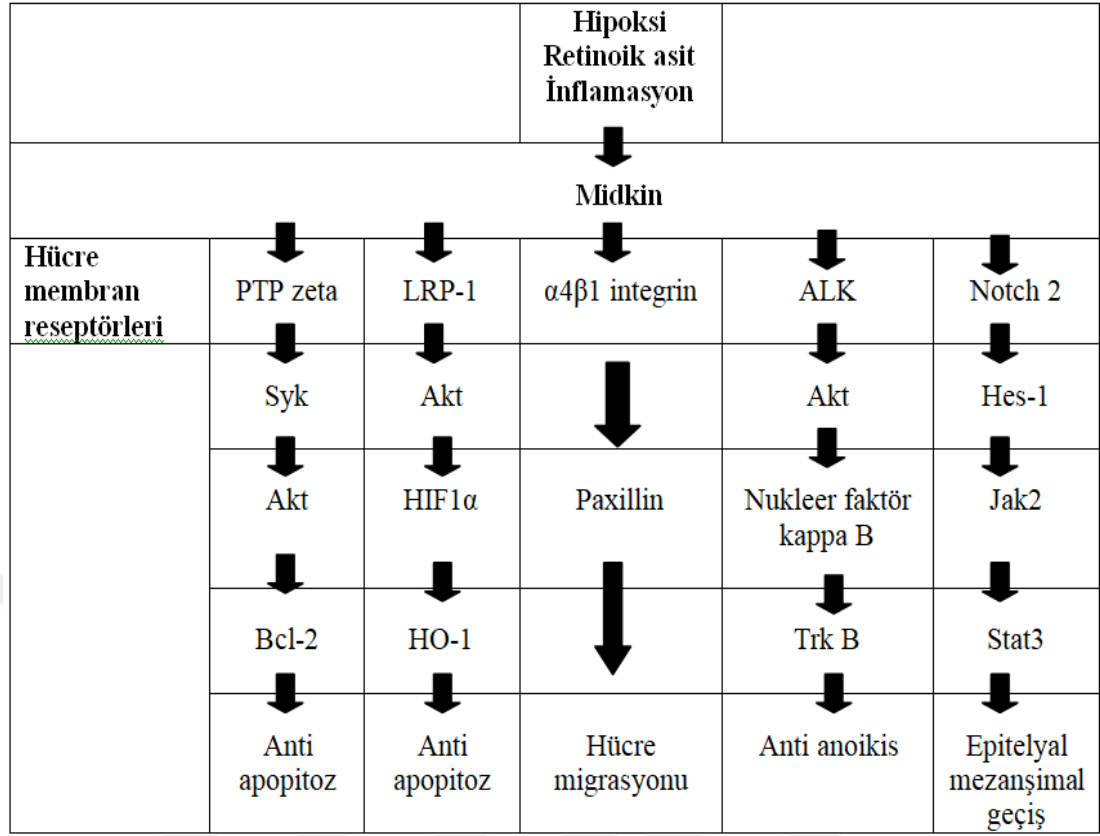
Midkin (OMIM *162096); nörit büyüme başlatıcı faktör ('Neurite growth-promoting factor 2'; NEGF2) ve midgestation ve böbrek protein olarak da bilinen, insanda MDK geni tarafından kodlanan bir proteindir. İnsan midkin geni, kromozom 11q11.2'de yerleşmiştir. Midkin geni dört ekzonludur. Midkinin promotor bölgesinde, nükleer faktör kappa B ve HIF1 α için bağlanma bölgeleri vardır. Midkinin dört bölümü vardır: Sinyal peptidi, menteşe bölgesi, N-terminal alanı (stabilite ve dimerizasyondan sorumlu), C-terminal alanı (aktivitesinden sorumlu). Midkin gen ürünü midkin proteini; orta gestasyon döneminde kuvvetle indüklenen, embriyogenez boyunca eksprese olan bir gen ürünüdür. Midkin proteininin şematik görünümü Şekil1.3.de sunulmuştur (Şekil 1.3) (Kaname ve ark., 1993):

Midkin proetein zinciri					
N terminal	1-20 aminoasit	21-72 aminoasit	73-81 aminoasit	82-141 aminoasit	C terminal
	Sinyal peptidi	N terminal alanı	Menteşe bölgesi	C terminal alanı	

Şekil 1.3. Midkin proteininin şematik yapısı (Kaname ve ark., 1993).

Heparin bağlayıcı bir büyüme faktörü olan midkin, ilk olarak 1988'de fare embriyonik karsinom hücrelerinde retinoik asit ile indüklenebilir bir gen ürünü olarak keşfedilmiştir. Midkin 121 aminoasit diziliimli bir proteindir. %87 oranında fare ve insan midkini ortaktır. Midkin; sıçan, inek ve tavukta midkin ortologları bulunmaktadır. Midkinin insan heparin bağlayıcı protein pleiotropini (PTN; OMIM *162095) ile yaklaşık %50 aminoasit homolojisi gösterdiği saptanmıştır. Midkinin bu özellikleri evrimsel süreçte özellikle memelilerin gelişiminde kritik bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (Tsutsui ve ark., 1991).

Midkin reseptörleri; protein tirozin fosfataz ('protein tyrosine phosphatase'; PTP) reseptör ailesinden PTP zeta, LDL-reseptör-ilişkili protein (LRP) reseptör ailesinden LRP-1, megalin/brushin, LRP-6, apoE reseptör-2, integrin reseptör ailesinden $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$, Notch reseptör ailesinden Notch2, reseptör tirozin kinaz ailesinden anaplastik lenfoma kinaz (ALK), glikozaminoglikanlar reseptör ailesinden heparan sülfat trisülfat ünitesi, kondroitin sülfat E ünitesi, sindekan 1, sindekan 3, glipikan 2 reseptörleri olarak tanımlanmıştır. Şekil 1.4.'de midkin reseptörleri ve biyolojik etkileri gösterilmiştir (Şekil 1.4) (Weckbach ve ark., 2011).



Şekil 1.4. Midkin reseptörleri ve biyolojik etkileri (Weckbach ve ark., 2011).

Retinoik asitle indüklenebilir bir heparin bağlayıcı mitojen olan midkinin; hes1 ve jak2/stat3 aracılı Notch2 reseptör uyarısı ile ölümsüzleştirilmiş HaCaT keratinositlerinde; epitelyal mezanşimal geçişi uyardığı gösterilmiştir. Epitelyal-mezenkimal geçiş; hücre plastisitesinin ve embriyonik gelişimin temelini oluşturur ve sıklıkla ileri tümörjenezde gözlenir (Huang ve ark., 2008).

Midkinin, dolaşımdaki tümör hücrelerinin anoikise direncini arttırarak, hepatosellüler karsinoma metastazını desteklediği gösterilmiştir. Anoikis, apoptoz dışı bir hücre ölüm tipidir. Anoikisde, yetersiz veya düzensiz integrin aracılı hücre-matriks etkileşimleri ile hücre ölümünün uyarılması söz konusudur (Sun ve ark., 2017).

Midkinin; hücre sağkalımı, hücre farklılaşması, nöronal gelişim, doku onarımı, inflamatuvar yanıt, anjiyogenezis ve tümörigenezis dahil olmak üzere pek çok

patofizyolojik süreçte rolü olduğu bildirilmiştir (Kadomatsu ve ark., 2013; Weckbach ve ark., 2018).

Midkinin, pulmoner arteriyel hipertansiyon, kalp yetmezliği, myokard enfarktüsü, myokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı, ateroskleroz dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Horiba ve ark., 2006; Kadomatsu ve ark., 2014; Kinoshita ve ark., 2020; Kitahara ve ark., 2010; Şalaru ve ark., 2016; Zhao ve ark., 2014).

Hipoksinin hipoksi duyarlı bir fare suşunda, alveolar epitel hücrelerinde ve pulmoner vaskularitede midkin ekspresyonunu indüklediğini bulunmuştur (Reynolds ve ark., 2004). Hipoksinin insan plasental adenokarsinomunda, fare fetal akciğer mezenşiminde ve insan pulmoner adenokarsinom hücre dizilerinde; hem HIF1 α (*603348), hem de midkin ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Farelerde embriyonik gelişim sırasında midkinin kronik ekspresyonunun, sadece akciğer gelişiminin doğum sonrası fazında; pulmoner arteriyel yeniden şekillenme ve muskularizasyon ile sonuçlandığı da gösterilmiştir. Fetal fare akciğer mezenşimal hücrelerinde, midkinin miyokardinin geninin (MYOCD; *606127) ekspresyonunu arttırdığı, düz kas hücre farklılaşmasını düzenlediği gösterilmiştir. Büyük karın ameliyatları sonrası; midkinin, makrofajların ve nötrofillerin omentuma göçünü teşvik ederek, intraperitoneal adezyonların oluşumunda temel rol oynadığı da gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı modeli farelerde, 5/6 nefrektominin, akciğerde midkin ekspresyonunu arttırdığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim ('angiotensine converting enzyme'; ACE; *106180) aktivitesini ve plazma anjiyotensin II (*106150) düzeylerini arttırdığı ve hipertansiyona neden olduğu saptanmıştır. İleri kültür endotel hücre çalışmaları ile; midkin ekspresyon artışında; NADH/NADPH oksidaz-1 (NOX1; *300225), Nox2 (CYBB; *300481) ve Nox4 (*605261) ekspresyonunun rolü olduğu öngörülmüştür. Antioksidan kullanımının midkin ekspresyonunu ve plazma anjiyotensin II seviyelerini azaltarak, hipertansiyonu iyileştirdiği de gösterilmiştir (Hobo ve ark., 2009).

Midkin düzeylerinin en yüksek olduğu dönem bebeklik dönemidir. Yaşla birlikte midkin düzeyleri giderek azalır. Midkin düzeyleri, cinsiyet ve ırksal farklılıklardan etkilenmez (Jee ve ark., 2019). Yetişkinlerde midkin; ağırlıklı olarak böbrek, bağırsak, epidermis, bronş epiteli, lenfositler ve makrofajlarda eksprese edilir. Ancak doku yaralanması durumunda, doku onarımı için diğer bölgelerde midkinin ekspresyonu hızla indüklenebilir. Bu süreç midkinin N-terminal alanı üzerinden, transkripsiyonel modülasyona uğrama özelliği ile ilgilidir (Obama ve ark., 1998; Takenaka ve ark., 2009).

Midkin; kanser, inflamasyon, immünite, vasküler direnç gibi pek çok süreçte rolü olduğu bilinen hem sitokin, hem de büyüme faktörü işlevlerine sahiptir. Midkinin inflamasyonda seviyeleri artmakta olduğundan; serum midkin düzeylerinin; Chron hastalığı, ülseratif kolit ve romatoid artrit, Alzheimer hastalığı, kanser, diyabet gibi inflamatuvar hastalıklarda, iskemi, inflamasyon, otoimmünite, sepsis gibi inflamasyonun akut ve kronik arttığı durumlarda arttığı gösterilmiştir. Bu hastalıkların tanı-takip ve tedavi izlemlerinde midkinin biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (Biriken ve ark., 2018; Dik ve ark., 2017; Kaname ve ark., N. 2013).

Son çalışmalar, midkinin akut ve kronik inflamasyondaki rolü üzerine odaklanmıştır. Obezitede klinik olarak metabolik sendrom olarak tanımlanan; düşük dereceli, kronik inflamasyon durumu sözkonusudur. Obezite başlangıcında adipoz dokuya makrofaj akışının olduğu, bunun da hem adipoz ve hem de uzak dokularda inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Midkin düzeyleri; obez farelerin yağ dokusunda ve aşırı kilolu/obez insanların serumunda, normallere göre; önemli ölçüde artmış bulunmuştur. Bu da midkin ile obezite arasında bir bağlantı olduğunu desteklemektedir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Crohn hastalığı, ve ülseratif kolit olgularında serum midkin düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuş, ancak multipl sklerozlu olgularda aksine düşük bulunmuştur. Bu gözlemlere dayanılarak, midkinin otoimmün hastalıklarda güçlü bir rolü olduğu öngörülmüştür. Midkin, Treg hücre ekspresyonunun kritik baskılayıcısıdır. Midkinin CD4+CD25+Foxp3+ Treg popülasyonunun tolerojenik dendritik hücre aracılı

genişlemesinin baskılanması yoluyla; deneysel otoimmün ensefalomyelitinin ilerlemesini desteklediği de gösterilmiştir. Midkinin kalsinörin/aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünün indüksiyonu yoluyla lupus nefritinin şiddetini arttırdığı raporlanmıştır. Midkinin CD4+ T hücrelerinin aktivasyonunu ve Th1 hücre farklılaşmasını düzenlediği, kemokinlerin, MCP-1 ve MIP-2 üretimini indüklediği de gösterilmiştir. Midkinin iskemik renal reperfüzyon hasarından sonra artan inflamasyonu ve şiddetlenmiş iskemi kaynaklı tübülointerstisyel hasarı artırdığı bulunmuştur. Midkinin; inflamatuvar hücrelerin MCP-1 tarafından alınması yoluyla, akut böbrek hasarı ve diyabetik nefropati patogeneğinde kritik bir rol oynadığı, ayrıca kalsiyum sinyallerinin sıklığını azaltarak ve invitro mitokondriyal solunum kapasitesini bozarak, insan kardiyomiyositleri üzerinde kardiyodepresif etki gösterdiği de saptanmıştır. Son çalışmalar, midkinin vasküler stenoz ve ateroskleroza desteklediği yönünde sonuçlar vermiştir (Cai ve ark., 2020; Yazıhan, 2013).

Midkin sadece zararlı role sahip değildir. Midkinin; akut iskemik reperfüzyon hasarında; kardiyoprotektif etkiyle enfarktüs boyutunun sınırlandırılıp daraltılmasında, kardiyomiyosit apoptozunun önlenmesinde, sistolik ve diyastolik sol ventrikül işlevlerinin korunmasında olumlu role sahip olduğu bildirilmiştir. Midkin aracılı anjiyogenik aktivitenin, iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu da gözlenmiştir. Midkinin; iskemik ve iskemik olmayan konjestif kalp yetmezliğinde kardiyak yeniden şekillenmede kalbi koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir. Midkinin, kültür çalışmalarında invitro sisplatin etkisine karşı böbreği koruyucu işleve sahip olduğu da saptanmıştır. Midkinin PAI-1 aşağı regülasyonu yoluyla, glomerulonefritte, B hücrelerinin düzenlenmesi üzerinden hayatta kalmayı teşvik eden bir sinyal kaskadında rol oynadığı ispatlanmıştır (Cai ve ark., 2020; Yazıhan, 2013). Lökositlerde midkin ekspresyonu ve depolanmasının, VEGF-A'nın biyoyararlanımının artışına katkı sağladığı öngörülmüştür. VEGF-A sayesinde; endotel hücre proliferasyonu, nöronal nitrik oksit sentaz (NOS 1) ve endotelial NOS 3'ün ekspresyonu ile lökosit türevli VEGF-A'nın biyoyararlanımı sürecinde midkin aracı rol oynamaktadır (Çizelge1.6) (Cai ve ark., 2020; Weckbach ve ark., 2018).

Çizelge 1.6.Midkinin VEGF ve NOS üzerinden etkilerinden bir kısmı (Cai ve ark., 2020; Weckbach ve ark., 2018).

	<u>Lökositler</u> Midkin + VEGF	
	VEGF	Midkin
	VEGFR-2	
Endotel hücreleri	NO sentaz ekspresyonu	NO sentaz aktivasyonu
	Endotel hücre proliferasyonu	NO
Düz kas hücreleri		Vazodilatasyon

Midkinin inflamasyondaki rolü; T hücrelerinin genişlemesi, farklılaşması ve aktivasyonunun düzenlenmesi üzerinden olmaktadır. Midkin inflamatuvar hücrelerin inflamasyona katılımını ve migrasyonunu artırıcı etki yapmaktadır. Midkin aynı zamanda B hücre yaşam süresini uzatmakta, anti bakteriyel etki de göstermektedir. Midkinin oksidatif strese de rol oynadığı bildirilmektedir. Hücrelerdeki indirgeme-oksidasyon (redoks) reaksiyonları, süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve nitrik oksit gibi potansiyel olarak zararlı reaktif oksijen türleri üretirler. Pro ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik, oksidatif strese yol açmaktadır. ROS üretiminin hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, nörodejeneratif hastalık dahil olmak üzere çeşitli patolojilerle ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar vardır (Cai ve ark., 2020; Dik ve ark., 2017).

Aşırı kolesterol birikimi ve LDL düzeyleri; aterosklerozun karakteristik patolojik değişikliğinde ana role sahip olan makrofajların köpük hücrelere farklılaşmasına yol açarlar. Makrofaj kolesterol akışı; kolesterol metabolizmasının dengesi için önemli bir süreçtir. Midkin normal koşullarda; sağlıklı arter ve damarlarda çok düşük düzeylerde eksprese edilmektedir. Son çalışmalarda, artan serum midkin düzeyleri ile yüksek lipid düzeyleri arasında ve ateroskleroz gelişimi arasında yakın bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. ApoE susturulmuş ApoE –/– farelerde, midkin uygulamasının aterosklerotik plak oluşum sürecini desteklediği de bildirilmiştir (Costa ve ark., 2016). İnsan lenfoma hücre kültüründe, lipopolisakkarid

ile uyarılmış hücre hasarında, eritropoetinin midkin düzeyini düşürdüğü ve hücre hasarından koruduğu gösterilmiştir (Yazıhan ve ark., 2008a).

Midkinin dışarıdan verilmesinin nöronal hücre ölümünü engellediği gösterilmiştir. Ayrıca midkinin; Treg hücreleri baskıladığı, lökosit göçünü arttırdığı ve kemokin üretimini arttırdığı, inflamatuvar hastalıklarda arttığı, dolayısıyla inflamasyonu desteklediği de öngörülmüştür. Ayrıca; midkinin antimikrobiyal aktivitesi olduğu, endotel hücrelerinin fibrinolitik aktivitesini arttırdığı, fibroblast büyümesine ve ciltte kollajen kontraksiyonuna katıldığı, düz kas hücre göçü ve IL-8 sentezini uyardığı, nötrofil ve makrofaj göçünün indüksiyonunu sağladığı, kadmiyumun karaciğer, kalp, böbrek üzerindeki toksisitesinde koruyucu rolü olduğu, fare testisini kadmiyumun toksik etkisinden korumada galektin 3 ile birlikte rol oynadığı da gösterilmiştir (Muramatsu ve ark., 2000; Yazıhan ve ark., 2008; Yazıhan ve ark., 2008b; Yazıhan ve ark., 2011).

İnatinib mesilat ile kombine edilmiş noskapin ve inatinib mesilat ile kombine edilmiş roskavitinin, insan glioblastomasında midkin üzerinden tedavi edici etki geliştiği gösterilmiştir (Erguven ve ark., 2011; Erguven ve ark., 2012).

Midkin; hepatit ve B ve C aracılı siroz ve hepatosellüler karsinomada, belirgin yüksek düzeylerde saptanmıştır. Tümör migrasyonu, angiogenez ve tümör hücrelerinin ölümsüzlüğünü (apoptoza direncini artırma) etkileri nedeniyle; özellikle kötü prognozlu tümörlerde; midkin ekspresyonu artmış bulunmuştur (Hodeib ve ark., 2017).

Midkinin gebelerde Covid19 enfeksiyonu sırasında hastalık şiddeti ve progresyonunu belirlemede tanısal role sahip olduğu da gösterilmiştir (Yazıhan ve ark., 2022).

Genel olarak çalışmalar değerlendirildiğinde midkinin farklı etkileri olduğu görülmektedir. Enfeksiyöz süreçlerde proinflamatuvar sitokinleri uyardığı bununla

beraber karsinogenezde rol aldığı ve mitojenik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Midkin midgestasyonel ekspresyonu sonrası pek çok fizyolojik ve patolojik sürece katılmasına ve midkin ile ilgili çok değişik hastalıklarda çalışmalar yapılmasına rağmen midkinin patofizyolojik rolü tam olarak anlaşılmış da değildir. Midkinin etkileri farklı hastalık süreçlerinde de farklılaşmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında değerlendirdiğimizde; klasik KAH tanılı olgularda ömür boyu glukokortikoid, glukokortikoid ve mineralokortikoid replasman tedavisi kullanımı hayati önem taşımaktadır. Tedavi için günlük 2-5 kez oral ilaç kullanımı gerekmektedir ki, bu da ilaç uyumsuzluğunu ve hiperandrojenizmi beraberinde getirir. Bozulmuş metabolik kontrolü düzeltmek, artan androjenleri baskılamak için yüksek dozlara çıkarılmış tedavi dozları ise sıklıkla hiperkortizolizme neden olur. Olgularda tüm yaşam süresince hiperandrojenizm ve hiperkortizolizm durumları birbirini takip eden periyotlarda gelişebilir. Her iki durumun da obezite, insülin direnci, hipertansiyon, polikistik over sendromu, dislipidemi, koroner arter hastalığı, artmış sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğuna dair özellikle erişkin döneme ait pek çok çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda 21-OH eksikliğine bağlı klasik KAH tanısı ile izlemde olan olgularda kardiyovasküler hastalık riskini arttıran komorbiditelerin belirlenmesi, tedavi etkinliğine göre bazı inflamatuvar belirteçlerin ve midkin düzeylerinin sağlıklı çocuk ve adolesanlarla karşılaştırılması, kardiyovasküler hastalık riskini arttıran komorbiditelerin sistemik inflamasyon üzerindeki patofizyolojik rollerinin bazı inflamatuvar sitokinler ve midkin üzerinden araştırılması, kardiyovasküler hastalık riskini öngörmeye kullanılabilecek belirteçlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde izlemde olan 21-OH enzim eksikliğine bağlı klasik KAH tanılı, 2-25 yaş arası, çocuk ve adolesanlar alındı. Çalışmanın etik kurul onayı Ankara Numune Hastanesi'nden alındı (Etik kurul no: E.Kurul-E-17-1449, Tarih: 07.06.2017) (Ek-1). Olgulardan ve ailelerinden çalışmaya katılım için onam alındı. Çalışma bütçesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından karşılandı. Veri toplama formu Ek-2'de sunuldu.

Olguların rutin kontrollerine ait klinik ve laboratuvar verileri [yaş, cinsiyet, antropometrik veriler, metabolik kontrol verileri (ACTH, 1,4ΔAS, total testosteron, 17-OHP), yüksek duyarlıklı CRP, metabolik sendrom tarama verileri (açlık glukoz, insülin, açlık lipid profili) elektronik dosya verilerinden elde edildi. Klasik KAH tanılı olgulardan ve yaş ve cinsiyet olarak benzer sağlıklı olgulardan; rutin kontrolleri sırasında kan alınırken ek olarak 5 mL kan örneği alındı. Ek kan örnekleri 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri -20 derece sıcaklıkta saklandı ve IL-1, IL-2, IL10, IL-4, IL-17, IL-22, TNF, midkin düzeyleri çift tekrarlı olarak çalışıldı.

Metabolik sendrom tanı kriteri olarak; DSÖ metabolik sendrom tanı kriterleri kullanıldı (Lee ve ark., 2012).

Metabolik kontrol durumu için; 17-OHP <10 nmol/L ise, iyi metabolik kontrol, 17- OHP>10 nmol/L ise kötü metabolik kontrol olarak tanımlandı (Cetinkaya ve ark., 2011; Tuhan ve ark., 2021).

Olgularda insülin direnci için HOMA-IR (glukozxinsülin/405)'nin >2,5 olması kriteri kullanıldı (Singhve ark., 2013).

Hiperandrojenizm tanımlaması için total testosteron düzeyi >55 n/dL) kabul edildi (Pasqualive ark., 2016).

Olgularda hipertansiyon tanısı 24 saatlik tansiyon monitörizasyonu ile, yaşa ve cinsiyete uygun normal değerler kullanılarak konuldu (Keskinoglu ve ark., 2020).

Dislipidemi için; total kolesterol ≥ 200 mg/dL veya LDL kolesterol ≥ 130 mg/dL veya trigliserid <10 yaş >105 mg/dL, >10 yaş ≥ 136 mg/dL değerleri kabul edildi (Kit ve ark., 2012).

Yüksek duyarlıklı CRP düzeyi <1 mg/L; düşük inflamasyon, >1 mg/L ise yüksek sistemik inflamasyon olarak tanımlandı (Silva ve ark., 2012).

Sitokin ve midkin ölçümleri: Elabscience® (China) kitleri ile kit prosedürlerine uygun olarak enzim ilişkili immunosorbent assay yöntemi ile, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda çalışıldı.

İstatistik değerlendirme; Veriler SPSS 20.0 programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde verilerin parametrik ve nonparametrik dağılımlarına (dağılımlara Shapiro-Wilk testi ile bakıldı) uygun şekilde; ortalama, standart deviasyon skoru (SDS), ortanca, minimum, maksimum değerleri verildi. Olgularla ilgili verilerde; sayı ve yüzde ifadeleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda; parametrik ve nonparametrik dağılımlara göre; sırasıyla; Student t testi ve Mann Whitney U testi uygulandı. Parametreler arası ilişki, korelasyon analizi ile değerlendirildi. Yüzdeler kikare testi ile karşılaştırıldı. $P<0,05$ anlamlı kabul edildi. Çoklu değişkenlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Bağımlı bir değişken üzerine etkili bağımsız değişkenleri değerlendirmek için çoklu regresyon analizi uygulandı.

3. BULGULAR

3.1. Klasik KAH Grubunun Karakteristik Özellikleri

Çalışmaya ortalama yaşları $10,94 \pm 4,26$ (2,51-18,79) yıl olan, 29 kız, 26 erkek klasik KAH tanılı 55 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil olan olguların 31'i (%56) tuz kaybettiren tip KAH, 24'ü (%44) basit virilizan tip KAH idi. Olguların ortalama hastalık süreleri ise $10,03 \pm 4,34$ yıl idi. Olguların ortalama tanı yaşları $0,89 \pm 1,66$ yıl idi. Olguların ortalama glukokortikoid tedavi dozları $19,02 \pm 11,43$ mg/m²/gün, mineralokortikoid tedavi dozları $0,049 \pm 0,019$ mg/gün idi. Klasik KAH tanılı kız olguların boy SDS değerleri erkek olgulara göre anlamlı olarak geri idi. Olguların %54 kadarı pubertal idi. Olguların %43'ü obez idi. %10 kadarında ise hipertansiyon tanısı mevcut idi. Olguların genel karakteristik özellikleri, klinik, antropometrik özellikleri ve cinsiyete göre değerlendirilmeleri Çizelge 3.1.'de detaylı olarak sunulmuştur (Çizelge3.1).

Çizelge 3.1. Olguların genel ve cinsiyete göre; karakteristik özellikleri, klinik, antropometrik özellikleri ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.

	Toplam Ort±SDS Aralık	Kız (N:29) Ort±SDS Aralık	Erkek (N:26) Ort±SDS Aralık	P
Yaş (yıl) Mean±SDS	10,94±4,26	11,50±4,29	10,33±4,23	0,997
Min-Maks	2,51-18,79	3,74-18,43	2,51-18,79	
Median	10,62	9,53	10,49	
N:55				
Tanı yaşı (yıl) Mean±SDS	0,89±1,66	1,12±2,06	0,63±1,01	0,271
Min-Maks	0-7,15	0-7,15	0-3,15	
Median	0,087	0,016	0,98	
N:55				
Tuz kaybettiren tip/Basit virilizan tip (N)/%	31/24 56/44	15/13 53/47	16/11 59/41	0,788*
Hastalık süresi (yıl) Mean±SDS	10,03±4,34	10,34±4,10	9,68±4,65	0,590
Min-Maks	1,34-18,77	3,74-18,35	1,34-18,77	
Median	9,75	9,84	9,74	
Glukokortikoid dozu (mg/m2/gün)	19,02±11,43	12,35±3,41	17,25±14,53	0,105
Mean±SDS	5-60	5,54-17,63	5,59-79,22	
Min-Maks	13,29	13,52	13,99	
Median				
Mineralokortikoid dozu (mg/gün)	0,049±0,019	0,048±0,014	0,050±0,024	0,828
Mean±SDS	0,025-0,1	0,025-0,075	0,025-0,1	
Min-Maks	0,050	0,05	0,05	
Median				
Pubertal/Prepubertal (N)/%	30/25 54/46	17/12 58/42	13/13 50/50	
Boy SDS Mean±SDS	-0,26±1,11	-0,54±1,08	0,72±1,05	0,047
Min-Maks	-3,74-(2,18)	-3,74-2,18	-1,39- (2,42)	
Median,	-0,43	-0,71	-0,53	
N:55				

Çizelge 3.1. Devam. Olguların genel ve cinsiyete göre; karakteristik özellikleri, klinik, antropometrik özellikleri ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.

	Toplam Ort±SDS Aralık	Kız (N:29) Ort±SDS Aralık	Erkek (N:26) Ort±SDS Aralık	P
VA SDS Mean±SDS	0,76±1,18	0,78±1,30	0,72±1,05	0,853
Min-Maks	-1,48-3,64	-1,48-3,64	-1,39-2,42	
Median	0,74	0,49	0,77	
N:55				
VKI SDS Mean±SDS	1,02±1,15	1,15±1,23	0,86±1,02	0,342
Min-Maks	-2,03-3,74	-2,03-3,74	-1,98-2,62	
Median	0,90	0,92	0,96	
N:55				
Obezite (Var/Yok) (N)/%	24/31 43/57	12/16 44/56	12/15 44/56	0,580
Sistolik Tansiyon (mmHg) Mean±SDS				
Min-Maks	107,90±11,31	109,70±10,67	106,00±12,00	0,357
Median	80,00-130,00	90,00-130,00	80,00-120,00	
N:55	110,0	110,0	110,0	
Diastolik Tansiyon (mmHg) Mean±SDS				
Min-Maks	70,30±9,34	71,76±9,34	68,75±9,39	0,363
Median	55-90	60,00-90,00	55-90	
N:55	70,0	70,0	70,0	
Hipertansiyon (Var) (N)/%	6 10	4 13	2 8	**

Olguların çalışma anında alınan glukoz metabolizması, metabolik kontrol durumlarının değerlendirildiği hormonal tetkikleri ve lipid profili değerleri Çizelge 3.2’de sunulmuştur (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Olguların çalışma anında alınan glukoz metabolizması, metabolik kontrol durumlarının değerlendirildiği hormonal tetkikleri, lipid profili değerleri ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.

