TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ ADOLESAN KIZLARDA SALDIRGANLIK DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Recep Oğuzhan IŞIK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zehra AYCAN

ANKARA
2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ ADOLESAN KIZLARDA SALDIRGANLIK DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Recep Oğuzhan IŞIK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zehra AYCAN

ANKARA
2022

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazili Adolesan Kızlarda Saldırganlık" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.07.2020 tarihinde i7-398-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Recep Oğuzhan IŞIK

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Recep Oğuzhan Işık
Ödev başlığı:	KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ ADOLESAN KIZLA...
Gönderi Başlığı:	KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ ADOLESAN KIZLA...
Dosya adı:	tez_turnitin.docx
Dosya boyutu:	316.08K
Sayfa sayısı:	50
Kelime sayısı:	13,832
Karakter sayısı:	97,173
Gönderim Tarihi:	28-May-2022 05:02ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1845926166



GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) adrenal bezde kolesterolden sentezlenen mineralokortikoid, glukokortikoid ve seks steroidlerin sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin kalıtsal eksikliği ve fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtım gösteren hastalıklardır (1). Hastalığa neden olan enzim eksiklikleri; 21 hidroksilaz (21OH) , 11 beta hidroksilaz (11βOH) , 17α-hidroksilaz (17,20 liyaz eksikliği), 3 beta hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 (3βHSD2), steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) , P450 kolesterol yan zincir parçalama enzimi ve P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğidir. En sık görülen enzim eksikliği hastaların yaklaşık %95 'ini oluşturan 21OH eksikliği, ikinci sıklıkta görülen üç hastanın yaklaşık %5'ini oluşturan 11βOH eksikliği olup diğer enzim eksikliklerini ise oldukça nadir görülmektedir. Enzim aktivitesinin %1'in altında olduğu ağır form olan klasik KAH, enzim aktivitesinin %20-50 arasında hafif formu ise nonklasik KAH olarak iki klinik formu vardır (1, 2). Klasik KAH formlarının ortalama görülme sıklığı 13000-18000 canlı doğumda bir iken, nonklasik formun ise ortalama görülme sıklığı 500 ile 1000 canlı doğumda biridir. Hastalığın görülme sıklığı; etnik kökene, coğrafyaya ve akraba evliliği sıklığına göre değişiklik göstermektedir (2, 3).

Konjenital Adrenal Hiperplazide enzim eksikliklerine bağlı kortizol sentezi azalırken adrenokortikotropik hormon (ACTH) üretimdeki negatif geri bildirimin ortadan kalkması ile adrenal bez aşırı uyarılır ve enzim defekti öncesinde olan ara metabolitlerde ve androjen sentezinde artış olur. Üretimi azalan ve buna bağlı dolaylı olarak üretimi artan metabolitler ve androjenler hastalığın klinliğine neden olmaktadır (4).

En sık görülen enzim eksikliği olan 21OH eksikliğinde kortizol ve aldosteron sentezi azalırken bunların öncüleri olan 17OHP ve androjenlerde artış meydana gelmektedir. 21OH enzim aktivitesinin tamamen etkilendiği klasik formu aldosteron sentezinin durumuna göre de basit virilizan ve tuz kaybettiren form olarak ikiye ayrılmaktadır (4). Tuz kaybettiren formda aldosteron eksikliğine bağlı görülen tuz alımında yetersizlik, hipoglisemi, letarji, kusma, hiponatremik hipoperfüzyonik dehidratasyon, metabolik asidoz, bitkinlik, kardiyovasküler kollaps gibi adrenal kriz bulguları yaşadığın dönemlerde ortaya çıkmakta ve acil tanınıp tedavi edilmemesi durumunda ölümle sonuçlanabilmektedir (5). Basit virilizan formda yeterli aldosteron sentezinin olduğu tuz kaybına bağlı oluşan klinik bulgular görülmemektedir. Her iki formda da androjen sentezinde artış olmakta ve buna bağlı olarak hastaların dış genitalyasında virilizasyon meydana gelmektedir. Buna bağlı 46,XX olan bireyler ambigus genitalya ile doğarlarken, 46,XY olan bireylerde yaşadığın dönemde skrotal hiperpigmentasyon, ait

KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ ADOLESAN KIZLARDA SALDIRGANLIK DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%6	%5	%2	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Recep Oğuzhan IŞIK	**Sınav tarihi:** 07/06 /2022
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Zehra AYCAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazili Adolesan Kızlarda Saldırganlık Düzeyinin Değerlendirilmesi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zehra AYCAN

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra ÇETİNKAYA
Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi

ÖNSÖZ

Tıp fakültesi eğitimimi aldığım ve sonrasında asistanlık sürecimi tamamlamak üzere olduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda engin bilgileri ile mesleki becerilerime katkı sağlamış, tecrübeleri ve duruşu ile hekimlik yolumu aydınlatan, her zaman samimiyeti ile büyük bir ailenin parçası olarak hissettirmiş tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık eğitimimin son basamağı olan tez yazım sürecinde; tüm bilgeliği, titizliği ve özeni ile bana kıymetli zamanını ve emeğini vermiş, tez asistanı olduğum için daima onur duyacağım, klinik ve akademik alandaki görüşlerini özümsemeyi ilke edindiğim Prof. Dr. Zehra AYCAN'a,

Tıp fakültesi eğitimim sırasında çocuk hekimliğinin kutsallığını bana anlatan ve sevdirmesi ile çocuk hekimliği alanına yönelmeme neden olan, desteğini ve güvenini daima hissettiğim, bilgisi ile eğitimimizi taçlandırıp, sevgisi ile sahiplenen ve daima bizleri motive eden, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Saadet ARSAN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca akılcı hasta yaklaşımı ile daima örneğim olmuş olan Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU'na,

Güleryüzü ve hoşgörüsüyle biz asistanları daima destekleyen Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR'a,

Tez yazım sürecimin her aşamasında benden desteğini esirgemeyen, eğitim sürecimde her zaman yanımda olan, tecrübe ve bilgilerini her zaman bizlere aktarmak için çabalayan Doç. Dr. Elif ÖZSÜ CAVGA ve Uz. Dr. Sirmen KIZILCAN ÇETİN'e,

Tez yapım sürecimde tanıdığım, beni kendi asistanlarından ayırt etmeyen, yardımseverliği ile etrafına umut saçan Prof. Dr. Semra ÇETİNKAYA'ya,

Tez yapım sürecimin başlangıcında gruplar arası saldırganlık düzeyi ölçümü amacıyla kullanacağım Buss Perry Saldırganlık Ölçeği seçimimde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU'na,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren üzgün zamanlarımda dertleştiğim, neşeli zamanlarımı paylaşmaktan her zaman keyif aldığım sevgili eşkıdemlerime,

Büyük fedakarlıklar ile eğitim hayatımı destekleyen, bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük emek sahibi olan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim canım anneme, babama ve sevgili ablalarıma,

Tüm zor zamanlarda sabrı ve anlayışı ile daima yanımda olup beni destekleyen yol arkadaşım güzel eşime ve neşesi ile hayatımızı güzelleştiren biricik kızıma,

Sonsuz teşekkür ve minnetle…

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan i
Özgünlük Raporu ii
Kabul Onay Sayfası iii
Önsöz iii
İçindekiler v
Simgeler ve Kısaltmalar vii
Şekiller Dizini viii
Tablolar Dizini ix

1. TÜRKÇE ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 8
4.1. Adrenal Bez ve Fonksiyonları 8
4.1.1. Embriyoloji, Anatomi, Histoloji, Fizyoloji 8
4.1.2. Adrenal Korteks Hormonları 9
4.1.3. Adrenal Bezden Steroid Salgılanmasının Düzenlenmesi 10
4.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi 11
4.2.1. 21 Hidroksilaz Eksikliği 12
2.2.2. 11 Beta Hidroksilaz Eksikliği 19
2.2.3. 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz 2 Eksikliği 21
4.2.4 Konjenital Adrenal Hiperplazi Cerrahi Tedavi 22
4.3. Adolesanlarda Saldırganlık 23
4.3.1. Saldırganlık Epidemiyolojisi 23
2.3.2. Saldırganlık Nörobiyolojisi 24
2.3.3. Saldırganlık Nörokimyası 26
2.3.4. Konjenital Adrenal Hiperplazide Saldırganlık 27
5. GEREÇ ve YÖNTEM 29
6. BULGULAR 31
7. TARTIŞMA 43
8. SONUÇ ve ÖNERİLER 50
9. KAYNAKLAR 53
10. EKLER 61

Ek-1: Hasta Takip Formu **61**

Ek-2: Buss Perry Saldırganlık Ölçeği **63**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	**:**	Adrenokortikotropik Hormon
ANOVA	**:**	Tek Yönlü Varyans Analizi
BPSS	**:**	Vücut Parçaları Memnuniyet Ölçeği
cAMP	**:**	Siklik Adenosin Monofosfat
CBCL	**:**	Çocuk Davranışı Kontrol Listesi
CDI	**:**	Çocuk Depresyon Envanteri
CPQ	**:**	Çocuk Oyun Anketi
CRH	**:**	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DHEA	**:**	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	**:**	Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	**:**	Diabetes Mellitus
DOC	**:**	Deoksikortikosteron
GIQ	**:**	Cinsiyet Kimliği Anketi
KAH	**:**	Konjenital Adrenal Hiperplazi
KSADS-PL	**:**	Kiddie-SADS-Ömür Boyu Versiyon
MRI	**:**	Manyetik Rezonans
NADPH	**:**	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
PET	**:**	Pozitron Emisyon Tomografisi
POMC	**:**	Proopiomelanokortin
POR	**:**	P450 oksidoredüktaz
PRA	**:**	Plazma Renin Aktivitesi
PVN	**:**	Paraventriküler Nükleus
SDQ	**:**	Güçlü Yönler ve Zorluklar Anketi
SPECT	**:**	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
StAR	**:**	Steriodojenik Akut Regulatuar
TRF	**:**	Öğretmen Rapor Formu
11βOH	**:**	11 Beta hidroksilaz
17 βHSD	**:**	17 β-hidroksisteroid dehidrojenaz
17OHP	**:**	17 Hidroksiprogesteron
21OH	**:**	21 Hidroksilaz
3βHSD2	**:**	3 Betahidroksisteroid dehidrojenaz tip 2

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Steroidogenezde Rol Alan Enzimler 10
Şekil 2. Prader Evrelemesi 13
Şekil 3. 21OH Eksikliğine Sık Neden Olan Genler 16

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. KAH Olgularının Tanıdaki Antropometrik Özellikleri ve Kemik Yaşı Değerlendirilmesi 32
Tablo 2. KAH Olgularının Tanıdaki Laboratuvar Parametreleri 32
Tablo 3. KAH Olgularının Başlangıç, Ortalama ve Güncel Hidrokortizon Dozları 33
Tablo 4. KAH Olgularının Tedavi Uyumları, Metabolik Kontrolleri, Operasyon Memnuniyetleri, Fizik Muayenede Patoloji Dağılımları 34
Tablo 5. KAH'lı Olguların Son Kontrolde Antropometrik Özellikleri 35
Tablo 6. KAH'lı Olguların ve Sağlıklı Adolesanların Buss Perry Saldırganlık Ölçek Puanları 36
Tablo 7. KAH'lı Adolesanların Yaşları ve Laboratuvar Parametreleri ile Buss Perry Saldırganlık Ölçek Puanları Arasındaki İlişki 37
Tablo 8. KAH'lı Kız Adolesanların Yaş ve Laboratuvar Parametreleri İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki 38
Tablo 9. KAH'lı Erkek Adolesanların Yaş ve Laboratuvar Parametreleri İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki 39
Tablo 10. KAH'lı Adolesanların Hidrokortizon Dozları İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki 40
Tablo 11. KAH'lı Adolesan Kızların Hidrokortizon Dozları İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki 40
Tablo 12. KAH'lı Adolesan Erkeklerin Hidrokortizon Dozları İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki 41
Tablo 13. KAH'lı Adolesanların Tedavi Uyumları İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki 41
Tablo 14. KAH'lı Adolesanların Metabolik Kontrolleri İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki 42

1. TÜRKÇE ÖZET

Giriş: Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) adrenal bezde mineralokortikoid, glukokortikoid ve seks steroidlerin sentezi için gerekli enzimlerden birinin kalıtsal eksikliği ve fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtım gösteren hastalıklardır. En sık nedenleri 21 hidroksilaz (21OH) ve 11 beta hidroksilaz (11βOH) eksikliğidir. Ağır form olan klasik KAH'da antenatal androjen maruziyetine bağlı dış genitalya ve beyinde virilizasyon meydana gelmektedir. Androjenlerin beyin virilizasyonuna etkisinin davranışlara nasıl yansıdığı ile ilgili çalışmalar az olup, adolesan döneme odaklanan bir çalışma bulunmamaktadır.

Amaç: Çalışmamızda 21OH ve 11βOH eksikliğine bağlı klasik KAH'lı adolesan kızlarda saldırganlık düzeyinin değerlendirilmesi ve saldırganlığa etki edebilecek hastalık ile ilgili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 21OH eksikliği ve 11βOH eksikliğine bağlı klasik KAH tanısı alan 13-20 yaş aralığındaki adolesanlar dahil edildi. Klasik KAH tanılı 20 kız, 20 erkek hasta ile aynı yaş grubundan 20 sağlıklı kız ve 20 sağlıklı erkek çalışmaya alındı. Grupların saldırganlık düzeyini değerlendirmek amacıyla 'Buss Perry Saldırganlık Ölçeği' kullanıldı. Ölçek tüm adolesanlara aynı araştırmacı tarafından yüz yüze uygulandı. Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlığı, düşmanlık, düşmanlık öfke, sözel saldırganlığı ölçen 4 alt gruptan oluşmaktadır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Ölçek puanlarının gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde t testi, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Ölçek puanları ile sürekli veriler arasındaki ilişkiler Pearson/Sperman's Korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ kabul edildi

Bulgular: Klasik KAH tanılı kız hastalarımızın yaş ortalaması 16,3±2,65 yıl, erkek hastamızın yaş ortalaması 16,60±2,41 yıl, sağlıklı kız grubumuzun yaş ortalaması 16,00±2,17 yıl, sağlıklı erkek grubumuzun yaş ortalaması 16,30±1,94 yıldı. Grupların yaş ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmamış olup homojen dağılım gösteriyorlardı. Klasik KAH kız adolesanların saldırganlık ölçek puanları 73,25±14,61, sağlıklı kızların 74,05±11,20, KAH'lı erkeklerin 71,50±14,79, sağlıklı erkeklerin 75,25±14,46 olup toplam puanları arasında fark bulunmadı ($p=0,855$). KAH'lı kız, KAH'lı erkek, sağlıklı kız ve sağlıklı erkek çocukların

fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke ve sözel saldırganlık puanları arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla; $p_{fiziksel}$=0,265, $p_{düşmanlık}$=0,301, $p_{öfke}$=0,713, $p_{sözel}$=0,356). Tüm KAH'lı adolesanlarda yaş ile sözel saldırganlık puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (p=0,007). Yaş arttıkça sözel saldırganlık puanları da artmaktaydı. Yaş ile diğer ölçek puanları arasında ise korelasyon saptanmadı. Ölçek puanları ile tanı anında hastaların ACTH, kortizol, 17 hidroksiprogesteron (17OHP), testosteron, plazm renin akitvitesi (PRA) değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Tanı anında aldosteron değeri ile sözel saldırı puanları arasında negatif yönlü korelasyon saptandı (r=-0,374, p=0,027). Aldosteron değerleri azaldıkça sözel saldırı puanları artmaktaydı. Hastaların tedavi dozları, uyumları ve metabolik kontrolleri ile ölçek puanları arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada klasik KAH'lı adolesanların sağlıklı akranlarına göre saldırganlık puanları arasında fark bulunmadı. Kız adolesanlarda toplam saldırganlık puanı ve alt ölçek puanları benzerdi. KAH'ın klinik, labaratuvar bulguları ve tedavi yöntemi ile saldırganlık puanları arasında ilişki saptanmadı. Adolesan dönemin doğasında varolan dürtüsel davranışların yoğunluğu nedeniyle saldırganlık puanlarının benzer bulunma olasılığı olmakla beraber, davranışları etkileyen diğer genetik ve çevresel faktörlerin, androjenlere göre daha etkin olabileceği düşünülmekle birlikte bu çalışmada kanıtlanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Adrenal Hiperplazi, Adolesan, Saldırganlık, Buss Perry Saldırganlık Ölçeği

2. ABSTRACT

Introduction: Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disease that occurs as a result of hereditary deficiency and dysfunction of any of the enzymes required for the synthesis of mineralocorticoids, glucocorticoids and sex steroids in the adrenal gland. The most common causes are 21 hydroxylase (21OH) and 11 beta hydroxylase (11βOH) deficiency. Clinical findings appear according to the degree of enzyme deficiency. In the severe form of classic CAH, virilization occurs in the external genitalia and brain due to antenatal androgen exposure. There are few studies on how the effects of androgens on brain virilization are reflected in behaviors but there is no study done on this subject during adolescent period.

Aim: Our study was aimed to evaluate the level of aggression in adolescent girls with classical CAH due to 21OH and 11βOH deficiency and to investigate the disease-related factors that may affect aggression.

Material & Methods: Adolescents aged 13-20 years who were diagnosed with classical CAH due to 21OH deficiency and 11βOH deficiency were included in the study. In addition to 20 female and 20 male patients with classical CAH, 20 healthy girls and 20 healthy boys from the same age group were included as control group in this study. The Buss Perry Aggression Scale was used to evaluate the aggression level of the patient and healthy control groups. The scale was administered to all adolescents face-to-face by the same researcher. The Buss Perry Aggression Scale consists of four sub-groups that measure physical aggression, verbal aggression, feelings of hostility and angry behaviors. The Shapiro-Wilk test was used for confirmation of datas in this study compare to the normal distribution. One-way Analysis of Variance (ANOVA) was used to compare the scale scores between the groups. In the comparison of continuous data in two groups, the t-test was used for data with normal distribution, and the Mann Whitney U test for data without normal distribution. Chi-square and Fisher's Exact tests were used for group comparisons (cross tables) of nominal variables. Relationships between scale scores and continuous data were evaluated with Pearson/Spearman's Correlation coefficient. IBM SPSS Statistics 20 program was used in the evaluations and $p<0,05$ was accepted as the statistically significant.

Results: The mean age of female patients with CAH, male patients with CAH, healthy female and healthy males are 16,3±2,65, 16,60±2.41, 16,00±2,17 and 16,30±1,94, respectively. There was no significant difference in the mean age of the groups and they showed a homogeneous distribution ($p=0,863$). Aggression score for girls with classical CAH was 73,25±14,61, healthy girls was 74,05±11,20, boys with CAH was 71,50±14,79, healthy boys

was 75,25±14,46 and there was no significant difference in total score between the groups (p=0,855). There was no significant difference between physical aggression, hostility, anger, and verbal aggression scores between the groups ($p_{physical}$ =0,265, $p_{hostility}$=0,301, p_{anger}=0,713, p_{verbal}=0,356,). Statistically significant positive correlation was found between age and verbal aggression scores in all adolescents with CAH (p=0.007). Verbal aggression scores increased with increasing age. There was no correlation between age and physical aggression, hostility, anger and total scores. There was no significant relationship between the scale scores and the patients' ACTH, cortisol, 17 hydroxyprogesterone (17OHP), testosterone, plasma renin activity (PRA), Na, and K values at the time of diagnosis. Statistically significant negative correlation was found between aldosterone value and verbal attack scores at the time of diagnosis (r=-0,374, p=0,027). Verbal attack scores increased as aldosterone values decreased. There was no significant relationship between the patients' treatment doses, treatment compliance, and metabolic controls and scale scores.

Discussion&Conclusion: In this study, no difference was found between the aggression scores of adolescents with classical CAH compared to their healthy peers. Total aggression score and subscale (physical aggression, hostility, anger and verbal aggression) scores were similar in female adolescents. No correlation was found between the clinical and laboratory findings of CAH and the treatment method and aggression scores. Although aggression scores are likely to be similar due to the intensity of impulsive behaviors inherent in adolescence, it was thought that other genetic and environmental factors affecting behaviors might be more effective than androgens. In this sense, it was concluded that more comprehensive studies are needed.

Key Words: Congenital Adrenal Hyperplasia, Adolescent, Aggression, Buss Perry Aggression Scale

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) adrenal bezde kolesterolden sentezlenen mineralokortikoid, glukokortikoid ve seks steroidlerin sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin kalıtsal eksikliği ve fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtım gösteren hastalıklardır (1). Hastalığa neden olan enzim eksiklikleri; 21 hidroksilaz (21OH), 11 beta hidroksilaz (11βOH), 17α-hidroksilaz /17,20 liyaz eksikliği, 3 beta hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 (3βHSD2), steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) , P450 kolesterol yan zincir parçalama enzimi ve P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğidir. En sık görülen enzim eksikliği hastaların yaklaşık %95 ini oluşturan 21OH eksikliği, ikinci sıklıkta görülen ise hastaların yaklaşık %5'ini oluşturan 11βOH eksikliği olup diğer enzim eksiklikleri ise daha nadir görülmektedir. Enzim aktivitesinin %1'in altında olduğu ağır form olan klasik KAH, enzim aktivitesinin %20-50 arasında hafif formu ise nonklasik KAH olarak iki klinik formu vardır (1, 2). Klasik KAH formlarının ortalama görülme sıklığı 13000-18000 canlı doğumda bir iken, nonklasik formun ise ortalama görülme sıklığı 500 ile 1000 canlı doğumda birdir. Hastalığın görülme sıklığı; etnik kökene, coğrafyaya ve akraba evliliği sıklığına göre değişiklik göstermektedir (2, 3).

Konjenital Adrenal Hiperplazide enzim eksikliklerine bağlı kortizol sentezi azalırken adrenokortikotropik hormon (ACTH) üzerindeki negatif geri bildirimin ortadan kalkması ile adrenal bez aşırı uyarılır ve enzim defekti öncesinde olan ara metobilitlerde ve androjen sentezinde artış olur. Üretimi azalan ve buna bağlı dolaylı olarak üretimi artan metabolitler ve androjenler hastalığın kliniğine neden olmaktadır (4).

