

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ ÇOCUKLARDA
OSTEOPROTEGERİN VE SKLEROSTİNİN KEMİK
METABOLİZMASINDAKİ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra BAKİ ERKUL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gülay KARAGÜZEL

TRABZON/2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca hem mesleki hem de insani anlamda yoluma ışık tutan, bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren, titiz ve sabırlı çalışmalarını örnek aldığım başta tez danışmanım Prof. Dr. Gülay KARAGÜZEL olmak üzere uzmanlık eğitiminin tamamında birlikte çalışma şansı bulduğum, mesleki bilgi ve tecrübelerime büyük katkıları olan ana bilim dalımızın kıymetli öğretim üyelerine, saygıdeğer hocalarıma akademik ve manevi destekleri için saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire, personel, sekreter ve tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Bu yola beraber başladığımız ancak trafik kazası sonucu kaybettiğimiz canım arkadaşım rahmetli Dr. Semanur Ayaydın'ı özlemle anıyorum. Kişiliği ve hekimliği ile her zaman örnek olan arkadaşım bundan sonraki ömrüm boyunca da aklımda ve kalbimde olacaktır.

Son olarak hayatımın her anında yanımda olan, kızları olmaktan gurur duyduğum canım annem, babama ve varlıkları ile bana güç veren ve zorlu asistanlık hayatımda desteklerini esirgemeyen Güner anneme, bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalandığım babam Dr. Salih Erkul'a, yol arkadaşım sevgili eşim Oğuz'a, kızlarım Öykü ve Doğa'ya sonsuz teşekkür ediyorum. Bana destek olan, bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan canım aileme ve arkadaşlıktan öte bana kardeş olan can dostlarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince 1002 Hızlı Destek Programı 221S143 numaralı projemiz kapsamında destek sağlayan TÜBİTAK Araştırma Destek Programları Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Dr. Esra BAKİ ERKUL

ÖZET

AMAÇ: Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Farabi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda takip, tetkik ve tedavi edilen Konjenital Adrenal Hiperplazi'li (KAH) çocukların kemik metabolizmasını değerlendirmek, osteoprotegerin (OPG) ve sklerostinin kemik metabolizmasındaki rolünü saptamak, kemik mineral dansitesi ile glukokortikoid (GK) dozu ve süresi arasındaki ilişkiyi belirlemek, GK kullanımının bu hastalarda OPG ve sklerostin düzeylerine etkisini değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde izlemde olan KAH tanılı 5-18 yaş arası ve en az altı ay GK kullanan 31 çocuk hasta grubuna katılmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna cinsiyet ve yaş eşleşmeli 31 çocuk alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundan serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25-hidroksi vitamin D (25OHD), OPG, sklerostin ölçümü için kan alınmıştır. Ek olarak hasta grubundan ayrıca 17-hidroksi progesteron (17OHP) düzeyi çalışılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun boy yaşına göre lomber 1-4 (L1-4) kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve L1-4 KMY Z-skoru ölçümü Dual-X Ray Absorpsiyometri (DXA) ile yapılmıştır.

BULGULAR: Konjenital adrenal hiperplazi tanılı 31 hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubu ile çalışma yapıldı. Hastaların 12'sinde (%39) akraba evliliği vardı. Hasta grubunun 25'i (%81) 21-hidroksilaz enzim eksikliği (21OHE), 6'sı (%19) 11-β hidroksilaz enzim eksikliği (11βOHE) idi. Hastaların 19'u kız (%61), 12'si erkek (%39) idi. Hasta grubunun tanı alma yaşları 1.35 ± 2.76 yıl (0-9.6) idi. Tanı anında 30 (%97) hasta prepubertal, 1 (%3) hasta pubertal dönemdeydi. Hasta grubu ile kontrol grubu doğum ağırlıkları ve doğum boyları arasında anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmaya alındıkları anda, hasta grubunun yaşı 11.58 ± 3.71 yıl, kontrol grubunun ise 11.47 ± 3.45 yıl idi. Hasta grubunun serum 25OHD ve OPG düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Hasta grubunun serum sklerostin düzeyleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte anlamlı değildi ($p > 0.05$). Fakat pubertal dönemde olan hastalarda serum sklerostin düzeyleri, pubertal kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Prepubertal kontrol grubunun

sklerostin düzeyi pubertal kontrol grubundan anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Fakat prepubertal kontrol grubunun sklerostin düzeyi pubertal kontrol grubundan anlamlı yüksek saptandı, L1-4 KMY ise anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$).

Hastaların GK dozu $15.18\pm4.25\text{mg/m}^2/\text{gün}$ (8.8-26.5) idi. Kız ve erkek hastaların GK dozları arasında anlamlı farklılık yoktu. GK kullanım süresi arttıkça, serum P ve ALP düzeylerinde azalma, L1-4 KMY’de ise artış izlendi.

Kontrol grubundaki prepubertal kızlarda pubertallere göre 25OHD düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca serum 25OHD düzeyleri; 11 (%35) hastanın $<15\mu\text{g/l}$ iken, kontrol grubunda 20 (%64) çocuğun $<15\mu\text{g/l}$ idi. Hasta ve kontrol grubunun serum OPG düzeyleri; serum 25OHD düzeyi $<15\mu\text{g/l}$ olan, $15\text{-}20\mu\text{g/l}$ arasında olan ve $>20\mu\text{g/l}$ olan üç farklı alt grupta da, hastaların OPG düzeyleri kontrollerden daha yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca pubertal hasta grubunun; serum 25OHD, OPG düzeyleri, pubertal kontrollerden daha yüksekti ($p<0.05$). Pubertal duruma göre değerlendirildiğinde, prepubertal hastaların serum OPG düzeyleri prepubertal kontrollerden, pubertal hastaların serum OPG düzeyleri ise pubertal kontrollerden yüksek ($p<0.05$) iken, serum sklerostin düzeyleri sadece pubertal hastalarda pubertal kontrollere göre daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde; serum OPG düzeyleri hasta kızlarda kontrol kızlara göre ve hasta erkeklerde kontrol erkeklere göre daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Bununla birlikte, her iki grup içinde de kız ve erkekler kıyaslandığında serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0.05$).

Hasta grubunun serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Hasta grubu serum OPG veya sklerostin düzeyleri ile serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, L1-4 KMY ve L1-4 KMY Z-skoru, GK kullanım süresi, GK dozu, yaş arasında korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunun serum ALP ile OPG düzeyleri arasında negatif korelasyon, serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

SONUÇ: Çalışmamız, KAH’lı hastalarda kemik metabolizmasında sklerostinin rolünü araştıran ilk çalışma olduğu gibi, KAH’lı hastalarda serum sklerostin ile

osteoprotegerinin diğerk kemik metabolizması parametreleri ile birlikte değerkendirildiğı ilk çalışmadır. Hasta grubumuzda kontrol grubuna göre yüksek OPG düzeyleri, hem kronik hastalık hem de GK kullanımına sekonder olarak kemik rezorbsiyonunda artış eğilimine karşı bir kompensasyon mekanizmasının sonucu olarak düşünölmüştür. Kontrol grubumuzda, pubertal dönemde yaşın ilerlemesi ile uyumlu olarak, literatürde de belirtildiğı gibi sklerostin düzeylerinde düşme görölmüştür. Hasta grubunda ise serum sklerostin düzeylerinde puberte ile birlikte beklenen düşüş gözlenmemiştir ve pubertal hastaların serum sklerostin düzeyleri pubertal kontrollerden daha yüksek saptanmıştır. Bu da, dolaylı olarak KAH'lı hastalarda kemik yıkımına yatkınlığın bir göstergesi olarak değerkendirilmiştir. Ayrıca, hasta grubunda serum sklerostin ve OPG düzeylerinin birlikte artışı, KAH'ta özellikle pubertal dönemde artmış kemik döngüsünün bir yansıması olarak düşünölmüştür.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda konjenital adrenal hiperplazi, kemik metabolizması, sklerostin, osteoprotegerin, sekonder osteopeni-osteoporoz

ABSTRACT

Introduction and aim: The aim of this study was to evaluate the bone metabolism of children with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) who were followed up, examined and treated in Karadeniz Technical University (KTU) Farabi Hospital, Department of Pediatric Endocrinology, to determine the role of osteoprotegerin (OPG) and sclerostin in bone metabolism, to determine the bone mineral density and glucocorticoid (GC) dose and The aim of this study is to determine the relationship between GC duration and to evaluate the effect of GC use on OPG and sclerostin levels in these patients.

Material and method: Thirty one pediatric patients between the ages of 5-18, who were diagnosed with CAH and who were using GC for at least six months, who were being followed up in the KTU Faculty of Medicine Farabi Hospital Pediatric Endocrinology outpatient clinic, participated in the group. Thirty one sex- and age-matched children were included in the healthy control group. Blood was taken from the patient and control groups for the measurement of serum calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), parathormone (PTH), 25-hydroxy vitamin D (25OHD), OPG, and sclerostin. In addition, 17-hydroxy progesterone (17OHP) levels were also studied in the patient group. Lumbar 1-4 (L1-4) bone mineral density (BMD) and L1-4 BMD Z-score were measured by Dual-X Ray Absorptiometry (DXA) according to the height age of the patient and control groups.

Results: The study was conducted with 31 patients with CAH and 31 healthy controls. There was consanguineous marriage in 12 (39%) patients. Of the patient group, 25 (81%) had 21-hydroxylase enzyme deficiency (21OHD), and 6 (19%) had 11- β hydroxylase enzyme deficiency (11 β OHD). Of the patients, 19 (61%) were female and 12 (39%) were male. The age at diagnosis of the patient group was 1.35 ± 2.76 years (0-9.6). At the time of diagnosis, 30 (97%) patients were in the prepubertal period and 1 (3%) patient was in the pubertal period. There was no significant difference between the birth weights and birth heights of the patient group and the control group. At the time of enrollment, the age of the patient group was 11.58 ± 3.71 years, and the control group was 11.47 ± 3.45 years. Serum 25OHD and OPG levels of the patient group were significantly higher than the

control group. Although serum sclerostin levels of the patient group were higher than the control group, it was not significant ($p>0.05$). However, serum sclerostin levels in patients in pubertal period were significantly higher than pubertal control group ($p<0.05$). The sclerostin level of the prepubertal control group was significantly higher than the pubertal control group ($p<0.05$). However, the sclerostin level of the prepubertal control group was found to be significantly higher than the pubertal control group, while L1-4 BMD was found to be significantly lower ($p<0.05$).

Glucocorticoid dose of the patients was $15.18\pm4.25\text{mg/m}^2/\text{day}$ (8.8-26.5). There was no significant difference between GC doses of female and male patients. As the duration of GC use increased, serum P and ALP levels decreased and L1-4 BMD increased.

25-hydroxy vitamin D levels were significantly higher in prepubertal girls in the control group compared to pubertal girls ($p<0.05$). In addition, serum 25OHD levels; While it was $<15\mu\text{g/l}$ in 11 (35%) patients, it was $<15\mu\text{g/l}$ in 20 (64%) children in the control group. Serum OPG levels of the patient and control groups; OPG levels of patients were higher than controls in three different subgroups with serum 25OHD $<15\mu\text{g/l}$, between $15\text{-}20\mu\text{g/l}$ and $>20\mu\text{g/l}$ ($p<0.05$). In addition, the pubertal patient group; serum 25OHD, OPG levels were higher than pubertal controls ($p<0.05$). When evaluated according to pubertal status, serum OPG levels of prepubertal patients were higher than prepubertal controls and serum OPG levels of pubertal patients were higher than pubertal controls ($p<0.05$), while serum sclerostin levels were found to be higher only in pubertal patients compared to pubertal controls ($p<0.05$). When evaluated according to gender; serum OPG levels were higher in girl patients than in control girls and in boy patients compared to control boys ($p<0.05$). However, no significant difference was found between serum OPG and sclerostin levels when boys and girls were compared in both groups ($p<0.05$).

A positive correlation was found between serum OPG and sclerostin levels in the patient group. There was no correlation between serum OPG or sclerostin levels in the patient group and serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, L1-4 BMD and L1-4 BMD Z-score, duration of use of GC, GC dose and age. There was a negative correlation between serum

ALP and OPG levels in the control group, and a negative correlation between serum OPG and sclerostin levels.

Conclusion: Our study is the first to investigate the role of sclerostin in bone metabolism in patients with CAH, as well as the first to evaluate serum sclerostin and osteoprotegerin together with other bone metabolism parameters in patients with CAH. Higher OPG levels in our patient group compared to the control group were thought to be the result of a compensation mechanism against the tendency to increase in bone resorption secondary to both chronic disease and GC use. In our control group, sclerostin levels decreased in the pubertal period, as stated in the literature, in line with advancing age. In the patient group, the expected decrease in serum sclerostin levels with puberty was not observed and serum sclerostin levels of pubertal patients were found to be higher than pubertal controls. This was also indirectly evaluated as an indicator of susceptibility to bone destruction in patients with CAH. In addition, the concomitant increase in serum sclerostin and OPG levels in the patient group was thought to be a reflection of increased bone turnover in CAH, especially in the pubertal period.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia in children, bone metabolism, sclerostin, osteoprotegerin, secondary osteopenia-osteoporosis

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ADRENAL BEZ	3
2.1.1. Gelişimi ve Anatomisi	3
2.1.2. Adrenal Korteks	4
2.1.3. Adrenal korteks hormonları ve sentez basamakları	4
2.1.4. Adrenal korteks fonksiyonlarının kontrolü	6
2.2. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ	6
2.2.1. Tanım, etyoloji, epidemiyoloji	6
2.2.2. Patofizyoloji	7
2.2.3. Eksik olan enzim tipine göre konjenital adrenal hiperplazi tipleri	8
2.2.4. Tanı	13
2.2.5. Tedavi	14
2.2.6. Konjenital adrenal hiperplazi hastalarında izlem	15
2.2.7. Hastalığın ve glukokortikoid tedavisinin komplikasyonları	16
2.2.8. Glukokortikoid tedavisinin kemik metabolizmasına etkileri	17
2.5 OSTEOPOROZ	22
2.5.1. Çocuklarda osteoporoz tanısı	22
2.5.2 Patofizyoloji	23
2.5.3. Osteoporoz sınıflandırılması	23

2.5.4. Osteoporozda Klinik Semptom ve Bulgular.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışmaya kabul edilme ölçütleri.....	25
3.2. Çalışmaya kabul edilmeme ölçütleri.....	26
3.3. Antropometrik veriler.....	26
3.4. Hasta grubu ve kontrol grubundan kan örneklerinin alınması ve analizlerinin gerçekleştirilmesi.....	26
3.5. Dual X-Ray Absorbsiyometri çekimi.....	33
3.6. Sonuçların analizi ve değerlendirilmesi.....	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Etiyolojik dağılım.....	35
4.2. Laboratuvar bulguları ve Dual X-Ray Absorbsiyometri verileri.....	37
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKLAR.....	77

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
Ca	: Kalsiyum
CRH	: Kortikotropin uyarıcı hormon
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DKK-1	: Dickkopf-1
DOC	: Deoksikortikosteron
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual X-Ray Absorbsiyometri
ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
GK	: Glukokortikoid
HK	: Hidrokortizon
ISCD	: Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LRP	: Low density lipoprotein receptor related protein
L1-4	: Lomber 1-4
M-CSF	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MK	: Mineralokortikoid
NLO	: Nötrofil/Lenfosit oranı
OB	: Osteoblast

Ort±SD	: Ortalama±Standart Sapma
OK	: Osteoklast
OPG	: Osteoprotegerin
P	: Fosfor
PE	: Pubertal evre
POMC	: Proopiomelanokortin
POR	: P450 oksidoredüktaz
PTH	: Parathormon
P1CP	: Tip 1 prokollajen propeptid C-terminali
P1NP	: Tip-1 prokollajen propeptid N-terminali
RANK	: Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand
SCC	: Kolesterol yan zincir parçalayıcı enzim
SOST	: sklerostin eksprese eden gen
StAR	: Steroid akut regülatör protein
TGF- β	: Transforming growth faktor- β
TNX	: Tenascin-X
VKİ	: Vücut kitle indeksi
11 β OH	: 11 β -hidroksilaz
11 β OHE	: 11 β -hidroksilaz enzim eksikliği
17OHP	: 17-hidroksi progesteron
17 α OH	: 17 α -hidroksilaz
21OH	: 21-hidroksilaz
21OHE	: 21-hidroksilaz enzim eksikliği
3 β OHD	: 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1: Adrenal korteks hormonlarının sentez basamakları.....	5
Şekil 2: Kuşkulu genital yapının tanımlanmasında Prader evrelemesi.....	10
Şekil 3: RANKL/OPG biyomoleküler kompleksinin etkileşimi.....	19
Şekil 4: WNT/ β -katenin yolağında sklerotinin rolü.....	20
Şekil 5: OPG ölçümlerinde kullanılan standart grafiği.....	29
Şekil 6: Sklerostin ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	30
Şekil 7: Çalışmaya alınan hastaların tanısal dağılımı.....	35
Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunda sklerostinin yaş ile ilişkisi.....	56
Şekil 9: Hasta ve kontrol grubunda osteoprotegerinin yaş ile ilişkisi.....	56

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Normal serum fosfor aralıkları.....	31
Tablo 2: Serum ALP ve PTH normal aralıkları.....	31
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri.....	36
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun çalışmaya alındığı andaki antropometrik verileri...	37
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun serum biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.....	38
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun, 25OHD sınıflama 1'e göre, biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.....	40
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun, 25OHD sınıflama 2'ye göre, biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.....	41
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun pubertal duruma göre biyokimyasal ve hormonal değerleri ile L1-4 DXA verileri.....	42
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre biyokimyasal, hormonal değerleri ile L1-4 DXA verileri.....	43
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun grup içi cinsiyete göre biyokimyasal, hormonal ve DXA verileri ile GK dozları.....	44
Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun pubertal duruma göre grup içinde biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verilerinin kıyaslanması.....	45
Tablo 12: Hasta ve kontrol grubundaki kızların biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.....	47
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin grup içinde pubertal duruma göre biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.....	48

Tablo 14: Hasta grubu glukokortikoid kullanım süresine sınıflandırıldığında, alt grupların kendi aralarında ve kontrol grubu ile serum biyokimyasal, hormonal ve DXA verilerinin kıyaslanması.....	49
Tablo 15: Glukokortikoid dozuna göre gruplandırılan hastaların biyokimyasal ve hormonal ve DXA verileri.....	50
Tablo 16: Üç yıllık kümülatif glukokortikoid dozunun cinsiyete ve puberteye göre kıyaslanması.....	51
Tablo 17: Serum 17OHP düzeyine göre gruplandırılan hastaların, gruplar arası ve kontrol grubu ile serum biyokimyasal ve hormonal ve DXA verilerin.....	52
Tablo 18: Hasta grubunun biyokimyasal ve hormonal ve DXA verileri ve persentilleri.....	55
Tablo 19: Kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal ve DXA verileri ve persentilleri.....	56
Tablo 20: Prepubertal kontrol grubunun serum OPG ve sklerostin düzeyleri ve persentilleri.....	58
Tablo 21: Pubertal kontrol grubunun serum OPG ve sklerostin düzeyleri ve persentilleri.....	58
Tablo 22: Hasta grubunun serum biyokimyasal, hormonal ve DXA verilerinin korelasyon analizi.....	59
Tablo 23: Kontrol grubunun serum biyokimyasal, hormonal ve DXA verilerinin korelasyon analizi.....	60

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste kolesterolden glukokortikoid (GK), mineralokortikoid (MK) ve seks steroidleri sentezleyen enzimlerden birinin genetik mutasyonundan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Yetersiz MK sentezi ile ciddi tuz kaybına, neonatal morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde daha yüksek prevalansa sahiptir.

Konjenital adrenal hiperplazide, çoklu hormonal değişiklikler meydana gelir ve GK, MK ve seks steroid üretimindeki farklılıklar, bir dizi klinik ve biyokimyasal fenotip ile kendini gösterir. KAH'ın hem şiddetli (klasik) hem de hafif (klasik olmayan) formları tanımlanmıştır. KAH olgularının %90'ından fazlası 21-hidroksilaz eksikliğinden (21OHE) kaynaklanır. Her bir enzim eksikliği steroidogenezin farklı noktalarında blokaj yaparak etkilenen olgularda enzim eksikliğinin türüne göre klinik ve laboratuvar bulgulara yol açarlar.

Konjenital adrenal hiperplazi tedavisinde eksik olan GK replasmanı ve aşırı androjen üretimini baskılamak esastır. Bu nedenle ömür boyu GK kullanılmalıdır. Uzun süreli GK kullanımının en önemli yan etkilerinden biri kemik metabolizması üzerine olan etkileridir. Literatürde KAH'lı çocuklar ile yapılan çalışmalarda kemik metabolizması ile ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur. Hastaların kemik mineral yoğunluğunu (KMY) değerlendiren çalışmalarda düşük/normal/yüksek KMY saptanan çalışmalar vardır.

Kemik döngüsünde rol oynayan temel yollar; RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B)/RANKL (RANK Ligand) diğeri ise Wnt/ β -katenin sistemleridir. Osteoprotegerin (OPG), osteoblastlar (OB) tarafından salgılanan bir protein olup RANKL'a bağlanmak için RANK ile yarışır, böylece matür osteoklastların oluşumunu engelleyerek osteoklastojenik aktiviteyi inhibe eder. OPG/RANKL oranı kemik kütlesini belirleyen esas faktörlerden birisidir. GK'lerin RANKL ekspresyonunu artırdığı, OPG ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir.

Kemik döngüsünde rol alan diğer önemli yolak Wnt/ β -katenin yolağıdır. Kemik kütlesini artırmaya yönelik çalışan Wnt sinyali çeşitli mekanizmalar yoluyla kemik kütlesini artırır. Sklerostin ve Dickkopf-1 (DKK-1), kemik kütlesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan Wnt sinyal inhibitörleridir. Sklerostin, OB'ler üzerindeki reseptörlerine bağlanarak sinyal kaskadını bloke eder ve kemik yapımını engeller, OB'lerin olgunlaşmasını inhibe edip apoptoza neden olarak kemik oluşumunu azaltır.

Sekonder osteoporoz gelişimi açısından riskli olan KAH'lı çocuklarda, osteoporoz patogenezinin katkısı açısından OPG ve sklerostin düzeyleri hastalığın hormonal kontrol durumu ve kemik metabolizma belirteçleri ile ilişkili olabilir. Çalışmamızın amacı; KAH'lı hastaların kemik metabolizmasını değerlendirmek, OPG ve sklerostinin; kemik metabolizmasındaki rolünü saptamak, KMY ile ilişkisini, GK dozu ve süresi ile arasındaki ilişkisini belirlemek, ayrıca GK kullanımının bu hastalarda OPG ve sklerostin düzeylerine etkisini kontrol grubu ile kıyaslayarak değerlendirmektir. KAH hastalarında daha önce sklerostin düzeylerini inceleyen çalışma olmadığından çalışmamız, KAH'lı çocuklarda sklerostin, OPG ve diğer kemik metabolizması belirteçlerini birlikte değerlendiren ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ADRENAL BEZ

2.1.1. Gelişimi ve Anatomisi

Adrenal bezler, karında retroperitoneal alanda, her iki böbreğin üst kısmındaki perinefrik yağ doku içerisinde konumlanan, piramidal şekilli bezlerdir. İki ayrı kısımdan meydana gelir: Dış kısımda adrenal korteks, iç kısımda adrenal medulla bulunur ve kapsül ile çevrilidir. Her iki kısmın embriyonel kökeni farklıdır (1).

Adrenal korteks fetal hayatın 4. haftasında ara mezodermin kalınlaşması ile gelişmeye başlar. Bu dokuya adrenogenital primordium denir. Bu dokudan gonadlardaki steroidojenik hücreler ve adrenal bez gelişir. Fetal hayatın 5. haftasında gonadlar bu bölgeden ayrılıp testis veya overe farklılaşmak üzere kaudal yöne göç ederken, primitif adrenal bez retroperitoneal bölgeye göç eder ve böbrek üst pole yerleşir (2). Fetal hayatın 6.-8. haftalarında adrenal bez hızla gelişir. Korteksin iç tabakasındaki hücreler fetal tabakayı oluşturmak için farklılaşırken, dış kısımda yer alan hücreler de erişkin tabakayı (kalıcı korteks) oluşturmak için farklılaşır (2).

Doğumda adrenal korteksin yaklaşık %80'ini fetal tabaka, %20'sini ise erişkin tabaka oluşturur ve bu dönemde adrenal bezler toplam 7-9 gram ağırlığındadır. Doğum sonrası fetal tabaka %50 oranında küçülmekte ve zona retikularis tabakasına farklılaşmakta iken adrenal medulla boyutlarında belirgin bir artış görülür. Bir yaşına kadar adrenal bezin büyümesi hızla devam ederken, bir yaşından sonra 7-8 yaşına kadar büyüme yavaşlamakta, sonrasında yine hızlanmakta ve adrenal bezler pubertenin sonunda erişkin şekline ve ağırlığına ulaşmaktadır. Zone glomerüloza ve zona fasikülata 3 yaş civarında tamamen olgunlaşmıştır. Zona retikularis ise pubertede erişkin halini alır (1). Aort, inferior frenik, renal, interkostal, nadiren de sol ovarian veya sol internal spermatik arterlerden kanlanır. Venöz dolaşımı sağda vena cava inferiora, solda renal vene dökülmektedir (3).

Adrenal bezin diğerk kısmı olan medulla ise birtakım nöroendokrin (kromafin) hücreler, glial hücreler, bağ doku elemanları ve vasküler yapılardan oluşmaktadır. Adrenal medulla sempatik sinirlerle bağlantılıdır, sempatik uyarıyla katekolamin (epinefrin, norepinefrin) salgılar (4).

