T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ DIŞI PRİMER ADRENAL YETMEZLİK HASTALARININ UZUN DÖNEM KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Hülya KAHRAMAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU

İSTANBUL
2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ DIŞI PRİMER ADRENAL YETMEZLİK HASTALARININ UZUN DÖNEM KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Hülya KAHRAMAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU

İSTANBUL
2023

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, hoşgörülü yaklaşımı ile desteğini hep hissettiğim, öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum tez danışmanı hocam Prof. Dr. Şükran Poyrazoğlu'na,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili eşkıdemlerime, asistan - uzman arkadaşlarıma, hemşirelere ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı çalışanlarına,

On iki yıldır konuşmadığımız tek bir anı düşünemediğim, dostum, kan bağım olmayan kardeşim, meslektaşım Büşra'ya,

Bu tez sürecinde ve de normal zamanda dertlerimi günün her anında dinleyen; başka şehirlerde, başka ülkelerde olduğumuzu hissettirmemeye çalışan kardeşlerim Zeynep ve Ece'ye, anne yarım teyzeme,

Yaşamım boyunca her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren değerli anne ve babama

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Hülya KAHRAMAN

İstanbul 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**

ÖZET **1**

ABSTRACT **3**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **5**

2. GENEL BİLGİLER **6**

2.1. Adrenal Korteks ve Fonksiyonları 6

2.1.1. Adrenal Bezin Gelişimi ve Anatomisi 6

2.1.2. Steriod Hormon Sentezi 7

2.1.3. Steroid Hormon Sentezi ve Salgısının Düzenlenmesi 9

2.1.4. Adrenal Steroid Hormonlarının Etkileri 10

2.2. Adrenokortikal Yetmezlikler 12

2.2.1. Primer Adrenal Yetmezlikler 13

2.2.1.1. Steroid ve Kolesterol Sentez Bozuklukları 15

2.2.1.2. Lipid Metabolizma Bozuklukları 18

2.2.1.3. Adrenal Hipoplazi 20

2.2.1.4. ACTH Duyarsızlığı 21

2.2.1.5. Otoimmün Yıkım 22

2.2.1.6. Mitokondriyal Bozukluklar 23

2.2.1.7. Biyoinaktif ACTH 24

2.2.1.8. Diğer Sebepler (Hemoraji, Enfeksiyon, Travma, İlaçlar) 24

2.2.2. Sekonder Adrenal Yetmezlikler 25

2.2.3. Adrenal Yetmezliklerin Klinik Bulguları 26

2.2.4. Adrenal Yetmezlik Tanısı 27
2.2.5. Adrenal Yetmezlik Tedavisi ve Uzun Dönem Takibi 29

3. HASTALAR VE YÖNTEM 31

3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması 31

3.2. Dosyaların İncelenmesi ve Verilerin Toplanması 31

3.3. Verilerin İstatistiksel Analiz 34

3.4. Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı 34

4. BULGULAR 35

5. TARTIŞMA 58

6. SONUÇLAR 75

7. KAYNAKLAR 78

8. EKLER 89

KISALTMALAR

11-OHE	: 11 β-hidroksilaz enzim eksikliği
1,4-AS	: 1,4 androstenedion
17-OHP	: 17 hidroksiprogesteron
21-OHE	: 21-hidroksilaz enzim eksikliği
3AS	: 3A sendromu
AAAS	: Akalazya-alakrimi-adrenal yetmezlik (3A) sendromu
ACTH	: Adrenokortikotrofik hormon
AGA	: Doğum haftasına göre normal tartılı
AGKE	: Ailevi glukokortikoid eksikliği
AIRE	: Otoimmün regulatuar protein
ALD	: Adrenolökodistrofi
ALDP	: Adrenolökodistrofi proteini
AMN	: Adrenomyelonöropati
APECED	: Otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektodermal displazi
BHE	: Büyüme hormonu eksikliği
AVP	: Arjinin vazopressin
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CCALD	: Çocukluk çağı serebral adrenolökodistrofi
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CYP11A1	: Kolesterol yan zincir ayırıcı enzim, P450scc
CYP11B1	: Steroid 11 β-hidroksilaz, P450c11
CYP11B2	: Aldosteron sentaz, P450aldo
CYP17	: 17 α-hidroksilaz, P450c17
CYP21	: 21-hidroksilaz, P450c21
DAX-1	: Dosage sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenital gene on the X-chromosome-1
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOC	: 11-deoksikortizol
FK	: Fludrokortizon

GİS : Gastrointestinal sistem
GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HK : Hidrokortizon
HPA : Hipotalamo-pituiter-adrenal
İOA : İzole otoimmün adrenalit
KAH : Konjenital adrenal hiperplazi
KİT : Kemik iliği nakli
KMY : Kemik mineral yoğunluğu
LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein
MC2R : Melanokortin-2 reseptörü
MK : Mineralokortikoid
MRAP : MC2R aksesuar protein
MSH : Melanosit stimülan hormon
NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NNT : Nikotinamid nükleotid transhidrojenaz
OPS : Otoimmün poliglandüler sendrom
PAY : Primer adrenal yetmezlik
PKOS : Polikistik over sendromu
POMC : Proopiomelanokortin
PRA : Plazma renin aktivitesi
SDS : Standart sapma (Z-Skoru)
SF-1 : Steroidojenik faktör 1
SGPL-1 : Sfingozin 1-fosfat liyaz
StAR : Steroidojenik akut regülatuar protein
TART : Testiküler adrenal rest tümör
VKİ : Vücut kitle indeksi
VLCFA : Çok uzun zincirli yağ asidi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çocuklarda PAY sebepleri 13
Tablo 2: Önemli PAY sebeplerinin klinik özeti 15
Tablo 3: KAH tiplerinin genel özellikleri 16
Tablo 4: Çocuklarda sekonder adrenal yetmezlik sebepleri 26
Tablo 5: Çocukta adrenal yetmezlik klinik bulgu ve biyokimyasal özellikleri 27
Tablo 6: Hastaların PAY sebepleri 35
Tablo 7: Hastaların etiyolojik dağılımı 35
Tablo 8: Hastaların genel özellikleri ve başvuru şikayetleri 37
Tablo 9: Başvuru anında adrenal kriz, hipoglisemi, hiponatremi ve hiperkalemi varlığı 38
Tablo 10: ALD hastalarının bazı genel özellikleri 39
Tablo 11: ALD hastalarının klinik özeti 40
Tablo 12: ALD hastalarının bazı laboratuvar bulguları 41
Tablo 13: ALD hastalarının antropometrik özellikleri 42
Tablo 14: DAX-1 eksikliği hastalarının bazı genel özellikleri 43
Tablo 15: DAX-1 eksikliği hastalarının bazı laboratuvar bulguları 44
Tablo 16: DAX-1 eksikliği hastalarının klinik özeti 44
Tablo 17: DAX-1 eksikliği hastalarının antropometrik özellikleri 45
Tablo 18: AGKE hastalarının bazı genel özellikleri 46
Tablo 19: AGKE hastalarının bazı laboratuvar bulguları 46
Tablo 20: AGKE hastalarının klinik özeti 47
Tablo 21: AGKE hastalarının antropometrik özellikleri 48
Tablo 22: 3AS hastalarının bazı genel özellikleri 49
Tablo 23: 3AS hastalarının bazı laboratuvar bulguları 50
Tablo 24: 3AS hastalarının klinik özeti 50
Tablo 25: 3AS hastalarının antropometrik özellikleri 51
Tablo 26: OPS hastalarının klinik özeti 52
Tablo 27: OPS hastalarının bazı laboratuvar bulguları 53
Tablo 28: OPS hastalarının antropometrik özellikleri 53
Tablo 29: NNT eksikliği hastalarının klinik özeti 54
Tablo 30: NNT eksikliği hastalarının bazı laboratuvar bulguları 55
Tablo 31: NNT eksikliği hastalarının antropometrik özellikleri 55