En sık görülen enzim eksiliği olan 21OH eksikliğinde kortizol ve aldosteron sentezi azalırken bunların öncüleri olan 17OHP ve androjenlerde artış meydana gelmektedir. 21OH enzim aktivitesinin tamamen etkilendiği klasik formu aldosteron sentezinin durumuna göre de basit virilizan ve tuz kaybettiren form olarak ikiye ayrılmaktadır (4). Tuz kaybettiren formda aldosteron eksikliğine bağlı görülen tartı alımında yetersizlik, hipoglisemi, ishal, kusma, hiponatremik-hiperpotasemik dehidratasyon, metabolik asidoz, letarji, kardiyovasküler kollaps gibi adrenal kriz bulguları yenidoğan döneminde ortaya çıkmakta ve acil tanınıp tedavi edilmemesi durumunda ölümle sonuçlanabilmektedir (5). Basit virilizan formda yeterli aldosteron sentezinin olduğu tuz kaybına bağlı oluşan klinik bulgular görülmemektedir. Her iki formda da androjen sentezinde artış olmakta ve buna bağlı olarak hastaların dış genitalyasında virilizasyon meydana gelmektedir. Buna bağlı 46,XX olan bireyler ambigus genitalya ile doğarlarken, 46,XY olan bireylerde yenidoğan döneminde skrotal hiperpigmentasyon, süt

çocukluğu ve erken çocukluk döneminde aksiller ve pubik bölgede kıllanma artışı,penil büyüme, akne,hızlı uzama,ter kokusu gibi yalancı puberte prekoks bulguları görülür.(6)

İkinci sıklıkta görülen enzim defekti olan 11βOH; aldosteron sentez basamaklarında deoksikortikosteron (DOC)'u kortikosterona, kortizol sentezinde ise son basamak olan 11-deoksikortizolün kortizole dönüştürülmesinde görev almaktadır. Buna bağlı olarak kortizol ve aldosteron sentezi azalırken, aldosteron öncülü olan DOC ve androjenlerin sentezi artmaktadır. 11βOH eksikliğine bağlı KAH hastalarının klinik bulguları DOC yüksekliği ve androjen fazlalığına bağlı oluşmaktadır. Klasik formda 46,XX olan yenidoğanlarda antenatal andorojen maruziyetine bağlı dış genitalde virilizasyon olur ve ambigus genitalya ile doğarlar. Yenidoğan döneminden itibaren DOC yüksekliği nedeniyle hipertansiyon görülebileceği gibi doğum sonrasındaki mineralokortikoid direnci nedeniyle hipertansiyon ileri yaşlarda da meydana gelebilir. Doğumda tanı alamayan çocuklarda androjen yüksekliğine bağlı prematüre pubarş, hirsutizm, akne, izoseksüel veya heteroseksüel yalancı puberte prekoks görülebilir. Bu hastalarda androjen yüksekliği erken çocukluk döneminde hızlı boy uzamasına neden olurken, tanısı geciken ve tedaviye uyumsuz hastalarda ileri kemik yaşı epifizlerin erken kapanmasına yol açarak final boy kısa olabilmektedir (7).

Her iki enzim eksikliğinde ortak olarak androjen yüksekliği görülmektedir. Hayvanlarda yapılan araştırmalar, antenatal ve yenidoğan dönemi beyin gelişimi için kritik olan dönemde, testosterona maruz kalmanın, cinsiyet farklılıkları gösteren birçok davranış üzerinde kalıcı etkilere neden olduğunu göstermektedir. Bu etkiler, cinsiyet farklılaşmanın genel süreçlerinin bir parçası olarak ortaya çıkar. Antenatal sentezlenen androjenler steroid reseptörleri aracılığıyla dış genital organların erkeğe özgü gelişimini sağlarken aynı zamanda bazı beyin bölgelerindeki benzer steroid reseptörlerine de etki ederek beyinde virilizasyona neden olurlar. Androjenlerin beyin organizasyonu üzerindeki bu erken etkilerinin, yaşam boyu cinsiyetle ilgili davranışlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (4, 8-10). Androjenlerin beyin üzerindeki bu kalıcı etkilerini göstermek amacıyla birçok nörogörüntüleme çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda KAH'lı bireylerde kontrollere kıyasla beyin hacminin daha küçük, prefrontal, amigdala, medial temporal lob, hipokompüs hacimlerinde bölgesel düşüklükler olduğu saptanmıştır (11, 12).

Hormonların insan davranışı üzerindeki etkilerini değerlendirmek için hormon manipülasyonu yapmak etik olmadığı için alternatif yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerin başında hormonların artışı ile doğal olarak meydana gelen hastalıkları incelemektir. Bu yaklaşımda en sık incelenen hastalık grubu KAH'tır. KAH'lı kızların, etkilenmeyen kızlara göre davranış özelliklerini araştırmak amaçlı farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda; KAH'lı

kızların erkek tipi davranışlar olan; oyun arkadaşı olarak erkekleri tercih etme, erkek tipi oyuncakları ve etkinlikleri tercih ettikleri ve saldırgan davranışlar gösterdikleri görülmüştür (13-16).

Biz de çalışmamızda antenatal androjen yüksekliğine maruz kalan 21OH ve 11βOH enzim eksikliklerine bağlı klasik KAH'lı adolesan kızlarda beyin virilizasyonunun davranışlara etkisini araştırmak için fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke ve sözel saldırganlık özelliklerindeki değişiklikleri değerlendirmeyi ve hastalık ile ilgili bu davranış özelliklerine etki edebilecek faktörleri araştırmayı amaçladık. Güncel literatürde bu özellikte bir çalışma yapılmamıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Adrenal Bez ve Fonksiyonları

4.1.1. Embriyoloji, Anatomi, Histoloji, Fizyoloji

Adrenal bez çift embriyolojik kökene sahiptir. Adrenal korteks, mezodermin çölomik epitel hücklerinden gelişirken adrenal medulla, nöral krestin nöroektodermal hücrelerinden gelişir (17).

Adrenal korteks fetal hayatın 3-4. haftasında ürogenital katlantı bölgesindeki çölomik epitelden gonadların yanından gelişir. Fetal hayatın 5-6. haftasından itibaren adrenal ve gonadal hücrelerde farklılaşma olur. Gonadlar kaudale doğru ilerlerken, adrenal bezler retroperitoneal yoldan böbreküstü bölgesine göç ederler. Fetal hayatın 6-8. haftasında korteks genişleyerek iç tabakasındaki hücreler fetal tabakayı oluşturmak için farklılaşırken, dış kısımda yer alan hücreler de erişkin tabakayı (kalıcı korteks) oluşturmaktadır (18, 19).

Hipofiz bezinden ACTH 8.haftada salgılanmaya başlamaktadır. Hipofiz bezi fetal hayatın 9-12. haftasında tam etkin hale gelmekte olup bu dönem sonrasında ACTH steroid sentezinin ana düzenleyicilerinden olmaktadır. Bu dönemde cinsiyet farklılaşması için kritik bir dönem olup androjenlere maruziyet fetüsün cinsiyet gelişimini etkiler (20). ACTH üzerinde kortizolün negatif geri bildiriminin ne zaman başladığı tam bilinmemekle birlikte ilk trimesterde başladığı düşünülmektedir (21).

Adrenal bez bilateral böbreklerin üst pol komşuluğunda, sağ tarafta 12.kosta, sol tarafta 11-12.kosta hizasında, kolumna vertebralisin lateralinde, perirenal yağ dokusuna yerleşik, retroperitoneal bölgede bulunmakta olup perirenal fasya ile sarılıdır (22). Adrenal bezlerin arteriyel kanlanmaları, süperiorda frenik arter tarafından, medialde abdominal aorta tarafından ve inferiorda ise renal arterler tarafından sağlanır. Hilumdan kaynaklanan venöz dönüş sağ adrenal bezde vena cava inferior'da, sol adrenal bezde vena renalis'de sonlanır. Bu venöz dönüş genellikle tek ve büyük bir ven tarafından gerçekleşirken, bazen küçük ve çok sayıda venler tarafınca da gerçekleştirilebilir. Lenfatik drenajı komşuluğunda bulunan periaortik ve perikaval lenf nodlarına olmaktadır (23).

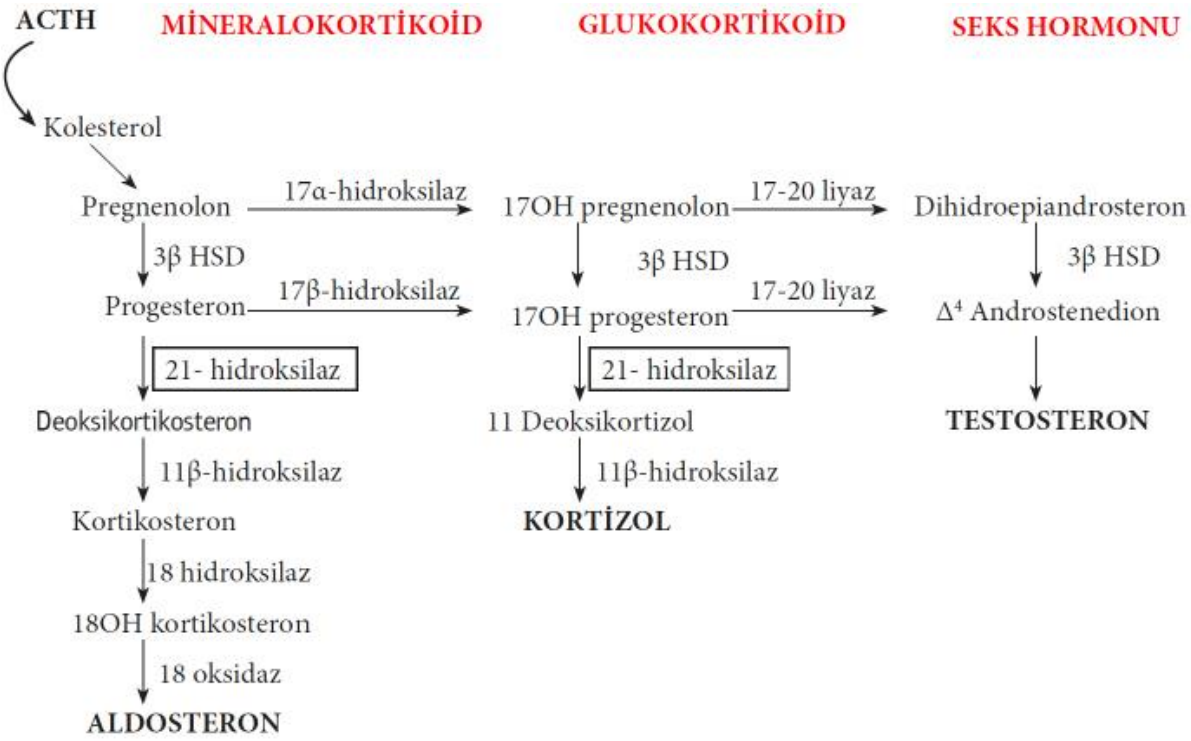
Adrenal bezin %80-90 ını adrenal korteks oluşturmaktadır. Adrenal korteks üç tabakadan oluşmaktadır. En dışta korteksin %15 ini oluşturan zona glomerulaza tabakası bulunmakta olup aldosteron sentezi bu tabakada gerçekleşmektedir. Orta kısmında %75 ini oluşturan zona fasikulata bulunmakta olup kortizol sentezlenmektedir. En iç kısmında %15 ini oluşturan zona

retikülaris bulunmakta olup androjenler sentezlenmektedir. Adrenal bezin merkezinde olan adrenal medulla nöroendokrin hücreler, glial hücreler, vaskuler yapılar ve bağ dokusu elemanlarından oluşmaktadır. Adrenal medulla sempatik sinirlerin uyarısı adrenalin ve noradrenalin hormonlarının salgılanmasında görev almaktadır (24, 25).

4.1.2. Adrenal Korteks Hormonları

Adrenal korteks üç tabakaya ayrılmış olup bu tabakalarda üç farklı steroid hormon sentezi gerçekleşmektedir. Bunlar mineralokortikoid, glukokortikoid ve androjenlerdir. Bu steroid hormonlarının yapı taşı kolesteroldür. Hücrenin sitozolünde bulunan kolesterolün iç mitokondri membranına taşınmasını Steriodojenik Akut Regulatuar (StAR) proteini sağlamakta olup bu basamak steroid hormon sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır. StAR'ın yapımının ACTH veya hücre içi kalsiyum gibi etkenlerce uyarılması üzerinden kontrol edilir ve steroidogenezin başlıca belirleyicisidir (26, 27).

Mitokondriye alınmış olan kolesterolün 20,22 bağı 20-22 desmolaz enzimi tarafından parçalanılarak pregnenolona çevrilir. Pregnenolon zona glomerulozada sırasıyla 3β HSD, 21OH, 11βOH, 18 hidroksilaz ve 18 oksidaz enzimleri ile en önemli mineralokortikoid olan aldosterona dönüşmektedir. Pregnenolon zona fasikulatada sırasıyla 17 α hidroksilaz, 3βHSD, 21OH ve 11βOH enzim basamaklarından geçerek vücudun temel glukokortikoidi olan kortizole dönüşmektedir. Pregnenolonun zona retikülariste 17 α hidroksilaz enzimi ile 17 hidroksipregnenolona, onun da 17,20-liyaz enzimi ile dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşümü ile seks steroidlerinin sentezi başlamaktadır. Dehidroepiandrosteron 3βHSD2 enzimi ile androstenediona, andrestenedion da 17 β-hidroksisteroid dehidrojenaz (17βHSD) ile testosterona dönüşmektedir (28). Şekil 1'de steroidogenezde rol alan enzimler gösterilmiştir.



Şekil 1. Steroidogenezde Rol Alan Enzimler (29)

4.1.3. Adrenal Bezden Steroid Salgılanmasının Düzenlenmesi

Ön hipofiz bezinin kortikotrop hücreleri tarafından sentezlenen ACTH, adrenal bezin gelişiminde ve steroid hormon sentezinin düzenlenmesinde görevli ana hormondur. ACTH ön hipofizden peptid yapıda bir öncül olan proopiomelanokortin (POMC) şeklinde salınır. POMC daha sonra β-lipotropin ve ACTH'yı oluşturur ve hipofiz dışında gastrointestinal sistem, çeşitli tümörler ve testisde de bulunabilir. POMC sentezi ile ACTH salgılanması ise kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve daha az derecede arginin vazopressinin kontrolü altındadır. Bu hormonların her ikisi de paraventriküler nükleus (PVN) hipotalamik çekirdeğinde sentezlenir. Gözden retino-hipotalamik yol aracılığıyla alınan ışık bilgisi ile suprakiazmatik çekirdeğe ve PVN'ye uyarıları göndererek CRH ve arginin vazopressinin sirkidyan salınmasını sağlar. Böylece ACTH ve kortizol sentezinin diurnal ritmi düzenlenir (8, 30).

ACTH zona fasikulatada glukokortikoid salınımının ana uyarıcısı olmasının yanı sıra zona retikülariste de androjen salınımını uyarmaktadır. Zona glomerulozada aldosteron sentezinin ana düzenleyicisi anjiyotensin 2 ve serum potasyum düzeyi olmakla birlikte ACTH ında ikincil etkisi mevcuttur. ACTH, adrenokortikal hücre membranları üzerinde bulunan reseptörü MC2R'ye bağlanır ve bir Gs-proteinini aktive ederek hücre içi siklik adenosin monofosfatın (cAMP) artmasına neden olur. Hücre içi cAMP artışı ile ilk etapta mitokondri içerisine kolesterol alımı başlar ve protein kinaz A üzerinden kortizol sentezleyen enzimlerin

transkripsiyonunun artışı ile kortizol sentezi meydana gelir. Serumda artan kortizol, hipotalamus ve hipofizde bulunan tip II kortikosteroid reseptörleri aracılığı ile negatif geri bildirim yaparak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını inhibe edip CRH ve ACTH salgısını baskılar. Kortizol sentezinin azaldığı durumlarda ise bu negatif geri bildirim ortadan kalkar ve ACTH salınımında artış meydana gelir. Bu durum adrenal bezlerde hiperplaziye neden olarak adrenal androjenlerin ve öncül metabolitlerinin aşırı üretilmesine neden olur (8, 30).

4.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) adrenal bezde kolesterolden sentezlenen mineralokortikoid, glukokortikoid ve seks steroidlerin sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin kalıtsal eksikliği ve fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Hastalığa neden olan enzim eksiklikleri; 21OH, 11βOH, 17α-hidroksilaz /17,20 liyaz eksikliği, 3βHSD2, StAR protein , P450 kolesterol yan zincir parçalama enzimi ve POR eksikliğidir. Bu hastalık grubu monogenetik ve otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Hastalığın klinik özellikleri eksik olan enzimin yerine ve derecesine göre ortaya çıkmakta olup klasik ve nonklasik KAH olarak ikiye ayrılmaktadır (1, 31).

Klasik KAH formlarının ortalama sıklığı 13000-18000 canlı doğumda birdir. KAH görülme sıklığı etnik kökene ve coğrafyaya bağlı olarak değişmektedir. Örneğin; Fransız adası La Réunion 2100 canlı doğumda 1, Filipinler'de 7000 canlı doğumda 1 gibi yüksek oranlar bildirilmişken, Afrikalı Amerikalılarda KAH insidansı 42.000 canlı doğumda 1'e kadar düşük oranlar bildirilmiştir (2). Nonklasik KAH olarak bilinen, enzim aktivitesinin %20-50 arasında değiştiği hafif formun görülme sıklığı ise 500 ile 1000 canlı doğumda 1 görülmekle birlikte akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda bu sıklık 50 ile 100 canlı doğumda 1 e kadar arttığı düşünülmektedir (3).KAH vakalarının %95'inden fazlası, bozulmuş kortizol ve aldosteron üretimi ve androjen fazlalığı ile karakterize olan 21OH eksikliğine bağlıdır. İkinci sıklıkla 11βOH eksikliği görülmekte olup diğer enzim eksiklikleri ise nadir görülmektedir (2, 4).

Adrenal korteksteki enzim eksikliğine bağlı olarak kortizol sentezi bozulması ile hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen geri bildirim mekanizması etkilenir, serum kortizol düzeyi azalırken ACTH üzerindeki negatif geri bildirim ortadan kalktığı için ACTH düzeyi artar. Artan ACTH adrenal bezi aşırı uyarmakta ve hiperplaziye uğratmaktadır. Artan ACTH ve hiperplaziye uğramış olan adrenal kortekste hormon sentezi artırılmaya çalışılmakta fakat enzim eksikliğine bağlı etkilenen hormonların sentezi artırılamazken, enzim eksikliğinden etkilenmeyen adrenal korteks hormonlarının sentezi artar. Bu nedenle sentezi bozulmuş olan

hormonların eksikliği devam ederken diğer adrenal korteks hormonları ve ara ürünlerinde artış görülür. Bu sentezi bozulmuş hormonların eksikliğine bağlı ve dolaylı olarak artmış olan hormonların fazlalığı sonucunda KAH'ın kliniği oluşur (6).

4.2.1. 21 Hidroksilaz Eksikliği

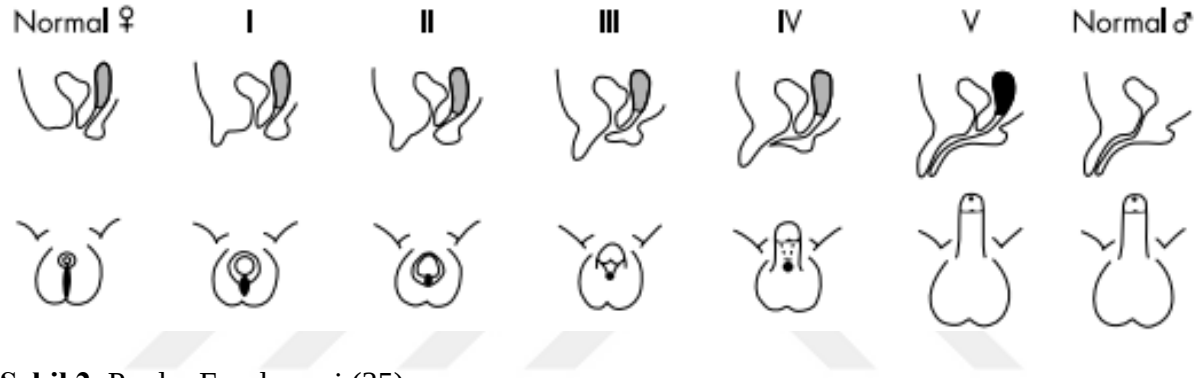
21 hidroksilaz (21OH) enzimi mineralokortikoidlerin ve glukokortikoidlerin sentezinde 21 hidroksilasyon reaksiyonunu gerçekleştiren enzimdir. KAH nedenleri arasında en sık görülen enzim eksikliği olup KAH vakalarının %95 inden sorumludur. Dünya genelinde 15000 canlı doğumda 1 görülen bu enzim defektinin ülkemizde 2018 yılında Tülay G. ve ark.'nın yapmış yenidoğan tarama programı çalışmasında 7787 canlı doğumda 1 görüldüğü bulunmuştur (32).

4.2.1.1. 21 Hidroksilaz Eksikliği Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Hastalığın klinik özellikleri enzim eksikliğinin derecesine göre değişmektedir. 21OH eksikliğine bağlı olarak kortizol ve aldosteron sentezi azalırken bunların öncüleri olan 17OHP ve androjenlerde artış meydana gelmektedir. 21OH enzim aktivitesinin tamamen etkilendiği klasik formu ve enzim aktivitesinin %50 e kadar korunduğu nonklasik formu vardır. Klasik 21OH eksikliği aldosteron sentezinin durumuna göre de basit virilizan ve tuz kaybettiren form olarak ikiye ayrılmaktadır. Her iki formda da androjen miktarı yüksekken, basit virilizan formda 21OH'ın %1-2 oranındaki aktivitesi ile minimal aldosteron üretimi olmakta ve tuz kaybı engellenmektedir (33).