2.1.2. Adrenal Korteks

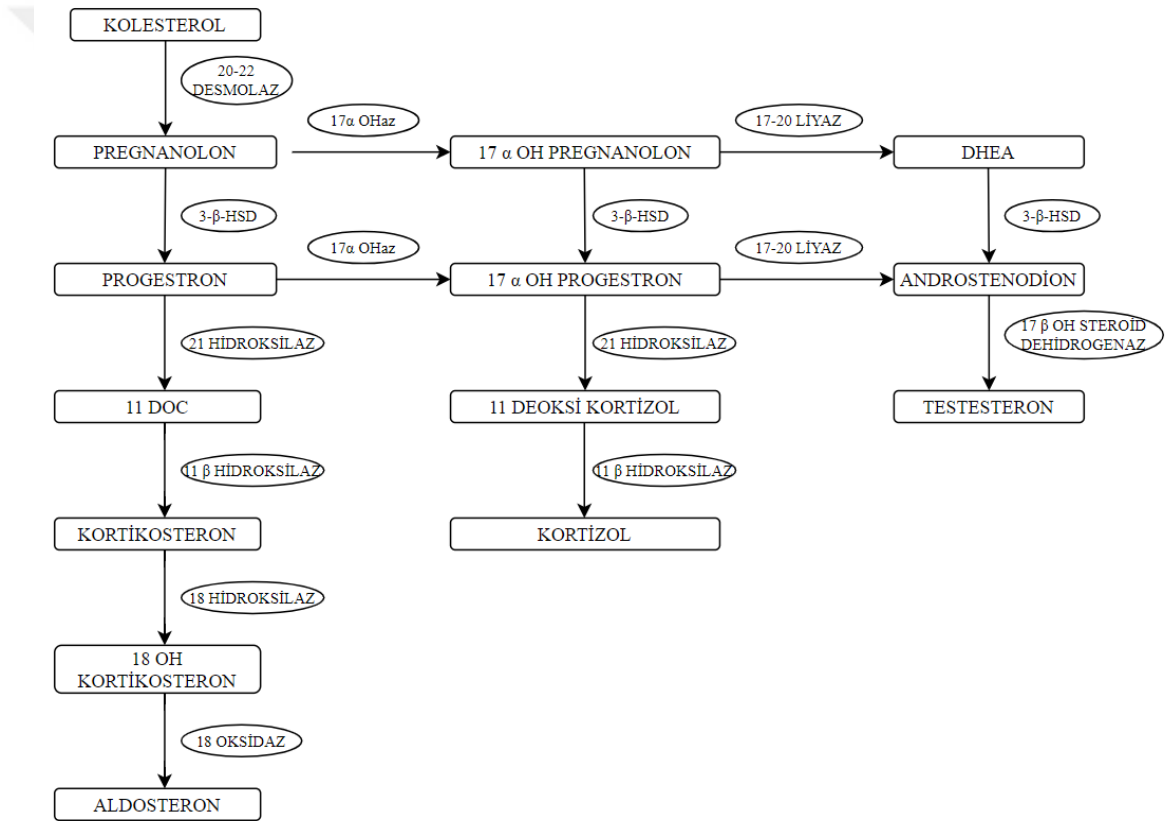
Adrenal korteks, adrenal bezin %80-90'ını oluşturmaktadır. 3 ayrı tabakadan meydana gelmektedir:

- Zona glomeruloza: En dışta bulunur ve korteksin %15'ini oluşturur. En güçlü MK olan aldosteron burada sentezlenir.
- Zona fasikülata: Korteksin yaklaşık %75 ini oluşturan en büyük tabakadır. Orta kısımda yer alır ve burada kortizol ve androjenler sentezlenmektedir.
- Zona retikularis: En içte bulunan ve korteksin %10'luk kısmını oluşturan bu tabakada ise adrenal androjenler sentezlenmektedir. (1)

2.1.3. Adrenal korteks hormonları ve sentez basamakları

Kolesterol, tüm steroid hormonların biyosentezi için başlangıç substratıdır. Steroid sentezi için gerekli olan kolesterolün ana kaynağı plazma lipoproteinleridir. Hem düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) hem de yüksek yoğunluklu lipoprotein, adrenokortikal hücreler üzerinde bulunan özel reseptörlerine bağlanarak beze alınır ve kolesterol esterleri halinde veziküllerde depolanır. Kolesterol esterleri steroid hormon sentezi için gerektiğinde kolesterol ester hidrolaz enzimi ile hidrolize olur ve serbest kolesterol oluşur. Adrenal steroidogenezin ilk basamağı kolesterolün sitoplazmadan mitokondriye taşınmasıdır. Steroid akut regülatör protein (StAR) kolesterolü mitokondriye taşır. Bu basamak steroid sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaktır (3). Mitokondri iç zarında kolesterol 20-22 desmolaz enzimi ile pregnanolona dönüşür. Pregnanolon, steroidogenezin devamı için mitokondriden dışarı çıkar ve endoplazmik retikuluma gelir. Bundan sonraki basamaklar korteksin zonlarına göre değişir. Zona glomerulozada pregnenolon; 3β-Hidroksi steroid dehidrogenaz (3βHSD), 21-hidroksilaz (21OH), 11β-hidroksilaz (11βOH), 18-hidroksilaz ve 18-oksidad enzim basamaklarından geçerek

aldosterona dönüşmektedir. Kortizol sentezi zona fasikülatada gerçekleşmektedir. Burada pregnenolon 17 α -hidroksilaz (17 α OH), 3 β HSD, 21OH ve 11 β OH enzim basamaklarından geçerek kortizole dönüşür. Seks steroidlerinin sentezi ise pregnenolonun 17 α OH enzimi ile 17 α -hidroksipregnenolona, onun da 17,20-liyaz enzimi ile dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşümü ile başlamaktadır. Dehidroepiandrosteron, 3 β HSD enzimi ile androstenediona, o da 17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz ile testosterona dönüşmektedir (1). Adrenal kortekste steroid biyosentezi şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Adrenal korteks hormonlarının sentez basamakları.

2.1.4. Adrenal korteks fonksiyonlarının kontrolü

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH): Hipotalamus kaynaklı olup hipofizde spesifik reseptörlerine bağlanarak cAMP ve protein kinazları aktive eder, POMC (proopiomelanokortin) geni transkripsiyonu olur ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınır. Pulsatil tarzdaki salınımı sayesinde ACTH ve onun paralelinde adrenal kortekste ACTH bağımlı steroidler de pulsatil tarzda salınırlar (5).

Adrenokortikotropik hormon (ACTH): Hipofizden salgılanan bir POMC türevidir, adrenal steroidogeneze 18-hidroksilaz ve 18-oksidad enzim basamakları hariç tüm basamaklar ACTH bağımlıdır. Bu iki enzim ise renin bağımlı olarak çalışır ve aldosteron sentezinde görevlidir. ACTH, α -melanin stimüle edici hormon ile yapısal benzerlik gösterir ve bu nedenle fazlalığında ciltte hiperpigmentasyon görülür (3).

Renin-anjiyotensin sistemi: Aldosteron üretimi üzerinde etkilidir. Anjiyotensinojen enzimini etkileyerek anjiyotensin-1 oluşumunu, ondan da dönüştürücü enzim (Anjiyotensin Converting Enzyme-ACE) ile anjiyotensin-2 oluşumunu sağlar. Anjiyotensin-2 zona glomerülozadan aldosteron üretimini uyarır (3).

2.2. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

2.2.1. Tanım, etyoloji, epidemiyoloji

Konjenital adrenal hiperplazi, adrenal kortekste kolesterolden GK, MK ve seks steroidleri sentezleyen enzimlerden birinin genetik mutasyonundan kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Etkilenen hastalarda birincil veya ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimini bozacak aşırı veya eksik seks steroid üretimi meydana gelir. Yetersiz MK sentezi ile ciddi tuz kaybına, neonatal morbidite ve mortaliteye neden olabilir (6).

Konjenital Adrenal Hiperplazi, 50'den fazla ülkede yenidoğan tarama programlarına dahil edilmiştir. Yenidoğan taraması ile klasik formun nadir görülen bir

hastalık olduğu ve dünya çapında 1:14,000 ile 1:18,000 oranında görüldüğü saptanmıştır (7). Akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde daha yüksek prevalansa sahiptir. Türkiye'nin farklı bölgelerinde akrabalık oranları farklılık göstermektedir. Klasik KAH için taşıyıcılık oranı genel popülasyonda sabit (~%2) olmasına rağmen, prevalansı akrabalık oranı ile değişebildiğinden ülkemizde bölgeden bölgeye değişkenlik göstermektedir (8). Yenidoğan tarama programı kapsamında KAH taramasına başlanmıştır (9).

Konjenital adrenal hiperplazi, kortizol biyosentezinde yer alan yollardaki mutasyona uğrayan enzim genine göre; 21OH, 11βOH, 17α-hidroksilaz (17OH; 17,20-liyaz olarak da bilinir), 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 (3βHSD2), StAR, P450 kolesterol yan zincir parçalama enzimi (SCC) ve P450 oksidoredüktaz (POR) enzimi eksikliği olmak üzere yedi çeşittir. Çoklu hormonal dengesizlikler meydana gelir ve GK, MK ve seks steroid üretiminde değişiklikler olsun veya olmasın, bir dizi klinik ve biyokimyasal fenotip ile kendini gösterir. KAH'ın hem şiddetli (klasik) hem de hafif (klasik olmayan) formları tanımlanmıştır. KAH vakalarının %90'ından fazlası 21OHE'den kaynaklanır. Her bir enzim eksikliği steroidogenezin farklı noktalarında blokaj yaparak etkilenen olgularda klinik ve laboratuvar bulgulara yol açarlar (10).

2.2.2. Patofizyoloji

Steroid hormonlar, intrauterin hayattan yetişkin döneme kadar birçok gelişimsel ve fizyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Steroid sentez yolağına; 21-hidroksilaz, 11-beta-hidroksilaz ve 17-alfa-hidroksilaz dahil olmak üzere çeşitli enzimler aracılık eder. 21-hidroksilaz, 17OHP'nin 11-deoksikortizole (kortizolün öncüsü) dönüşümü ve ayrıca progesteronun 11-deoksikortikosteron (11-DOC) dönüşümü için gerekli olduğundan tüm steroidlerin üretimine giden yolda rol oynar. 11βOH ise kortizol, DHEA ve androjen üretimi için gereklidir. Bu enzimlerden herhangi birinin eksikliği, kortikotropin aracılı kortizol öncülerinin birikimini uyaran majör steroidlerin üretimini bozarak steroid patogenezinde androjen üretime doğru kaymaya neden olur. Fetal androjen fazlalığı doğumda çeşitli derecelerde virilizasyona yol açar (6).

KAH'ın histolojik özellikleri;

- Adrenal korteks hiperplazisi
- Adrenal medulla ve kortekste düzensizlik
- Steroid sentezi için mitokondriye giremeyen kolesterol esterlerinden oluşan lipoid birikintiler
- Tuz kaybettiren tipte jukstaglomerüler aparat hipertrofisi (6)

Kortizol eksikliği ACTH sekresyonunu artırır. Adrenokortikal hiperplaziye ve steroidogeneizde ara metabolitlerin aşırı yapımına neden olur. Eksik olan enzim basamağına bağlı olarak, MK eksikliği veya fazlalığına ait belirti ve laboratuvar bulguları olabilir. Erkeklerde inkomplet virilizasyon veya erken puberte, kızlarda virilizasyon veya cinsel immatürite gözlenebilir (10).

2.2.3. Eksik olan enzim tipine göre konjenital adrenal hiperplazi tipleri

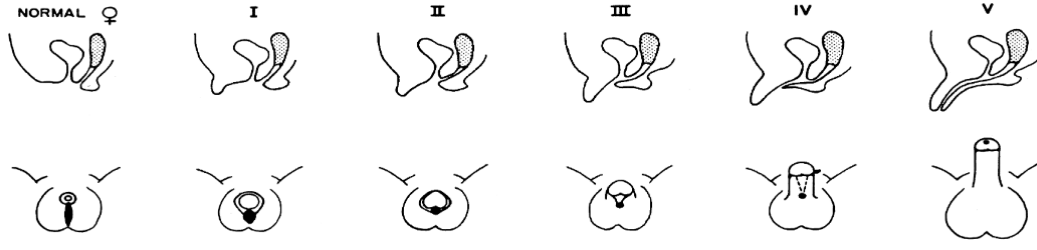
21-hidroksilaz eksikliği: Konjenital adrenal hiperplazi nedenleri arasında en sık görülen enzim eksikliği olup 1:14000 ile 1:18000 sıklıkla görülür. Yenidoğan KAH taramasının genişletilmiş pilot çalışmasında Türkiye'de 21OHE insidansı 1:15,067 olarak belirlenmiştir (8). Otozomal resesif kalıtılır. CYP21A geni 6. kromozomun kısa kolunda (6p21.3) bulunmaktadır. İki adet CYP21A geni mevcuttur. Aktif olan CYP21A2 olarak adlandırılırken CYP21A1 fonksiyonsuz psödogendir. Mayoz bölünme esnasında bu iki genin değişik kombinasyonları oluşabilir. Bu nedenle aynı aileden olan KAH'lı kardeşlerde değişik fenotipik özellikler görülebilir (10). Klasik form, daha şiddetli hiperandrojenizm semptomları ile kendini gösterir ve tuz kaybettiren tip ve basit virilizan tiplerinden oluşur. Klasik olmayan form ise hafif, geç başlangıçlı ve tuz kaybı olmayan formdur. Klasik olmayan formun insidansı 1:500 ila 1:1000 arasında değişir. 46,XX bireylerde belirsiz genital organların en sık nedenidir. Enzim eksikliğinin şiddetine göre klasik tuz kaybettiren tip, basit virilizan tip ve geç başlangıçlı (non-klasik) tip KAH olmak üzere üç farklı klinik formda karşımıza çıkabilir (11). Bu P450 enzimi (CYP21, P450c21), progesteron ve 17OHP'u sırasıyla 11-DOC ve 11-deoksikortizola hidrolize eder. Bu dönüşümler sırasıyla aldosteron ve kortizol sentezi için gereklidir. Her iki hormon da hastalığın en şiddetli, tuz kaybettiren formunda eksiktir. Biraz daha az şiddetli etkilenen hastalar, yeterli miktarda aldosteron sentezleyebilir, ancak adrenal kaynaklı androjen

seviyeleri yükselmiştir; buna basit virilizan hastalık denir. Bu 2 form topluca 21OH eksikliği olarak adlandırılır. Klasik olmayan KAH hastalığı olan hastalarda nispeten hafif derecede yüksek androjen seviyeleri vardır ve doğumdan sonra herhangi bir zamanda androjen fazlalığına bağlı belirtiler verebilir veya asemptomatik olabilir (12).

Ağır formlarda, genellikle yaşamın ilk 1-2 haftasında aldosteron ve kortizol eksikliğine bağlı hiponatremik dehidratasyon, asidoz, kusma, ishal başlar. Hiponatremi, hiperpotasemi ve hipoglisemi en önemli bulgularıdır. Erkek bebeklerde dış genital bulguları siliktir, ancak kızlarda virilizasyona bağlı kuşkulu genitalya olur. Virilizasyonun şiddetine göre kız genotipli hastalarda dış genitalya, testisleri ele gelmeyen erkek bebek görünümünde olabilir. Tuz kaybettiren tipte, bebeklerin yenidoğan döneminde yaşadıkları adrenal kriz, elektrolit dengesizlikleri ve hipoglisemi atakları bilişsel fonksiyonlarını bozabilmektedir (13).

Daha hafif formlarda, aldosteron eksikliği olmaksızın kortizol eksikliği ve androjen fazlalığına bağlı belirtiler ön plandadır. Kızlarda dış genital organlarda virilizasyon görülebilir. Virilizasyonun derecesi enzim eksikliğinin şiddeti ve androjen yüksekliği ile paraleldir. Kız bebeklerdeki virilizasyon Prader evrelemesi ile değerlendirilir ve hafif kliteromegaliden testisleri olmayan kriptorşid erkek bebeğe kadar değişebilir. Ancak iç genitaller tamamen dişi cinsiyet ile uyumludur ve bu nedenle erişkin dönemde fertilité mümkündür (14).

Erkek çocuklarda ise bulgular yenidoğan döneminde daha siliktir. Muayenede skrotal ve meme başında hiperpigmentasyon, makropenis gibi bulgular KAH açısından şüphe uyandırmalıdır. Bu hastalarda düşük kortizol düzeyi, ön hipofizin uyarılması ile aşırı ACTH sentezine sebep olur, ACTH ile birlikte POMC üzerinden üretilen melanosit stimüle edici hormon gibi peptidlerin de fazla miktarda salgılanması ile sonuçlanır. Bu durum hiperpigmentasyona yol açar. Basit virilizan tipte olgular erken tanı alamaz ve hayatın ilk yıllarında tedavisiz kalır ise virilizasyon ilerler, artmış androjen etkisi ile periferik erken puberte bulguları ortaya çıkmaya başlar. Kemik yaşı ilerler ve erişkin dönem boy kısalığı ile sonuçlanır (14).



Şekil 2: Kuşkulu genital yapının tanımlanmasında Prader evrelemesi (14)

Evre 1: Labial füzyon olmadan kliteromegali

Evre 2: Posterior labial füzyon + kliteromegali

Evre 3: Değişik derecelerde kliteromegali + tam labial füzyon + perineal ürogenital sinüs

Evre 4: Fallus görünümünde klitoris + tam labial füzyon + fallus kökünde üretra çıkışını andıran ürogenital sinüs

Evre 5: Penis görünümünde fallus + fallusun ucunda üretra meatusu + skrotuma benzer görünüm alan labiumlar (palpabl gonadı olmayan erkek bebek görünümü)

Klasik olmayan KAH'ta; prematür pubarş, ileri kemik yaşı, ergenlikte ve erişkin kadınlarda kıllanma artışı, adet düzensizliği, infertilite ve akne gibi klinik bulgular verebilir. Asemptomatik seyirli olgular da olabilir (14).

11 β -Hidroksilaz Eksikliği: 21-hidroksilaz eksikliğinden sonra en sık görülen ikinci KAH tipidir. Tüm KAH'ların %5-8'ini oluşturur. 11 β OH enzim eksikliğinin neden olduğu KAH, CYP11B geninde mutasyona bağlıdır (10). 11 β OH enziminin 2 izoenzimi; CYP11B1 zona fasikülata tabakasında kortizol üretiminde, CYP11B2 ise zona glomerulosa tabakasında aldosteron üretiminde görevlidir. 11 β OH eksikliğinde; 11-deoksikortizol kortizole, DOC ise kortikosterona dönüşemez. GK eksikliği ACTH üretiminde artışa sebep olur ve fazla ACTH, 11-deoksikortizol ve DOC gibi öncül maddelerin birikmesine neden olur. Deoksikortikosteron aldosterona göre daha zayıf olmakla birlikte MK özellik gösterir. Yüksek miktarda salgılanması su ve tuz tutulumuna ikincil hipertansiyon ile sonuçlanır. Bu nedenle hipertansif hastalarda 11 β -hidroksilaz akla gelmelidir (15). Yenidoğan döneminde mineralokortikoidlere geçici direnç olması nedeniyle hipertansiyon görülmeyebilir. Bu nedenle 21OHE zannedilebilir. Ayırıcı tanıda artmış bazal DOC ve 11-deoksikortizol düzeylerini görmek önemlidir. Hipertansif

hastalarda antihipertansif tedavi verilmektedir. Klinik olarak, $11\beta\text{OH}$ eksikliği olan hastalarda androjen fazlalığı belirtileri, 21OHE olan hastalara benzer şekilde ortaya çıkar, ancak $11\beta\text{OH}$ eksikliği olan hastalarda tuz kaybından ziyade hipertansiyon vardır. CYP11B1 mutasyonlarının neden olduğu klasik olmayan enzim eksikliği formu mevcuttur ancak çok nadirdir (10). Klasik olmayan formda hipertansiyon görülmeden hiperandrojenemi bulguları olur. Hiperandrojenemi ile başvuran çocuklarda 21OHE , $3\beta\text{OHD}$ eksikliği ve 11β hidroksilaz eksikliklerinin hepsinde biraz 17OHP düzeyi yüksekliği görülebilir. Ayırıcı tanıda, 11-deoksikortizol, DOC, 17-hidroksipregnanolon değerleri önemlidir (16).

17-Hidroksilaz Eksikliği: CYP17A1 geni, hem 17α -hidroksilaz hem de 17,20-liyaz enzimlerini kodlar. Enzimin steroidojenik yoldaki konumu nedeniyle, gendeki şiddetli mutasyonlar adrenal ve gonadal seks steroid üretimini bozar, bu da cinsel infantilizm ve pubertal gelişim yetersizliğine neden olur. Dehidroepiandrosteron üretimi engellenir, adrenarş ve pubarş gelişimini engeller. CYP17A1, zona fasikülata ve zona retiküleriste eksprese edilir ancak, zona glomerülozada eksprese edilmez. Bu nedenle, ACTH aracılı steroidogenez ile yüksek konsantrasyonlarda deoksikortikosteron ve kortikosteron salgılanır. Bu durumda aldosteron üretimi baskılanır ve sodyum tutulması ile hipertansiyon ve hipokalemi ile sonuçlanır. GK aktiviteye sahip olan kortikosteronun varlığı, kortizol üretimi düşük veya hiç olmasa bile hastaların adrenal kriz yaşamasını engeller. 17OH eksikliği olan 46,XX ve 46,XY hastalarının her ikisi de kadın dış genital organlarına sahiptir ve genellikle ergenlik döneminde sekonder cinsiyet özellikleri olmayan, hipergonadotropik hipogonadizm ve düşük renin seviyesi ile hipertansiyonu olan kızlar olarak ortaya çıkarlar. İzole 17,20-liyaz eksikliği bildirilmiştir ancak son derece nadirdir. Fenotip değişkenliği ortaya çıksa da, zayıf klinik belirtilere sahip klasik olmayan bir form tanımlanmamıştır (10).

3- β Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği: 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz, sırasıyla HSD3B1 ve HSD3B2 genleri tarafından kodlanan tip1 (3 β HSD1) ve tip 2 (3 β HSD2) olmak üzere iki izoformda bulunur. HSD3B2 geni adrenallerde ve gonadlarda yüksek oranda eksprese edilirken HSD3B1 plasenta ve periferik dokularda eksprese edilir.

Bozulmuş 3β HSD2 işlevselliği, aldosteron, kortizol ve androstenedion konsantrasyonlarının azalmasına ve ardından renin, ACTH ve dehidroepiandrosteron konsantrasyonlarında artışa neden olur. Dehidroepiandrosteron, ekstra adrenal 3β HSD1 tarafından testosterona dönüştürülebilir. Hastalar bebeklik döneminde tuz kaybı ve adrenal kriz ile başvurur. Klasik olmayan 3β HSD2 eksikliği mevcuttur, ancak oldukça nadirdir (10). KAH'ın nadir bir tipidir ancak erken dönemde tanı konmazsa ölümcül seyreder. Hem adrenal hem gonadal sentez bozuktur. Tüm adrenal steroidler eksiktir ve östrojen biyosentezi de bozuktur. Yenidoğanda tuz kaybı gelişir. Kortizol ve aldosteron eksikliğine bağlı erken dönemde kusma, volüm kaybı, beslenme güçlüğü, hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi gelişebilir. Klasik formunda; 46, XX hastalarda kliteromegali, labioskrotal füzyon, hafif virilizasyon görülebilir. 46, XY bireylerde yetersiz androjen sentezi nedeniyle yetersiz virilizasyon, küçük fallus, ağır hipospadias, ve labioskrotal füzyon yokluğu ile başvurabilir. Klasik olmayan formunda prematüre pubarş, adet düzensizliği, akne, hirsutizm bulguları ile başvurulabilir. Tanıda ACTH stimülasyon testi sonrası hem serumda hem idrarda Δ^5 steroidlerin, Δ^4 steroidlere (progesteron, 17OHP, androstenedion) oranının artması en temel anormalliktir. Genetik olarak 3β HSD2 eksikliği gösterilir. 17-hidroksi pregnanolon düzeyi yüksekliği tanıda kullanılır (16).

P450 Oksidoredüktaz (POR) Eksikliği: Endoplazmik retikulumda elektron taşınmasında kilit rol oynar ve 17OH, 21OH ve aromataz dahil olmak üzere birçok enzim, katalitik aktiviteleri için POR'a bağlıdır. Fetal androjenlerin yetersiz plasental aromatisasyonu, POR eksikliğinden etkilenen bebekleri taşıyan bazı annelerde virilizasyona sebep olabilir. Ayrıca bu hastalarda iskelet displazisi de görülür. Klinik; hafif derecede etkilenen amenore ve polikistik overli kadınlar veya androjen eksikliği olan erkeklerden, kuşku genitelya bulguları olan hem 46,XX hem de 46,XY şiddetli şiddetli hormon bozukluklarına kadar değişir. Kraniosinositoz, radyoulnar veya radyo-humeral sinostoz, orta yüz hipoplazisi gibi iskelet belirtileri ortaya çıkabilir. Genel olarak, POR eksikliği olan hastalarda MK eksikliği yoktur, çünkü 17α OH bozukluğu MK ara ürünlerinin üretimini artırır ve etkilenen yetişkinlerde hipertansiyon geliştirebilir (10).

Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi: Klasik lipoid KAH, tüm steroid hormonlarının eksikliği ile karakterizedir ve StAR mutasyonlarına bağlıdır. StAR, steroidogenezin başlatılmasında önemli bir adım olan kolesterolün dış mitokondriyal zardan iç zara transferini kontrol eder. Kolesterol mobilize edilemediğinde adrenalde lipid damlacıkları birikir ve otopside görülür, bu nedenle Lipoid KAH adı verilir. Lipoid form, KAH'nın en nadir formlarından biridir ve hem 46,XX hem de 46,XY bebeklerde neonatal adrenal kriz ve dışı dış genital organlarla sonuçlanır. Klasik olmayan lipoid KAH formu ilk olarak 2006'da tanımlanmıştır, ve StAR aktivitesinin yaklaşık %20-30'unu koruyan mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Klasik olmayan lipoid KAH olan hastalar, erken çocukluk döneminde veya daha sonra, sinsi başlangıçlı GK eksikliği, hiperpigmentasyon ve yüksek ACTH konsantrasyonları (ancak çoğunlukla MK fonksiyonu bozulmamış) ile ortaya çıkabilir. Hipergonadotropik hipogonadizmden normal gonadal fonksiyona kadar gonadal fonksiyonda geniş varyasyon bildirilmiştir. Benzer şekilde, klasik olmayan lipoid KAH olan 46,XY hastaları normal erkek genital organlara sahip olup normal puberte geçirebilir veya atipik genital organlarla doğabilirler (10).

SCC eksikliği: CYP11A1 tarafından kodlanan steroidojenik yoldaki birinci adım ve hız sınırlayıcı adıma dahil olur ve lipoid KAH ile klinik ve biyokimyasal olarak aynıdır. Bununla birlikte, hastalarda tipik olarak atrofik adrenaller ve gonadlar bulunur. StAR ve SCC eksikliği klinik ve biyokimyasal olarak benzer olduğundan, DNA testi, ikisi arasında ayırım yapmak için tek kesin yöntemdir ve StAR eksikliği daha yaygındır (10).

2.2.4. Tanı: 21-hidroksilaz eksikliği için yenidoğan taraması, filtre kağıda damlatılarak kurutulmuş kan örneklerinde 17OHP konsantrasyonunun ölçülmesiyle yapılır. Preterm, stresli veya hasta bebeklerde yanlış yüksek 17OHP konsantrasyonları olabilir; gestasyonel yaş sınıflandırması ile tanının özgüllüğü artar. Yenidoğan taramasında 21OH eksikliği şüphesi çıkarsa veya klinik olarak KAH şüphesi varsa doğrulama testi endikedir. 11 β OH veya POR eksikliği gibi diğer KAH tiplerinde 17OHP konsantrasyonunun yükselebileceği dikkate alınmalıdır. Teşhisi doğrulamak için ek testler ve genotipleme gerekebilir. 21OHE taraması; sabahın erken saatlerinde (08:00'den önce) 17OHP konsantrasyonunun ölçümüne dayanır. 30 nmol/l (1000 ng/dl) üzerindeki

bir 17OHP konsantrasyonu tanısaldır. Klasik olmayan formun teşhisi için sıklıkla ACTH uyarı testi gereklidir (10).

Yenidoğan döneminde kuşkulu genitelya, erkek bebekte skrotal hiperpigmentasyon, adrenal kriz düşündürecek tuz kaybı, hipoglisemi, hiponatremi, hiperkalemi gibi bulgular 21OH eksikliğini mutlaka akla getirmelidir. Adrenal kriz genellikle yaşamın 2. haftasından sonra, kusma, ishal, dehidratasyon gibi klinik bulgular ile hiponatremi, hiperpotasemi, hipoglisemi gibi laboratuvar bulgular ile karakterizedir (17). Klasik 21OHE tanısı, enzimin öncü steroidi olan 17OHP yüksekliği ile konur. Yenidoğan taramasında da bu enzim kullanılır. Bazal değerler ile kesin tanı konulamayan hastalarda ACTH uyarı testi gerekebilir (11). Enzim defektini belirlemek için sıvı kromatografi kütle spektrometresi (LS/MS) ile 17OHP, 17-hidroksi pregnenelon, kortizol, 11 deoksikortizol, DOC, androstenedion ve DHEA düzeyleri değerlendirilmelidir (18).

Basit virilizan KAH'lı erkek olgular gözden kaçabilir ve 3-7 yaş civarı izoseksüel periferik puberte prekoks belirtileri ile başvurabilirler. Pubik kıllanma, makropenis, kemik yaşında ilerleme gibi bulguları olabilir. Non-klasik KAH'lı kız hastalar genellikle ergenlik döneminde kistik akne, adet düzensizlikleri ve kıllanma artışı gibi yakınmalarla başvururlar (17).

2.2.5. Tedavi: Adrenal krizin önlenmesi ve yaşa uygun normal büyümenin sağlanması için GK tedavisi esastır. İnfantlarda yüksek androjen seviyelerini azaltmak için suprafizyolojik dozlara çıkılabilir ancak androjen seviyesi normale geldiğinde doz hızla düşülmelidir. 17OHP düzeyini normal aralığa getirebilmek için yüksek doz GK alımı cushingoid bulgulara yol açabilir. Klasik KAH'lı hastalarda glukokortikoidin yanında fludrokortizon desteği de gerekir. Tuz kaybettiren klasik KAH hastalarında infant dönemde anne sütünden alınan sodyum yetersiz kaldığından ek sodyum desteği ihtiyacı olabilir. Sodyum desteğinin sağlanması; övolemi, vazopressin ve ACTH'nın azalması açısından gereklidir. Bu sayede GK dozu azaltılabilir ve normal büyümenin sağlanmasına olanak sağlar. Çocukluk döneminde hidrokortizon (HK) tercih edilir. Tedavi dozu hastadan hastaya değişmekle birlikte; epifizleri kapanmamış KAH'lı hastalarda 10-15mg/m²/gün HK önerilir (16). Adolesanlarda puberte döneminde kortizol klirensi ve

dağılımı artacağından, steroid ihtiyacı da artabilir, bu nedenle suboptimal dozlara çıkılabilir (16). Adolesan dönemde 10-17mg/m²/gün aralığı hedeflenmelidir (7). MK dozunun kesin bir dozu olmamakla birlikte, yenidoğan döneminde fizyolojik olarak MK direnci vardır. Bu durum yaş ilerledikçe düzeldiğinden tedavi dozu yaşla birlikte azalır. Tedavi edilmeyen veya eksik tedavi edilen erkeklerde, retroperitoneal alanda ve testis gibi dokularda adrenal rest tümörü gelişme riski vardır (16).