Tablo 32: Etiyolojisi aydınlatılamayan hastaların bazı laboratuvar bulguları..... 57
Tablo 33: Etiyolojisi aydınlatılamayan hastaların antropometrik özellikleri..... 57

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Adrenal bezde steroid sentezi 8
Şekil 2: Hastaların etiyolojik dağılımı 36
Şekil 3: Hastaların yıl cinsinden semptom başlangıç yaşları ve PAY tanı yaşları 36

Konjenital Adrenal Hiperplazi Dışı Primer Adrenal Yetmezlik Hastalarının Uzun Dönem Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çocuklarda primer adrenal yetmezliğin (PAY) en sık sebebi konjenital adrenal hiperplazidir (KAH). Çok daha nadir görülen KAH dışı PAY sebeplerinin ayrıntılı incelemesi tıbbi literatürde oldukça kısıtlıdır. Çalışmamızda KAH dışı PAY tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastaların klinik ve laboratuvar açıdan uzun dönem takiplerini değerlendirerek çeşitli etiyolojilerin başvuru bulgularının karşılaştırılması, uzun dönem puberte ile büyüme ve gelişme eğrilerinin takibi, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve adrenal kriz sıklıklarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Ekim 1994 ve Ekim 2022 tarihleri arasında KAH dışı PAY tanısı alan ve izlenen hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Çalışmaya alınan hastaların poliklinik dosyalarından başvuru yaşı, cinsiyeti, PAY etiyolojisi, öz ve soygeçmiş özellikleri, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntüleme, genetik analiz sonuçları, uzun dönem puberte ile büyüme ve gelişme izlemi, eşlik eden diğer endokrinolojik durumlar, adrenal kriz sıklığı kaydedildi.

Bulgular: KAH dışı PAY tanısı ile izlenen 64 hastanın büyük çoğunluğunda PAY sebebi lipid metabolizma bozuklukları (*n=24*, %37,5) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) duyarsızlığıydı (*n=18*, %28,1). Altı hastada (%9,4) X'e bağlı doğumsal adrenal hipoplazi, 4 (%6,3) hastada mitokondriyal bozukluklar, 3 hastada (%4,6) otoimmün yıkım ve 1 hastada (%1,6) ilaca bağlı adrenal yıkım saptanmıştı. Sekiz hastanın ise (%12,4) altta yatan PAY sebebi belirlenememişti. Kadın/erkek oranı 1/4,3'tü. Hastaların %51,6'sında akraba evliliği vardı. Semptom başlangıç yaşı ortalama 3,89 ± 4,15 yıl (ortanca: 2,33; dağılım: 0 -12,4 yıl) idi. En sık görülen semptom (%45,3) gastrointestinal bulgulardı. Hastaların %60,9'unda ciltte hiperpigmentasyon mevcuttu; 28 hastada (%43,8) tanı anında adrenal kriz vardı. Hastaların PAY tanı yaşı ve başvuru kortizol düzeyleri azaldıkça tanıda adrenal kriz saptanma ihtimalinin arttığı görüldü. On sekiz hastaya (%28,2) glukokortikoid tedavisine ek olarak mineralokortikoid tedavisi de

başlanmıştı. Hastaların %40'ının (n=26) tanı anı dışında, takipte oldukları süre boyunca en az bir kere adrenal kriz sebebi ile parenteral glukokortikoid tedavi alması gerekmiştir. PAY tanı yaşı düştükçe takipte adrenal krize girme riskinin arttığı bulunmuştur. Mortalite, %18,8'dir (n=12).

Sonuçlar: KAH dışı etiyolojiler çocuklardaki PAY sebeplerinin %25-30'unu oluşturmaktadır ve bu etiyolojiler genellikle çok çeşitli multisistemik klinik bulgular oluşturan genetik sebeplerdir. Klinik semptomların erken tespiti, spesifik teşhisin konulması ve tedavinin erkenden başlanması ölüm oranlarını düşürmede önemlidir. Aynı zamanda etiyolojiyi belirlemek; olası komorbiditeleri tahmin etmek ve çocuğun ailesine prognoz ile ilgili danışmanlık vermede de yardımcı olur. Hastalarımızın %87,6'sında klinik ve genetik analizlerle primer etiyoloji saptanabilmiştir. Primer etiyolojisi bulunamayan diğer hastalarda ise spesifik bir tanı için ileri moleküler analizler kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Primer adrenal yetmezlik, adrenolökodistrofi, ACTH duyarsızlığı, ailevi glukokortikoid eksikliği, Allgrove sendromu, adrenal hipoplazi, otoimmün

Evaluation of Long Term Clinical and Laboratory Findings in Patients with Non-Congenital Adrenal Hyperplasia Related Primary Adrenal Insufficiency

ABSTRACT

Introduction and Aim: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is the most common cause of primary adrenal insufficiency (PAI) in children. There is a very limited data of other causes of PAI which is very rare in medical literatures. In this study, we aim to compare the clinical and laboratory findings, the first signs and symtoms of different etiologies, pubertal developments and growth curves in long term follow ups and the treatment response of non-CAH related PAI patients who is followed up in our clinic.

Material and Method: We checked the documents of patients who had diagnosed with non-CAH PAI and followed up in Istanbul University Faculty of Medicine, Pediatric Endocrinology Department Outpatient Clinics between October 1994 and October 2022 retrospectively. We collected and noted down the age of onset, etiology of PAI, past medical history and family history, anthropometric measurements, physical examination findings, laboratory results, radiological imaging, genetic analysis results, long term follow up findings about pubertal development, coexisting endocrinological situations, and the frequency of adrenal crises datas.