Tuz kaybettiren form klasik vakaların %75'ini oluşturmakta olup bu vakalarda enzim aktivitesi yoktur. Tuz kaybettiren formda aldosteron sentez bozukluğunun sonucu olan tuz kaybının bulguları 1-4. haftalar arasında ortaya çıkmaktadır. Tuz kaybı bulguları yenidoğan döneminde oraya çıkmaktadır. Bu bulgular; tartı alımında yetersizlik, hipoglisemi, ishal, kusma, hiponatremik-hiperpotasemik dehidratasyon, metabolik asidoz, letarji, kardiyovasküler kollaps gibi adrenal kriz bulgularıdır ve acil tanınıp tedavi edilmemesi durumunda ölümle sonuçlanabilmektedir (5). Düşük fetal kortizolün negatif geribildirim yapmayarak ACTH sentezini artırması sonucuyla adrenal bezde hiperplazi olmakta ve enzim defektine bağlı glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezlenemezken steroid öncülleri androjen yolağına doğru kayarak testosteron üretiminde artışa neden olmaktadır. İntrauterin dönemde başlayan androjen yüksekliği her iki cinsiyette erken kemik olgunlaşmasına, lineer büyümenin hızlanmasına ve epifizlerin erken kapanarak nihai boyun hedef boyun altında kalmasına neden olmaktadır. Kız hastalarda dolaşımda yükselen androjenler reseptörlerini uyarıp, hafif seyirli

bir klitoris hipertrofisinden, klitoremegali, labial katlantıların birleşmesi, üretral ve vajinal açıklıkların birleşip, penil hale gelmesi ve klitorisin ucuna açılmasıyla tam maskülenizasyon gibi farklı derecede virilizasyona neden olabilir. Virilizasyon değerlendirmesi dişi ekstrenal genitalyaya 1 puanın, tam maskülenizasyona ise 5 puanın verildiği Prader Skalası ile yapılabilir (Şekil 2). KAH hastalarında virilizasyon düzeyinin hastalar arasında farklılık göstermesi androjen seviyesi dışında, 5α-redüktaz enzim aktivitesi, androjen reseptörlerinin konsantrasyonu ve transkripsyon aktivasyonu gibi androjenin etki gücünü belirleyen ek faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (6, 34). Androjen fazlalığı, erkek hastalarda ise yenidoğan döneminde skrotal hiperpigmentasyona, 3-7 yaş aralığında ise aksiller ve pubik bölgede kıllanma artışı, testis gelişmesinin eşlik etmediği penil büyüme, akne,hızlı uzama,ter kokusu gibi yalancı puberte prekoks bulgularına neden olmaktadır (4, 6).



Şekil 2. Prader Evrelemesi (35)

Basit virilize KAH formu ise; 21OH enzim aktivitesinin %1-2 arasına düştüğü, azalmış kortizol ve yeterli aldosteron sentezi ile karakterize olan, klasik KAH vakalarının %25 ini oluşturan formdur. Yeterli aldosteron sentezi olduğu için tuz kaybına bağlı oluşan klinik bulgular bu formda görülmemektedir. 46,XX yenidoğanlarda androjen fazlalığına bağlı ambigus genitalya, 46,XY yenidoğanlarda ACTH yüksekliğine bağlı hiperpigmentasyon ve makrogenitalya görülebilir. Süt çocukluğunda androjen fazlalığına bağlı; aksiller ve pubik bölgede kıllanma artışı, penil büyüme, akne, hızlı uzama, ter kokusu gibi yalancı puberte prekoks bulgularına neden olmaktadır (4, 36)

Klasik KAH formunda androjenler beyninin gelişimi üzerinde de dramatik etkilere sahiptir. Prenatal veya neonatal yaşamın kritik dönemlerinde, nöronların gelişimi, farklı nöral bölgelerdeki hücreler arasındaki anatomik bağlantıları ve hücreler arası iletişim için kullanılan nörokimyasalların özelleşmesi dahil olmak üzere temel gelişim aşamalarını yönetirler. Nöral gelişim üzerindeki bu etkilerinin sonucu olarak, prenatal ve neonatal androjen seviyeleri, yaşam boyunca cinsiyete özgü davranışı etkiler (37). Son yıllarda hormonal farklıların beyin gelişiminde etkilenen bölgeleri nicel olarak göstermek amacıyla birçok nörogörüntüleme

çalışması yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda androjen yüksekliği ve kortizol eksikliğinin bir sonucu olarak prefrontal korteks, hipokampus ve amigdalanın gri cevheri gibi beyinde bölgesel farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Bu beyin morfolojisindeki farklıların değişikliklerine neden olduğu düşünülmektedir (11).

Yenidoğan döneminde bulgu vermeyen, enzim akitvitesinin %20-50 arasında korunduğu hafif form nonklasik formdur. Nonklasik formun görülme sıklığı 500 ile 1000 canlı doğumda 1 olup akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda bu sıklık 50 ile 100 canlı doğumda 1 e kadar arttığı düşünülmektedir (3). Bu hastalarda kortizol ve aldosteron eksikliği yoktur. Klinik bulguları androjen yüksekliğine bağlı; hirsutizm, pubik kıllanma, klitoromegali, prepubertal penis uzunluğu, ileri kemik yaşı, erken pubarş, erken ergenlik, yağlı saç, akne, prepubertal jinekomasti, erkek tipi yaygın saç dökülmesi, ses kısıklığı, adet düzensizlikleri (oligomenore, anovülasyon, disfonksiyon), her iki cinsiyette infertilite ve orta ebeveyn hedef boyuna göre kısa boy olup, genellikle geç çocukluk, ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar (38).

21 hidroksilaz (21OH) enziminin ana substratı 17OHP'dır. Bu nedenle 17OHP biyokimyasal analizlerde en belirgin değişikliğin gözlendiği öncül hormondur. 17OHP düzeyleri tanı koymaya yardımcı olduğu gibi, hastalığın izleminde de önemli bir göstergedir. Bazal 17OHP etkilenmiş yenidoğanlarda genellikle 1000 ng/dl'den yüksek saptanması ile tanı konulabilmektedir. 17OHP 200 ile 1000 ng/ml arasında olması durumunda ise ACTH uyarı testi yapılmalıdır. ACTH uyarı testi postnatal 24. Saatten itibaren 0,25 mg cosynotropinin intravenöz uygulanması ile yapılır. Testin daha erken yapılması ile yanlış negatif ve pozitiflik oranları yükselebilmektedir. 17OHP düzeyi steroidogenezdeki diğer enzimlerin bozukluklarında da yükselebileceğinden, 0. ve 60. dakikada alınan 17OHP seviyeleri artan gebelik yaşı ile birlikte düştüğünden, her tarama laboratuvarının gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilgili doğrulanmış eşik seviyeleri belirlemesi gerekir. Numunelerde 17OHP a ek olarak 17-hidroksi pregnenolon, DOC, kortizol, DHEA ve androstenedion ölçümleri de yapılmalıdır. Bu ölçüler ayrıca KAH alt gruplarını ayırmak için de önem taşımaktadır. Test sonucunda tanı ile ilgili şüphe olduğunda glukokortikoid tedavisine başlanıp daha sonra testin tekrarlanması önerilmektedir. Tuz kaybeden formda ayrıca hiponatremi, hiperpotasemi ve renin yüksekliği olmaktadır (8, 24).

Günümüzde tarama testleri ile henüz asemptomatik olan yenidoğan hastalara tanı koyulabilmektedir. Tarama testi uygulanmasının amacı; özellikle kuşkulu genitalyanın görülmediği erkek çocuklarda, ileri derece tuz kaybına bağlı mortalitenin önüne geçebilmek, erken tanı ve tedavi ile morbiditeleri azaltmaktır. Yenidoğan tarama testi en sık görülen 21OH eksikliği tanısına yönelik olarak gutrie kağıdındaki kan örneklerinde bazal 17OHP düzeyleri

ölçülerek yapılmaktadır. Yapılan test sonucunda yanlış negatif veya pozitiflik oranını azaltmak amacıyla kan örnekleri postnatal 48-72. saatler arasında alınıp en kısa sürede laboratuvara iletilmelidir. Test sonucunda bulunan 17OHP düzeyi ölçüldüğü laboratuvarın yaşa ve kiloya göre verdiği eşik değerlere göre yorumlanır ve riskli durum tespit edildiğinde tanıya yönelik serum 17OHP düzeyleri ölçülür (29). 2018 yılında Tülay G. ve ark. Türkiye'de pilot çalışma olarak KAH taraması yapmışlardır. Bu çalışmaya ≥32 gebelik haftası ve ≥1500 gr doğum ağırlığı olan yenidoğan bebekler dahil edilmiştir. Yaşamın 2.-5. günlerinde topuk kanı örneğinin guthrie kağıdında kurutulması ile yapılan yenidoğan taramasıyla eş zamanlı olarak aynı örneklerden 17OHP düzeyleri ölçülmüştür. 17OHP eşik değeri; doğum ağırlığı ≥36 gebelik haftası ve/veya ≥2500 gr yenidoğan bebekler için 10 ng/mL ve 32-36 gebelik haftası ve/veya 1500-2500 gr yenidoğan bebekler için 15 ng/mL kabul edilmiştir. Birinci ölçüm bu eşik değerin üstünde sonuçlanması durumunda steroid profilleme tahlili için sıvı kromatografi tandem kütle spektrometrisi kullanılmıştır. Steroid profillerinde; 17OHP, kortizol, 21-deoksikortizol 11-deoksikortizol ve androstenedion ölçümleri yapılmış. ≥36 gebelik haftası ve/veya ≥2500 gr bebekler için normal aralıklar; 17OHP: <1,5 ng/mL, 21-deoksikortizol: <1,5 ng/mL, kortizol: > 50 ng/mL, androstenedion: <4,5 ng/mL, 32-36 gebelik haftası ve/veya 1500-2500 gr bebekler için normal değerler; 17OHP: <8 ng/mL, 21-deoksikortizol: <1,5 ng/mL, kortizol: >50 ng/mL, androstenedion: <4,5 ng/mL olarak kabul edilmiştir. Steroidlerin tamamı her bebek için değerlendirilmesine rağmen; (21-deoksikortizol +17OHP) /kortizol oranı >0,5 olması sevk için ana kriter olarak kabul edilmiştir. Bu pilot yenidoğan KAH taramasında toplam 38935 bebek taranmıştır. Sonuç olarak iki erkek iki kız olmak üzere dört yenidoğanda tuz kaybettiren 21OH eksikliği, Bir erkek yenidoğanda basit virilize 21OH eksikliği ve bir erkek yenidoğanda 11OH eksikliğine bağlı klasik KAH tanısı konulmuştur. Taranan popülasyonda klasik 21OH eksikliğine bağlı KAH insidansı 1:7,787 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar Türkiye'deki KAH insidansının daha önce bildirilen insidanslara göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir (32).

2.2.1.2. 21 Hidroksilaz Eksikliğinin Genetiği

CYP 21 hidroksilaz enzimi 495 amino asitten oluşmakta olup mikrozomal yerleşimlidir. Sitokrom P450 ailesinin tip II alt grubuna aittir. Bu enzime nikotinamid adenin dinükleotid fosfattan (NADPH) bir elektron vericisi olan POR aracılığı ile elektron transferi sağlanır. CYP21A2 geni ile onun mutasyonundan dolayı tamamen işlevsiz olan pseudogeni CYP21A1P, 6. kromozomun kısa kolundaki (6p21.3) HLAIII'ün sentromer bölgesinin yakınında bulunmaktadır. Her biri 10 ekzon ve 9 intron boyutunda olan bu iki gen, ekzon bölgelerinde %98, intron bölgelerinde %96 oranında nükleotid benzerliği taşımaktadır. Bu iki gen

kompleman sisteminin 4. faktörünün genini kodlayan C4A ve C4B ile beraber telomer tarafında RP1, sentromer tarafında TNXB ile sınırlandırılan RCCX modülünü (RP-C4-CYP21-TNX) oluşturur. Telomer ucundan itibaren; RP1'in ardından C4A, bunu takip eden CYP21P, sonrasında TNXA, RP2, C4B, CYP21A2 ve TNXB olacak şekilde sıralanan bu modülden kromozomlarda genellikle ikişer adet bulunur. Monomodüler ve trimodüler haplotiplere ise her toplumda sık rastlanır (39).

21 hidroksilaz (21OH) enzim eksikliğinin kesin tanısı enzim düzeyinin belirlenmesi yanı sıra CYP21 gen mutasyonlarının tespiti ile de konulabilmektedir. Mutasyon tespitinde CYP21A2 geni kadar psödogeni CYP21A1P mutasyonlarının da genetik olarak dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir (29). CYP21A2'nin inaktive edici mutasyonlarının %95'den fazlasını büyük gen delesyonları, büyük gen konversiyonları ve p.P31L; intron 2 splice bölgesinde IVS2-13 C>G (IVS-2); ekzon 3'de 8bp delesyonu; p.I173L; ekzon 6 küme mutasyonu (p.I236N, p.V237E, p.M239K); p.V282L; p.Q319X; p.R356W, p453S gibi nokta mutasyonları oluşturur (39, 40). Tuz kaybeden formda enzim aktivitesi %0 olup büyük gen delesyonları, büyük gen konversiyonu, 8bpdel, E6 küme mutasyonu, p.Q319X, p.R366W mutasyonları, IVS-2 mutasyonunda ise enzim aktvitesi %1'in altına inmekte olup hem tuz kaybettiren hem de basit virilizan formları saptanabilir. Enzim aktivitesinin %1-2 olduğu basit virilizan formda P.I173N, p.I177T sık görülür. Enzim aktivitesinin %20-50 arası korunduğu non klasik formda p.P31L, p.V282L, p.R339H ve p.453S mutasyonları sık görülmektedir (39, 41). 2008 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan, 21OH eksikliği olan 78 Klasik KAH hastasının verilerinin tarandığı çalışmada; %28.5 ile en sık mutasyon IVS-2 mutasyonu, ikinci sık mutasyon %17 ile büyük gen delesyonu olduğu bulunmuştur (42). 21OH eksikliğine sık neden olan genler şekil 3'de gösterilmiştir.

Mutasyon Grubu	**0('Null')**	**A(<%1)**	**B(%1-2)**	**C(%20-50)**
Beklenen Fenotip	Tuz Kaybettiren Form	Tuz Kaybettiren/ Basit Virilizan Form	Basit Virilizan Form	Non Klasik Form
Mutasyonlar	Büyük Delesyon	IVS-2	p.I173N	p.V282L
	8bpdel		p.I177T	p.R339H
	Ekzon 6kümesi			p.P453S
	p.Q319X			p.P30L
	p.R356W			
	p.Leu307fs			

Şekil 3. 21OH Eksikliğine Sık Neden Olan Genler (40)

2.2.1.3. 21 Hidroksilaz Eksikliği Tedavisi ve İzlemi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tedavisinin temelini glukokortikoid tedavisi oluşturmaktadır. Medikal tedavinin amacı adrenal krizin önlenmesi ile normal pubertal gelişim ve fertiliteyi sağlanıp, büyümeyi bozmadan adrenal androjenleri etkin bir şekilde baskılamaktır. Klasik KAH'lı hastaların tedavisinde hiperkolesterolizm ile hiperandrojenizm arasındaki dengeyi sağlamak zordur. Bu amaca ulaşmak için, fizyolojik doz olan 6-7 mg/m²/gün hidrokortizon yeterli olmamakta olup, 10-20 mg/m^2/gün hidrokortizon eşdeğeri dozlar tercih edilmektedir. Bu tedavi genellikle 2-3 doz arasında kullanılmaktadır. Tedavide fizyolojik dozlardan daha yüksek doz seçilmesinin nedeni hipotalamus ve hipofizden aşırı ACTH ve CRH salınımının baskılanması ve adrenal bezdeki fazla androjen üretiminin engellenebilmesidir. Glukortikoid tedavisinde prednizon veya deksametazon gibi daha potent ve uzun etkili glukokortikoidler lineer büyümeyi baskıladıkları ve glukokortikoid tedavisinin diğer yan etkilerine daha sık sebep olmaları nedeniyle çocuklarda ilk tercih olarak kullanılmamaktadır (4-6). Glukortikoid tedavisi büyümeyi baskılayabileceği için infant yaş grubunda 20 mg/m^2/günü, adolesan yaş grubunda ise 15-17 mg/m^2/günü geçmemelidir (43). Hastaların final boyları ile ergenlik başlangıcında verilen glukokortikoid dozu arasında negatif korelasyon vardır. Bu dönemde yüksek doz hidrokortizon verilenlerin boyu 20 mg/m^2/günden az hidrokortizon verilenlerin boyundan belirgin şekilde kısa olduğu görülmüş olup bu nedenle tedavi hedefine ulaşılabilen en düşük doz ile tedavi yapılmalıdır. Hastanın izleminde boy, büyüme hızı, kemik yaşı ve ACTH, serum androstenedion düzeylerine göre hidrokortizon tedavisi bireyselleştirilmelidir (44, 45).

Tüm klasik KAH'lı hastalara tanı anında glukokortikoid tedavisinin yanı sıra mineralokortikoid tedavi de başlanmalıdır. Sonrasında, tuz kaybettiren tip KAH'lı hastalarda mineralokortikoid tedavisi devam edilmelidir. Tedavi 0,1-0,2 mg/gün dozunda başlanıp, yetersiz gelmesi durumunda 0,4 mg/kg/güne kadar artırılabilmektedir. Doğum sonrasında fizyolojik olarak mineralokortikoid direnci vardır. Hastanın yaşı ilerledikçe mineralokortikoid ihtiyacı azalabilmektedir. Fakat bu mineralokortikoid ihtiyacı adolesan dönemde tekrar ortaya çıkabilmektedir. Aldosteron yetersizliği nedeniyle olan kayıplardan dolayı, süt çocuklarında 4-6 mEq/kg/gün sodyum replasmanı tedaviye eklenmelidir. Yaş ilerledikçe tuzlu gıda alımı artacağından, hastalar tuz ihtiyaclarını gıdalardan karşılayabilmektedirler. Basit virilizan tipteki KAH hastalarında aldosteron eksikliği ve hiponatremi olmaması nedeniyle mineralokortikoid ihtiyaçları olmamakla birlikte adrenokortikal supresyona katkıda bulunarak, tedavide kullanılacak glukokortikoid ihtiyacını azaltmak amacıyla kullanılabilir. Mineralokortikoid ve sodyum replasman tedavilerinin doz ayarlamasında tansiyon, kalp tepe atımı gibi fizik muayene

bulguları ile aldosteron ve PRA düzeyi kullanılmaktadır. Fludrokortizon kullanan hastalarda hipertansiyon, taşikardi varsa ve PRA düzeyleri düşükse tedavinin dozunun azaltılması gerektiğini işaret eder (13,19).

Kadın hastalarda erken erişkinlik dönemi itibariyle hiperandrojenik semptomları azaltmak amacıyla tedaviye antiandrojen ajanlar(androjen reseptör blokörü gibi) eklenebilir. Özellikle oral kontraseptifler, drosperinon over ve adrenal kaynaklı androjen sentezini baskılayabilir. Fakat bu ilaçların androjen dışında kortizol, kan basıncı, potasyum ve PRA üzerine etkisi yoktur (46, 47). Androjen antagonistlerinden olan spirinolakton ise aynı zamanda mineralokortikoid antagonisti olduğu için KAH hastalarında rölatif kontrendikedir (48).

Ameliyat, travma, ateşli hastalık, dehidratasyon, diş çekimi gibi vücutta ek stres yaratarak kişide kortizol salgılanmasını artıran durumlarda klasik KAH'lılar kendileri yeterli kortizol cevabı oluşturamayacağından bu durumlarda hastanın ilaç dozlarının geçici olarak artırılarak yeniden ayarlanması gerekmektedir. Bu nedenle vücutta strese neden olacak acil durumlarda hekimi bilgilendirmek için hastanın durumu ile ilgili bilgiyi içeren bilgilendirme kartı taşımalılardır. Anksiyete, sınav heyacanı, spor gibi fiziksel stres anlarında stres dozuna gerek yoktur. Ateşli hastalık, dehidratasyona neden olan gastroenterit, diş çekimi gibi basit cerrahi müdahalelerde günlük kortizol dozu üç katına çıkarılmalı, oral alınamayan durum ile karşılaşıldığında ise intravenöz/intramuskuler hidrokortizon ve gerekirse hidrasyon tedavisi uygulanmalıdır. Ameliyat yapılacak hastalarda ise, preoperatif ve postoperatif 24 saatlik dönemde hidrokortizon dozu 100mg/m^2/gün, günde 4 doz olacak şekilde artırılıp sonrasında doz kademeli olarak ameliyat öncesi dozuna indirilir (4, 8, 49).

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) vakalarında tedavi izlemi için bebeklik döneminde 3 ayda bir, sonrasında ise 3-6 ayda bir olarak anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirme yapılmalıdır. Anamnez alınırken; adrenal kriz, pubik kıllanma, ter kokusu, beklenmeyen fallus büyüklüğü, tuz açlığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Fizik muayenede büyüme hızı, tedavi altında kemik yaşı ilerlemesi ve hirsutizm gibi hiperandrojenizm bulgularına özellikle dikkat edilmelidir. Ayrıca yüksek doz tedaviye bağlı boy uzama hızında azalma, kilo alımı ve kan basıncı yüksekliği olabileceği akılda tutulmalıdır. Kemik yaşı takibi yetersiz adrenal baskılanmayı geç göstersede iyi bir göstergedir ve iki yaşından sonraki takiplerde yararlıdır. Kemik yaşının ileri bulunması durumunda, santral puberte prekoks eklenmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavi yeterliliği açısından labaratuvar bulgusu olarak 17OHP ve androstenedion KAH tedavi izleminde kullanılan geleneksel parametrelerdir. Son yıllarda pregnenolon sülfat ve 11 oksisteroidlerin androjen öncüllerinin sentezini göstermekte daha yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Adrenal androjenlerin diurnal ritmi

nedeniyle kan örnekleri sabah erken saatte (07.00-08.00), hidrokortizon dozu verilmeden hemen önce alınmalıdır.17OHP değerlerinin baskılanması ana hedef olmamakla birlikte aşırı baskılanması yüksek doz tedavi verildiğinin önemli bir göstergesidir. Doz ayarlanması yapılırken tek başına laboratuvar kullanılmamalı, klinik bulgular ile birlikte karar verilmelidir (13,19). Tedavi izleminde hastalık ve tedavinin komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Glukortikoid tedavisine bağlı; büyüme hormonu salgılanması azalması, büyüme hormonun reseptör sayısında azalma ve Insulin like growth factor-1 sentez ve etkisinin azaltarak boy kısalığına, insülin düzeyi artırarak vücuttaki yağ dokusunun dağılımını ve depolanmasını etkileyerek insülin direncine, obeziteye, dislipidemiye ve cushing sendromunun KAH'lı hastalarda görülebileceği unutulmamalıdır. Tedaviye rağmen kemik yaşının ilerlediği, boy kısalığı olan hastaların tedavisinde aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Ayrıca ACTH yüksekliği nedeniyle testislerde mevcut olan ektopik adrenal dokuların büyümesi ile adrenal rest tümörleri görülebilir. Prevalansı yaş ile artmakta olup 10 yaşından sonra artış görülmektedir. Hastalar asemptomatik olabileceği ve fizik muayenede atlanılabileceği için bu tümörler özellikle adolesan yaştan itibaren yılda bir skrotal ultrosonografi ile takip edilmelidir. Erken evre tümörler yeterli glukortikoid tedavisi ile geriler ve infertilitenin önüne geçilebilir (50, 51).