Düşük doz GK kullanımına rağmen kemik yaşında hızlı ilerleme görülmesi durumunda aromatöz inhibitörleri kullanılabilir. Periferik puberte prekoks santralize olabilir, bu durumda gonadotropin uyarıcı hormon (GnRH) analogu kullanılabilir (16).

Ateşli hastalık, dehidratasyonun eşlik ettiği gastroenterit, cerrahi, travma gibi akut stres durumlarında, kortizol yanıtları düşük olduğundan, bu dönemde GK dozu artırılmalıdır (16).

Klasik 17αOH enzim eksikliğinde tedavinin amaçları; MK yüksekliğinin etkilerini azaltmak, GK eksikliğini önlemek ve ikincil cinsiyet özelliklerinin yaşa uygun gelişimini sağlamaktır. GK tedavisinin asıl amacı MK baskılanmasıdır. Biriken kortikosteron, glukokortikoid etki gösterdiğinden glukokortikoid eksikliği bulguları çok görülmez. MK baskılanması için suprafizyolojik dozlarda GK tedavisi gerekmektedir. Hipertansiyonun baskılanamadığı durumlarda, spironolakton tedavisi başlanabilir. Puberte döneminde hastalara seks steroid replasman tedavisi de verilmelidir. Gerekli hastalarda düzeltici cerrahi tedavi planlanmalıdır (16).

2.2.6. Konjenital adrenal hiperplazi hastalarında izlem

Düzenli takipte ayrıntılı fizik muayene, boy, kilo, kan basıncı ölçümlerine mutlaka dikkat edilmelidir. Çocuklarda boy takibi, kemik yaşı izlemi, hızlı kilo alımı, cilt ve mukozal hiperpigmentasyon, virilizasyon belirtileri, adrenarş ve pubarş gelişmesi ve meme gelişimi veya testis büyümesi gibi birincil erken ergenlik belirtilerine ayrıntılı değerlendirilmelidir. Tuz yeme isteği semptomları, gün içinde olağandışı yorgunluk belirtileri, kızlarda düzensiz adet döngüleri ve cilt hiperpigmentasyonu ile ilgili tıbbi öykü, ilaç doz düzenlemesi gerekliliğine işaret etmektedir (7).

Laboratuvar izleminde serum 17OHP, androstenedion ve plazma renin seviyeleri kullanılırken ACTH ölçümleri gereksizdir. Plazma renin aktivitesi ve direkt renin seviyelerinin son derece değişken olması nedeniyle, MK dozunu titre etmek için kan basıncı ve elektrolitlerle birlikte değerlendirilmelidir. 21-deoksikortizol gibi adrenale özgü metabolitler, KAH'da adrenal androjen üretimi için doğrudan fikir verebilir. Steroidler kan, idrar, tükürük ve kurutulmuş filtre kağıdı kan örneklerinde ölçülebilir ancak hem sirkadiyen ritim hem de GK alımının zamanlaması ile sonuçları değişkendir. İki yaş üstü çocuklarda yıllık düzenli kemik yaşı ölçümü, aşırı adrenal androjenlere kümülatif maruz kalmanın bir sonucu olarak istenmeyen kemik yaşı ilerlemesini saptamaya yardımcı olur (7).

2.2.7. Hastalığın ve glukokortikoid tedavisinin komplikasyonları

Konjenital adrenal hiperplazinin tüm tipleri için tedavinin temelini GK ve gerekirse MK replasmanı oluşturur. Klasik formda, GK ve MK tedavileri hayatta kalmak için gereklidir. Tedavide esas amaç, GK doz aşımı ve androjen fazlalığı arasındaki dengeyi korumaktır. Yüksek veya düşük doz GK kullanımı belirli komorbiditeler geliştirme riskinin artmasına sebep olur (19).

Mevcut tedaviye rağmen adrenal krizler hala KAH'ın kritik bir komplikasyonudur. İsveç'ten KAH'lı 588 hasta ile yapılan bir çalışma, yenidoğan taramasının başlamasından sonra bile adrenal krizlerin bu hastalarda önde gelen ölüm nedeni olduğunu göstermiştir. Son yıllarda, kardiyometabolik etkilenim, KMY'de düşme, kırık riski, psikiyatrik etkilenim ve yaşam kalitesinde düşme, nadiren de olsa malign olabilen adrenal ve testis tümörü gelişimi gibi, hastalığın ve tedavisinin uzun vadeli risklerine ilişkin farkındalık artmıştır (20).

Çocuklarda ve ergenlerde, hastanın final boyunun genetik hedef boy aralığında olmasını sağlamak için, mümkün olan en düşük dozda GK tedavisi ile androjen üretimini kontrol etmek gerekir. Hidrokortizonun kısa yarı ömrü nedeniyle, ilaç tedavisi ile sirkadiyen kortizol salınımı sağlanamamaktadır. Bu nedenle idame dozlarda bile hiperkortizolemi epizodları meydana gelebilir. Büyüme hızı, tedavi izleminde önemli bir klinik parametredir. Hastanın yaşı için normal sınırlar içinde olmalıdır. Yoğun terapötik

çalabalara rağmen, KAH'lı birçok hastada, androjenlerin etkisine bağlı olarak epifiz planlarının erken kapanması ile hızlı kemik olgunlaşması görülür. Öte yandan, GK tedavisi, endojen büyüme hormonu salınımının baskılanmasına yol açar. Bu nedenle genellikle, KAH'lı çocukların yetişkin boyu hedef boyun altında kalmaktadır (19).

KAH-X sendromu; 21OH'ı kodlayan CYP21A2 geni, Tenascin-X (TNX) adı verilen hücre dışı bir matriks proteinini kodlayan TNXB geni ile kısmen örtüşür. Nadiren tuz kaybettiren KAH'lı hastalarda TNXB'ye uzanan CYP21A2 delesyonları vardır ve bu da KAH ve ehler-danlos sendromundan oluşan “KAH-X sendromu” ile sonuçlanır. Tüm hastalar olası bağ doku bozuklukları açısından değerlendirilmelidir (21).

Erişkin KAH hastalarında metabolik ve kardiyovasküler bozukluk riskinin arttığı, aşırı kilolu olma olasılıklarının normal popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. KAH'lı hastalarda ayrıca insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hipertansiyon prevelansında artış saptanmıştır (20). KAH'lı çocuklarda bebeklik döneminden itibaren hipertansiyon görülebilmektedir. Bu nedenle bebeklerde ve küçük çocuklarda da düzenli olarak kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır. Ek olarak, çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyesi, fludrokortizon dozu ile de ilişkilidir (22).

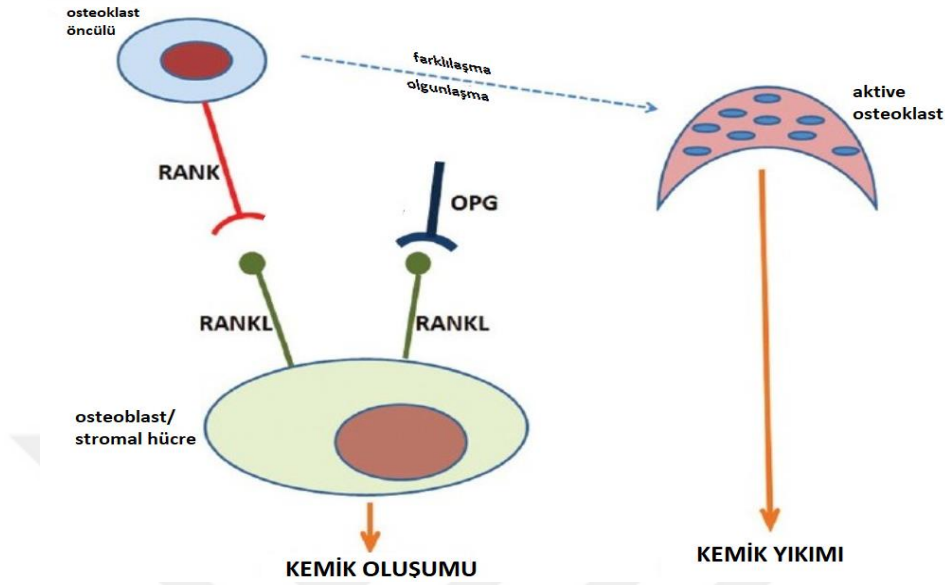
2.2.8 Glukokortikoid tedavisinin kemik metabolizmasına etkileri

Konjenital adrenal hiperplazili çocuklarda uzun süreli ve yüksek dozda GK kullanımının bir başka sonucu da kemik metabolizması bozukluklarıdır. Osteopeni ve osteoporoz görülebilir, bu da kırık riskinin artmasına neden olur (10). GK'lerin kemik oluşumunu azalttığı, kemik rezorpsiyonunu arttırdığı ve bu iki etkinin birleşimi ile hızlı kemik kaybına yol açtığı bilinmektedir (23). Literatürde, farklı çalışmalarda KAH'lı hastaların KMY'leri değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (24–27). Halper ve ark.'larının, 2018 yılında yayınlanan çalışmasında, KAH tanılı 42 çocuk ile sağlıklı 101 çocuğun KMY sonuçları karşılaştırılmış, ortalama HK dozu 11.3 mg/m²/gün ve üzerinde olan KAH hastalarında KMY değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir (25). Türkiye'de Ünal ve ark.'larının, 2020 yılında yayınlanan, KAH'lı

çocuklarda uzun süreli GK tedavisinin KMY üzerine etkilerinin değerlendirdiği çalışmasına 37 hasta ve 37 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hastaların KMY Z-skorları boy yaşlarına göre hesaplanarak kıyaslanmıştır. Hasta grubunun KMY Z-skorlarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (27).

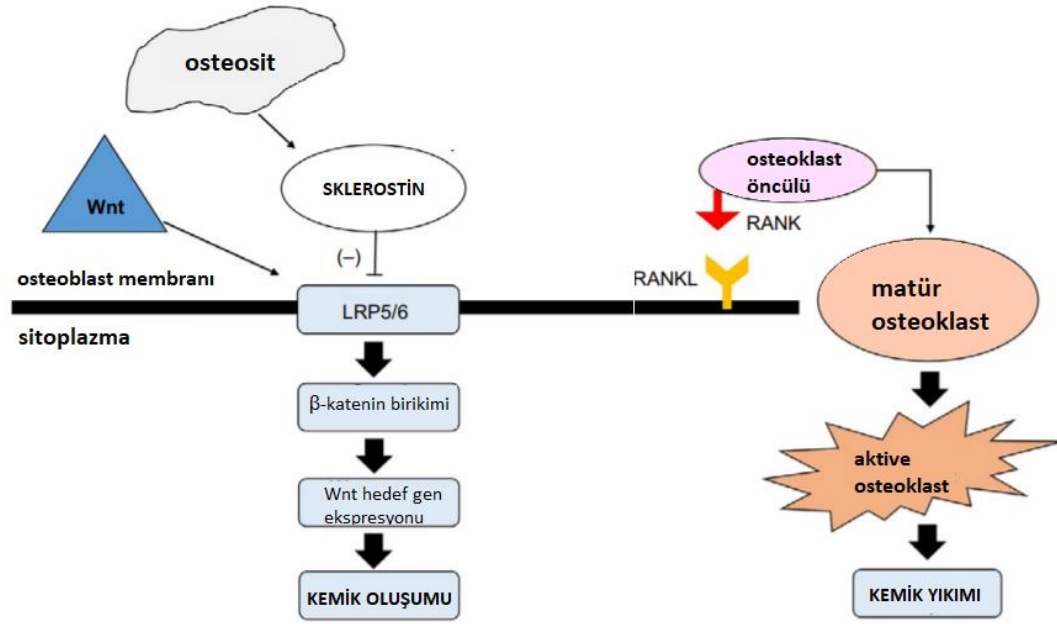
Kemik döngüsünde rol oynayan temel yollardan biri; RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B)/RANKL (RANK Ligand) diğeri ise Wnt/ β -katenin sistemleridir (28). Osteoklast (OK) öncüllerinin yüzeylerinde bulunan RANK'ın osteoblast (OB) hücre zarındaki RANKL ile birleşmesi ve osteoklastojenik genlerin transkripsiyonunun uyarılması sonucu matür OK oluşur, böylece kemik rezorbsiyonu başlar. OPG, OB'ler tarafından salgılanan bir protein olup RANKL'a bağlanmak için RANK ile yarışır, böylece matür osteoklastların oluşumunu engelleyerek osteoklastojenik aktiviteyi inhibe eder (29) (Şekil 3). OPG/RANKL oranı kemik kütlesini belirleyen esas faktörlerden birisidir ve genellikle RANKL seviyesindeki artma OPG seviyesindeki azalma ile birlikte dir. GK'lerin RANKL ekspresyonunu artırdığı, OPG ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir (29).

Kemik döngüsünde rol alan diğ er önemli yolak Wnt/ β -katenin yolağıdır. Kanonik Wnt yolu olarak da adlandırılan Wnt/ β -katenin sinyal yolunun, osteoblastogenez ve kemik oluşumunun kontrolünde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Wnt sinyali, kök hücrelerin yenilenmesi, OB öncesi replikasyonun uyarılması, osteoblastogenezin indüksiyonu ile OB ve osteosit apoptozunun inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla kemik kütlesini artırır (30). Osteoblastik farklılaşmayı destekler ve OB'ların olgunlaşmasını sağlar, OB'larda OPG ekspresyonunu artırarak OK aktivasyonunu engeller. OB üzerindeki LRP5 (low-density lipoprotein receptor related protein 5) ve LRP6 koreseptörleri bu yolda önemli rol oynar. Wnt/ β -katenin yolağının



Şekil 3: RANKL/OPG biyomoleküler kompleksinin etkileşimi (31)

aktivasyonu, Wnt'nin OB membranında LRP5 ve LRP6 koreseptörlerine bağlanması ile gerçekleşir (32). Wnt/ β -katenin yolağının aktivasyonu, kemik oluşumunu artırıp kemik rezorpsiyonunu azaltarak, kemiklerin onarımında kritik role sahiptir (32–34). Sklerostin ve Dickkopf-1 (DKK-1), kemik kütlesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan Wnt sinyal inhibitörleridir. DKK-1, OB olgunlaşmasını engeller, OPG seviyelerini düşürür ve RANKL ekspresyonunu artırır, böylece OPG/RANKL oranını kemik yıkımı lehine kaydırır (30). SOST (sklerostin eksprese eden gen) geni tarafından kodlanan bir protein olan sklerostin, Wnt sinyali için antagonistik rol oynar. Sklerostin, OB'ler üzerindeki LRP5/6 reseptörlerine bağlanarak sinyal kaskadını bloke eder ve kemik oluşumunu engeller, OB'lerin olgunlaşmasını inhibe edip apoptoza neden olarak kemik oluşumunu azaltır (32–34).



Şekil 4: Wnt/β-katenin yolağında sklerostinin rolü (35)

Glukokortikoid ilişkili osteoporoz patogeneğinde, OB sayı ve fonksiyonunda azalma temel nedendir. GK'ler osteoblastik öncül hücrelerin replikasyonunu azaltır (36). Aynı zamanda, RANKL ekspresyonunu artırır ve stromal hücrelerden ve OB'lardan OPG ekspresyonunu azaltır (37). GK'ler ayrıca RANKL varlığında osteoklastogenezi indükleyen M-CSF ekspresyonunu da artırır. GK'lerin bir başka etkisi de, osteoblastogenez için anahtar rol oynayan Wnt/β-katenin sisteminin inhibisyonudur (38). GK'ler OBlarda kanonik Wnt/β-katenin sinyal yolunu baskılar, Wnt'nin reseptör kompleksine bağlanmasını önleyen hücre dışı bir Wnt inhibitörü olan DKK-1'in ve sklerostinin ekspresyonunu artırır (29). DKK-1 osteoblastik aktivitenin baskılanmasına ek olarak OBlardan OPG ekspresyonunda da azalmaya neden olur. Böylece osteoklastogenez ve kemik rezorpsiyonunda artışa sebep olur (39). Wnt sinyallemede GK tedavisinin rolünü değerlendirmek için kemik hücre kültürleri ve kemirgenler üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır (40). Deksametazon ile tedavi edilen OB kültürlerinde yapılan çalışmalar, kanonik Wnt/β-katenin sinyal yolunun inhibisyonu ve Wnt sinyal antagonistlerinin aşırı ekspresyonu yoluyla osteoblastik farklılaşmada

bozulma olduğunu göstermiştir (41). Deksetazon ile tedavi edilen OB kültürleri, DKK-1 mRNA'sında doza ve zamana bağı bir artış göstermiştir (41). Prednizolon veya deksametazon ile tedavi edilen kemirgenlerle yapılan in vivo çalışmalarda, DKK-1 ve sklerostin seviyelerinde artış gösterilmiştir (42). Deksetazon verilen farelerde sklerostin antikorları ile tedavide trabeküler ve kortikal kemik kütlesinde ve kuvvetinde artış gösterilmiştir (43). Sklerostine bağlanan bir anti-sklerostin monoklonal antikor olan romosozumab ile yapılan, postmenopozal dönemde gelişen osteoporoza yönelik klinik çalışmalarda, vertebra ve pelviste KMY'de iyileşme görülmüştür (44). Romosozumab, kemik oluşumunda artış ve klasik osteoanabolik ajanlardan farklı olarak kemik rezorpsiyonunun baskılanması yoluyla kemik kütlesinde iyileşme sağlar (45). Çocuklarda romosozumab ile ilgili çalışma olmamakla birlikte, osteoanabolik ajan olması nedeniyle, GK ilişkili osteoporoz tedavisinde gelecekte önemli bir tedavi seçeneği olma potansiyeli vardır (46).

Osteoporoz kemik mineralizasyonunda azalma ile karakterize bir hastalık olup, kemik mineralizasyonunun belirlenmesinde osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasındaki denge önemli rol oynamaktadır (28). GK'ler KMY'yi, osteoblastojenik aktiviteyi azaltarak, kemik rezorpsiyonunu artırarak, gastrointestinal sistemden Ca emilimini azaltarak ve renal Ca kaybını artırarak etkileyebilmektedir (47).

Literatürde KAH'lı çocuk ve erişkin hastalarda OPG ile ilgili bazı çalışmalar olmakla birlikte eş zamanlı sklerostin düzeyini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Sklerostin düzeyinin çalışıldığı KAH dışı hastalıklardan birisi de tip 1 diyabettir. Polonya'da yakın zamanda tip 1 diyabetli 40 hastada yapılan çalışmada, sklerostin ve osteokalsin düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmış, Tip 1 diyabetli çocuklarda serum sklerostin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, ayrıca osteokalsin ve sklerostin düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğu da saptanmıştır (48). Aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada insülin direnci olan 55 obez çocuk hastada serum RANKL ve sklerostin düzeyleri çalışılmış ve RANKL ile sklerostin düzeylerinde obez ve sağlıklı grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (48).

Mısır'da insülin direnci olan 75 obez (obezite dışında başka kronik bir hastalığı olmayanlar) erişkin hastada kemik metabolizmasını değerlendirmek amacıyla serum 25OHD ve sklerostin düzeyleri çalışılmıştır. Sklerostin düzeyi ile HOMA-IR ve 25OHD arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Sklerostin ve 25OHD düzeyleri arasındaki ilişkinin, obezite ve kemik metabolizması arasındaki bağlantıda önemli bir rol oynayabileceğini düşünülmüştür (49). Bizim çalışmamızda ilk kez KAH'lı çocuk hastalarda kemik metabolizması belirteçleri ve KMY ile birlikte sklerostin ve OPG çalışılmıştır.

Son yıllarda osteoporotik hastaların tedavisinde sklerostini nötralize edip kemik oluşumunu desteklemek amacıyla bir anti-sklerostin antikoru olan romosozumab kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır (47)(50). Çocukluk çağı KAH'lı hastalarda osteoporoz gelişiminin sklerostin düzeyleri ile ilişkisinin saptanması, gelecekte tedavi seçeneklerinden biri olarak anti-sklerostin antikoru kullanımı ile ilgili yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olabilir.

2.5 OSTEOPOROZ

Osteoporoz, kemik kütlesinde ve mineralizasyonunda azalma, kemik mikromimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize, ilerleyici sistemik bir kemik hastalığıdır. Trabeküler kemik kalınlığı ve miktarında azalma, kortikal kemik gözeneklerinde artış olur. Geçmişte yaşlılık hastalığı olarak düşünülse de, kemiği etkileyen genetik bozukluklar, daha sık olarak kronik hastalıklar veya tıbbi tedavi nedeniyle çocuklarda daha fazla tanınmaktadır.

2.5.1 Çocuklarda Osteoporoz Tanısı

Çocuklarda osteoporoz tanısı, kemik kırılabilirliğinde artışı gösteren klinik bulgulara dayanır. Erişkinlerde osteoporoz tanısında Dual X-ray Absorbsiyometri (DXA) ile KMY ölçümü kullanılsa da çocuklarda KMY, ancak klinik değerlendirme sonuçları ile uyumlu ise dikkate alınmalıdır. ISCD (International Society of Clinical Densitometry) 2019 raporuna göre;

-Çocuk ve ergenlerde yalnızca DXA bulgularına bakarak osteoporoz tanısı konulmamalıdır.

-Yüksek enerjili travma veya lokal hastalık olmaksızın, bir veya daha fazla vertebral çökme kırığının olması osteoporozu düşündürür. Böyle çocuklarda DXA ile KMY ölçümü, kemik sağlığının değerlendirilmesine katkı sağlar.

-Vertebral çökme kırığı olmayanlarda osteoporoz tanımlaması için “klinik olarak önemli kırık öyküsü (10 yaşa kadar ≥ 2 uzun kemik kırığı ve/veya 19 yaşa kadar ≥ 3 uzun kemik kırığı olması)” yanında KMY Z-skorunun $\leq -2,0$ olması gerekmektedir.

-KMY Z-skorunun $> -2,0$ olması iskelet kırılabilirliğindeki artışı veya yüksek kırık riskini dışlatmaz.

2.5.2 Patofizyoloji

Kemik doku, organik kemik matriksi, mineraller ve hücrelerden oluşur. Üç farklı hücre tipi olan osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar kemiğin fonksiyonel bütünlüğünü sağlar (51).

2.5.3. Osteoporoz Sınıflandırılması

Primer Osteoporoz; kemik veya kıkırdak sentez ve döngüsünü etkileyen mutasyonlar sonucu primer osteoporoz oluşur. Sekonder osteoporozla göre daha nadirdir. Kalıtsal primer osteoporoz nedenlerinden en sık görülen Osteogenezis İmperfektadır. Kalıtsal bağ doku hastalıkları (Osteogenezis imperfekta, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Osteoporoz-psödogliom sendromu, Bruck sendromu, Hajdu-Cheney sendromu, Homosistinüri, Kleidokraniyal displazi, Menkes kıvrık saç sendromu, Spondilo-oküler sendrom, Kalvaryal-donut lezyonları) ve idiopatik juvenil osteoporoz primer osteoporoz ile ilişkili hastalıklardır.

Sekonder Osteoporoz; kronik hastalıklar, immobilizasyon, ilaçlar sekonder osteoporozla yol açar. Başlıca risk faktörleri; kronik hastalıklarda inflamatuvar sitokinlerde artış, beslenme eksiklikleri, immobilizasyon, büyüme hormon eksikliği, seks steroidleri eksiklikleri, GK ilaç kullanımı, osteotoksik ilaç kullanımı kullanımıdır (51).

2.5.4. Osteoporozda Klinik Semptom, Bulgular ve Tanı

Hafif travma ile oluşan kırıklar, kırıklara bağlı ağrı, fonksiyon kaybı, yaşam kalitesinde azalma görülür. Kırıklar vertebral ve vertebral olmayan kırıklar (alt ve üst ekstremitelerde uzun kemik kırıkları) olarak sınıflandırılabilir. Kronik kemik ağrısı, sırt ve bel ağrıları, boy kısalması, iskelet deformiteleri, vücut üst/alt segment oranında azalma, hareket kapasitesinde azalma, yürüme bozukluğu, eklemlerde hipermobilité görülebilir.

Tanı; görüntüleme yöntemleri olarak standart radyografi, DXA ile KMY ölçümü, kantitatif bilgisayarlı tomografi, kantitatif ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme sayılabilir. Biyokimyasal testler; kemik yapım belirteçleri tip 1 prokollajen propeptid C-terminali (P1CP), tip-1 prokollajen propeptid N-terminali (P1NP), kemik özgün ALP ve osteokalsin iken, kemik yıkım belirteçleri idrarda tip 1 kollajenin çapraz bağ N veya C-telopeptidleri, üriner pridinolin, deoksipridinolin ve hidroksiprolindir. İdrar konsantrasyonları, hastanın kreatinin düzeyi ile ilişkilidir. Bu parametrelerin tanı ve tedavi kararı için rutin kullanımı önerilmemektedir.

-Diğer biyokimyasal parametreler: Serum Ca, P, ALP, PTH genel değerlendirilmesi için önerilmektedir.

Kemik biyopsisi; kemik mikro-mimarisinin direk incelenmesini sağladığından tanıda altın standarttır. İnvaziv girişim olduğundan, osteoporozla ilgili tanısız şüphe olduğunda kullanılması önerilir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma kesitsel, tek merkezli bir çalışma olarak planlanmıştır. Hasta grubuna, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde izlemde olan KAH tanılı 5-18 yaş arası çocuklar alınmıştır. Hastanemizde bulunan Lunar marka DXA cihazının 5 yaş üzeri hastalarda çekim yapabilmesi nedeniyle, sonuçların sağlıklı olması için, çalışmamıza 5 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. GK uzun süreli kullanım etkileri değerlendirileceğinden, altı aydan uzun süreli GK kullanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu ise, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği ve Genel Pediatri Polikliniği'ne nonspesifik sebeplerle (genel sağlık durumu kontrolü için başvuran ve patolojik bulgu saptanmayan, büyüme geriliği şüphesi ile başvurup büyümesinin normal olduğu saptanan, tiroid disfonksiyonu şüphesiyle gönderilip ötiroid saptanan çocuklar gibi) başvuran ve herhangi bir akut/kronik hastalığı olmayan, akut/kronik ilaç kullanım öyküsü olmayan, yaş ve cinsiyete göre hasta grubu ile eşleştirilen çocuklar seçilmiştir. Her iki gruptan 31 kişi ile çalışılmıştır. Çalışma için tüm gönüllü ebeveyn ve/veya çocuklardan “Klinik Araştırma İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” alınmıştır. Ayrıca çalışmamız için 24237859-190 sayılı yerel etik kurulu onayı alınmıştır. Çalışmamız TÜBİTAK 1002 Hızlı Destek Programı kapsamında desteklenmektedir.