	Toplam Ort±SDS Aralık	Kız (N:29) Ort±SDS Aralık	Erkek (N:26) Ort±SDS Aralık	P
Glukoz (mg/dL) N:55				
Mean±SDS	86,03±8,87	86,79±9,47	85,19±8,26	0,587
Min-Maks	65,0-114,0	65,00-114,00	69,0-104,0	
Median	85,5	87,0	84,5	
İnsülin (µIU/mL) N:36				
Mean±SDS	29,70±94,04	16,11±13,47	16,11±16,6	0,999
Min-Maks	3,00-604,00	3,30-60,40	3,00-70,30	
Median	9,2	12,3	9,2	
HbA1c (%) Mean±SDS N:55				
Min-Maks	5,20±0,31	5,31±0,30	5,10±0,30	0,075
Median	4,60-5,98	4,88-5,98	4,60-5,67	
ACTH (pg/mL) N:55				
Mean±SDS	169,84±257,44	113,66±165,63	238,23±328,71	0,108
Min-Maks	5,00-1109	5,00-677,00	7,29-1109	
Median	37,8	32,4	54,8	
17-OHP (ng/dL) N:55				
Mean±SDS	43,76±65,61	46,16±63,14	41,06±69,54	0,788
Min-Maks	0,01-305,80	0,11-211,84	0,01-305,80	
Median	11,41	5,88	14,58	
1,4ΔAndrostenedion (ng/mL) N:55				
Mean±SDS	1,57±1,95	2,09±2,45	0,97±0,79	0,036
Min-Maks	0,03-9,98	0,05-9,98	0,03-2,85	
Median	1,00	0,99	1,02	

Çizelge 3.2. Devam. Olguların çalışma anında alınan glukoz metabolizması, metabolik kontrol durumlarının değerlendirildiği hormonal tetkikleri, lipid profili değerleri ve cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Toplam Ort±SDS Aralık	Kız (N:29) Ort±SDS Aralık	Erkek (N:26) Ort±SDS Aralık	P
Total testosteron (ng/dL) N:55				
Mean±SDS	67,37±122,48	30,25±22,86	107,34±167,43	0,028
Min-Maks	10,00-563,82	10,00-79,14	10,00-563,82	
Median	24,87	23,87	25,88	
Serbest testosteron (pg/mL) N:22				
Mean±SDS	3,23±2,90	2,08±1,81	4,90±3,45	0,047
Min-Maks	0,06-10,41	0,06-5,17	0,81-10,41	
Median	2,66	1,37	4,37	
SHBG (nmol/L) N:22				
Mean±SDS	58,00±33,66	58,80±40,71	57,02±23,39	0,867
Min-Maks	9,90-185,40	9,90-185,40	16,20-90,10	
Median	42,1	47,9	60,5	
DHEAS (µg/dL) N:55				
Mean±SDS	41,58±56,19	48,13±59,47	34,52±52,71	0,386
Min-Maks	1,54-263,76	3,06-226,84	1,54-263,76	
Median	16,31	17,59	16,04	
Plazma renin aktivitesi (ng/mL/saat)N:55				
Mean±SDS	6,64±3,33	6,62±3,30	6,66±3,44	0,970
Min-Maks	0,65-15,93	2,23-15,93	0,65-13,68	
Median	7,27	9,74	6,12	
Aldosteron (ng/dL) N:55				
Mean±SDS	0,09±0,12	0,09±0,09	0,09±0,14	0,878
Min-Maks	0,00-0,62	0,01-0,40	0,00-0,62	
Median	0,075	0,06	0,06	
Sodyum (mEq/L) N:55				
Mean±SDS	138,77±2,16	138,60±2,46	138,96±1,79	0,548
Min-Maks	134-143	134,00-142,00	137-143	
Median	139,00	139,0	138,0	
Potasyum (mEq/L) N:55				
Mean±SDS	4,30±0,35	4,29±0,31	4,30±0,40	0,873
Min-Maks	3,5-5,26	3,77-4,95	3,5-5,26	
Median	4,23	4,1	4,24	
Ürik asit (mg/dL) N:31				
Mean±SDS	4,58±1,63	4,60±1,56	4,74±1,72	0,819
Min-Maks	1,7-7,9	2,40-7,70	1,7-7,9	
Median	4,7	4,6	4,8	
Kolesterol (mg/dL) N:45				
Mean±SDS	164,68±31,39	172,88±34,82	154,45±23,49	0,041
Min-Maks	98,00-246,00	98,00-246,00	103,00-184,00	
Median	165,00	166,0	157,5	
LDL Kolesterol (mg/dL) N:45				
Mean±SDS	94,93±26,16	101,92±28,78	86,20±19,85	0,036
Min-Maks	44,00-172,00	44,00-172,00	49,00-111,00	
Median	97,00	99,0	90,0	
HDL Kolesterol (mg/dL) N:45				
Mean±SDS	50,90±10,49	52,12±11,54	49,43±9,15	0,393
Min-Maks	29,10-77,00	29,10-77,00	31,30-64,80	
Median	51,3	52,0	51,4	
Trigliserid (mg/dL) N:45				
Mean±SDS	92,34±44,36	90,87±25,50	94,10±60,51	0,828
Min-Maks	35,00-305,00	52,00-154,00	35,00-305,00	
Median	87,00	92,0	85,0	
İnsülin direnci (Var/Yok) (N/%)	19/17	10/9	9/8	0,376*
Metabolik kontrol durumu (İyi/Kötü) (N/%)	24/31	14/15	10/16	0,588
	43/47	48/52	40/60	
Hiperandrojenizm (Var) (N)/%	12	5	7	**
	22	17	32	
Dislipidemi (Var)(N)/%	20	12	8	**
	36	41	32	
Metabolik sendrom (Var) (N)/%	11	7	4	**
Metabolik sendromda metabolik kontrol durumu (İyi/Kötü) (N)/%	5/6	3/4	2/2	**
	40/60	50/50	33,3/66,6	

*Kikare testi uygulanmıştır.

**Vaka sayısı istatistiksel değerlendirme için yetersizdir. (Silva, D. and A. Pais de Lacerda 2012)

Kız olguların 1,4ΔAS düzeyleri erkek olgulardan anlamlı düzeyde yüksek iken, erkek olguların total ve serbest testosteron düzeyleri kız olgulardan anlamlı yüksek bulundu. Kız olguların kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri erkek olgulardan anlamlı yüksek bulundu. Klasik KAH olgularının 24'ü (%43'ü) iyi metabolik kontrole sahip idi. İnsülin direnci değerlendirilebilen olguların %52'sinde insülin direnci saptandı.

Olguların 20'sinde (%6'sında) dislipidemi mevcut idi. Olguların 11'inde (%20'sinde) metabolik sendrom mevcut idi. Metabolik sendromlu olguların %60 kadarının metabolik kontrolünün kötü olduğu saptandı. Klasik KAH olgularının 20'sine OGTT yapıldığı, OGTT'nin 90. ve 120. dakika glukoz değerlerinin erkek olgularda kız olgulara göre daha yüksek olduğu saptandı. OGTT'de sadece bir olguda bozulmuş glukoz toleransı ile uyumlu glukoz değeri elde edildi (glukoz 120. dakika: 148 mg/dL). Bu olguların OGTT sonuçları ve cinsiyete göre değerlendirilmesi Çizelge 3.3'de sunulmuştur (Çizelge3.3).

Çizelge 3.3.OGTT sonuçları ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.

	Toplam Ort±SDS Aralık	Kız (N:29) Ort±SDS Aralık	Erkek (N:26) Ort±SDS Aralık	P
Glukoz 0.Dakika (mg/dL) (N:20)				
Mean±SDS	80,44±6,85	79,91±5,94	81,50±8,93	0,708
Min-Maks	71,00-95,00	71,00-88,00	71,00-95,00	
Median	80,5	80,5	81,5	
Glukoz 30. Dakika (mg/dL) (N:20)				
Mean±SDS	126,94±23,35	120,16±22,78	140,50±19,54	0,074
Min-Maks	72,00-166,00	72,00-143,00	116,00-166,00	
Median	132,0	131,0	137,0	
Glukoz 60. Dakika (mg/dL) (N:20)				
Mean±SDS	111,1±22,34	104,50±19,42	124,50±23,41	0,108
Min-Maks	77,00-152,00	77,00-146,00	86,00-152,00	
Median	107,00	120,0	129,5	
Glukoz 90. Dakika (mg/dL) (N:20)				
Mean±SDS	103,05±21,34	94,00±16,45	121,16±19,05	0,016
Min-Maks	76,00-149,00	76,00-131,00	95,00-149,00	
Median	100,5	91,5	117,5	
Glukoz 120. Dakika(mg/dL) (N:20)				
Mean±SDS	101,00±18,85	93,58±13,39	115,83±20,44	0,045
Min-Maks	71,00-148,00	71,00-115,00	93,00-148,00	
Median	95,0	89,5	117,0	
İnsülin 0. Dakika (μIU/mL) (N:20)				
Mean±SDS	28,41±63,52	334,35±195,63	12,98±7,00	0,613
Min-Maks	5,60-296,97	59,04-624,06	5,60-25,84	
Median	30,23	221,08	241,5	

Çizelge 3.3. Devam. OGTT sonuçları ve cinsiyete göre değerlendirilmesi.

	Toplam Ort±SDS Aralık	Kız (N:29) Ort±SDS Aralık	Erkek (N:26) Ort±SDS Aralık	P
İnsülin 30. Dakika (µIU/mL) (N:20) Mean±SDS Min-Maks Median	106,7±66,8 20,4-203,85 96,47	108,34±72,87 20,40-203,85 89,33	102,98±55,90 45,11-165,58 99,75	0,861
İnsülin 60. Dakika (µIU/mL) (N:20) Mean±SDS Min-Maks Median	69,29±50,36 4,78-219,20 56,9	73,93±52,63 12,45-219,20 56,1	58,47±47,29 4,78-140,89 59,61	0,531
İnsülin 90. Dakika (µIU/mL) (N:20) Mean±SDS Min-Maks Median	59,87±49,75 4,96-171,10 42,38	60,61±52,59 12,45-219,20 35,06	58,13±47,00 8,13-133,20 45,55	0,919
İnsülin 120. Dakika (µIU/mL) (N:20) Mean±SDS Min-Maks Median	56,37±45,74 4,81-167,40 39,81	56,43±43,76 4,81-167,40 42,97	56,23±54,52 15,90-165,00 39,41	0,994
Bozulmuş glukoz toleransı/Tip 2 diyabet (N)/%	1/0 2/0	0/0 0/0	1/0 4/0	**

Olguların 30'unda (%54'ünde) yüksek duyarlıklı CRP düzeyi <1 mg/L ile düşük inflamasyon lehine saptandı. Olgularda cinsiyete göre yüksek duyarlıklı CRP, inflamatuvar sitokinler ve midkin düzeyleri benzer bulundu. Olgularda yüksek duyarlıklı CRP, inflamatuvar sitokinler ve midkin düzeyleri Çizelge 3.4'te sunulmuştur (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4. Olgularda yüksek duyarlılıklı CRP, inflamatuvar sitokinler ve midkin düzeyleri ve cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Toplam Ort±SDS Aralık	Kız (N:29) Ort±SDS Aralık	Erkek (N:26) Ort±SDS Aralık	P
Yüksek duyarlılıklı CRP (mg/L)(N:48)				
Mean±SDS	1,15±1,78	1,16±1,73	1,13±1,89	0,954
Min-Maks	0,01-8,4	0,04-7,86	0,01-8,4	
Median	0,652	0,652	0,570	
IL1B (pg/ml) (N:55)				
Mean±SDS	1,33±1,14	1,23±1,17	1,44±1,12	0,708
Min-Maks	0,29-3,75	0,34-3,75	0,29-3,72	
Median	0,718	0,512	0,834	
IL10 (pg/ml) (N:55)				
Mean±SDS	1,65±1,19	1,54±1,23	1,79±1,16	0,573
Min-Maks	0,41-3,83	0,468-3,839	0,41-3,68	
Median	0,981	0,842	1,267	
IL17 (pg/ml) (N:55)				
Mean±SDS	1,37±1,16	1,32±1,21	1,44±1,12	0,836
Min-Maks	0,18-3,76	0,369-3,764	0,18-3,66	
Median	0,750	0,677	0,817	
IL4 (pg/ml) (N:55)				
Mean±SDS	1,47±1,11	1,39±1,16	1,57±1,06	0,737
Min-Maks	0,306-3,71	0,306-3,717	0,379-3,51	
Median	0,897	0,779	0,990	
IL22 (pg/ml) (N:55)				
Mean±SDS	1,77±1,17	1,68±1,16	1,88±1,18	0,618
Min-Maks	0,44-3,75	0,652-3,751	0,44-3,75	
Median	1,136	1,017	1,249	
IL2 (pg/ml) (N:55)				
Mean±SDS	0,10±0,096	0,09±0,05	0,10±0,130	0,400
Min-Maks	0,05-0,73	0,05-,30	0,051-0,73	
Median	0,078	0,086	0,775	
TNF (pg/ml) (N:55)				
Mean±SDS	0,22±0,37	0,26±0,49	0,19±0,15	0,537
Min-Maks	0,096-2,757	0,100-2,757	0,096-0,827	
Median	0,142	0,145	0,130	
Midkin (ng/dL) (N:55)				
Mean±SDS	1,40±1,11	1,31±1,14	1,50±1,10	0,701
Min-Maks	0,275-3,527	0,38-3,52	0,275-3,479	
Median	0,738	0,706	0,899	
İnflamasyon durumu				
Riski düşük (N)	12	6	6	**
Riski yüksek (N)	30	14	16	0,529

3.2. Olgularda Sağlıklı Kontrollerle İnflamatuvar Sitokinlerin ve Midkin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Klasik KAH olgularında sağlıklı kontrollerle inflamatuvar sitokinlerin ve midkin düzeyleri değerlendirildiğinde; yaş ve cinsiyet benzer sağlıklı kontrollerle inflamatuvar sitokinler ve midkin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5. Klasik KAH olgularında sağlıklı kontrollerle inflamatuvar sitokinlerin ve midkin düzeylerinin değerlendirilmesi.

	Klasik KAH grup (N:55)	Sağlıklı kontrol grup (N:24)	p
Yaş (yıl) Mean±SDS	10,94±4,26	9,98±2,43	0,218
Median	10,62	9,07	
IL1B (ng/mL) Mean±SDS	1,332±1,147	1,060±0,838	0,243
Median	0,710	0,082	
IL10 (ng/mL) Mean±SDS	1,659±1,194	1,375±0,859	0,237
Median	0,981	1,123	
IL17 (ng/mL) Mean±SDS	1,374±1,166	1,206±0,910	0,480
Median	0,775	0,876	
IL4 (ng/mL) Mean±SDS	1,479±1,115	1,297±0,872	0,437
Median	0,949	1,044	
IL22 (ng/mL) Mean±SDS	1,779±1,170	1,590±0,876	0,431
Median	1,136	1,390	
IL2 (ng/mL) Mean±SDS	1,104±0,096	1,170±0,178	0,098
Median	9,785	1,106	
TNFα (ng/mL) Mean±SDS	0,228±0,373	0,185±0,134	0,447
Median	0,143	0,143	
Midkin (ng/dL) Mean±SDS	1,403±1,117	1,254±0,888	0,529
Median	0,738	0,947	

3.3. Olguların KAH Tipine Göre Değerlendirilmesi

Tuz kaybettiren ve basit virilizan KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; tuz kaybettiren tip KAH olgularının tanı yaşlarının ve boy SDS değerlerinin basit virilizan gruba göre anlamlı düşük olduğu saptandı (p sırasıyla; 0,01 ve 0,027). Tanı yaşları tuz kaybettiren tip KAH olgularında; $-0,57 \pm 0,97$, basit virilizan KAH olgularında; $1,1 \pm 0,23$ idi. Antropometrik, laboratuvar, inflamatuvar sitokinler, yüksek duyarlıklı CRP ve midkin düzeyleri; her iki grupta benzer bulundu.

3.4. Olguların Puberte Durumuna Göre Değerlendirilmesi

Pubertal ve prepubertal KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; pubertal KAH olgularında; yaş, boy SDS, 1,4ΔAS, DHEAS, total testosteron düzeyleri anlamlı düzeyde pubertal grupta yüksek iken, diğer antropometrik, laboratuvar, inflamatuvar sitokinler, yüksek duyarlıklı CRP ve midkin düzeyleri; her iki grupta benzer bulundu.

3.5. Olguların Metabolik Kontrol Durumuna Göre Değerlendirilmesi

Metabolik kontrol durumlarına göre KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; metabolik kontrolü iyi KAH olgularında; ACTH ve 17-OHP düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptandı. Antropometrik, laboratuvar, inflamatuvar sitokinler, yüksek duyarlıklı CRP ve midkin düzeyleri; her iki grupta benzer bulundu.

3.6. Olguların Hiperandrojenizm Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Hiperandrojenizm varlığına göre KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; hiperandrojenizimli KAH olgularında; yaş, 17-OHP, total testosteron, DHEAS, 1,4ΔAS düzeyleri anlamlı yüksek iken, antropometrik, laboratuvar, inflamatuvar sitokinler, yüksek duyarlıklı CRP ve midkin düzeyleri olarak her iki grup benzer bulundu.

3.7. Olguların İnsülin Direnci Varlığına Göre Değerlendirilmesi

İnsülin direnci olan olguların; insülin direnci olmayan olgulara göre; glukokortikoid dozları, VKİ SDS değerleri, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, glukoz, insülin, renin, trigliserid, OGTT sırasında 60. ve 90. dakika glukoz, 0. 60. 90. insülin değerleri arasında anlamlı fark bulundu (Çizelge 3.6). Yüksek duyarlıklı CRP, inflamatuvar sitokinler ve midkin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çizelge 3.6.İnsülin direnci varlığına göre olguların değerlendirilmesinde istatistiksel olarak fark saptanan parametreler ve anlamlılık durumları.

	İnsülin direnci var (N:19)	İnsülin direnci yok (N:17)	p
Glukokortikoid dozu (mg/m²/gün)			
Mean±SDS	15,14±7,31	11,22±3,93	0,044
Median	16,15	12,74	
VKİ SDS			
Mean±SDS	1,36±0,97	0,64±0,93	0,024
Median	1,46	0,81	
Sistolik tansiyon (mmHg)			
Mean±SDS	112,00±2,96	101,75±9,16	0,016
Median	110,0	10,25	
Diastolik tansiyon (mmHg)			
Mean±SDS	73,66±10,93	66,25±7,11	0,044
Median	70,0	70,0	
Glukoz (mg/dL)			
Mean±SDS	87,5±9,7	82,85±6,14	0,000
Median	88,0	82,5	
İnsülin (µIU/mL)			
Mean±SDS	25,44±16,43	6,78±2,08	0,000
Median	17,9	7,25	
Plazma renin aktivitesi (ng/mL/saat)			
Mean±SDS	9,32±3,16	6,84±2,19	0,000
Median	10,34	2,74	
Trigliserid (mg/dL)			
Mean±SDS	112,2±51,29	64,94±21,03	0,001
Median	87,0	72,5	
Glukoz 60.Dakika (mg/dL) (N:16)			
Mean±SDS	119,45±24,48	94,60±9,15	0,011
Median	124,0	97,5	
Glukoz 90. Dakika (mg/dL) (N:16)			
Mean±SDS	108,63±24,44	88,80±9,52	0,035
Median	112,0	93,5	
İnsülin 0. Dakika (µIU/mL) (N:16)			
Mean±SDS	25,44±16,43	6,78±2,08	0,010
Median	14,85	10,77	
İnsülin 60. Dakika (µIU/mL) (N:16)			
Mean±SDS	78,49±54,72	31,88±21,68	0,020
Median	64,85	38,43	
İnsülin 90. Dakika (µIU/mL) (N:16)			
Mean±SDS	66,75±50,55	19,41±17,24	0,09
Median	72,21	11,08	

3.8. Olguların Hipertansiyon Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Hipertansiyon varlığına göre olgular, hipertansiyonu olan olgu sayısı altı olması nedeniyle değerlendirilemedi.

3.9. Olguların Dislipidemi Varlığına Göre Değerlendirilmesi

Dislipidemi varlığına göre KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; dislipidemisi olan KAH olgularında; insülin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p: 0,019) (Dislipidemik grupta insülin: $24,46 \pm 19,89$ μ IU/mL, dislipidemik olmayan grupta $11,03 \pm 6,49$ μ IU/mL). Dislipidemik grupta beklendiği şekilde; lipid parametreleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Glukoz düzeyleri, antropometrik, laboratuvar, inflamatuvar sitokinler, yüksek duyarlıklı CRP ve midkin düzeyleri olarak her iki grup benzer bulundu.

3.10. Olguların Metabolik Sendrom Varlığına Göre Değerlendirilmesi:

Metabolik sendrom varlığına göre KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; ağırlık SDS, VKİ SDS, HbA1c, kolesterol, LDL kolesterol, insülin, OGTT'de 30. dakika glukoz, OGTT'de 0, 30, 60, 90, 120. dakika insülin düzeyleri; metabolik sendromlu olgularda olmayanlara göre yüksek iken, IL-2 düzeyleri metabolik sendromlu olgularda olmayanlara göre düşük bulundu (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Metabolik sendromvarlığına göre KAH olgularının değerlendirilmesinde istatistiksel olarak fark saptanan parametreler ve anlamlılık durumları.

	Metabolik sendrom var (N:11)	Metabolik sendrom yok (N:44)	p
VA SDS Mean±SDS Median	1,963±0,985 1,89	0,460±1,036 0,155	0,000
VKİ SDS Mean±SDS Median	2,144±1,134 1,75	0,729±0,965 0,470	0,002
HbA1c (%) Mean±SDS Median	5,459±0,325 5,5	5,103±0,252 5,11	0,013
Kolesterol (mg/dL) Mean±SDS Median	185,090±34,579 178,0	158,088±27,681 156,5	0,033
LDL Kolesterol (mg/dL) Mean±SDS Median	112,363±31,834 110,0	89,294±21,717 86,5	0,043
Glukoz 30. dakika (mg/dL)(N:6/12) Mean±SDS Median	141,50±12,988 138,0	119,566±24,354 121,5	0,025
İnsülin 0. dakika (µIU/mL)(N:6/12) Mean±SDS Median	525,222±80,523 18,58	184,341±67,707 11,0	0,000
İnsülin 30. dakika (µIU/mL)(N:6/12) Mean±SDS Median	168,206±28,00 169,76	65,095±49,793 47,44	0,000
İnsülin 60. dakika (µIU/mL)(N:6/12) Mean±SDS Median	110,786±52,702 110,52	41,635±22,960 46,87	0,007
İnsülin 90. dakika (µIU/mL)(N:6/12) Mean±SDS Median	108,863±46,961 116,3	32,549±28,913 22,47	0,004
İnsülin 120. dakika (µIU/mL)(N:6/12) Mean±SDS Median	91,706±55,016 104,4	32,815±13,323 38,84	0,019
IL2 (pg/mL) Mean±SDS Median	0,074±0,0181 0,068	0,111±0,108 0,078	0,031

3.11. Olguların İnflamasyon Durumuna Göre Değerlendirilmesi

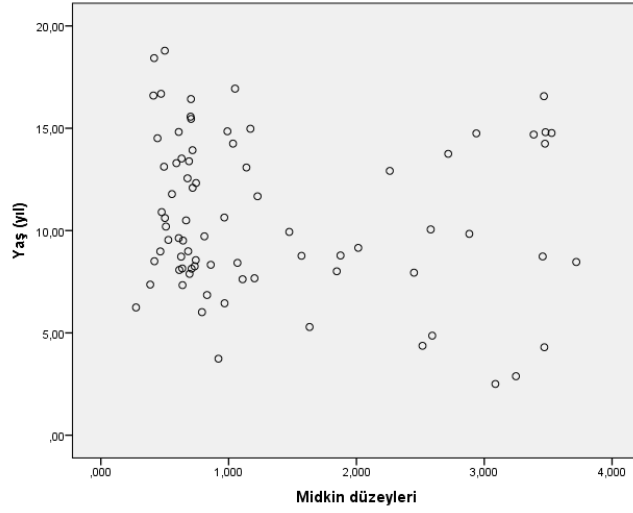
İnflamasyon durumuna göre değerlendirildiğinde; inflamasyon riski yüksek grupta; yüksek duyarlıklı CRP düzeyi inflamasyon riski düşük gruptan anlamlı yüksek iken; IL-1 β , IL-10, IL-4, midkin düzeyleri inflamasyon riski düşük gruptan anlamlı olarak diğer gruptan düşük bulundu. Diğer tüm parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. İnflamasyon durumuna göre değerlendirmede istatistiksel olarak fark saptanan parametreler ve anlamlılık durumları.

	İnflamasyon Yüksek risk (N:12)	İnflamasyon Düşük risk (N:30)	p
Yüksek duyarlıklı CRP (mg/L)			
Mean $\pm$ SDS	3,318 $\pm$ 2,545	0,391 $\pm$ 0,308	0,002
Median	2,04	0,36	
IL-1B (pg/mL)			0,026
Mean $\pm$ SDS	0,812 $\pm$ 0,610	1,436 $\pm$ 1,186	
Median	0,49	0,833	
IL-10 (pg/mL)			0,041
Mean $\pm$ SDS	1,123 $\pm$ 0,778	1,782 $\pm$ 1,240	
Median	0,822	1,208	
IL-4 (pg/mL)			0,220
Mean $\pm$ SDS	0,941 $\pm$ 0,639	1,588 $\pm$ 1,142	
Median	0,665	1,539	
Midkin (ng/dL)			0,024
Mean $\pm$ SDS	0,877 $\pm$ 0,671	1,530 $\pm$ 1,149	
Median	0,631	0,898	

3.12. İnflamatuvar Sitokinler Ve Midkinin Diğer Parametreler İle Korelasyon Durumları:

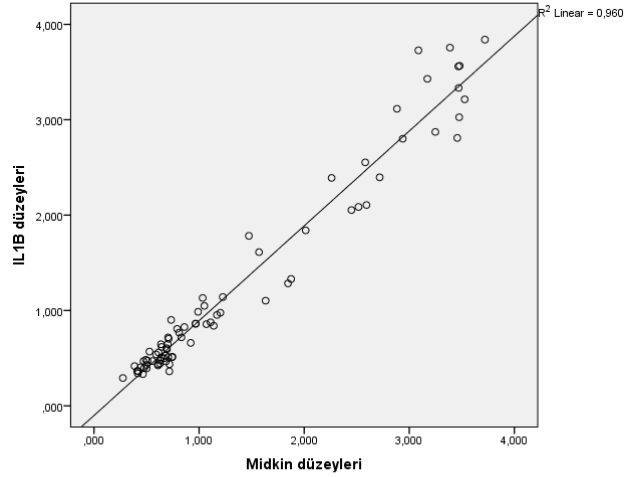
Midkin düzeyleri ile; yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Korelasyon grafiği aşağıda sunulmuştur (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Midkin düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyon grafiği.

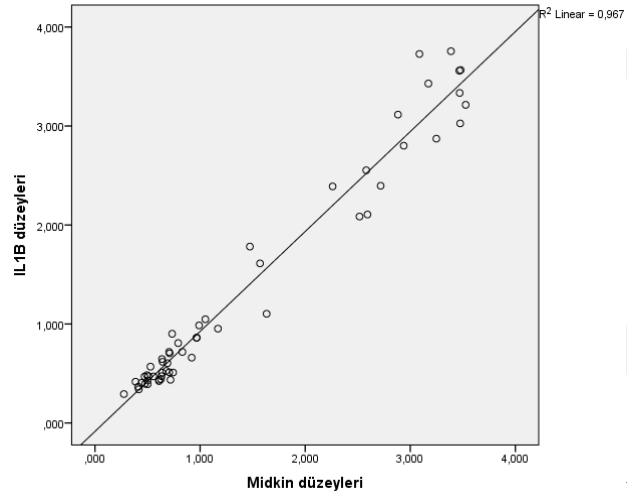
Midkin düzeyleri ile, antropometrik veriler, tedavi ilaç dozları, laboratuvar verileri, yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Midkin düzeyleri, IL-1 β düzeyleri ile; hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon göstermekte idi (Sırasıyla p: 0,000 r: 0,980, p:0,008 r: 0,983, p: 0,000 r:0,976). Korelasyon grafikleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 3.2A, B, C).