Results: In total 64 patients who had diagnosed with non-CAH related PAI, the etiology were mostly lipid metabolism disorders (*n=24*, 37,5%) and adrenocorticotropic hormone (ACTH) insensitivity (*n=18*, 28,1%). We found that 6 (9,4%) patients had X linked congenital adreal hypoplasia, 4 (6,3%) patients had mytochondrial disorders, 3 (4,6%) patients had autoimmune destruction of adrenal glands, and 1 (1,6%) patient had adrenal insufficiency due to destruction of a drug effect. The etiology of PAI was not determined in 8 (12,4%) patients. Female to male ratio was 1/4,3. There was consanguineous marriage history of 51,6% of the patients. The mean age of onset was 3,89 ± 4,15 years (median: 2,33; range 0 - 12,4 years). The most frequent symptoms was gastrointestinal symptoms (45,3%). There was hyperpigmentation of the skin in 60,9% of the patients, 28 (43,8%) patients was having adrenal crises when they were diagnosed. It was observed that the frequency of adrenal crisis at diagnosis increased as the age and cortisol

levels at presentation decreased. Mineralocorticoids were administered in additon to glucocorticoids in 18 (28,2%) patients. Mortality rate was 18,8 % (n=12).

Conclusion: Non-CAH related etiologies constitute 25-30% of causes of PAI in children and are usually genetic causes that shows a wide variety of multysystemic findings. Early detection of clinical symptoms, specific diagnosis and early initiation of treatment are important in reducing mortality rates. Finding the etiology also helps for prediction of possible comorbidities and consulting the parents for prognosis. Primary etiology could be found in 86,7% (n=56) of our patients by clinical and genetic analysis. Moleculer analysis can be used for spesific diagnosis in other patients whose primary etiology cannot be found.

Keywords: Primary adrenal insufficiency, adrenoleukodystrophy, ACTH resistance, familial glucocorticoid deficiency, Allgrove syndrome, adrenal hypoplasia congenita, autoimmune

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer adrenal yetmezlik (PAY), hayati fonksiyonu olan glukokortikoid ve mineralokortikoidlerin sentezlendiği adrenal korteksin disfonksiyonu veya doğrudan yıkımı sonrası oluşur, ölümcül olarak seyretme potansiyeline sahiptir. Toplumdaki sıklığı 10-15/100.000'dir ve çocuklarda çok daha nadir olarak görülür. Erişkinlerde adrenal korteks yıkımının sebebi sıklıkla otoimmün olmakla birlikte çocukluk çağında daha çok genetik nedenler görülmektedir (1, 2).

Çocuklarda PAY'ın en sık sebebi konjenital adrenal hiperplazidir (KAH) ve onun da en sık görülen formu 21-hidroksilaz enzim eksikliğidir (21-OHE) (3). Daha nadir olarak adrenolökodistrofi (ALD), X'e bağlı konjenital adrenal hipoplazi, 3A sendromu (3AS), steroidojenik faktör-1 (SF-1) gen mutasyonu gibi kalıtsal hastalıklarla beraber otoimmünite, enfeksiyon, ilaçlar veya bilateral adrenal hemoraji de PAY'a sebep olabilir (2, 4). KAH dışındaki bu grupların uzun dönem klinik ve laboratuvar olarak izlemi KAH grubu kadar iyi bilinmemektedir. Halsizlik, kusma ve beslenememe, büyüme gelişme geriliği, şüpheli genitalya, puberte bozuklukları, uzamış sarılık, nörolojik semptomlar, hiperpigmentasyon veya adrenal kriz başvuru semptomları olabilir (4). Klinik ve biyokimyasal bulguların benzerliğinden dolayı PAY'ın etiyolojisinin aydınlatılması kolay değildir. Klinik semptomların erken tespiti, spesifik teşhisin konulması ve tedavinin erkenden başlanması ölüm oranlarını düşürmede önemlidir. Etiyolojiyi belirlemek, tedavileri değiştirmekle birlikte olası komorbiditeleri tahmin etmek ve çocuğun ailesine prognoz ile ilgili danışmanlık vermede de yardımcı olur.

Çalışmamızda, kliniğimizde KAH dışı PAY tanısı almış hastaların başvuru anındaki demografik, antropometrik, klinik ve genetik özellikleri tanımlanmış, etiyolojik dağılımı belirlenmiş, uzun dönem puberte ile büyüme ve gelişme eğrileri takip edilmiş, tedavi yanıtları değerlendirilmiş ve adrenal kriz sıklıkları karşılaştırılmıştır. Literatürde daha az bilgi olan bu nadir sebeplerin, uzun dönem klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ile çocuklarda PAY'ın KAH dışı sebepleri ayrıntılı olarak inceleyerek etiyolojinin erken belirlenmesinin öneminin vurgulanmayı amaçladık. Bu kapsamda, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde 1994-2022 tarihleri arasında KAH dışı PAY tanısı alan ve çalışmamız için gerekli klinik bilgilere ulaşabildiğimiz 64 hastanın dosyasını geriye dönük inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adrenal Korteks ve Fonksiyonları

Adrenal bez, böbreklerin üst kısmında yer alır ve medulla ile korteks denilen iki endokrin dokudan oluşmuştur. Adrenal korteks, adrenal bezin yaklaşık %80-90'ını oluşturmaktadır. Fetal hayattan erişkin yaşama kadar değişik fizyolojik süreçleri düzenleyen steroid hormonları üretmektedir. Bu hormonların vücuttaki yaygın etkileri ve bu steroidlerin farklı alt gruplarının değişik farmakolojik ajanlar olarak kullanılması sebebi ile adrenal korteks birçok alanda büyük ilgi görmektedir (4).

2.1.1. Adrenal Bezin Gelişimi ve Anatomisi

Adrenal bezler retroperitoneal bölgede, böbreklerin üzerindeki perinefrik yağ tabakasının içinde bulunmaktadır. İç kısımda nöroektodermden gelişen medulla ile dış kısımda mezodermden gelişen korteksten oluşur. Erişkin ve büyük çocuğun adrenal korteksi üç ayrı tabakadan oluşur: En dışta, kapsülün hemen altındaki mineralokortikoid (MK) sentezinden sorumlu zona glomeruloza; ortada glukokortikoid ve androjenlerin sentezinden sorumlu zona fasikülata ve en içte ise adrenal medullaya bitişik olan, adrenal androjenlerin bir kısmının sentezlendiği zona retikülaris bulunur. Zona fasikülata adrenal korteksin yaklaşık %75'ini oluştururken, zona glomeruloza %15'ini, zona retikülaris ise yaklaşık %10'unu oluşturur. Adrenal medulla ise genel olarak nöroendokrin hücrelerle birlikte diğer bazı bağ dokusu hücrelerinden meydana gelir. Sempatik sinir sistemi aracılığı ile medulladan adrenalin ve nöradrenalin hormonlarının salınımı kontrol edilir (4-7).