3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Ölçütleri

Hasta grubu;

- KAH nedeniyle tedavi edilen, düzenli olarak kontrole gelen, en az 6 ay düzenli steroid tedavisi almış olan, 5-18 yaş arasındaki prepubertal ve pubertal çocuklar,
- KAH dışında sağlık problemi olmayan hastalar,
- KAH dışında osteoporoza neden olabilecek başka sorunu olmayan hastalar,
- KAH'lı hasta ve/veya ailesinin gönüllü olması

Sağlıklı kontrol grubu;

- Herhangi bir sağlık sorunu olmayan, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile eşleştirilmiş ve fizik muayenesi tamamen normal olan çocuklar

- Akut veya kronik ilaç kullanım öyküsü olmayan çocuklar,
- Ailesinin ve/veya çocuğun gönüllü olması

3.2. Çalışmaya Kabul Edilmeme Ölçütleri

Hasta grubu;

- KAH dışında ek sağlık sorunu olanlar
- KAH nedeniyle alınan GK ve MK tedavisi dışında ilaç kullanan hastalar

Sağlıklı kontrol grubu;

- Herhangi bir sağlık problemi olan veya fizik muayene bulgularında patoloji olan çocuklar,
- Akut veya kronik ilaç kullanım öyküsü olan çocuklar

3.3. Antropometrik Veriler

Hasta grubu ve kontrol grubuna alınan çocukların, anamnez, fizik muayene bulguları, antropometrik verileri (ağırlık, ağırlık persentili, ağırlık SDS, boy, boy persentili, boy SDS), gebelik haftası, doğum tarihi ve yaşı, doğum şekli, doğum ağırlığı ve persentili ile SDS'si, doğum boyu ve persentili ile SDS'si, anne-baba akrabalık durumu, ailenin sosyoekonomik düzeyi kaydedildi. Ağırlık ölçümü için Arester marka tartı (SC plus LCD model) kullanıldı. Boy ölçümü; ayakta uygun pozisyon verilerek Harpenden Stadiometresi ile yapıldı. Ağırlık ve boy persentil ve SDS değerleri; ülkemiz verilerine göre değerlendirildi (52). Hasta grubunun kemik yaşı, sol el-bilek grafisi ile Greulich ve Pyle'ın atlasında görüntülenen en yakın eşleşen referans grafiler ile karşılaştırılarak belirlendi (53).

3.4. Hasta grubu ve kontrol grubundan kan örneklerinin alınması ve analizlerinin gerçekleştirilmesi;

Hasta grubu ve kontrol grubundan, 10 saatlik açlık ile saat 08:00-09.00 arası, serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD tetkikleri için kan alındı. Hastanemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı. Ek olarak hasta grubundan 17OHP düzeyi için hastanemiz Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı vasıtasıyla Synlab Laboratuvarı'na örnek gönderildi. Serum örnekleri, hasta grubunun sabah HK ilacı içirilmeden önce alındı.

Osteoprotegerin ve sklerostin için, hasta grubu ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden onam formu eşliğinde kan örnekleri seperatör jelli biyokimya tüpüne alındı. Kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Süre sonunda tüpler 1800 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum örnekleri dikkatlice kapaklı mikro hacimli tüplere aktarıldı ve çalışılncaya kadar -80°C'de buzdolabında saklandı. Çalışma günü, -80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek erimeleri sağlandı. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale getirildi ve biyokimyasal parametrelerin ölçümü yapıldı.

Serum Osteoprotegerin Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki OPG seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Boster Biological Technology, Katalog No: EK0480, Pleasanton, CA, ABD) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

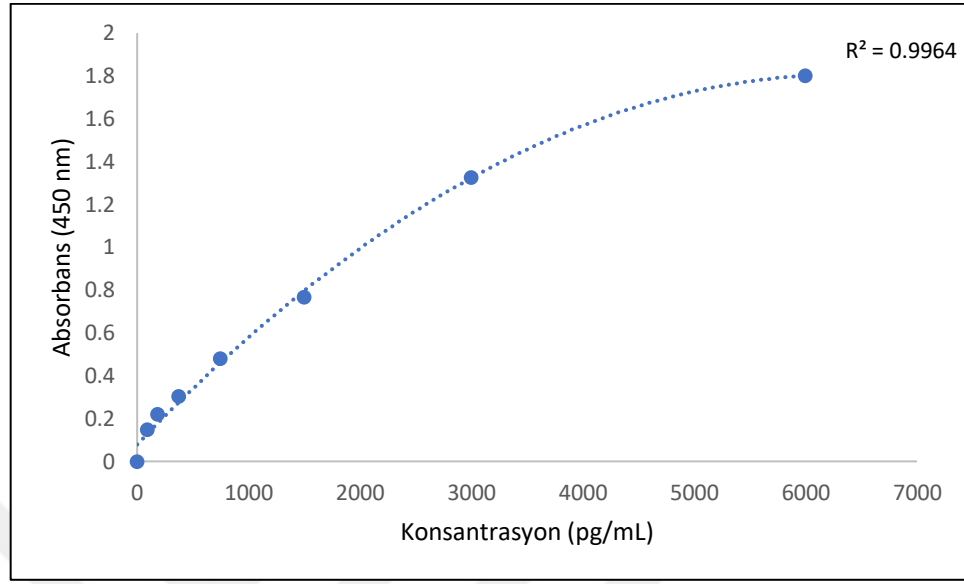
- OPG standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı.
- Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapıldı. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda (ShellLab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt içeriği pleyt yıkayıcısının (BioTek, Winooski, USA) aspirasyon modülü kullanılarak uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL biotinle işaretli antikor çözeltisi eklendi. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar µL eklendi ve pleyt 37°C'de çalkalayıcıda 20 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 100'er µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbensları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbens değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 5**). Örneklerdeki OPG seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı. Tüm örnekler ve standartlar dublike çalışıldı ve sonuçlar iki ölçümün ortalaması şeklinde pg/mL birimi ile verildi. Bu parametre için intra-assay tekrarlanabilirliğin bir ölçüsü olan varyasyon katsayısı (%CV) 3.52 olarak hesaplandı (n=24). Kitin üretici firma tarafından valide edilmiş sensitivite değeri <5 pg/mL'dir.

Serum Sklerostin Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki sklerostin seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (Boster Biological Technology, Katalog No: EK0968, Pleasanton, CA, ABD) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

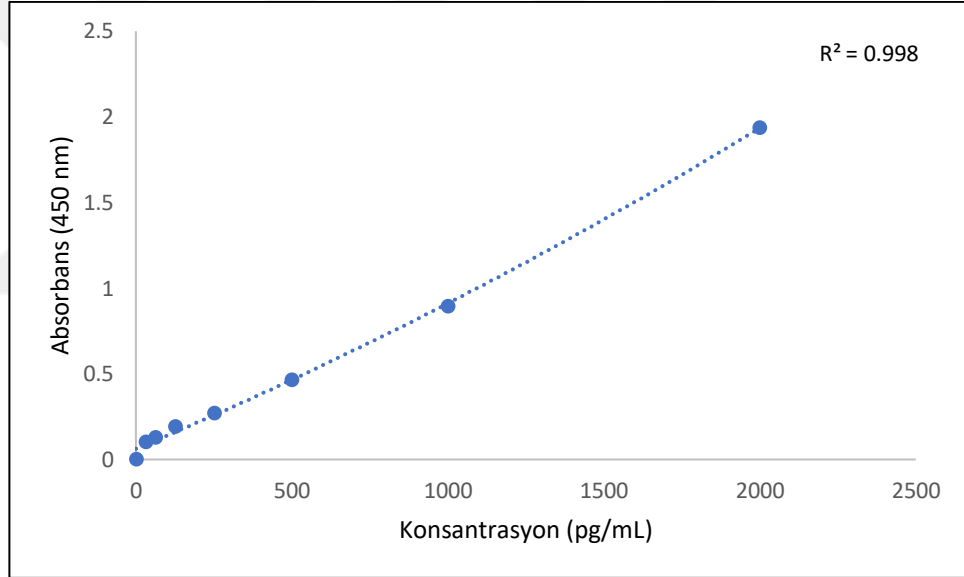
- Sklerostin standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı.
- Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapıldı. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt içeriği pleyt yıkayıcısının aspirasyon modülü kullanılarak uzaklaştırıldı.



Şekil 5. OPG ölçümünde kullanılan standart grafiği.

- Her bir kuyucuğa 100'er µL biotinle işaretli antikor çözeltisi eklendi. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar µL eklendi ve pleyt 37°C'de çalkalayıcıda 20 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 100'er µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 6**). Örneklerdeki sklerostin seviyeleri bu standart eğri

kullanılarak hesaplandı. Tüm örnekler ve standartlar dublike çalışıldı ve sonuçlar iki ölçümün ortalaması şeklinde pg/mL birimi ile verildi. Bu parametre için intra-assay tekrarlanabilirliğin bir ölçüsü olan varyasyon katsayısı (%CV) 6.64 olarak hesaplandı (n=24). Kitin üretici firma tarafından valide edilmiş sensitivite değeri <10 pg/mL'dir. Tüm serum OPG ve sklerostin örnekleri iki kez çalışıldı ve sonuçlar iki ölçümün ortalaması şeklinde pg/mL birimi ile verildi. Hasta ve kontrol grubunda ayrıca serum OPG ve sklerostin düzeyleri oranlanarak serum OPG/sklerostin hesaplandı. Tüm bu biyokimyasal analizler, çalışmamızdaki Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi kontrolünde yapıldı.



Şekil 6. Sklerostin ölçümünde kullanılan standart grafiği.

Serum Ca, P, ALP düzeyleri, hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Beckman Coulter AU5800 marka otoanalizör ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Serum PTH ve 25OHD örnekleri Unicel marka DXI800 otoanalizör ile kemiluminesan immunoassay yöntemiyle çalışıldı. Serum PTH normal aralığı 15-65 ng/ml kabul edildi (54). Serum 17OHP, Ankara Synlab Laboratuvarı'nda Magluni 2000 plus marka otoanalizör ile kemiluminesan immunoassay yöntemiyle çalışıldı (55).

Serum Ca düzeyleri 2019 yılında Goltzman ve arkadaşlarının derlemesi referans alınarak sınıflandırıldı (56). Serum P düzeyleri referans aralıkları tablo 1’de verilmiştir (57). Serum ALP yaşı göre normal aralıkları Tablo 2’de verilmiştir (54).

Normal serum fosfor aralığı	
0-5 gün	4.8-8.2 mg/dl
1-3 yaş	3.8-6.5 mg/dl
4-11 yaş	3.7-5.6 mg/dl
12-15 yaş	2.9-5.4 mg/dl
16-19 yaş	2.7-4.7 mg/dl

Tablo 1: Normal serum fosfor aralıkları (57)

Alkalen Fosfataz U/l:					
Yaş (yıl)	Erkek	Kız	Yaş (yıl)	Erkek	Kız
4	149-269	169-372	12	185-562	133-485
5	179-416	162-355	13	182-587	120-449
6	179-417	169-370	14	166-571	153-362
7	172-405	183-402	15	138-511	75-274
8	169-401	199-440	16	102-417	61-264
9	175-411	212-468	17	69-311	52-144
10	191-435	215-476	18	52-222	52-144
11	185-507	178-526			

Tablo 2: Serum ALP normal aralıkları (54)

Hasta grubu ve kontrol grubunun serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, OPG, sklerostin, 17OHP sonuçları, cinsiyete, prepubertal-pubertal dönemde olma durumlarına göre değerlendirildi.

D vitamini eksikliğinin tanımlaması ile ilişkili farklı öneriler olduğundan D vitamini eksikliği için iki ayrı sınıflama yapıldı (58,59). Hastanemizde 25OHD düzeyi $\mu\text{g/l}$ birimi ile ölçölmüştür ($1\mu\text{g/l}=1\text{ng/ml}=0.171\text{nmol/l}$). **Birinci sınıflama**, 2014 yılında bölgemizde çocukluk çağında vitamin D düzeylerini belirleyen çalışma referans alınarak yapıldı (58). Bu çalışmada serum 25OHD düzeyi $<15\mu\text{g/l}$ olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, hasta grubu ve kontrol grubu; serum 25OHD düzeyi $<15\mu\text{g/l}$ olanlar, $15-20\mu\text{g/l}$ arasında olanlar, $>20\mu\text{g/l}$ olanlar olarak üç gruba ayrılarak kıyaslandı (58). **İkinci sınıflama**, 2016 yılında yayınlanan Küresel Uzlaş'ya göre; hasta grubu ve kontrol grubu; serum 25OHD düzeyi $<12\mu\text{g/l}$ olanlar, $12-20\mu\text{g/l}$ arasında olanlar, $>20\mu\text{g/l}$ olanlar olarak üç gruba ayrılarak kıyaslandı (60). Hasta grubu ve kontrol grubunun, serum 25OHD düzeyine göre yapılan alt grupları arasında; serum Ca, P, ALP, PTH, OPG, sklerostin düzeyleri ve boy yaşına göre L1-4 KMY ile L1-4 Z-skoru sonuçları kıyaslandı.

Hasta grubunun çalışmaya alındığı esnadaki serum 17OHP düzeylerine göre de sınıflama yapıldı; **17OHP-grup 1** (serum 17OHP $<1\text{ng/ml}$), **17OHP-grup 2** (serum 17OHP $1-12\text{ng/ml}$ arasında) ve **17OHP-grup 3** (serum 17OHP $>12\text{ng/ml}$) olarak üç alt gruba ayrıldı (7). Bu alt gruplar arasında, serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, OPG, sklerostin, boy yaşına göre L1-4 KMY ve L1-4 Z-skorları ve üç yıllık kümülatif GK dozu kıyaslandı.

Hasta grubu, GK kullanım süresi ve dozuna göre de sınıflandırıldı. GK kullanım süresine göre; **süre-grup 1** (GK kullanım süresi 5-10 yıl arası), **süre-grup 2** (GK kullanım süresi 10-15 yıl arası), **süre-grup 3** (GK kullanım süresi >15 yıl) olacak şekilde üç grupta sınıflandırıldı. GK kullanım dozuna göre; **doz-grup 1** (GK dozu $<10\text{mg/m}^2$), **doz-grup 2** (GK dozu $10-15\text{mg/m}^2$ arasında), **doz-grup 3** (GK dozu $>15\text{mg/m}^2$) olarak sınıflandırıldı (7). Hasta grubunun GK kullanım süresi ve dozuna göre yapılan alt grupların, serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, OPG, sklerostin, 17OHP, boy yaşına göre L1-4 KMY ve L1-4 Z-skoru sonuçları kıyaslandı.

Hasta grubunun üç yıllık kümülatif GK dozu hesaplandı. Üç yıllık kümülatif GK dozunun serum OPG, sklerostin, boy yaşına göre L1-4 KMY, L1-4 KMY Z-skoru düzeyleri ile korelasyonu, puberte ve cinsiyet ile ilişkisi değerlendirildi.

3.5.Dual X-Ray Absorbsiyometri Çekimi;

Hasta grubu ve kontrol grubunun KMY tayini, L1-4 bölgesinden Lunar marka DXA cihazı ile gerçekleştirildi. Verilerin güvenilirliği açısından çalışmaya alınma tarihinden önce, altı ay içinde DXA çekimleri yoksa yeni DXA çekildi. Hastaların son altı ay içinde DXA çekimi varsa mevcut çekimleri kullanıldı. L1-4 KMY ve L1-4 Z-skoru boy yaşına göre değerlendirildi.

3.6. Sonuçların analizi ve değerlendirilmesi

Örneklem, Open Epi V.3.01 programı kullanılarak hesaplanmıştır. Literatürde 2010 yılında Mısır’da yapılan KAH’lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu OPG değerlerinin kıyaslandığı çalışma (61) baz alınmıştır. Hasta grupta OPG sonucu ortalama $2\pm 1\text{pg/l}$, kontrol grubunda ortalama $30.9\pm 33\text{pg/l}$ hipoteziyle çalışmamıza %95 güç, %5 tip 1 hata ile minimum 17’şer çocuk hasta dahil edilmesi hesaplanmıştır. Alt grupların analizlerinde araştırmanın gücünü koruyabilmesi için kliniğimizde takip ve tedavi edilmekte olan 31 KAH’lı çocuk ile kontrol grubu için yaş cinsiyet eşleşmeli 31 sağlıklı çocuk araştırmaya dahil edildi.

İstatiksel analizler SPSS 28.0 paket programı ve kullanılarak yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi, sayısal değişkenler için normal dağılım gösteren veriler; ortalama (ort), standart sapma (sd) değerleri ile verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntem (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. İkili gruplar arasında normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-t Testi, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla gruplar arasında normal dağılıma uyan değişkenlerin analizi ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. İkiserli post-hoc karşılaştırmalar Tukey testi kullanılarak yapıldı. İki den fazla gruplar arasında normal dağılıma uymayan verilerin analizi Kruskal-Wallis

varyans analizi ile karşılaştırıldı, ikili karşılaştırmalar Dunn- Benforroni testi kullanılarak yapıldı. Ölçümsel verilerin korelasyon analizinde normal dağılıma uyan verilerde pearson korelasyon testi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerde spearman korelasyon testi kullanılmıştır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca sklerostin ve OPG için bir dizi bağımsız değişken ile aralarında ilişki olup olmadığını saptamak için regresyon analizi yapıldı.

Sonuçlar elde edildiğinde KAH'lı hastaların verileri, OPG ve sklerostin düzeyleri ile kemik metabolizmasını etkileyen diğer parametreler (Ca, P, PTH, ALP, 25OHD) ve KMY sonuçları arasındaki ilişkiler değişkenlerin normal dağılım özelliklerine göre Pearson veya Spearman korelasyon analizleriyle değerlendirildi.

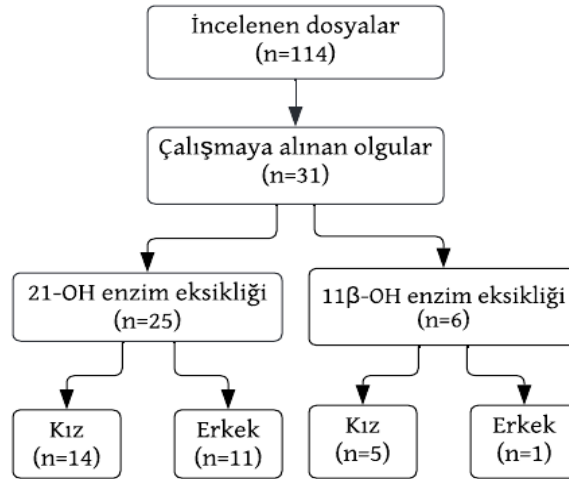
KAH'lı hastalar kendi içlerinde pubertal evreye göre “prepubertal ve pubertal” olarak, GK dozuna göre de “düşük doz, uygun doz ve yüksek doz” olarak alt gruplara ayrıldı ve bu alt grupların klinik ve laboratuvar verileri de ayrıca kıyaslandı. Hasta grubunun pubertal ve prepubertal verileri ile sağlıklı kontrol grubunun pubertal ve prepubertal verileri karşılaştırıldı.

OPG ve sklerostin düzeylerinin kemik metabolizmasını değerlendirmede kullanılan diğer parametreler serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD ve KMY ile ilişkileri incelendi. Hastaların D vitamini alma durumları değerlendirildi ve D vitamini tedavisi alan hastalarla almayan hastalar kıyaslandı, ayrıca 25OHD düzeylerinin osteoprotegerin ve sklerostin düzeyleri ile ilişkisi de saptandı. Hastalarımızın DXA sonuçlarının değerlendirilmesinde, Hasanoğlu ve ark.larının 2004 yılında yayınlanan, sağlıklı Türk çocuklarında vertebral KMY'yi değerlendiren çalışması (62) ile bizim çalışmamızın kontrol grubu verileri kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Etiyolojik Dağılım

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde takip edilen KAH hastalarının dosyaları incelendi. Polikliniğimize başvuran hastalardan, dışlama ölçütleri göz önünde bulundurularak çalışmamıza 5-18 yaş arası KAH tanılı 31 olgu dahil edildi. Hastaların 15'i (%48) Trabzon'dan, 8'i (%26) Artvin'den, 6'sı (%20) Giresun'dan, 1'i (%3) Rize'den, 1'i (%3) Erzurum'dan geliyordu. Hastaların 12'sinde (%39) akraba evliliği vardı. Kontrol grubu olarak, Çocuk Endokrinoloji ve Genel Pediatri polikliniklerine başvuran ve sağlıklı olan cinsiyet ve yaş eşleşmeli 31 çocuk alındı. Hasta grubunun 25'i 21OHE (%81), 6'sı 11 β OHE (%19) idi. Hastaların 19'u kız (%61), 12'si erkek (%39), kız:erkek oranı 1.58 idi.



Şekil 7: Çalışmaya alınan hastaların tanısal dağılımı.

Hasta grubunun ortalama tanı yaşları 1.35 ± 2.76 yıl (0-9.6) idi ve 5'i preterm (%16), 26'sı term (%84) doğmuştu, 17'si (%54) sezaryen doğum iken 14'ü (%46) normal doğumdu. Kontrol grubunun 6'sı (%19) preterm, 25'i (%81) term doğmuştu ve 16'sı (%51) sezaryen ile, 15'i (%49) normal yolla doğmuştu. Hasta ve kontrol grubunun doğum şekilleri ve

gebelik haftaları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Tanı anında 30 (%97) hasta prepubertal, 1 (%3) hasta pubertal dönemdeydi. Hasta grubu ile kontrol grubu doğum ağırlıkları ve doğum boyları arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.50$). Hasta grubunda doğum ağırlığı $<2500\text{gr}$ olan üç hasta vardı ve en düşük doğum ağırlığı 1900gr idi, doğum ağırlığı $\geq 4000\text{gr}$ olan iki hasta (4000gr ve 5500gr) vardı. Kontrol grubunda doğum ağırlığı $<2500\text{gr}$ olan bir bebek (2300gr) vardı, $\geq 4000\text{gr}$ doğan bebek yoktu. Hasta ve kontrol grubunun doğum ağırlığı ile doğum boyu ve SDS'lerinin ortalamaları Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların 27'si (%87) tanı anında semptomatikti, 4'ü (%13) asemptomatik olup aile hikayesi nedeniyle kontrol amaçlı değerlendirildiğinde tanı almıştı, 15'inin (%48) başvuru şikayeti kuşkulu genitalya, 7'sinin (%23) kusma ve genel durumunda bozulma, 5'inin (%16) anormal kıllanma idi.

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri.

	Hasta grubu Ort±SD (n=31)	Kontrol grubu Ort±SD (n=31)	P*
Tanı yaşı (yıl)	1.354±2.767 (0.0-9.6)	-	-
Doğum haftası	38.55±1.65 (33-40)	38.39±1.17 (35-40)	>0.05
Doğum ağırlığı (gr)	3298±694 (1900-3500)	3140±355 (2300-3800)	>0.05
Doğum ağırlığı-SDS	0.114±1.39 (-2.1-4.97)	-0.47±0.82 (-2.43-1.36)	<0.05
Doğum boyu (cm)	49.85±2.73 (40-54)	49.96±1.37 (48-55)	>0.05
Doğum boyu-SDS	0.273±0.885 (-1.6-1.82)	0.139±0.656 (-0.91-2.27)	>0.05
Çalışmaya alındıkları yaş (yıl)	11.58±3.71 (6-18.5)	11.47±3.45 (6.15-18)	>0.05

* $P<0.05$, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

Çalışmaya alındıkları anda, hasta grubunun ortalama yaşı 11.58 ± 3.71 yıl (6-18.5), kontrol grubunun ise 11.47 ± 3.45 yıl (6.15-18) idi. Hasta grubunun 11'i (%34) obez, 1'i (%3) fazla kilolu idi. Hasta grubunun vücut ağırlığı SDS'si, vücut kitle indeksi (VKİ) SDS'si kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek, boy SDS'leri hasta grubuna göre anlamlı düşüktü (Tablo 4). Hasta grubunda boyu <3 persentil olan 4 hasta, <1 persentil olan 2 hasta varken, kontrol grubunda boyu <3 persentil olan çocuk yoktu.

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun çalışmaya alındığı andaki antropometrik verileri.

	Hasta grubu Ort±SD n=31	Kontrol grubu Ort±SD n=31	p*
Yaş (yıl)	11.58±3.71 (6-18.5)	11.47±3.45 (6.15-18)	>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	46.67±20.30 (20-94)	39.80±13.75 (19-70)	>0.05
Vücut ağırlığı SDS	0.55±1.42 (-2.86-3.96)	-0.26±0.80 (-1.34-1.63)	<0.05
Boy (cm)	141.80±15.47 (112-164.5)	147.33±18.53 (112-177)	>0.05
Boy SDS	-0.72±1.28 (-3.08-2.50)	0.19±0.95 (-1.20-2.37)	<0.05
Boy yaşı (yıl)	10.32±2.57 (5.50-14)	11.76±3.64 (5.50-18)	>0.05
VKİ (g/cm²)	22.41±6.74 (15.61-41.85)	17.67±2.59 (13.51-23.12)	<0.05
VKİ persentili	71.93±26.76 (1.36-99.98)	36.60±26.28 (1.83-93)	<0.05
VKİ SDS	0.96±1.35 (-2.21-4.20)	-0.44±0.87 (-2.09-1.48)	<0.05

*p<0.05, VKİ: Vücut kitle indeksi, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

4.2. Laboratuvar bulguları ve Dual X-Ray Absorbsiyometri verileri:

Hasta ve kontrol grubunda hiperkalsemi veya hipokalsemi saptanmadı ve serum P düzeyleri de normal aralıktaydı. Hasta grubunun serum 25OHD ve OPG düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 5).

Serum 25OHD sınıflama 1'e göre hasta grubunda, 11 (%35) hastanın serum 25OHD düzeyi <15µg/l iken, 6 (%19) hastanın 15-20µg/l arasında ve 14 (%46) hastanın >20µg/l idi ve hasta grubunun bu üç alt grubu arasında serum Ca, P, ALP, PTH, 17OHP, OPG, sklerostin düzeyleri ve L1-4 KMY ile L1-4 KMY Z-skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Hasta grubunda serum 25OHD düzeyi <15µg/l olan 11 hastadan bir tanesinin serum 25OHD düzeyi <5µg/l (2.97µg/l), bir tanesinin 25OHD düzeyi 5-10µg/l aralığında (9.41µg/l) ve 9'unun 25OHD düzeyi 10-15µg/l aralığındaydı. **Serum 25OHD sınıflama 1'e göre kontrol grubunun** 20'sinin (%64) serum 25OHD düzeyi <15µg/l iken, 6'sının (%19) 15-20µg/l arasında ve 5'inin (%17) >20µg/l idi ve bu üç grup arasında da serum Ca, P, ALP, PTH, OPG, sklerostin düzeyleri ve L1-4 KMY ile L1-4 KMY Z-skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Kontrol grubunda serum 25OHD düzeyi <15µg/l olan 20 hastadan 7'sinin serum 25OHD düzeyi 5-10µg/l aralığında ve

13'ünün 25OHD düzeyi 10-15µg/l aralığındaydı. Kontrol grubunda serum 25OHD düzeyi <5µg/l olan yoktu. Serum 25OHD düzeyi sınıflama 1'e göre serum OPG düzeyleri; serum 25OHD düzeyi <15µg/l olan, 15-20µg/l arasında olan ve >20 µg/l olan üç alt grupta da, hastalarda kontrollerden daha yüksek saptandı (Tablo 6). Hasta grubunun %22'si (n=7) vitamin D takviyesi almaktaydı, bu hastaların üçü 400IU/gün, üçü 600IU/gün, biri 800 IU/gün dozda almaktaydı. Vitamin D takviyesi almayan 24 (%78) hasta ile vitamin D takviyesi alan 7 hastanın serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, OPG, sklerostin, L1-4 KMY, L1-4 KMY Z-skoru ve GK dozları karşılaştırıldığında, sadece serum 25OHD düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı (p<0.05), takviye alanlarda 23.03±4.1µg/l iken, almayanlarda 17.7±8.0µg/l idi.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun serum biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.

	Hasta (n=31)	Kontrol (n=31)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	P*
Yaş (yıl)	11.58±3.71 (6-18.5)	11.47±3.45 (6.14-18)	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.9±0.34 (9.4-10.6)	9.9±0.29 (9.2-10.5)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.35±0.53 (3.23-5.4)	4.56±0.85 (3.35-7.67)	>0.05
Alkale fosfataz (U/l)	188±85 (50-351)	208±90.8 (69-402)	>0.05
Parathormon (ng/l)	45.47±22.2 (15-118)	48.24±24.66 (9.3-123)	>0.05
25OHD (µg/l)	19.22±7.51 (2.97-35.06)	14.23±4.84 (5.91-24.03)	<0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	142.95±17.45 (111.2-178.1)	118.8±10.55 (97.9-141.1)	<0.05
Sklerostin (pg/ml)	534.91±467.49 (9.3-1216)	316.09±416.85 (28.4-1763)	>0.05
17OHP (ng/ml)	12.35±15.44 (0.01-52.9)	-	-
L1-4 KMY (gr/cm ²)	0.841±0.220 (0.50-1280)	0.852±0.202 (0.53-1.30)	>0.05
L1-4 KMY Z-skoru	0.16±1.40 (-2.5-3.3)	-0.21±0.99 (-2.7- 1.7)	>0.05

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, L1-4: Lomber 1-4, KMY: kemik mineral yoğunluğu, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

*p<0.05

Serum 25OHD sınıflama 2'ye göre hasta grubunda, 5 (%16) hastanın 25OHD düzeyi <12µg/l, 12 (%38) hastanın 25OHD düzeyi 12-20µg/l arasında ve 14 (%46) hastanın 25OHD düzeyi >20µg/l idi ve bu üç alt grup arasında serum Ca, P, ALP, PTH, 17OHP, OPG, sklerostin ortalamaları ve L1-4 KMY ile L1-4 KMY Z-skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Serum 25OHD sınıflama 2'ye göre kontrollerin

14'ünde (%46) serum 25OHD düzeyi $<12\mu\text{g/l}$, 12'sinin (%38) $12-20\mu\text{g/l}$ arasında ve 5'inin (%16) $>20\mu\text{g/l}$ idi ve bu üç alt grup arasında da serum Ca, P, ALP, PTH, OPG, sklerostin düzeyleri ve L1-4 KMY ile L1-4 KMY Z-skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$), ayrıca serum OPG düzeyleri; serum 25OHD düzeyi $<15\mu\text{g/l}$ olan, $15-20\mu\text{g/l}$ arasında olan ve $>20\mu\text{g/l}$ olan alt gruplarda hastalarda kontrollerden daha yüksek saptandı (Tablo 7).