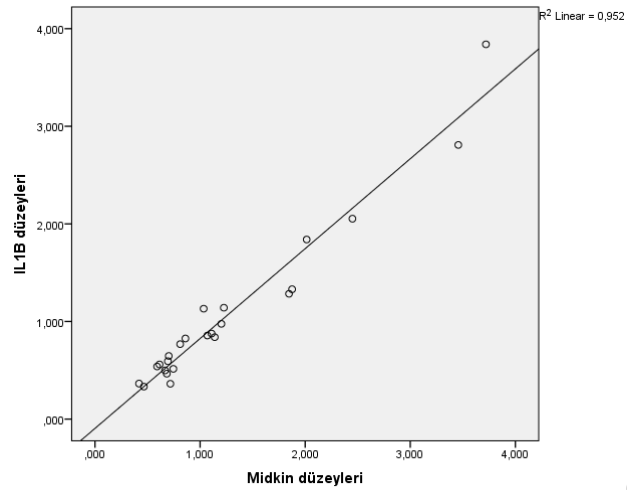


Footnote

A



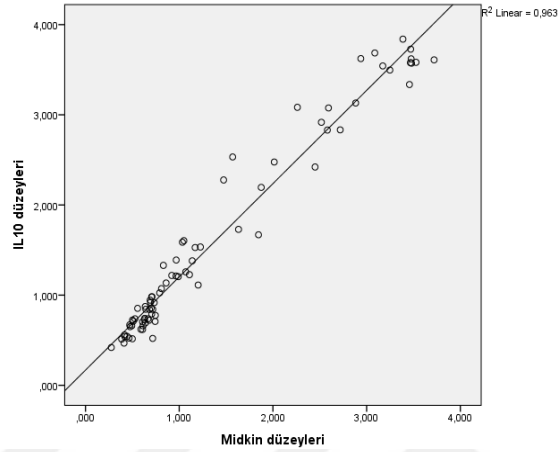
B



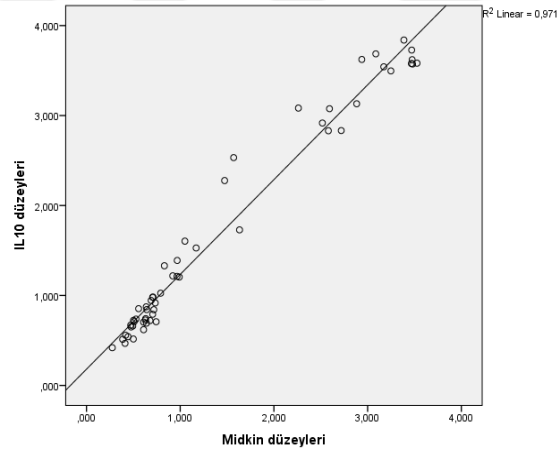
C

Şekil 3.2. (A) Midkin düzeyleri, IL-1 β düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin düzeyleri, IL-1 β düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin düzeyleri, IL-1 β düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda).

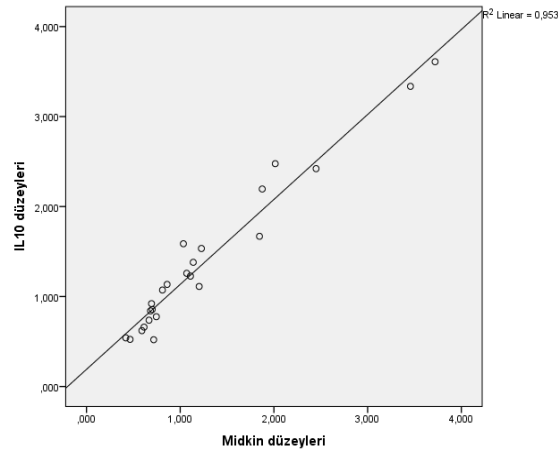
Midkin düzeyleri, IL10 düzeyleri ile, hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon göstermekte idi (Sırasıyla p: 0,000 r: 0,982, p:0,000 r: 0,985, p: 0,000 r:0,976). Korelasyon grafikleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 3.3A, B, C).



A



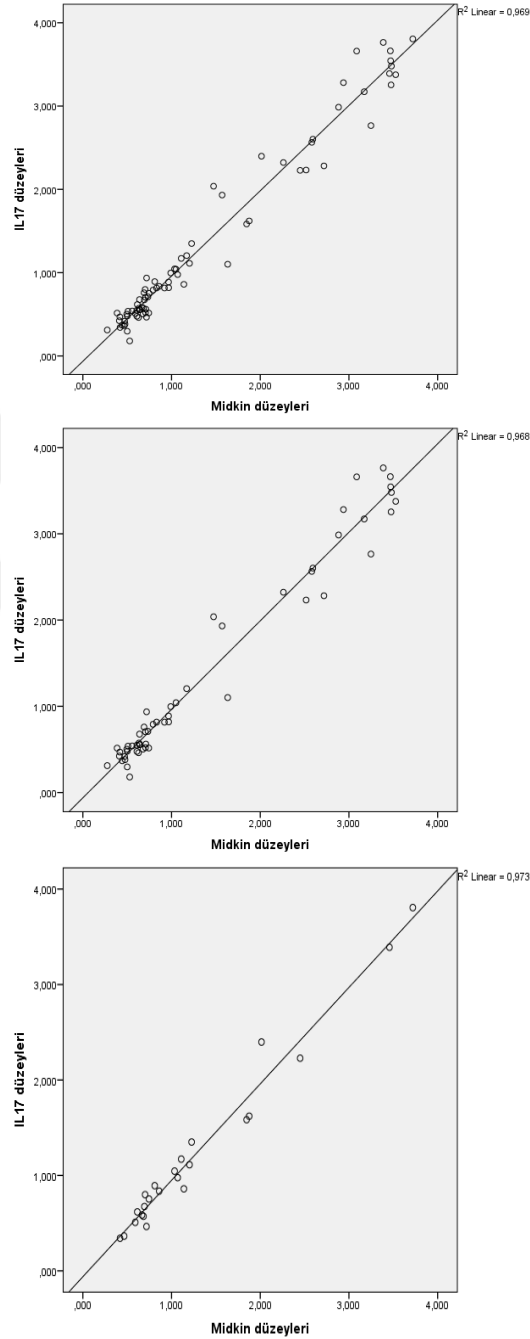
B



C

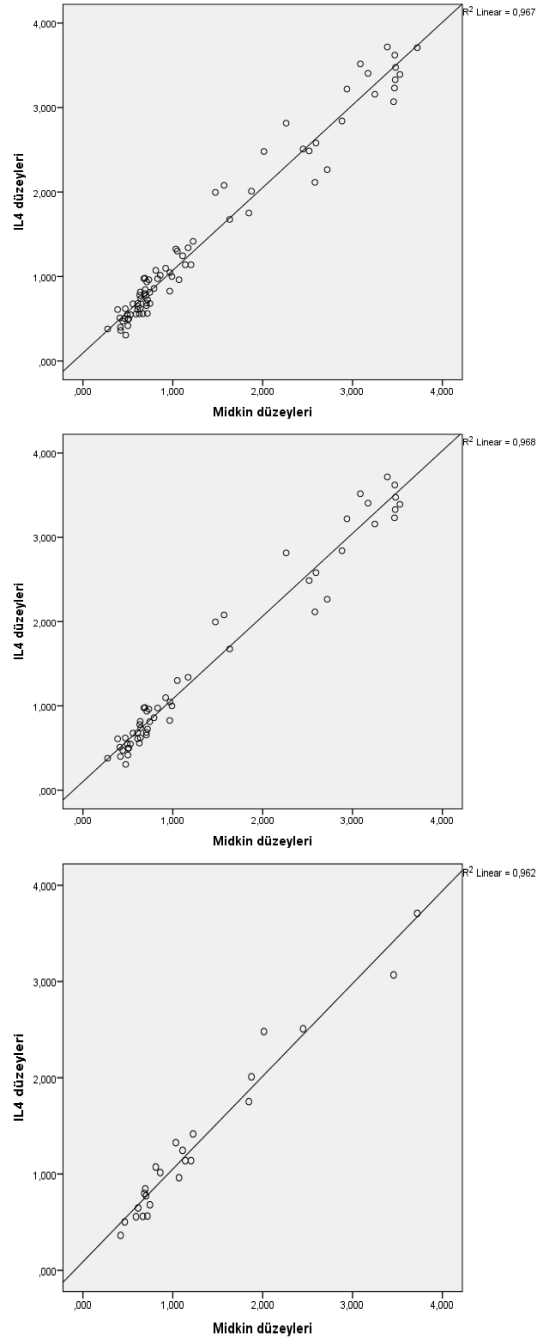
Şekil 3.3. (A) Midkin ve IL-10 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve IL-10 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin ve IL-10 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda).

Midkin düzeyleri, IL-17 düzeyleri ile; hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon göstermekte idi (Sırasıyla $p: 0,000$ $r: 0,984$, $p: 0,000$ $r: 0,984$, $p: 0,000$ $r: 0,986$). Korelasyon grafikleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 3.4A, B, C).



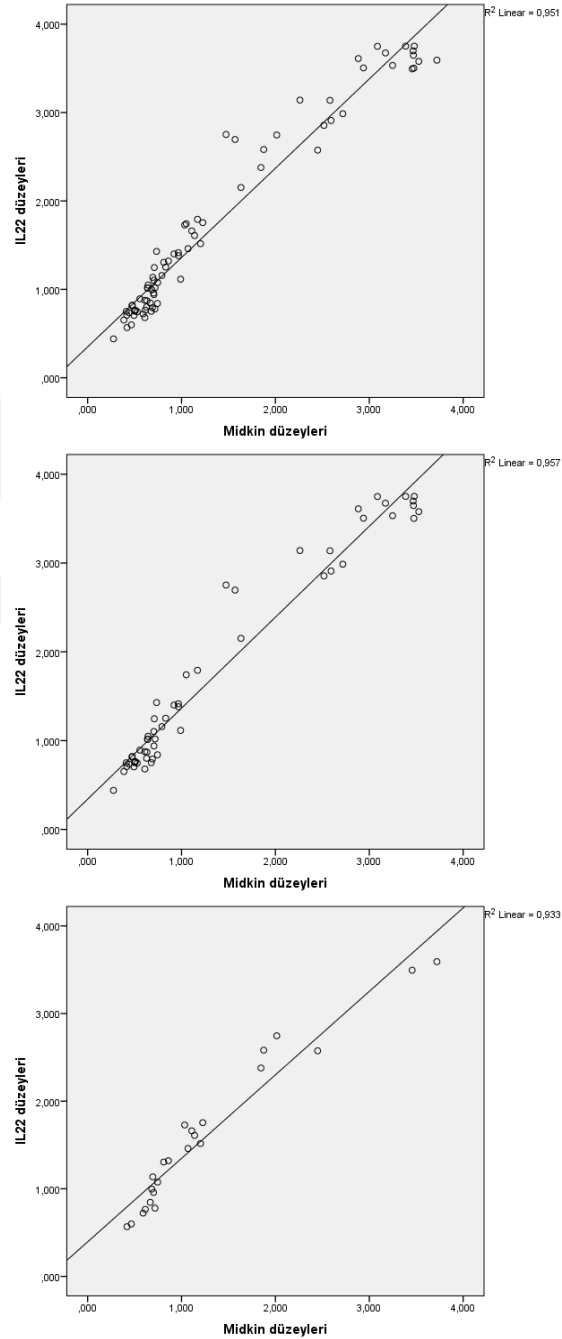
Şekil 3.4. (A) Midkin ve IL-17 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve IL-17 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin ve IL-17 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda).

Midkin düzeyleri, IL-4 düzeyleri ile; hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon göstermekte idi (Sırasıyla p: 0,000 r: 0,983, p:0,000 r: 0,984, p: 0,000 r:0,981). Korelasyon grafikleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 3.5A, B, C).



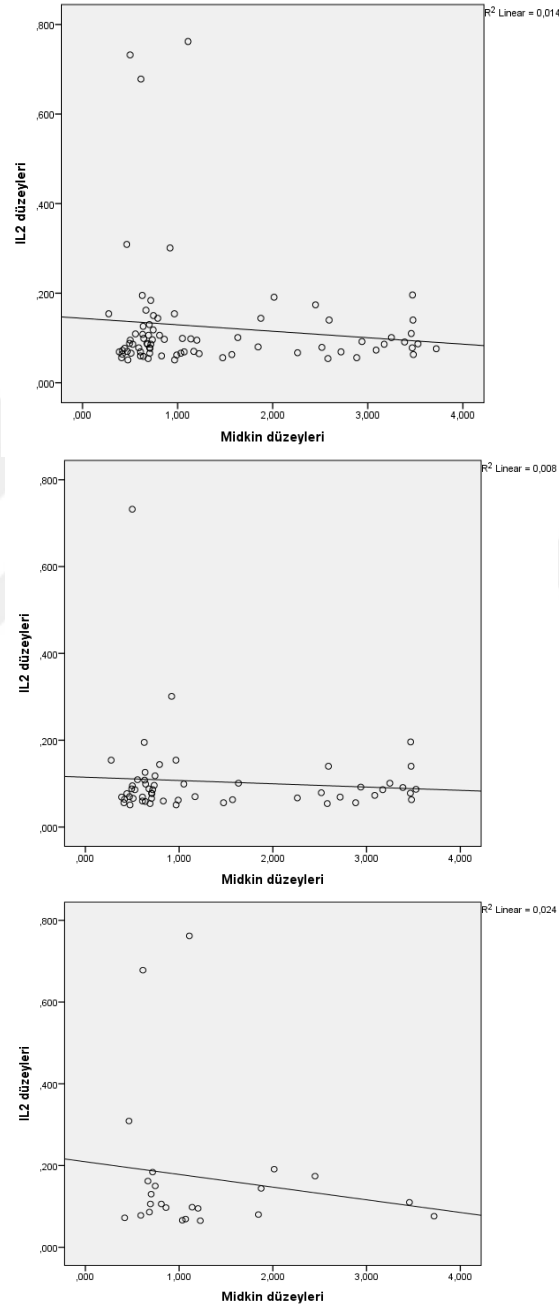
Şekil 3.5. (A) Midkin ve IL-4 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve IL-4 düzeyleri korelasyon grafiği KAH olgularında), (C) Midkin ve IL-4 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda).

Midkin düzeyleri, IL-22 düzeyleri ile; hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon göstermekte idi (Sırasıyla p: 0,000 r: 0,975, p:0,000 r: 0,979, p: 0,000 r:0,966). Korelasyon grafikleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 3.6A,B, C).



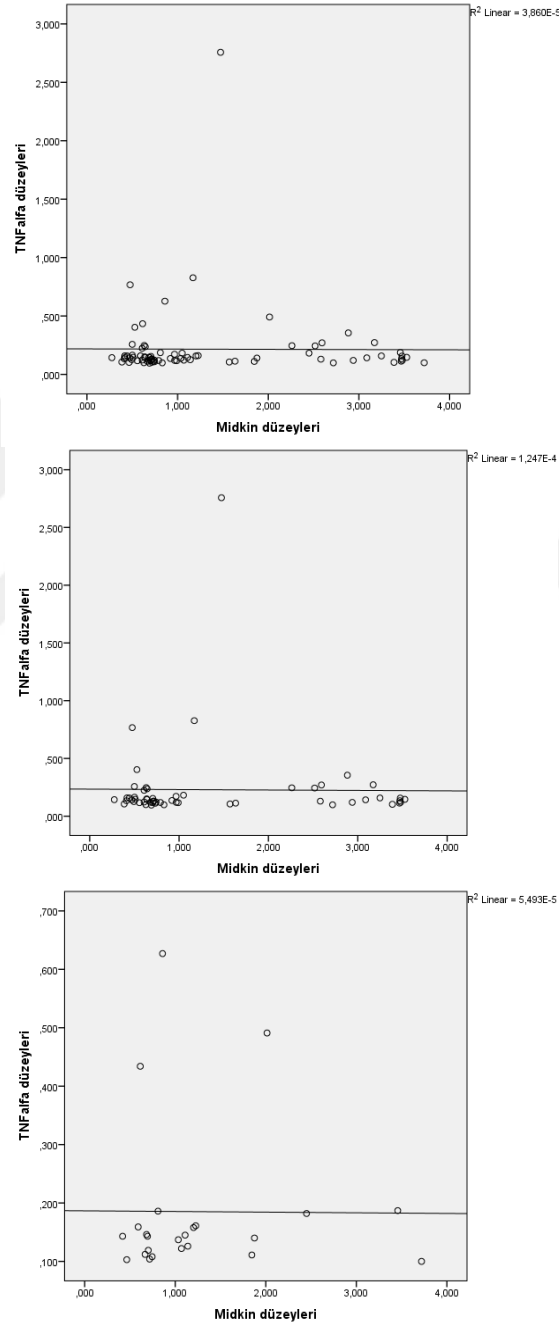
Şekil 3.6. (A) Midkin ve IL-22 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve IL-22 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin ve IL-22 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda).

Midkin düzeyleri, IL-2 düzeyleri ile; tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda anlamlı korelasyon göstermemekte idi (Sırasıyla p: 0,306 r: -0,117, p:0,526 r: -0,087, p: 0,471 r:-0,154). Korelasyon grafikleri aşağıda sunulmuştur (Şekil 3.7A, B, C).



Şekil 3.7. (A) Midkin ve IL-2 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve IL-2 düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin ve IL-2 düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda).

Midkin düzeyleri, TNF α düzeyleri ile; tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda anlamlı korelasyon göstermemekte idi (Sırasıyla p: 0,957 r: -0,006, p:0,935 r: -0,011, p: 0,973 r:-0,007). Korelasyon grafikleri aşağıda sunulmuştur (Şekil3.8A, B, C).



Şekil 3.8. (A) Midkin ve TNF α düzeyleri korelasyon grafiği (KAH ve sağlıklı olgular birlikte), (B) Midkin ve TNF α düzeyleri korelasyon grafiği (KAH olgularında), (C) Midkin ve TNF α düzeyleri korelasyon grafiği (Sağlıklı olgularda).

3.13. Midkin Üzerine Etkili Faktörlerin Çoklu Regresyon Analizi İle Değerlendirilmesi

Yaş, hastalık süresi, steroid dozu, ağırlık parametrelerinden en etkili faktör ağırlık olarak saptandı.



4. TARTIŞMA

Çalışmamız 21-OH eksikliği olan klasik KAH tanılı çocuk ve adolesanlarda inflamatuvar sitokinlerin ve midkinin metabolik parametrelerle birlikte değerlendirildiği, çocuk ve adolesanlarda yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmaya tek merkezde, yaklaşık 1,5 yıl ile 18,5 yıl izlemde olan 55 KAH olgusu dahil edilmiştir. Çalışmamızda olguların yarısından fazlasında (%57) kötü metabolik kontrolün bulunduğunu (hiperandrojenizm ve hipokortizolizm durumu), yaklaşık yarısının obez olduğunu, yaklaşık yarısında insülin direnci bulunduğunu, üçte bir kadarında dislipidemi bulunduğunu, onda birinde hipertansiyon bulunduğunu, yaklaşık beşte birinde metabolik sendrom bulunduğunu, metabolik sendromlu olguların yarısından fazlasında metabolik kontrolün bozuk olduğunu, metabolik sendromun KAH tipine göre belirgin farklılık göstermediğini (tek başına glukokortikoid tedavisi alma veya glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisini birlikte alma durumu açısından da belirgin farklılık göstermediğini), dislipidemi açısından kız olguların, insülin direnci açısından erkek olguların daha risk altında olabileceğini saptadık. Çalışmamızda beklendiği gibi; tuz kaybettiren tip KAH olgularının daha erken tanı aldıklarını ve boy SDS değerlerinin daha geri olduğunu, kız olguların boy SDS değerlerinin erkek olgulara göre anlamlı olarak geri olduğunu saptadık. Olgularda; insülin direnci varlığına göre, puberteye göre, metabolik kontrol durumuna göre, dislipidemi varlığına göre, hiperandrojenizm varlığına göre, metabolik sendrom varlığına göre değerlendirme yaptığımızda; yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri, inflamatuvar sitokinler ve midkin düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Ancak metabolik sendromlu olgularda; IL-2 düzeyini metabolik sendromu olmayan olgulardan anlamlı olarak düşük saptadık. Yüksek duyarlıklı CRP düzeylerine göre kardiyovasküler hastalık riski yüksek tarafta olan olgularda, kardiyovasküler hastalık riski artmamış olanlara göre; IL-1 β , IL-10, IL-4 ve midkin düzeylerini daha düşük saptadık. Midkinin IL-1 β , IL-10, IL-4 ve IL-22 ile güçlü korelasyon gösterdiğini, ancak TNF α ve IL-2 ile korelasyon göstermediğini gözlemledik.

Konjenital adrenal hiperplazi tipleri içinde 21-OH eksikliği %95 oranında en sık görülen KAH tipidir. Ülkemizde 21-OH eksikliğine bağlı KAH topuk kanı ile tarama programındadır. Tahmini sıklığı bir pilot çalışmada; 1/15067 olarak verilmiştir (Güran ve ark., 2020). Kliniğimizden 2011 yılında yapılmış bir çalışmada ortalama yaşları 9,3 yıl olan, ortalama glukokortikoid dozları yaklaşık 13 mg/m²/gün olan, 26 klasik KAH (14 uz kaybettiren tip, 12 basit virilizan tip) olgusunda kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmiştir. Kliniğimizden 2020 yılında yapılmış bir başka çalışmada ise; ortalama glukokortikoid tedavi dozları 12,11±3,66 mg/m²/gün, mineralokortikoid tedavi dozları 56,73±54,66 µg/m²/gün olan, 56 klasik KAH olgusunda fetuin A düzeyleri değerlendirilmiştir (Cetinkaya ve ark., 2011; Kurnaz ve ark., 2020). Ülkemizde Dokuz Eylül Üniversitesi'nden yapılmış karotis intima media kalınlığının değerlendirildiği bir çalışma; 34 klasik KAH (22 tuz kaybettiren tip, 12 basit virilizan tip KAH) tanılı olguda yapılmıştır. Bu çalışmada çalışmamız olgularına benzer şekilde; olguların tanı yaşları ortalama 0,14 yıl olarak, tedavi alma süreleri 8,5±3,7 yıl, ortalama hidrokortizon tedavi dozları 12,8±4,1 mg/m²/gün, mineralokortikoid tedavi dozları ise; 0,1 mg/gün olarak verilmiştir (Tuhan ve ark., 2021). Polonya'da tek merkezden yapılmış klasik KAH olgularında fenotip&genotip korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmaya; 48 erişkin klasik KAH olgusu dahil edilmiştir (Kurzyńska ve ark., 2022). Ülkemizden; İstanbul Üniversitesi'nden yapılmış klasik KAH olgularında fenotip&genotip korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmaya ise çalışma hasta grubumuza benzer şekilde; 26 tuz kaybettiren tip, 24 basit virilizan tip KAH olgusu dahil edilmiştir. Bu çalışmada yine çalışmamıza benzer olarak; tuz kaybettiren tip KAH olgularının tanı yaşları 31±7 gün iken, basit virilizan KAH olgularının tanı yaşları 4,2±0,6 yıl olarak verilmiştir (Baş ve ark., 2009). Ülkemizden yapılmış klasik KAH olgularının değerlendirildiği bir başka çalışmada; 26 tuz kaybettiren tip KAH olgusunda (5-15 yaş, 16 kız/9 erkek) ambulator kan basıncı ölçümleri yapılmış ve subklinik kardiyovasküler riskler değerlendirilmiştir. Bu olguların ortalama tanı yaşlarının 12 gün olduğu, glukokortikoid tedavi dozlarının 17,03±5,3 mg/m²/gün, mineralokortikoid dozlarının ise 120±24 µg/m² olduğu belirtilmiştir (Akyürek ve ark., 2015). Çalışmamızda tek merkezden 55 klasik KAH olgusu alınmış olup, olgularımızın izlem süreleri yaklaşık 1,5 yıl ile 18,5 yıl, çalışmaya alınma sırasında ortalama yaşları 10,94±4,26 (2,51-

18,79) yıl idi. 29'u kız (ortalama yaşları 11,50 yıl), 26'sı erkek (ortalama yaşları yaklaşık 10,5 yıl) idi. Çalışmamıza dahil olan olguların %56'sı (n:31) tuz kaybettiren tip KAH, %44'ü (n:24) basit virilizan tip KAH idi. Olguların ortalama hastalık süreleri ise $10,03 \pm 4,34$ yıl idi. Olguların ortalama tanı yaşları $0,89 \pm 1,66$ yıl idi. Olguların ortalama glukokortikoid tedavi dozları $19,02 \pm 11,43$ mg/m²/gün, mineralokortikoid tedavi dozları $0,049 \pm 0,019$ mg/gün idi. Her ne kadar çalışma yaş aralığımız geniş olsa da; çalışma olgu sayısı, çalışma tedavi dozları, hastalık süreleri, çalışmaya alınan olguların KAH tipi dağılımları açısından değerlendirildiğinde, çalışma grubumuzun özellikleri; literatürdeki ve ülkemizdeki diğer çalışmalara benzer özellikler taşımakta idi. Klasik KAH çalışmalarında daha yüksek hasta sayısına ulaşmak için yapılacak çalışmaların çok merkezli olması gerekmektedir.

Konjenital adrenal hiperplazi; esas olarak, aşırı androjen üretimi ve yetersiz kortizol ve aldosteron üretimi ile karakterizedir (Merkeve ark., 2020; Witchel ve ark., 2017). KAH tanılı olgular sadece bu hormon dengesizliklerinden etkilenmekle kalmaz, aynı zamanda metabolik sendromun bileşenlerini oluşturan kardiyometabolik risk faktörlerinin prevalansının artışından ve bunlara bağlı artan morbiditelerden de etkilenirler. Genel olarak metabolik sendrom tanımı içinde; obezite, hipertansiyon (özellikle sistolik), yüksek açlık glukozu ve dislipidemi kriterlerinden en az üçü veya daha fazlası bulunur (Weiss ve ark., Morrison 2004). Klasik KAH tanılı özellikle adolesan olguların akranlarına göre; daha yüksek obezite prevalansına sahip olduğu bilinmektedir (Cornean ve ark., 1998; Finkelstein ve ark., 2012; Mooijve ark., 2010; Ogden ve ark., 2007; Sarafoglou ve ark., 2017; Subbarayan ve ark., 2014; Völkl ve ark., 2006). KAH tanılı olguların akranlarından daha hipertansif olduğu da bildirilmiştir (Bonfigli ve ark., 2016; Mooijve ark., 2017; Nebesio ve ark., 2006; Völkl ve ark., 2006). KAH tanılı olgularda açlık glukozunun sağlıklı akranlarına göre daha yüksek olduğu, yaşı artışı ile birlikte giderek bozulan dislipidemisinin görüldüğü de bildirilmiştir (Torky ve ark., 2021). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak; KAH tanılı olgularımızın %43'ünün (n:24) obez, %10 kadarının (n:6) hipertansif, %36'sının dislipidemik, insülin direnci değerlendirilebilen olguların %52'sinin insülin direncine sahip olduğunu saptadık.

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı adolesanlarda obezite, hipertansiyon, yüksek açlık glukozu ve dislipidemi ile ilgili çalışmalar bulunsa da; metabolik sendrom ile ilgili beklenenden az çalışma bildirilmiştir (Finkelstain ve ark. 2012; Kim ve ark., 2015; Torky ve ark., 2021). KAH tanılı adolesanlarda; rutin klinik izlemde göz ardı edilebilen kardiyometabolik risk faktörlerinin belirlenmesi, bu faktörlere sahip, metabolik sendrom geliştirme riski yüksek olguların belirlenmesi, bu olgular için önceden anlamlı önlemler alınmasına yardımcı olacaktır. Erken dönem risk faktörlerinin belirlenmesi için hedef incelemeler; subklinik ateroskleroz (Amr ve ark., 2014; Harrington ve ark., 2012; Sartorato ve ark., 2007), inflamatuvar belirteçler (Charmandari ve ark., 2002) ve insülin direnci (Charmandari ve ark., 2002; Finkelstain ve ark., 2012; Harrington ve ark., 2012) üzerine yoğunlaşmıştır. İsveç'te ulusal veri tabanında kayıtlı 588 klasik ve nonklasik KAH tanılı olgunun; yaş, cinsiyet, doğum yeri açısından eşleştirilmiş 58 000 sağlıklı doğum ile karşılaştırıldığı kohort çalışmasında olgular; cinsiyet, klinik şiddet, yaş grupları ve obezite varlığına göre alt gruplarda kardiyovasküler ve metabolik morbidite açısından incelenmiş ve KAH olgularında; kardiyovasküler ve metabolik bozuklukların sıklığının 3,9 kat arttığı, kardiyovasküler hastalık sıklığının 2,7 kat arttığı saptanmıştır. KAH olgularında; hipertansiyon, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, venöz tromboembolizm, obezite, diyabet (esas olarak Tip 2), obstrüktif uyku bozukluğu, tirotoksikoz ve hipotiroidizmin sıklığının da artmış olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada glukokortikoid tedavisi ele alınmadığı için mevcut durumun gelişim sürecine etkili faktörler yeterli düzeyde değerlendirilememiştir. Bu çalışmada; KAH olgularının kardiyovasküler ve metabolik riskler açısından yakın takibi önerilmiştir (Falhammar ve ark., 2015). Çalışmamızda olgularımızın yarısından fazlasında (%57) kötü metabolik kontrolün bulunduğunu (hiperandrojenizm ve hipokortizolizm durumu), yaklaşık yarısının obez olduğunu, olgularımızın yaklaşık yarısında insülin direnci bulunduğunu, olgularımızın onda birinde hipertansiyon bulunduğunu, üçte bir kadarında dislipidemi bulunduğunu, olgularımızın yaklaşık beşte birinde metabolik sendrom bulunduğunu, metabolik sendromlu olgularımızın yarısından fazlasında metabolik kontrolün bozuk olduğunu, metabolik sendromun KAH tipine göre belirgin farklılık göstermediğini saptadık. Çalışmamız klasik KAH olgularında kardiyovasküler ve metabolik risklerin tümünün bir arada değerlendirildiği çocuk ve

adolesan yaş grubunu kapsayan bir çalışmadır. Literatürdekine benzer olarak biz de klasik KAH olgularının yüksek oranda kardiyometabolik hastalıklar riski taşıdıklarını ve bu açıdan yakın izlenmeleri gerektiği kanaatindeyiz.