Fetal adrenal bez ilk olarak 3-4. gebelik haftalarında, gelişmekte olan intermediyer mezodermin kalınlaşması ile ortaya çıkar (8). Bu doku, hem adrenal korteksteki hem de gonadlardaki steroidojenik hücrelere farklılaşan adrenogonadal primordium olarak adlandırılır ve 5-6. gebelik haftalarında adrenal ve gonadal hücreler olarak ayrılır. Buradaki primitif hücrelerden kaudal yöne göç edenler gonadları, retroperitoneal bölgeye göç edenler ise adrenal korteksi oluşturur. Adrenal bez ve gonadlar aynı mezodermden oluştuğu için steroid sentezinde yer alan bazı ortak enzimlere sahiptir. Steroid sentez enzimlerindeki doğumsal bir bozukluk her iki dokuda da mevcut olabilir (5). Yedi ve sekizinci haftalarda adrenal korteksin iç kısmındaki hücreler fetal zonu oluşturmak için farklılaşırken, dış subkapsüler kenardaki hücreler definitif (erişkin) zonu oluşturur. Aynı zamanda adrenal korteksin iç kısmı, adrenal medullayı oluşturacak olan nöral krestten kaynaklanan sempatik hücreler tarafından kaplanır. Sekizinci haftanın

sonunda, ilkel adrenal bez kapsülü oluşur ve böbrek üst polünde yerini alır. Fetal zon hücreleri, 8-10. gebelik haftalarında aktif olarak steroid sentezi yapabilmektedir (4, 5, 8).

Fetal adrenal korteks, glukokortikoid ve MK sentezinden sorumlu olan dıştaki definitif zon ile içteki dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) gibi androjenik prekürsörleri sentezleyen daha büyükçe olan fetal zondan meydana gelmektedir. Bu prekürsörler daha sonra plasenta tarafından östrodiole dönüştürülmektedir. Fetal gelişimin sonlarına doğru bu iki zon arasında bir geçiş zonu (transitional zone) oluşur, bu tabakanın işlevi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (9, 10). Term yenidoğanlarda her iki adrenal bezin toplam ağırlığı 7-9 gram kadardır ve bezlerin %80'ini fetal zon oluşturmaktadır. Doğum sonrası fetal zon hızlıca küçülerek postnatal 6-12. ay civarında tamamen kaybolur. Zona fasikülata ve zona glomerülozanın tamamen farklılaşması 3 yaş civarında olur. Zona retikülaris ise puberteye dek tam olarak gelişmeyebilir (5).

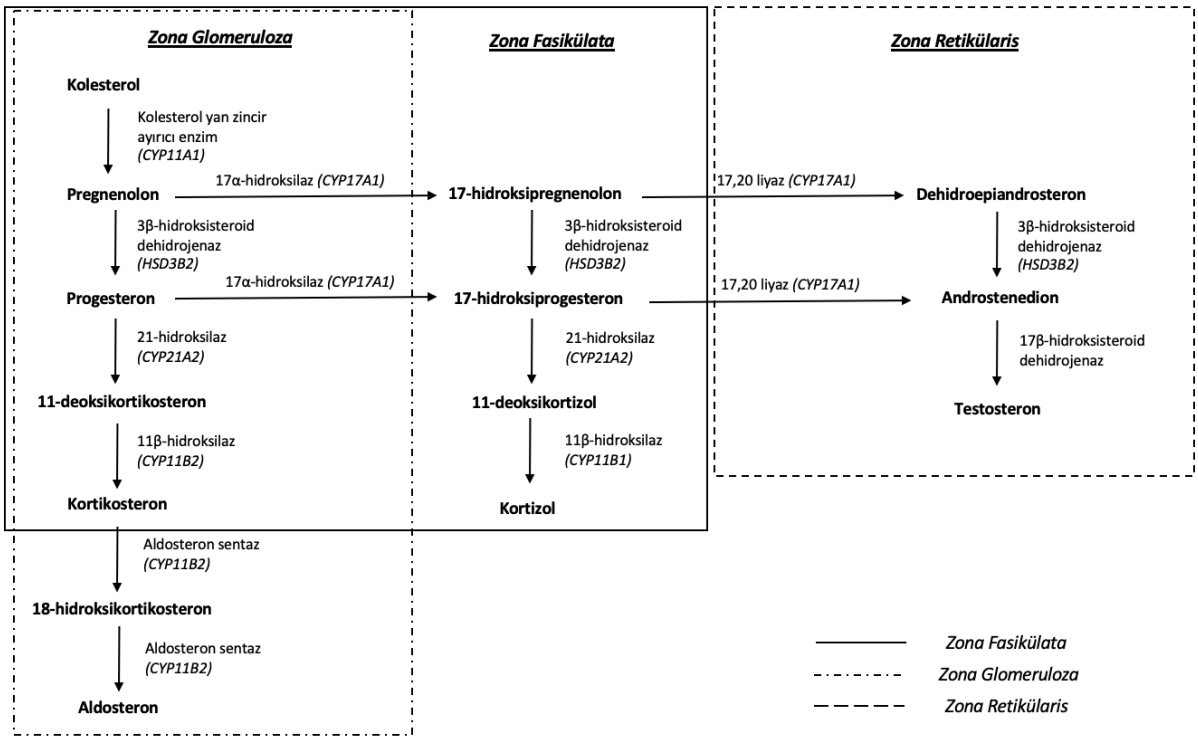
Adrenal bez gelişimini düzenleyen mekanizmalar halen tam olarak anlaşılamamıştır. İki önemli transkripsiyon faktörü adrenal bezin gelişimi ile doğrudan ilişkilidir; SF-1 (*NR5A1*) ve DAX-1 (dosage sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita gene on the X-chromosome-1; *NR0B1*). Fetal hayatta adrenal bezin büyümesi, melenokortin-2 reseptörü (MC2R) ve onun aksesuar proteini (MRAP) ile adrenokortikotrofik hormonunun (ACTH) etkilerine oldukça bağlı olmakla birlikte insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-2) gibi bazı büyüme faktörlerinden de etkilenmektedir (4-6).

2.1.2. Steriod Hormon Sentezi

Tüm steroidlerin biyosentezinde ilk kullanılan substrat kolesteroldür. Adrenal korteks hücreleri de novo asetattan kolesterol sentezleyebilseler de steroid sentezi için gerekli kolesterolün çoğu dolaşımdaki besin kaynaklı lipoproteinlerden sağlanmaktadır (11). Adrenokortikal hücrelerin yüzeylerinde hem yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) hem de düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterollerin için de reseptörler bulunmaktadır. Homozigot ailesel hiperkolesterolemi vakalarında LDL reseptörleri eksik olmasına rağmen adrenal steroidogenezin sadece hafif derecede etkilenmesi, HDL'nin de kolesterol kullanımı için önemli bir kaynak olduğunun göstergesi olabilir (12).