Hasta grubunda 21OHE olanlar ile $11\beta\text{OHE}$ olanların serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, 17OHP, L1-4 KMY, L1-4 KMY Z-skoru ve GK dozları kıyaslandığında, sadece serum 17OHP düzeyinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) 21OHE olanlarda daha yüksekti ($11.8\pm15.3\text{ng/ml}$ 'ye karşın $2.2\pm1.7\text{ng/ml}$).

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun, 25OHD sınıflama 1'e göre, biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.

Serum 25-hidroksi Vitamin D grupları									
	<15 µg/l			15-20 µg/l arası			>20 µg/l		
	Hasta (n=11)	Kontrol (n=20)	P*	Hasta (n=6)	Kontrol (n=6)	P*	Hasta (n=14)	Kontrol (n=5)	P*
Yaş (yıl)	11.71±3.58 (6.54-18.30)	11.62±3.16 (6.15-18)	>0.05	12.27±2.40 (9.65-15.70)	12.48±3.21 (9.52-18)	>0.05	11.18±4.40 (6-18.50)	9.66±4.85 (6.28-18)	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.72±0.26 (9.40-10.20)	9.89±0.32 (9.20-10.50)	>0.05	9.95±0.32 (9.60-10.30)	9.96±0.34 (9.60-10.50)	>0.05	10.01±0.36 (9.40-10.60)	9.88±0.10 (9.70-10)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.54±0.59 (3.47-5.40)	4.60±0.96 (3.51-7.67)	>0.05	4.20±0.32 (3.70-4.54)	4.46±0.69 (3.35-5.36)	>0.05	4.26±0.55 (3.23-5.02)	4.53±0.64 (3.48-5.10)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	170.18±74 (65-307)	195.15±89.48 (69-334)	>0.05	222.17±89.44 (82-345)	271.83±100.74 (133-402)	>0.05	187.36±93.44 (50-351)	185.60±59.61 (99-242)	>0.05
Parathormon (ng/l)	47.97±28.17 (16-118)	43.19±20.90 (9.30-86.40)	>0.05	56.93±21.87 (28.30-91.40)	65.58±37.16 (31.30-123.20)	>0.05	38.60±15.36 (15-78.90)	47.62±13.48 (33.10-61.70)	>0.05
25OHD (µg/l)	11.26±3.31 (2.97-14.78)	11.07±2.18 (5.91-14.16)	>0.05	17.87±0.91 (16.50-18.80)	18.34±1.16 (16.52-19.78)	>0.05	26.06±4.10 (20.73-35.06)	21.95±1.40 (20.09-24.03)	<0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	143.02±16.61 (115.50-167.70)	120.07±11.49 (97.90-141.10)	<0.05	146.66±20.43 (116.40-167.70)	114.60±10.67 (103.20-130.70)	<0.05	141.31±17.91 (111.20-178.10)	118.80±5.55 (114-127.70)	<0.05
Sklerostin (pg/ml)	451.96±473.21 (23.60-1196.90)	324.35±431.98 (28.40-1792.20)	>0.05	539.70±546.08 (9.30-1216)	186.93±170.59 (47.20-468.20)	>0.05	598.04±455.27 (32.80-1209.70)	438.04±580.13 (33.40-1443.30)	>0.05
17OHP (ng/ml)	14.13±18.87 (0.01-52.90)	-	-	6.84±4.57 (0.90-14.40)	-	-	13.32±15.83 (0.09-42.50)	-	-
L1-4 KMY (g/cm²)	0.882±0.227 (0.58-1.26)	0.877±0.218 (0.53-1.30)	>0.05	0.848±0.186 (0.650-1.130)	0.823±0.773 (0.740-0.940)	>0.05	0.806±0.238 (0.50-1.28)	0.786±0.252 (0.59-1.21)	>0.05
L1-4 KMY Z-skoru	0.49±1.57 (-1.80-3.30)	-0.11±0.94 (-1.60-1.70)	>0.05	0.0±1.13 (-1.0-1.90)	-0.68±1.39 (-2.70-0.50)	>0.05	-0.14±1.42 (-2.50-3.10)	-0.06±0.53 (-0.70-0.70)	>0.05

17OHP: 17-hidroksi progesteron, L1-4: Lomber 1-4, KMY: kemik mineral yoğunluğu, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

*p<0.05

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun, 25OHD sınıflama 2'ye göre, biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.

Serum 25-hidroksi Vitamin D grupları									
	<12 µg/l			12-20 arası µg/l			>20 µg/l		
	Hasta (n=5)	Kontrol (n=14)	P*	Hasta (n=12)	Kontrol (n=12)	P*	Hasta (n=14)	Kontrol (n=5)	P*
Yaş (yıl)	13.60±4.56 (6.54-18.30)	11.54±3.20 (6.15-18)	>0.05	11.22±2.23 (7.17-15.70)	12.14±3.14 (7.23-18)	>0.05	11.18±4.40 (6-18.50)	9.66±4.85 (6.28-18)	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.72±0.36 (9.40-10.20)	9.85±0.32 (9.20-10.30)	>0.05	9.84±0.27 (9.50-10.30)	9.97±0.34 (9.60-10.50)	>0.05	10.01±0.36 (9.40-10.60)	9.88±0.10 (9.70-10)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.28±0.68 (3.47-5.34)	4.50±0.70 (3.51-5.58)	>0.05	4.48±0.47 (3.70-5.40)	4.65±1.11 (3.35-7.67)	>0.05	4.26±0.55 (3.23-5.02)	4.53±0.64 (3.48-5.10)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	114.40±61.10 (65-186)	197.93±88.45 (69-318)	>0.05	219.42±68.36 (82-345)	230.25±105.13 (85-402)	>0.05	187.36±93.44 (50-351)	185.60±59.61 (99-242)	>0.05
Parathormon (ng/l)	41.98±18.77 (16-63.50)	42.35±19.74 (9.30-86.40)	>0.05	54.95±28.01 (21.60-118)	55.37±32.13 (22.80-123.20)	>0.05	38.60±15.36 (15-78.90)	47.62±13.48 (33.10-61.70)	>0.05
25OHD (µg/l)	8.65±3.20 (2.97-10.55)	9.98±1.58 (5.91-11.87)	>0.05	15.65±2.51 (12.30-18.80)	15.98±2.63 (12.16-19.78)	>0.05	26.06±4.10 (20.73-35.06)	21.95±1.40 (20.09-24.03)	<0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	138.74±15.50 (122.10-159.40)	121.59±11.41 (104.20-141.10)	<0.05	146.63±18.38 (115.50-167.70)	115.56±10.82 (97.90-130.70)	<0.05	141.31±17.91 (111.20-178.10)	118.80±5.55 (114-127.70)	<0.05
Sklerostin (pg/ml)	394.42±509.02 (23.60-1188)	338.10±482.30 (28.40-1792.20)	>0.05	519.80±492.51 (9.30-1216)	239.60±250.72 (45-799.90)	>0.05	598.04±455.27 (32.80-1209.70)	438.04±580.13 (33.40-1443.30)	>0.05
17OHP (ng/ml)	25.31±23.83 (3.71-52.90)	-	-	5.82±4.86 (0.01-14.40)	-	-	13.32±15.83 (0.09-42.50)	-	-
L1-4 KMY (g/cm²)	0.979±0.255 (0.65-1.26)	0.856±0.200 (0.53-1.20)	>0.05	0.825±0.178 (0.58-1.13)	0.875±0.195 (0.57-1.30)	>0.05	0.806±0.238 (0.50-1.28)	0.786±0.252 (0.59-1.21)	>0.05
L1-4 KMY Z-skoru	0.96±1.85 (-0.80-3.30)	-0.27±0.82 (-1.60-1.70)	>0.05	0.05±1.18 (-1.80-1.90)	-0.20-1.33 (-2.70-1.60)	>0.05	-0.01±1.42 (-2.50-3.10)	-0.06±0.53 (-0.70-0.70)	>0.05

17OHP: 17-hidroksi progesteron, L1-4: Lomber 1-4, KMY: kemik mineral yoğunluğu, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

*p<0.05

Pubertal dönemdeki hastaların serum 25OHD, OPG ve sklerostin düzeyleri, pubertal dönemdeki kontrollerden daha yüksek saptandı (Tablo 8). Prepubertal dönemdeki hastaların sadece serum OPG düzeyleri, prepubertal kontrollere göre daha yüksek saptandı ($p<0.05$).

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun pubertal duruma göre biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.

	Prepubertal			Pubertal		
	Hasta (n=9) Ortalama±SD	Kontrol (n=10) Ortalama±SD	P*	Hasta (n=22) Ortalama±SD	Kontrol (n=21) Ortalama±SD	P*
Yaş (yıl)	7.89±1.49 (6-10.20)	7.99±1.51 (6.15-9.72)	>0.05	13.10±3.25 (7.47-18.50)	13.13±2.82 (9.29-18)	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.85±0.39 (9.40-10.60)	9.86±0.17 (9.60-10.10)	>0.05	9.91±0.32 (9.40-10.60)	9.92±0.34 (9.20-10.50)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.63±0.34 (4.10-5.34)	4.61±0.32 (4.16-5.10)	>0.05	4.24±0.56 (3.23-5.40)	4.54±1.02 (3.35-7.67)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	229.44±66.15 (140-351)	214.50±49.62 (136-304)	>0.05	171.05±87.83 (50-345)	205.57±105.98 (69-402)	>0.05
Parathormon (ng/l)	32.83±13.75 (15-50.10)	38.40±17.04 (9.30-61.70)	>0.05	50.65±23.27 (23.80-118)	52.92±26.65 (22.80-123.20)	>0.05
25OHD (µg/l)	22.05±8.08 (10.31-35.06)	16.15±5.71 (8.97-24.03)	>0.05	18.06±7.14 (2.97-30.75)	13.32±4.22 (5.91-21.83)	<0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	143.64±18.76 (112.9-178.1)	116.86±7.45 (104.20-131.50)	<0.05	142.67±17.34 (111.20-167.70)	119.73±11.79 (97.9-141.1)	<0.05
Sklerostin (pg/ml)	535.51±411.91 (32.80-1206.80)	573.23±597.17 (74-1792.20)	>0.05	534.67±497.57 (9.30-1216)	193.64±226.65 (28.4-907.3)	<0.05
L1-4 KMY (g/cm²)	0.623±0.082 (0.500-0.730)	0.673±0.100 (0.530-0.820)	>0.05	0.930±0.196 (0.650-1.280)	0.938±0.181 (0.70-1.30)	>0.05
L1-4 KMY Z-skoru	-0.60±0.76 (-2.10-0.30)	-0.24±0.72 (-1.60-0.70)	>0.05	0.48±1.50 (-2.5-3.3)	-0.20±1.11 (-2.7-1.7)	>0.05

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

* $p<0,05$

Hasta grubundaki kızlar ile kontrol grubundaki kızların serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, sklerostin değerleri ile arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta

kızların serum OPG düzeyleri, kontrol kızların serum OPG düzeylerinden daha yüksek saptandı (Tablo 9). Hasta grubundaki erkekler (n=12) ile kontrol grubundaki erkeklerin (n=12) serum Ca, P, ALP, PTH, sklerostin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$), fakat erkek hastaların serum 25OHD ve OPG düzeyleri kontrol erkeklere göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.

	KIZ		p^*	ERKEK		p^*
	Hasta (n=19) Ortalama $\pm$ SD	Kontrol (n=19) Ortalama $\pm$ SD		Hasta (n=12) Ortalama $\pm$ SD	Kontrol (n=12) Ortalama $\pm$ SD	
Yaş (yıl)	11.29 $\pm$ 3.31 (6-18.30)	11.21 $\pm$ 2.88 (6.40-18)	>0.05	12.04 $\pm$ 4.39 (6.24-18.50)	12 $\pm$ 4.32 (6.15-18)	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.84 $\pm$ 0.35 (9.4-10.6)	9.88 $\pm$ 0.32 (9.2-10.5)	>0.05	9.99 $\pm$ 0.31 (9.4-10.6)	9.93 $\pm$ 0.26 (9.6-10.5)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.32 $\pm$ 0.56 (3.23-5.4)	4.62 $\pm$ 0.66 (3.51-5.58)	>0.05	4.39 $\pm$ 0.51 (3.56-5.34)	4.47 $\pm$ 1.12 (3.35-7.67)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	201.32 $\pm$ 83.4 (65-351)	206.79 $\pm$ 81.74 (69-321)	>0.05	166.92 $\pm$ 87.69 (50-345)	211.08 $\pm$ 107.43 (85-402)	>0.05
Parathormon (ng/l)	47.33 $\pm$ 23.38 (21.6-118)	50.44 $\pm$ 20.98 (23.1-100)	>0.05	42.54 $\pm$ 21.11 (15-91,4)	44.75 $\pm$ 30.27 (9.3-123.2)	>0.05
25OHD (μg/l)	16.98 $\pm$ 7.07 (2.97-28.67)	13.23 $\pm$ 4.83 (5.91-24.03)	>0.05	22.76 $\pm$ 7.06 (10.3-35.06)	15.82 $\pm$ 4.62 (8.97-22.13)	<0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	142.8 $\pm$ 16.22 (112.9-167.7)	119.71 $\pm$ 10.72 (104.2-141.1)	<0.05	143.2 $\pm$ 20 (111.2-178.1)	117.37 $\pm$ 10.57 (97.9-131.5)	<0.05
Sklerostin (pg/ml)	526.96 $\pm$ 522.85 (9.3-1215)	271.68 $\pm$ 262.25 (28.4-907.3)	>0.05	547.50 $\pm$ 385.24 (56.7-1216)	386.4 $\pm$ 593.78 (33.4-1792.2)	>0.05
L1-4 KMY (g/cm²)	0.860 $\pm$ 0.220 (0.560-1.280)	0.84 $\pm$ 0.174 (0.57-1.20)	>0.05	0.800 $\pm$ 0.220 (0.500-1.150)	0.858 $\pm$ 0.248 (0.53-1.30)	>0.05
L1-4 KMY (Z- skoru)	0.42 $\pm$ 1.44 (-1.8-3.3)	-0.152 $\pm$ 0.791 (-1.4-1.7)	>0.05	-0.23 $\pm$ 1.30 (-2.50-1.90)	-0.308 $\pm$ 1.231 (-2.7-1.6)	>0.05

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

* $p<0,05$

Hasta grubundaki kızlarla erkekler arasında, serum Ca, P, ALP, PTH, OPG, sklerostin, 17OHP, L1-4 KMY ve L1-4 KMY Z-skoru arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte ($p>0.05$), hasta erkeklerin serum 25OHD düzeyleri hasta kızlara

göre daha yüksekti ($p<0.05$). Hasta kız ve erkeklerin üç yıllık kümülatif GK dozları arasında anlamlı fark yoktu. **Kontrol grubundaki** kızlar ve erkeklerin serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, OPG, sklerostin, düzeyleri, L1-4 KMY ve L1-4 KMY Z-skoru arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun grup içi cinsiyete göre biyokimyasal, hormonal ve DXA verileri ile GK dozları.

	Hasta			Kontrol		
	Kız (n=19) Ortalama $\pm$ SD	Erkek (n=12) Ortalama $\pm$ SD	p^*	Kız (n=19) Ortalama $\pm$ SD	Erkek (n=12) Ortalama $\pm$ SD	p^*
Yaş (yıl)	11.29 $\pm$ 3.31 (6-18.30)	12.04 $\pm$ 4.39 (6.24-18.50)	>0.05	11.21 $\pm$ 2.88 (6.40-18)	12 $\pm$ 4.32 (6.15-18)	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.84 $\pm$ 0.35 (9.4-10.6)	9.99 $\pm$ 0.31 (9.4-10.6)	>0.05	9.88 $\pm$ 0.32 (9.20-10.50)	9.93 $\pm$ 0.26 (9.6-10.5)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.32 $\pm$ 0.56 (3.23-5.4)	4.39 $\pm$ 0.51 (3.56-5.34)	>0.05	4.62 $\pm$ 0.66 (3.51-5.58)	4.47 $\pm$ 1.12 (3.35-7.67)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	201.32 $\pm$ 83.4 (65-351)	166.92 $\pm$ 87.69 (50-345)	>0.05	206.79 $\pm$ 81.74 (69-321)	211.08 $\pm$ 107.43 (85-402)	>0.05
Parathormon (ng/l)	47.33 $\pm$ 23.38 (21.6-118)	42.54 $\pm$ 21.11 (15-91.4)	>0.05	50.44 $\pm$ 20.98 (23.1-100)	44.75 $\pm$ 30.27 (9.3-123.2)	>0.05
25OHD (μg/l)	16.98 $\pm$ 7.07 (2.97-28.67)	22.76 $\pm$ 7.06 (10.3-35.06)	<0.05	13.23 $\pm$ 4.83 (5.91-24.03)	15.82 $\pm$ 4.62 (8.97-22.13)	>0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	142.8 $\pm$ 16.22 (112.9-167.7)	143.2 $\pm$ 20 (111.2-178.1)	>0.05	119.71 $\pm$ 10.72 (104.2-141.1)	117.37 $\pm$ 10.57 (97.9-131.5)	>0.05
Sklerostin (pg/ml)	526.96 $\pm$ 522.85 (9.3-1215)	547.50 $\pm$ 385.24 (56.7-1216)	>0.05	271.68 $\pm$ 262.25 (28.4-907.3)	386.4 $\pm$ 593.78 (33.4-1792.2)	>0.05
17OHP (ng/ml)	12.76 $\pm$ 16.12 (0.01-48.4)	11.70 $\pm$ 14.84 (0.09-52.9)	>0.05	-	-	-
L1-4 KMY (g/cm²)	0.86 $\pm$ 0.22 (0.56-1.28)	0.80 $\pm$ 0.22 (0.50-1.15)	>0.05	0.840 $\pm$ 0.174 (0.57-1.20)	0.858 $\pm$ 0.248 (0.53-1.30)	>0.05
L1-4 KMY Z-skoru	0.42 $\pm$ 1.44 (-1.8-3.3)	-0.23 $\pm$ 1.30 (-2.5-1.9)	>0.05	-0.152 $\pm$ 0.791 (-1.4-1.70)	-0.708 $\pm$ 1.231 (-2.7-1.6)	>0.05
GK dozu (mg/m²/gün)	15.06 $\pm$ 4.50 (8.80-26.50)	15.37 $\pm$ 4.01 (9.40-22.30)	>0.05	-	-	-

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, GK: glukokortikoid, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

* $p<0,05$

Pubertal duruma göre prepubertal (PE1) ve pubertal (PE2-3-4-5) olarak sınıflandırıldığında, pubertal hastaların L1-4 KMY'leri prepubertal hastalardan daha yüksekti, diğer parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Prepubertal kontrollerde serum sklerostin düzeyleri pubertal kontrollerden daha yüksek iken, pubertal kontrollerin L1-4 KMY düzeyleri, prepubertal kontrollere göre anlamlı yüksekti (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun pubertal duruma göre grup içinde biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verilerinin kıyaslanması.

	Hasta		P*	Kontrol		P*
	Prepubertal (n=9) Ortalama±SD	Pubertal (n=22) Ortalama±SD		Prepubertal (n=10) Ortalama±SD	Pubertal (n=21) Ortalama±SD	
Yaş (yıl)	7.89±1.49 (6-10.20)	13.10±3.25 (7.57-18.50)	<0.05	7.99±1.51 (6-15-9.72)	13.13±2.82 (9.29-18)	<0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.85±0.39 (9.4-10.6)	9.91±0.32 (9.4-10.6)	>0.05	9.86±0.17 (9.6-10.1)	9.92±0.34 (9.2-10.5)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.63±0.34 (4.10-5.34)	4.24±0.56 (3.23-5.4)	>0.05	4.61±0.32 (4.16-5.10)	4.54±1.02 (3.35-7.67)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	229.44±66.15 (140-351)	171.05±87.83 (50-345)	>0.05	214.50±49.62 (136-304)	205.57±105.98 (69-402)	>0.05
Parathormon (ng/l)	32.83±13.75 (15-50.1)	50.65±23.27 (23.80-118)	>0.05	38.40±17.04 (9.30-61.70)	52.92±26.65 (22.80-123.20)	>0.05
25OHD (µg/l)	22.05±8.08 (10.31-35.06)	18.06±7.14 (2.97-30.75)	>0.05	16.15±5.71 (8.97-24.03)	13.32±4.22 (5.91-21.83)	>0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	143.64±18.76 (112.9-178.1)	142.67±17.34 (111.2-167.7)	>0.05	116.86±7.45 (104.2-131.5)	119.73±11.79 (97.9-141.1)	>0.05
Sklerostin (pg/ml)	535.51±411.91 (32.8-1206.8)	534.6±497.5 (9.3-1216)	>0.05	573.23±597.17 (74-1792.2)	193.64±226.65 (28.4-907.3)	<0.05
17OHP (ng/ml)	12.95±19.05 (0.01-52.90)	12.11±14.21 (0.09-48.40)	>0.05	-	-	-
L1-4 KMY (g/cm²)	0.623±0.082 (0.50-0.73)	0.930±0.196 (0.65-128)	<0.05	0.673±0.100 (0.53-0.82)	0.938±0.181 (0.70-1.30)	<0.05
L1-4 KMY Z- skoru	-0.60±0.76 (-2.1-3.3)	0.48±1.50 (-2.5-3.3)	>0.05	-0.24±0.72 (-1.6-0.70)	-0.20±1.11 (-2.7-1.7)	>0.05

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

*p<0,05

Hasta grubundaki kızlar prepubertal (PE1) ve pubertal (PE2-3-4-5) olarak sınıflandırıldığında serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, 17OHP, OPG ve sklerostin ile L1-4 KMY Z-skoru düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı, hasta pubertal kızların L1-4 KMY düzeyleri, hasta prepubertal kızlardan anlamlı olarak yüksek saptandı. **Kontrol grubundaki** prepubertal kızlarla pubertal kızların serum Ca, P, ALP, PTH, OPG ve sklerostin ile L1-4 KMY Z-skoru düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı, pubertal kontrol kızların L1-4 KMY düzeyleri prepubertal kontrol kızlardan anlamlı yüksek saptandı. Ayrıca, kontrol prepubertal kızların serum 25OHD düzeyleri kontrol pubertal kızlardan daha yüksekti (Tablo 12).

Hasta grubundaki prepubertal (PE1) erkekler ve pubertal (PE2-3-4-5) erkeklerin serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, 17OHP, OPG ve sklerostin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Hasta pubertal erkeklerin L1-4 KMY'si, hasta prepubertal erkeklerden daha yüksekti ($p<0.05$). **Kontrol grubundaki** prepubertal ve pubertal erkeklerin serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, OPG ve L1-4 KMY Z-skoru düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Pubertal kontrol erkeklerin L1-4 KMY'si, prepubertal kontrol erkeklerden yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca kontrol prepubertal erkeklerin serum **sklerostin** düzeyleri kontrol pubertallerden anlamlı olarak yüksekti (Tablo 13).

Hasta prepubertal kızlar ile kontrol prepubertal kızların serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, OPG, sklerostin ve L1-4 KMY ile L1-4 KMY Z-skoru düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta prepubertal erkeklerin serum OPG düzeyleri kontrol prepubertal erkeklerden daha yüksekti ($p<0.05$).

Hasta pubertal kızlar ile kontrol pubertal kızların serum Ca, P, ALP, PTH, sklerostin ve L1-4 KMY ile L1-4 KMY Z-skoru arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta pubertal kızların serum 25OHD ve OPG düzeyleri, kontrol pubertal kızlardan anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Hasta pubertal kızların serum sklerostin düzeyi, kontrol pubertal kızlardan daha yüksekti, ancak aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta pubertal erkeklerin ise serum OPG ve sklerostin düzeyleri, kontrol pubertal erkeklerden yüksek saptandı ($p<0.05$).

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubundaki kızların biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.

	Hasta kız		<i>P</i> *	Kontrol kız		<i>P</i> *
	Prepubertal (n=5) Ortalama±SD	Pubertal (n=14) Ortalama±SD		Prepubertal (n=5) Ortalama±SD	Pubertal (n=14) Ortalama±SD	
Yaş (yıl)	8.29±1.68 (6-10.20)	12.37±3.09 (7.47-18.30)	< 0.05	8.19±1.46 (6.40-9.72)	12.29±2.46 (9.29-18)	< 0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.86±0.47 (9.4-10.6)	9.83±0.32 (9.4-20.5)	> 0.05	9.88±0.164 (9.6-10)	9.89±0.37 (9.2-10.5)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.62±0.19 (4.34-4.79)	4.22±0.61 (3.23-5.4)	>0.05	4.69±0.38 (4.16-5.1)	4.59±0.75 (3.51-5.58)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	259.6±68.94 (171-351)	180.50±80.11 (65-307)	>0.05	219±35.01 (158-242)	202.43±93.78 (69-321)	>0.05
Parathormon (ng/l)	37.04±11.41 (21.6-50.1)	51±25.72 (23.8-118)	>0.05	43.66±11.93 (33.1-61)	52.87±23.27 (23.1-100)	>0.05
25OHD (µg/l)	19.65±5.37 (13.93-26.9)	16.03±7.53 (2.97-28.67)	>0.05	18.35±5.17 (11.8-24.03)	11.41±3.22 (5.91-18.49)	< 0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	141±17.87 (112.9-162.3)	143.44±16.25 (115.5-167.7)	>0.05	114.34±6.33 (104.2-120.4)	121.63±11.48 (104.3-141.1)	>0.05
Sklerostin (pg/ml)	510.76±515.66 (32.8-1206.8)	532.75±544.58 (9.3-1215)	>0.05	319.3±299.3 (74-799.9)	254.67±257.83 (28.4- 907.3)	>0.05
17OHP (ng/ml)	9.44±16.07 (0.01-37.70)	13.95±16.67 (0.81-48.40)	>0.05	-	-	-
L1-4 KMY (g/cm²)	0.649±0.08 (0.560-0.730)	0.945±0.2 (0.650- 1.280)	< 0.05	0.692±0.111 (0.57-0.82)	0.904±0.159 (0.70- 1.20)	< 0.05
L1-4 KMY Z- skoru	-0.40±0.55 (-1.1- 0.3)	0.71±1.55 (-1.8- 3.3)	>0.05	-0.14±0.78 (-1.2-0.7)	-0.15±0.82 (-1.4- 1.7)	>0.05

PE: Pubertal evre, 25OHD: 25-hidroksi vitamin D, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

*p<0,05

Tablo 13: Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin grup içinde pubertal duruma göre biyokimyasal, hormonal ve L1-4 DXA verileri.