Yaşları 5-15 yaş aralığında olan, %64'ü kız cinsiyette olan, klasik 25 KAH tanılı olguda yapılan bir çalışmada; VKİ, insülin direnci, diyastolik kan basıncı, karotis intima media kalınlığı olgularda artmış bulunmuştur. Karotis intima media kalınlığı, endotelial disfonksiyonun erken bir aşaması olup, subklinik ateroskleroza göstermektedir. Olguların %24'ünde hipertansiyon, %20'sinde gece hipertansiyonu olduğu; gece hipertansiyonu olan olgularda karotis intima media kalınlığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak olgularda glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavi dozu ve glukokortikoid tedavisinde en yüksek bölünmüş tedavi dozunun günün hangi zamanında verildiği ile ilgili bir ilişki sunulmamıştır. Kliniğimiz uygulamasında klasik KAH olgularında; en yüksek glukokortikoid tedavi dozu, fizyolojik durumu taklit etmek amacı ile sabah verilmektedir. Bu çalışmada dislipidemi sıklığı %12, insülin direnci sıklığı ise %16 olarak verilmiştir. Ancak bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak insülin direnci için HOMA IR değeri 3,16 olarak alınmıştır (Akyürek ve ark., 2015; Keskin ve ark., 2005). Çalışma olgularımızda insülin direnci için HOMA IR değeri kriterimizi bir başka çalışmada verilen sınır değere göre, 2,5 olarak aldık (Singh ve ark., 2013). İnsülin direncini değerlendirebildiğimiz olgularda insülin direnci sıklığını %52 olarak saptadık. Çalışmalarda olguların yaş aralığı, KAH tipleri, metabolik risk faktörleri için kullanılan tanı kriterleri farklı olduğundan; çalışmalar arası birebir karşılaştırma yapılamamaktadır. Buna rağmen tüm çalışmalar KAH olgularında; çalışmamızda da olduğu gibi, artmış obezite ve obezite ilişkili risk faktörlerini teyid etmektedir.

Klasik KAH olgularında; VKİ ve kan basıncı arasındaki anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir. Daha önce pek çok çalışmada obez olgularda kan basıncı yüksekliği olduğu bildirilmiş, bu nedenle KAH olgularındaki hipertansiyonun obezite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak hipertansiyon için KAH olgularında obezite yanı sıra tedavi dozlarının fazlalığı gibi faktörler de sözkonusu olabilmektedir (Vijayanve ark., 2019). Çalışmalarda; 17-OHP düzeyleri ile diyastolik kan basıncının pozitif

korelasyon gösterdiği de belirlenmiştir. 17-OHP artışı metabolik kontrolün bozuk olmasının, yani yetersiz glukokortikoid dozunun delili olarak kabul edilmiştir (Hashemive ark., 2021). Başka bir çalışmada androstenedion düzeyleri ne kadar baskılı ise; kan basıncı o kadar yüksek olarak bulunmuştur. Androstenedion düzeylerinin baskılı oluşu; glukokortikoid doz fazlalığı lehine anlamlı kabul edilmiştir (Torkyve ark., 2021). Başka bir çalışmada 12-18 yaş aralığında kız cinsiyetteki KAH olgularında erkek KAH olgularından daha yüksek kan basıncı düzeyleri saptanmıştır (Bonfig ve ark., 2016). Yaşları $15,6 \pm 3,2$ yıl olan 28 KAH tanılı, %54'ü kız cinsiyette olan olguda yapılan bir çalışmada; KAH olgularında visseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusundan daha yüksek olarak saptanmıştır (Kim ve ark., 2015). Yaşları $13,6 \pm 2,5$ yıl olan, %50'si kız, 20 KAH tanılı olguda yapılan çalışmada; KAH olgularında VKİ, bel-boy oranı, HOMA IR değeri, sistolik kan basıncı değerleri kontrollerden daha yüksek olarak saptanmıştır (Marra ve ark., 2015). Yaşları 5-20 yıl olan, %80 kadarı kız cinsiyette, 40 KAH tanılı olguda yapılan bir çalışmada; kontrollere göre; VKİ, sistolik kan basıncı yüksek olgularda; karotis intima media kalınlığında artmış yükseklik saptanmıştır. Genç yaştan itibaren artan bu risk faktörlerinin ileriki yaşamda kardivasküler hastalık riskini arttıracığı öngörülmüştür (Rodrigues ve ark., 2015). Yaş aralığı 3-18 yıl olan, 716 KAH tanılı olguda; hipertansiyon sıklığı %12,5 olarak saptanmıştır. Tuz kaybettiren tip KAH olgularında, basit virilizan tip KAH olgularına göre; tansiyon değerleri daha yüksek bulunmuştur. <8 yaş olgularında, hipertansiyon ile fludrokortizon dozu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yaşla hipertansiyon sıklığının düştüğü de bildirilmiştir. VKİ SDS ile tansiyon düzeyleri korele iken, glukokortikoid tedavi düzeyi ile bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada KAH olgularında geçici hipertansiyon durumu olduğu vurgulanmıştır (Bonfig ve ark., 2016). Yaş aralığı $16 \pm 3,3$ yıl, %50'si kız olan KAH tanılı olgularda; karotis intima media kalınlığı ile serum 17-OHP ve androstenedion düzeyleri korele bulunmuştur. Bu çalışma; kötü metabolik kontrolün yani hiperandrojenizmin karotis intima media kalınlığını olumsuz etkilediğini, KAH olgularında; hiperandrojenizm ile subklinik ateroskleroz arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmüştür (Kim ve ark., 2016). Japonya'da, pediatrik yaş grubunda, %52'si kız olan, 29 KAH tanılı (16 tuz kaybettiren tip, 13 basit virilizan tip) olgunun yenidoğan döneminden itibaren en az 10 yaşına kadar, uzun süreli izlendiği bir

çalışma ile adipoz doku artışının gelişme dönemi ve adipoz doku artışına neden olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Düşük doğum ağırlığının adipoz doku artışının erkene kayması ile ilişkili bir faktör olduğu, ancak cinsiyet, gebelik haftası, tedavi rejimi (kümülatif glukokortikoid dozları da dahil), hastalık tipi, 17-OHP ve DHEA değerleri (metabolik kontrol durumunun) faktörlerinin adipoz doku artışı ile ilişkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada glukokortikoid tedavi dozlarının ayarlanmasının adipoz doku artışı üzerinde etki sağlamadığı, KAH olgularında intrauterin faktörlerin önemli olabileceği vurgulanmıştır. Normal popülasyonda; fizyolojik adiposite artışı 5-7 yaş arasında gerçekleşmektedir. KAH tanılı olgularda; adiposite artışı Japon çocuklarda 3 yaşlarında, İngiliz çocuklarda normal popülasyondan 1,7 yıl önce, Amerikalı çocuklarda 2,8 yaşında geliştiği raporlanmıştır. Bu erken adipozite artışının, ileride görülecek kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır (Bhullar ve ark., 2020; Cornean ve ark., 1998; Takishimave ark.,2016).Yaşları $15,2 \pm 5,8$ yıl olan 21 KAH olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada ise, klasik KAH olgularında, visseral yağ dokunun, bel-kalça oranlarının ve kardiyometabolik risk faktörlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir(Ariyawatkulve ark., 2017).Yaşları 8-16 yıl olan, 27 KAH olgusunda; KAH olgularında dual enerji X ışını absorbsiyometri yöntemi ile, fazla kiloluluk sıklığı %25, obezite sıklığı %15 (fazla kiloluluk ve obezite sıklığı %40) olarak saptanmıştır. Olguların %18,5'unda (n:5) 24 saatlik tansiyon monitörizasyonu ile hipertansiyon bulunduğu, %40'ında (n:11) gece-gündüz tansiyon farkının kalmadığı ('non-dipper'), HOMA IR değerinin %44 (n:12) olguda >75 persentil olduğu bildirilmiştir. KAH olgularında VKİ ve kan basıncı yüksekliği olduğu, bunun da genç yaşlarda başladığı ve kardiyovasküler hastalık açısından riskin daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (Mooijve ark., 2017).Etkilenmemiş kontrollerle karşılaştırıldığında, KAH tanılı adolesanlarda; obezite prevalansının arttığı, yağ dağılımının merkezi dağılım gösterdiği, yağ kütlesi/yağsız kütle oranının arttığı, bel-boy oranının arttığı, obezite başlangıç zamanının 8 yaş civarı olduğu gözlenmiştir (Paizonive ark., 2020; Torky ve ark., 2021). KAH olgularında elma şekli olan merkezi dağılımlı obezitenin, visseral yağ doku artışı ile ve metabolik sendrom ile güçlü ilişki gösterdiği, bu durumun da proinflamatuvar sitokinlerin artışı açısından daha yüksek bir risk oluşturduğu gösterilmiştir (Alexopoulos ve ark.,2014; Arlt ve

ark., 2010; Torky ve ark., 2021). Pediatrik dönemden erişkin döneme kadar izlenen 57 KAH olgusunda; obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve <10 yaş başlayan düşük HDL prevalansı yüksek saptanmış, %40 (n:23) hastanın metabolik sendrom tanı kriterlerini taşıdığı görülmüştür. Bu olgularda annede obezite varlığının da metabolik sendromun artan riski ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Torky ve ark., 2021). Çalışmamızda tüm bu çalışmalarda değerlendirilen obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, metabolik sendrom, tedavi uyumu (indirek olarak hiperandrojenizm/hiperkortizolizm durumu), puberte durumu birlikte değerlendirilmiş, risk oranları literatüre benzer bulunmuş ve ek olarak inflamatuvar sitokinler ve midkin düzeyleri çalışılmıştır. Olgularımızın %20'sinde (n:11) DSÖ metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom saptadık. Metabolik sendromlu olgularımızın %60 kadarının metabolik kontrolünün kötü olduğunu belirledik. Bu sonuç ile; metabolik sendromda hiperandrojenizm, hiperkortizolizmden daha ön planda bir faktör gibi görünse de, metabolik sendromlu olgu sayımız böyle bir çıkarım yapmak için yetersizdir. Hiperandrojenizmin insülin direnci ile ilişkisi daha önce polikistik over sendromlu olgularda ve hipogonadizmli erkeklerde (androjen tedavisi öncesi ve sonrası), pek çok çalışmada gösterilmiştir (Lerchbaumve ark., 2014; Pasqualive ark., 2006). Çalışmamızda; kız olguların 1,4ΔAS düzeyleri erkek olgulardan anlamlı düzeyde yüksek iken, erkek olguların total ve serbest testosteron düzeyleri kız olgulardan anlamlı yüksek bulduk. Metabolik sendromlu yedi kız olgu, dört erkek olgumuz bulunmakta idi. Bu kısıtlı sayıdaki gözlemimiz; kızlarda ve erkeklerde kötü metabolik kontrolün kardiyometabolik hastalıklar için daha ön planda risk oluşturan bir durum olduğuna işaret etse de; KAH olgularında bu açıdan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

%56'sı kız olan, yaşları 13,6±2,5 yıl olan 32 KAH olgusunda yapılan bir çalışmada; KAH olgularında, dolaşımda endotel hücreleri ve yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu artmış değerler; sol ventrikül hipertrofisi ve mitral deselerasyon zamanı ile de ilişkili bulunmuştur (Kim ve ark., 2022; Metwalley ve ark.; 2016). Çalışmamızda cinsiyete, KAH tipine, hipertansiyon varlığına, dislipidemi varlığına, pubertal duruma, metabolik kontrol durumuna, hiperandrojenizm varlığına, insülin direnci varlığına, metabolik sendrom durumuna göre alt gruplarda yüksek

duyarlıklı CRP düzeylerini benzer bulduk. Çalışmamızda olgularımızın %46'sında; yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri >1 mg/L saptadık ve bu grubu inflamasyon riski yüksek olarak belirledik. Yani olgularımızın yaklaşık yarısında subklinik ateroskleroz riskini artmış olarak saptadık.

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı adolesanlarda, artmış kardiyovasküler hastalık riski; artan yağ dokudan salınan inflamatuvar sitokinlere bağlanmıştır(Kimve ark., 2015).İnflamatuvar sitokinler; tüm vücut adipozite artışından daha ziyade visseral yağ doku artışı ile ilişkilidir (Tchernofve ark., 2013). Yapılan çalışmalarda, KAH tanılı adolesanlarda yüksek leptin konsantrasyonları saptanmıştır (Charmandari ve ark., 2002). KAH olgularına eşlik eden adrenomeduller hipofonksiyonun, azalmış çözünür leptin reseptörü ile birlikte leptin dengesini değiştirdiği de öne sürülmüştür (Völkl ve ark., 2006). Leptin düzeyleri, KAH tanılı adolesanlarda; obezite ve abdominal yağlanma ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Abdominal yağlanma da; PAI-1 ve yüksek duyarlıklı CRP ile koreledir. Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı için inflamatuvar bir belirteç olan homosistein düzeyleri; KAH olgularında yüksek bulunmuştur (Ariyawatku ve ark., 2017; Metwalley ve ark., 2018). KAH olgularında giderek artan obezite ve obezite ilişkili risk faktörleri üzerine gözlemler bulunsa da; şimdiye kadar çalışılan kardiyometabolik risk belirteçleri ve inflamatuvar sitokinlerle ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. KAH olgularında çok erken yaşta başlayan kardiyometabolik risk faktörleri, KAH olgularının intrauterin androjen maruziyetlerine dikkatleri çekmiştir. Ayrıca kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi olduğu bilinen bir diğer dönem olan minipuberte döneminde, KAH olguları yüksek steroid replasman dozlarına maruz kalmaktadırlar. KAH tanılı olgularda kardiyovasküler riskleri öngörece, sistemik inflamasyon açısından yarar sağlayacak bir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (Becker ve ark., 2020). Çalışmamızda hem proinflamatuvar/inflamatuvar, hem anti inflamatuvar, hem de inflamasyon/anti inflamasyon dengesinde regulatuvar rolü olan bazı sitokinleri ve midkini birlikte değerlendirdik. Midkinin hem biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi, hem de inflamatuvar dengenin neresinde rol oynadığını anlamaya dair veri elde etmeyi ve sonraki çalışmalara ışık tutmayı amaçladık. Çalışmamız 55 olguluk bir seride yapılmış bir öncül çalışma kabul

edilebilir. Çalışmamızda; metabolik sendromlu olgularda; IL-2 düzeyini metabolik sendromu olmayan olgulardan anlamlı olarak düşük saptadık. Etkilerini jak/stat, fosfoinozitol 3 kinaz-Akt-mTOR ve MAP kinaz yolları ile gerçekleştiren ve kanser tedavisinde kullanımı gündeme gelen IL-2; Th1 (IFN γ), Th17 (IL-17), Th2 (IL-4), Treg (IL-10) uyarıcısı olarak görev almaktadır (Choudhry ve ark., 2018). Metabolik sendromda IL-2 düzeyinin düşüklüğü, IL-2'nin reseptörüne bağlı olması nedeniyle olabilir. Çalışmamızda; yüksek duyarlıklı CRP düzeylerine göre kardiyovasküler hastalık riski yüksek tarafta olan olgularda, kardiyovasküler hastalık riski artmamış olanlara göre; IL-1 β , IL-10, IL-4 ve midkin düzeylerini daha düşük saptadık. Bu sitokinlerin ve midkinin düzeylerini solubl reseptörleri birlikte değerlendirmedığımız için, serbest ve bağlı sitokin düzeyleri beklenenden farklı çıkmış olabilir kanaatindeyiz. Midkinin IL-1 β , IL-10, IL-4 ve IL-22 ile güçlü korelasyon gösterdiğini, ancak TNF α ve IL-2 ile korelasyon göstermediğini gözlemlemiş olmamız da; midkinin bu bazı sitokin düzeyleri ile birlikte hareket ettiğini, ancak sitokin solubl veya dokudaki reseptörü ile bağlı ise, bu durumda istatistiksel olarak aradaki ilişkinin gösterilememiş olabileceğini düşündürmüştür. Her ne kadar çalışmamızda midkinin biyobelirteç özelliği ile ilgili yeterli veri saptayamamış olsak da; ileri çalışmalarda sitokinlerin ve midkinin solubl reseptörleri ile birlikte çalışılmasının daha bilgi verici olduğu kanaatindeyiz.

Obezite kronik sistemik düşük düzey inflamasyonla karakterizedir ve KAH olgularında obezite ve obezite ilişkili kardiyovasküler metabolik riskler artmaktadır. İnflamasyonun merkezinde ise; IL-1 ailesi bulunmaktadır. IL-1 ailesinden IL-1 β ; özellikle Tip 2 diyabette inflamatuvar stres yanıtında önemlidir. Glukoz düzeyleri arttıkça, pankreas hücrelerinin IL-1 β üretimi artmaktadır. IL-1 β insülin direnci artışında ve beta hücre apoptozunun artışında rol oynamaktadır. Tüm bu süreçler kan glukozunu daha da arttırmakta, bu da inflamasyonu tetiklemekte ve kısır döngüsel inflamasyon yanıtı gelişmekte, süreçte yeni inflamatuvar sitokinler devreye girmektedir (Ibarra ve ark., 2016). IL-1 ailesinin bir diğer üyesi de IL-18'dir. IL-18; IFN γ indükleyici bir mediatör rolüne de sahiptir. IL-18; doğuştan gelen adaptif bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynayan, Tip 2 diyabet fizyopatolojik sürecinde rol oynayan bir sitokindir (Wawrocki ve ark., 2016). Obezite ve insülin

direncinde; makrofajların M1 polarizasyonu ile; IL-1 β , IL-6 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler artar. Dolaşan IL-6'nın %15-30 kadarı yağ dokudaki M1 makrofajlardan üretilir. Visseral yağ doku makrofajlarından subkutan yağ doku makrofajlarına göre iki ila üç kat daha fazla IL-6 üretimi gerçekleşir. IL-6; hepatik yüksek duyarlılıklı CRP salınımını uyarır. IL-6 ve yüksek duyarlılıklı CRP; insülinin postreseptör IRS1 ve fosforilasyon kaskadının çalışmasını inhibe ederek, insülin direnci gelişimine neden olur (Klover ve ark., 2005). IL-6 reseptörü, TNF α 'nın da kullandığı; jun N-terminal kinaz sinyal iletim yolu ile insülin direnci gelişim sürecine; TNF α ile birlikte katılır. Artmış proinflamatuvar sitokinler IL-1 β , TNF α , IL-6, yüksek duyarlılıklı CRP, IL-18 seviyeleri; obezite ve metabolik sendrom için tipiktir ve kilo verme ile düzeyleri düşer (Moschen ve ark., 2011). IL-18 artışı; hipertansiyon, Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve en önemlisi de aterosklerotik plak oluşumu ve ilerlemesi sürecinde de önemli rol oynamaktadır (Zhuang ve ark., 2019). IL-18 düzeyi; VKİ, bel çevresi, HDL kolesterol, trigliserid, kan basıncı, açlık insülin, açlık glukoz ve HOMA IR ile pozitif korele bulunmuştur (Evans ve ark., 2007). IFN γ ; proinflamatuvar sitokinlerdendir, T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerce eksprese edilir, makrofaj aktivasyonunda rol alır, inflamasyon, diyabet, ateroskleroz gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynar (Arababadi ve ark., 2011). TGF β ; anti inflamatuvar bir sitokindir. TGF β 'nın; beta hücre gelişimi, beta hücre sayı ve işlevini düzenlemede rol oynadığı, TGF β agonist ve antagonistlerinin diyabet modelleme ve tedavisinde kullanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (Brown ve ark., 2010). Treg hücreleri, güçlü immünsüpresör ve immunmodulatör etkiye sahiptirler. Komplikeşyonlu Tip 2 diyabetlilerde; CD4 38+, CD25+, Foxp3+ Treg yüzdellerinde ve IL-10 düzeylerinde komplikasyonsuz olanlara göre anlamlı düşüklük saptandığı bildirilmiştir. Treg hücrelerinin IL-10 ve TGF β üreterek, inflamasyonu baskıladıkları gözlenmiştir (Qiao ve ark., 2016). Normal glukoz düzeylerinden, diyabete ve diyabetik nefropatiye ilerlemede; TGF β düzeylerinde artış olduğu, TGF β 'nın IL-9 ve IL-17 salınımını kontrol ederek de süreci tetiklediği gösterilmiştir (Vasanthakumar ve ark., 2015). IL-10; monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden düşük düzeylerde üretilebilir. IL-10'nun obezite ve insülin direncindeki kronik düşük inflamasyonu azaltabildiği ancak inflamasyon şiddeti artınca IL-10 düzeyinin artan inflamasyon sürecinde kapasitesinin yetersiz

kaldığı saptanmıştır (Yun ve ark., 2010). Glukoz intoleransı ve Tip 2 diyabette; IL-10 düzeyleri düşük bulunmuştur. Başka bir erişkin çalışmasında; obez ve Tip 2 diyabetli olgularda IL-10 düzeyleri düşük saptanmıştır. Subkutan yağ doku kalınlığı ile IL-10 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Yuan ve ark., 2018). Çalışmamızda insülin direnci varlığına göre, hiperandrojenizm varlığına göre, dislipidmi varlığına göre, metabolik kontrol durumuna göre, KAH tipine göre sitokin ve midkin düzeyleri arasında anlamlı fark bulamamış olmamız, kronik inflamasyon nedeniyle sitokinlerin reseptörlerine bağlı olmasına, kapasitelerinin aşılmış olmasına bağlı olabilir. Ancak KAH olgularında intrauterin hiperandrojenizm ortamının bulunması nedeniyle sitokin uyarılarının ve inflamasyon cevabının dengesi de bilinenden farklı gelişmiş de olabilir. Sitokinlerin inflamasyonu gösteren altın standart bir biyobelirteç üzerinden normal dağılım aralıklarının çalışılması bu süreçlerin aydınlatılması için faydalı olacaktır. Bu açıdan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Midkin; Treg hücre yanıtını baskılayarak inflamasyonu indüklemektedir. Midkinin IL-6 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler ile korele olduğu gebelerde COVID19 enfeksiyonu sırasında gösterilmiştir (Yazıhan ve ark., 2022). COVID19 enfeksiyonu; sırasında mTOR, HIF-1 α , TNF α sinyal yollarında bir düzensizlik saptanmıştır. Akciğerde artan midkin ekspresyonuna HIF-1 α aracılık etmektedir. Akut respiratuvar distres sendromuna maruz kalan COVID19 hastalarında, kusurlu veya yetersiz Treg tutulumuna bağlı, yüksek oranda artmış proinflamatuvar sitokin fırtınası ve akciğer onarımında bozukluk olduğu gösterilmiştir. Midkin, indüklenebilir Treg gelişimini yönlendiren dendritik regulatuvar hücrelerin oluşumunu baskılar, dendritik regulatuvar hücrelerde fosforile edilmiş STAT3 seviyelerini azaltır. Midkin RNA bazlı aptamerler ile spesifik olarak inhibe edilmesi ile, dendritik regulatuvar hücrelerin ve Treg hücrelerin sayısı artırılabilmiştir. Bu da otoreaktif Th1 ve Th17 hücrelerini azaltarak, inflamasyonu yatıştırmış ve iyileşme sağlamıştır. İmmuntolerans ve immunregulasyon; Treg hücreleri ile ilişkilidir. Dendritik regulatuvar hücreler; uyarılabilen Treg hücre gelişimini etkilerler. İmmünregulasyon ve immuntolerans ilişkili bir protein kinaz olan mTOR; apoptoz, hücre döngüsü, metabolik bozukluklar

ve otoimmünite, karsinogenez, inflamasyon ve otofajide rol oynamaktadır. mTOR iki kompleks oluşturur: mTORC1; dendritik hücreler tarafından viral antijen sunumu üzerine Th1 ve Th17 farklılaşmasını indüklerken, mTORC2; Th2 farklılaşmasına aracılık etmektedir. Her iki mTOR kompleksi de Treg farklılaşmasını sınırlamaktadır. İki mTOR kompleksi, Treg homeostazının düzenlenmesinde rol oynarlar. mTOR'a bağlı yollar, COVID19'da meydana gelen hücresel hasarı, oksidatif stresi ve hiperinflamasyonu kontrol etmek için faydalı moleküler hedefleri ortaya çıkarabilir. Son zamanlarda, COVID19'da sitokin fırtınasını hafifletmek ve immün hiperaktiviteyi baskılamak için mTOR inhibisyon tedavisi gündeme gelmiştir. Bu çalışmalar da göstermiştir ki, midkin inflamasyonda önemli bir rol almaktadır. Klasik KAH olguları gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin arttığı, inflamasyonun tetiklendiği durumda da midkinin süreçte rol alması beklenir. Başka hastalıklarda çalışılmış sitokin ve midkin düzeylerinden yola çıkılarak, klasik KAH gibi inflamasyonun arttığı başka hastalıklarda da benzer fizyopatolojik süreçlerin geliştiği öngörülebilir. mTOR inhibitörleri gibi, diğer hastalıklarda inflamasyonu yatıştıran tedavi seçeneklerinin de, diğer hastalıklardaki gibi kullanımı da, inflamatuvar belirteçlerle birlikte araştırma konusu olabilir (Sanino ve ark., 2020). Midkinin biyobelirteç olarak kullanımı ile ilgili daha geniş olgu sayılarına ulaşılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Konjenital adrenal hiperplazi olgularında gebeliğin ilk trimestrinde kromozomal cinsiyet belirlendikten sonra; bipotansiyel gonad yapısının kromozom ile uyumlu gelişim sürecinde başlayan bir hiperandrojenizm sözkonusudur ve bu özellikle dişi fetusun dış genital yapısının gelişiminin erkek yönünde değişime uğramasına neden olur. Midkin ise midgestasyonel olarak eksprese olmaktadır ve ekspresyonu sırasında ortamda hiperandrojenizm sözkonusudur. İntrauterin hipernandrojenizmin midkin ekspresyonu üzerine etkisi bilinmemektedir. Ayrıca 21-OH enzim eksikliğinin kendisi de ve son ürün olan kortizolün yetersiz üretimi ve stres cevabının hiç gelişmeyişi de süreci etkiliyor olabilir. Gökkuşağı alabalığı testisinde yapılan çalışmalarda; testisteki FSH reseptörü trilostan ile inhibe edilmiş ve FSH üzerinden çalışmayan gonadal gen ekspresyonları saptanmıştır. Bunlar arasında midkin, anti mullerian hormon, anjiyopoetin ilişkili protein, E1 ve G1 siklinler, IGF1b/3

sayılabilir. FSH'nın gonadal steroidogenezin anahtar faktörlerini kodlayan genler (sTAR, 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz1, 11 β -hidroksilaz2-2) veya IGF sisteminin genleri (IGF1b/3) için antagonistik etkileri olduğu da gösterilmiştir. Balıklarda FSH'nin spermatogenezin başlangıcı ile oldukça ilgili olan birçok gen üzerinde Δ 4-steroidden bağımsız düzenleyici işlevler uyguladığına dair çalışmalarda, midkinin gonad gelişimi üzerindeki rolüne de dikkatleri çekmektedir (Sambrook ark., 2013). Bu araştırmalar, obezite ve insülin direnci ilişkili polikistik over sendromu gibi ovaryan işlev bozukluklarında, artan inflamasyon ve gonadal midkinin rolünü akla getirmektedir. Açlıkta ve kilo verme ile polikistik over sendromunda, HIF1 α düzeyleri ve midkin üzerinden insülin direncinde ve gonadal işlevlerde düzelme sözkonusu olabileceği yönünde destekleyici fizyopatolojik kanıtlar sunmaktadır (Palmer ve ark., 2014; Rausch ve ark., 2018; Roumans ve ark., 2017). Benzer durum klasik KAH olguları için de geçerli olabilir. Ancak midkin polikistik over sendromunda henüz çalışılmamıştır. KAH olgularında intrauterin hiperandrojenizmin gonadal midkin üzerine etkisi ayrıca araştırma konusudur. Bu süreçle ilgili bir başka çalışma da; gonadda midkine bağlanarak etki gösteren Prp8 ile ilişkilidir. Prp8, gestasyonel 9,5. haftada eksprese olan bir U5 küçük nükleer RNA partikülünün bir komponenti olan ekleme faktörüdür. Prp8'in midkin ile bağlanarak, migrasyon uyarıcı, antipitotik, büyüme ve değişim faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak midgestasyonda eksprese olan midkinin, Prp8 ile gestasyonun daha erken döneminde lokal etki göstermeye başladığı da gözlenmiştir. Midkin laminin ve nukleolin ile bağlanarak hem sitoplazmik, hem de nukleer süreçlere de katılmaktadır. Midkin testiste spermatogonya ve spermatositlerde güçlü ekspresyon, over granuloza hücrelerinde orta düzeyde ekspresyon göstermektedir (Takahashi ve ark., 2001). Bu süreçlerin intrauterin hiperandrojenizm varlığında ne düzeyde etkilendiği bilinmemektedir. Ayrıca; midkinin gonadal rolü, gonadal steroid düzeylerinin de sistemik inflamasyondan etkilenebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda; kız olguların 1,4 Δ AS düzeylerini erkek olgulardan anlamlı düzeyde yüksek, erkek olguların total ve serbest testosteron düzeylerini de kız olgulardan anlamlı yüksek bulmamız; görünenden çok daha karmaşık fizyopatolojik süreçlerle ilişkili olabilir ve ayrıca araştırılmayı hak eden bir alandır.