Steroid sentezi, kolesterolün steroidojenik akut regülatuar protein (StAR) aracılığıyla mitokondri içine taşınması ile başlar ve bu hız kısıtlayıcı basamaktır. Steroid sentezinin hızlı bir şekilde indüklenmesi gerektiğinde ACTH, StAR sentezini uyarır ve böylece stres durumlarında akut bir şekilde steroid sentezi artmış olur (13). StAR proteininin tam eksikliğinde lipoid KAH gelişir (6). Mitokondri içerisine giren kolesterol, kolesterol yan zincir ayırıcı enzim (P450scc,

kolesterol desmolaz, *CYP11A1*) tarafından pregnenolona parçalanır. Pregnenolon, tüm steroidlerin sentezinde öncüldür; mitokondriden endoplazmik retikuluma geçer ve adrenal korteks bölgesine göre değişen reaksiyonlara girer (5). Adrenal bezde steroid sentez basamakları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Adrenal bezde steroid sentezi

CYP11A1: Sitokrom p450 ailesi 11, subgrup A, polipeptid 1; HSD3B2: 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz 2; CYP21A2: Sitokrom p450 ailesi 21, subgrup A, polipeptid 2; CYP11B1: Sitokrom p450 ailesi 11, subgrup B, polipeptid 1; CYP11B2: Sitoktom p450 ailesi 11, subgrup B, polipeptid 2; CYP17A1: Sitokrom p450 ailesi 17, subgrup A, polipeptid 1

Zona glomerulozada pregnenolon, 3β-hidroksi steroid dehidrojenaz ile progesterona dönüştürülür. Progesterondan ise 21-hidroksilaz (P450c21, *CYP21*) enzimi ile 11-deoksikortikosteron (DOC) oluşur; ve DOC tekrar mitokondriye girerek burada aldosteron sentaz (P450aldo, *CYP11B2*) tarafından aldosteron sentezlenmesi için kullanılır (4, 5).

Zona fasikülatada ise pregnenolon ve progesteron, 17α-hidroksilaz (P450c17, *CYP17*) ile 17-hidroksipregnenolona ve 17-hidroksiprogesterona dönüşür. 17-hidroksipregnenolon, zona glomerulozada da bulunan 3β-hidroksi steroid dehidrojenaz ile 17-hidroksiprogesterona, o da 21-hidroksilaz ile 11-deoksikortizole dönüştürülür. Bu sebeple, bu iki enzimi etkileyen kalıtsal hastalıklarda hem aldosteron hem de kortizol sentezi etkilenir. Son olarak, DOC tekrar

mitokondriye girerek burada 11β-hidroksilaz (P450c11, *CYP11B1*) ile kortizole dönüştürülür (4, 5, 14).

Zona retikülariste 17α-hidroksilaz enziminin ayrıca 17,20 liyaz aktivitesi de vardır; 17-hidroksipregnenolonu DHEA'ya dönüştürür. DHEA'dan da 3β-hidroksi steroid dehidrojenaz ile androstenedion oluşur (4-6). Zona glomerulozada 17-hidroksilaz aktivitesi olmadığı için pregnenolon, aldosterona dönüşür. Zona fasikülatada ise bu aktivite olmakla birlikte 17,20 liyaz aktivitesi olmadığı için steroid sentezinin en son basamağında pregnenolondan kortizol oluşur. Zona retikülariste ise her iki enzim aktivitesi de olduğu için pregnenolon, cins steroid öncüllerine dönüşür (14).

Fetal hayatta, 8-10. gebelik haftaları sırasında adrenal bez oluştuktan hemen sonra efektif kortizol sentezi başlar ve bu, fetal hipofizdeki ACTH sentezini baskılar. Bu negatif geri bildirim, her iki cinsiyetin dış genital organlarının farklılaşmasında kritik bir rol oynar (15). Steroidogenez etkilenmiş fetüslerde ACTH'nin yüksek düzeyleri, adrenal hiperplazi ve androjenlerin fazla yapımı ile ilişkilidir (11). Bu sebeple fetal glukokortikoidler özellikle 8-12. gebelik haftalarında gereklidir, ancak gebeliğin devamında gereklilikleri tartışmalıdır. Ağır glukokortikoid direnci olan bir bebeğin doğum sonrası hipoglisemi ve hipotansiyon gelişmesi dışında akciğer dahil tüm organlarının normal olarak gelişmiş olması, normal fetal gelişim için glukokortikoid aktivitesinin esansiyel olmadığını gösterir (16).

2.1.3. Steroid Hormon Sentezi ve Salgısının Düzenlenmesi

İnsanların ana steroidi olan kortizol, esas olarak hipofizden salgılanan ACTH uyarısı ile üretilir. ACTH salgısı ise hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından uyarılır. Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks, endokrin geri bildirim sisteminin klasik bir örneğidir. CRH, hipotalamusta bulunan paraventriküler nükleustaki nöronlarda bir diğer önemli hormon olan arjinin vazopressin (AVP) ile sentezlenir. Hipofizer portal dolaşım yolu aracılığıyla CRH ön hipofize, AVP arka hipofize ulaşır. CRH buradan ACTH salınımını uyarır. CRH ve AVP, hipofizer portal dolaşıma pulsatil olarak salgılanır, stres durumlarında bu salgı artar. Aynı zamanda bu pulsatil salınım, beynin diğer bölgeleri ile bağlantılı suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenir. ACTH ve dolayısı ile kortizol salgısının sirkadiyen ritminin bu şekilde oluştuğu düşünülmektedir (17, 18). İnfantlarda ACTH ve kortizol ritmi genellikte 6-12. aylarda oluşmaya başlar (6).

ACTH, 39 aminoasitten oluşan bir peptiddir; proopiomelanokortin (POMC) isimli prohormonun ayrışmasından oluşur. POMC ayrışması ile ACTH, β-endorfin, α ve β-melanosit

stimülan hormon (MSH) oluşur. PAY'da, serum kortizol seviyesindeki düşüklük ile POMC sentezi uyarılır, bu sayede ACTH ile birlikte α-MSH salgısı da artarak hiperpigmentasyona sebep olur (19). Dolaşımdaki endojen ya da eksojen kaynaklı kortizol artışı negatif geri bildirim mekanizması ile hem hipotalamik düzeyde CRH üzerinden, hem de hipofizde doğrudan etki ile ACTH salınımını baskılar. ACTH ile uyarılan adrenal androjenlerin ise ACTH salgısı üzerine herhangi bir düzenleyici etkisi yoktur (6).