	Hasta erkek			Kontrol erkek		
	Prepubertal (n=4) Ortalama±SD	Pubertal (n=8) Ortalama±SD	P*	Prepubertal (n=5) Ortalama±SD	Pubertal (n=7) Ortalama±SD	P*
Yaş (yıl)	7.39±1.26 (6.24-9)	14.37±3.33 (9.65-18.50)	<0.05	7.80±1.70 (6.15-9.66)	14.80±2.91 (10.73-18)	<0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.85±0.33 (9.4-10.2)	10.06±0.30 (9.7-10.6)	>0.05	9.84±0.19 (9.6-10.1)	10±0.29 (9.6-10.5)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.63±0.52 (4.1-5.34)	4.28±0.49 (3.56-5.02)	>0.05	4.53±0.27 (4.21-4.93)	4.42±1.49 (3.35-7.67)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	191.75±43.85 (140-247)	154.5±103.59 (50-345)	>0.05	210±65.29 (136-304)	211.86±135.34 (85-402)	>0.05
Parathormon (ng/l)	27.57±16.26 (15-49.9)	50.02±19.87 (30.4-91.4)	>0.05	33.14±21.02 (9.3-61.7)	53.04±34.54 (22.8-123.2)	>0.05
25OHD (µg/l)	25.06±10.6 (10.31-35.06)	21.61±5.01 (16.5-30.75)	>0.05	13.95±5.88 (8.97-22.13)	17.15±3.34 (13.65-21.83)	>0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	146.95±22.06 (127.9-178.1)	141.33±20.21 (111.2-167.7)	>0.05	119.38±8.31 (108.4-131.5)	115.94±12.37 (97.9-127.7)	>0.05
Sklerostin (pg/ml)	566.45±309.22 (133.2-866.8)	538.03±438.1 (56.7-1216)	>0.05	827.14±742.7 (140.3-1792.2)	71.58±33.70 (33.4-124.1)	<0.05
17OHP (ng/ml)	17.34±24.04 (0.09-52.9)	8.88±8.44 (0.09-22.21)	>0.05	-	-	-
L1-4 KMY (g/cm²)	0.592±0.084 (0.50-0.68)	0.905±0.199 (0.65-1.15)	<0.05	0.654±0.97 (0.53-0.70)	1.004±0.217 (0.74-1.30)	<0.05
L1-4 KMY Z- skoru	-0.85±0.99 (-2.1-0.00)	0.07±1.39 (-2.5-1.9)	>0.05	-0.34±0.74 (-1.6-0.3)	-0.28±1.63 (-2.7-1.6)	>0.05

PE: Pubertal evre, 25OHD: 25-hidroksi vitamin D, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

*p<0,05

Hasta grubu GK kullanım süresine göre sınıflandırıldığında; serum Ca, PTH, 25OHD, OPG, sklerostin, 17OHP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Süre-grup 1, süre-grup 2 ve süre-grup 3'ün L1-4 KMY, serum P ve ALP düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). Alt gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde; L1-4 KMY için süre-grup 1 ile süre-grup 2 arasında ve süre-grup 1 ile süre-grup 3 arasında, serum P ve ALP düzeyleri için ise süre-grup 1 ve süre-grup 3 arasında anlamlı farklılık saptandı

(Tablo 14). Süre-grup 1'deki 17 hastanın serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.593$, $p=0.01$). Diğer iki grupta, grup içi anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu grupların her biri kontrol grubu ile kıyaslandığında, serum OPG düzeyleri kontrol grubundan yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 14: Hasta grubu GK kullanım süresine sınıflandırıldığında, alt grupların kendi aralarında ve kontrol grubu ile serum biyokimyasal, hormonal, DXA verilerinin kıyaslanması.

Glukokortikoid kullanım süresi						
	Süre-grup 1 (n=17) Ortalama±SD	Süre-grup 2 (n=9) Ortalama±SD	Süre-grup 3 (n=5) Ortalama±SD	p*	Kontrol grubu (n=31) Ortalama±SD	p*
Yaş (yıl)	9.65±3.19 (6-18.50)	12.15±1.64 (10.20-15.70)	17.15±1.33 (15.20-18.50)	<0.05	11.47±3.45 (6.15-18)	<0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.91±0.328 (9.5-10.5)	9.75±0.26 (9.6-10.3)	10.14±0.32 (9.7-10.6)	>0.05	9.90±0.29 (9.20-10.50)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.38±0.38 (3.7-4.76)	4.45±0.37 (4.04-4.9)	3.83±0.63 (3.23-4.8)	<0.05	4.56±0.85 (3.35-7.67)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	202.43±87.85 (50-299)	194.29±88.74 (67-307)	78.6±13.25 (65-92)	<0.05	208.45±90.80 (69-402)	<0.05
Parathormon (ng/l)	38.92±10.5 (27.3-57)	63.5±33.58 (21.6-118)	48.05±19.9 (30.4-78.9)	>0.05	48.24±24.66 (9.3-123.2)	>0.05
25OHD (µg/l)	23.73±5.79 (13.93-30)	14.77±3.12 (10.55-18.62)	17.54±11 (2.97-30.75)	>0.05	14.23±4.84 (5.91-24.03)	<0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	145.32±18.18 (111.2-167.7)	151±13.91 (131.9-167.7)	140.58±14.88 (122.1-160.8)	>0.05	118.80±10.55 (97.90-141.10)	<0.05
Sklerostin (pg/ml)	563.32±522.8 (56.1-1216)	546.14±544.42 (9.3-1215)	439.02±463.44 (52.9-1197.8)	>0.05	316.09±416.85 (28.40-1792.20)	>0.05
17OHP (ng/ml)	9.16±15.14 (0.01-42.5)	4.49±2.95 (0.81-7.6)	16.06±19.95 (0.09-48.4)	>0.05	-	-
L1-4 KMY (g/cm²)	0.735±0.126 (0.58-0.98)	0.900±0.209 (0.65-1.22)	1.119±0.166 (0.88-1.28)	<0.05	0.852±0.202 (0.531-1.301)	<0.05
L1-4 KMY Z-skoru	-0.33±1.06 (-2.5-1.9)	0.32±1.46 (-1.8-2.6)	1.60±1.54 (-0.3-3.3)	<0.05	-0.21±0.99 (-2.7-1.7)	<0.05

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

* $p<0,05$, Fosfor: grup1-grup2 p: 0.605, grup1-grup3 p:0.029*, grup2-grup3 p:0.197, Alkalen fosfataz: grup1-grup2 p: 0.589, grup1-grup3 p:0.002*, grup2-grup3 p:0.024*, L1-4 KMY grup1-grup2 p: 0.021*, grup1-grup3 p:0.000*, grup2-grup3 p:0.091, L1-4 KMY Z-skoru grup1-grup3 p:0.015*

Yaş: kontrol grubu-grup3 p:0.02*, Alkalen fosfataz: kontrol grubu-grup3 p:0.02*, 25OHD: kontrol grubu-grup3 p:0.01*, OPG: kontrol grubu-grup1 p:0.00*, kontrol grubu-grup2 p:0.00*, kontrol grubu-grup3 p:0.01*, L1-4 KMY: kontrol grubu-grup3 p:0.02*, L1-4 KMY Z-skoru: kontrol grubu-grup3 p:0.08*

Hasta grubunun GK dozu ortalaması $15.18 \pm 4.25 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (8.80-26.50) idi. Kız ve erkek hastaların GK dozları arasında anlamlı farklılık yoktu. 21OHE ve 11 β OHE tanımlı hastalar arasında da GK dozları arasında anlamlı farklılık yoktu. GK dozuna göre yapılan sınıflamada; GK-doz 1, GK-doz 2, GK-doz 3 gruplarının serum Ca, P, PTH, 25OHD, 17OHP, OPG, sklerostin ortalamalarında anlamlı fark saptanmadı. Grup GK-doz 1, GK-doz 2, GK-doz 3 serum ALP düzeyi ve L1-4 KMY’de anlamlı farklılık görüldü (Tablo 15). GK-doz 3 grubundaki 14 hastanın serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.626$, $p=0.17$). Diğer gruplarda serum OPG ve sklerostin arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 15: Glukokortikoid dozuna göre gruplandırılan hastaların biyokimyasal ve hormonal ve DXA verileri.

	GK dozuna göre Sınıflama			P*
	GK-doz 1 Ortalama $\pm$ SD (n=3)	GK-doz 2 Ortalama $\pm$ SD (n=14)	GK-doz 3 Ortalama $\pm$ SD (n=14)	
Yaş (yıl)	9.50 $\pm$ 4.59 (6.54-14.80)	9.80 $\pm$ 2.07 (6-13.20)	13.81 $\pm$ 3.81 (7.47-18.50)	<0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.66 $\pm$ 0.37 (9.4-10.10)	9.89 $\pm$ 0.36 (9.4-10.6)	9.95 $\pm$ 0.31 (9.6-10.6)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.60 $\pm$ 0.83 (3.7-5.34)	4.53 $\pm$ 0.37 (4-5.4)	4.12 $\pm$ 0.56 (3.23-5.02)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	174.0 $\pm$ 10.8 (165-186)	236.36 $\pm$ 75.25 (67-351)	142.64 $\pm$ 79.80 (50-298)	<0.05
Parathormon (ng/l)	35.40 $\pm$ 20.58 (16-57)	46.71 $\pm$ 25.28 (15-118)	46.40 $\pm$ 20.41 (23.8-91.4)	>0.05
25OHD (μ g/l)	14.34 $\pm$ 4.26 (10.31-18.8)	19.46 $\pm$ 8.01 (9.41-35.06)	20.02 $\pm$ 7.55 (2.97-30.75)	>0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	149.96 $\pm$ 16.27 (135.7-167.7)	141.25 $\pm$ 18.66 (112.9-167.7)	143.16 $\pm$ 17.31 (111.2-178.1)	>0.05
Sklerostin (pg/ml)	636.66 $\pm$ 573.63 (68.9-1216)	589.81 $\pm$ 490.96 (23.6-1209.7)	458.21 $\pm$ 448 (9.3-1215)	>0.05
17OHP (ng/ml)	20.13 $\pm$ 28.62 (0.01-52.9)	11.62 $\pm$ 13.25 (0.61-42.50)	11.42 $\pm$ 15.27 (0.09-48.4)	>0.05
L1-4 KMY (g/cm ²)	0.735 $\pm$ 0.212 (0.58-0.98)	0.759 $\pm$ 0.193 (0.54-1.22)	0.946 $\pm$ 0.215 (0.50-1.28)	<0.05
L1-4 KMY Z-skoru	0.06 $\pm$ 0.60 (-0.70-0.50)	-0.18 $\pm$ 1.09 (-1.3-1.9)	-0.31 $\pm$ 1.37 (-3.3-1.9)	>0.05

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

*p<0,05, Alkalen fosfataz: doz 1-2 p:0.401, doz 1-3 p:0.789, doz 2-3 p:0.007; L1-4 KMY: doz 1-2 p:0.982, doz 1-3 p:0.256, doz 2-3 p:0.020.

Cinsiyete ve pubertal duruma göre üç yıllık kümülatif GK dozu ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16). Serum osteoprotegerin ve sklerostin düzeyleri ile üç yıllık kümülatif GK dozu arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 16: Üç yıllık kümülatif glukokortikoid dozunun cinsiyet ve puberteye göre kıyaslanması.

Üç yıllık kümülatif GK dozu mg/m ²		p*	Üç yıllık kümülatif GK dozu mg/m ² /gün		p*
Kız (n=19)	Erkek (n=12)		Kız (n=19)	Erkek (n=12)	
16143.63±5547.57	17178±5978.22	>0.05	14.78±5.09	15.74±5.46	>0.05
Prepubertal (n=9)	Pubertal (n=22)		Prepubertal (n=9)	Pubertal (n=22)	
14053.44±2616.47	17562.91±6254.62	>0.05	12.87±2.39	16.09±5.73	>0.05

*p<0.05, GK: Glukokortikoid.

Hasta grubunda KMY Z-skoru>+2 olan 3 (%9) hasta, KMY Z-skoru -2 ile +2 arasında olan 26 (%84) hasta, KMY Z-skoru <-2 olan 2 hasta vardı. KMY Z-skoru<-2 olan iki hastanın serum 25OHD düzeyleri >20 µg/l idi (24.87, 26.38 µg/l). Kontrol grubunda ise KMY Z-skoru>+2 olan yoktu, 2'sinin (%7) KMY Z-skoru<-2 idi. Kontrol grubunda KMY Z-skoru <-2 olan 2 hastanın serum 25OHD düzeyleri 17.69µg/l ve 19.30µg/l idi. Hasta ve kontrol grubunda DXA verilerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta grubunun serum 17OHP düzeyine göre yapılan sınıflamasında, alt gruplar arasında sadece L1-4 KMY Z-skorunda anlamlı fark saptandı ve 17OHP-grup 1'in KMY Z-skoru, 17OHP-grup 2'nin KMY Z-skorundan düşüktü (p<0.05). Bu gruplar kontrol grubu ile kıyaslandığında; kontrol grubunun L1-4 KMY Z-skoru, 17OHP düzeyi 1-12ng/ml aralığında olan 17OHP-grup 2'nin (n=14) L1-4 KMY Z-skorundan anlamlı düşük saptandı (p<0.05). Kontrol grubunun serum OPG düzeyleri, hasta grubunun 17OHP düzeyine göre olan tüm alt gruplarda kontrol grubundan yüksekti (Tablo 17). 17OHP-grup 2'deki 14 hastanın serum 17OHP ve sklerostin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.807, p=0.000). Diğer iki grupta grup içi anlamlı korelasyon yoktu. Her üç grubun üç yıllık kümülatif GK dozları arasında anlamlı fark görülmedi.

Tablo 17: Serum 17OHP düzeyine göre gruplandırılan hastaların, gruplar arası ve kontrol grubu ile serum biyokimyasal, hormonal ve DXA verileri.

Serum 17OHP düzeyine göre sınıflama						
	17OHP-Grup 1 Ort±SD (n=7)	17OHP-Grup 2 Ort±SD (n=14)	17OHP-Grup 3 Ort±SD (n=10)	p*	Kontrol grubu Ort±SD (n=31)	p*
Yaş (yıl)	11.79±4.78 (7.17-18.50)	11.80±3.55 (6.24-18.30)	11.14±3.48 (6-16.90)	>0.05	11.47±3.45 (6.15-18)	>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	9.95±0.39 (9.5-10.6)	9.84±0.21 (9.6-10.3)	9.94±0.45 (9.4-10.6)	>0.05	9.90±0.29 (9.20-10.50)	>0.05
Fosfor (mg/dl)	4.43±0.45 (3.56-4.9)	4.14±0.46 (3.23-4.79)	4.59±0.61 (3.33-5.40)	>0.05	4.56±0.85 (3.35-7.67)	>0.05
Alkalen fosfataz (U/l)	181.0±94.21 (50-307)	187.75±80.03 (67-299)	193.6±95.21 (65-351)	>0.05	208.45±90.80 (69-402)	>0.05
Parathormon (ng/l)	50.77±31.87 (29.4-118)	49.12±21.98 (15-91.40)	36.66±12.37 (16-56.30)	>0.05	48.24±24.66 (9.3-123.2)	>0.05
25OHD (µg/l)	20.59±6.08 (12.3-26.9)	18.73±8.14 (2.97-35.06)	18.95±8.13 (9.41-30.75)	>0.05	14.23±4.84 (5.91-24.03)	>0.05
Osteoprotegerin (pg/ml)	141.94±28.24 (111.2-178.1)	148.35±13.04 (127.9-167.7)	136.12±11.83 (115.5-156.5)	>0.05	118.80±10.55 (97.90-141.10)	<0.05
Sklerostin (pg/ml)	478.9±533.31 (32.8-1197.8)	456.37±438.19 (9.3-1216)	684.09±474.10 (52.9-1209.7)	>0.05	316.09±416.85 (28.40-1792.20)	>0.05
L1-4 KMY (g/cm²)	0.730±0.208 (0.50-1.15)	0.906±0.237 (0.54-1.28)	0.829±0.189 (0.56-1.07)	>0.05	0.852±0.202 (0.531-1.301)	>0.05
L1-4 KMY Z-skoru	-0.97±1.28 (-2.5-1)	0.76±1.44 (-1.2-3.3)	0.13±0.95 (-1.1-1.9)	<0.05	-0.21±0.99 (-2.7-1.7)	<0.05
GK dozu (mg/m²/gün)	14.90±4.03 (8.80-21)	15.25±3.88 (9.45-25)	15.28±4.25 (9.40-26.50)	>0.05	-	-

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, parantez içinde minimum ve maksimum değerler verilmiştir.

p<0,05; L1-4 KMY Z-skoru grup1-2 p:0.017, grup 1-3 p:0.193, grup 2-3 p:1, kontrol grubu-grup2 p:0.047*. OPG: kontrol grubu-grup 1 p:0.01*, kontrol grubu-grup2 p:0.00*, kontrol grubu-grup3 p:0.00*.

Hasta ve kontrol grubunun serum OPG/sklerostin oranları kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla 1.42 ± 2.75 ve 1.29 ± 1.29 , $p > 0.05$), hasta ve kontrol grubunun tüm alt grup kıyaslamalarında da anlamlı farklılık yoktu. Hasta ve kontrol çocuklar kendi içlerinde kıyaslandığında, sadece prepubertal kontrollerin serum OPG/sklerostin oranı pubertal kontrollere kıyasla daha yüksek saptandı (sırasıyla 0.54 ± 0.51 ve 1.64 ± 1.40 , $p < 0.05$). Hasta grubunun serum OPG/sklerostin oranı ile serum sklerostin düzeyi arasında negatif korelasyon vardı ($r = -0.497$, $p = 0.04$). Diğer parametrelerle anlamlı korelasyon yoktu. Kontrol grubunda ise, serum OPG/sklerostin oranı ile yaş ve serum sklerostin düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı (sırasıyla $r = -0.578$, $p = 0.001$, $r = -0.995$, $p = 0.000$). Kontrol grubunun L1-4 KMY düzeyleri ile serum OPG/sklerostin oranı arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.443$, $p = 0.013$).

Hasta ve kontrol grubunun serum Ca, P, ALP, PTH, 25OHD, OPG, sklerostin, 17OHP, L1-4 KMY, L1-4 KMY Z-skoru verileri ile persentilleri Tablo 18 ve Tablo 19’de verilmiştir. Prepubertal ve pubertal dönem kontrol grubunun serum sklerostin ve OPG düzeylerinin persentilleri Tablo 20 ve Tablo 21’de verilmiştir.

Hasta grubunun **serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında pozitif korelasyon**, serum Ca ve 25OHD düzeyleri arasında pozitif korelasyon, L1-4 KMY ve L1-4 KMY Z-skoru arasında pozitif korelasyon, L1-4 KMY ile serum P ve ALP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 22). GK kullanım dozu ile yaş, serum 25OHD düzeyi, L1-4 KMY arasında hafif pozitif korelasyon vardı. GK kullanım süresi ve dozu ile serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Üç yıllık kümülatif GK dozu ile serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı. Hasta grubunun serum OPG ve sklerostin düzeyleri ile vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, boy, boy SDS, VKİ, VKİ SDS arasında anlamlı korelasyon yoktu.

Kontrol grubunun **serum sklerostin düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon ve serum sklerostin düzeyi ile L1-4 KMY arasında negatif korelasyon vardı ($p < 0.05$)**. Serum OPG düzeyi ile serum P, ALP düzeyleri arasında negatif korelasyon, yaş ile serum P ve ALP arasında negatif korelasyon, yaş ile L1-4 KMY arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 23). Kontrol grubunun serum sklerostin düzeyleri ile vücut ağırlığı, ve

boy arasında negatif korelasyon vardı (sırasıyla $r=-0.486$, $p=0.006$; $r=-0.551$, $p=0.001$). Serum OPG düzeyi ile antropometrik veriler arasında anlamlı korelasyon yoktu.



Tablo 18: Hasta grubunun biyokimyasal ve hormonal ve DXA verileri ve persentilleri.

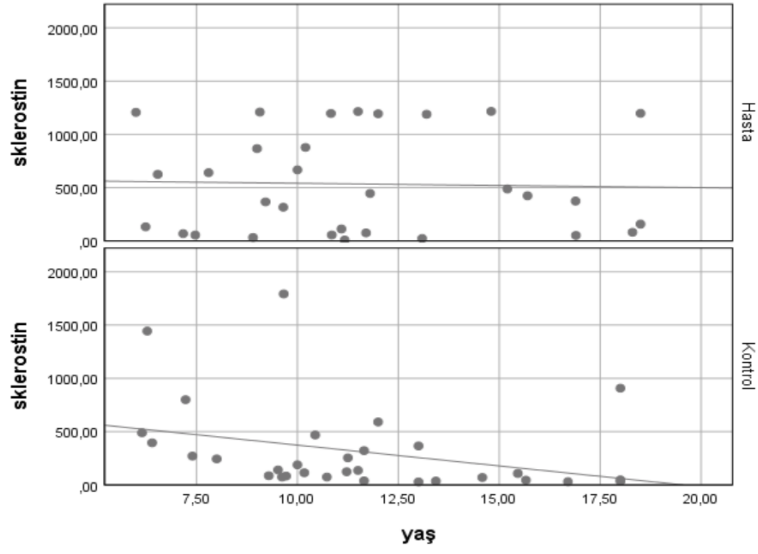
		Kalsiyum (mg/dl)	Fosfor (mg/dl)	Alkalen fosfataz (U/l)	Parathormon (ng/l)	25OHD (µg/l)	17OHP (ng/ml)	OPG (pg/ml)	Sklerostin (pg/ml)	L1-4 KMY (g/cm ²)	L1-4 KMY Z- skoru
Ortalama		9.90	4.35	188	45.47	19.22	12.35	142.95	534.91	0.841	-0.27
Standart Sapma		0.34	0.53	85.39	22.29	7.51	15.44	17.45	467.49	0.220	1.16
Minimum		9.40	3.23	50	15	2.97	0.01	111.20	9.30	0.50	-3.30
Maksimum		10.60	5.40	351	118	35.06	52.90	178.10	1216.00	1.28	1.90
Persentil	5	9.40	3.29	59.00	15.60	6.83	0.05	112.22	17.88	0.525	-2.76
	10	9.42	3.48	66.20	22.04	10.07	0.19	115.68	36.82	0.564	-1.94
	25	9.60	4.06	92.00	29.60	12.51	1.15	131.90	75.60	0.652	-1.00
	50	9.90	4.45	187.00	40.10	18.62	6.70	141.30	424.60	0.810	-0.30
	75	10.20	4.73	248.00	57.00	26.38	17.47	159.40	1188.90	1.039	0.60
	90	10.46	4.99	305.40	75.82	29.73	41.81	167.42	1209.12	1.206	1.08
	95	10.60	5.36	347.40	102.04	32.47	50.20	171.86	1215.40	1.265	1.90

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, OPG: osteoprotegerin, L1-4 KMY: Lomber 1-4 kemik mineral yoğunluğu, L1-4 KMY Z-skoru: Lomber 1-4 kemik mineral yoğunluğu Z-skoru

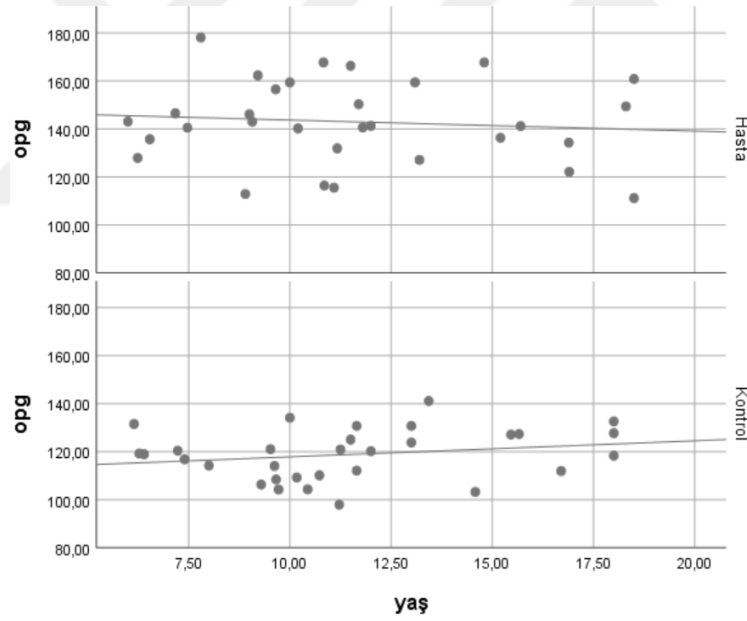
Tablo 19: Kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal ve DXA verileri ve persentilleri.

		Kalsiyum (mg/dl)	Fosfor (mg/dl)	Alkalen fosfataz (U/l)	Parathormon (ng/l)	25-Hidroksi Vitamin D (µg/l)	Osteoprotegerin (pg/ml)	Sklerostin (pg/ml)	L1-4 KMY (g/cm²)	L1-4 KMY Z-skoru
Ortalama		9.90	4.56	208.45	48.24	14.23	118.80	316.09	0.852	-0.21
Standart Sapma		0.29	0.85	90.80	24.66	4.84	10.55	416.85	0.202	0.99
Minimum		9.20	3.35	69	9.30	5.91	97.90	28.40	0.530	-2.70
Maksimum		10.50	7.67	402	123.20	24.03	141.10	1792.20	1.300	1.70
Persentil	5	9.38	3.42	74.40	13.38	7.32	101.08	29.36	0.553	-2.40
	10	9.52	3.52	84.20	22.86	9.05	104.22	33.90	0.596	-1.56
	25	9.60	3.91	118.00	33.10	10.28	110.10	69.90	0.738	-0.70
	50	9.90	4.53	221.00	41.60	13.65	119.20	135.80	0.811	-0.20
	75	10.10	5.03	276.00	61.00	18.49	127.30	395.40	0.959	0.40
	90	10.28	5.33	323.40	85.50	21.80	132.38	885.82	1.191	1.18
	95	10.50	6.41	361.20	109.28	22.89	136.90	1582.86	1.245	1.64

L1-4 KMY: Lomber 1-4 kemik mineral yoğunluğu, L1-4 KMY Z-skoru: Lomber 1-4 kemik mineral yoğunluğu Z-skoru



Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunda sklerostinin yaş ile ilişkisi.



Şekil 9: Hasta ve kontrol grubunda osteoprotegerinin yaş ile ilişkisi.

Hasta ve kontrol grubunun serum sklerostin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu, ancak kontrol grubunda serum sklerostin düzeyi ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 8). Hasta ve kontrol grubunda yaş ile serum OPG düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Tablo 20: Prepubertal kontrol grubunun serum OPG ve sklerostin düzeyleri ve persentilleri.

Prepubertal Kontrol Grubu (n=10)		
	Osteoprotegerin (pg/ml)	Sklerostin (pg/ml)
Ortalama	116,86	573,23
Standart Sapma	7,45	597,17
Minimum	104,2	74,00
Maksimum	131,5	1792,20
Persentil		
5	104,20	74,00
10	104,62	74,92
25	112,60	126,02
50	117,85	333,05
75	120,55	960,75
90	130,45	1757,31

Tablo 21: Pubertal kontrol grubunun serum OPG ve sklerostin düzeyleri ve persentilleri.

Pubertal Kontrol Grubu (n=21)		
	Osteoprotegerin (pg/ml)	Sklerostin (pg/ml)
Ortalama	119,73	193,64
Standart Sapma	11,79	226,65
Minimum	97,90	28,40
Maksimum	141,10	907,30
Persentil		
5	98,43	28,56
10	103,42	30,68
25	109,65	41,60
50	120,90	107,50
75	129,20	288,00
90	133,80	566,20

Tablo 22: Hasta grubunun biyokimyasal, hormonal ve DXA verilerinin korelasyon analizi.