2.2.2. 11 Beta Hidroksilaz Eksikliği

11 Beta Hidroksilaz (11βOH) glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezinde görevli mitokondrial enzimdir. Bu enzim aldosteron sentez basamaklarında deoksikortikosteronu (DOC) kortikosterona, kortizol sentezinde ise son basamak olan 11-deoksikortizolün kortizole dönüştürülmesinde görev almaktadır. Buna bağlı olarak kortizol ve aldosteron sentezi azalırken, aldosteron öncülü olan DOC artmaktadır. Ayrıca adrenal aks androjen sentezi yönünde kaymaktadır. Kortizol sentezinin azalması sonucu ACTH üzerindeki negatif geri bilidrimin azalması ile adrenal bez hiperplaziye uğrar ve aşırı uyarılma sonucu DOC ve androjen sentezi artar. DOC normal düzeylerde aldosterona göre zayıf bir mineralokortikoid olmasına rağmen 11βOH eksikliğinde aşırı miktarda üretilir ve idrar sodyum kaybını engelleyerek serum sodyum düzeyinin normal kalmasını sağlar (24, 52).

11 Beta Hidroksilaz (11βOH) eksikliği ikici sıklıkta görülen KAH formu olup vakaların yaklaşık %5 ini oluşturmaktadır. Bu enzim eksikliği 100.000 canlı doğumda 1 görülmektedir (53).

2.2.2.1. 11 Beta Hidroksilaz Eksikliği Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

11 Beta Hidroksilaz (11βOH) eksikliğine bağlı KAH hastalarının klinik bulguları özellikle DOC yüksekliği ve androjen fazlalığına bağlı oluşmaktadır. Klasik formda 46,XX olan bireylerde antenatal androjen maruziyetine bağlı dış genitalyada virilizasyon olur ve ambigus genitalya ile doğarlar. İç genital yapısı normal olup uterus ve overler normal gelişim yerlerinde ve boyutlarındadır. Yenidoğan döneminden itibaren DOC yüksekliği nedeniyle hipertansiyon görülebileceği gibi doğum sonrasındaki mineralokortikoid direnci nedeniyle hipertansiyon ileri yaşlarda da meydana gelebilir. Doğumda tanı alamayan çocuklarda androjen yüksekliğine bağlı prematüre pubarş, hirsutizm, akne, izoseksüel veya heteroseksüel yalancı puberte prekoks görülebilir. Bu hastalarda androjen yüksekliği erken çocukluk döneminde hızlı boy uzamasına neden olurken ileri kemik yaşı ile epifizlerin erken kapanması final boy kısalığına neden olmaktadır (7, 53).

Enzim aktivitesinin korunduğu hafif form olan non klasik formda ise hipertansiyon olmadan sadece hiperandrojenimiye bağlı bulgular mevcuttur. Çocuklar prematüre pubarş ile başvururken, adolesan yaş grubu adet düzensizliği, oligomenore, hirsutizm gibi hiperandrojenizm bulguları ile başvurur (53).

Klasik 11βOH eksikliği olan hastaların labaratuvarında genellikle hipopotasemi ile birlikte serum kortizol ve kortikosteron düzeylerinin düşük, serum DOC,11-deoksikortizol, DHEA, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS),androstenedion ve testosteron düzeyleri yüksektir. Serumda yükselmiş olan 11-deoksikortizol biyoaktivitesi çok düşük olduğu için azalmış olan kortizolün görevlerini kompanse edemez. Hastaların idrarında da normalde eser miktarda bulunan 11 deoksisteroid metabolitleri artmaktadır. Bunlardan en belirgin olarak DOC ve 11 deoksikortizol gibi tetrahidro metabolitler artmaktadır (53).

2.2.2.2. 11 Beta Hidroksilaz Eksikliğinin Genetik Özellikleri

11 Beta Hidroksilaz (11βOH) eksikliğine CYP11B1 genindeki mutasyonlar neden olmakta olup CYP11B1 P450 tip1 mitokondrial bir enzimdir. Bu enzim 11-DOC'un kortizole, 11-deoksikortikosteronun kortikosterona dönüşümünde görev almaktadır. Sıklıkla yanlış okuma ve anlamsız mutasyonlar görülse de, kesilme mutasyonları, küçük insersiyon ve delesyonlar, kompleks tekrar düzenlemeler ile de ortaya çıkabilir (40). 11βOH eksikliğine en sık neden olan CYP11B1'de görülebilen mutasyonlar p.R448H p.T318M, p.R374Q, p.R384Q, W247X, A331V, E371G olup farklı fenotipik özelliğe neden olmaktadırlar (54).

2.2.2.3. 11 Beta Hidroksilaz Eksikliği Tedavisi ve İzlemi

11 Beta Hidroksilaz (11βOH) eksikliğinde tedavinin amacı hipertansiyon, hiperandorjenizm semptomları ve hipopotasemiyi kontrol altına almaktır. Bunu sağlayabilmek için eksik olan kortizolün yerine konarak androjen ve mineralokortikoid öncüllerinin sentezini baskılamak gerekir. Bu nedenle glukokortikoid tedavi verilmektedir. Bu tedavi 21OH eksikliğinde anlatıldığı gibi tercihen hidrokortizon olarak 10-20 mg/m2/gün olarak metabolik kontrolün sağlandığı dozda bireyselleşirilmiş olarak verilmektedir. Stres anında 21OH eksikliğinde anlatıldığı gibi doz artımı yapılması gerekmektedir (55, 56).

Bu hastalarda DOC sayesinde tuz kaybı görülmediği için fludrokortizon kullanımı gerekmez. Tam tersi mineralokortikoid fazlalığı nedeniyle özellikle yetişkin yaş grubunda spironolakton kullanılabilir. Spironolakton ayrıca androjen fazlalığına bağlı semptomlar içinde yararlı olabilmektedir. Bu tedavi ile hipertansiyon kontrol altına alınamaz ise amilorid ve kalsiyum kanal blokörleri de tedaviye eklenebilir (55, 56).

İzlemde glukokortikoid kullanımına rağmen kemik yaşı ilerlemeyen devam eden boy kısalığı olan hastalarda aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Hastaların izleminde periferik puberte prekoksun santralize olabileceği akılda tutulmalı ve bu durumda GnRH analoğu başlanmalıdır (53).

Hastaların izleminde normotansif ve normokalemik olmaları sağlanmalıdır. DOC değerleri tedavi sonrasından normal aralığı gerilemeli veya t azaldığı görülmelidir. Puberte sonrası ve erişkin erkeklerde androstenedion düzeyinin total testosteron düzeyinden yüksek olması adrenal bez kaynaklıdır ve yetersiz tedavi verildiğinin göstergesidir. Serumda renin düzeyinin ölçülebilir olması mineralokortikoidleri baskılandığını göstermekle birlikte bu baskılanmanın gerçekleşmesi genellikle tedaviden aylar sonra olabilmektedir (2).

2.2.3. 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz 2 Eksikliği

3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz2(3β HSD2) eksikliği KAH'ın nadir nedenlerindendir. Bu enzim eksikliğinden hem adrenal bezde hem gonadlarda steroidogenez bozulur. Buna bağlı artan ACTH nedeniyle pregnenolon,17 hidroksipregnenolon, DHEA ve DHEA-S düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Buna bağlı olarak tüm adrenal steroidler eksiktir. Ayrıca androjenler östrojenlerin öncülü olduğu için östrojen biyosentezi de bozulmuştur. Artan ara ürünler glukortikoid ve mineralokortikoid görevi görememesi nedeniyle yenidoğan döneminde tuz kaybı yaşanmaktadır (57).

2.2.3.1. 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz 2 Eksikliği Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Klasik formunda aldosteron ve kortizol eksikliği nedeniyle yenidoğan döneminde kusma, dehidratasyon, beslenme güçlüğü, hiponatremi, hiperpotasemi, hipoglisemi görülebilir (57, 58). 46,XX olan bireylerde antenatal üretilen aşırı DHEA'nın bir bölümü ekstraadrenal 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz 1 enzimi ile testosterona dönüştürülerek kliteromegali, labiyoskrotal füzyon ve hafif virilizasyona neden olabilir. 46,XY olan bireylerde ise DHEA'nın periferik dönüşümü ile bazı androjenler sentezlenebilir ancak bunlar tam erkek dış genitalya gelişimi için yeterli olmaz. Bu nedenle bu çocuklar küçük fallus, ağır hipospadias ve ağır labiyoskrotal füzyon yokluğu ile doğabilirler (53).

Nonklasik formda enzim aktivitesi kısmen korunduğu için erken çocukluk ve adolesan yaş döneminde prematüre pubarş, hirsutizm,akne, adet düzensizliği gibi bulgular ile başvurabilirler (59).

3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz 2(3βHSD2) eksikliğinin temel labaratuvar bulgusu bazal ve ACTH uyarı testi ile pregnenolon, 17 hidroksi pregnenolon ve DHEA'nın progesteron,17OHP, androstenediona oranın serum ve idrarda artmasıdır (60).

2.2.3.2. 3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz 2 Eksikliği Tedavisi

3 Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz **(**3βHSD2) eksikliği olan hastalarda kemik yaşı ilerlemesinin baskılanarak normal büyümenin sağlanması için replasman dozunda glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi genellikle yeterlidir. Genotipi 46,XY olup kadın olarak yetiştirilen hastalarda androjenleri baskılamak için özellikle adolesan yaş grubunda yüksek dozlarda glukokortikoid tedavisi gerekli olabilir ve ayrıca puberte döneminde hastanın cinsiyetine uygun replasman tedavileri başlanmalıdır (53).

Nonklasik tipte glukokortikoid tedavisi androjenleri baskılayarak adet düzensizliği ve akne için faydalı olabilmekte fakat hirsutizm için etkisi değişkendir. Glukokortikoid tedavisine cevapsız olgularda düşük doz östrojen ve progesteron kombinasyonuve/veya spiranolakton kullanılabilir (61).

4.2.4 Konjenital Adrenal Hiperplazi Cerrahi Tedavi

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) hastalarında medikal tedavinin yanı sıra kuşkulu genitalya nedeniyle cerrahi tedavi de gerekebilmektedir. Cerrahi tedavi ile erektil dokunun uygun hale getirilmesi, klitorisin korunması, menstrüasyon, cinsel ilişki ve doğum için yeterli

olacak vajinal açıklığın sağlanması amaçlanmaktadır. 46,XX genotipinde olan hastaların iç genital organlarının normal dişi yapısında olması ve fertilite şansları olması nedeniyle dişi cinsiyette yetiştirilmeleri ve bu yönde düzeltici ameliyatlar yapılması önerilmektedir. Bu amaçla yapılan kliteroplasti; damar ve sinir yapıları korunarak klitorisin küçültülmesi ameliyatı için en uygun zaman 2-6 ay arası olup, bir yaşına kadar yapılabilmektedir. Vajinal operasyonlar için ise adolesan dönemine kadar beklenmelidir. Vajinal dilatasyon adolesan yaş grubunda yapılabilirken, vajinal onarımların cinsel aktivitenin başlayacağı zamanlarda yapılması daha uygundur (29, 62). 46,XX genotipinde olup geç tanı alması nedeniyle erkek yetiştirilmiş olan çocuklarda,cinsel kimlik kararını kendisi verdikten sonra uterus, fallop tüpleri ve overlerinin çıkarılıp, dış genital yapının erkek yönünde düzeltilmesi gerekmektedir. Ayrıca adolesan dönemde bu hastalara testis protezi yapılarak skrotuma yerleştirilmeli ve bu dönemde başlanan testesteron yerine koyma tedavisi ömür boyu devam edilmelidir. Kimlik değişimi yapılması gereken olgular çocuk endokrinoloji uzmanı, çocuk cerrahi uzmanı ve psikiyatristin bulunduğu bir konseyde ayrıntılı değerlendirilmeli ve konsey sonucu ile aile ayrıntılı bilgilendirilip onayı alındıktan sonra kimlik değişimi yapılmalıdır. Bunun sağlanamadığı vakalarda müdahale yapılmadan vakanın 18 yaşına gelmesi beklenerek kendisinin karar vermesi önerilmektedir (63-65).

4.3. Adolesanlarda Saldırganlık

Saldırganlık, birçok nedeni ve sonucu olan karmaşık bir sosyal davranıştır. Son yıllarda, bilim adamları saldırganlığın alabileceği birçok biçimi belirlemişlerdir. Saldırganlık başka kişiye tokat atma şeklinde fiziksel veya başka kişiye bağırmak şeklinde sözel olabilir. Saldırganlık doğrudan bir kişiye direk zarar vererek veya dolaylı olarak arkasından konuşma şeklinde itibar zedeleyerek de yapılabilir. Saldırganlık dürtüsel, provokasyona tepki olarak öfke ile ortaya çıkabilir veya önceden tasarlanmış, daha az duygusal olarak bir amaç elde etmek için bir araç olarak kullanılabilir (66).

4.3.1. Saldırganlık Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütünün 2007 yılında yayınlamış olduğu raporda 1 yılda 1.430.000 kişinin silahlı çatışma haricinde kendi kendine veya başkasına uyguladığı şiddet nedeniyle öldüğünü tahmin eden rapor yayınlamıştır. Bunların dışında daha fazla kişinin ölümcül olmayan dürtüsel yani planlanmamış saldırıların mağduru olduğunu bildirmiştir (67). Saldırganlık 15-44 yaş arasında dünya genelinde ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada bulunmaktadır. Genel olarak, 15-24 yaş aralığındaki adolesanlarda saldırganlık ile ölüm

oranları, 10-14 yaş arasındaki orandan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde saldırganlığa bağlı mortalite oranları, kadınlara göre daha fazla olduğu ve adolesan yaş grubundaki saldırganlığa bağlı mortalitenin gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (68).

Türkiye'de yapılan 15-18 yaş aralığındaki 235 hükümlünün incelendiği bir çalışmada, hükümlülerin çoğunun fiziksel saldıganlık (gasp, yaralama, cinayet) sebebiyle ceza aldığı ve %66'sında yineleyen suçlarının olduğu saptanmıştır. Bu 235 hükümlünün 179'ında çocukluk döneminde yoğun fiziksel şiddete maruz kalma öyküsü mevcutmuş (68). Ankara'da 12-21 yaş aralığındaki adolesanlarda yapılan bir diğer çalışmada adolesan yaş grubunda evde saldırgan bir davranışa tanık olma oranı %17, yaşadıkları semtte saldırgan bir davranışa tanık olma oranı %28, okulda saldırgan bir davranışa tanık olma oranı %34 olarak rapor edilmiş ve bunların içinden sadece %27'sinin yaşam boyu saldırganlığa maruz kalmadığı saptanmıştır (69).

2.3.2. Saldırganlık Nörobiyolojisi

Preklinik ve klinik çalışmalar, beynin bölgesel hacimlerdeki, metabolik işlevindeki ve belirli nöron bağlantılarındaki değişikliklerin saldırganlık ile ilgili olduğunu göstermektedir. Prefrontal korteks, insula, amigdala, bazal ganglionlar ve hipokampusun alt bölgeleri saldırganlığın biyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca serotonin ve dopaminin sentezlenmesi, yıkılmasını ve taşınmasını düzenleyen proteinlerdeki genetik varyasyonlar ile bunların sinyal iletiminin saldırganlıkta gözlenen davranışsal farklılıklara neden olduğu bulunmuştur. Saldırgan davranışın biyolojik mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar 1990'lardan sonra yüksek çözünürlüklü beyin görüntüleme teknikleri ve genomik analizlerin gelişmesi ile son 20 yılda büyük bir artış göstermiştir (70). Son yılarda kullanımı artmış olan pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), 3t ve 7t manyetik rezonans(MRI) kullanımı ile saldırganlık ile ilişkili olduğu düşünülen beyin yapıları metabolik ve fonksiyonel olarak görüntülenebilmektedir (71). Bu görüntüleme çalışmaları sonucunda saldırgan davranışlarda bulunan deneklerde ventromedial prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, insular korteks ve anterior singulat korteks dahil olmak üzere kortikal alanlar ile amigdala ve hipokampus gibi limbik sistem bölgelerinin etkilendiği görülmüştür (72).

Günümüzde yapılan çalışmalar saldırgan özelliği olan bireylerde frontal lob disfonksiyonu insidansının normal popülasyona göre yüksek olduğu ve bu nedenle prefrontal korteks bozukluğu ile anormal sosyal davranış arasında güçlü bir ilişki olduğu iyi bilinmektedir. Fakat agresif ve antisosyal davranışları olan tüm bireylerde mutlaka prefrontal anormallikler

bulunması gerekmemektedir (73). Prefrontal korteks, işlevleri farklı olan birkaç alt alandan oluşmaktadır. Ventromedial prefrontal korteks duyusal işlevleri, sosyal normların ve kültürel değerlerin işlenmesinde rol oynamakta olup amigdala, hipokampus, temporal görsel alanlar ve dorsolateral prefrontal korteks gibi daha yüksek dereceli duyusal işleme alanları ile karşılıklı bağlantılara sahiptir. Bu bağlantılar ile empatik tepkiler üretme ve karar verme sürecinin bir parçasıdır. Azalmış ventromedial prefrontal korteks aktivitesi olan deneklerde saldırgan dürtüler üzerinde kontrol azalması ile daha fazla saldırgan davranış gösterdikleri görülmüştür (74, 75) Dorsolateral prefrontal korteks, ventromedial prefrontal korteks gibi dürtü inhibisyonu ve kişinin kendi kendini kontrol etmesi ile ilgilidir. Ayrıca risk değerlendirmesi, problem çözme gibi zihinsel süreçleri yöneterek çevresel uyaranlara verilen tepkileri kontrol eder (76). Antisosyal saldırgan kişilik özelliği olanlarda dorsolateral ve dorsomedial prefrontal korteks hacminde düşüklük olduğu gösterilmiştir (77). Sosyal ve duygusal davranışta anahtar rol oynayan bir diğer beyin bölgesi ise medial temporal lobtur. Yapılan PET çalışmasında agresif ve şiddet eğilimli deneklerde medial temporal lobda daha düşük metabolizma göstermiştir (78). Yapılan MRI çalışmalarında ise suçlu olan bireylerde ince medial temporal lob olduğu gösterilmiştir (79). Singulat korteks limbik sistemin bir parçası olup; duyusal (nosiseptif, görsel, uzaysal), bilişsel, motor ve duygusal bilgilerin detaylandırılması ile duygu ve biliş süreçlerinin nöral devrelerini bütünleştirir. Ön singulat korteks ile amigdala arasındaki bağlantılar prefrontal korteks tarafından modüle edilerek duygusal davranış için ve özellikle öfke kontrolünü sağlamakta olup saldırgan kişilerde ön singulat korteks hacminin azaldığı gösterilmiştir (80). Limbik sistemin diğer parçaları olan amigdala ve hipokampus, ventromedial prefrontal korteks ile birlikte, çevresel uyaranları seçip yorumlayarak ve davranışsal seçimlere, özellikle agresif sonuçlara rehberlik ederek karar verme sürecinde yer alırlar. Karar verme süreçleri sırasında, amigdala duygusal ve somatik sonuçlarına aracılık eder. Zamanla davranışsal seçimler farklı sonuçlarla ilişkilendirilebilir ve hipokampus bir seçim sonuç ilişkili duygusal ve somatik sonucun hafızasını oluşturur. Sonraki dönemlerde aynı seçim gerçekleştiğinde, ventromedial prefrontal korteks sonuç temsillerini hatırlayacak ve bunları hızlı karar verme için bir kılavuz olarak kullanacaktır (81). Amigdaladaki hacim değişikliklerinin saldırganlık ile ilişkili olduğu düşünülmüş, ancak yapılan çalışmalar saldırganlıkta amigdala hacminin değişikliği ile saldırganlık arasında ortak bir sonuç bulamamıştır. Mathies ve arkadaşlarının 2012'de yapmış oldukları çalışmada amigdala hacmi azaldıkça saldırgan davranışlarının arttığını gösterseler de, 2018'de Farah ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sağ amigdala hacmi arttıkça saldırgan davranışların arttığı gösterilmiştir (82, 83). İnsular korteks bir başka limbik ilişkili beyin yapışı olup talamik çekirdeklerden afferentler alır ve amigdala, singulat korteks ve diğer birçok limbik ve kortikal

alanla karşılıklı olarak bağlantı sağlar. Suçlu kişilerde yapılan çalışmalarda insular korteks hacminin küçük olduğu görülmüş olup bu nedenle limbik sistem elemanları ile korteks arasında bağlantının güçsüzleştiği düşünülmüştür (84).