Midkinin kanser kaşeksisindeki rolü üzerine yapılmış bir çalışmada; kanser kaşeksisinde de proinflatuvar sitokinlerin arttığı, özellikle araşidonik asit ürünlerinin dahil olduğu bir sistemik inflamasyonun bulunduğu gösterilmiştir. Kilo kaybı, besin alım azlığı ile birlikte sistemik inflamasyonun, kanser kaşeksisinde önemli olduğu; temel olarak proinflatuvar sitokinlerden TNF α , IFN γ , IL-1 ve IL-6'nın ön planda olduğu saptanmıştır. VEGF-A ve VEGF-C, IL-8, midkin düzeylerinin gastroesofajial kanserlerde değerlendirilmesi sonucunda; sadece IL-8'in düşük kilolu hastalarda yükseldiğı gösterilmiştir. Kilo veren olguların %39'unun VKİ değerleri normal aralıkta, %8'inin ise obez tarafta kaldığı; bu nedenle sitokin ölçümlerinde anlamlı sodoğrusal olmayabileceğı bildirilmiştir. Total lenfosit sayısı kilo kaybı ile ilişkili bulunmamıştır. Midkinin kanser kaşeksisine IL-8'i upregüle ederek indirek yolla katıldığı, kilo vermekle midkin ve IL-8 arasındaki ve midkin ile trombosit sayısı arasındaki güçlü ilişkinin azaldığı gözlenmiştir (Krzystek-Korpacka ve ark., 2007). Çalışmamızda midkin üzerine en etkili faktörü ağırlık olarak saptadık. Midkin inflamasyonla bağlantılanmış, tüm doku ve organlardaki kilo artışı ve bununla ilişkili sistemik ve lokal inflamasyona katılan; intrauterin dönemin ortasında eksprese olan ve pek çok reseptör-postreseptör sistemini kullanan bir mediatör olabilir. Midkinin her hastalık sürecinde, her tür inflamasyon durumunda devrede olması; diğer sitokinlerle birliktelik göstermesi; vücudun hayatta kalma için önemli bir savunma mekanizmasının parçası olduğunu düşündürmektedir. Midkinin hayatta kalma sürecinde fayda sağlayan bir etkisi de; myokard infarktüsünde iskemi reperfüzyon hasarı sürecinde kardiyomyositlerde eksprese olarak, antipitotik ve nekroz azaltıcı etki göstermesi ve kardiyoprotektif rol oynaması ile ilişkili verilerin sunulduğu bir fare deneyinde gösterilmiştir. Midkin ERK yolağını uyarmakta ve Bcl-2'yi güçlendirerek bu etkiyi ortaya çıkarmaktadır (Horiba ve ark., 2006). Bu çalışma midkinin hayatta kalma açısından önemli olduğunu destekler niteliktedir

Çalışmamızda; midkin düzeyleri ile; yaş, antropometrik veriler, tedavi ilaç dozları, laboratuvar verileri, yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Midkinin fizyolojik olarak yaşla korelasyon gösterdiği bilirse de, olgularımız patolojik grupta olduğundan bu fizyolojik sürecin bozulmuş olabileceğini öngörmekteyiz.

Konjenital adrenal hiperplazi olgularında izlemde sıklıkla gelişen obezite; metabolik disfonksiyon ve kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili, yağ dokusu genişlemesi ve yeniden şekillenme ile karakterize tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Obezitede yağ kitlesinin artışı; adiposit hacim artışı (adiposit hipertrofisi) ile ve/veya adiposit sayısı artışı (adiposit hiperplazisi) ile gerçekleşebilir. Yağ kitlesi arttıkça; proinflamatuvar sitokinler (TNF α , IL-6 ve IL-1 β) gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı artar, anti inflamatuvar mediatörlerin (adiponektin, IL-10) düzeyleri düşer. Erişkin dişi ve erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda; fruktoz ile indüklenmiş visseral yağ doku inflamasyonunun obeziteden önce başladığı, bunun da metabolik bozuklukları başlattığı saptanmıştır (Kovačević ve ark., 2021). Obezitojenik sürecin erken evrelerinde inflamasyon; metabolik ve enerji homeostazını sürdürmeye yardımcı fizyolojik bir yanıt olarak ortaya çıkarken, kronik inflamasyon fazına girildiğinde; vasküler hipoksi ve işlev bozuklukları ile ilişkili adiposit hipertrofisi, suboptimal doku perfüzyonu ve lokal hipoksi gelişir ki, bu da adiposit ölümünü kolaylaştırır. Sonuç olarak lokal inflamasyon ve kronik sistemik düşük dereceli inflamasyon gelişir. Kalıcı bir obezitojenik ortamda, makrofajların işe dahil olması ve aktivasyonu, adipositlerde lipolizi uyaran ve serbest yağ asitlerinin salınımını destekleyen TNF α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Bu proinflamatuvar sitokinler ise başka faktörlerle birlikte sistemik insülin direncini arttırma sürecine katılır. Yağ dokusunda makrofaj polarizasyonu ile inflamatuvar aracılı yeniden şekillenmesi; kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabet, yağlı karaciğer ve bazı kanser türleri dahil olmak üzere obezite komorbiditelerinin gelişimini hızlandırır. Bir tarafta dengeli inflamasyon yağ dokusunun genişlemesini kontrol edebilir ve metabolik dengeyi uygun şekilde koruyabilir. Öte yandan, aşırı inflamasyon sonunda adipoz dokunun uyumsuz yeniden şekillenmesine ve obezitenin komorbiditelerine yol açar. Bu bağlamda, metabolik ve endokrin sistemleri koruyabilecek veya kötüleştirebilecek moleküllerin ve inflamatuvar yolların daha iyi tanımlanması, obezite ile mücadele için önleyici veya tedavi edici eylemlerin tasarlanmasına yardımcı olacaktır (Oliveira ve ark., 2022). Çalışmamızda midgestasyonel eksprese olan midkinin mevcut süreçteki rolünü, olası biyobelirteç özelliğini araştırmayı planladık. Bu tür bir biyobelirtecini belirlenmesi; KAH olgularının izlemi için son derece önem taşımaktadır. KAH gibi kardiyometabolik

riskler üzerine etkili çok fazla değişken faktörün olduğu bir popülasyonda yapılacak çalışmaların daha standardize ve longitudinal uzun izleme dayandırılması, hatta mümkünse intrauterin izlemle başlaması gerekmektedir. Mevcut olguların inflamasyonun erken evresinde veya kronik evresinde olup olmaması, KAH şiddetine göre intrauterin dönemde maruz kalınan hipernadrogenik ortamın immunmodulasyonun programlaması üzerine etkisi, tedavi dozlarının izleyen merkezlere göre değişkenliği, tedavi dozlarının hasta beyanına dayalı olması, tedavi başarısı için değerlendirilen tek bir adrenal androjen olmaması, hastaların tedavi uyumlarının ömür boyunca-kısa ve uzun vadeli değişkenliği, hastaların araya giren enfeksiyon ve stres dönemlerinde tedavi doz artırımı yapmaları, hastaların ailesel obezite ve obezite komorbidite durumları, hastaların yaşam tarzları, hastaların beslenme ve egzersiz durumları, hastaların ailelerinden gelen obezite ilişkili genetik ve çevresel faktörleri değişkendir ve şimdiye kadar yapılmış tüm çalışmalar için homojenizasyonu ve değerlendirmeleri imkansız kılmaktadır. Longitudinal izlemde; yenidoğan dönemi (kord kanı ile-prenatal tanılı olgularda), ilk adipozite artışı ile başlayan dönem, ek komorbiditelerin eklendiği dönemler; tedavi dozları ile birlikte düzenli inflamatuvar sitokin ölçümleri ile izlenirse, ancak bu şekilde anlamlı, fayda sağlayan bir sonuca ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda saptadığımız sonuçların: 1. Her ne kadar tek merkezden iyi sayıda KAH olgusu almış olsak da; olguların yaş, puberte, izlem süresi gibi özelliklerinin geniş dağılım aralığı göstermesi sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır. 2. KAH olgularında, inflamatuvar durumun hakim olduğu durumlarda; inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β gibi) düzeylerinin düşük olması; inflamatuvar sitokinlerin reseptörlerine bağlanması ve dolaşımdaki serbest düzeylerinin buna bağlı olarak azalması ile açıklanabilir. 3. Olgularımız çocuk ve adolesan dönemde olduklarından, erişkin yaşlarda sitokinler ve midkin düzeyleri daha anlamlı düzeylere değişiyor olabilir. 4. KAH'lı çocuk ve adolesanlarda intrauterin hiperandrojenizm ortamı, inflamatuvar yanıtı ve inflamasyon/antiinflamasyon dengesini bozuyor olabilir. Hatta intrauterin hiperandrojenizm immünregulasyonda koruyucu immün mekanizmaların uyarılma eşiklerini yüksek inflamasyon durumlarına ayarlamış olabilir ve bu olgular

inflamasyonun zararlı etkilerine daha korunaklı oluyor bile olabilirler. Tüm bunlar için daha homojenize gruplarda, özellikle longitudinal ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

5.1. Sonuç

1. Çalışmaya ortalama yaşları $10,94 \pm 4,26$ (2,51-18,79) yıl olan, 29'u kız (ortalama yaşları $11,50 \pm 4,29$ yıl), 26'sı erkek (ortalama yaşları $10,33 \pm 4,23$ yıl) klasik KAH tanılı 55 olgu dahil oldu. Sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşları ise; $9,98 \pm 2,43$ yıl idi. Klasik KAH ve kontrol grubu olgularının yaşları benzer idi.
2. Çalışmaya dahil olan olguların 31'i (%56) tuz kaybettiren tip KAH, 24'ü (%44) basit virilizan tip KAH idi. Olguların ortalama hastalık süreleri ise $10,03 \pm 4,34$ yıl idi. Olguların ortalama tanı yaşları $0,89 \pm 1,66$ yıl idi. Olguların ortalama glukokortikoid tedavi dozları $19,02 \pm 11,43$ mg/m²/gün, mineralokortikoid tedavi dozları $0,049 \pm 0,019$ mg/gün idi. Klasik KAH tanılı kız olguların boy SDS değerleri erkek olgulara göre anlamlı olarak geri idi. Olguların %54 (n:30) kadarı pubertal idi. Olguların 24'ü (%43'ü) iyi metabolik kontrole sahip idi. Olguların %43'ü (n:24) obez idi. %10 kadarında (n:6) ise hipertansiyon tanısı mevcut idi.
3. Olguların 11'inde (%20'sinde) DSÖ metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom mevcut idi. Metabolik sendromlu olguların %60 kadarının metabolik kontrolünün kötü olduğu saptandı.
4. Kız olguların 1,4ΔAS düzeyleri erkek olgulardan anlamlı düzeyde yüksek iken, erkek olguların total ve serbest testosteron düzeyleri kız olgulardan anlamlı yüksek bulundu.
5. Olguların 20'sinde (%36'sında) dislipidemi mevcut idi. Kız olguların kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri erkek olgulardan anlamlı yüksek bulundu.
6. Klasik KAH olgularının 20'sine OGTT yapıldığı, OGTT'nin 90. ve 120. Dakika glukoz değerlerinin erkek olgularda kız olgulara göre daha yüksek olduğu saptandı.

7. İnsülin direnci değerlendirilebilen olguların %52'sinde insülin direnci saptandı. Klasik KAH olgularının 20'sine OGTT yapıldığı, OGTT'nin 90. ve 120. dakika glukoz değerlerinin erkek olgularda kız olgulara göre daha yüksek olduğu saptandı. OGTT'de sadece bir olguda bozulmuş glukoz toleransı ile uyumlu glukoz değeri elde edildi (glukoz 120. dakika: 148 mg/dL).
8. Olguların 30'unda (%54'ünde) yüksek duyarlıklı CRP düzeyi <1 mg/L ile düşük inflamasyon lehine saptandı. Olgularda cinsiyete göre yüksek duyarlıklı CRP, inflamatuvar sitokinler ve benzer bulundu.
9. Tuz kaybettiren ve basit virilizan KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; tuz kaybettiren tip KAH olgularının tanı yaşlarının ve boy SDS değerlerinin basit virilizan gruba göre anlamlı düşük olduğu saptandı (p sırasıyla; 0,01 ve 0,027). Tanı yaşları tuz kaybettiren tip KAH olgularında; $-0,57 \pm 0,97$, basit virilizan KAH olgularında; $1,1 \pm 0,23$ idi. Antropometrik, laboratuvar, inflamatuvar sitokinler, yüksek duyarlıklı CRP ve midkin düzeyleri; her iki grupta benzer bulundu.
10. Pubertal ve prepubertal KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; pubertal KAH olgularında; yaş, boy SDS, $1,4 \Delta AS$, DHEAS, total testosteron düzeyleri anlamlı düzeyde pubertal grupta yüksek iken, diğer antropometrik, laboratuvar, inflamatuvar sitokinler, yüksek duyarlıklı CRP ve midkin düzeyleri; her iki grupta benzer bulundu.
11. Metabolik kontrol durumlarına göre KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; metabolik kontrolü iyi KAH olgularında; ACTH ve 17-OHP düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptandı. Antropometrik, laboratuvar, inflamatuvar sitokinler, yüksek duyarlıklı CRP ve midkin düzeyleri; her iki grupta benzer bulundu.
12. İnsülin direnci olan olguların; insülin direnci olmayan olgulara göre; glukokortikoid dozları, VKİ SDS değerleri, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, glukoz, insülin, renin, trigliserid, OGTT sırasında 60. ve 90. dakika glukoz, 0. 60. 90. insülin değerleri arasında anlamlı fark bulundu. Yüksek duyarlıklı CRP, inflamatuvar sitokinler ve midkin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

13. Dislipidemi varlığına göre KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; dislipidemisi olan KAH olgularında; insülin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p: 0,019) (Dislipidemik grupta insülin: $24,46 \pm 19,89$ μ IU/mL, dislipidemik olmayan grupta $11,03 \pm 6,49$ μ IU/mL). Dislipidemik grupta beklendiği şeklide; lipid parametreleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Glukoz düzeyleri, antropometrik, laboratuvar, inflamatuvar sitokinler, yüksek duyarlıklı CRP ve midkin düzeyleri olarak her iki grup benzer bulundu.
14. Metabolik sendrom varlığına göre KAH olguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; ağırlık SDS, VKİ SDS, HbA1c, kolesterol, LDL kolesterol, insülin, OGTT'de 30. dakika glukoz, OGTT'de 0, 30, 60, 90, 120. dakika insülin düzeyleri; metabolik sendromlu olgularda olmayanlara göre yüksek iken, IL-2 düzeyleri metabolik sendromlu olgularda olmayanlara göre düşük bulundu.
15. İnflamasyon durumuna göre değerlendirildiğinde; inflamasyon riski yüksek grupta; yüksek duyarlıklı CRP düzeyi inflamasyon riski düşük gruptan anlamlı yüksek iken; IL-1 β , IL-10, IL-4, midkin düzeyleri inflamasyon riski düşük gruptan anlamlı olarak diğer gruptan düşük bulundu.
16. Midkin düzeyleri ile; yaş, antropometrik veriler, tedavi ilaç dozları, laboratuvar verileri, yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
17. Midkin düzeyleri, IL-1 β düzeyleri ile; hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Sırasıyla p: 0,000 r: 0,980, p:0,008 r: 0,983, p: 0,000 r:0,976).
18. Midkin düzeyleri, IL-10 düzeyleri ile; hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Sırasıyla p: 0,000 r: 0,982, p:0,000 r: 0,985, p: 0,000 r:0,976).
19. Midkin düzeyleri, IL-17 düzeyleri ile; hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon

gösterdiği saptandı (Sırasıyla p: 0,000 r: 0,984, p:0,000 r: 0,984, p: 0,000 r:0,986).

20. Midkin düzeyleri, IL-4 düzeyleri ile; hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Sırasıyla p: 0,000 r: 0,983, p:0,000 r: 0,984, p: 0,000 r:0,981).
21. Midkin düzeyleri, IL-22 düzeyleri ile; hem tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Sırasıyla p: 0,000 r: 0,975, p:0,000 r: 0,979, p: 0,000 r:0,966).
22. Midkin düzeyleri, IL-2 düzeyleri ile; tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda anlamlı korelasyon göstermediği saptandı (Sırasıyla p: 0,306 r: -0,117, p:0,526 r: -0,087, p: 0,471 r:-0,154).
23. Midkin düzeyleri, TNF α düzeyleri ile; tüm gruplarda, hem de klasik KAH, hem de sağlıklı kontrol grubunda anlamlı korelasyon göstermediği saptandı (Sırasıyla p: 0,957 r: -0,006, p:0,935 r: -0,011, p: 0,973 r:-0,007).
24. Yaş, hastalık süresi, steroid dozu, ağırlık parametrelerinden en etkili faktör ağırlık olarak saptandı.

5.2. Öneriler

1. Klasik KAH tanılı olgular tanı aldıkları dönemden itibaren, kardiyometabolik riskler (obezite, insülin direnci, Tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom açısından yakın izleme alınmalıdır.
2. Klasik KAH tanılı olgularda sistemik inflamasyon ve kardiyometabolik riskler birliktelik gösterir. Kardiyometabolik riskleri öngörmede kullanılacak bir sistemik inflamasyon biyobelirtece ihtiyaç vardır.
3. Klasik KAH olgularda özellikle ileri yaşlardaki kardiyovasküler riskler açısından önemli değişimlerin olduğu minipuberte dönemindeki glukokortikoid resplasman dozunun yüksek tutulmasının (o dönemin glukokortikoid ihtiyacının fizyolojik yüksekliğine bağlı olarak), ileri yaşlarda kardiyometabolik riskler açısından önem taşıyıp taşımadığı ile ilgili longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu dönemden itibaren sitokin ve midkin düzeylerinin değerlendirilmesi fizyopatolojik süreçleri aydınlatmak için önemli olabilir.
4. Klasik KAH tanılı olgularda longitudinal izlem yapılarak, ilk adipozite artışının olduğu dönemde sitokin ve midkin düzeylerinin değerlendirilmesi; fizyopatolojik süreçleri aydınlatmak için önemli olabilecek bir diğer kritik dönemdir.
5. Klasik KAH tanılı olgularda klinik ve/veya laboratuvar olarak kardiyometabolik riskler belirlediği dönemlerde (klinik olarak; obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom gibi, laboratuvar olarak; hiperandrojenizm, hiperkortizolizm, insülin direnci, Tip 2 diyabet, dislipidemi gibi) sitokin ve midkin düzeylerinin değerlendirilmesi; fizyopatolojik süreçleri aydınlatmak için önemli olabilecek bir diğer kritik dönemdir.
6. Klasik KAH tanılı olgularda yapılacak çalışmalarda; ailede obezite durumu, olguların kullandıkları tedavi dozları (ki bu dozlar hasta beyanına göre değil, laboratuvar tetkiki ile desteklenmelidir), olguların çalışmaya katıldıkları döneme yakın periyotta stres dozunda steroid tedavisi alıp

almadıkları, steroid tedavisinde yüksek olan bölünmüş steroid dozun günün hangi saatinde alındığının sorgulanması; bakılacak sitokin ve midkin düzeyleri değerlendirilirken bu faktörlerin de mutlaka göz önünde bulundurulması önemli olabilir.

7. Klasik KAH tanılı olgularda; sitokin ve midkin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda; solubl reseptörlerin düzeyleri de ölçülmelidir.
8. Klasik KAH tanılı olgularda; longitudinal izlem yapılarak [yenidoğan dönemi (kord kanı ile-prenatal tanılı olgularda), ilk adipozite artışı ile başlayan dönem, ek komorbiditelerin eklendiği dönemler; puberte başlangıcı, erişkin dönem gibi] planlanacak sitokin ve midkin düzeylerinin değerlendirileceği çalışmalarda; inflamasyonun evreleri de belirlenmelidir.
9. Klasik KAH tanılı olgularda; sitokin artışlarının hangi düzeyde olduğunun belirlenmesi için, yaşlara ve cinsiyete göre, inflamasyona ait bir altın standart biyobelirteç kullanılarak referans değerler oluşturulmalıdır.
10. Klasik KAH tanılı olgulardaki fizyopatolojik süreçleri anlamak için; invitro çalışmalarda (hücre kültür çalışmalarında); lokal sitokin ve midkin düzeyleri ile reseptörleri birlikte değerlendirilmelidir. KAH olgularında hipernadrogenizm maruziyetinin sitokin ve midkin düzeyleri üzerine etkileri araştırılmalıdır. 21-OH enziminin ve stres cevabının gelişmemesinin sitokin ve midkin düzeyleri üzerine etkileri araştırılmalıdır.
11. Klasik KAH olgularında intrauterin hiperandrojenizme maruziyetin; invitro hücre kültürü çalışmaları ile inflamasyona immun yanıtın gelişimi üzerine etkileri araştırılmalıdır.
12. Klasik KAH tanısı ile birlikte ve birlikte olmayan polikistik over sendromunda sitokin ve midkin düzeyleri çalışılmalı; KAH tanılı olgularda hiperandrojenizm ve hiperkortizolizm yelpazesindeki pubertal sorunların fizyopatolojik süreçleri aydınlatılmaya çalışılmalıdır.
13. Klasik KAH; uzun dönem kardiyometabolik riskler açısından yüksek risk altındadırlar. Bu olgularda sistemik inflamasyon, sitokinler, midkin ve başka biyobelirteçlerle ilgili her türlü ileri araştırmaya hastaların uzun

dönem morbidite ve mortalitelerinin öngörülmesi açısından ihtiyaç vardır. Klasik KAH; sistemik inflamasyon ile ilgili fizyopatolojik süreçlerin araştırılması açısından, hem de midkinin rolünün daha iyi anlaşılması açısından pek çok klinik avantaj sağlayan (hipernadrogenizme intrauterin maruz kalmış bir hasta grubu olmaları gibi, enzim eksikliği ve yetersiz stres cevabına maruz kalmaları gibi) önemli bir hastalıktır. Bu olgularda daha fizyolojik glukokortikoid replasman tedavileri gündemdedir. Her yeni tedavi seçeneğinin, olgularda kardiyometabolik riskler açısından fayda ve zararları sitokin ve midkin düzeyleri ile ve yeni keşfedilecek biyobelirteçler ile değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Klinik gözlemlerin moleküler düzeyde ileri çalışmalara, moleküler düzeydeki ileri çalışmaların da hastaların uzun dönem morbidite ve mortalitelerini iyileştirmeye katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

21 Hidroksilaz Enzim Eksikliğine Bağlı Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazili Çocuk ve Adolesanlarda; İnflamatuvar Sitokinler ve Midkinin Metabolik Sendrom Patofizyolojisindeki Rolü

21-hidroksilaz (21-OH) eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) en sık görülen KAH tipidir (%90 sıklık). Enzim eksikliğinin derecesine göre, glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid eksikliği bulguları görülür. Tedavide eksik olan glukokortikoid ve mineralokortikoid hormonlar yerine konulur. Tedavide doz ayarlaması önemlidir. Fazla dozlar hiperkortizolizme, eksik dozlar ise; hiperandrojenizme neden olur. Her iki metabolik durum da; kardiyovasküler hastalık riskini arttıran komorbiditeler ile (artmış obezite riski, artmış visseral yağlanma, insülin direnci, hipertansiyon, polikistik over sendromu, metabolik sendrom gibi) ile ilişkili bulunmuştur. Burada 21-OH eksikliği olgularında kardiyovasküler hastalık riskini arttıran komorbiditelerin ve metabolik sendrom varlığının belirlenmesi, bazı inflamatuvar sitokinlerin ve midkin düzeylerinin süreçteki patofizyolojik rollerinin araştırılması ve kardiyovasküler hastalık riskini öngörmeye kullanılabiliirliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde, 1994-2019 yılları arasında, 21-OH eksikliğine bağlı klasik tip KAH tanısı ile takip ve tedavi edilen, çalışmaya katılmayı kabul eden olgular ve yaş ve cinsiyet benzer sağlıklı olgular dahil edildi. Çalışma Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından desteklendi. Olguların elektronik dosya verilerinden; başvuru, laboratuvar, izlem ve son kontrol verileri elde edildi. Çalışma için gerekli etik kurul onayı alındı. Klasik 21-OH eksikliği tanısı alan olgular; başvuru şikâyeti, tanı yaşı, klinik ve laboratuvar bulgularına göre basit virilizan ve tuz kaybettiren tip olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. Olgular metabolik kontrol durumlarına göre iyi ($17\text{OHP} < 10 \text{ nmol/l}$) ve kötü ($17\text{OHP} > 10 \text{ nmol/l}$) metabolik kontrol olarak sınıflandırıldı. Olgular metabolik sendrom varlığına göre, Dünya Sağlık Örgütü metabolik sendrom kriterleri kullanılarak sınıflandırıldı. Olgularda yüksek duyarlıklı CRP düzeyi $< 1 \text{ mg/l}$ olanlar düşük inflamasyon riski, $> 1 \text{ mg/l}$ olanlar yüksek inflamasyon riski olarak sınıflandırıldı. Olguların rutin kontrolleri sırasında metabolik kontrol tetkikleri ile birlikte, ek kan örneği alındı ve IL-1, IL-2, IL-10, IL-4, IL-17, IL-22, TNF α , midkindüzeyleri çalışıldı. Sonuçlar; cinsiyet, puberte varlığı, dislipidemi varlığı, hipertansiyon varlığı, insülin direnci varlığı, metabolik sendrom varlığı, inflamasyon risk durumu alt gruplarına göre uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Çalışmaya ortalama yaşları $10,94 \pm 4,26$ yıl olan, klasik KAH tanılı 55 olgu (n:20 kız) ve ortalama yaşları $9,98 \pm 2,43$ yıl olan 24 sağlıklı olgu alındı. Olguların 31'i (%56) tuz kaybettiren tip, 24'ü (%44) basit virilizan tip KAH idi. Ortalama hastalık süreleri $10,03 \pm 4,34$ yıl, ortalama tanı yaşları $0,89 \pm 1,66$ yıl, ortalama glukokortikoid tedavi dozları $19,02 \pm 11,43 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$, ortalama mineralokortikoid tedavi dozları $0,049 \pm 0,019 \text{ mg/gün}$ idi. Olguların %54'ü (n:30) pubertal idi, %43'ü (n:24) iyi metabolik kontrolde idi, %43'ü (n:24) obez idi, %36'sında (n:20) dislipidemi, %54'ünde (n:30) düşük inflamasyon riski, %10'unda (n:6) hipertansiyon mevcut idi, %20'sinde (n:11) metabolik sendrom mevcut idi. Metabolik sendromlu olguların %60'ının metabolik kontrolü kötü idi. İnsülin direnci değerlendirilebilen olguların %52'sinde insülin direnci, bir olguda glukoz intoleransı saptandı. Olgularda inflamatuvar, anti inflamatuvar ve düzenleyici sitokin gruplarına ait bazı sitokin düzeyleri ve midkin düzeyleri; cinsiyete göre, KAH tipine göre, puberte durumuna

göre, dislipidemi durumuna göre, metabolik kontrol durumuna göre, dislipidemi varlığına göre, insülin direnci varlığına göre benzer bulundu. Metabolik sendrom varlığına göre; IL2 düzeyleri metabolik sendromlu grupta olmayan gruba göre daha düşük saptandı. İnflamasyon riski yüksek grupta düşük gruba göre; IL-1B, IL-10, IL-4, midkin düzeyleri düşük bulundu. Midkin düzeyleri ile, IL-1B, IL-10, IL-17, IL-4, IL-22 düzeyleri arasında tüm gruplardagüçlü pozitif korelasyonsaptandı. Midkin üzerine en etkili faktör; ağırlık olarak saptandı.

Çalışmamızda klasik KAH olgularının kardiyometabolik açıdan yüksek riske sahip olduklarını ve bu olgularda; inflamatuvar, anti inflamatuvar ve düzenleyici role sahip sitokinler ve midkin düzeylerinde değişik düzeylerde değişiklikler olduğunu saptadık. Çalışma grubunun geniş yaş dağılımında olması, tedavi dozlarının değişkenliği, çalışmanın kesitsel oluşu, olguların henüz çocuk ve adolesan yaş grubunda olması, inflamatuvar sitokinlerin reseptörleri ile birlikte çalışılmamış olması, olguların intrauterin hiperandrojenizma maruziyetlerinin sitokin ve midkin yanıtları üzerine etkilerinin belirsizliği gibi durumlar çalışma sonuçlarımızı etkilemektedir. Çalışmamızın; olguların longitudinal izleneceği [yenidoğan dönemi (kord kanı örnekleme ile), ilk adipozite artışı ile başlayan dönem, ek komorbiditelerin eklendiği dönemler]; tedavi dozları ile birlikte düzenli sitokin ölçümlerinin yapılacağı ileri çalışmalara ışık tutan bir öncül çalışma niteliğinde olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Adolesan, Çocuk, İnflamatuvar Sitokinler, Konjenital Adrenal Hiperplazi, Midkin.

SUMMARY

The Role of Midkin and Inflammatory Cytokines in The Pathophysiology of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21 Hydroxylase Enzyme Deficiency.

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase (21-OH) deficiency is the most common type of CAH (90% frequency). Depending on the degree of enzyme deficiency, signs of glucocorticoid and/or mineralocorticoid deficiency are observed. The insufficient glucocorticoid and mineralocorticoid hormones are replaced in the treatment. The dose adjustment is important in the treatment. The excess doses cause hypercortisolism, insufficient doses; causes hyperandrogenism. The both metabolic conditions; It has been associated with comorbidities that increase the risk of cardiovascular disease (such as increased risk of obesity, increased visceral adiposity, insulin resistance, hypertension, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome). Here, it is aimed to determine the comorbidities that increase the risk of cardiovascular disease and the presence of metabolic syndrome in 21-OH deficiency cases, to investigate the pathophysiological roles of some inflammatory cytokines and midkin levels in the process, and to evaluate their usability in predicting the risk of cardiovascular disease.