ACTH, G-proteine bağlı reseptör olan MC2R ile adenilat siklazı aktive ederek siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Artmış cAMP ise kolesterolü mitokondri içine taşıyan StAR proteininin ekspresyonunu artırarak akut olarak steroidogenezi uyarır (13, 20). ACTH aynı zamanda LDL reseptör sentezini uyararak, steroidogenezin ana substratı olan kolesterolün hücre içine alınmasını artırır. Steroidogenez için gerekli enzimlerin yapımını da uyararak uzun dönemli steroid sentezini indükler. Bahsedilen her iki etki için de MC2R'nin MRAP ile olan ilişkisi anahtar rol oynar. *MC2R* ve *MRAP* genlerindeki mutasyonlar ailevi glukokortikoid eksikliğine sebep olabilir (20, 21). ACTH, ayrıca adrenal beze olan kan akımını artırarak oksijen sunumunu sağlarken aynı zamanda yeni salgılanan hormonların dolaşıma salgılanmasını artırır (22).

Aldosteron sentez hızı esas olarak renin-anjiyotensin sistemi ve serum potasyum seviyesi tarafından regüle edilmekle birlikte akut durumlarda kısa süreli olarak ACTH de aldosteron salınımını artırır. Kan basıncında düşme, böbrekte bulunan jukstaglomerüler aparat tarafından algılanır ve bu hücrelerden renin salınımını uyarır. Renin, dolaşımdaki anjiyotensinojeni anjiyotensin-I'e dönüştüren proteolitik bir enzimdir. Anjiyotensin-I, esas olarak akciğerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin-II'ye dönüştürülerek aktiflenir. Anjiyotensin-II ile hem direkt vazokonstrüktif etki ile hem de aldosteron sentez ve salınımını uyararak kan basıncını artırır. Kan hacminin artması negatif geri bildirim ile renin-anjiyotensin sistemini baskılayarak aldosteron sentezini durdurur (6, 18).

2.1.4. Adrenal Steroid Hormonlarının Etkileri

Adrenal bezden 50'den fazla steroid sentezlenmektedir, ancak bunların az bir kısmı önemli miktarda üretilir. Adrenal steroidler etki aralıklarına göre genel olarak glukokortikoidler, MK ve adrenal androjenler olmak üzere üç ana başlık altında incelenirler (23).

Glukokortikoid terimi, bu hormonların glukoz düzenleyici özelliklerini ifade eder. Günlük kortizol salgılanma hızı yaklaşık 12 mg/m^2'dir, ancak oldukça geniş bireysel farklılıklar görülür. Glukokortikoidlerin lipid ve protein metabolizması üzerinde de çokça etkisi vardır. Ayrıca kardiyovasküler sistem, renal fonksiyonlar ve immün sistemi düzenler; büyüme-

gelişmeyi, kemik metabolizmasını ve merkezi sinir sistemi aktivitesini etkilerler. İnsandaki en etkin glukokortikoid kortizoldür (5, 6). Glukokortikoidler, karbonhidrat metabolizması üzerine primer etkilerini karaciğerde glukoneojenezi artırarak gösterirler. Ayrıca insülin direncini de artırarak glukozun hücre içine alınmasına engel olurlar. Glukokortikoid fazlalığında hiperglisemi, eksikliğinde ise hipoglisemi görülebilir. Glukokortikoidler lipolizi uyararak dolaşımdaki serbest yağ asitlerini artırır, böylece glukoneojenez için daha fazla substrat sağlar. Ancak bu etki, yağ hücrelerini anatomik konumlarına göre farklı şekilde etkiler. Glukokortikoid fazlalığı olan hastalarda ekstremitelerde yağ kaybı olurken, gövdede, boyunda ve yüzde yağlanma artar (santral obezite, buffalo hörgücü, aydede yüzü vs.). Glukokortikoidler protein metabolizması üzerinde ise katabolik etki gösterirler. Yağ, iskelet kası, kemik, lenfoid ve bağ dokusundaki proteolizi artırır, böylece glukoneojenezde kullanılabilecek amino asit substratlarını artırırlar (5, 23).

Glukokortikoidlerin kalp üzerinde pozitif bir inotropik etkisi vardır. Stres durumlarında glukokortikoid salgısı 10 kata kadar artabilir. Böylece, kardiyak kontraktilite, kardiyak debi, katekolaminlerin etkilerine olan duyarlılık, iskelet kaslarının çalışma kapasitesi artar, enerji depolarını harekete geçer ve sağkalım artar. Glukokortikoidler yaşam için gerekli hormonlardır. Eksikliğinde kalp debisinde azalma ve şok gelişebilir. Bu hormonların ayrıca epifizler ve büyüme hormonu salgılanması üzerine doğrudan baskılayıcı etkisi vardır ve glukokortikoid fazlalığında çocuklarda büyüme engellenir. Bununla birlikte, normal büyüme ve gelişme için glukokortikoidler gereklidir. Fetal akciğerde sürfaktan üretimini, fetüs ve yenidoğanda çeşitli dokuların farklılaşıp gelişmesini hızlandırırlar (5, 23).

Glukokortikoidler, immün sistemin regülasyonunda önemli bir rol oynar. Histamin ile proinflamatuar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü-α, interlökin-1 ve interlökin-6) salgısını ve etkilerini engelleyerek inflamasyonu azaltırlar (24). Yüksek dozda kullanımda monosit, eozinofil ve lenfositlerin sayısında azalma olur. Glukokortikoidler dolaşımdaki nötrofil sayısını artırırlar; ancak onların diyapedez, kemotaksis ve fagositoz yeteneklerini baskılayarak inflamasyon bölgesine gidişlerini ve orada etkin bir immün yanıt oluşturmalarını engellerler. Yüksek dozda glukokortikoid, çeşitli bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlara yatkınlık yaratır (5).

Glukokortikoidler fibroblastları baskılayarak yara iyileşmesini yavaşlatır. İntestinal kalsiyum emilimi ile kalsiyum ve fosforun renal reabsorpsiyonunu azaltarak genel olarak hipokalsemik etkiye sahiplerdir ve bu sebeple hiperkalsemi acil tedavisinde kullanılabilirler (5). Uzun süreli glukokortikoid fazlalığının kalsiyum ve kemik metabolizması üzerindeki en önemli etkisi osteoporozdur. Glukokortikoidler, osteoblastların sayısını ve aktivitesini azaltarak osteoblastik

aktiviteyi baskılarlar. Aynı zamanda serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde düşme, sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Bu etkiler, kemik yapımında azalma ve kemiklerde mineral kaybına neden olur (25).

Glukokortikoidler kan-beyin bariyerini geçerek beyin metabolizmasına doğrudan etki ederler. Merkezi sinir sisteminde ödemi azaltarak artmış kafa içi basıncını tedavi etmek için kullanılırlar. İştahı uyarır, hafıza ve konsantrasyon yeteneğinde bozulmaya neden olurlar. Bununla birlikte hastanın emosyonel durumunu da etkilerler. Glukokortikoid fazlalığı ve eksikliğinin her ikisi de depresif duygudurum ile ilişkilendirilebilir. Glukokortikoid fazlalığının bazı hastalarda psikoza neden olduğuna rastlanmıştır (26).