2.3.3. Saldırganlık Nörokimyası

Nörokimyasal ve moleküler çalışmalar serotonin, dopamin, testosteron, kortizol gibi bir çok maddenin nöronal uyarılmayı etkileyerek bir çok davranış özelliğini etkilediğini göstermiştir. Bu etkilenen davranış özelliklerinden biri de saldırganlık düzeyidir. Serotoninin saldırganlıkta anahtar rolü olduğunu gösteren birçok deneysel çalışma mevcuttur. Serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit seviyesinin beyin omurilik sıvısında düşük düzeyde olması, saldırgan davranış ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (85). Serotoninin biyolojik etkilerine serotonin reseptörü ailesi aracılık etmektedir. Post-sinaptik nöronlardaki reseptörlere ek olarak, presinaptik nöronlarda 5-HTR1A ve 5-HTR1B otoreseptörleri bulunur. Bu kendi kendini düzenleme mekanizması, saldırgan davranışın düzenlenmesi için alternatif yollar sağlamaktadır. 5-HTR1A ve 5-HTR1B otoreseptörlerinin aşırı ekspresyonu, oldukça agresif sıçanlarda gözlenir ve bu reseptörlerin yoğunluğu, agresif deneyimlerin ardından artar. Bu tür pozitif geribildirim, bu tür saldırgan hayvanlarda serotonin sisteminin hiperaktivitesine karşı koyan telafi edici mekanizmanın bir parçasıdır (86). Saldırganlık üzerinde etkili olan diğer bir molekülde dopamin olup; saldırgan davranışın başlatılması ve aktif olarak sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu düşünceyi destekleyici olarak öfke atakları olan depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada D1 reseptörlerinin azaldığı bulunmuştur (87).

Saldırgan davranış üzerinde bir diğer etkili molekül gonadal steroid olan testosterondur. Yapılan hayvan deneylerinde testosterona, antenatal veya neonatal dönemlerde maruz kalmanın, birçok davranışsal özellikte cinsiyet farklılıkları gösteren kalıcı etkilere neden olduğu gösterilmiştir (9). Beyin bölgelerinde steroid reseptörleri bulunur ve yaşamın erken dönemlerinde androjen maruziyeti olması durumunda bu bölgelerde virilizasyon meydana gelir. Androjenlerin beyin gelişimi üzerindeki bu erken etkilerinin, yaşam boyu birçok davranış üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Erken gelişim sırasında testosteronun kemirgenler üzerindeki deneysel manipülasyonlarının üreme davranışlarının yanı sıra çocuk oyun davranışı, saldırganlık ve aktivite düzeylerini etkilediği bulunmuştur (9, 10, 88). Testosteronun saldırganlıkla bu ilişkisinin altında yatan nörobiyolojik mekanizmalara odaklanan çalışmalar, testosteronun beyinde amigdala-prefrontal korteks devresini modüle ederek agresyonu arttırdığını göstermektedir (89).

2.3.4. Konjenital Adrenal Hiperplazide Saldırganlık

Doğum öncesi hormonların insan gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için hormon manipülasyonu yapmak etik olmadığı için alternatif yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerin başında hormonların değiştiği endokrin bozuklukları gibi doğal olarak meydana gelen hastalıkları incelemektir. Bu yaklaşımda en sık incelenen hastalık grubu konjenital adrenal hiperplazidir. KAH otozomal resesif kalıtım gösteren, enzimatik bir eksiklik sonucu meydana gelen genetik bir hastalıktır ve doğum öncesi dönemde başlayan adrenal androjenlerin aşırı üretimi ile sonuçlanır. Hayvanlarda yapılan araştırmalar, antenatal ve yenidoğan dönemi beyin gelişimi için kritik olan dönemde, testosterona maruz kalmanın, cinsiyet farklılıkları gösteren birçok davranış üzerinde kalıcı etkilere neden olduğunu göstermektedir. Bu etkiler, cinsiyet farklılaşmanın genel süreçlerinin bir parçası olarak ortaya çıkar. Antenatal sentezlenen androjenler steroid reseptörleri aracılığıyla dış genital organların erkeğe özgü gelişimini sağlarken aynı zamanda bazı beyin bölgelerindeki benzer steroid reseptörlerine de etki ederek beyinde virilizasyona neden olurlar. Androjenlerin beyin organizasyonu üzerindeki bu erken etkilerinin, yaşam boyu cinsiyetle ilgili davranışlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (4, 8-10). Bu etki son yıllarda gelişen nörogörüntüleme çalışmalarının odak noktası olmuştur. Beyinde korku algılayarak saldırganlık davranışının baskılandığı bölgelerin KAH'lı kadın hastalarda sağlıklı bireylere göre değişiklik gösterdiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında KAH'lı bireylerde kontrollere kıyasla beyin hacminin daha küçük, prefrontal, parietal ve oksipital alanlarının kalınlığının daha az olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada beyin hacminde küçüklük ile birlikte beyin omirilik sıvısında artış olduğu, prefrontal korteks, amigdala, medial temporal lob, hipokompüs hacimlerinde bölgesel düşüklükler olduğu saptanmıştır. Bu merkezlerin tehlikenin algılanması, korku, hafıza ve saldırgan davranışın oluşumunda görev yaptığı bilinmektedir (11, 12). KAH'lı hastalarda bu hacim değişikliğinin yanı sıra beyin fonksiyonları üzerinde de etkiler mevcuttur. KAH'lı kızlarda duygusal bellek görevi sırasında (yani korkulu yüzleri hatırlarken) amigdala, hipokampus ve anterior singulat aktivasyonu azaldığı gösterilmiş olup buna bağlı olarak agresyon sırasında inhibitör etkinin azaldığı düşünülmektedir (90).

KAH'lı kızların, etkilenmeyen kızlara göre davranış özelliklerini araştırmak amaçlı birçok farklı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda; KAH'lı kızların erkekleri oyun arkadaşı olarak tercih ettikleri, erkek tipi oyuncakları ve etkinlikleri (örneğin kaba ve takla oyunu) tercih ettikleri görülmüştür (13-15). KAH'lı dişilerin, etkilenmemiş kadın kontrollere göre daha agresif olduğu ile ilgili de birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda KAH'lı kızlar genellikle yaşıtları olan sağlıklı kızlarla, kardeşleriyle veya akrabalarıyla karşılaştırılmışlardır. Bu

çalışmaların birinde 3-11 yaş arası çocukların saldırgan özellikleri annelerine yapılan ve kardeşleri ile kıyaslandıkları anket ile yapılırken diğerinde adolesan ve erişkin yaş grubundaki KAH hastaları sağlıklı akrabaları olan kontrol gruplarıyla kıyaslanarak yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar sonucunda KAH'lı kızlar kontrol gruplarına göre daha saldırgan bulunmuşlardır (16, 91).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında takip ve tedavisi yapılmakta olan 21OH eksikliği ve 11βOH eksikliğine bağlı Klasik KAH tanısı alan 13-20 yaş aralığındaki adolesanlar dahil edildi. Klasik KAH tanılı 20 kız, 20 erkek hastanın yanı sıra aynı yaş grubundan 20 sağlıklı kız ve 20 sağlıklı erkek çalışmaya alındı. Hastaların 26'sı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında, 14'ü Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında takip ediliyordu. Kızların 19'u 21OH, 1'i 11βOH eksikliği, erkeklerin 16'sı 21OH, 4'ü 11βOH eksiliğine bağlıydı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun saldırganlık düzeyini değerlendirmek amacıyla 'Buss Perry Saldırganlık Ölçeği' kullanıldı. Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlığı, düşmanlık duygusunu, öfkesel davranışları ve sözel saldırganlığı ölçen 4 alt gruptan oluşmaktadır. Ölçek; başkalarına fiziksel zarar verme eğilimini ölçen 9 madde, ve saldırganlığın bilişsel yönünü gösteren düşmanlığı ölçen 8 madde, saldırganlığa duygusal alt yapıya neden olan öfkeyi ölçen 7 madde, başkalarına karşı sözel saldırganlığı ölçen 5 madde olmak üzere toplam 29 maddeden oluşmaktadır. Buss Perry Saldırganlık Ölçeğinin alt gruplarına ait sorular karışık olarak dizilmiştir. Ölçeğin orijinal dili İngilizcedir. Madran ve arkadaşlarının 17-20 yaş arasındaki üniversite öğrencilerinde ve Pirinççioğlu ve arkadaşlarının 13-19 yaş arası ergenlerde yapmış olduğu çalışmalar sonucunda Buss Perry Saldırganlık Ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerli ve güvenilir olduğu bulunmuştur (68, 92).Buss Perry Saldırganlık Ölçeği hasta ve kontrol grubuna yüz-yüze görüşme ile aynı araştırmacı tarafından uygulandı. Çalışmaya dahil edilen Klasik KAH hastalarının fizik muayene ve laboratuvar verileri retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edildi. Hastalar için oluşturulacak 'hasta veri toplama formu' ile tanı, izlem ve son kontroldeki verileri toplandı. Tanıda; yaş, antropometrik değerlendirme (boy, boy SD, VKISD), kemik yaşı, Prader Evrelemesi, hormonal düzeyleri (Serum ACTH, kortizol, 17OHP, testosteron, PRA, Aldosteron, KAH için genetik mutasyon sonucu ve tedavi dozu (mg/m2/gün) kaydedildi. İzlemde; izlem süresi, ortalama hidrokortizon dozu (mg/m2/gün) , ortalama hormon düzeyleri (ACTH, 17OHP, testosteron) metabolik kontrol durumu değerlendirildi. Metabolik kontrolün değerlendirilmesi antropometrik bulgular ve hormonal sonuçlar dikkate alınarak yapıldı. Boy, büyüme hızı ve VKISD yaş ve cinsiyetine göre normal olan ve izlemde yılda 4 kez değerlendirilen serum 17OHP, ACTH ve testosteron düzeyleri istenilen seviyede düşük bulunma yüzdeleri %70 ve üzerinde olanlar iyi metabolik kontrol, diğeri kötü metabolik kontrol kabul edildi. Serum testosteron düzeyi pubertal erkek hastalarda dikkate alındı. Son yıllarda önerilen önemli izlem

parametresi olan serum androstenedion düzeyi laboratuvarımızda çalışılmadığı için değerlendirilmeye alınmadı. Son kontrolünde hastaların yaş, boy SD, VKISD, kemik yaşı, hidrokortizon dozu (mg/m2/gün), serum ACTH, 17OHP ve testosteron düzeyleri veri toplama formuna kaydedildi. Veri toplama formu Ek-1'de gösterilmiştir.

Buss Perry Saldırganlık Ölçeği yetişkin ve ergenlerin şiddet düzeyini belirlemek amacıyla Buss ve Durkee tarafından oluşturulup, Buss ve Perry tarafından tekrar düzenlenen saldırganlık düzeyini ölçmek amacıyla kullanılan ölçektir. Ölçek beş aralıklı likert tipi (tamamen katılmıyorum, katılmıyorum, kararsızım, katılıyorum, tamamen katılıyorum) yanıtlardan oluşmaktadır. Ölçek 29 maddeden oluşmakta olup 9 ve 16 sıralı maddeler ters puanlanmaktadır. Buss-Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke ve sözel saldırganlık üzere 4 farklı alt gruptan oluşmaktadır. Fiziksel saldırganlık grubu başkalarına fiziki olarak zarar vermekle ilgili 2,5,8,11,13,16,22,25,29. maddelerden, düşmanlık grubu saldırganlığın bilişsel düzeyini ölçmeyi amaçlayan 3,7,10,15,17,20,24,26. maddelerden, öfke grubu saldırganlığın duygusal boyutunu değerlendirmeyi amaçlayan 1,9,12,18,19,23,28. maddelerden, sözel saldırganlık grubu başkalarını sözel olarak zarar vermeyi sorgulayan 4,6,14,21,27. maddelerden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 29 iken en yüksek puan 145'tir. Araştırmalarda, ölçekten elde edilen alt grup puanları ayrı ayrı kullanılabileceği gibi ölçekteki toplam puanının da kullanılabileceği bildirilmiştir. Ölçeğin orjinalinde, elde edilen puanın saldırganlığın derecelendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Ölçeğin toplam puanı yüksek ise, bireyin alt ölçek puanlarını incelemek gerekir. Ölçeğin orijinal dili İngilizcedir. Madran ve Pirinççioğlu yapmış olduğu çalışmalar sonucunda Buss Perry Saldırganlık Ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerli ve güvenilir olduğu bulunmuştur (68, 92). Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Ek-2'de gösterilmiştir.

İstatistik değerlendirme; Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Ölçek puanlarının gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Sürekli verilerin iki grupta karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde t testi, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Ölçek puanları ile sürekli veriler arasındaki ilişkiler Pearson/Sperman's Korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya 13-20 yaş aralığında klasik KAH'lı 20 kız, 20 erkek ve benzer yaş grubunda sağlıklı adolesanlar alındı. Yaş ortalamaları KAH'lı kız ve erkeklerde sırasıyla; 16,30±2,65 yıl, 16,60±2,41 yıl, sağlıklı kontrol grubunda kızlarda 16,00±2,17 yıl, erkeklerde 16,30±1,94 yıl bulundu. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,863).

KAH'lı kız hastalarımızdan on dokuzu 21OH eksikliği, biri 11βOH eksiliği iken KAH'lı erkek hastalarımızdan on altısı 21OH eksikliği, dördü 11βOH eksiliğiydi. Kırk KAH'lı hastanın otuz beşinin genetik analizi sonucunda mutasyon saptanmıştır. Altı hasta IVS 2 homozigot, altı hasta q318x homozigot, dört hasta L2A/C655G homozigot, dört hasta Q318X heterozigot, dört hasta R356 heterozigot, üç hasta R356 homozigot, iki hasta L2A/C656G homozigot, iki hasta l172N homozigot, bir hasta V281L homozigot, bir hasta V281L heterozigot, bir hasta CYP11B1 heterozigot, bir hasta intron 2 homozigot saptanmıştır. Yirmi KAH'lı kız hastamızın tanı anında on üçü prader evre 4 iken yedisi prader evre üçtü. Tüm hastaların izlem süresi ortalaması 15,48±2,53 yıl olup minimum izlem süresi 9 yıl maksimum izlem süresi 20 yıl idi.KAH'lı kız, KAH'lı erkek çocukların izlem süreleri arasında fark bulunmadı (p=0,355).

KAH'lı hastaların tanı alma yaşları 0,98±1,51 yıl olup, kızlarda 0,27±0,68 yıl, erkeklerde 1,68±1,78 bulundu. Kızlarda yenidoğan döneminde tanı alanların sayısı 15 (%75), yenidoğan dönemi sonrası ilk 6 ayda tanı alanların sayısı 3 (%15), 6 ay-1 yaş arasında tanı alan yoktu,1 yaşından sonra tanı alanların sayı 2 (%10) idi. Erkeklerde ise yenidoğan döneminde tanı alanların sayısı 5 (%25), yenidoğan dönemi sonrası ilk 6 ayda tanı alanların sayısı 2 (%10), 6 ay-1 yaş arası tanı alanların sayısı 6 (%30), 1 yaşından sonra tanı alanların sayısı ise 7 (%35) idi. KAH'lı erkeklerin tanı yaşı KAH'lı kızlara göre anlamlı şekilde daha ileriydi. KAH'lı erkeklerin 6 ay-1 yaş arası ve 1 yaşında sonra tanı alma oranları KAH'lı kızlara göre anlamlı şekilde yüksekti (p<0,01). KAH'lı olguların tanıdaki antropometrik özellikleri ve kemik yaşı değerlendirilmesi tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. KAH Olgularının Tanıdaki Antropometrik Özellikleri ve Kemik Yaşı Değerlendirilmesi

Antropometrik Özellikler	Tüm Hasta (n=40)	KAH'lı Kız (n=20)	KAH'lı Erkek (n=20)	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	0,98±1,51 0,11 (0,01-5,0)	0,27±0,68 0,01 (0,01-2,5)	1,68±1,78 0,95 (0,01-5,0)	<0.001
Boy SD	0,76±1,28 0,15 (-0,66 – 5)	0,22±0,62 0 (-0,40 – 2,02)	1,30±1,53 1,20 (-0,66 – 5)	0,014
VKISD	-0,35±1,20 -0,30 (-3,10 – 2,44)	-0,56±1,09 -0,55 (-3,10 – 1,54)	-0,14±1,29 -0,07 (-2,80 – 2,44)	0,231
Kemik Yaşı (n=3/14)	5,11±3,73 3 (1-13)	2,50±1,50 2,5 (1-4)	5,67±3,85 5 (1-13)	0,197

* Mann Whitney U testi

KAH'lı olguların tanı anındaki labaratuvar parametreleri Tablo 2'de verilmiştir. Bu verilere göre KAH'lı kız ve erkeklerin kortizol değerleri arasında fark saptandı (p=0,02). Kız olguların kortizol değerleri erkek olgulara göre daha yüksek bulundu. Kız ve erkeklerde tanıda serum ACTH, 17 OHP, testosteron, PRA, aldosteron, Na ve K değerleri arasında fark bulunmadı.

Tablo 2. KAH Olgularının Tanıdaki Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar Parametreleri	Tüm Hastalar (n=40)	KAH'lı Kız (n=20)	KAH'lı Erkek (n=20)	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	
ACTH (pg/ml)	326,16±551,00 172 (69-3321)	425,10±747,18 176 (69-3321)	227,22±210,47 158 (79-998)	0,529
Kortizol (mcg/dl)	7,20±5,32 6,07 (0,7-28)	9,54±6,13 8,7 (3-28)	4,85±2,97 4,5 (0,7-10,4)	0,002
17 OHP (ng/ml)	87,00±43,85 82,5 (20-195)	85,09±37,32 79 (40-195)	88,91±50,45 92,5 (20-180)	0,989
Testosteron (ng/dl)	190,87±114,08 174,5 (54-519)	179,40±122,60 148,5 (54-490)	202,35±106,79 187 (70-519)	0,277
PRA (ng/ml/sa)	90,05±124,02 38 (0,04-500)	114,98±125,95 61,7 (3-418)	63,65±119,96 20,6 (0,04-500)	0,062
Aldosteron (ng/ml)	58,30±98,93 20 (4,4-415)	89,88±129,33 30 (6-415)	24,87±26,81 11 (4,4-78)	0,089
Na (mEq/L)	133,53±5,39 135 (116-143)	132,85±5,64 134,5 (116-140)	134,20±5,18 136 (125-143)	0,383
K (mg/dl)	5,23±0,74 5,15 (4,1-6,8)	5,35±0,69 5,5 (4,1-6,5)	5,11±0,79 4,8 (4,2-6,8)	0,383

* Mann Whitney U test

KAH'lı olguların izlemdeki hidrokortizon dozları arasında fark saptandı (p=0,035). Erkek çocukların ortalama hidrokortizon doz değerleri kız çocuklara göre anlamlı yüksekti. KAH olgularının başlangıç hidrokortizon dozu ve güncel hidrokortizon dozları arasında fark bulunmadı (sırasıyla p=0,758, p=0,134). Veriler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. KAH Olgularının Başlangıç, Ortalama ve Güncel Hidrokortizon Dozları

Tedavi Dozu	Tüm Hasta (n=40)	KAH'lı Kız (n=20)	KAH'lı Erkek (n=20)	p
Başlangıç Hidrokortizon Dozu	19,55±4,40 20 (10-30)	19,05±4,38 20 (10-25)	20,05±4,89 20 (15-30)	0,758
İzlemdeki Hidrokortizon Dozu	16,50±3,46 15,5 (11-25)	15,25±2,98 15 (11-20)	17,75±3,52 17 (12-25)	0,035
Güncel Hidrokortizon Dozu	16,03±4,54 15 (10-30)	14,79±3,78 14 (10-20)	17,20±4,98 17 (12-30)	0,134

* Mann Whitney U test

KAH'lı olguların %50'sinin metabolik kontrolü iyi, %50'sinin metabolik kontrolü kötü bulundu. Kız hastalarda iyi metabolik kontrol oranı %55 iken erkek hastalarda bu oran %45 idi. Olguların %45'nin tedavi uyumu iyi, %55'inin kötüydü. Kızların %50'sinin tedavi uyumu iyi iken bu oran erkeklerde %40 idi. KAH'lı olguların tedaviye uyumu ile metabolik kontrolün iyi/kötü olma oranları arasında fark bulunmadı (sırasıyla p=0,525, p=0,527). Olguların fizik muayenelerinde %25 oranında patoloji saptandı. Bu oran kız olgularda %30, erkek olgularda %20 idi. KAH'lı kız ve KAH'lı erkek adolesanların fizik muayenede patoloji saptanma oranları arasında fark bulunmadı (sırasıyla p=0,093,p=0,285). Hastaların fizik muayenesinde dördünde akontozis nigrikans, dördünde akontozis nigrikans ve stria, birinde jinekomasti birinde evre 1 guatr tespit edildi. Hastalarımızın üçünde izlemde psikolojik problem tespit edildi. Bu hastaların ikisi kız biri erkekti. Hastalarımızdan ikisi erkek tipi görünüm nedeniyle biri ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite nedeniyle çocuk ruh sağlığında takip edilmektedirler. 20 kız olgunun 19'u yapılan düzeltici ameliyatlar sonucu dış genital görünümünden memnun iken, yalnızca birisi memnun değildi (tablo 4).

Tablo 4. KAH Olgularının Tedavi Uyumları, Metabolik Kontrolleri, Operasyon Memnuniyetleri, Fizik Muayenede Patoloji Dağılımları

	Tüm Hasta (n=40)		KAH'lı Kız (n=20)		KAH'lı Erkek (n=20)		p
	n	%	n	%	n	%	
Tedaviye Uyum							
İyi	18	45	10	50	8	40	0,525
Kötü	22	55	10	50	12	60	
Metabolik Kontrol							
İyi	20	50	11	55	9	45	0,527
Kötü	20	50	9	45	11	55	
Operasyon Memnuniyet							
İyi	20	95,2	19	95	0	0	-
Kötü	1	4,8	1	5	0	0	
Fiziksel Muayenede Ek Patoloji							
Var	10	25	6	30	4	20	0,2
Yok	30	75	14	70	16	80	85

* Kİ-KARE/Fisher's Exact test

Kız olgularda kemik yaşı 15 olduğunda, erkek olgularda kemik yaşı 16 olduğunda final boy olarak değerlendirildi. KAH'lı kızlarda final boya ulaşma oranı %85 (17 hasta), KAH'lı erkeklerde final boya ulaşma oranı %85 (17 hasta) olarak saptandı. Final boya ulaşan hastaların final boy ortalamaları 158,8±8,43 cm (135-177,5 cm), kız olguların final boy ortalamaları 156,3±7,7 cm (144-163 cm), erkek olgularda ortalama final boy 159,8 cm (135-177,5 cm) idi. Erkeklerde en kısa olan hastamız final boya ulaşmış olmasına rağmen 135 cm olup, hastamız 3 yaşında tanı alan, tanı anında kemik yaşı 7 olan bir hastaydı. Hastanın izlemde metabolik kontrolü ve ilaç uyumu kötüydü. Kızlarda en kısa hastamız final boya ulaşmış olmasına rağmen 144 cm olup,2 yaşında tanı alan, tanı anında kemik yaşı 4 olup izlemde metabolik kontrolü ve ilaç uyumu iyiydi.