	Kalsiyum	Fosfor	Alkalen Fosfataz	PTH	25OHD	17OHP	OPG	Sklerostin	L1-4 KMY	L1-4 KMY Z-skoru	GK dozu	GK süresi
Yaş	r=0.202 p=0.276	r= -0.509** p=0.003	r= -0.729 p=0.000	r=0.267 p=0.146	r= -0.237 p=0.199	r= -0.122 p=0.515	r= -0.098 p= 0.602	r= -0.033 p= 0.861	r=0.784** p=0.000	r=0.436* p=0.014	r=0.380* p=0.035	r=0.724** p=0.000
Kalsiyum	-											r=0.175 p=0.346
Fosfor	r=-0.04 p=0.985	-										r=-0.546** p=0.001
Alkalen Fosfataz	r=-0.168 p=0.368	r=0.351 p=0.053	-									r=-0.555** p=0.01
PTH	r=-0.241 p=0.191	r=-0.232 p=0.209	r=0.008 p=0.966	-								r=0.240 p=0.193
25OHD	r=0.420* p=0.019	r=-0.058 p=0.755	r=0.110 p=0.555	r=-0.250 p=0.172	-							r=-0.279 p=0.128
17OHP	r=0.077 p=0.679	r=0.126 p=0.498	r=-0.053 p=0.777	r=-0.205 p=0.269	r=-0.029 p=0.877	-						r=-0.008 p=0.967
OPG	r=0.087 p=0.641	r=-0.153 p=0.412	r=0.130 p=0.486	r=0.041 p=0.826	r=-0.105 p=0.573	r=-0.219 p=0.237	-					r=0.088 p=0.638
Sklerostin	r=0.179 p=0.336	r=0.058 p=0.797	r=0.058 p=0.756	r=-0.250 p=0.174	r=0.117 p=0.532	r=0.347 p=0.055	r= 0.456* p=0.010	-				r=0.011 p=0.953
L1-4 KMY	r=0.005 p=0.979	r= -0.518** p=0.003	r= -0.618** p=0.000	r=0.284 p=0.122	r=-0.318 p=0.081	r=-0.098 p=0.601	r=0.008 p=0.965	r=-0.085 p=0.648	-			r=0.669** p=0.000
L1-4 KMY Z-skoru	r=-0.172 p=0.354	r=0.067 p=0.719	r=0.067 p=0.719	r=0.192 p=0.301	r=-0.154 p=0.408	r=-0.071 p=0.706	r=0.086 p=0.645	r=-0.212 p=0.0252	r=0.837** p=0.000	-		r=0.487** p=0.005
GK dozu	r=0.187 p=0.314	r= -0.428* p=0.16	r= -0.341 p=0.061	r=0.004 p=0.985	r=0.395* p=0.028	r=-0.20 p=0.914	r=-0.102 p=0.586	r=-0.054 p=0.771	r= 0.398* p=0.026	r=0.252 p=0.171	-	r=0.418* p=0.019

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, PTH: Parathormon, 17OHP: 17-hidroksi progesteron, OPG: Osteoprotegerin, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu, *p<0.05, **p<0.01

Tablo 23: Kontrol grubunun biyokimyasal, hormonal ve DXA verilerinin korelasyon analizi.

	Kalsiyum	Fosfor	Alkalen Fosfataz	Parathormon	25-hidroksi vitamin D	Osteoprotegrin	Sklerostin	L1-4 KMY	L1-4 KMY Z-skoru
Yaş	r= -0.212 p=0.252	r= -0.503** p=0.004	r= -0.448* p=0.011	r=0.177 p=0.346	r= -0.113 p=0.545	r=0.219 p=0.236	r= -0.523** p=0.003	r= 0.829** p=0.000	r= -0.091 p=0.626
Kalsiyum	-								
Fosfor	r=0.250 p=0.175	-							
Alkalen Fosfataz	r= 0.451* p=0.011	r= 0.738** p=0.000	-						
Parathormon	r=-0.194 p=0.295	r=0.074 p=0.693	r=0.037 p=0.845	-					
25OHD	r=0.094 p=0.617	r=-0.021 p=0.913	r=0.100 p=0.594	r=0.284 p=0.122	-				
Osteoprotegerin	r=-0.177 p=0.344	r= -0.368* p=0.042	r= -0.564** p=0.001	r=0.106 p=0.572	r=-0.176 p=0.344	-			
Sklerostin	r=0.040 p=0.831	r=0.140 p=0.453	r=0.192 p=0.301	r=-0.069 p=0.714	r=-0.023 p=0.901	r=0.104 p=0.576	-		
L1-4 KMY	r=-0.124 p=0.507	r=-0.369 p=0.041	r= -0.463** p=0.009	r=0.114 p=0.542	r=-0.132 p=0.479	r=0.255 p=0.166	r= -0.460** p=0.009	-	
L1-4 KMY Z-skoru	r=0.172 p=0.354	r=0.134 p=0.478	r=0.023 p=0.902	r=-0.019 p=0.921	r=-0.013 p=0.943	r=-0.066 p=0.724	r=0.011 p=0.954	r= 0.444* p=0.012	-

25OHD: 25-hidroksi vitamin D, L1-4: Lomber 1-4, KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu.

*p<0.05, **p<0.01

5. TARTIŞMA

Konjenital adrenal hiperplazili çocuklara teşhis konulur konulmaz GK tedavisi başlanır. İzlemde adrenal androjen üretimini normal seviyeye indirmek için gerekli olan GK dozu, kortizol eksikliğini gidermek için gereken dozdan daha yüksek olabilmektedir. Bu da KAH tedavisinde GK kaynaklı komorbiditelere katkıda bulunur (7). GK ilişkili osteoporoz patogenezinde, OB’larda OPG ekspresyonunun azalması yanında Wnt/ β -katenin yolağının inhibitörü olan sklerostin ekspresyonunun artışı rol oynamaktadır (30,38).

Hasta grubumuzda serum OPG düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik saptanmıştır. Literatürde KAH’lı hastalarda **OPG** düzeyinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Faienza ve ark.’nın çalışmasında, 21OHE olan 3-16 yaş 18 hasta (tuz kaybettiren tip KAH’lı 4 hasta 20-25 mg/m²/gün dozunda, basit virilizan tip ve non-klasik tip KAH olanlar ise 10-15 mg/m²/gün HK tedavisi almaktaydı ve 18 hastanın beş yıllık ortalama HK dozu 17.53 mg/m²/gün idi) ile sağlıklı 3-16 yaş (subgrup A; KAH’lı hastaların klinik bulgusu olmayan ve GK ve MK kullanmayan 3-16 yaş arası CYP21 geni heterozigot mutant olan 15 kardeşinden oluşturulmuş) ve 18-30 yaş (subgrup B; tamamen sağlıklı 18-30 yaş arası 10 bireyden oluşturulmuş) kontrolün, serum Ca, P, ALP, PTH, OPG, RANKL düzeyleri, L2-4 ile proksimal-femur KMY ölçümleri ve OB ve OK aktivitesini değerlendirmek amaçlı hücre kültürleri de yapılmış, hastaların lomber vertebra ve proksimal-femur KMY Z-skorları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) osteopeni ve osteoporoz kriterlerine göre normal aralıkta saptanmakla birlikte, 21OHE olanlarda her iki kontrol grubuna göre KMY’de hafif bir azalma tespit edilmiş ($p < 0.05$) (23), fakat serum Ca, P, ALP, PTH düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır (23). GK tedavisi alan 21OHE olan hastaların hücre kültürlerinde yüksek osteoklastojenik potansiyel ve RANKL düzeylerinde yükseklik, OPG düzeylerinde ise düşüklük saptanmış, ancak GK dozu ile osteoklastojenik potansiyel arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışma sonunda KAH’lı hasta grubunda RANKL düzeyleri kontrol gruplarına göre yüksek, OPG düzeyleri ise düşük rapor edilmiştir (23). Ayrıca, 21OHE olan hastaların hücre kültürlerinde spontan matür OKların geliştiği gözlemlenirken, sağlıklı kontrol grubunda gözlenmediği için, spontan osteoklastogenezin 21OHE olanlarda GK kullanımı ile ilişkili kemik kaybının patogenezinde rol oynayabileceği

düşünülmüştür (23). Bu çalışmada, KAH'lı hastalarda görülen spontan osteoklastogenez, dolaşımda OK öncüllerinin kontrollere kıyasla daha yüksek seviyede olması ve RANKL/OPG oranında artış ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, serum OPG düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ve L1-4 KMY ile Z-skorlarında anlamlı farklılık yoktu. İki çalışma arasındaki bu farklılık, Faienza ve ark.'larının çalışmasında hasta sayısının düşük olması, çocukluk yaş grubunun osteoporoz/osteopeni tanısında tek başına kullanımı önerilmeyen DSÖ'ye göre yapılmış olması, kontrol grubunda >18 yaş bireylerin olması ile ilişkili olabilir.

El Dayem ve ark.'larının 2010 yılında Mısır'da, uzun süreli GK kullanımının KMY ve vücut kompozisyonuna etkisini L1-4 DXA ve serum osteokalsin, OPG, prokollajen tip 1 ve RANKL kemik metabolizması belirteçlerini kullanarak yaptıkları çalışmada 3-18 yaş arası (7.5 ± 4.2 yaş) 30 KAH'lı hasta ve cinsiyet yaş eşleşmeli 11 sağlıklı kontrolün verileri değerlendirilmiş, hasta grubunun KMY'leri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamış, hastaların serum RANKL düzeyleri kontrollere göre daha yüksek, serum OPG düzeyleri ise daha düşük saptanmıştır (61). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun serum OPG düzeyleri kontrol grubundan yüksek saptanmış ve bunun hızlı büyüme döneminde artan osteoklastojenik aktiviteye karşı geliştirilen koruyucu bir mekanizmayla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Her iki çalışmadaki OPG düzeyleri ile ilişkili gözlenen farklılık, belirtilen çalışmadaki kontrol grubunun çok düşük sayıda sağlıklı bireyden oluşturulması ile ilişkili olabilir.

İngilizce literatürde KAH'lı hastalarda serum OPG düzeylerini inceleyen sadece üç çalışma olduğundan, tedavisinde GK kullanılan ve serum OPG düzeyleri değerlendirilen KAH dışı farklı kronik hastalıklarda elde edilen bulgular da değerlendirilmiştir. Ali ve ark.'larının 2019 yılında, yaş ortalaması 11.8 ± 2.99 yaş olan ve GK tedavisi alan, sistemik lupus eritematozuslu (SLE) 50 çocuk hasta ile yaş ve cinsiyet eşleşmeli 50 sağlıklı kontrolü kıyasladığı çalışmasında, serum OPG, RANKL düzeyleri ve RANKL/OPG oranı incelenmiş ve hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmış, RANKL/OPG oranının yüksek olması kemik yıkımında artışın lehine düşünülmüştür (63). Bu çalışmada, GK kullanan hastaların serum OPG düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olması bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Serum OPG düzeylerindeki artışın, serum RANKL düzeylerinin artışı ile

ilişkili kemik rezorbsiyonuna karşı geliştirilen bir kompensasyon mekanizması sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Buzi ve ark.'larının, 2003 yılında 19 romatoid artritli çocuk hastada serum OPG düzeylerini incelediği çalışmasında, hasta grubunun serum OPG düzeyleri, kontrol grubuna (n=46) göre yüksek saptanmış ve bu iskelet sisteminin T hücre aracılı inflamatuvar aktivasyonuna bağlı eklem ve kemik yıkımını önlemeye yönelik bir mekanizma olarak yorumlanmış, bu çalışmada ayrıca 1-4 yaş arası çocuklarda OPG'nin 4-14 yaş arası çocuklardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir ve bu durum, kemik kütlesinin bebeklikten ergenliğe kadar yaşla birlikte artması ve puberteyle birlikte doruk kemik kütlesine yönelik kemik kazanımının artışı ile ilişkili düşünülmüştür (64). Bizim çalışmamızda hasta grubunun serum OPG düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek saptandığı gibi, cinsiyete ve puberteye göre alt gruplara ayrıldığında da serum OPG düzeyleri hasta gruplarında yüksek sonuçlanmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızda serum OPG düzeylerinin tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha yüksek olması, kemik yapımı ve kemik kazanımının çok daha önemli olduğu hızlı büyüme dönemindeki hastalarımızda, kemik yıkımına karşı geliştirilen antirezorptif bir mekanizmanın sonucu olabilir.

Osteoprotegerinin, **tedavisinde GK kullanılmayan başka kronik hastalıklarda** da kemik metabolizmasıyla ilişkisi değerlendirilmiştir. Tsentidis ve ark., 40 Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) tanılı hasta ile sağlıklı kontrolleri kıyaslamış, >5 yaş olan ve en az iki yıldır tanılı Tip 1 DM'li hastalarda serum RANKL ve OPG düzeylerini kontrollere göre yüksek saptamış, yüksek RANKL düzeyini artan osteoklastojenik aktivite ile ilişkilendirilmiş, yüksek serum OPG düzeylerinin, tuzak reseptör olarak RANKL'in kemik yıkımına sebep olmasını durdurmak ve mevcut kemik kütlesini muhafaza etmek amaçlı olduğu düşünülmüştür. Tip 1 DM'li hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük KMY Z-skorları saptanmıştır (65).

Szulc ve ark.'larının 2001 yılında, 252 sağlıklı erkekte, erişkin dönemde OPG düzeylerini araştırmak amaçlı yaptığı araştırmada, serum OPG seviyelerinin özellikle 40'lı yaşlardan sonra, yaşa bağlı kemik kaybının başladığı ve bu dönemden sonra arttığını bildirmiştir (66). Yaşlanma ile birlikte antirezorptif bir faktör olan OPG'deki artış, artan kemik rezorpsiyonu ve kemik kaybını telafi etmek için iskeletin koruyucu bir mekanizması olarak yorumlanmıştır (66). OPG'nin serum konsantrasyonları ile

kemik döngüsü arasındaki ilişkiler belirsiz olmasına ve farklı çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen, kemik rezorpsiyonu ve kaybına karşı koruyucu bir faktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da, hasta grubunda serum OPG düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek sonuçlanması, hasta grubunda hem kronik hastalığa, hem de GK kullanımına bağlı artmış olan rezorptif etkiyi kompanse etmek amaçlı olduğu düşünülmüştür.

Literatürde, KAH dışında bazı kronik hastalıklarda serum sklerostin düzeylerini araştıran çalışmalar olmakla birlikte, çocuk ve ergen KAH hastalarında **serum sklerostin** düzeylerini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, KAH hastalarında serum sklerostin düzeyleri ile ilgili fikir verebilecek ilk çalışmadır ve hasta grubumuzda serum sklerostin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte, alt gruplara ayrıldığında, pubertal dönemdeki hastalarımızın serum sklerostin düzeyleri, pubertal kontrol grubumuzdan daha yüksek saptanmıştır. Kirmani ve ark.'larının, büyüme çağındaki kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklarda sklerostin düzeylerini araştıran, 6-21 yaş arası 62 kız ve 56 erkek çocuk ile yapılan çalışmasında; serum sklerostin düzeyleri erkeklerde kızlara oranla daha yüksek saptanmış ve her iki cinsiyette de ergenliğin başlamasıyla serum sklerostin düzeylerinde düşme izlenmiştir (67). Bu çalışma ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda pubertal dönemde sklerostin düzeylerinde prepubertal kontrollere göre anlamlı düşüklük saptanmıştır. Hasta grubunun pubertal dönemdeki serum sklerostin düzeylerinin, pubertal dönemdeki kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanması, hasta grubunda serum sklerostin düzeyinde pubertal dönemde beklenen azalmanın olmaması yanında, GK kullanımının ve kümülatif GK dozunun sklerostin ekspresyonunu artırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (29).

Banica ve ark.'ları, 2022 yılında Belçika'da 5.1-17.3 yaş arası 118 peripubertal sağlıklı erkek çocuk ile yaptığı çalışmada, başlangıçta ve 2 yıl sonra kemik döngüsü belirteçleri ile KMY'yi birlikte değerlendirmiştir ve ergenlik döneminde kemik kütlelerinin arttığını, serum sklerostinin ergenliğin ortalarında zirve yaptıktan sonra giderek düştüğünü saptamışlardır (68). Bu sonuçlar kontrol grubu sonuçlarımız ile uyumludur. Bizim çalışmamızda da pubertal kontrollerin serum sklerostin düzeyleri prepubertal kontrollerden anlamlı düşüktür ve kontrol grubunda serum sklerostin

düzeyi ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Kurban ve ark.'larının çok yakın zamanda tip-1 DM'li 40 çocuk ve ergen ile 40 sağlıklı çocuk ve ergende serum sklerostin ve DKK-1 protein düzeylerini ölçerek diğer kemik döngüsü belirteçleri ve KMY ile birlikte değerlendirdiği çalışmasında, serum DKK-1, sklerostin, tip 1 kollajenin çapraz bağlı N-telopeptidleri (NTx), Ca, P, ALP, 25OHD ve osteokalsin düzeyleri ile ultrasonografi ile kalkaneus KMY'leri ölçülmüş, Tip-1 DM'li çocuk ve ergenlerde serum Dickkopf-1 ve sklerostin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, serum 25OHD, NTx, osteokalsin ve P düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanarak sonuçta, kemiğin yeniden yapılanması ve kemik kaybını telafi edici mekanizmaların tip-1 DM'li çocuk ve ergenlerde kontrollere göre daha yetersiz olduğu bildirilmiştir (69). Bu çalışmanın bizim çalışmamızla benzer yanı, pubertal hastalarımızda gözlemlediğimiz gibi hasta grubunda serum sklerostin düzeylerinin yüksek bulunması ve bunun kemik yıkımıyla ilişkilendirilmesidir.

Stanik ve ark.'larının 2019'da 0.9-18 yaş arası, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olan 1325 çocuk ve ergenle, serum sklerostin ve OPG'nin büyüme, obezite, insülin direnci ile ilişkisi, antropometrik verilerle korelasyonunu değerlendirmek amaçlı yaptığı çalışmada, serum sklerostin düzeyleri ile VKİ SDS ve boy SDS arasında pozitif korelasyon, serum OPG düzeyleri ile vücut yağ oranı arasında negatif korelasyon saptanmış ancak serum OPG düzeyi ile boy SDS, ağırlık SDS ve VKİ SDS arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubunun antropometrik verileriyle serum sklerostin ve OPG arasında korelasyon saptanmamıştır. Kontrol grubumuzun serum sklerostin düzeyi ile vücut ağırlığı ve boy arasında negatif korelasyon vardı. Bu durum Stanik ve ark.'larının çalışmasında yüksek sayıda hasta olması ve bizim kontrol grubumuzda obez veya fazla kilolu birey bulunmaması ile ilişkili olabilir (70). El-Mikkawy ve ark.'larının 2018'de Mısır'da hemofilik artropati hastalarında kemik metabolizmasını değerlendirmek için sklerostin düzeylerini ölçtüğü çalışmaya, 5-17 yaş arası 40 hemofili A erkek hasta ile 10 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir (33). Hasta grubunun serum sklerostin düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek ve hastaların yaşı ile serum sklerostin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca hastaların %37.5'inde DXA ile ölçülen L2-L4 KMY Z-skorunun <-2 olması ile osteoporoz oranını kontrol grubundan daha yüksek saptamışlar ve hemofilik artropatili hastalarda osteoporoz gelişim riskinin

yüksek sklerostin düzeyleriyle ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (33). Bizim çalışmamızda, KAH'lı çocuklarda kronik hastalıkla ilişkili faktörler yanında uygunsuz veya yüksek doz GK kullanımının da osteoporoz gelişimi için risk faktörü olup sklerostin düzeylerinin yükselmesine sebep olabileceği düşünülmüştür.

Chiarito ve ark.larının 2022 yılında 34 Turner sendromu kız hasta ve 24 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, serum sklerostin, DKK-1, RANKL düzeylerinin kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek, serum 25OHD ve osteokalsin düzeylerinin ise hastalarda kontrollere göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışmada GK kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Turner sendromlu çocuklarda gözlemlenen, kontrollere göre yüksek serum sklerostin ve DKK-1 düzeylerinin cinsiyet hormonlarıyla da ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Giordano ve ark.'ları, yakın zamanda, orak hücre hastalığının kronik bir komplikasyonu olan orak kemik hastalığını, orak hücre hastalığının neden olduğu kronik inflamasyonun kemiğin yeniden şekillenmesi üzerine etkilerini araştırmak için 26 hasta ve 26 kontrol grubundan oluşan bir çalışma yapmıştır (71). Hasta ve kontrol grubundan serum DKK-1, sklerostin, RANKL ve OPG düzeyleri değerlendirilmiştir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) da inflamasyon belirteci olarak kullanılmıştır. Serum DKK-1 düzeyi, hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Serum osteokalsin düzeyi ise hastalarda anlamlı düşük saptanmıştır. Aynı zamanda NLO ve DKK-1 arasında anlamlı bir pozitif ilişki, NLO ile osteokalsin arasında ise negatif korelasyon gözlenmiştir (71).

Tüm bu farklı kronik hastalıklarda serum sklerostin düzeylerini araştıran çalışmalardan görüldüğü gibi, GK kullanımı, yaş, cinsiyet hormonları ile ilişkili faktörler, antropometrik veriler, D vitamini durumu gibi birçok parametre serum sklerostin düzeyini etkileyebilmektedir. Pubertal dönemdeki KAH'lı hastalarımızda serum sklerostin düzeyleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek saptanmış ancak hasta grubunda sklerostin düzeyleri ile güncel GK dozu veya üç yıllık kümülatif GK dozu arasında korelasyon saptanmamıştır. Daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar ile sklerostinin KAH'lı hastaların kemik metabolizmasındaki rolü daha iyi anlaşılacaktır.

Çocukluk çağındaki serum sklerostin düzeyleri ile serum 25OHD düzeylerinin ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Acıbuca ve ark.'larının 2017 yılında, yaş ortalaması 32.02 ± 9.26 yıl olan erişkin 44 hastayı (8 erkek, 36 kadın) içeren

çalışmasında, D vitamini tedavisinin serum sklerostin düzeylerine etkisi incelenmiş, D vitamini eksikliği ($25\text{OHD} \leq 20 \text{ ng/ml}$) tanısı konulan 44 hastaya ardışık 3 ay boyunca 300.000 IU kolekalsiferol verilerek, tedavi öncesi ve sonrasında serum sklerostin, 25OHD, PTH, Ca, P, ALP düzeyleri ölçülmüş ve serum sklerostin düzeyleri vitamin D tedavisi verilmeden önce alınan örneklerde anlamlı yüksek sonuçlanmıştır (72). Bu çalışma, vitamin D eksikliği olan hastaların sklerostin düzeylerinin, D vitamini takviyesi ile düştüğünü göstermiştir. Bizim çalışmamızda serum 25OHD ve sklerostin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Hasta grubumuzun **serum 25OHD düzeyi** kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. Bu durum, hastalarımızın poliklinik kontrollerinde kemik metabolizması açısından değerlendirilerek, lüzum halinde D vitamini desteği önerilmiş olması ile ilişkilendirildi. Aynı zamanda, sağlıklı kontrol grubu hastaları seçilirken, herhangi bir ilaç veya vitamin tedavisi almayan hastalardan seçilmiştir. Çalışmamızdaki kız hastaların (n=19) üç tanesi (%16), erkek hastaların da (n=12) dört tanesi (%33) D vitamini takviyesi almaktaydı. Bölgemizde sağlıklı çocuklarda D vitamini eksikliği sıklığını saptamak için Karagüzel ve ark.'larının 11-18 yaş arası 812 okul çocuğunu kapsayan çalışmasında; D vitamini eksikliği çok yüksek oranda saptanmıştır (58). Bu çalışmaya göre ilkbaharda çocukların neredeyse tamamında (%93) D vitamini eksikliği (serum $25\text{OHD} < 15 \mu\text{g/l}$) vardı ve vitamin D eksikliği kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti (58). Hasta grubumuzdaki erkeklerin serum 25OHD düzeyleri hasta kızlardan anlamlı olarak daha yüksekti. Kız hastalarımızın beşi örtülü giyim tarzını tercih ettiğinden güneşe maruziyetleri daha azdı. Hasta grubundaki pubertal kızların serum 25OHD düzeyi, kontrol grubundaki pubertal kızlara göre anlamlı yüksek saptandı. Bu farkın, hastaların poliklinik kontrollerinde düzenli aralıklarla taranarak lüzum halinde vitamin D takviyesi alabilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Serum 25OHD düzeyi kontrol prepubertal kızlarda, kontrol pubertal kızlara göre daha yüksek saptandı. Bu durum, çalışmaya alınan kız çocuklarının özellikle puberte döneminde vakitlerinin çoğunu ev ve okul gibi kapalı mekanlarda geçirmeleri ile ilişkilendirildi.

2014 yılında Ankara'da yapılan bir çalışmada; yaş ortalaması 12.8 ± 4.5 yıl olan ve klasik KAH tanılı 30 kız ve 22 erkek çocukta, DXA ile ölçülen L1-4 KMY Z-skoru

hastaların %40.1'inde (n=21) <-1 SD idi ve bu grupta yaş ortalaması önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır (14.5 ± 5.4 'e karşılık 11.7 ± 3.8 yıl; $P=0.032$) (73). Bu L1-4 KMY Z-skoru <-1 olan grupta, yaş ortalaması L1-4 KMY Z-skoru >-1 olan hastalardan daha yüksek ve D vitamini düzeyi anlamlı derecede düşük saptanmıştır (11.5 ± 7.0 'a karşın 16.9 ± 12.0 ng/mL; $P=0.047$). Suprafizyolojik dozda GK kullanan iki hastada L1-4 KMY Z-skoru <-2 imiş. Tüm hastaların serum 25OHD düzeyleri ortalama $14.8 \mu\text{g/l}$ ($4-45 \mu\text{g/l}$) saptanmış. Kız hastaların serum 25OHD düzeyleri, erkekler hastalardan düşük, pubertal hastaların ise prepubertallerden anlamlı düşük saptanmış (73). Bizim çalışmamızda serum 25OHD ile KMY arasında korelasyon saptanmadı ve yaş ilerledikçe hem hasta hem de kontrol grubunun L1-4 KMY'si yükseldi ($p<0.05$). Doruk kemik kütlesine ulaşırken artan yaş ve pubertal evre (PE) ile birlikte KMY'ye yansıyan artış olarak yorumlandı. Bizim çalışmamızda da kız hastalarda serum 25OHD düzeyi erkeklerden daha düşüktü. Bu durum erkek hastaların vitamin D takviyesi alma oranının daha yüksek olması ile ve kızların beşinin (%26) örtülü giyim tarzını benimsemiş olması ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda serum 25OHD düzeyine göre yapılan alt gruplamalarda da, hasta grubunun serum OPG düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak hem hasta hem de kontrol grubunun serum OPG düzeyleri ile serum 25OHD düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında **serum Ca, P, ALP, PTH** düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadığı gibi hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda hipokalsemi veya hiperkalsemi saptanmamıştır. Ganesh ve ark.'larının 2015 yılında, <5 yıl (n=9) ve >5 yıl (n=4) süreyle GK tedavisi alan ve yaşları 0-132 ay arası (0-11 yaş) 13 KAH'lı çocuk ile yaptığı çalışmada, serum Ca, ALP düzeyleri ve tüm vücut ile lomber KMY ölçülmüş ve hepsinde serum Ca ve ALP düzeyleri normal aralıkta saptanmıştır, bununla birlikte GK tedavisinin süresi uzadıkça tüm vücut ve omurga KMY'sinde azalma saptanmıştır (74). Bizim çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda L1-4 KMY düzeylerinde prepubertal düzeyleri pubertal düzeylerinden anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$) ve GK kullanım süresi ve dozu ile serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Fleischman ve ark.'larının Boston'da 2007 yılında KAH tanılı 8-20 yaş arası 17 çocuk ile yaptığı çalışmada da, tüm hastalarda serum Ca, P, ALP konsantrasyonları normal sınırlarda saptanmıştır (75). Schoelwer ve ark.'larının, 2017 yılında Hindistan'da yaptığı retrospektif bir çalışmada, 2 yaşından önce KAH tanısı alan 40 hasta değerlendirilmiş ve 6 yaşından küçük KAH'lı çocukların çoğunda en az bir hiperkalsemi atağı belirlenmiş ve çoğunda hiperkalsemi müdahale gerektirmeden zamanla kendiliğinden düzelmiştir (76). Hastalarda hiperkalsemi sebebinin, artan kemik rezorpsiyonu, artan bağırsak emilimi veya adrenal kriz sırasında azalmış glomerüler filtrasyon hızı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bahsedilen bu çalışmada, serum Ca konsantrasyonunun 17OHP konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda da serum Ca ile serum 25OHD düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Schoelwer ve ark.'larının çalışmasında hiperkalsemi saptanan hastaların oranının yüksek olması, hastaların adrenal kriz dahil bir çok anında alınan serum örneklerini değerlendirmelerinden kaynaklanabilir, bizim hastalarımızın serum örnekleri ise rutin olarak poliklinik kontrolü esnasında, ek problem yok iken alınmıştır.

Hasta grubumuzun GK tedavi süresi ve dozuna göre alt gruplar değerlendirildiğinde, 10-15 yıl arası GK kullananların serum P ve ALP düzeyleri, >15 yıl GK kullanan hastalardan daha yüksek olup, serum Ca, PTH, OPG ve sklerostinde anlamlı fark saptanmamıştır, GK dozu; 10-15 mg/m² olanlara göre, >15 mg/m² GK kullananlarda serum ALP düzeyi düşük ve yaşları daha büyük saptanmıştır. Yaş ilerledikçe serum P ve ALP düzeylerinin düştüğü iyi bilinmektedir (54,57). Çalışmamızda da serum P ve ALP düzeyleri ile yaş arasında hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda literatür ile uyumlu olarak negatif korelasyon saptanmıştır.