Doğal steroidler içerisindeki en güçlü **mineralokortikoid** etkiye sahip olan hormon aldosterondur. 11-deoksikortikosteron, kortikosteron ve kortizol de çok daha zayıf olarak MK etkiye sahiptir. Ortalama aldosteron salgılanma hızı süt çocuğunda ve erişkinde benzerdir ve yaklaşık olarak günlük 100 μg kadardır. MK'lar en önemli etkilerini böbrek tubuluslarından sodyum emilimini ve potasyum salgılanmasını arttırarak gösterirler. Ayrıca distal tübüllerde hidrojen iyonu atılımını da düzenleyerek asit-baz dengesinde de etkilidirler. Böbrek toplayıcı kanallarında vazopressinin etkisini indüklerler. MK eksikliği olan hastalarda kilo kaybı, hipotansiyon, hiponatremi ve hiperkalemi gelişebilirken; MK fazlalığı olan hastalarda hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz gelişebilir (5, 6, 23).

En kuvvetli **adrenal androjen** androstenediondur ve enzimatik yollarla testosterona dönüşür. DHEA daha zayıf androjenik etkilidir ve periferde DHEA-S'ye dönüşür. DHEA-S dolaşımda en sık bulunan adrenal androjendir. Adrenal androjenler fetal yaşamda yoğun miktarda salgılanmasına karşın bu salgı, doğum sonrasında hızla düşer ve 7-8 yaşa dek düşük kalır. Puberte başlangıcından iki yıl öncesinde tekrar artmaya başlar, dolaşımda DHEA ve DHEA-S artışı adrenarşın biyokimyasal göstergesidir. Adrenarş puberteden bağımsız başlar ve zona retikülaris gelişimi ile ilişkilidir. Adrenal androjenler puberte zamanında pubik ve aksiller kılların fizyolojik gelişimini sağlarlar. Kadında dolaşımdaki androjenlerin %50'si adrenal bez kaynaklıyken erkeklerde bu oran %2'nin altındadır (5, 6, 23).

2.2. Adrenokortikal Yetmezlikler

Adrenal yetmezlik, adrenal korteksten salgılanan hormonların sentez ve salgısında bozulma sonucunda oluşur. Adrenal bezden kaynaklı patolojiler sonucu primer olarak veya HPA aksın herhangi bir basamağındaki aksama ile ACTH salgısında bozulma sonucu sekonder

olarak oluşabilir. Çocuk ve erişkinlerde görülen adrenal yetmezlik sebepleri birbirinden farklıdır. KAH ve otoimmün adrenal hastalıklar çocuklardaki adrenal yetmezlik vakalarının büyük bir kısmını oluştursa da, kalıtsal ve metabolik nedenler de erişkinlere kıyasla oldukça sık görülür. Adrenal yetmezliğin spesifik etiyolojisinin belirlenmesi, eşlik edebilecek diğer patolojilerin de öngörülerek uzun dönem tedavi ve genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir (4, 18, 27).

2.2.1. Primer Adrenal Yetmezlikler

Adrenal kortekste steroid salgısının bozulması PAY'a sebep olur. Genellikle glukokortikoid ve MK salgılarının her ikisi de bozulur; mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir durumdur. Erken dönemde başlanan hormon replasman tedavisi hayat kurtarıcıdır. Erişkinde PAY genellikle otoimmün yıkım sonucu oluşur, çocuklarda ise kalıtsal sebepler daha sık görülür. Steroid hormon sentezinde bozulma, adrenal bezin gelişimindeki anormallikler, adrenal bezin yıkılması ve ACTH etkisine karşı duyarsızlığa bağlı olarak PAY gelişebilir (27). Çocuklardaki PAY sebepleri ve hastalıkların klinik bulguları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Çocuklarda PAY sebepleri (19, 23)

Steroid ve kolesterol metabolizma bozuklukları
Kolesterol transport bozukluğu
StAR defekti (konjenital lipoid hiperplazi)
Steroidojenik enzim defektleri
Konjenital adrenal hiperplazi
21 hidroksilaz eksikliği (*CYP21A2*)
11β hidroksilaz eksikliği (*CYP11B1*)
3β-hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği (*HSD3B2*)
17α hidroksilaz eksikliği / 17,20 liyaz eksikliği (*CYP17A1*)
p450 oksidoredüktaz eksikliği (*POR*)
Kolesterol yan zincir ayırıcı enzim eksikliği (*CYP11A1*)
Kolesterol metabolizma defektleri
Smith-Lemli-Opitz sendromu (*DHCR7*)
Abetalipoproteinemi
Ailevi hiperkolesterolemi

Lipid metabolizma bozuklukları
Peroksizomal defektler
Adrenolökodistrofi (*ABCD1*)
Zellweger ve Refsum hastalığı (*PEX*)
Lizozomal defektler
Wolman sendromu (*LIPA*)
Endoplazmik retikulum defektleri
Sfingozin 1-fosfat liyaz eksikliği (*SGPL1*)
Adrenal disgenezi
X'e bağlı doğumsal adrenal hipoplazi (DAX-1 eksikliği*, NR0B1*)
Otozomal kalıtımlı adrenal hipoplazi (SF-1 eksikliği, *NR5A1*)
Sendromik giden adrenal hipoplaziler
IMAGe sendromu (*CDKN1C*), MIRAGE sendromu (*SAMD9*), Pallister-Hall sendromu (*GLI3*), SERKAL sendromu (*WNT4*), Meckel sendromu (*MKS1*), Galloway-Mowat sendromu (*WDR73*), çeşitli kromozomal anomaliler
ACTH duyarsızlığı
Ailevi glukokortikoid eksikliği tip 1 ve 2 (*MC2R, MRAP*)
DNA onarım bozuklukları (*MCM4*)
3A sendromu (*AAAS*)
Otoimmün yıkım
İzole otoimmün adrenalit
Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (*AIRE*)
Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2
Mitokondryial bozukluklar
Nikotinamid nükleotid transhidrojenaz eksikliği (*NNT*)
Glutatyon peroksidaz (*GPX1*) ve tiyoredoksin redüktaz eksikliği (*TXNRD2*)
Mitokondriyal hastalıklar (Kearn-Sayre hastalığı, Pearson sendromu vb.)
Biyoinaktif ACTH
Diğer
Enfeksiyöz sebepler
Sepsis, tüberküloz, mantar enfeksiyonları, viral enfeksiyonlar
İnfiltratif sebepler
Amiloidoz, sarkoidoz, metastaz
Dekstrüktif sebepler
Hemoraji, cerrahi, travma
İlaçlar