KAH'lı olguların son kontrol boy, va, VKISD, ve kemik yaşı değerleri arasında fark bulunmadı (sırasıyla p=0,428, p=0,786, p=0,327, p=0,157). Olguların son kontrol boy sd değerleri arasında fark saptandı (p=0,009). KAH'lı erkek adolesanların son kontrol boy sd değerleri kız adolesanlara göre anlamlı düşüktü. Veriler Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. KAH'lı Olguların Son Kontrolde Antropometrik Özellikleri

Antropometrik Özellikleri	Tüm Hasta (n=40)	KAH'lı Kız (n=20)	KAH'lı Erkek (n=20)	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Boy (cm)	159,02±8,25 158,75 (135-177,5)	157,97±6,25 158 (144-168)	160,07±9,92 160 (135-177,5)	0,428
Boy SD	-0,99±1,66 -0,69 (-6,90 – 1,28	-0,34±1,06 -0,08 (-3,10 – 1,28)	-1,65±1,92 -1,61 (-6,90 – 1,10)	0,009
Va (kg)	66,57±17,69 61,5 (31-123)	65,80±15,93 60,7 (31-104)	67,34±19,68 67,5 (44-123)	0,786
VKISD	1,22±1,34 1,36 (-1,59 – 3,85)	1,40±1,53 1,56 (-1,59 – 3,85)	1,03±1,14 1,30 (-0,80 – 3,30)	0,327
Kemik Yaşı (yıl)	17,33±1,91 18 (13-20)	16,90±2,10 17,5 (13-20)	17,75±1,64 19 (14-19)	0,157

* Mann Whitney U test
** Independent Samples t test

KAH'lı kız ile sağlıklı kız adolesanların fiziksel saldırganlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,902). KAH'lı erkek ile sağlıklı erkek adolesanların fiziksel saldırganlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,367). Sağlıklı erkek ile sağlıklı kız adolesanların fiziksel saldırganlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,663). KAH'lı kız ile sağlıklı kız adolesanların düşmanlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,793). KAH'lı erkek ile sağlıklı erkek adolesanların düşmanlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,983). Sağlıklı erkek ile sağlıklı kız adolesanların düşmanlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,953). KAH'lı kız ile sağlıklı kız adolesanların öfke puanları arasında fark bulunmadı (p=0,755). KAH'lı erkek ile sağlıklı erkek adolesanların öfke puanları arasında fark bulunmadı (p=0,999). Sağlıklı erkek ile sağlıklı kız adolesanların öfke puanları arasında fark bulunmadı (p=0,755). KAH'lı kız ile sağlıklı kız adolesanların sözel saldırganlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,896). KAH'lı erkek ile sağlıklı erkek adolesanların sözel saldırganlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,949). Sağlıklı erkek ile sağlıklı kız adolesanların sözel saldırganlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,346). Buss Perry Saldırganlık Ölçeğinde toplam puan ortalaması KAH'lı kızların 73,25±14,61, KAH'lı erkelerin 71,50±14,79, sağlıklı kızların 74,05±11,20 ve sağlıklı erkeklerin 75,25±14,46 olup toplam puanları arasında fark bulunmadı ($p_{\text{kah'lı kız-sağlıklı kız}}$=0,998 , $p_{\text{kah'lı erkek-sağlıklı erkek}}$=0,827 , $p_{\text{sağlıklı erkek-sağlıklı kız}}$=0,993). KAH'lı olguların ve sağlıklı adolesanların Buss Perry Saldırganlık Ölçek puanları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: KAH'lı Olguların ve Sağlıklı Adolesanların Buss Perry Saldırganlık Ölçek Puanları

Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları	KAH'lı Kız (n=20)	Sağlıklı Kız (n=20)	p	KAH'lı Erkek (n=20)	Sağlıklı Erkek (n=20)	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Fiziksel Saldırganlık	19,90±5,47 20 (10-30)	21,10±3,86 21 (11-27)	0,902	20,25±5,52 21 (9-28)	23,10±6,84 21 (11-38)	0,367
Düşmanlık	23,95±6,00 23,5 (13-33)	22,45±4,33 22 (16-31)	0,793	21,00±5,06 22 (13-30)	21,60±5,01 21 (13-32)	0,983
Öfke	17,20±5,31 15 (7-28)	18,70±3,19 18 (14-25)	0,755	17,40±4,80 17,5 (8-26)	17,20±5,47 17 (8-29)	0,999
Sözel Saldırganlık	12,20±3,17 11,5 (8-18)	11,80±2,91 11,5 (7-18)	0,896	12,85±3,45 13 (8-21)	13,35±1,98 12,5 (10-17)	0,949
Toplam Puan	73,25±14,61 76,5 (42-100)	74,05±11,20 74 (52-97)	0,998	71,50±14,79 74,5 (48-99)	75,25±14,46 74,5 (53-111)	0,827

* ANOVA

KAH'lı adolesanların yaşları ile sözel saldırganlık puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (r=0,418 p=0,007). Olguların yaşı arttıkça sözel saldırganlık puanları da artmaktaydı. Yaş ile fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke ve toplam puanlar arasında ise korelasyon saptanmadı. KAH'lı adolesanların tanı yaşı ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0.05). KAH'lı adolesanların serum ACTH, kortizol, 17OHP, testosteron, PRA, Na ve K değerleri ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeğinin fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı adolesanların serum aldosteron değerleri ile sözel saldırı puanları arasında negatif yönlü korelasyon saptandı (r=-0,374 p=0,027). Serum aldosteron değerleri arttıkça sözel saldırı puanları azalmaktaydı. Olguların serum aldosteron değerleri ile diğer ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı adolesanların yaşları ve laboratuvar parametreleri ile Buss Perry Saldırganlık Ölçek Puanları arasındaki ilişki Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. KAH'lı Adolesanların Yaşları ve Laboratuvar Parametreleri ile Buss Perry Saldırganlık Ölçek Puanları Arasındaki İlişki

Hastaların Özellikleri		Fiziksel Saldırganlık	Düşmanlık	Öfke	Sözel Saldırganlık	Toplam puan
Yaş	r	-0,110	0,189	0,283	**0,418**	0,225
	p	0,499	0,242	0,077	**0,007**	0,163
Tanı Yaşı	r	-0,182	-0,065	0,072	0,203	-0,027
	p	0,262	0,691	0,657	0,210	0,869
ACTH (pg/ml)	r	0,060	-0,054	0,141	0,066	0,005
	p	0,690	0,739	0,385	0,687	0,987
Kortizol (mcg/dl)	r	-0,004	0,071	0,104	0,104	0,140
	p	0,983	0,663	0,522	0,525	0,389
17OHP (ng/ml)	r	0,014	-0,125	-0,277	0,134	-0,089
	p	0,930	0,444	0,083	0,410	0,585
Testosteron(ng/dl)	r	-0,025	-0,241	-0,102	-0,019	-0,188
	p	0,881	0,133	0,532	0,908	0,244
PRA (ng/ml/sa)	r	0,005	0,095	-0,030	0,080	0,059
	p	0,979	0,589	0,865	0,650	0,736
Aldosteron (ng/ml)	r	-0,142	-0,014	-0,029	**-0,374**	-0,145
	p	0,415	0,937	0,868	**0,027**	0,407
Na (mEq/L)	r	-0,016	-0,174	-0,251	-0,198	-0,235
	p	0,922	0,283	0,118	0,220	0,145
K (mg/dl)	r	0,215	0,213	0,212	0,156	0,280
	p	0,184	0,187	0,189	0,335	0,080

KAH'lı kız adolesanlarda yaş ile sözel saldırganlık puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (r=0,454 p=0,044). Kız olgularda yaş arttıkça sözel saldırganlık puanları da artmaktaydı. Kız olgularda yaş ile fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke ve toplam puanları arasında ise korelasyon saptanmadı. Olguların tanı yaşı ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı kız adolesanlarda serum ACTH, kortizol, testosteron değerleri ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı kız adolesanların serum 17OHP değerleri ile fiziksel saldırganlık ve sözel saldırganlık puanları arasında korelasyon bulunmazken olguların serum 17OHP değerleri ile düşmanlık, öfke ve ölçeğin toplam puanları arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. Sırasıyla ($r_{düşmanlık}$=-0,456 $p_{düşmanlık}$=0,043; $r_{öfke}$=0,517 $p_{öfke}$=0,020; $r_{toplam\ puan}$=-0,482 $p_{toplam\ puan}$=0,031). Serumda 17OHP değerleri arttıkça düşmanlık, öfke ve ölçeğin toplam puanları azalmaktadır. Olguların serum PRA, aldosteron, Na değerleri ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı kız adolesanların serum K değerleri ile fiziksel saldırganlık değerleri arasında pozitif yönlü

korelasyon saptandı (r=0,460 p=0,041). Serum K düzeyi arttıkça olguların fiziksel saldırganlık puanları da arttığı görüldü. Fakat olguların serum K değerleri ile diğer ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı kızların yaş ve laboratuvar parametreleri ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği puanları arasındaki ilişki Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. KAH'lı Kız Adolesanların Yaş ve Laboratuvar Parametreleri İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki

Kız Hastaların Özellikleri		Fiziksel Saldırganlık	Düşmanlık	Öfke	Sözel Saldırganlık	Toplam Puan
Yaş	r	-0,187	0,417	0,357	**0,454**	0,330
	p	0,430	0,068	0,123	**0,044**	0,155
Tanı Yaşı	r	-0,360	0,109	0,149	-0,047	0,074
	p	0,118	0,647	0,530	0,846	0,757
ACTH (pg/ml)	r	-0,357	0,030	0,185	0,201	0,182
	p	0,122	0,900	0,435	0,396	0,443
Kortizol (mcg/dl)	r	0,269	0,027	0,300	0,031	0,255
	p	0252	0,911	0,198	0,867	0,278
17OHP (ng/ml)	r	-0,250	**-0,456**	**-0,517**	0,285	**-0,482**
	p	0,288	**0,043**	**0,020**	0,223	**0,031**
Testosteron (ng/dl)	r	-0,042	-0,241	-0,215	-0,132	-0,314
	p	0,861	0,306	0,362	0,580	0,177
PRA (ng/ml/sa)	r	0,162	0,023	-0,094	0,202	0,112
	p	0,520	0,929	0,712	0,420	0,659
Aldosteron (ng/ml)	r	-0,226	-0,024	0,179	-0,447	-0,075
	p	0,366	0,924	0,478	0,063	0,769
Na (mEq/L)	r	0,089	0,002	-0,093	0,044	-0,053
	p	0,710	0,992	0,698	0,854	0,823
K (mg/dl)	r	**0,460**	0,121	0,249	0,119	0,354
	p	**0,041**	0,612	0,290	0,616	0,125

KAH'lı erkek adolesanların yaş ve tanı yaşı ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı erkek adolesanların serum ACTH, kortizol, 17OHP ve testosteron değerleri ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). Olguların serum PRA, aldosteron, Na, K değerleri ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı erkek adolesanların yaş ve laboratuvar parametreleri ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği puanları arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. KAH'lı Erkek Adolesanların Yaş ve Laboratuvar Parametreleri İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki

Erkek Hastaların Özellikleri		Fiziksel Saldırganlık	Düşmanlık	Öfke	Sözel Saldırganlık	Toplam Puan
Yaş	r	-0,032	-0,052	0,191	0,377	0,121
	p	0,895	0,829	0,419	0,101	0,612
Tanı Yaşı	r	-0,215	0,050	-0,138	0,210	-0,075
	p	0,363	0,834	0,562	0,374	0,755
ACTH (pg/ml)	r	-0,252	-0,295	0,161	-0,010	-0,185
	p	0,283	0,206	0,497	0,967	0,436
Kortizol (mcg/dl)	r	-0,226	-0,187	0,077	0,223	-0,041
	p	0,338	0,429	0,746	0,344	0,863
17OHP(ng/ml)	r	0,144	0,043	-0,078	-0,028	0,095
	p	0,546	0,857	0,743	0,907	0,689
Testosteron(ng/dl)	r	-0,079	-0,177	0,076	0,036	-0,071
	p	0,741	0,456	0,749	0,882	0,765
PRA(ng/ml/sa)	r	-0,150	0,060	0,022	0,157	0,032
	p	0,565	0,818	0,933	0,548	0,903
Aldosteron(ng/ml)	r	0,012	-0,093	-0,091	-0,356	-0,199
	p	0,963	0,724	0,729	0,160	0,443
Na(mEq/L)	r	-0,112	-0,307	-0,355	-0,357	-0,386
	p	0,630	0,187	0,125	0,122	0,093
K(mg/dl)	r	0,106	0,217	0,246	0,354	0,300
	p	0,657	0,359	0,295	0,126	0,199

KAH'lı adolesanların başlangıç, izlem ve güncel hidrokortizon tedavi dozları ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanı arasında ilişki bulunamamış olup Tablo 10'da veriler gösterilmiştir.

Tablo 10. KAH'lı Adolesanların Hidrokortizon Dozları İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki

Hastaların Tedavi Dozları(mg/m^2/gün)		Fiziksel Saldırganlık	Düşmanlık	Öfke	Sözel Saldırganlık	Toplam Puan
Başlangıç Hidrokortizon Dozu	r	-0,152	-0,068	-0,263	-0,163	-0,230
	p	0,348	0,676	0101	0,316	0,154
İzlem Hidrokortizon Dozu	r	0,056	-0,110	-0,132	-0,192	-0,037
	p	0,730	0,501	0,417	0,234	0,821
Güncel Hidrokortizon Dozu	r	0,161	-0,057	-0,080	0,055	-0,012
	p	0,328	0,731	0,627	0,740	0,940

KAH'lı adolesan kızların başlangıç, izlem ve güncel hidrokortizon tedavi dozları ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanı arasında ilişki bulunamamış olup Tablo 11'de veriler gösterilmiştir.

Tablo 11. KAH'lı Adolesan Kızların Hidrokortizon Dozları İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki

Kız Hastaların Tedavi Dozları(mg/m^2/gün)		Fiziksel Saldırganlık	Düşmanlık	Öfke	Sözel Saldırganlık	Toplam Puan
Başlangıç Hidrokortizon Dozu	r	-0,177	-0,079	-0,347	-0,240	-0,316
	p	0,455	0,741	0,134	0,309	0,175
İzlem Hidrokortizon Dozu	r	-0,040	-0,125	-0,262	0,274	-0,176
	p	0,866	0,601	0,265	0,242	0,485
Güncel Hidrokortizon Dozu	r	0,105	-0,075	-0,225	-0,009	-0,187
	p	0,669	0,760	0,355	0,972	0,443

KAH'lı adolesan erkeklerin başlangıç, izlem ve güncel hidrokortizon tedavi dozları ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanı arasında ilişki bulunamamış olup Tablo 12'da veriler gösterilmiştir.

Tablo 12. KAH'lı Adolesan Erkeklerin Hidrokortizon Dozları İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki

Erkek Hastaların Tedavi Dozları(mg/m^2/gün)		Fiziksel Saldırganlık	Düşmanlık	Öfke	Sözel Saldırganlık	Toplam Puan
Başlangıç Hidrokortizon Dozu	r	-0,239	-0,084	-0,152	-0,031	-0,186
	p	0,311	0,726	0,522	0,896	0,424
İzlem Hidrokortizon Dozu	r	0,208	0,094	0,016	0,157	0,136
	p	0,380	0,694	0,948	0,510	0,568
Güncel Hidrokortizon Dozu	r	0,181	0,059	0,089	0,082	0,127
	p	0,446	0,805	0,709	0,731	0,594

KAH'lı adolesanların tedavi uyumları ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanı arasında ilişki bulunamamış olup Tablo 13'de veriler gösterilmiştir.

Tablo 13. KAH'lı Adolesanların Tedavi Uyumları İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki

Ölçek Puanları	Tüm Hasta (n=40)	Tedavi Uyumu İyi (n=18)	Tedavi Uyumu Kötü (n=22)	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Fiziksel Saldırganlık	20,07±5,41 20,5 (9-30)	18,83±5,19 20 (9-27)	21,09±5,50 22 (10-30)	0,194
Düşmanlık	22,47±5,68 22 (13-33)	21,22±6,63 20 (13-33)	23,50±4,67 23,5 (14-32)	0,212
Öfke	17,30±5,00 16 (7-28)	16,83±5,70 15 (7-28)	17,68±4,45 17 (8-26)	0,600
Sözel Saldırganlık	12,53±3,28 12 (8-21)	12,06±3,19 11,5 (8-18)	12,91±3,39 13 (8-21)	0,421
Toplam Puan	72,37±14,54 75 (42-100)	68,94±16,81 64,5 (42-100)	75,18±12,06 76 (48-96)	0,180

** Independent Samples t test

KAH'lı adolesanların metabolik kontrolleri ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanı arasında ilişki bulunamamış olup Tablo 14'de veriler gösterilmiştir.

Tablo 14. KAH'lı Adolesanların Metabolik Kontrolleri İle Buss Perry Saldırganlık Ölçeği Puanları Arasındaki İlişki

Ölçek Puanları	Tüm Hasta (n=40)	Metabolik Kontrolü İyi (n=20)	Metabolik Kontrolü Kötü (n=20)	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	
Fiziksel Saldırganlık	20,07±5,41 20,5 (9-30)	19,50±5,14 20,5 (9,27)	20,65±5,75 20 (10-30)	0,509
Düşmanlık	22,47±5,68 22 (13-33)	21,80±6,68 21 (13-33)	23,15±4,54 22,5 (14-32)	0,460
Öfke	17,30±5,00 16 (7-28)	16,95±5,60 15 (7-28)	17,65±4,44 17,5 (8-26)	0,664
Sözel Saldırı	12,53±3,28 12 (8-21)	12,20±3,00 12 (8-18)	12,85±3,60 12,5 (8-21)	0,539
Toplam Puan	72,37±14,54 75 (42-100)	70,45±15,59 68 (42-100)	74,30±12,28 75 (48-96)	0,409

** Independent Samples t test

7. TARTIŞMA

Bu araştırma KAH'lı adolesan kızlarda güvenirliliği ve geçerliliği kanıtlanmış bir ölçek ile saldırgan davranışların kendi akranları ile karşılaştırıldığı literatürdeki ilk araştırmadır. Çalışmamız androjenlerin yüksekliğinin saldırganlığı artırabileceği öngörüsü ile kız cinsiyete odaklansa da adolesan erkek KAH'lı olgular da çalışmaya alınarak ölçek puanlarının daha detaylı değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu araştırmada klasik KAH olgularla sağlıklı adolesanlar arasında Buss Perry Saldırganlık Ölçek puanları tüm grupta benzer bulunmuştur. Ayrıca klasik KAH'lı kız adolesanlar ile sağlıklı adolesanlar arasında ve KAH'lı erkek adolesanlar ile sağlıklı erkek adolesan erkekler arasında da saldırganlık puanlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Buss Perry Saldırganlık Ölçeği alt bileşenleri olan fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke ve sözel saldırganlık puanları arasında da KAH'lı kızlar ve erkek adolesanlar ile sağlıklı adolesanlar arasında fark bulunmamıştır. Adolesan dönem doğası gereği dürtüsel davranışların ön plana çıktığı, baş kaldırma ve çatışma davranışlarının yoğun yaşandığı bir dönemdir. Özellikle 13-16 yaşları kapsayan orta adolesan dönem bu davranışların en belirgin olduğu, risklerin alındığı, akran çatışmaları ve dürtüselliğin yoğun yaşandığı bir dönemdir. Bizim çalışmamızda KAH'lı olgular ve sağlıklı adolesan grubun yaş ortalamaları 16,5 yıl (13-20 yıl) olup orta adolesan dönemdeydiler. Tezimizde öngördüğümüz androjen artışına bağlı saldırganlık davranışlarının artabileceği hipotezimizin doğrulanmamış olmasının nedenin adolesan dönemin genel özelliklerine bağlı olabileceğini düşündük. Nitekim KAH'lı adolesanlarda yaş artışı ile sözel saldırganlık arasında korelasyon olduğunu saptamamız bu olasılığı desteklemektedir. Bununla birlikte intrauterin androjen maruziyeti ve izlemde sağlıklı çocuk ve adolesanlara göre nispeten yüksek androjen düzeylerinin KAH'lı adolesan kız ve erkeklerde saldırganlığı artırmadığını bu çalışma ile göstermiş olduk. Nitekim metabolik kontrolü iyi ve kötü olan KAH'lı hastalarımızda, labaratuvarda androjen yüksekliği olanlarda, tanı yaşlarına göre de saldırganlık puanlarının artmadığını saptadık. Yalnızca tanı anındaki aldosteron düzeyi ile sözel saldırganlık arasında negatif korelasyon bulundu ($r=0,374$ $p=0.027$). Tanıda aldosteron düşüklüğü tuz kaybeden klasik KAH'lı olgularda görülür ki bu hastalarda testosteron yüksekliği daha belirgindir. Bu sonuç bize intrauterin çok yüksek androjen maruziyetinin sözel saldırganlık puanını yükselttiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu düşüncenin kanıtlanması için tuz kaybeden tip KAH'ların dahil edildiği geniş vaka sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilindiği gibi insan davranışlarını etkileyen genetik ve çevresel pekçok etken mevcuttur. Kişilik özellikleri, aile yapısı, sosyoekonomik nedenler erken yaşlardan itibaren davranışlarımızın şekillenmesinde rol oynar. Bu nedenle araştırmalarda tüm bileşenlerin benzer

özelliklere getirilmesi güçlükler içerir ve araştırmaların sonuçlarını da etkileyebilir. Davranışsal problemlerin nedenselliğini ortaya çıkarmak oldukça zordur ve nöropsikiyatrik çalışmalar giderek önem kazanmaktadır.