The patients who were followed up and treated with the diagnosis of classical type CAH due to 21-OH deficiency between 1994 and 2019 in the Pediatric Endocrinology Clinic, who accepted to participate in the study, and healthy patients with age and gender were included in the study. The study was supported by Turkish Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (TSPED). From the electronic file data of the cases; application, laboratory, follow-up and final control data were obtained. Ethics committee approval was obtained for the study. All cases diagnosed with classic 21-OH deficiency; were classified into two groups as simple virilizing type and salt wasting type, according to the complaint at admission, age at diagnosis, and clinical and laboratory findings. The cases were classified as good ($17\text{OHP} < 10 \text{ nmol/l}$) and poor ($17\text{OHP} > 10 \text{ nmol/l}$) metabolic control according to their metabolic control status. The cases were classified according to the presence of metabolic syndrome using the World Health Organization metabolic syndrome criteria. In the cases, those with high-sensitivity CRP levels $< 1 \text{ mg/l}$ were classified as low inflammation risk, and those with $> 1 \text{ mg/l}$ were classified as high inflammation risk. During the routine controls of the cases, additional blood samples were taken together with metabolic control tests and IL-1, IL-2, IL-10, IL-4, IL-17, IL-22, TNF α , midkin levels were studied. The all results; gender, presence of puberty, presence of dyslipidemia, presence of hypertension, presence of insulin resistance, presence of metabolic syndrome, inflammation risk status were analyzed by appropriate statistical methods.

Fifty-five cases (n:20 females) with a diagnosis of classical CAH with a mean age of 10.94 ± 4.26 years and 24 healthy subjects with a mean age of 9.98 ± 2.43 years were included in the study. Thirty-one (56%) of the cases were salt wasting type and 24 (44%) were simple virilizing type CAH. The mean duration of the disease was 10.03 ± 4.34 years, the mean age at diagnosis was 0.89 ± 1.66 years, the mean glucocorticoid treatment doses were $19.02 \pm 11.43 \text{ mg/m}^2/\text{day}$, the mean mineralocorticoid treatment doses were $0.049 \pm 0.019 \text{ mg/day}$. 54% (n:30) of the cases were pubertal, 43% (n:24) were in good metabolic control, 43% (n:24) were obese, 36% (n:20) had dyslipidemia, 54% (n:30) had low risk of inflammation, 10% (n:6) had hypertension, 20% (n:11) had metabolic syndrome. 60% of the

patients with metabolic syndrome had poor metabolic control. Insulin resistance was found in 52% of the cases in which insulin resistance could be evaluated, and glucose intolerance was found in one case. Some cytokine levels and midkine levels belonging to inflammatory, anti-inflammatory and regulatory cytokine groups; it was found similar according to gender, CAH type, pubertal status, dyslipidemia status, metabolic control status, presence of dyslipidemia, presence of insulin resistance. According to the presence of metabolic syndrome; IL2 levels were found to be lower in the group with metabolic syndrome compared to the group without. In the group with high risk of inflammation, compared to the low group; IL1B, IL10, IL4, midkine levels were found to be low. A strong positive correlation was found between midkine levels and IL1B, IL10, IL17, IL4, IL22 levels in all groups. The most effective factor on midkine; determined by weight.

In our study, it was stated that classical CAH cases had a high risk in terms of cardiometabolic and in these cases; we found that there were changes at different levels in the levels of cytokines and midkine, which have inflammatory, anti-inflammatory and regulatory roles. Our study results are affected by the wide age distribution of the study group, the variability of the treatment doses, the cross-sectional nature of the study, the fact that the cases are in the age group of children and adolescents, the inability to work together with the receptors of inflammatory cytokines, and the uncertainty of the effects of intrauterine hyperandrogenism exposures on cytokine and midkine responses. Our study; that the cases will be followed longitudinally [neonatal period (with cord blood samples), neonatal period, the period starting with the first increase in adiposity, the periods in which additional comorbidities are added]; we believe that it is a preliminary study that sheds light on further studies in which regular cytokine measurements will be made with treatment doses.

Keywords: Adolescent, Child, Congenital Adrenal Hyperplasia, Inflammatory Cytokines, Midkine.

KAYNAKLAR

- ABBOTT D, BARNETT D, BRUNS C AND DUMESIC D (2005). Androgen Excess Fetal Programming of Female Reproduction: A Developmental Aetiology for Polycystic Ovary Syndrome?, *Human reproduction update*, **11**, 357-374.
- ABDELHAMED MH, AL-GHAMDI WM, AND AL-AGHAAE (2021). Polycystic Ovary Syndrome among Female Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Cureus*, **13**, e20698, 1-9.
- ABO ALROB O, AND LOPASCHUK GD (2014). Role of Coa and Acetyl-CoA in Regulating Cardiac Fatty Acid and Glucose Oxidation. *Biochem Soc Trans*, **42**, 1043-51.
- AGIRBASLI M, CAKIR S, OZME S, AND CİLİV G (2006). Metabolic Syndrome in Turkish Children and Adolescents. *Metabolism*, **55**, 1002-1006.
- AKYÜREK N, ATABEK ME, EKLİOĞLU BS, AND ALPH (2015). Ambulatory Blood Pressure and Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Preliminary Report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **7**, 13-18.
- ALBERTI KGMM, ZIMMET P, AND SHAW J (2006). Metabolic Syndrome—a New World-Wide Definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine*, **23**, 469-480.
- ALEXOPOULOS N, KATRITSIS D, AND RAGGI P (2014). Visceral Adipose Tissue as a Source of Inflammation and Promoter of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **233**, 104-112.
- AMBROZIAK U, BEDNARCZUK T, GINALSKA-MALINOWSKA M, MAŁUNOWICZ EM, GRZETCHOCIŃSKA B, KAMIŃSKI P, BABŁOK L, PRZEDLACKI J, AND BAR-ANDZIAKE (2010). Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency - Management in Adults. *Endokrynol Pol*, **61**, 142-155.
- AMR N, AHMED A, AND IBRAHIM Y (2014). Carotid Intima Media Thickness and Other Cardiovascular Risk Factors in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia, *Journal of Endocrinological Investigation*, **37**, 1001-1008.
- ANDERSON P, CRITCHLEY J, CHAN J, COCKRAM C, LEE Z, THOMAS G, AND TOMLINSON B (2001). Factor Analysis of the Metabolic Syndrome: Obesity vs Insulin Resistance as the Central Abnormality, *International journal of obesity*, **25**, 1782-1788.

- ARABABADI MK, POURFATHOLLAH AA, JAFARZADEH A, HASSANSHAHI G, DANESHMANDI S, SHAMSIZADEH A, AND KENNEDYD (2011). Non-Association of Il-12 +1188 and Ifn- Γ +874 Polymorphisms with Cytokines Serum Level in Occult Hbv Infected Patients. *Saudi J Gastroenterol*, **17**, 30-35.
- ARIYAWATKUL K, TEPMONGKOL S, AROONPARKMONGKOL S, AND SAHAKITRUNGRUAN GT (2017). Cardio-Metabolic Risk Factors in Youth with Classical 21-Hydroxylase Deficiency, *Eur J Pediatr*, **176**, 537-545.
- ARLT W, WILLIS D S, WILD SH, KRONE N, DOHERTY EJ, HAHNER S, HAN TS, CARROLL PV, CONWAY GS, REES DA, STIMSON RH, WALKER BR, CONNELL JM, AND ROSSRJ (2010). Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients, *J Clin Endocrinol Metab*, **95**, 5110-5121.
- ARNER P (2005). Effects of Testosterone on Fat Cell Lipolysis. Species Differences and Possible Role in Polycystic Ovarian Syndrome. *Biochimie*, **87**, 39-43.
- ARTAVIA-LORÍA E, CHAUSSAIN J, BOUGNERES P, AND JOB J (1986). Frequency of Hypoglycemia in Children with Adrenal Insufficiency. *European Journal of Endocrinology*, **113**, 275-278.
- ATABEK ME, PİRGON O, AND KURTOGLU S (2006). Prevalence of Metabolic Syndrome in Obese Turkish Children and Adolescents. *Diabetes research and clinical practice*, **72**, 315-321.
- AUCHUS R, AND MILLER W (2001). The Principles, Pathways, and Enzymes of Human Steroidogenesis. *Endocrinology*, **2**, 1616-1631.
- BAJAJ M AND DEFRONZORA (2003). Metabolic and Molecular Basis of Insulin Resistance. *J Nucl Cardiol*, **10**, 311-323.
- BAŞ F, KAYSERİLİ H, DARENDELİLER F, UYGUNER O, GÜNÖZ H, APAK MY, ATALAR F, BUNDAK R, WILSON RC, AND NEWMI (2009). Cyp21a2 Gene Mutations in Congenital Adrenal Hyperplasia: Genotype– Phenotype Correlation in Turkish Children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **1**, 116-128.
- BECKER M, AND HESSEV (2020). Minipuberty: Why Does It Happen?. *Horm Res Paediatr*, **93**, 76-84.
- BERTIN E, NGUYEN P, GUENOUNOU M, DURLACH V, POTRON G, AND LEUTENEGGER M (2000). Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha (Tnf-Alpha) Are Essentially Dependent on Visceral Fat Amount in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Metab*, **26**, 178-182.

- BHULLAR G, TANAWATTANACHAROEN VK, YEH MY, KIM WS, VIDMAR AP, GEFFNER ME, HWANG DH, AND KIM MS (2020). Early Adiposity Rebound Predicts Obesity and Adiposity in Youth with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr*, **93**, 609-615.
- BİRİKEN D, YAZIHAN N, AND YILMAZ Ş (2018). [Investigation of Cytokine and Midkine Responses of Human Thp-1 Leukemia Cells Induced by Phorbol-12-Myristate-13-Acetate (Pma) at Different Concentrations and Times]. *Mikrobiyol Bul*, **52**, 147-155.
- BONFIG W, ROEHL F-W, RIEDL S, DÖRR HG, BETTENDORF M, BRÄMSWIG J, SCHÖNAU E, RIEPE F, HAUFFA B, AND HOLLRW (2016). Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents with Classic Adrenal Hyperplasia (Cah) Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *American Journal of Hypertension*, **29**, 266-272.
- BRASTER Q, SILVESTRE-ROIG C, HARTWIG H, KUSTERS P, AARTS S, DEN TOOM M, GALLO RL, WEBER C, LUTGENS E, AND SOEHNLEINO (2016). Cathelicidin Regulates Myeloid Cell Accumulation in Adipose Tissue and Promotes Insulin Resistance During Obesity. *Thromb Haemost*, **115**, 1237-1239.
- BROWN ML, AND SCHNEYERAL (2010). Emerging Roles for the Tgfbeta Family in Pancreatic Beta-Cell Homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, **21**, 441-448.
- BRYAN SM, HONOUR JW, AND HINDMARSHPC (2009). Management of Altered Hydrocortisone Pharmacokinetics in a Boy with Congenital Adrenal Hyperplasia Using a Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **94**, 3477-3480.
- CAI YQ, LV Y, MO ZC, LEI J, ZHU JL, AND ZHONG QQ (2020). Multiple Pathophysiological Roles of Midkine in Human Disease. *Cytokine*, **135**, 155242, 1-8.
- CAROLAN E, HOGAN AE, CORRIGAN M, GAOTSWE G, O'CONNELL J, FOLEY N, O'NEILL LA, CODY D, AND O'SHEA D (2014). The Impact of Childhood Obesity on Inflammation, Innate Immune Cell Frequency, and Metabolic Microrna Expression. *J Clin Endocrinol Metab*, **99**, E474-478.
- CETİNKAYA S, AND KARA C (2011). The Effect of Glucocorticoid Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. 2011;**24**(5-6):265-269.
- CHARMANDARI E, AND CHROUSOS GP (2006). Metabolic Syndrome Manifestations in Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: Do They Predispose to Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Secondary Polycystic Ovary Syndrome?. *Ann N Y Acad Sci*, **1083**, 37-53.
- CHARMANDARI E, LICHTAROWICZ-KRYNSKA E, HINDMARSH P, JOHNSTON A, AYNSLEY-GREEN A, AND BROOK C (2001). Congenital Adrenal Hyperplasia: Management During Critical Illness. *Archives of disease in childhood*, **85**, 26-28.

- CHARMANDARI E, WEISE M, BORNSTEIN SR, EISENHOFER G, KEIL MF, CHROUSOS GP, AND MERKE DP (2002). Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Have Elevated Serum Leptin Concentrations and Insulin Resistance: Potential Clinical Implications, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 2114-2120.
- CHOUDHRY H, HELMI N, ABDULAAL WH, ZEYADI M, ZAMZAMI MA, WU W, MAHMOUD MM, WARSI K, RASOOL M, AND JAMAL MS (2018). Prospects of Il-2 in Cancer Immunotherapy. *Biomed Res Int*, **2018**, 1-7.
- CILDIR G, AKINCILAR SC, AND TERGAONKAR V (2013). Chronic Adipose Tissue Inflammation: All Immune Cells on the Stage. *Trends Mol Med*, **19**, 487-500.
- CINTI S, MITCHELL G, BARBATELLI G, MURANO I, CERESI E, FALOIA E, WANG S, FORTIER M, GREENBERG AS, AND OBIN MS (2005). Adipocyte Death Defines Macrophage Localization and Function in Adipose Tissue of Obese Mice and Humans. *J Lipid Res*, **46**, 2347-2355.
- CİZMECİOĞLU FM, HATUN S, AND KALAÇAS (2008). Metabolic Syndrome in Obese Turkish Children and Adolescents: Comparison of Two Diagnostic Models. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **50**, 359-365.
- CLAASSEN-VAN DER GRINTEN HL, SPEISER PW, AHMED SF, ARLT W, AUCHUS RJ, FALHAMMAR H, FLÜCK CE, GUASTI L, HUEBNER A, KORTMANN BBM, KRONE N, MERKE DP, MILLER WL, NORDENSTRÖM A, REISCH N, SANDBERG DE, STIKKELBROECK N, TOURAINE P, UTARI A, WUDY SA, AND WHITEPC (2022). Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*, **43**, 91-159.
- CLAYTON PE, MILLERWL, OBERFIELDSE, RITZÉNEM, SIPPPELLWG, AND SPEISERPW (2002). Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res*, **58**, 188-195.
- COOK S, WEITZMAN M, AUINGER P, NGUYEN M, AND DIETZ WH (2003). Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, **157**, 821-827.
- CORDEIRO GV, SILVAIN, GOULARTE MA, CHAGASA JD, AND KATERC E (2013). Final Height in Congenital Adrenal Hyperplasia: The Dilemma of Hypercortisolism Versus Hyperandrogenism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **57**, 126-131.
- CORNEAN RE, HINDMARSH PC, AND BROOK CG (1998). Obesity in 21-Hydroxylase Deficient Patients. *Archives of Disease in Childhood*, **78**, 261-263.

- COSTA ED, REZENDE BA, CORTES SF, AND LEMOS VS (2016). Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases. *Front Physiol*, **7**, 1-8.
- DE ROTTE MC, DE JONG PH, DEN BOER E, PLUIJM SM, ÖZCAN B, WEEL AE, LINDEMANS J, HAZES JM, AND DE JONGE R (2014). Effect of Methotrexate Use and Erythrocyte Methotrexate Polyglutamate on Glycosylated Hemoglobin in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 2026-2036.
- DE VRIES ALC, ROEHLER, MARSHALL, FRISÉNL, VAN DE GRIFT TC, KREUKELS BPC, BOUVATTIERC, KÖHLER B, THYEN U, NORDENSTRÖM A, RAPP M, AND COHEN-KETTENIS PT (2019). Mental Health of a Large Group of Adults with Disorders of Sex Development in Six European Countries. *Psychosom Med*, **81**, 629-640.
- DİK B, BAŞAL, AND YAZIHAN N (2017). The Effect of Midkine on Growth Factors and Oxidative Status in an Experimental Wound Model in Diabetic and Healthy Rats. *Can J Physiol Pharmacol*, **95**, 604-609.
- DOLZAN V, PREZELJJ, VIDAN-JERA SB, AND BRESKVAR K (1999). Adrenal 21-Hydroxylase Gene Mutations in Slovenian Hyperandrogenic Women: Evaluation of Corticotrophin Stimulation and Hla Polymorphisms in Screening for Carrier Status," *Eur J Endocrinol*, **141**, 132-139.
- DONALDSON M, THOMAS PH, LOVEJ G, MURRAY G, MCNINCH AW, AND SAVAGE D (1994). Presentation, Acute Illness, and Learning Difficulties in Salt Wasting 21-Hydroxylase Deficiency. *Archives of disease in childhood*, **70**, 214-218.
- DONATH MY, DINARELLO CA, AND MANDRUP-POULSEN T (2019). Targeting Innate Immune Mediators in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 734-746.
- DONATH MY, AND SHOELSONSE (2011). Type 2 Diabetes as an Inflammatory Disease. *Nat Rev Immunol*, **11**, 98-107.
- ERGUVEN M, BİLİR A, YAZIHAN N, ERMİS E, SABANCI A, AKTAS E, ARAS Y, AND ALPMAN V (2011). Decreased Therapeutic Effects of Noscapine Combined with Imatinib Mesylate on Human Glioblastoma in Vitro and the Effect of Midkine. *Cancer Cell Int*, **11**, 1-11.
- ERGUVEN M, BİLİR A, YAZIHAN N, KORKMAZ S, AKTAS E, OVALIOĞLU C, DUNDAR T, AND SEYİTHANOĞLU H (2012). Imatinib Mesylate Decreases the Cytotoxic Effect of Roscovitine on Human Glioblastoma Cells in Vitro and the Role of Midkine, *Oncol Lett*, **3**, 200-208.
- ETTINGER WH JR, AND HAZZARD WR (1988). Prednisone Increases Very Low Density Lipoprotein and High Density Lipoprotein in Healthy Men. *Metabolism*, **37**, 1055-1058.

- EUGSTER EA, DIMEGLIOLA, WRIGHT JC, FREIDENBERG GR, SESHADRI R, AND PESCOVITZ OH (2001). Height Outcome in Congenital Adrenal Hyperplasia Caused by 21-Hydroxylase Deficiency: A Meta-Analysis. *The Journal of pediatrics*, **138**, 26-32.
- EVANS J, COLLINS M, JENNINGS C, VAN DER MERWEL, SÖDERSTRÖM, OLSSON, LEVITT N, LAMBERTEV, AND GOEDECKE JH (2007). The Association of Interleukin-18 Genotype and Serum Levels with Metabolic Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Eur J Endocrinol*, **157**, 633-640.
- EVERETT BM, DONATH MY, PRADHAN AD, THURENT, PAISP, NICOLAUC, GLYNN RJ, LIBBY P, AND RIDKER PM (2018). Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol*, **71**, 2392-2401.
- FALHAMMAR H, FILIPSSON H, HOLMDAHL G, JANSON PO, NORDENSKJÖL DA, HAGENFELD TK, AND THORÉN M (2007). Metabolic Profile and Body Composition in Adult Women with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, **92**, 110-116.
- FALHAMMAR H, FRISÉN L, HIRSCHBERG AL, NORRBY C, ALMQVIST C, NORDENSKJÖL DA, AND NORDENSTRÖM A (2015). Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*, **100**, 3520-3528.
- FERNÁNDEZ-REAL JM, AND RICART W (2003). Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome. *Endocr Rev*, **24**, 278-301.
- FEUERER M, HERRER OL, CIPOLLETTA D, NAAZ A, WONG J, NAYERA, LEE J, GOLDFINE AB, BENOIST C, AND SHOELSON S (2009). Lean, but Not Obese, Fat Is Enriched for a Unique Population of Regulatory T Cells That Affect Metabolic Parameters. *Nature medicine*, **15**, 930-939.
- FÍLKOVÁ M, HALUZÍK M, GAY S, AND ŠENOL TL (2009). The Role of Resistin as a Regulator of Inflammation: Implications for Various Human Pathologies. *Clinical immunology*, **133**, 157-170.
- FINKIELSTAIN GP, KIM MS, SINAI N, NISHITANI M, VAN RYZIN C, HILL SC, REYNOLDS JC, HANNAR M, AND MERKE DP (2012). Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 4429-4438.
- FOREST MG, MOREL Y, AND DAVID M (1998). Prenatal Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **9**, 284-289.

- FUJISAKA S, USUI I, BUKHARI A, IKUTANI M, OYA T, KANATANI Y, TSUNEYAMA K, NAGAI Y, TAKATSU K, AND URAKAZE M (2009). Regulatory Mechanisms for Adipose Tissue M1 and M2 Macrophages in Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes*, **58**, 2574-2582.
- GOLDFINE AB, AND SHOELSON SE (2017). Therapeutic Approaches Targeting Inflammation for Diabetes and Associated Cardiovascular Risk," *J Clin Invest*, **127**, 83-93.
- GORDON S (2007). Macrophage Heterogeneity and Tissue Lipids. *J Clin Invest*, **117**, 89-93.
- GROUP JLECW (2002). Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 4048-4053.
- GRUNDY SM, HANSEN B, SMITH SC JR, CLEEMAN JI, KAHN RA, AND PARTICIPANTS C (2004). Clinical Management of Metabolic Syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*, **109**, 551-556.
- GÜRAN T, TEZEL B, ÇAKIR M, AKINCI A, ORBAK Z, KESKİN M, EKLİOĞLU BS, OZON A, ÖZBEK MN, AND KARAGÜZEL G (2020). Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: Outcomes of Extended Pilot Study in 241,083 Infants. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, **12**, 287-294.
- GÜRAN T, TEZEL B, GÜRBÜZ F, SELVER EKLİOĞLU B, HATİPOĞLU N, KARA C, ŞİMŞEK E, ÇİZMECİOĞLU F M, OZON A, BAŞ F, AYDIN M, AND DARENDELİLER F (2019). Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, **11**, 13-23.
- HAASE M, SCHOTT M, KAMINSKY E, LÜDECKE DK, SAEGER W, FRITZEN R, SCHINNER S, SCHERBAUM WA, WILLENBERG HS. (2011). Cushing's Disease in a Patient with Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine journal*, 2011, **58** (8), 699-706.
- HADDAD NG, AND EUGSTER EA (2019). Peripheral Precocious Puberty Including Congenital Adrenal Hyperplasia: Causes, Consequences, Management and Outcomes," *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **33**, 101273, 1-15.
- HALL CM, JONES JA, MEYER-BAHLBURG HF, DOLEZAL C, COLEMAN M, FOSTER P, PRICE DA, CLAYTON PE. (2004). Behavioral and Physical Masculinization Are Related to Genotype in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 419-424.

- HARDY R, AND COOPER MS (2010). Adrenal Gland and Bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **503**, 137-145.
- HARRINGTON J, PEÑA AS, GENT R, HIRTE C, COUPER J. (2012): "Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia Because of 21-Hydroxylase Deficiency Have Vascular Dysfunction," *Clinical endocrinology*, **76**, 837-842.
- HASHEMI DEHKORDI E, KHAHESHI S, MOSTOFIZADEH N, AND HASHEMIPOUR M (2021). Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Adv Biomed Res*, **10**, 19.
- HOB0 A, YUZAWA Y, KOSUGI T, KATO N, ASAI N, SATO W, MARUYAMA S, ITO Y, KOBORI H, IKEMATSU S, NISHIYAMA A, MATSUO S, KADOMATSU K. (2009). The Growth Factor Midkine Regulates the Renin-Angiotensin System in Mice. *The Journal of clinical investigation*, **119**, 1616-1625.
- HODEIB H, ELSHORA O, SELIM A, SABRY NM, EL-ASHRY HM (2017). Serum Midkine and Osteopontin Levels as Diagnostic Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Electron Physician*, **9**, 3492-3498.
- HOEY T, ZHANG S, SCHMIDT N, YU Q, RAMCHANDANI S, XU X, NAEGER LK, SUN YL, KAPLAN MH (2003). Distinct Requirements for the Naturally Occurring Splice Forms Stat4 α and Stat4 β in Il-12 Responses. *Embo j*, **22**, 4237-48.
- HORIBA M, KADOMATSU K, YASUI K, LEE JK, TAKENAKA H, SUMIDA A, KAMIYA K, CHEN S, SAKUMA S, MURAMATSU T, KODAMA I (2006). Midkine Plays a Protective Role against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury through a Reduction of Apoptotic Reaction. *Circulation*, **114**, 1713-20.
- HOTAMISLIGİL GS (2017). Inflammation, Metaflammation and Immunometabolic Disorders. *Nature*, **542**, 177-185.
- HOTAMISLIGİL GS, AND SPIEGELMAN BM (1994). Tumor Necrosis Factor A: A Key Component of the Obesity-Diabetes Link. *Diabetes*, **43**, 1271-1278.
- HUANG Y, HOQUE MO, WU F, TRINK B, SIDRANSKY D, RATOVITSKI EA (2008). Midkine Induces Epithelial-Mesenchymal Transition through Notch2/Jak2-Stat3 Signaling in Human Keratinocytes. *Cell cycle*, **7**, 1613-1622.
- IBARRA URIZAR A, FRIBERG J, CHRISTENSEN DP, LUND CHRISTENSEN G, BILLESTRUP N (2016). Inflammatory Cytokines Stimulate Bone Morphogenetic Protein-2 Expression and Release from Pancreatic Beta Cells. *J Interferon Cytokine Res*, **36**, 20-29.
- IDRIS AN, CHANDRAN V, SYED ZAKARIA SZ, RASAT R (2014). Behavioural Outcome in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: Experience of a Single Centre. *International Journal of Endocrinology*, **2014**, 1-9.

- JANOCHOVA K, HALUZIK M, AND BUZGA M (2019). Visceral Fat and Insulin Resistance - What We Know?. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, **163**, 19-27.
- JEE YH, LEE KS, YUE S, LESCHEK EW, BODEN MG, JADRA A, KLIBANSKI A, VAIDYANATHAN P, MISRA M, CHANG YP, YANOVSKI JA, BARON J (2019). Plasma Midkine Concentrations in Healthy Children, Children with Increased and Decreased Adiposity, and Children with Short Stature. *PloS one*, **14**, e0224103, 1-10.
- KADO S, AND NAGATA N (1999). Circulating Intercellular Adhesion Molecule-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1, and E-Selectin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, **46**, 143-148.
- KADOMATSU K, BENCSIK P, GÖRBE A, CSONKA C, SAKAMOTO K, KISHIDA S, FERDINANDY P (2014). Therapeutic Potential of Midkine in Cardiovascular Disease. *British Journal of Pharmacology*, **171**, 936-944.
- KADOMATSU K, KISHIDA S, AND TSUBOTA S (2013). The Heparin-Binding Growth Factor Midkine: The Biological Activities and Candidate Receptors, *J Biochem*, **153**, 511-521.
- KANAME T, KUWANO A, MURANO I, UEHARA K, MURAMATSU T, AND KAJII T (1993). Midkine Gene (Mdk), a Gene for Prenatal Differentiation and Neuroregulation, Maps to Band 11p11.2 by Fluorescence in Situ Hybridization. *Genomics*, **17**, 514-515.
- KESKİN M, KURTOĞLU S, KENDİRCİ M, ATABEK ME, AND YAZICI C (2005). Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics*, **115**, e500-503.
- KESKİNOĞLU A, KESKİNOĞLU P, ÖZGÜR S, AND KÖSE T (2020). Blood Pressure Percentiles in Turkish Children and Adolescents. *J Pediatr Res* 2020;**7**(4):279-285
- KİM MS, DAO-TRAN A, DAVIDOWITZ E, TSENG T, GILSANZ V, RYABETS-LIENHARD A, NGUYEN E, GEFFNER ME (2016). Carotid Intima-Media Thickness Is Associated with Increased Androgens in Adolescents and Young Adults with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr*, **85**, 242-249.
- KIM MS, FRAGA NR, MINAEIAN N, AND GEFFNER ME (2022). Components of Metabolic Syndrome in Youth with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne)*, **13**, 848274, 1-9.
- KİM MS, RYABETS-LIENHARD A, DAO-TRAN A, MITTELMAN SD, GILSANZ V, SCHRAGER SM, AND GEFFNER ME (2015). Increased Abdominal Adiposity in Adolescents and Young Adults with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, **100**, E1153-1159, 1-7.