Suprafizyolojik dozlarda GK kullanımı nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlardan biri de kemik döngüsünde kemik yıkımı lehine artıştır (7). Glukokortikoidlerin KMY üzerindeki bilinen olumsuz etkilerine rağmen, KAH'lı hastalarla yapılan çalışmalarda tutarsız bulgular vardır (7). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında L1-4 KMY ve L1-4 KMY Z-skoru sonuçlarında anlamlı fark yoktu ve sadece iki hastanın KMY Z-skoru <-2 idi. Ganesh ve ark.'ları yakın zamanda Hindistan'da, 1 ay-18 yaş arası 35 KAH'lı çocuk ve 35 yaş ile cinsiyet eşleşmeli kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde hasta ve kontrol grubu

arasında KMY Z-skorlarında anlamlı fark bulmamıştır (24). Ünal ve ark.'larının yakın zamanda Türkiye'de 37 KAH'lı hasta ile yaş cinsiyet ve pubertal evre uyumlu 37 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, hasta grubunun KMY Z-skoru, kontrol grubundan anlamlı yüksek saptanırken, düşük KMY (KMY Z-skoru $<-1SD$) oranı hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuş, VKİ Z-skoru, serum 17OHP düzeyi, GK tedavi süresi, ortalama ve kümülatif GK dozları ile KMY Z-skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (27). Halper ve ark.'larının 42 KAH'lı çocuk ile 101 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmasında hastaların tüm vücut KMY ve KMY Z-skoru kontrol grubundan anlamlı düşük saptanmıştır (25). Brezilya'da KAH tanılı 45 çocuk hasta antropometrik veriler, laboratuvar bulguları, pubertal evre, kemik yaşı, 2.-4. lomber vertebra (L2-4) KMY'si, kullanılan GK tipi, kullanım süresi ve dozuna göre sınıflandırılarak bir çalışmada, hastaların kronolojik yaşa, kemik yaşına ve boy yaşına göre KMY'si değerlendirilmiştir (26). Bu çalışmada hastaların HK dozu 12.5–30.5 mg/m²/gün aralığında olup kronolojik yaşa göre KMY değerlendirildiğinde; 1 hastanın KMY Z-skorunun -2.5'in altında, 7 hastanın -1 ile -2.5 arasında, 37 hastanın ise Z-skorlarının -1'in üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Hastaların puberteye göre sınıflandırıldığında, kronolojik yaşa, kemik yaşına ve boy yaşına göre hesaplanan KMY değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Söz konusu çalışmada GK tedavi süresi arttıkça KMY Z-skorunun anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (26). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu prepubertal ve pubertal olarak sınıflandırıldığında; **L1-4 KMY** düzeyleri her iki grupta da pubertal dönemde prepubertal döneme göre daha yüksek saptandığı gibi, yaş ile L1-4 KMY arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu durumun doruk kemik kütleline ulaşmaya çalışırken pubertede artan kemik kazanımı ile ilgili olduğu düşünüldü. Yaşamın ilk 20 yılında kemik kütlelerinin önemli ölçüde arttığı ve genellikle geç ergenlik veya genç yetişkinlik döneminde doruk kemik kütleline ulaşıldığı iyi bilinmektedir (77).

Hasta grubunun serum 17OHP düzeyine göre yapılan alt sınıflamasında; gruplar arasında serum OPG ve sklerostin düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu. Serum 17OHP $<1ng/ml$ olan grupta L1-4 KMY Z-skoru en düşüktü. Serum 17OHP düzeyi 1-12ng/ml arasında olan grupta ise L1-4 KMY Z-skoru en yüksekti. KAH'lı çocuklarda serum 17OHP düzeyi optimal olarak 1-12ng/ml arasında tutulması önerilmektedir (7). Yüksek doz GK alan hastaların serum 17OHP düzeylerinin baskılandığı bilindiğinden

serum 17OHP düzeyi <1ng/ml olan hastalarda daha yüksek doz GK kullanımı aklı gelmektedir, bu hastalarımızı anlık GK dozları ve üç yıllık kümülatif GK dozları arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte GK kan düzeyleri çalışılmamıştır.

Hastalarımızda GK kullanım süresi arttıkça L1-4 KMY düzeylerinde artış yanında serum P, ALP düzeylerinde azalma saptanmıştır. Hastalarımızın yenidoğan döneminden itibaren GK kullandığı göz önüne alındığında, yaş arttıkça GK kullanım süresi de artmaktadır. Yaş ilerledikçe serum P ve ALP düzeylerindeki düşüş de beklenen bir bulgudur (54,57). GK kullanım süresi ve bağlantılı olarak kümülatif dozu artmasına rağmen L1-4 KMY düzeylerinde artma saptanmıştır. Bu durum pubertede kemik kazanımının artışı ile ilişkilendirilmiştir (77). Hastalar GK dozuna göre sınıflandırıldığında, L1-4 KMY düzeyi, >15mg/m²/gün alan hasta grubunda anlamlı yüksek olmakla birlikte bu hastaların yaşları da daha yüksek bulunmuştur. Bu hastaların yaşları da daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hayatın özellikle ilk iki dekadında doruk kemik kütleline ulaşana kadar kemik yapımının artması ile açıklanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hasta grubunun 25'i 21OHE (%81), 6'sı 11βOHE (%19), 19'u kız (%61) idi ve tanı yaşları 1.35 ± 2.76 yıl (0-9.6) idi. Hastaların çalışmaya alındıkları anda ortalama yaşı 11.58 ± 3.71 (6-18.5), kontrol grubunun 11.47 ± 3.45 (6.15-18) idi. Hastaların vücut ağırlığı SDS'si ve VKİ SDS'si kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek, boy SDS'i ise anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular KAH'lı hastaların izleminde boy kısalığı ve obezite komplikasyonlarının önlenmesi açısından dikkatli antropometrik değerlendirmenin önemini bir kez daha ortaya koymuştur.
2. Hasta ve kontrol grubunun serum OPG düzeyleri sırasıyla 142.95 ± 17.45 pg/ml ve 118.8 ± 10.55 pg/ml ($p < 0.05$) iken, serum sklerostin düzeyleri sırasıyla 534.91 ± 467.49 pg/ml ve 316.09 ± 416.85 (28.4-1763) ($p > 0.05$) idi. Hasta grubunun serum OPG ve 25OHD düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek saptandı ($p < 0.05$), serum Ca, P, ALP ve PTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı, serum sklerostin düzeyleri ise pubertal hastalarda pubertal kontrollerden daha yüksekti ($p < 0.05$). Literatürle uyumlu olarak serum sklerostin düzeyi pubertal dönemdeki sağlıklı kontrollerde prepubertal kontrollere göre daha düşüktü, oysa ki hasta grubunda serum sklerostin düzeyinde pubertal dönemde beklenen düşüş gözlenmemiş ve prepubertal hastalar ile pubertal hastaların serum sklerostin düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastalarımızın serum OPG ve sklerostin düzeylerinde gözlediğimiz bu değişiklikler, büyüme çağındaki KAH'lı hastalarda hem kemik yapımının hem de kemik yıkımının etkilendiğinin önemli göstergeleri olarak değerlendirilmelidir.
3. Hasta ve kontrol grubu; cinsiyet, pubertal durum ve serum 25OHD düzeylerine göre alt gruplara ayrılıp kıyaslandığında; hastaların serum OPG düzeyleri tüm bu alt gruplarda da kontrollerden daha yüksek saptanmıştır; serum sklerostin düzeylerinde ise pubertal grup dışındaki alt gruplarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular KAH'lı çocuk ve ergenlerde kemik metabolizmasının etkilendiğinin ve bu etkilenenin büyümenin hızlandığı pubertal dönemde daha belirgin olduğunun önemli göstergeleridir. Yaşamın ilerleyen dönemlerinde kemik dokusunda gelişebilecek

komplikasyonlara karşı, KAH'lı hastaların izleminde kemik metabolizmasının periyodik olarak değerlendirilmesi gerekir.

4. Hastalarımızda serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken ($r:456$, $p<0.01$), kontrol grubunun serum sklerostin ve OPG düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Kontrol grubumuzda serum sklerostin düzeyleri ile yaş arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0.523$, $p=0.003$). Hastalarımızda serum sklerostin ve OPG'nin paralel olarak yükselmesi, artmış kemik döngüsünün göstergesi olarak kabul edilebilir. Sağlıklı bireylerde serum sklerostin düzeylerinin pubertede azalmaya başlayıp 40'lı yaşlardan sonra ise arttığı, serum OPG düzeylerinin ise yaşla birlikte giderek yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır ve sağlıklı bireylerdeki bu bulgular doruk kemik kütlesine ulaşana kadar kemik yapımının baskın şekilde devam etmesiyle açıklanmıştır. KAH'lı hastalarımızda yaşla birlikte OPG artarken sklerostin düzeylerinde beklenen azalmanın olmaması kemik yıkımının artışı lehine bir bulgu olduğundan, bu hastalarda kemik sağlığını korumaya yönelik önlemlerin alınması zaruri olduğunu düşünüyoruz.
5. Literatürde KAH'lı çocuklarda serum OPG düzeyini araştıran çok az çalışma vardır. Hastalarımızda serum OPG ve sklerostin düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olmasını, bu hastaların kemik döngüsündeki artışın bir yansıması olarak yorumlayabiliriz. Hastalarımızda serum OPG düzeylerindeki artışın sklerostine göre çok daha belirgin olması ve tüm alt gruplarda da saptanması, KAH'lı hastalarda kemik yıkımına karşı gelişen kompensasyon mekanizması ile kemik yapımındaki artışın önemli bir yansıması olarak düşünülmüştür. KAH'lı çocuk ve ergenlerde serum OPG yanında sklerostin düzeylerinin ilk kez değerlendirildiği çalışmamızın bu sonuçları ile literatüre önemli bir katkısı olduğunu düşünüyoruz.
6. Hastalarımızın serum 25OHD düzeyleri kontrollerden daha yüksekti ve bu bazı hastalarımızın D vitamini takviyesi almasıyla ilişki olabileceği gibi, daha önce bölgemizdeki sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada bildirildiği gibi D vitamini eksikliğinin sıklığının bölgemizdeki sağlıklı çocuklarda yüksek olması ile de

ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle hasta veya sağlıklı tüm ergen ve çocuklara uygun dozda D vitamini takviyesi yapılarak D vitamini eksikliğinin önüne geçilmelidir.

7. Serum 25OHD'ne göre yapılan alt gruplarda; hem hasta grubu hem de kontrol grubunda serum OPG ve sklerostin düzeyleri ile 25OHD düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu alt gruplarda hastalar ile kontrollerin kıyaslanmasında, hastalarda sadece serum OPG düzeyleri daha yüksekti. Hasta grubunun kendi içindeki 25OHD alt grupları incelendiğinde ise serum Ca, P, ALP, PTH, OPG, sklerostin, L1-4 KMY ve KMY Z-skoru açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
8. Hastalarımızın L1-4 KMY ve KMY Z-skorları sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak farklı bulunmadığı gibi, prepubertal ve pubertal alt gruplarda da L1-4 KMY ve KMY Z-skorlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde, hem pubertal dönemdeki hastalarımızın L1-4 KMY'leri prepubertal hastalardan daha yüksek ($p<0.05$), hem de pubertal dönemdeki sağlıklı kontrollerin L1-4 KMY'leri prepubertal kontrollerden daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$) ve bu durum doruk kemik kütlelerinin oluşumunda kritik bir dönem olan pubertede kemik kazanımının artışı ile ilişkilendirilmiştir.
9. Hastalar GK kullanım süresine göre sınıflandırıldığında; GK kullanım süresinin hasta yaşı ile pozitif korele olduğu, serum OPG veya sklerostin düzeyleri ile arasında korelasyon olmadığı görüldü. GK kullanım süresi uzadıkça L1-4 KMY'de anlamlı yükseklik yanında serum P ve ALP düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p<0.05$). Büyüme döneminde yaş arttıkça serum P ve ALP düzeylerinin düştüğü ve KMY'nin arttığı bilinmektedir, çalışmamızın bulguları bu bilgileri bir kez daha doğrulamıştır.
10. Hasta grubu GK kullanım süresine göre sınıflandırıldığında; GK kullanım süresi hasta yaşı ile pozitif korelasyon gösterdi. GK dozu ile yaş, serum 25OHD düzeyi, L1-4 KMY arasında hafif pozitif korelasyon vardı. GK kullanım süresi ve dozu ile serum OPG ve sklerostin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. GK kullanım süresi uzadıkça L1-4 KMY'de anlamlı yükseklik yanında serum P ve ALP

düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p<0.05$). Büyüme döneminde yaş arttıkça serum P ve ALP düzeylerinin düştüğü ve KMY'nin arttığı bilinmektedir.

11. Hasta grubunun 25'inin (%80) KMY Z-skoru >-1 , 3'ünün (%10) KMY Z-skoru -1 ile -2 arasında, 3'ünün (%10) KMY Z-skoru <-2 idi. Kontrol grubunda ise 25 çocuğun (%80) KMY Z-skoru >-1 , 4'ünün (%13) KMY Z-skoru -1 ile -2 arasında, 2'sinin (%7) KMY Z-skoru <-2 idi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun KMY Z-skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalarımızın serum OPG ve sklerostin düzeylerindeki değişikliklere rağmen çoğunda KMY Z-skorunun >-1.0 saptanması, bu değişikliklerin KMY'ye yansımalarının daha uzun zaman gerektirmesi ile ilgili olabilir.

12. Hastaların serum 17OHP düzeyine göre yapılan alt sınıflamasında, 17OHP-grup 2'deki 14 hastanın serum 17OHP ve sklerostin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.807$, $p=0.000$). Diğer iki grupta grup içi anlamlı korelasyon yoktu. Bununla birlikte serum 17OHP $<1\text{ng/ml}$ olan grupta L1-4 KMY Z-skoru en düşük, serum 17OHP düzeyi $1-12\text{ng/ml}$ arasında olan grupta ise L1-4 KMY Z-skoru en yüksekti. Alt gruplar arasında üç yıllık kümülatif GK düzeylerinde de anlamlı farklılık yoktu. KAH'lı çocuklarda serum 17OHP düzeyinin $1-12\text{ng/ml}$ arasında tutulması optimal kabul edilmekte ve önerilmektedir. Yüksek doz GK alan hastaların serum 17OHP düzeylerinin baskılandığı bilindiğinden, serum 17OHP düzeyi $<1\text{ng/ml}$ olan hastalarda daha yüksek doz GK kullanımı akla gelse de, bu hastalarımızın GK dozları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır, ancak çalışmamızda hastaların serum GK düzeyleri ölçülmediğinden bu konunun açıklığa kavuşması için daha fazla sayıda hastayı kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

13. Sonuç olarak çalışmamız, KAH'lı çocuklarda serum sklerostin düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır. Ayrıca KAH'lı çocuklarda serum OPG, 25OHD, sklerostin ve diğer kemik metabolizması biyobelirteçleri ile L1-4 KMY L1-4 Z-skorunun birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, KAH'lı çocuk ve ergenlerde kemik yapımını yansıtan bir gösterge olarak serum OPG düzeylerinin daha yüksek olması yanında, kemik yıkımını yansıtan

bir gösterge olarak serum sklerostin düzeylerinin de pubertal hastalarımızda daha yüksek saptanması KAH'ta kemik metabolizmasının etkilendiğinin ve kemik döngüsünün arttığının önemli bulgularıdır. Ayrıca, hastalarımızda serum OPG düzeylerindeki artışın sklerostin göre daha belirgin olması organizmanın kemik dokusunu korumaya yönelik geliştirdiği telafi edici bir mekanizma ile ilişkili olabilir, bu konunun açıklanmasına yönelik yeni çalışmalar planlanabilir.



7.KAYNAKLAR

1. Robert M. Kliegman MD, Joseph W. St Geme MD, Nathan J. Blum MD, Samir S. Shah MD, MSCE, Robert C. Tasker MBBS, MD and Karen M. Wilson MD M. Physiology of the Adrenal Gland. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 2020. p. 2954–9.
2. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: A key component in the feto-placental unit. *Endocr Rev*. 2011;32(3):317–55.
3. Çamurdan, M. O., Yeşilkaya E. Adrenal Korteks ve Fonksiyonları. In: Çocuk Endokrinolojisi. 2014. p. 213–22.
4. Şimşek E. Adrenal Medulla Hastalıkları Bölüm 10.5. In: Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 2021. p. 1007–27.
5. Kempná P, Flück CE. Adrenal gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(1):77–93.
6. Momodu II, Lee B SG. Congenital Adrenal Hyperplasia. StatPearls [Internet] Treasure Isl StatPearls Publ [Internet]. 2022; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448098/>
7. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Vol. 43, *Endocrine reviews*. 2022. 91–159 p.
8. Güran T, Tezel B, Çakır M, Akıncı A, Orbak Z, Keskin M, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in turkey: Outcomes of extended pilot study in 241,083 infants. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(3):287–94.
9. Bakanlığı S. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/ces_materyal/saglik_personeli_egitim/NTP_Saglik_Personeli.pdf. 2022.
10. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10108):2194–210. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31431-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31431-9)
11. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society* clinical practice guideline. Vol. 103, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018. 4043–4088 p.
12. White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia and Related Disorders [Internet]. Twentieth. Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier Inc.; 2011. 1930-1939.e1 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-7566-8.00576-7>
13. Amr NH, Baïoumi AY, Serour MN, Khalifa A, Shaker NM. Cognitive functions in children with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Endocrinol*

Metab. 2019;63(2):113–20.

14. L. Miller W, Flück CE, Breault DT, Feldman BJ. The Adrenal Cortex and Its Disorders [Internet]. 5th ed. Sperling Pediatric Endocrinology. Elsevier Inc.; 2021. 425–490 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-62520-3.00014-2>
15. Cinaz, P., Demirel F. Bölüm 9.2 Konjenital Adrenal Hiperplazi. In: Çocuk Endokrinolojisi. 2014. p. 223–39.
16. Direk, G., Hatipoğlu N. Bölüm 10.2 Konjenital Adrenal Hiperplazi. In: Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 2021. p. 933–64.
17. Miller WL, Achermann JC FC. The adrenal cortex and its disorders. In: SperlingMA, Pediatric Endocrinology. 2008. p. 444–511.
18. Ray JA, Kushnir MM, Yost RA, Rockwood AL, Wayne Meikle A. Performance enhancement in the measurement of 5 endogenous steroids by LC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry. Clin Chim Acta [Internet]. 2014;438:330–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.036>
19. Tschaidse L, Quitter F, Hübner A, Reisch N. Long-term morbidity in congenital adrenal hyperplasia. Internist. 2022;63(1):43–50.
20. Falhammar H, Frisén L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, et al. Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: A swedish population-based national cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(9):3520–8.
21. Miller WL, Merke DP. Tenascin-X, Congenital Adrenal Hyperplasia, and the CAH-X Syndrome. Horm Res Paediatr. 2018;89(5):352–61.
22. Bonfig W, Roehl FW, Riedl S, Dörr HG, Bettendorf M, Brämswig J, et al. Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents with Classic Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency. Am J Hypertens. 2016;29(2):266–72.
23. Faienza MF, Brunetti G, Colucci S, Piacente L, Ciccarelli M, Giordani L, et al. Osteoclastogenesis in children with 21-hydroxylase deficiency on long-term glucocorticoid therapy: The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand/osteoprotegerin imbalance. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(7):2269–76.
24. Ganesh R, Suresh N, Janakiraman L. Bone Mineral Content and Density in Indian Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. Indian Pediatr. 2018;55(10):880–2.
25. Halper A, Sanchez B, Hodges JS, Kelly AS, Dengel D, Nathan BM, et al. Bone mineral density and body composition in children with congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(6):813–9.
26. De Almeida Freire PO, Valente De Lemos-Marini SH, Trevas Maciel-Guerra A, Moreno Morcillo A, Matias Baptista MT, De Mello MP, et al. Classical

- congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A cross-sectional study of factors involved in bone mineral density. *J Bone Miner Metab.* 2003;21(6):396–401.
27. Ünal S, Alikasıfoğlu A, Özön A, Gönc N, Kandemir N. Effect of long-term glucocorticoid therapy on bone mineral density of the patients with congenital adrenal hyperplasia. *Turk J Pediatr.* 2020;62(3):359–66.
 28. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone.* 2017;96:29–37.
 29. Ventura A, Brunetti G, Colucci S, Oranger A, Ladisa F, Cavallo L, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children with 21-hydroxylase deficiency. *Biomed Res Int.* 2013;2013.
 30. Brunetti G, D’Amato G, Chiarito M, Tullo A, Colaianni G, Colucci S, et al. An update on the role of RANKL–RANK/osteoprotegerin and WNT- β -catenin signaling pathways in pediatric diseases. *World J Pediatr* [Internet]. 2019;15(1):4–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0198-7>
 31. Kohli S, Kohli V. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(3):175.
 32. Krishnan V, Bryant HU, Ormond A, Invest JC, Krishnan V, Bryant HU, et al. Regulation of bone mass by Wnt signaling Find the latest version : Review series Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1202–9.
 33. El-Mikkawy DME, Elbadawy MA, Abd El-Ghany SM, Samaha D. Serum Sclerostin Level and Bone Mineral Density in Pediatric Hemophilic Arthropathy. *Indian J Pediatr.* 2019;86(6):515–9.
 34. Ambroszkiewicz J, Chelchowska M, Szamotulska K, Rowicka G, Klemarczyk W, Strucińska M, et al. The assessment of bone regulatory pathways, bone turnover, and bone mineral density in vegetarian and omnivorous children. *Nutrients.* 2018;10(2).
 35. Reilly BD, Franklin CE. Prevention of muscle wasting and osteoporosis: The value of examining novel animal models. *J Exp Biol.* 2016;219(17):2582–95.
 36. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319–28.
 37. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* [Internet]. 2004;34(4):593–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2003.11.026>
 38. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2005;3(3):98–102.
 39. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and bone: Consequences of endogenous and exogenous excess and replacement therapy.

Endocr Rev. 2018;39(5):519–48.

40. Guañabens N, Gifre L, Peris P. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(1):90–7.
41. Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: Novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;318(1):259–64.
42. Shahnazari M, Yao W, Corr M LN. Targeting the Wnt signaling pathway to augment bone formation. *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6(4):142–8.
43. Marenzana M, Greenslade K, Eddleston A, Okoye R, Marshall D, Moore A, et al. Sclerostin antibody treatment enhances bone strength but does not prevent growth retardation in young mice treated with dexamethasone. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2385–95.
44. Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Climacteric*. 2018;21(2):189–95.
45. Lim SY BM. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2017;11:1221–31. Available from: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S127568>
46. Faienza MF, Luce V, Lonero A, Ventura A, Colaianni G, Colucci S, et al. Treatment of osteoporosis in children with glucocorticoid-treated diseases. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014;9(5):525–34.
47. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2013;1(1):59–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70045-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70045-7)
48. Wędrychowicz A, Sztefko K, Starzyk JB. Sclerostin and its association with insulin resistance in children and adolescents. *Bone*. 2019;120(July 2018):232–8.
49. Azzam EZ, Ata MN, Younan DN, Salem TM, Abdul-Aziz AA. DObesity: Relationship between vitamin D deficiency, obesity and sclerostin as a novel biomarker of bone metabolism. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2019;17:100197. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100197>
50. Iñiguez-Ariza NM, Clarke BL. Bone biology, signaling pathways, and therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. 2015;82(2):245–55.
51. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. *Drugs*. 2017;77(6):679–95.
52. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Weight, height, head circumference and body mass index references for Turkish children. *Cocuk Sagligi ve Hast Derg*. 2008;51(1):1–14.

53. Greulich, W. W., & Pyle, S. I. (1959). Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford university press. In.
54. Darendeliler, F.; Ayca, Z.; Kara, C.; Özen, S.; Eren E. Çocuk Endokrinolojisiinde Normaller ve Referanslar. In: Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 2021. p. 2205–306.
55. Cao B, Gong C, Wu D, Liang X, Li W, Liu M, et al. A cross-sectional survey of adrenal steroid hormones among overweight/obese boys according to puberty stage. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):1–8.
56. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Herselman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J S. Approach to Hypercalcemia. In: Endotext [Internet] South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000– PMID: 25905352.
57. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998;35:201–6.
58. Karagözel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(5):654–60.
59. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):1–40.
60. Munns C, Shaw N, Kiely M, Specker B, Thacher T, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutrition rickets. *Pediatr*. 2016;56(1):60–3.
61. El Dayem SMA, Anwar GM, Salama H, Kamel AF, Emara N. Bone mineral density, bone turnover markers, lean mass, and fat mass in Egyptian children with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Med Sci*. 2010;6(1):104–10.
62. Hasanoğlu A, Tümer L, Ezgü FS. Vertebra and femur neck bone mineral density values in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2004;46(4):298–302.
63. Ali R, Hammad A, El-Nahrery E, Hamdy N, Elhawary AK, Eid R. Serum RANKL, osteoprotegerin (OPG) and RANKL/OPG ratio in children with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019;28(10):1233–42.
64. Buzi F, Maccarinellif G, Guaragni B, Ruggeri F, Radetti G, Meini A, et al. Serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factors κ B (RANKL) concentrations in normal children and in children with pubertal precocity, Turner’s syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(1):87–91.
65. Tsentidis C, Gourgiotis D, Kossiva L, Doulgeraki A, Marmarinos A, Galli-

- Tsinopoulou A, et al. Higher levels of s-RANKL and osteoprotegerin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus may indicate increased osteoclast signaling and predisposition to lower bone mass: a multivariate cross-sectional analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1631–43.
66. Szulc P, Hofbauer LC, Heufelder AE, Roth S, Delmas PD. Osteoprotegerin serum levels in men: Correlation with age, estrogen, and testosterone status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3162–5.
 67. Kirmani S, Amin S, McCready LK, Atkinson EJ, Melton LJ, Müller R, et al. Sclerostin levels during growth in children. *Osteoporos Int.* 2012;23(3):1123–30.
 68. Banica T, Vandewalle S, Zmierzak HG, Goemaere S, De Buyser S, Fiers T, et al. The relationship between circulating hormone levels, bone turnover markers and skeletal development in healthy boys differs according to maturation stage. *Bone [Internet].* 2022;158(January):116368. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116368>
 69. Kurban S, Selver Eklioglu B SM. Investigation of the relationship between serum sclerostin and dickkopf-1 protein levels with bone turnover in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 12;35(5):673–9.
 70. Stanik J, Kratzsch J, Landgraf K, Vogel M, Thiery J, Kiess W, et al. The bone markers sclerostin, osteoprotegerin, and bone-specific alkaline phosphatase are related to insulin resistance in children and adolescents, independent of their association with growth and obesity. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(1):1–8.
 71. Giordano P, Vecchio GC Del, Russo G, Palmieri VV, Piacente L, Fidone C, et al. High Dickkopf-1 levels are associated with chronic inflammation in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol.* 2022;108(4):336–41.
 72. Acıbuca F, Dokmetas HS, Acıbuca DO, Kılıçlı F, Aydemir M CE. Effect of Vitamin D Treatment on Serum Sclerostin Level. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 125(9):634–7.
 73. Demirel F, Kara Ö, Tepe D, Esen I. Bone mineral density and vitamin D status in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Turkish J Med Sci.* 2014;44(1):109–14.
 74. Ganesh R, Suresh N, Janakiraman L, Ravikumar K. Correlation of Bone Mineral Parameters with Anthropometric Measurements and the Effect of Glucocorticoids on Bone Mineral Parameters in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Indian J Pediatr.* 2016;83(2):126–30.
 75. Fleischman A., Ringelheim, J., Feldman, H.A., Gordon CM. Bone mineral status in children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab [Internet].* 2007;20(2):227–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC36864>
 76. Schoelwer MJ, Viswanathan V, Wilson A, Nailescu C, Imel EA. Infants with congenital adrenal hyperplasia are at risk for hypercalcemia, hypercalciuria,

and nephrocalcinosis. J Endocr Soc. 2017;1(9):1160–7.

77. Kavak, V., Haspolat, Y.K. ES. Adolesanlarda osteoporozdan korunma. In: Sağlıklı Yaşam ve Spor. 2021. p. 358–71.