Son yıllarda hormonal farklıların beyin gelişiminde etkilenen bölgeleri nicel olarak göstermek amacıyla birçok nörogörüntüleme çalışması yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda androjen yüksekliği ve kortizol eksikliğinin bir sonucu olarak prefrontal korteks, hipokampus ve amigdalanın gri cevheri gibi beyinde bölgesel farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Bu beyin morfolojisindeki farklılar değişikliklerine neden olduğu düşünülmektedir. Megam M. Herting ve ark. 2020 yılında Güney Kaliforniya Üniversitesi ve Los Angeles Çocuk Hastanesi'nde KAH'lı adolesanlarda beyin morfolojisndeki farklılıkları göstermek amacıyla "KAH'lı Gençlerde Prefrontal Korteks, Amigdala ve Hipokampusta Beyin Farklılıkları" adlı nörogörüntüleme çalışmasını yapmışlardır. Çalışma; 8-18 yaş arası 27 klasik KAH'lı adolesan (11 erkek,16 kız) ile benzer yaş grubunda 35 sağlıklı adolesanın (15 erkek,20 kız) MR görüntüleri karşılaştırılarak yapılmış. Bu çalışma da daha önceki çalışmalara benzer şekilde, KAH'lı adolesanlarda hipokampus ve amigdalanın toplam hacimlerinin sağlıklı adolesanlara göre daha küçük olduğunu ve kontrollere göre KAH'lı adolesanların prefrontal kortekstеki üst ve kaudal orta frontal korteksin daha küçük hacimli olduğunu, amigdalanın lateral çekirdeğindeki ve hipokampusun subikulum ve CA1 alt bölgelerinde bölgesel hacim farklılıklarının olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak adolesan yaş grubunda yapılmış fakat çalışmamızda olduğu gibi KAH'lı kızlar ve KAH'lı erkekler farklı gruplar olarak değerlendirilmemiş. Bu çalışma antenatal testosteron maruziyetine bağlı beyinde birçok bölgenin gelişimin etkilendiğini göstermiştir (11). Biz de çalışmamızda bu etkilenen beyin bölgelerine bağlı saldırgan davranışlarda artış olacağını düşündük, fakat çalışmamız sonucunda KAH'lı adolesan kızlar ile sağlıklı kızlar arasında saldırgan davranış özellikleri açısından anlamlı fark bulmadık. Bu durum yukarıda tartıştığımız gibi insan davranışlarının pekçok faktörden etkilenebileceğini ve davranışa etki eden beyin bölgelerinde yapısal değişiklikler olsa da fonksiyonları nasıl etkilediğinin bilinmezliğini koruduğunu göstermektedir.

Konjenital Adrenal Hiperplazili kızların, sağlıklı kızlara göre erkekleri oyun arkadaşı olarak tercih etme, erkek tipi oyuncakları ve etkinlikleri tercih ettiği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (13-15). Vickie Pasterski ve ark. 2011 yılında California Los Angeles Üniversitesi'nde KAH'lı çocukların oyun tercihleri ve oyun arkadaşı seçimlerindeki farklılıkları araştırmak amacıyla "Doğum Öncesi Hormonlar ve Çocuklukta Cinsiyet Ayrımı KAH'lı Kızlarda Oyun Arkadaşı ve Oyun Tarzı Tercihleri" isimli çalışmayı yapmışlardır. Bu çalışmaya 3-10 yaş arası KAH'lı 26 kız, KAH'lı 31 erkek ile 26 sağlıklı kız kardeş ve 17 sağlıklı erkek

kardeş dahil edilmiş olup bu 4 grubun yaşları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Katılımcıların oyun arkadaşı ve oyun stili tercihini incelemek amacıyla 1994'de Alexander ve Hines 'Oyun Arkadaşı ve Oyun Tarzı Tercihleri Yapılandırılmış Görüşme Yöntemi' kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda KAH'lı kızların sağlıklı kızlara göre daha çok erkek oyun arkadaşı ve erkek tipi oyun seçtiği görülmüştür (13). Vickie Pasterski ve ark. 2005 yılında yaptıkları benzer bir çalışmada 3 ile 10 yaş arası 34 KAH'lı kız, 31 KAH'lı erkek, 27 sağlıklı kız ve 25 sağlıklı erkek ve ebeveynlerinin katılımlarıyla KAH'lı kızların oyuncak seçim tercihlerini incelemişlerdir. Çalışmadaki sağlıklı çocuklar KAH'lı çocukların kardeşleri tarafından seçilmiştir. Bu çalışmada çocuklar 8'er dakikalık erkek tipi, kız tipi ve nötr tipte oyuncaların olduğu odada oyun oynamışlar ve bu sırada izlenerek oyuncak seçimlerine karar verilmiştir. Bu çalışma sonucunda KAH'lı kızların sağlıklı kız kardeşlerine göre anlamlı şekilde erkek tipi oyuncaklar seçtiği görülmüştür (93). Bu çalışmalar çocuk yaş grubunda yapılmış ve kontrol grubu olarak KAH'lı olguların kardeşleri seçilmiştir. Bu çalışma antenatal androjen maruziyetine bağlı çocuklardaki oyun ile ilgili davranış özelliklerindeki değişikliğini göstermekle birlikte bizim çalışmamızda saldırgan davranış özellikleri ile ilgili değişiklikler incelenmiştir. Androjen maruziyeti ile kızlar oyun tercihlerinde erkek tipi oyun ve oyuncakları tercih etseler bile bu durum onların daha saldırgan olacakları anlamına gelmez.

Konjenital Adrenal Hiperplazili hastalarda davranış değişikliklerini araştırmak için ülkemizde de 2009 yılında Ankara Dışkapı Çocuk Hastanesi'nde, Özgür Öner ve ark. tarafından "Konjenital Adrenal Hiperplazili Kız Hastalarda Davranışsal ve Duygusal Sorunlar ile Cinsiyete Dayalı Davranışlara İlişkin Değişkenler" isimli çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 8-20 yaş aralığında olan KAH'lı 28 kız, tip 1 diabetes mellitus (DM)'lu 28 kız ve 28 kronik hastalığı olmayan kız incelenmiştir. KAH'lı kızların yaş ortalaması 12,6±3,9, tip 1 DM'lu kızların yaş ortalaması 12,5±3,9, sağlıklı kontrol grubu kızların yaş ortalaması 12,8±3,7 olup benzer yaşta çocuk ve adolesanlarda yapılmıştır. Çalışmada katılımcıların mevcut ve geçmiş psikopatolojik durumlarını belirlemek için Kiddie-SADS-Ömür Boyu Versiyon (KSADS-PL), duygusal yönlerini, davranış sorunlarını, dikkat eksikliği ve hiperaktiviteyi, akran ilişki sorunlarını ve olumlu sosyal davranışlarını belirlemek için Güçlü Yönler ve Zorluklar Anketi (SDQ), çocukluk dönemindeki oyun ve oyuncak tipi seçimi için ailelerine Çocuk Oyun Anketi (CPQ), depresyon durumlarını belirlemek için Çocuk Depresyon Envanteri (CDI), cinsiyete dayalı davranışlarını göstermek için Cinsiyet Kimliği Anketi (GIQ), çeşitli vücut bölümleriyle ilgili memnuniyetlerini değerlendirmek için Vücut Parçaları Memnuniyet Ölçeği (BPSS), akademik performansı değerlendirmek için Öğretmen Rapor Formu (TRF), katılımcıların durumlara karşı yeterliliklerini ve davranış problemlerini değerlendirmek için Çocuk Davranışı Kontrol Listesi (CBCL) görüşme teknikleri ve ölçekleri kullanılmıştır. TRF katılımcıların

öğretmenleri tarafından, CDI katılımcılar tarafından, SDQ, CPQ, GIQ ve CBCL ise veliler tarafından cevaplanmıştır. TRF sonucunda Agresif Davranış puanları KAH grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,006). KAH'lı katılımcılar, BPSS sonucuna göre genital bölgelerinin görünümünden daha az memnun bulunmuştur (p=0,023). Gruplar arasında GDI ve SDQ puanlarında anlamlı fark yoktu. KAH hastalarının CPQ'da erkek tipi oyunları önemli ölçüde daha çok tercih ettikleri görülmüştür (p=0,002). GIQ'da erkek cinsiyet hissedenlerin oranı anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,007). DSM-IV psikiyatrik bozukluk tanıları KAH, DM ve kontrol gruplarında sırasıyla %57,1, %35,7 ve %32,1 olarak bulunmuştur. Psikiyatrik tanı yaygınlığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p = 0,09). Ancak anksiyete bozuklukları dikkate alındığında, KAH'lı hastaların anksiyete bozukluğu yaşama riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (p=0,01). Özetle bu çalışma sonucunda KAH'lı hastaların hem ebeveynleri hem de öğretmenleri tarafından bildirilen önemli ölçüde daha yüksek agresif ve problemli davranışlara sahip olduğu, ayrıca daha fazla erkek tipi oyun ve davranışa sahip oldukları gösterilmiştir. Bu çalışma bizim çalışmamıza benzer şekilde adolesan yaş grubunu içeren yaş grubunda ve ülkemizde yapılmıştır. Ülkemizde yapılmış KAH'lı kızların davranışlarını ve davranışlarını etkileyen faktörlerin araştırıldığı bu çalışmada çocuk ve adolesan yaş grupları dahil edilmiştir. Davranışlarının değerlendirildiği ölçekler aile ve öğretmenleri tarafından doldurulmuş ve ölçek puanlarına göre çocuk psikiyatrisi görüşmeleri yapılarak sorunlar saptanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada diğer kronik bir hastalığın problemli davranışlara katkısı olabileceği öngörüsü ile KAH'lı kızlar, hem tip 1 DM'li yaştaşlarıyla hem de sağlıklı grup ile karşılaştırılmıştır. KAH'lı olgularda agresif davranış diğer gruplara göre yüksek bulunmuş, aynı zamanda anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar da %57 saptanmıştır. Psikiyatrik problemler davranışları etkilediğinden bu çalışmadaki agresif davranışların mevcut psikiyatrik sorunları ile ilgili olabileceği araştırmacılar tarafından tartışılmıştır. Ayrıca bu çalışmada agresif davranışların en önemli etkileyenenin düzeltici ameliyatlar sonucu olarak yapılandırılan genital görünümden memnuniyetsizliktir. Geçmiş yıllarda daha az deneyimli cerrahi yöntemler ve sonucunda anatomik olarak iyi görünmeyen bir genital yapının adolesan yaş grubunda agresif davranışlara, anksiyeteye neden olabileceği tahmin edilebilir (94). Bu çalışmada davranışların aile ve öğretmen gözlemleri ile değerlendirilmesi, bizim çalışmamızdan metadolojik olarak diğer farkını ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda aynı araştırmacının yüzyüze uyguladığı Buss Perry Saldırganlık Ölçeği'nin, bizzat adolesanlar tarafından doldurulması araştırmamızın üstün yanlarından birisidir. İlaveten bizim çalışmamız puberte evresi 4-5 olan adolesan yaş grubuna odaklanmıştır.

Vickie Pasterski ve ark. 2007 yılında 3 ile 11 yaş arası KAH'lı 38 kız, KAH'lı 29 erkek, sağlıklı 25 kız kardeş, sağlıklı 21 erkek kardeş ve annelerinin katılımıyla "KAH'lı 3-11 Yaş Arası Kızlarda Artan Saldırganlık Ve Aktivite Seviyesi" adlı çalışmayı yapmışlardır. Bu çalışmada KAH'lı kızlar ile sağlıklı kız kardeşler, KAH'lı erkekler ile sağlıklı erkekler ve sağlıklı erkekler ile sağlıklı kız kardeşlerin saldırganlık ve aktivite düzeyleri arasındaki fark değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme amacıyla annelere Activity Level/Extraversion Questionnaire isimli ölçek uygulanmıştır. Ölçek 17 maddeden oluşmakta olup sorular davranış özelliklerini sorgulamaktadır. Kullanılan bu ölçekte saldırganlık daha çok fiziksel saldırganlık olarak ele alınmaktadır. Sorular çocuğun davranışına benzerliğine göre cevaplanan 5 puan seçeneğinden oluşmaktadır. Bu çalışma sonucunda KAH'lı kızlar sağlıklı kız kardeşlerine, sağlıklı erkekler sağlıklı kız kardeşlerine göre daha saldırgan bulunmuştur. KAH'lı erkekler ile sağlıklı erkek kardeşleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (16). Çalışmamızda kullanmış olduğumuz ölçek sadece saldırgan davranış özellikleri ile ilgili olup saldırganlığı fiziksel, düşmanlık, öfke ve sözel saldırganlık alt grupları ile daha kapsamlı olarak sorgulamaktadır. Bizim çalışmamıza katılan bireylerin yaşları adolesan yaş grubunda olup anketteki sorular kendileri tarafından cevaplanmıştır. Ayrıca KAH'lı hastalar kardeşleri ile değil benzer yaş grubundaki sağlıklı adolesanlar ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamız sadece adolesan yaş grubunun katılımıyla yapılan ilk çalışmadır. Bu nedenle adolesan döneminin özelliği olarak zaten dürtüsel davranışlar, öfke ve saldırganlık gibi davranış özellikleri artmış olduğu için KAH'lı adolesanlar ile sağlıklı adolesanların saldırganlık özellikleri arasında fark bulamamış olabiliriz.

2009 yılında Mathews ve ark. adolesan ve erişkin yaş grubunu içeren "Kişilik ve Konjenital Adrenal Hiperplazi, Doğum Öncesi Androjen Maruziyetinin Olası Etkileri" adlı çalışmayı yapmışlardır. Çalışmaya 21OH eksikliği olan klasik KAH'lı 40 kadın, 29 erkek ile bu hastaların kardeş ve 1. Derece kuzenleri olan sağlıklı 29 kadın, 30 erkek katılmış. Dört grup için yaş aralıkları; KAH'lı kadınlar 12 ile 44 yaş (ortalama 19,5±7,3), KAH'lı erkekler 12 ila 40 yaş (ortalama 20,27±8.43), sağlıklı kadın kontrol 12 ile 32 yaş (ortalama 19,26±5,95) ve sağlıklı erkek kontrol 12 ile 45 yaştır (ortalama 18,0±6,81). Fiziksel ve sözel saldırganlık düzeyi kişiler arası çatışmayı içeren varsayımsal durumlara verilen cevapları içeren Reinisch Saldırganlık Envanteri ile ölçülmüştür. Kişinin alçakgönüllü, bağımsız fikirli, agresif, otoriter, rekabetçi, inatçılık, hassas görüşlülük gibi diğer kişilik özelliklerini değerlendirmek için 16 PF Kişilik Envanteri kullanılmıştır. Bebeklere ve evcil hayvalara olan ilgiyi belirlemek için ise Melson Anketi kullanılmıştır. 16 PF Envanteri sonucunda sağlıklı kadınlar sağlıklı erkeklere ve KAH'lı kadınlara göre anlamlı şekilde daha hassas fikirli bulunmuşlardır. Melson Anketi sonucunda sağlıklı kadınların sağlıklı erkeklere ve KAH'lı kadınlara göre anlamlı olarak bebek

ve evcil hayvan ilgisi yüksek bulunmuştur. Reinisch Saldırganlık Envanteri sonucunda sağlıklı erkekler sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak fiziksel saldırganlığı fazla (p=0,014), KAH'lı kadınların sağlıklı kadınlara göre anlamlı şekilde fiziksel saldırganlığı fazla (p=0,003), KAH'lı erkekler sağlıklı erkeklere göre anlamlı şekilde fiziksel saldırganlığı az (p=0,028) bulunmuştur. Sağlıklı erkekler ile sağlıklı kadınlar, KAH'lı kadınlar ile sağlıklı kadınlar, KAH'lı erkekler ile sağlıklı erkekler arasında sözel saldırganlık arasında fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,825, p=0.726, p=0,496) (91). Bu çalışma bizim çalışmamızdan farklı olarak yetişkin yaş grubunu da kapsamaktadır. Bu nedenle yetişkin yaş grubunda kişilik özelliklerinin daha netleşmiş olması ve daha iyi ifade edilebiliyor olması nedeniyle beklenen anlamlı sonuçlar elde edilmiş olabilir. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak sözel saldırganlıkta gruplar arasında fark bulunmamıştır fakat çalışmamızdan farklı olarak fiziksel saldırganlıkta fark bulunmuştur.

Berenbaum ve ark. 1997 yılında çocuk, adolesan ve yetişkin yaş grubundan katılımcıların olduğu "Konjenital Adrenal Hiperplazili Çocuklarda ve Yetişkinlerde Saldırganlık Üzerine Erken Androjen Etkileri" isimli çalışmayı yapmışlardır. Katılımcılar yaşlarına göre 3 farklı gruba bölünerek farklı saldırganlık ölçekleri ile incelenmişler. Birinci grup yaşları 11,4 ile 31,1 yıl arasında olan 18 KAH'lı kız, 9 KAH'lı erkek, 13 sağlıklı kız ve 18 sağlıklı erkek, ikinci grup yaşları 12,7 ile 35,3 yıl arasında olan 11 KAH'lı kız,17 KAH'lı erkek, 5 sağlıklı kız ve 10 sağlıklı erkek; üçüncü grup yaşları 2,7 ile 12,6 yıl arasında olan 20 KAH'lı kız, 15 KAH'lı erkek, 10 sağlıklı kız ve 20 sağlıklı erkekten oluşmaktadır. Kontrol grupları KAH'lı hastaların kardeşleri ve kuzenlerinden oluşmaktadır. Grup 1 ve 2'ye Çok Boyutlu Kişilik Anketi, grup 2 ve 3'e Reinisch Saldırganlık Envanteri uygulanmış. Grup 3 çocuk yaş grubu olduğu için anket aileleri tarafından cevaplanmıştır. Yapılan bu anketler sonucunda grup 1 ve 2'de KAH'lı kızlar sağlıklı kız kontrollerine göre anlamlı derecede saldırgan bulunurken, grup 3'de KAH'lı kız çocukları ile sağlıklı kız akrabaları arasında saldırgan davranış özelliklerinde fark saptanmamıştır. Çalışmada grup 3'de saldırganlık düzeyinde anlamlı fark çıkmamasının nedeni olarak; çocuk yaş grubunda antenatal androjene maruziyetinde adolesan ve yetişkin yaş grubundakinden daha az saldırganlık üzerinde etkili olabileceği veya ailelerin çocuklarının saldırgan davranışlarını onaylamak konusunda isteksiz olabilecekleri düşünülmüştür (95). Bu çalışmada çocuk yaş grubunda ailelerin saldırgan davranışları az olarak gösterdikleri ve sonuçlarda bu yüzden farklılık saptanmadığı düşünülürken bizim çalışmamızda adolesanların yaşları itibari ile dürtüsel ve agresif davranışlara yatkın olmaları nedeniyle fark saptamadığımızı düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, adolesan yaş grubuna odaklandığımız çalışmamızda klasik KAH'lı tüm olguların ve kızların, benzer yaştaki akranlarına göre saldırganlık puanları ve alt grup puanları

arasında fark bulunmamış, yalnızca yaş ile birlikte sözel saldırganlık puanlarında artış olduğu saptanmıştır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1) Çalışmamız 13-20 yaş aralığında klasik KAH'lı 20 kız, 20 erkek ve benzer yaş grubunda sağlıklı adolesanlar ile yapılmış olup; yaş ortalamaları KAH'lı kız ve erkeklerde sırasıyla; 16,30±2,65 yıl, 16,60±2,41 yıl, sağlıklı kontrol grubunda kızlarda 16,00±2,17 yıl, erkeklerde 16,30±1,94 yıl bulundu.
2) KAH'lı hastaların tanı alma yaşları 0,98±1,51 yıl olup, kızlarda 0,27±0,68 yıl, erkeklerde 1,68±1,78 bulundu. KAH'lı erkeklerin 6 ay-1 yaş arası ve 1 yaşında sonra tanı alma oranları KAH'lı kızlara göre anlamlı şekilde yüksekti($p<0,01$).
3) KAH'lı olguların tanı anındaki labaratuvar parametreleri değerlendirildiğinde kız ve erkeklerin kortizol değerleri arasında fark saptandı($p=0,02$). Kız olguların kortizol değerleri erkek olgulara göre daha yüksek bulundu. Kız ve erkeklerde tanıda serum ACTH, 17OHP, testosteron, PRA, aldosteron, Na ve K değerleri arasında fark bulunmadı.
4) KAH'lı olguların başlangıç ve güncel hidrokortizon dozları arasında anlamlı fark bulunmadı fakat izlemdeki hidrokortizon dozları arasında fark saptandı. Erkek çocukların ortalama hidrokortizon doz değerleri kız çocuklara göre daha yüksekti. Bunun nedeni erkek adolesanların ilaçlarını düzenli kullanmamalarına bağlı olabileceği düşünüldü ($p_{başlangıç}=0,758$, $p_{izlem}=0,035$ $p_{güncel}=0,134$).
5) KAH'lı olguların %50'sinin metabolik kontrolü iyi, %50'sinin metabolik kontrolü kötü bulundu. Kız hastalarda iyi metabolik kontrol oranı %55 iken erkek hastalarda bu oran %45idi. Olguların %45'nin tedavi uyumu iyi, %55'inin kötüydü. Kızların %50'sinin tedavi uyumu iyi iken bu oran erkeklerde %40 idi. KAH'lı olguların tedaviye uyumu ile metabolik kontrolün iyi/kötü olma oranları arasında fark saptanmadı.
6) Kız olgularda kemik yaşı 15 olduğunda, erkek olgularda kemik yaşı 16 olduğunda final boy olarak değerlendirildiğinde final boya ulaşan hastaların boy ortalamaları 158,8±8,43 cm (135-177,5 cm), kız olguların boy ortalamaları 156,3±7,7 cm (144-163 cm), erkek olgularda ortalama boy 159,8 cm (135-177,5 cm)idi. Erkeklerde en kısa olan hastamız final boya ulaşmış olmasına rağmen 135 cm olup, hastamız 3 yaşında tanı alan, tanı anında kemik yaşı 7 idi. Hastanın izlemde metabolik kontrolü ve ilaç uyumu kötüydü. Kızlarda en kısa hastamız final boya ulaşmış olmasına rağmen 144 cm olup,2 yaşında tanı alan, tanı anında kemik yaşı 4 olup izlemde metabolik kontrolü ve ilaç uyumu iyiydi. Hastaların final boy uzunluğunu tanı yaşı ve tanı anındaki kemik yaşının etkileyen önde gelen faktörler olduğu düşünüldü.