- KINOSHITA D, SHISHIDO T, TAKAHASHI T, YOKOYAMA M, SUGAI T, WATANABE K, TAMURA H, NISHIYAMA S, TAKAHASHI H, ARIMOTO T, MIYAMOTO T, WATANABE T, KISHIDA S, KADOMATSU K, ABE JI, TAKEISHI Y, KONTA T, KUBOTA I, AND WATANABE M (2020). Growth Factor Midkine Aggravates Pulmonary Arterial Hypertension Via Surface Nucleolin. *Sci Rep*, **10**, 10345, 1-14.
- KIT BK, CARROLL MD, LACHER DA, SORLIE PD, DEJESUS JM, OGDEN C (2012). Trends in Serum Lipids among Us Youths Aged 6 to 19 Years, 1988-2010. *Jama*, **308**, 591-600.
- KITAHARA T, SHISHIDO T, SUZUKI S, KATOH S, SASAKI T, ISHINO M, NITOBE J, MIYAMOTO T, MIYASHITA T, WATANABE T, TAKEISHI Y, KUBOTA I. (2010). Serum Midkine as a Predictor of Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of cardiac failure*, **16**, 308-313.
- KLOVER PJ, CLEMENTI AH, AND MOONEY RA (2005). Interleukin-6 Depletion Selectively Improves Hepatic Insulin Action in Obesity. *Endocrinology*, **146**, 3417-3427.
- KOH EH, CHERNIS N, SAHA PK, XIAO L, BADER DA, ZHU B, RAJAPAKSHE K, HAMILTON MP, LIU X, PERERA D, CHEN X, YORK B, TRAUNER M, COARFA C, BAJAJ M, MOORE DD, DENG T, MCGUIRE SE, HARTIG SM (2018). Mir-30a Remodels Subcutaneous Adipose Tissue Inflammation to Improve Insulin Sensitivity in Obesity. *Diabetes*, **67**, 2541-2553.
- KOVAČEVIĆ S, BRKLJAČIĆ J, VOJNOVIĆ MILUTINOVIĆ D, GLIGOROVSKA L, BURSAC B, ELAKOVIĆ I, DJORDJEVIC A (2021). Fructose Induces Visceral Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance Even without Development of Obesity in Adult Female but Not in Male Rats. *Front Nutr*, **8**, 1-18.
- KRONE N, BRAUN A, ROSCHER AA, KNORR D, SCHWARZ HP (2000). Predicting Phenotype in Steroid 21-Hydroxylase Deficiency? Comprehensive Genotyping in 155 Unrelated, Well Defined Patients from Southern Germany, *J Clin Endocrinol Metab*, **85**, 1059-1065.
- KRZYSZEK-KORPACKA M, MATUSIEWICZ M, DIAKOWSKA D, GRABOWSKI K, BLACHUT K, KUSTRZEBA-WOJCICKA I, BANAS T (2007). Impact of Weight Loss on Circulating Il-1, Il-6, Il-8, Tnf-Alpha, Vegf-a, Vegf-C and Midkine in Gastroesophageal Cancer Patients. *Clin Biochem*, **40**, 1353-1360.
- KURNAZ E, ÇETİNKAYA S, ÖZALKAK Ş, BAYRAMOĞLU E, DEMİRCİ G, ÖZTÜRK HS, ERDEVE ŞS AND AYCAN Z (2020). Serum Fetuin-a and Insulin Levels in Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hormone and Metabolic Research*, **52**, 654-659.

- KURZYŃSKA A, SKALNIAK A, FRANSON K, BISTIKA V, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, PRZYBYLIK-MAZUREK E (2022). Molecular Analysis and Genotype-Phenotype Correlations in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency from Southern Poland—Experience of a Clinical Center. *Hormones*, **21**, 241-249.
- LACKEY DE, AND OLEFSKY JM (2016). Regulation of Metabolism by the Innate Immune System. *Nat Rev Endocrinol*, **12**, 15-28.
- LANGLOIS D, LI JY, AND SAEZ JM (2002). Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **15** Suppl 5, 1311-1322.
- LEE L AND SANDERS RA (2012). Metabolic Syndrome. *Pediatr Rev*, **33**, 459-66; quiz 467-468.
- LEE YS, KIM JW, OSBORNE O, OH DY, SASIK R, SCHENK S, CHEN A, CHUNG H, MURPHY A, WATKINS SM, QUEHENBERGER O, JOHNSON RS, OLEFSKY JM (2014). Increased Adipocyte O₂ Consumption Triggers Hif-1 α , Causing Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Cell*, **157**, 1339-1352.
- LERCHBAUM E, SCHWETZ V, RABE T, GIULIANI A, OBERMAYER-PIETSCH B. (2014). Hyperandrogenemia in Polycystic Ovary Syndrome: Exploration of the Role of Free Testosterone and Androstenedione in Metabolic Phenotype. *PLoS One*, **9**, 1-12.
- LIU C, FENG X, LI Q, WANG Y, LI Q, AND HUA M (2016). Adiponectin, Tnf- α and Inflammatory Cytokines and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *cytokine*, **86**, 100-109.
- LOECHNER KJ, MCLAUGHLIN JT, AND CALIKOGLU AS (2010). Alternative Strategies for the Treatment of Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: Pitfalls and Promises. *International journal of pediatric endocrinology*, **2010**, 1-10.
- LUMENG CN, BODZIN JL, AND SALTIEL AR (2007). Obesity Induces a Phenotypic Switch in Adipose Tissue Macrophage Polarization. *J Clin Invest*, **117**, 175-184.
- MARRA AM, IMPRODA N, CAPALBO D, SALZANO A, ARCOPINTO M, DE PAULIS A, ALESSIO M, LENZI A, ISIDORI AM, CITTADINI A, SALERNO M (2015). Cardiovascular Abnormalities and Impaired Exercise Performance in Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, **100**, 644-652.
- MATHEWS GA, FANE BA, CONWAY GS, BROOK CG, AND HINES M (2009). Personality and Congenital Adrenal Hyperplasia: Possible Effects of Prenatal Androgen Exposure. *Horm Behav*, **55**, 285-291.
- MERKE DP, AND AUCHUS RJ (2020). Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med*, **383**, 1248-1261.

- MERKE DP, AND BORNSTEIN SR (2005). Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Lancet*, **365**, 2125-2136.
- MERKE DP, BORNSTEIN SR, AVILA NA, AND CHROUSOS GP (2002). Future Directions in the Study and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Annals of Internal Medicine*, **136**, 320-334.
- MERKE DP, CHROUSOS GP, EISENHOFER G, WEISE M, KEIL MF, ROGOL AD, VAN WYK JJ, BORNSTEIN SR (2000). Adrenomedullary Dysplasia and Hypofunction in Patients with Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *New England Journal of Medicine*, **343**, 1362-1368.
- MERKE DP, AND CUTLER GB (2001). New Ideas for Medical Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, **30**, 121-135.
- MERVAALA EM, MÜLLER DN, PARK JK, SCHMIDT F, LÖHN M, BREU V, DRAGUN D, GANTEN D, HALLER H, LUFT FC (1999). Monocyte Infiltration and Adhesion Molecules in a Rat Model of High Human Renin Hypertension. *Hypertension*, **33**, 389-395.
- MERZA Z, ROSTAMI-HODJEGAN A, MEMMOTT A, DOANE A, IBBOTSON V, NEWELL-PRICE J, TUCKER GT, ROSS RJ (2006). Circadian Hydrocortisone Infusions in Patients with Adrenal Insufficiency and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clinical endocrinology*, **65**, 45-50.
- MESHKANI R, AND ADELI K (2009). Hepatic Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Clin Biochem*, **42**, 1331-1346.
- MESIANO S, AND JAFFE RB (1997). Developmental and Functional Biology of the Primate Fetal Adrenal Cortex. *Endocr Rev*, **18**, 378-403.
- METWALLEY KA (2016). Left Ventricular Dysfunction and Subclinical Atherosclerosis in Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: A Single-Center Study from Upper Egypt. *Eur J Pediatr*, **175**, 405-412.
- METWALLEY KA, FARGHALY HS, AND ABDELHAMID A (2018). Homocysteine Level in Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: Relationship to Carotid Intimal Wall Thickness and Left Ventricular Function. *Horm Res Paediatr*, **90**, 228-235.
- MEYER-BAHLBURG HF, DOLEZAL C, BAKER SW, EHRHARDT AA, AND NEW MI (2006). Gender Development in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia as a Function of Disorder Severity. *Archives of Sexual Behavior*, **35**, 667-684.
- MILLS CD, KINCAID K, ALT JM, HEILMAN MJ, AND HILL AM (2017). Pillars Article: M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm. *J. Immunol.* 2000. 164: 6166-6173. *J Immunol*, **199**, 2194-2201.

- MOHAMED-ALI V, PINKNEY JH, AND COPPACK SW (1998). Adipose Tissue as an Endocrine and Paracrine Organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **22**, 1145-1158.
- MOLD C, GEWURZ H, AND DU CLOS TW (1999). Regulation of Complement Activation by C-Reactive Protein. *Immunopharmacology*, **42**, 23-30.
- MOOIJ CF, KROESE JM, CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN HL, TACK CJ, AND HERMUS AR (2010). Unfavourable Trends in Cardiovascular and Metabolic Risk in Paediatric and Adult Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia?. *Clinical endocrinology*, **73**, 137-146.
- MOOIJ CF, VAN HERWAARDEN AE, SWEEP FCGJ, ROELEVELD N, DE KORTE CL, KAPUSTA L, CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN HL (2017). Cardiovascular and Metabolic Risk in Pediatric Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21 Hydroxylase Deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **30**, 957-966.
- MOREIRA RP, GOMES LG, MENDONCA BB, AND BACHEGA TA (2012). Impact of Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms on the Metabolic Profile of Adult Patients with the Classical Form of 21-Hydroxylase Deficiency. *PLoS One*, **7**, e44893, 1-7.
- MOREIRA RP, VILLARES SM, MADUREIRA G, MENDONCA BB, AND BACHEGA TA (2013). Obesity and Familial Predisposition Are Significant Determining Factors of an Adverse Metabolic Profile in Young Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr*, **80**, 111-118.
- MOSCHEN AR, MOLNAR C, ENRICH B, GEIGER S, EBENBICHLER CF, AND TILG H (2011). Adipose and Liver Expression of Interleukin (Il)-1 Family Members in Morbid Obesity and Effects of Weight Loss. *Mol Med*, **17**, 840-845.
- MOSS RB, MOLL T, EL-KALAY M, KOHNE C, SOO HOO W, ENCINAS J, AND CARLO DJ (2004). Th1/Th2 Cells in Inflammatory Disease States: Therapeutic Implications. *Expert Opin Biol Ther*, **4**, 1887-1896.
- MOYSIDOU M, KARALIOTA S, KODELA E, SALAGIANNI M, KOUTMANI Y, KATSOUDA A, KODELLA K, TSAKANIKAS P, OURAILIDOU S, ANDREAKOS E, KOSTOMITSOPOULOS N, SKOKOS D, CHATZIGEORGIOU A, CHUNG KJ, BORNSTEIN S, SLEEMAN MW, CHAVAKIS T, KARALIS KP (2018). Cd8+ T Cells in Beige Adipogenesis and Energy Homeostasis. *JCI Insight*, **3**, 1-17.
- MURAMATSU H, ZOU K, SAKAGUCHI N, IKEMATSU S, SAKUMA S, MURAMATSU T (2000). Ldl Receptor-Related Protein as a Component of the Midkine Receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, **270**, 936-41.
- NEBESIO TD, AND EUGSTER EA (2006). Observation of Hypertension in Children with 21-Hydroxylase Deficiency: A Preliminary Report. *Endocrine*, **30**, 279-82.

- NEW M (2002). Hypertension in Congenital Adrenal Hyperplasia and Apparent Mineralocorticoid Excess. *Ann N Y Acad Sci*, **970**, 145-54.
- NEW MI (2004). An Update of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci*, **1038**, 14-43.
- NEW MI, DUPONT B, PANG S, POLLACK M, AND LEVINE LS (1981). An Update of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Recent Prog Horm Res*, **37**, 105-81.
- NEW MI, LORENZEN F, LERNER AJ, KOHN B, OBERFIELD SE, POLLACK MS, DUPONT B, STONER E, LEVY DJ, PANG S, AND LEVINE LS (1983). Genotyping Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: Hormonal Reference Data. *J Clin Endocrinol Metab*, **57**, 320-326.
- NIMKARN S, AND NEW MI (2009). Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **300**, 192-196.
- NONOGAKI K (2000). New Insights into Sympathetic Regulation of Glucose and Fat Metabolism. *Diabetologia*, **43**, 533-549.
- OBAMA H, BIRO S, TASHIRO T, TSUTSUI J, OZAWA M, YOSHIDA H, TANAKA H, MURAMATSU T (1998). Myocardial Infarction Induces Expression of Midkine, a Heparin-Binding Growth Factor with Reparative Activity. *Anticancer research*, **18**, 145-152.
- OGDEN CL, YANOVSKI SZ, CARROLL MD, AND FLEGAL KM (2007). The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology*, **132**, 2087-2102.
- OLIVEIRA MC, MARCELIN G, GAUTIER EL, AND FERREIRA AVM (2022). Editorial: Inflammation in Obesity: From Physiological to Pathological Aspects. *Front Nutr*, **9**, 870131, 1-2.
- PAIZONI L, AUER MK, SCHMIDT H, HÜBNER A, BIDLINGMAIER M, AND REISCH N (2020). Effect of Androgen Excess and Glucocorticoid Exposure on Metabolic Risk Profiles in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **197**, 105540, 1-29.
- PALMER BF, AND CLEGG DJ (2014). Ascent to Altitude as a Weight Loss Method: The Good and Bad of Hypoxia Inducible Factor Activation. *Obesity (Silver Spring)*, **22**, 311-317.
- PALMER BF, CLEGG DJ (2014). Oxygen Sensing and Metabolic Homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*, **397**, 51-58.

- PARK YW, ZHU S, PALANIAPPAN L, HESHKA S, CARNETHON MR, AND HEYMSFIELD SB (2003). The Metabolic Syndrome: Prevalence and Associated Risk Factor Findings in the Us Population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, **163**, 427-436.
- PASQUALI R (2006). Obesity and Androgens: Facts and Perspectives. *Fertil Steril*, **85**, 1319-1340.
- PASQUALI R, ZANOTTI L, FANELLI F, MEZZULLO M, FAZZINI A, MORSELLI LABATE AM, REPACI A, RIBICHINI D, GAMBINERI A (2016). Defining Hyperandrogenism in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Challenging Perspective. *J Clin Endocrinol Metab*, **101**, 2013-2022.
- PREMAWARDHANA L, HUGHES I, READ G, AND SCANLON M (1997). Longer Term Outcome in Females with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH): The Cardiff Experience. *Clinical endocrinology*, **46**, 327-332.
- QIAO YC, CHEN YL, PAN YH, TIAN F, XU Y, ZHANG XX, ZHAO HL (2017). The Change of Serum Tumor Necrosis Factor Alpha in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, **12**, e0176157, .
- QIAO YC, SHEN J, HE L, HONG XZ, TIAN F, PAN YH, LIANG L, ZHANG XX, ZHAO HL (2016). Changes of Regulatory T Cells and of Proinflammatory and Immunosuppressive Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*, **2016**, 3694957, 1-14.
- QUINTOS JBQ, VOGIATZI MG, HARBISON MD, AND NEW MI (2001). 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*, **86**, 1511-1517.
- RAJKOVIC N, ZAMAKLAR M, LALIC K, JOTIC A, LUKIC L, MILICIC T, SINGH S, STOSIC L, LALIC NM. (2014). Relationship between Obesity, Adipocytokines and Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes: Relevance for Cardiovascular Risk Prevention. *International journal of environmental research and public health*, **11**, 4049-4065.
- RAUSCH LK, HOFER M, PRAMSOHLER S, KASER S, EBENBICHLER C, HAACKE S, GATTERER H, NETZER NC (2018). Adiponectin, Leptin and Visfatin in Hypoxia and Its Effect for Weight Loss in Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*, **9**, 615.
- REINEHR T, KARGES B, MEISSNER T, WIEGAND S, STOFFEL-WAGNER B, HOLL RW, WOELFLE J (2016). Inflammatory Markers in Obese Adolescents with Type 2 Diabetes and Their Relationship to Hepatokines and Adipokines," *The Journal of pediatrics*, **173**, 131-135.

- REMPEL JD, PACKIASAMY J, DEAN HJ, MCGAVOCK J, JANKE A, COLLISTER M, WICKLOW B, SELLERS EA (2013). Preliminary Analysis of Immune Activation in Early Onset Type 2 Diabetes. *International journal of circumpolar health*, **72**, 21190, 1-8.
- REYNOLDS PR, MUCENSKI ML, LE CRAS TD, NICHOLS WC, WHITSETT JA. (2004). Midkine Is Regulated by Hypoxia and Causes Pulmonary Vascular Remodeling. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 37124-37132.
- RIEPE FG, AND SIPPELL WG (2007). Recent Advances in Diagnosis, Treatment, and Outcome of Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Rev Endocr Metab Disord*, **8**, 349-363.
- ROCHE EF, CHARMANDARI E, DATTANI MT, AND HINDMARSH PC (2003). Blood Pressure in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia (21-Hydroxylase Deficiency): A Preliminary Report. *Clinical Endocrinology*, **58**, 589-596.
- RODRIGUES TM, BARRA CB, SANTOS JL, GOULART EM, FERREIRA AV, SILVA IN (2015). Cardiovascular Risk Factors and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Young Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Arch Endocrinol Metab*, **59**, 541-547.
- ROUMANS NJT, VINK RG, BOUWMAN FG, FAZELZADEH P, VAN BAAK MA, MARIMAN ECM (2017). Weight Loss-Induced Cellular Stress in Subcutaneous Adipose Tissue and the Risk for Weight Regain in Overweight and Obese Adults. *Int J Obes (Lond)*, **41**, 894-901.
- SAMBRONI E, LAREYRE JJ, AND LE GAC F (2013). Fsh Controls Gene Expression in Fish Both Independently of and through Steroid Mediation. *PLoS One*, **8**, e76684, 1-14.
- SANINO G, BOSCO M, AND TERRAZZANO G (2020). Physiology of Midkine and Its Potential Pathophysiological Role in Covid-19. *Front Physiol*, **11**, 616552, 1-8.
- SARAFIOGLOU K, FORLENZA GP, YAW ADDO O, KYLLO J, LTEIF A, HINDMARSH PC, PETRYK A, GONZALEZ-BOLANOS MT, MILLER BS (2017). Obesity in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia in the Minnesota Cohort: Importance of Adjusting Body Mass Index for Height-Age. *Clinical endocrinology*, **86**, 708-716.
- SARTORATO P, ZULIAN E, BENEDINI S, MARINIELLO B, SCHIAVI F, BILORA F, POZZAN G, GREGGIO N, PAGNAN A, MANTERO F, SCARONI C (2007). Cardiovascular Risk Factors and Ultrasound Evaluation of Intima-Media Thickness at Common Carotids, Carotid Bulbs, and Femoral and Abdominal Aorta Arteries in Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 1015-1018.
- SCHECKEL KA (2017). Adrenal Disorders: Beyond the “Flight or Fight” Response. *Physician Assistant Clinics*, **2**, 123-139.

- SCHNAIDER-REZEK GS, LEMOS-MARINI SH, BAPTISTA MT, GUERRA-JÚNIOR G, MORCILLO AM, MELLO MP, OLIVEIRA LC, D'SOUZA-LI L (2011). Metabolic Evaluation of Young Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, **55**, 646-52.
- SCHNITZER JJ, AND DONAHOE PK (2001). Surgical Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, **30**, 137-154.
- SILVA D, AND PAIS DE LACERDA A (2012). [High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Biomarker of Risk in Coronary Artery Disease]. *Rev Port Cardiol*, **31**, 733-745.
- SINGH Y, GARG MK, TANDON N, AND MARWAHA RK (2013). A Study of Insulin Resistance by Homa-Ir and Its Cut-Off Value to Identify Metabolic Syndrome in Urban Indian Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, **5**, 245-251.
- SJÖHOLM Å, AND NYSTRÖM T (2006). Inflammation and the Etiology of Type 2 Diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, **22**, 4-10.
- SKINNER AC, STEINER MJ, HENDERSON FW, AND PERRIN EM (2010). Multiple Markers of Inflammation and Weight Status: Cross-Sectional Analyses Throughout Childhood. *Pediatrics*, **125**, e801-e809.
- SMITKA K, AND MAREŠOVÁ D (2015). Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Microenvironment. *Prague Med Rep*, **116**, 87-111.
- SPEISER PW (2001). Congenital Adrenal Hyperplasia: Transition from Childhood to Adulthood. *Journal of endocrinological investigation*, **24**, 681-691.
- SPEISER PW, ARLT W, AUCHUS RJ, BASKIN LS, CONWAY GS, MERKE DP, MEYER-BAHLBURG HFL, MILLER WL, MURAD MH, OBERFIELD SE, WHITE PC (2018). Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **103**, 4043-4088.
- SPEISER PW, AZZIZ R, BASKIN LS, GHIZZONI L, HENSLE TW, MERKE DP, MEYER-BAHLBURG HF, MILLER WL, MONTORI VM, OBERFIELD SE, RITZEN M, WHITE PC; ENDOCRINE SOCIETY (2010). Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 4133-4160.
- SPEISER PW, SERRAT J, NEW MI, AND GERTNER JM (1992). Insulin Insensitivity in Adrenal Hyperplasia Due to Nonclassical Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **75**, 1421-1424.

- STEWART PM, TOOGOOD AA, AND TOMLINSON JW (2001). Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I and the Cortisol-Cortisone Shuttle. *Hormone Research in Paediatrics*, **56**, 1-6.
- STOUT RD, JIANG C, MATTA B, TIETZEL I, WATKINS SK, AND SUTTLES J (2005). Macrophages Sequentially Change Their Functional Phenotype in Response to Changes in Microenvironmental Influences. *J Immunol*, **175**, 342-9.
- SUBBARAYAN A, DATTANI MT, PETERS CJ, AND HINDMARSH PC (2014). Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Clinical endocrinology*, **80**, 471-477.
- SUN B, HU C, YANG Z, ZHANG X, ZHAO L, XIONG J, MA J, CHEN L, QIAN H, LUO X, SHI L, LI J, CHENG X, YIN Z (2017). Midkine Promotes Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Elevating Anoikis Resistance of Circulating Tumor Cells. *Oncotarget*, **8**, 32523-3535.
- ŞALARU DL, ARSENESCU-GEORGESCU C, CHATZIKYRKOU C, KARAGIANNIS J, FISCHER A, MERTENS PR (2016). Midkine, a Heparin-Binding Growth Factor, and Its Roles in Atherogenesis and Inflammatory Kidney Diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **31**, 1781-1787.
- TAKAHASHI A, MURAMATSU H, TAKAGI S, FUJISAWA H, MIYAKE Y, AND MURAMATSU T (2001). A Splicing Factor, Prp8: Preferential Localization in the Testis and Ovary in Adult Mice. *J Biochem*, **129**, 599-606.
- TAKENAKA H, HORIBA M, ISHIGURO H, SUMIDA A, HOJO M, USUI A, AKITA T, SAKUMA S, UEDA Y, KODAMA I, KADOMATSU K (2009). Midkine Prevents Ventricular Remodeling and Improves Long-Term Survival after Myocardial Infarction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **296**, H462-H469.
- TAKISHIMA S, NAKAJIMA K, NOMURA R, TSUJII-HOSOKAWA A, MATSUDA N, MATSUBARA Y, ONO M, MIYAI K, TAKASAWA K, MORIO T, HASEGAWA Y, KASHIMADA K (2016). Lower Body Weight and Bmi at Birth Were Associated with Early Adiposity Rebound in 21-Hydroxylase Deficiency Patients. *Endocr J*, **63**, 983-990.
- TALUKDAR S, OH DY, BANDYOPADHYAY G, LI D, XU J, MCNELIS J, LU M, LI P, YAN Q, ZHU Y, OFRECIO J, LIN M, BRENNER MB, OLEFSKY JM (2012). Neutrophils Mediate Insulin Resistance in Mice Fed a High-Fat Diet through Secreted Elastase. *Nat Med*, **18**, 1407-1412.
- TCHERNOF A, AND DESPRÉS JP (2013): "Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update," *Physiol Rev*, **93**, 359-404.
- TEN S, AND MACLAREN N (2004). Insulin Resistance Syndrome in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 2526-2539.

- TILG H, ZMORA N, ADOLPH TE, AND ELINAV E (2020). The Intestinal Microbiota Fuelling Metabolic Inflammation. *Nat Rev Immunol*, **20**, 40-54.
- TOMLINSON JW, MOORE J, COOPER MS, BUJALSKA I, SHAHMANESH M, BURT C, STRAIN A, HEWISON M, STEWART PM (2001). Regulation of Expression of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Adipose Tissue: Tissue-Specific Induction by Cytokines. *Endocrinology*, **142**, 1982-1989.
- TORKY A, SINAI N, JHA S, DESAI J, EL-MAOUCHE D, MALLAPPA A, MERKE DP. (2021). Cardiovascular Disease Risk Factors and Metabolic Morbidity in a Longitudinal Study of Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e5247-e5257.
- TSUTSUI J, UEHARA K, KADOMATSU K, MATSUBARA S, MURAMATSU T (1991). A New Family of Heparin-Binding Factors: Strong Conservation of Midkine (Mk) Sequences between the Human and the Mouse. *Biochem Biophys Res Commun*, **176**, 792-797.
- TUHAN H, ÖZTÜRK T, ÇATLI G, ACAR S, ABACI A, EGELİ T, DEMİR K, CAN Ş, GÜLERYÜZ H, DÜNDAR B, BÖBER E (2021). The Relationship of Carotid Intima-Media Thickness with Anthropometric and Metabolic Parameters in Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Turk J Med Sci*, **51**, 1738-1746.
- VAN DER KAMP HJ, NOORDAM K, ELVERS B, VAN BAARLE M, OTTEN BJ, VERKERK PH (2001). Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in the Netherlands," *Pediatrics*, **108**, 1320-1324.
- VASANTHAKUMAR R, MOHAN V, ANAND G, DEEPA M, BABU S, ARAVINDHAN V (2015). Serum Il-9, Il-17, and TGF-B Levels in Subjects with Diabetic Kidney Disease (CURES-134). *Cytokine*, **72**, 109-112.
- VIJAYAN R, BHAVANI N, PAVITHRAN PV, NAIR V, MENON UV, MENON AS, ABRAHAM N, BHADRAN K, NARAYANAN P, KUMAR H (2019). Metabolic Profile, Cardiovascular Risk Factors and Health-Related Quality of Life in Children, Adolescents and Young Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **32**, 871-877.
- VÖLKL TM, SIMM D, DÖTSCH JR, RASCHER W, AND DÖRR HG (2006). Altered 24-Hour Blood Pressure Profiles in Children and Adolescents with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 4888-4895.
- WALKER BR, AND STEWART PM (2000). .Carbenoxolone Effects in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clinical Endocrinology*, **52**, 246-247.

- WANG Q, PERRARD XD, PERRARD JL, MANSOORI A, RAYA JL, HOOGEVEEN R, SMITH CW, BALLANTYNE CM, WU H (2011). Differential Effect of Weight Loss with Low-Fat Diet or High-Fat Diet Restriction on Inflammation in the Liver and Adipose Tissue of Mice with Diet-Induced Obesity. *Atherosclerosis*, **219**, 100-108.
- WAWROCKI S, DRUSZCZYNSKA M, KOWALEWICZ-KULBAT M, AND RUDNICKA W (2016). Interleukin 18 (IL-18) as a Target for Immune Intervention. *Acta Biochim Pol*, **63**, 59-63.
- WECKBACH LT, MURAMATSU T, AND WALZOG B (2011). Midkine in Inflammation. *Scientific World Journal*, **11**, 2491-505.
- WECKBACH LT, PREISSNER KT, AND DEINDL E (2018). The Role of Midkine in Arteriogenesis, Involving Mechanosensing, Endothelial Cell Proliferation, and Vasodilation. *Int J Mol Sci*, **19**.
- WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, ROSENBAUM M, LEIBEL RL, FERRANTE AW JR (2003). Obesity Is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue. *The Journal of clinical investigation*, **112**, 1796-1808.
- WEISS R, DZIURA J, BURGERT TS, TAMBORLANE WV, TAKSALI SE, YECKEL CW, ALLEN K, LOPES M, SAVOYE M, MORRISON J, SHERWIN RS, CAPRIO S (2004). Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *New England journal of medicine*, **350**, 2362-2374.
- WHITE PC (2001). Congenital Adrenal Hyperplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **15**, 17-41.
- WHITE PC, AND SPEISER PW (2000). Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine reviews*, **21**, 245-291.
- WILLIAMS RM, DEEB A, ONG KK, BICH W, MURGATROYD PR, HUGHES IA, ACERINI CL (2010). Insulin Sensitivity and Body Composition in Children with Classical and Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clinical endocrinology*, **72**, 155-160.
- WITCHEL SF (2017). Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, **30**, 520-534.
- WOZNIAK SE, GEE LL, WACHTEL MS, AND FREZZA EE (2009). Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Digestive diseases and sciences*, **54**, 1847-1856.
- XITA N, AND TSATSOULIS A (2010). Fetal Origins of the Metabolic Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1205**, 148-155.
- YAZIHAN N (2013). Midkine in Inflammatory and Toxic Conditions. *Curr Drug Deliv*, **10**, 54-57.