7) Buss Perry Saldırganlık Ölçeğinde toplam puan ortalaması KAH'lı kızların 73,25, KAH'lı erkelerin 71,50, sağlıklı kızların 74,05 ve sağlıklı erkeklerin 75,25 olup toplam puanları arasında fark bulunmadı (p=0,855).
8) KAH'lı olgular ile sağlıklı adolesanların fiziksel saldırganlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,265).KAH'lı olgular ile sağlıklı adolesanların düşmanlık puanları arasında fark bulunmadı (p=0,301).KAH'lı olgular ile sağlıklı adolesanların öfke puanları arasında fark bulunmadı (p=0,713). KAH'lı olgular ile sağlıklı adolesanların sözel saldırı puanları arasında fark bulunmadı (p=0,356). Çalışmamız adolesan yaş grubunda yapılmış olup bu yaş grubunda genel olarak dürtüsel davranışlarda artış olması nedeniyle gruplar arasında fark bulamadığımızı düşünüyoruz. KAH'lı hastaların saldırganlık düzeyinin daha geniş yaş grubunda ve daha fazla olgu ile değerlendirilmesi gerekmektedir.
9) KAH'lı adolesanların yaşları ile sözel saldırganlık puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (r=0,418 p=0,007). Olguların yaşı arttıkça sözel saldırganlık puanları da artmaktadır. Bu etkinin nedeninin yaş ile birlikte kendilerini ifade etme yetilerinin artması olabileceği düşünüldü.
10) Yaş ile fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke ve toplam puanlar arasında ise korelasyon saptanmadı. KAH'lı adolesanların tanı yaşı ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05).
11) KAH'lı adolesanların serum ACTH, kortizol, 17OHP, testosteron, PRA, Na ve K değerleri ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeğinin fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı adolesanların serum aldosteron değerleri ile sözel saldırı puanları arasında negatif yönlü korelasyon saptandı (r=-0,374 p=0,027). Serum aldosteron değerleri arttıkça sözel saldırı puanları azalmaktaydı. Olguların serum aldosteron değerleri ile diğer ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05).
12) KAH'lı kız adolesanlarda yaş ile sözel saldırganlık puanları arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (r=0,454 p=0,044). Olgularda yaş arttıkça sözel saldırganlık puanları da artmaktaydı.
13) Kız olgularda yaş ile fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke ve toplam puanları arasında ise korelasyon saptanmadı. Kız olguların tanı yaşı ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05).
14) KAH'lı kız adolesanlarda serum ACTH, kortizol, testosteron değerleri ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). Olguların serum PRA, aldosteron, Na değerleri ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05).

KAH'lı kız adolesanların serum K değerleri ile fiziksel saldırganlık değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (r=0,460 p=0,041). Serum K düzeyi arttıkça olguların fiziksel saldırganlık puanları da artığı görüldü. Fakat olguların serum K değerleri ile diğer ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). Ölçek puanları ile labaratuvar parametleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı düşünüldü.

15) KAH'lı erkek adolesanların yaş ve tanı yaşı ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). KAH'lı erkek adolesanların serum ACTH, kortizol, 17OHP ve testosteron değerleri ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05). Olguların serum PRA, aldosteron, Na, K değerleri ile ölçek puanları arasında korelasyon bulunmadı (p>0,05).
16) KAH'lı adolesan kız ve erkeklerin başlangıç, izlem ve güncel hidrokortizon tedavi dozları ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanı arasında ilişki bulunmadı.
17) KAH'lı adolesan kız ve erkeklerin tedavi uyumları ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanı arasında ilişki bulunmadı.
18) KAH'lı adolesan kız ve erkeklerin metabolik kontrolleri ile Buss Perry Saldırganlık Ölçeği fiziksel saldırganlık, düşmanlık, öfke, sözel saldırganlık ve toplam ölçek puanı arasında ilişki bulunmadı.

9. KAYNAKLAR

1. Donohoue PA, Poth M, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(2):E1-E.
2. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. The Lancet. 2005;365(9477):2125-36.
3. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. American journal of human genetics. 1985;37(4):650.
4. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(9):4133-60.
5. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2007;8(4):349-63.
6. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2015;44(2):275-96.
7. ZACHMANN M, TASSINARI D, PRADER A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to llβ-hydroxylase deficiency, A study of 25 patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1983;56(2):222-9.
8. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocrine reviews. 2000;21(3):245-91.
9. Arnold AP. The organizational–activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. Hormones and behavior. 2009;55(5):570-8.
10. McCarthy M, De Vries G, Forger N. Sexual differentiation of the brain: Mode, mechanisms, and meaning. 2009.
11. Herting MM, Azad A, Kim R, Tyszka JM, Geffner ME, Kim MS. Brain differences in the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in youth with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020;105(4):1098-111.
12. Webb EA, Elliott L, Carlin D, Wilson M, Hall K, Netherton J, et al. Quantitative brain MRI in congenital adrenal hyperplasia: in vivo assessment of the cognitive and structural

impact of steroid hormones. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;103(4):1330-41.

13. Pasterski V, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and childhood sex segregation: playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia. Hormones and behavior. 2011;59(4):549-55.
14. Hines M, Kaufman FR. Androgen and the development of human sex-typical behavior: Rough-and-tumble play and sex of preferred playmates in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH). Child development. 1994;65(4):1042-53.
15. Berenbaum SA, Hines M. Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences. Psychological science. 1992;3(3):203-6.
16. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, Brook C, Brain C, Hines M. Increased aggression and activity level in 3-to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). Hormones and behavior. 2007;52(3):368-74.
17. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human-e-book: clinically oriented embryology: Elsevier Health Sciences; 2018.
18. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and Functional Biology of the Primate Fetal Adrenal Cortex [[sup.*]]. Endocrine reviews. 1997;18(3):378-404.
19. Langlois D, Li JY, Saez JM. Development and function of the human fetal adrenal cortex. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2002;15:1311-22.
20. Kempná P, Flück CE. Adrenal gland development and defects. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2008;22(1):77-93.
21. Misra U, Kalita J. Neurological Consequences of Nutritional Disorders: CRC Press; 2021.
22. Avisse C, Marcus C, Patey M, Ladam-Marcus V, Delattre J-F, Flament J-B. Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. Surgical Clinics of North America. 2000;80(1):403-15.
23. Ritchie JE, Balasubramanian S. Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. Surgery (Oxford). 2011;29(9):403-7.
24. Miller WL, Flück CE, Breault DT, Feldman BJ. The adrenal cortex and its disorders. Sperling Pediatric Endocrinology: Elsevier; 2021. p. 425-90.
25. Migeon CJ, Lanes R. Adrenal cortex: hypo-and hyperfunction. Pediatric endocrinology: CRC Press; 2006. p. 219-50.
26. Christenson LK, Strauss III JF. Steroidogenic acute regulatory protein: an update on its regulation and mechanism of action. Archives of medical research. 2001;32(6):576-86.

27. Miller WL. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2007;1771(6):663-76.
28. Miller WL. Steroid hormone synthesis in mitochondria. Molecular and cellular endocrinology. 2013;379(1-2):62-73.
29. Group JLECW. 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. 2002;87(9):4048-53.
30. Margioris AN, Tsatsanis C. ACTH action on the adrenals. 2015.
31. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. The lancet Diabetes & endocrinology. 2013;1(4):341-52.
32. Güran T, Tezel B, Gürbüz F, Eklioğlu BS, Hatipoğlu N, Kara C, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a pilot study with 38,935 infants. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2019;11(1):13.
33. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. New England Journal of Medicine. 2003;349(8):776-88.
34. Rocha RO, Billerbeck AEC, Pinto EM, Melo KF, Lin CJ, Longui CA, et al. The degree of external genitalia virilization in girls with 21-hydroxylase deficiency appears to be influenced by the CAG repeats in the androgen receptor gene. Clinical endocrinology. 2008;68(2):226-32.
35. Ogilvy-Stuart AL, Brain C. Early assessment of ambiguous genitalia. Archives of disease in childhood. 2004;89(5):401-7.
36. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocrine reviews. 2011;32(1):81-151.
37. De Vries GJ, Simerly RB. Anatomy, development, and function of sexually dimorphic neural circuits in the mammalian brain. Hormones, brain and behavior: Elsevier; 2002. p. 137-XXIX.
38. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. Endocrine. 2015;50(1):32-50.
39. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. Best practice & research clinical endocrinology & metabolism. 2009;23(2):181-92.
40. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2017;46(2):435-58.

41. Simonetti L, Bruque CD, Fernández CS, Benavides-Mori B, Delea M, Kolomenski JE, et al. CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants. Human mutation. 2018;39(1):5-22.
42. Sadeghi F, Yurur-Kutlay N, Berberoglu M, Cetinkaya E, Aycan Z, Kara C, et al. Identification of frequency and distribution of the nine most frequent mutations among patients with 21-hydroxylase deficiency in Turkey. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2008;21(8):781-8.
43. Bonfig W, Dalla Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(10):3882-8.
44. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(5):1635-9.
45. Aycan Z, Ocal G, Berberoglu M, Cetinkaya E, Adiyaman P, Evliyaoglu O. Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2006;19(3):245-52.
46. De Leo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2007;88(1):113-7.
47. de Nadai MN, Nobre F, Ferriani RA, Vieira CS. Effects of two contraceptives containing drospirenone on blood pressure in normotensive women: a randomized-controlled trial. Blood pressure monitoring. 2015;20(6):310-5.
48. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;103(4):1233-57.
49. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, et al. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(8):3679-84.

50. Claahsen-Van der Grinten H, Otten B, Stikkelbroeck M, Sweep F, Hermus A. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2009;23(2):209-20.
51. Claahsen-van Der Grinten HL, Dehzad F, Kamphuis-van Ulzen K, De Korte CL. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia. Hormone research in paediatrics. 2014;82(4):238-44.
52. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency. Endocrine. 2017;55(1):19-36.
53. DİREK G. HN. Konjenital Adrenal Hiperplazi. In: Feyza Darandeliler ZA, Cengiz Kara, Samim Özen, Erdal Eren, editor. Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet. 12021. p. 933-64.
54. Geley S, Kapelari K, Jöhrer K, Peter M, Glatzl J, Vierhapper H, et al. CYP11B1 mutations causing congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(8):2896-901.
55. Breil T, Yakovenko V, Inta I, Choukair D, Klose D, Mittnacht J, et al. Typical characteristics of children with congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency: a single-centre experience and review of the literature. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2019;32(3):259-67.
56. Peter M, editor Congenital adrenal hyperplasia: 11β-hydroxylase deficiency. Seminars in reproductive medicine; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New.
57. Bongiovanni AM. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase. The Journal of clinical investigation. 1962;41(11):2086-92.
58. Simard J, Rheaume E, Mebarki F, Sanchez R, New MI, Morel Y, et al. Molecular basis of human 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 1995;53(1-6):127-38.
59. Mermejo LM, Elias LL, Marui S, Moreira AC, Mendonca BB, de Castro M. Refining hormonal diagnosis of type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(3):1287-93.
60. Al Alawi AM, Nordenström A, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 3β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. Endocrine. 2019;63(3):407-21.
61. Pang S, Lerner AJ, Stoner E, Levıne LS, Oberfield SE, Engel I, et al. Late-onset adrenal steroid 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal

and postpubertal women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1985;60(3):428-39.

62. Premawardhana L, Hughes I, Read G, Scanlon M. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. Clinical endocrinology. 1997;46(3):327-32.
63. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2001;30(1):137-54.
64. Meyer-Bahlburg HF. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2001;30(1):155-71.
65. Savaş-Erdeve Ş, Aycan Z, Çetinkaya S, Öztürk AP, Baş F, Poyrazoğlu Ş, et al. Clinical Characteristics of 46, XX Males with Congenital Adrenal Hyperplasia. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2021;13(2):180.
66. Anderson CA, Bushman BJ. Human aggression. Annual review of psychology. 2002;53(1):27-51.
67. Organization WH. Third milestones of a global campaign for violence prevention report, 2007: Scaling up. 2007.
68. Gözü Pirinççioğlu A. Ergenlerin ve Ailelerinin Şiddete Yönelik İnanç ve Tutumlarinin Ergenlerin Şiddet Davranışlarına Etkileri. 2021.
69. Yalçın Ö, Erdoğan A. Şiddet ve Agresyonun Nörobiyolojik, Psikososyal ve Çevresel Nedenleri. Current Approaches in Psychiatry/Psikiyatride Guncel Yaklasimlar. 2013;5(4).
70. Cupaioli FA, Zucca FA, Caporale C, Lesch K-P, Passamonti L, Zecca L. The neurobiology of human aggressive behavior: neuroimaging, genetic, and neurochemical aspects. Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. 2021;106:110059.
71. Zill P, Büttner A, Eisenmenger W, Möller H-J, Ackenheil M, Bondy B. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study. Journal of psychiatric research. 2007;41(1-2):168-73.
72. Raine A, Buchsbaum M, LaCasse L. Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. Biological psychiatry. 1997;42(6):495-508.
73. Brower MC, Price B. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2001;71(6):720-6.
74. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. Nature neuroscience. 2005;8(11):1458-63.

75. Vandekerckhove M, Plessers M, Van Mieghem A, Beeckmans K, Van Acker F, Maex R, et al. Impaired facial emotion recognition in patients with ventromedial prefrontal hypoperfusion. Neuropsychology. 2014;28(4):605.
76. Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. Science. 2009;324(5927):646-8.
77. Yang Y, Raine A, Lencz T, Bihrle S, LaCasse L, Colletti P. Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. Biological psychiatry. 2005;57(10):1103-8.
78. Volkow ND, Tancredib LR, Grant C, Gillespie H, Valentine A, Mullani N, et al. Brain glucose metabolism in violent psychiatric patients: a preliminary study. Psychiatry Research: Neuroimaging. 1995;61(4):243-53.
79. Howner K, Eskildsen SF, Fischer H, Dierks T, Wahlund L-O, Jonsson T, et al. Thinner cortex in the frontal lobes in mentally disordered offenders. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2012;203(2-3):126-31.
80. Kumari V, Uddin S, Premkumar P, Young S, Gudjonsson GH, Raghuvanshi S, et al. Lower anterior cingulate volume in seriously violent men with antisocial personality disorder or schizophrenia and a history of childhood abuse. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2014;48(2):153-61.
81. Gupta R, Koscik TR, Bechara A, Tranel D. The amygdala and decision-making. Neuropsychologia. 2011;49(4):760-6.
82. Matthies S, Rüsch N, Weber M, Lieb K, Philipsen A, Tuescher O, et al. Small amygdala–high aggression? The role of the amygdala in modulating aggression in healthy subjects. The World Journal of Biological Psychiatry. 2012;13(1):75-81.
83. Farah T, Ling S, Raine A, Yang Y, Schug R. Alexithymia and reactive aggression: The role of the amygdala. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2018;281:85-91.
84. Schiffer B, Müller BW, Scherbaum N, Hodgins S, Forsting M, Wiltfang J, et al. Disentangling structural brain alterations associated with violent behavior from those associated with substance use disorders. Archives of general psychiatry. 2011;68(10):1039-49.
85. Birger M, Swartz M, Cohen D, Alesh Ya, Grishpan C, Kotelr M. Aggression: the testosterone-serotonin link. IMAJ-RAMAT GAN-. 2003;5(9):653-8.
86. Caramaschi D, de Boer SF, Koolhaas JM. Differential role of the 5-HT1A receptor in aggressive and non-aggressive mice: an across-strain comparison. Physiology & behavior. 2007;90(4):590-601.

87. Dougherty DD, Bonab AA, Ottowitz WE, Livni E, Alpert NM, Rauch SL, et al. Decreased striatal D1 binding as measured using PET and [11C] SCH 23,390 in patients with major depression with anger attacks. Depression and anxiety. 2006;23(3):175-7.
88. Hines M. Prenatal endocrine influences on sexual orientation and on sexually differentiated childhood behavior. Frontiers in Neuroendocrinology. 2011;32(2):170-82.
89. van Wingen G, Mattern C, Verkes RJ, Buitelaar J, Fernández G. Testosterone reduces amygdala–orbitofrontal cortex coupling. Psychoneuroendocrinology. 2010;35(1):105-13.
90. Mazzone L, Mueller SC, Maheu F, VanRyzin C, Merke DP, Ernst M. Emotional memory in early steroid abnormalities: an FMRI study of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. Developmental Neuropsychology. 2011;36(4):473-92.
91. Mathews GA, Fane BA, Conway GS, Brook CG, Hines M. Personality and congenital adrenal hyperplasia: possible effects of prenatal androgen exposure. Hormones and behavior. 2009;55(2):285-91.
92. Madran PHAD. The reliability and validity of the Buss-Perry Aggression Questionnaire (BAQ)-Turkish version. Turk Psikiyatri Dergisi. 2013;24(2):124.
93. Pasterski VL, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. Child development. 2005;76(1):264-78.
94. Oner O, Aycan Z, Tiryaki T, Soy D, Cetinkaya E, Kibar E. Variables related to behavioral and emotional problems and gender typed behaviors in female patients with congenital adrenal hyperplasia. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2009;22(2):143-52.
95. Berenbaum SA, Resnick SM. Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology. 1997;22(7):505-15.

10. EKLER

Ek-1: Hasta Takip Formu

Adı Soyadı:

Dosya No:

Tel/Adres

Yaşı:

Tanı: a) 21OH b) 11βOH

Genetik mutasyonu:

Tanı Anında;

Yaşı:

Şikayeti:

Antropometrik bulgular;

Boy: Boy SD: VKİSD:

Kemik yaşı:

Prader evrelemesi:

Hormon düzeyleri: (birimler mutlaka yazılacak)

ACTH: Kortizol: 17OHP: 11-DOC:

Testosteron: PRA: Aldosteron: Na: K:

Başlanan tedavi: Hidrokortizon: (mg/m2/gün):

Diğer bulgular(varsa yazılacak: istem hast vs.)

İzlemde;

İzlem süresi:

İzlemde ortalama hidrokortizon dozu: mg/m2/gün:

Güncel tedavisi: a)Hidrokortizon mg/m2/gün b) Dekort: mg/gün c) diğer: mg/gün

Tedavi uyumu: a) İyi B) Kötü

Metabolik kontrol: a)İyi B) Kötü

Geçirilen operasyon: Varsa yazılacak

İzlemde psikolojik problem: a) var (açıklanacak) b) yok

Diğer: (Kombine puberte prekoz gibi başka bir klinik eklenmişse yazılacak)

Son Kontrol;

Yaş:

KY:

Boy: Boy SD:

Va: VKISD:

Tedavi dozu: mg/m2/ gün

Tedavi uyumu: a) iyi B) Kötü

Yakınması: (Hastanın izlemde veya o anda bedensel, ruhsal herhangibir şikayeti var mı sorgulanacak)

TA:

Pubertal evre: (Kızlarda mentrüasyon ve düzeni mutlaka kaydedilecek)

Genital muayene:

Fizik muayenede patolojik bulgu:

Geçirdiği operasyon:

Operasyon memnuniyeti:

Ek-2: Buss Perry Saldırganlık Ölçeği

Aşağıdaki her bir maddeyi okuyarak, bu madde sizin için her zaman doğru ise ‘’**Tamamen Katılıyorum’’**, genelde doğru ise **‘’Katılıyorum’’**,emin değilseniz **‘’Kararsızım’’**,genelde doğru değilse **‘’Katılmıyorum’’**, hiçbir zaman doğru değilse **‘’Kesinlikle Katılmıyorum’’** şeklinde işaretleme yapmanız rica olunur.	**Kesinlikle Katılmıyorum**	**Katılmıyorum**	**Karasızım**	**Katılıyorum**	**Tamamen Katılıyorum**
1.Bazı arkadaşlarım benim öfkeli biri olduğumu söylerler					
2.Gerekirse hakkımı korumak için şiddete başvurabilirim					
3.Birisi bana fazlasıyla iyi davrandığında ‘’acaba benden ne istiyor’’ diye düşünürüm					
4.Arkadaşlarımın görüşlerine katılmadığım zaman bunu onlara açıkça söylerim					
5.Öfkeden deliye döndüğümde birşeyler kırıp dökerim					
6.İnsanlar benim görüşlerime katılmadıklarında onlarla tartışmaktan kendimi alıkoyamam					
7.Zaman zaman bazı olaylara/kişilere yönelik kızgınlığım uzun süre bitmek bilmez					
8.Bazen başkalarına vurma dürtümü kontrol edemiyorum					
9.Sakin yapılı biriyimdir					
10. Tanımadığım insanlar bana fazla yakın davrandıklarında onlara şüpheyle yaklaşırım					
11. Daha önce, tanıdığım insanları tehdit ettiğim oldu					
12.Çok çabuk parlar ve hemen sakinleşirim					
13. Birisi bana sataşırsa kolalıkla onu itip tartaklayabilirim					
14.İnsanlar sinirimi bozduklarında kolaylıkla onlar hakkında ne düşündüğümü söyleyebilirim					
15. Zaman zaman kıskançlık beni yiyip bitirir					

16. Bir insana vurmanın mantıklı bir gerekçesi olamayacağını düşünüyorum					
17. Bazen hayatın bana adaletsiz davrandığını düşünüyorum					
18.Öfkemi kontrol etmekte zorluk çekerim					
19. Yapmak istediğim bir şey engellendiğinde kızgınlığımı açıkça ortaya koyarım					
20. Zaman zaman insanların arkamdan güldüğü duygusuna kapılırım					
21.İnsanlara sıkça görüş ayrılığını düşünürüm					
22. Birisi bana vurursa ben de karşılık veririm					
23. Bazen kendimi patlamaya hazır bir bomba gibi hissediyorum					
24. Diğer insanların her zaman çok iyi fırsatlar yakaladıklarını düşünüyorum					
25. Birisi beni iterse onunla kavgaya tutuşurum					
26. Arkadaşlarımın arkamdan konuştuklarını biliyorum					
27. Arkadaşlarım münakaşa/tartışmayı seven biri olduğumu söylerler					
28. Bazen olmadık şeylere ortada mantıklı bir neden yokken aniden sinirlenir, tepki veririm					
29.Çoğu insana kıyasla daha sık kavgaya karıştığımı söyleyebilirim					