- YAZIHAN N, KARAKURT O, AND ATAOGU H (2008a). Erythropoietin Reduces Lipopolysaccharide-Induced Cell Damage and Midkine Secretion in U937 Human Histiocytic Lymphoma Cells. *Adv Ther*, 25, 502-514.
- YAZIHAN N, ATAOGU H, AKCIL E, YENER B, SALMAN B, AND AYDIN C (2008B). Midkine Secretion Protects Hep3b Cells from Cadmium Induced Cellular Damage. *World J Gastroenterol*, 14, 76-80.
- YAZIHAN N, EROL SA, AKDAS S, GONCU AYHAN S, ATALAY A, YILDIRIM M, BİRİKEN D, AKIN I, ALTINER S, CEYLAN MN, TANACAN A, KESKİN HL, MORALOGLU TEKİN O, SAHİN D (2022). Serum Midkine Level Might Be a Diagnostic Tool for Covid19 Disease in Pregnancy: From the Disease Severity, Hospitalization and Disease Progression Respects. *Cytokine*, 149, 155751.
- YAZIHAN N, KOCAK MK, AKCIL E, ERDEM O, AND SAYAL A (2011). Role of Midkine in Cadmium-Induced Liver, Heart and Kidney Damage. *Hum Exp Toxicol*, 30, 391-397.
- YUAN N, ZHANG HF, WEI Q, WANG P, AND GUO WY (2018). Expression of Cd4+Cd25+Foxp3+ Regulatory T Cells, Interleukin 10 and Transforming Growth Factor B in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 126, 96-101.
- YUN JM, JIALAL I, AND DEVARAJ S (2010). Effects of Epigallocatechin Gallate on Regulatory T Cell Number and Function in Obese V. Lean Volunteers. *Br J Nutr*, 103, 1771-1777.
- ZEBRACK JS, ANDERSON JL, MAYCOCK CA, HORNE BD, BAIR TL, MUHLESTEIN JB; INTERMOUNTAIN HEART COLLABORATIVE (IHC) STUDY GROUP. (2002). Usefulness of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Predicting Long-Term Risk of Death or Acute Myocardial Infarction in Patients with Unstable or Stable Angina Pectoris or Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*, 89, 145-149.
- ZEYDA M, FARMER D, TODORIC J, ASZMANN O, SPEISER M, GYÖRI G, ZLABINGER GJ, STULNIG TM (2007). Human Adipose Tissue Macrophages Are of an Anti-Inflammatory Phenotype but Capable of Excessive Pro-Inflammatory Mediator Production. *International journal of obesity*, 31, 1420-1428.
- ZHANG HJ, YANG J, ZHANG MN, LIU CQ, XU M, LI XJ, YANG SY, LI XY (2010). Metabolic Disorders in Newly Diagnosed Young Adult Female Patients with Simple Virilizing 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine*, 38, 260-265.
- ZHANG L, LI P, OU H, LIU Z, SUN Y, SONG Q, HOU L, HUANG S, MENG Z, LIANG L (2021). Gender Roles and Behavioral Problems in Children with 21-Hydroxylase Deficiency in Southern China. *Steroids*, 165, 108754, 1-5.

- ZHAO SL, ZHANG YJ, LI MH, ZHANG XL, CHEN SL (2014). Mesenchymal Stem Cells with Overexpression of Midkine Enhance Cell Survival and Attenuate Cardiac Dysfunction in a Rat Model of Myocardial Infarction. *Stem cell research & therapy*, **5**, 1-13.
- ZHUANG H, HAN J, CHENG L, AND LIU SL (2019). A Positive Causal Influence of Il-18 Levels on the Risk of T2dm: A Mendelian Randomization Study. *Front Genet*, **10**, 295, 1-9.
- ZIMMERMAN J, FAINARU M, AND EISENBERG S (1984). The Effects of Prednisone Therapy on Plasma Lipoproteins and Apolipoproteins: A Prospective Study. *Metabolism*, **33**, 521-6.
- ZIMMERMANN A, GRIGORESCU-SIDO P, ALKHZOUZ C, PATBERG K, BUCERZAN S, SCHULZE E, ZIMMERMANN T, ROSSMANN H, GEISS HC, LACKNER KJ, WEBER MM (2010). Alterations in Lipid and Carbohydrate Metabolism in Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Horm Res Paediatr*, **74**, 41-9.
- ZIMMET P, ALBERTI KG, KAUFMAN F, TAJIMA N, SILINK M, ARSLANIAN S, WONG G, BENNETT P, SHAW J, CAPRIO S; IDF CONSENSUS GROUP (2007). The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents - an IDF Consensus Report. *Pediatr Diabetes*, **8**, 299-306.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Belgesi



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E.Kurul –E-19-2674

2674-no’lu çalışma

Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği’nden “21 hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazili çocuk ve adolesanlarda; inflamatuvar sitokinler ve midkinin metabolik sendrom patofizyolojisindeki rolü” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

18/04/2019
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	21 hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazili çocuk ve adolesanlarda; inflamatuvar sitokinler ve midkinin metabolik sendrom patofizyolojisindeki rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐	Araştırma Süresinin Uzatılması		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2674/2019	Tarih: 18.04.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nden Doç.Dr.Semra Çetinkaya sorumluluğunda yapılması planlanan "21 hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazili çocuk ve adolesanlarda; inflamatuvar sitokinler ve midkinin metabolik sendrom patofizyolojisindeki rolü" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Uzmanı'nın mütspet yazılı görüşü de dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyin Cerrahi	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof.Dr.Özlem Evren KEMER	Göz Hastalıkları	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Altuğ TUNCEL	Üroloji	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		21 hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı klasik konjenital adrenal hiperplazili çocuk ve adolesanlarda; inflamatuvar sitokinler ve midkinin metabolik sendrom patofizyolojisindeki rolü					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-					
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Numune EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Uzm.Dr.Şeniz S. SULUBULUT	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Numune EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Av.Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Selma KOBAL	İş İdaresi	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR

Ek-2. Hasta Veri Formu

Ad Soyad:

Protokol no:

Cinsiyet:

Doğum Tarihi:

Tanı tarihi:

Tanı:

Aldığı tedaviler:

Tedavi dozları:

Çalışmaya alınma tarihi:

Çalışmaya alındığı kontroldeki:

VA SDS:

Boy SDS:

VKİ SDS:

Metabolik kontrol durumu (İyi/Kötü):

Hipertansiyon durumu (Var/Yok):

Açlık kan şekeri:

Açlık insülin:

Açlık lipid profili:

Dislipidemi (Var/Yok):

ACTH

Δ androstenedion

Total testosteron

17 hidroksi progesteron

Na:

K:

Yüksek duyarlılıklı CRP

Metabolik sendrom varlığı (Var/Yok):

IL-1:

IL-2:

IL10:

IL-4:

IL-17:

IL-22:

TNF:

Midkin:

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı Semra
Soyadı Çetinkaya
Uyruğu Türkiye Cumhuriyeti
Askerlik durumu Yok

II-Eğitimi

2005 Yüksek LisansÇocuk Endokrinolojik ve Metabolizma Hastalıkları,
Uzmanlığı, Hacettepe Üniversitesi-Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
2001 Lisans,-Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları- Hacettepe Üniversitesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
1996 Tıp doktoru, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yabancı dili: İngilizce

III-Ünvanları

1996 Doktor-
2001 Uzman doktor-
2005 Yandal uzman doktor-
2010 Doçent doktor-
2017 Profesör doktor-

IV-Mesleki Deneyimi

1996-2001	Araştırma görevlisi doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
2001-2002	Uzman doktor, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Maden Tetkik Arama Kurum Hekimliği
2002-2005	Araştırma görevlisi uzman doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Ünitesi
2005-2009	Uzman doktor, Sağlık Bakanlığı, Dr Sami Ulus Kadın-doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2009-2010	Yardımcı doçent doktor, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
2010-2013	Doçent doktor, Sağlık Bakanlığı, Dr Sami Ulus Kadın-doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2013-2017	Eğitim görevlisi doçent doktor
2017-	Profesör doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Sami Ulus Kadın-doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V-Üye olduğu bilimsel kuruluşlar

Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği
Milli Pediatri Derneği
European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)

VI- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Uysal H, Kuli P, Çağlar S, İnan LE, Akarsu ES, Palaoğlu Ö, Ayhan İH. Antiseizure activity of insulin: Insulin inhibits pentylene-tetrazole, penicillin and kainic acid-induced seizures in rats. *Epilepsy Research* 1996;25:185-90.
2. Ö Kalaycı, A Akpınarlı, Ş Yiğit, S Çetinkaya. Intrauterine cow's milk sensitization. *Allergy* 2000; 55:408-9.
3. Yalçın SS, Tuğrul B, Çetinkaya S, Çakır B, Yılmaz A. Effect of total attending period on infection episode rate in a child-care center. *Pediatrics International* 2004;46:555-60.
4. Ozon A, Cetinkaya S, Alikasifoglu A, Gonc EN, Sen Y, Kandemir N. Inappropriate use of potent topical glucocorticoids in infants. *J of Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:219-25.
5. Cetinkaya S, Ozon A, and Yordam N. Diagnostic value of salivary cortisol in children with abnormal adrenal cortex functions. *Horm Res* 2007;67:301-6
6. Cetinkaya S and Alikasifoglu A. Central diabetes insipidus associated with Caroli syndrome. *Indian J of Pediatr* 2007;74:419-20.
7. Kara C, Cetinkaya S, Sezgin N, Kinik ST. The effects of metabolic control on oxidized low density lipoprotein antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008;9:17-22
8. Altinel E, Cetinkaya S, Kara C, Orün UA, Aydın H, Kutsal A. A case with homozygote familial hypercholesterolemia treated with LDL apheresis and coronary bypass in adolescence period. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008;8:231-2.
9. Bülbül M, Cetinkaya S, Ekşioğlu S, Ozkasap S, Giniş T. Kidney growth in children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:333-40.
10. Demirel N, Aydın M, Zenciroğlu A, Okumuş N, Çetinkaya S, Yıldız YT, İpek MŞ. Hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency: an uncommon cause of neonatal respiratory distress. *Ann Trop Paediatrics* 2009;29:149-54.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler:

1. Çetinkaya K, Dinç S, Alagöl H, Çamlıbel M, Kuru B, Erdem E, Demir S, Çetinkaya S, Renda N. Local GM-CSF promote intraperitoneal mitomycin suppressed healing of experimental colonic anastomoses. Şözlü sunum. Tenth Anniversary of EuroSurgery&Turkish Surgical Congress 20-24 June 2000.
2. Cetinkaya S, Ozon A, and Yordam N. Diagnostic value of salivary cortisol in children with abnormal adrenal cortex functions. The 45th Annual Meeting of the ESPE June 30-July 3, 2006-Netherland, Rotterdam
3. Çetinkaya S, Kara C. The effects of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density with congenital adrenal hyperplasia. The Endocrine Society's 89th Annual Meeting Toronto June 2-5 2007
4. Kara C, Cetinkaya S, Sezgin N, Kinik ST. The effects of metabolic control on oxidized low density lipoprotein antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. 46th Annual Meeting of the ESPE, June 27-30, 2007-Helsinki, Finland
5. Kara C, Kutlu Oğuz A, Cetinkaya S. Sertoli cell tumor causing prepubertal gynecomastia in a boy with Peutz-Jeghers syndrome: the outcome of three-year treatment with aromatase inhibitors. 46th Annual Meeting of the ESPE, June 27-30, 2007-Helsinki, Finland
6. Şahiner ÜM, Çetinkaya S, Özmen S, Takçı Ş, Arslan Z. Evaluation of adrenal axis in 3-7 years astmatic children treated with moderate doses of fluticazone propionate: Reliability of dehydroepiandrosterone sulphate as a screening test. 47th Annual Meeting of the ESPE, September 20-23, 2008-Istanbul, Turkey
7. Gökşen Şimşek D, Aycan Z, Özen S, Çetinkaya S, Kara C, Abalı A, Demir K, Tunç Ö, Uçaktürk A, Asar G, Baş F, Çetinkaya E, Aydın M, Karagüzel G, Orbak Z, Şıklar Z, Altıncık A, Öktem A, Özkan B, Öcal G, Semiz S, Arslanoğlu İ, Evliyaoğlu O, Bundak R, Darcan Ş. Type 1 diabetes mellitus: glycemic control and complications in Turkish children and adolescents. 35th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), September 2-5, 2009-Ljubljana, Slovenia.

Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler:

1. Çetinkaya S. Iodine: Characteristics, Sources, Implications. Iodine. Editor: Adelina H. Martinez and Edelmiro J. Perez. Nova Publishers. 2012. ISBN: 978-1-61942-710-5
2. Önder A, Çetinkaya S. Multi-Systemic Effects of Thyroid Hormone. Advances in Medicine and Biology. Volume 98. Editor: Leon V Berhardt. Nova Publishers. 2016. ISBN: 978-1-63484-970-8 (eBook) ISSN: 2157-5398

Yazılan ulusal kitaplar veya kitaplarda bölümler:

1. Çetinkaya S. Neonatal Hiperglisemi. Çocuklarda Acil Endokrin Hastalıklar. Editör Prof Dr Selim Kurtoglu. Nobel Tıp Kitabevleri, Eylül 2013, İstanbul. Bölüm 7, S 53-60.
2. Aycan Z, Çetinkaya S. 46 XY Cinsel Gelişim Bozuklukları. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, Eylül 2013, İstanbul. Bölüm 4.4. S 107-19.
3. Çetinkaya S. Kanser tedavisinin endokrin komplikasyonları. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, Eylül 2013, İstanbul. Bölüm 27. S 741-52.
4. Darcan Ş, Poyrazoğlu Ş, Çetinkaya S. Büyüme Hormonu Eksikliği ve Duyarsızlığı. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları – V, Nobel Matbaacılık, 2014, ISBN: 978-605-335-094-1 Düzenleyenler: H. Nurçin Saka, Teoman Akçay. Sayfa 3-10.

Çeviri kitaplarda bölümler:

1. Aycan Z ve Çetinkaya S. Büyüme ve Büyüme Bozuklukları. Rudolp Pediatri. 22. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, Ankara. Edward O. Reiter. Kısım 28. Bölüm 521. 2012-2017.
2. Aycan Z ve Çetinkaya S. Kız adolesanlarda reproduktif büyüme ve gelişme. Rudolp Pediatri. 22. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, Ankara. Kısım 28. Bölüm 521. 2012-2017.
3. Aycan Z ve Çetinkaya S. Rudolp Pediatri. 22. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, Ankara. Erkek adolesanlarda reproduktif büyüme ve gelişme. Kısım 28. Bölüm 521. 2012-2017.

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Aygün C, Semizel E, Çetinkaya S, Yurdakök M, Tekinalp G. Yenidoğanda psödomonas glossitinin tedavisinde topikal granulosit-makrofaj-koloni-stimüle edici faktör kullanımı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:281-3.
2. Çetinkaya S, Sarıkayalar F, Özön ZA, Balcı S. Rizomelik kondrodisplazia punktatalı bir vakada hipospadias. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;4:273-6.
3. Çetinkaya S. Çocukluk çağında diyabet. Güncel Çocuk Sağlığı 2008;1:3;208-38.
4. Balaban İ, Çetinkaya S, Kara C. Ön fontanel kapanmasında gecikme ile başvuran bir olgu nedeniyle piknodizostozis. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi-2008;2:2;28-32.
5. Çetinkaya S. The cardiac examination and the cardiac murmurs. Anadolu Kardiyol Derg. 2009;9:35-6.
6. Çetinkaya S. Endokrin Çevre Bozucular ve Puberte Üzerine Etkileri. Dicle Tıp Dergisi 2009;1:59-66.
7. Arı ME, Çetinkaya S, Tüfekçi BS, Takçı Ş, Nazlıer K. Olgu sunumu: Topikal steroid kullanıma ikincil Cushing Sendromu. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2009;3:48-51
8. Çetinkaya S. Mikropenis. Dicle Tıp Dergisi 2009;36:323-8.
9. Baş VN, Çetinkaya S, Ağladıoğlu Yılmaz S, Peltek Kendirci HN, Bilgili H, Yıldırım N, Aycan Z. Insulin oedema in newly diagnosed Type 1 diabetes mellitus. J Clin Res Ped Endo 2010;2:46-8.
10. Çetinkaya S, Peltek Kendirci HN, Yılmaz Ağladıoğlu S, Baş VN, Özdemir S, Bozkurt C, Aycan Z. Hypothyroidism due to hepatic hemangioendothelioma: A case report. J Clin Res Ped Endo 2010;2:126-130.
11. Aycan Z, Yılmaz Ağladıoğlu S, Ceylaner S, Çetinkaya S, Baş VN, Peltek Kendirci HN. Sporadic Nonautoimmune Neonatal Hyperthyroidism Due to A623V Germline Mutation in the Thyrotropin Receptor Gene-Case Report. J Clin Res Ped Endo 2010;2(4):168-172

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. Tuğrul B, Yalçın SS, Çetinkaya S, Çakır B, Yurdakök K, Yılmaz A. Gülveren Anaokulu'nda son beş yıl içinde enfeksiyon sıklığı: Retrospektif kohort çalışması. 44. Milli Pediatri Kongresi 4-8 Eylül 2000.
2. Çetinkaya S, Yordam N. Türk çocuklarında vücut kitle indeksi ile ilgili pilot çalışma. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi. 6. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 27-29 Eylül 2001 Poster üçüncülük ödülü.
3. Yordam N, Özön A, Alikashiöğlu A, Çetinkaya S, Andıran N, Şen Y. Ağır iyot eksikliği olan çocuklara iyot verilmesinin serum IGF-I ve IGF-BP-3 düzeylerine etkisi. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 27 Eylül-01 Ekim 2004.
4. Çetinkaya S, Gönç EN, Yordam N. İntrakranial operasyon geçiren çocukluk yaş grubundaki hastalarda hiponatremi ve özellikleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 27 Eylül-01 Ekim 2004.
5. Çetinkaya S, Andıran N, Kandemir N. Puberte prekoksya neden olan kraniofarengiomalı bir olgu sunumu. 10. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 8-11 Eylül 2005.
6. Özön A, Çetinkaya S, Gönç EN, Alikashiöğlu A, Kandemir N, Yordam N. Johanson-Blizzard sendromlu bir olguda büyüme hormonu tedavisi. 10. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 8-11 Eylül 2005.
7. Çetinkaya S, Yordam N. Çocuklarda adrenal korteks fonksiyonlarında tükürükte kortizol ölçümünün tanısal değeri. 10. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 8-11 Eylül 2005.
8. Yıldırım N, Çetinkaya S, Kara C. Adolesan döneminde kronik pankreatite sekonder diyabet. 42. Ulusal Diyabet Kongresi ve 8. Diyabet Hemşireliği Sempozyumu 10-14 Mayıs 2006
9. Yıldırım N, Kara C, Çetinkaya S. Adolesan döneminde Tip 2 diyabet. 42. Ulusal Diyabet Kongresi ve 8. Diyabet Hemşireliği Sempozyumu 10-14 Mayıs 2006
10. Kara C, Çetinkaya S, Sezgin N, Kinik ST. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda metabolik kontrolün oksidize LDL antikor düzeyleri üzerine etkisi. Sözlü sunum. XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 14-17 Eylül 2006

Diğer yayınlar:

1. Hakan N, Aydın M, Zenciroglu A, Demirel N, Okumus N, Cetinkaya S, İpek MŞ. Alendronate for the treatment of hypercalcaemia due to neonatal subcutaneous fat necrosis. Eur J Pediatr DOI 10.1007/s00431-011-1468-8
2. Çetinkaya S, Kunak B, Kara C, Demirçeken F, Yaralı N, Polat E, Aycan Z. Response to the letter by Drs. Vanden Eijnden and Martinovici. J Pediatr Endocrinol Metab 2010;23:1208
3. Çetinkaya S. Hangi çocuklar kısa boyludur? Dr SU Dr Sami Ulus Sağlık Dergisi. 2012; Ocak Şubat Mart;22-3.
4. Çetinkaya S. Çevremizdeki endokrin bozucu kimyasallar. Dr SU Dr Sami Ulus Sağlık Dergisi. 2012; Nisan Mayıs Haziran;79-80.
5. Çetinkaya S. Obezite (Şişmanlık). Çoluk Çocuk Anne Baba Eğitimci Dergisi 2013;101:50-52
6. Çetinkaya S. Endokrin Bozucu Kimyasallar ve Sağlığımız. Çoluk Çocuk Anne Baba Eğitimci Dergisi 2013;102:48-9
7. Çetinkaya S. Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. Ortahisar Keyif Dergisi. 2016;3:84-89.
8. Yıldırım N, Savaş Erdeve Ş, Çetinkaya S, IşıldarY, Meriç Onbaşıoğlu, PeltekKendirci HN, KocakS, Aycan Z. Diyabetes Mellituslu Munchausen ve Munchausen by ProxySendromlu Olgularımızın Değerlendirilmesi. Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu. 2016;8:67-74.
9. Yıldırım N, Keskin M, Bayramoğlu E, Kurnaz E, Çetinkaya S, Aycan Z, Berna N, Sağlam G, Karabil H, Ercanlı Ağdaş E. Tip 1 diyabetli hastaların doğru bildiği yanlışlar. 2016;8:88-91.
10. Kurnaz E, Savaş-Erdeve Ş, Aycan Z, Çetinkaya S. Sever's Disease in a Patient Receiving Growth Hormone with no Causative Relation. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2018 2018 Mar, Vol-12(3): SD04-SD05. DOI: 10.7860/JCDR/2018/30956.11305

Yurtiçi toplantı ve sempozyumlarda sunulan bildiriler:

1. Çetinkaya S, Aycan Z, Baş VN, Ağladığlu S. Panhipopituitarizmli bir olgu. KIGS 2009; Adana.
2. Çetinkaya S, Aycan Z, Baş VN, Ağladığlu S. Büyüme hormonu tedavisi sırasında hematüri saptanan iki olgu. KIGS 2009; Adana.
3. Çetinkaya S. Neonatal diyabet. Pediatrik endokrinolojide olgu sunumları-I. 22 Mayıs 2009, Ankara.
4. Önder A, Peltek Kendirci HN, Baş VN, Yılmaz Ağladığlu S, Çetinkaya S, Aycan Z. Bir Pediatrik Conn Sendromu Olgusu. 4. Çocuk Endokrinolojisi Olgu Sunumları Toplantısı, Eskişehir.27-28 Nisan 2012.
5. Peltek Kendirci HN, Aycan Z, Çetinkaya S, Baş VN, Önder A, Yılmaz Ağladığlu S. Adrenal Kortikal Ve Meduller Noduler Hiperplazili Bir Olgu. 4. Çocuk Endokrinolojisi Olgu Sunumları Toplantısı, Eskişehir.27-28 Nisan 2012.
6. Yılmaz Ağladığlu S, Çetinkaya S, Baş VN, Peltek Kendirci HN, Önder A, Sağsak E, Aycan Z. Laron sendromu ve diyabet birlikteliği. 4. Çocuk Endokrinolojisi Olgu Sunumları Toplantısı, Eskişehir.27-28 Nisan 2012.
7. Yılmaz Ağladığlu S, Erdeve Savaş Ş, Boduroğlu E, Önder A, Karaman İ, Çetinkaya S, Aycan Z. Konjenital adrenal hiperplaziye taklit eden steroid hücreli over tümörü. 5. Çocuk Endokrinolojisi Olgu Sunumları Toplantısı, Ankara.12-13 Nisan 2013.
8. Peltek Kendirci HN, Aycan Z, Çetinkaya S, Baş VN, Yılmaz Ağladığlu S, Önder A. Nadir Bir Birliktelik: Turner Sendromu Ve 21 Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazi (2,5 yıllık izlem). 5. Çocuk Endokrinolojisi Olgu Sunumları Toplantısı, Ankara.12-13 Nisan 2013.
9. Sağsak E, Çetinkaya S, Önder A, Ağladığlu SY, Öcal DF, Taşçı Y, Keskin M, Aycan Z. Tanımlanmamış Bir Müllerian Anomalisine Bağlı Amenore Olgusu. 5. Çocuk Endokrinolojisi Olgu Sunumları Toplantısı, Ankara.12-13 Nisan 2013.
10. Eminoğlu FT, Çetinkaya S, Aycan Z. Yeni tanımlanan bir metabolik hastalık: PGM1 eksikliği saptanan bir olgu. 5. Çocuk Endokrinolojisi Olgu Sunumları Toplantısı, Ankara.12-13 Nisan 2013.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Ödüller:

1. Poster sunum üçüncülük ödülü: S Çetinkaya, N Yordam. Türk çocuklarında vücut kitle indeksi ile ilgili pilot çalışma. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi. 6. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 27-29 Eylül 2001
2. Sözel bildiri birincilik ödülü: Baş F, Darendeliler F, Uyguner O, Aycan Z, Çetinkaya E, Berberoğlu M, Şıklar Z, Darcan Ş, Gökşen D, Ercan O, Evliyaoğlu O, Çetinkaya S, Şen Y, Atabek E. Çoğul hipofiz hormon eksikliklerinde Prop-1, PIT-1, ve LHX3 mutasyonlarının analizi: Çok merkezli çalışma. XIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. 17-21 Kasım 2009
3. XIII. Ulusal Pediatrik Endokrin ve Diyabet Kongresi 2008 Yılında A Grubu Dergide Yayımlanan Yayın Ödülü, Antalya 2009: “The effects of metabolic control on oxidized low-density lipoprotein antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus” çalışması
4. Sözel bildiri mansiyon ödülü: Gökşen D, Aycan Z, Özen S, Çetinkaya S, Kara C, Abalı S, Demir K, Tunç Ö, Uçaktürk A, Aşar G, Baş F, Çetinkaya E, Aydın M, Karagüzel G, Orbak Z, Şıklar Z, Altıncık A, Öktem A, Özkan B, Öcal G, Semiz S, Arslanoğlu İ, Evliyaoğlu O, Bundak R, Darcan Ş. Çocuk ve ergenlerde Tip 1 Diyabetes Mellitus glisemik kontrol ve komplikasyonlar: 2008 yılı çok merkezli sonuçları. XIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. 17-21 Kasım 2009
5. “Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology” Dergisi 2011 yılı en iyi olgu sunumu ödülü: Aycan Z, Ceylaner S, Yılmaz Ağladioğlu S, Çetinkaya S, Baş VN, Peltek Kendirci HN Sporadic Nonautoimmune Neonatal Hyperthyroidism Due to A623V Germline Mutation in the Thyrotropin Receptor Gene.
6. Poster sunum üçüncülük ödülü: Cömertpay A, Yılmaz Ağladioğlu S, Öner P, Öner Ö, Çetinkaya S, Aycan Z. Erken puberteli çocuklarda psikolojik değerlendirme. IV. Adolesan Sağlığı Kongresi 23-24 Kasım 2012

Uluslar arası Faz 3 Projeleri:

1. H9X-MC-GBGC kodlu Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Pediyatrik Hastalarda Haftada Bir Kez Dulaglutidin Etkisinin Plasebo ile Karşılaştırıldığı Açık Etiketli Uzatma Çalışması ile Birlikte Randomize, Çift Kör bir Çalışma, H9X-MC-GBGC (AWARD-PEDS: Diyabette Haftalık LY2189265 Uygulanmasının Değerlendirilmesi - Pediyatrik Çalışma. Merkez sorumlu araştırmacısı
2. Lonapegsomatropin (TransCon hGH/ACP-011), TransCon hGH CT-301heiGHt – A Multicenter, Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Trial Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Lonapegsomatropin Administered Once a Week Versus Standard Daily hGH Replacement Therapy Over 52 Weeks in Prepubertal Children with Growth Hormone Deficiency. Merkez yardımcı araştırmacısı

Ulusal projeler:

1. The Evaluation of Growth and Factors Affecting Growth in Children with Growth Hormone Deficiency Who were Diagnosed and Started Growth Hormone Therapy under One Year of Age Project start - end date: 14/04/2015 - 21/05/2015 Project Admins: Semra Cetinkaya-Feyza Darendeliler, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği destekli proje
2. Erkek Çocuklarda Puberte Prekoks Tanı, Tedavi ve İzlemi Project start - end date: 01/01/2020 - 31/12/2021 Project Admins: Sevinç Odabaşı-Semra Çetinkaya
3. 11-Beta Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazili Çocuk ve Adolesan Hastaların Demografik, Klinik, Hormonal ve Genetik Özellikleri Project start - end date: 01/07/2019 - 01/01/2021 Project Admins: Semra Çetinkaya-Havva Nur Peltek kendirci, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği destekli proje

Davetli konuşmacı olarak yapılan konuşmalar:

1. Neonatal Diyabet. Iıı. Çocuk Diyabet Ekibi Sürekli Eğitim Kursu Ve Vıı. Çocuk Hemşireliği Kursu, 23-24 Ekim 2007, Eskişehir
2. Aldosteron Reseptör Bozuklukları. Xvi. Ulusal Pediatrik Endokrin Ve Diyabet Kongresi. Samsun, 8-10 Kasım 2012, Samsun.

VIII- Diğer Bilgiler

Ulusal kongre görev-ve sekretarya görevleri:

1. Çocuk Endokrinolojisi Olgu Sunumları-5 12-13 Nisan 2013 Sekretarya
2. II. Uluslararası Çocuk Ve Kadın Doğum Hastalıkları Kongresi. Çocuk Endokrinoloji Kurs Başkanlığı. Başkanlar: Behzat Özkan, Semra Çetinkaya. 21-24 Ekim 2021, Antalya

Kongre sempozyum bilimsel kurul üyeliği:

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Pediatri Akademisi Pediatrik Dermatoloji Sempozyumu 27 Şubat 2021
2. 9. Çocuk Dostları Kongresi 16-20 Mart 2021
3. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Pediatri Akademisi Yenidoğan Sempozyumu 29 Mayıs 2021
4. II. Uluslararası Çocuk Ve Kadın Doğum Hastalıkları Kongresi, 21-24 Ekim 2021 / Xanadu Resort Hotel, Antalya

Sertifikalar:

1. Hacettepe Üniversitesi Bilgisayar Okur-yazarlık Sertifikası 2004
2. Attestation-Institut D'etudes Françaises D'Ankara 2007
3. Certified Pump Trainer, Workshop (CPT) (İnsülin pompa kursu)
4. Diyabetle Yaşam Koçluğu programı 18-21 Şubat 2012
5. Uygulamalı Moleküler Endokrinoloji Kursu. 12-14 Haziran 2012, Adana.
6. İleri Tiroid Ultrasonografisi Kursu. 23 Kasım 2012, Ankara
7. Etik Kurul Üyelerine Yönelik Klinik Araştırmalar Eğitimi. 15 Şubat 2014, Ankara
8. 64 Saatlik Klinik Eğiticilik Programı Sertifika tarihi: 29.12.2017.
9. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Yeterlik Belgesi
10. Klinik Araştırmalar ve İyi Klinik Uygulamalar Eğitimi 23-24 Mart 2019, Ankara
11. Pediatri Yeterlik Belgesi 8 Nisan 2020
12. Temel İş Sağlığı ve Güvenliği 3 Mart 2022, Belge no: 5046