StAR: Steroidojenik akut regülatuar protein; CYP21A2: Sitokrom p450 ailesi 21, subgrup A, polipeptid 2; CYP11B1: Sitokrom p450 ailesi 11, subgrup B, polipeptid 1; HSD3B2: 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz 2; CYP17A1: Sitokrom p450 ailesi 17, subgrup A, polipeptid 1; POR: Sitokrom p450 oksidoredüktaz; CYP11A1: Sitokrom p450 ailesi 11, subgrup A, polipeptid 1; DHCR7: 7-dehidrokolesterol redüktaz; ABCD: ATP bağlayıcı kaset D ailesi; PEX: Peroksizom biyogenez faktörü; LIPA: Lipaz A; SGPL: Sfingozin 1-fosfat liyaz; DAX1: Dosage sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita gene on the X-chromosome-1; NR0B1: Nükleer reseptör ailesi 0, subgrup B, üye 1; SF: Steroidojenik faktör; NR5A1: Nükleer reseptör ailesi 5, subgrup A, üye 1; IMAGe: İntrauterin büyüme geriliği-metafizel displazi-adrenal hipoplazi-genitoüriner anomali; CDKN1C: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1C; MIRAGE: Miyelodisplazi-enfeksiyon-büyüme geriliği-adrenal hipoplazi-genital anomali-enteropati; SAMD9: Steril alfa motif alanlı protein 9; GLI3: Greig sefalosindaktili sendromu geni; SERKAL: Cinsiyet değişikliği, böbrek, adrenal ve akciğer disgenezisi; WNT4: Wnt ailesi 4; MKS1: Meckel sendromu geni; WDR73: WD repeat domain 73; ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; MC2R: Melanokortin 2 reseptörü; MRAP: Melanokortin 2 reseptör aksesuar proteini; AAAS: Akalazya-alakrimi-adrenal yetmezlik sendromu; AIRE: Otoimmün regülatuar protein; NNT: Nikotinamid nükleotid transhidrojenaz; GPX1: Glutatyon peroksidaz 3; TXNRD2: Tiyoredoksin redüktaz 2

Tablo 2: Önemli PAY sebeplerinin klinik özeti (19, 28)

Hastalık	Genetik defekt	Adrenal yetmezliğe eşlik eden klinik bulgular
Konjenital adrenal hiperplazi *(Tablo 3)*		
Adrenal hipoplazi		
X'e bağlı doğumsal adrenal hipoplazi	*NR0B1*(DAX1) X'e bağlı geçiş	Erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm
SF-1 eksikliği	*NR5A1* Otozomal geçiş	Cinsel gelişim bozukluğu, primer overyan yetmezlik
Lipid metabolizma bozuklukları		
ALD	*ABCD1* X'e bağlı geçiş	Progresif nörodejenerasyon, bilişsel ve davranışsal özelliklerde değişim
Zellweger Sendromu	*PEX*	Ağır psikonöromotor retardasyon, kraniyofasiyal ve genitoüriner anomaliler
Wolman Sendromu	*LIPA*	Bilateral adrenal kalsifikasyon, hepatomegali
ACTH duyarsızlığı		
AGKE tip 1	*MC2R*	İzole GK eksikliği, uzun boy, karakteristik yüz yapısı, subklinik hipotiroidi
AGKE tip 2	*MRAP*	İzole GK eksikliği
3A Sendromu	*AAAS*	Akalazya, alakrimi, kognitif bozukluklar
Mitokondriyal bozukluklar		
NNT eksikliği	*NNT*	İzole GK eksikliği, subklinik hipotiroidi
Pearson Sendromu	*mtDNA*	Sideroblastik anemi, ekzokrin pankreas yetmezliği, laktik asidoz, tübülopati, büyüme geriliği
Otoimmün sebepler		
OPS tip 1 (APECED)	*AIRE*	Kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidi, diğer otoimmün hastalıklar
OPS tip 2	*HLA-DR3, CTLA-4* ilişkili	Otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diyabet, diğer otoimmün hastalıklar
İzole otoimmün adrenalit	*HLA-DR3, CTLA-4* ilişkili	Yok

SF: Steroidojenik faktör; ALD: Adrenolökodistrofi; ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; AGKE: Ailevi glukokortikoid eksikliği; GK: Glukokortikoid; NNT: Nikotinamid nükleotid transhidrojenaz; mtDNA: Mitokondriyal DNA; OPS: Otoimmün poliglandüler sendrom; APECED: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal displazi; NR0B1: Nükleer reseptör ailesi 0, subgrup B, üye 1; DAX1: Dosage sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita gene on the X-chromosome-1; NR5A1: Nükleer reseptör ailesi 5, subgrup A, üye 1; ABCD: ATP bağlayıcı kaset D ailesi; PEX: Peroksizom biyogenez faktörü; LIPA: Lipaz A; MC2R: Melanokortin 2 reseptörü; MRAP: Melanokortin 2 reseptör aksesuar proteini; AAAS: Akalazya-alakrimi-adrenal yetmezlik sendromu; AIRE: Otoimmün regülatuar protein; HLA: İnsan lenfosit antijeni; CTLA: Sitotoksik T lenfosit antijeni

2.2.1.1. Steroid ve Kolesterol Sentez Bozuklukları

Kolesterol ve steroid biyosentezinde genetik bozukluklar steroidogenezi, böylece de glukokortikoid veya MK sentezini etkiler. 14.000 ile 18.000 canlı doğumdan birinde görülen KAH, çocuklardaki PAY sebeplerinin çok büyük bir kısmını oluşturur (11). KAH, kolesterolden

kortizol sentez basamaklarındaki enzimlerin genetik eksikliği ile gelişen otozomal resesif hastalıklar grubunu tanımlar (29). Bozulmuş kortizol sentezi, hipotalamus ve hipofizden CRH ve ACTH'nin kronik olarak fazla salgılanması ile adrenal korteksin aşırı uyarılmasına, eksik enzimin öncesinde bulunan steroid öncüllerinin artmasına ve birikmesine neden olur. Bu birikim, kusurlu kortizol sentezine, birikmiş steroid öncüllerinin genellikle blok olmayan alternatif yollardan geçişine ve sıklıkla adrenal bez hiperplazisine yol açar (2, 27, 29). Eksik olan enzimin yerine, aktivitesindeki değişikliğe ve genotipe bağlı olarak adrenal yetmezlik, kuşkulu genitalya, infertilite, boy kısalığı, hipertansiyon veya yetişkinlik döneminde artan metabolik sendrom riski gibi çeşitli klinik bulgular gelişebilir (29). KAH tiplerinin genel özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: KAH tiplerinin genel özellikleri (23)

Eksik enzim	**21-OH**	**11-OH**	**17a-OH/ 17,20 liyaz**	**3BHSD**	**POR**	**Lipoid KAH / P450scc**
Kusurlu gen	*CYP21A2*	*CYP11B1*	*CYP17A1*	*HSD3B2*	*POR*	*StAR* ve *CYP11A1*
Adrenal kriz	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Evet
Kuşkulu genitalya	Kızlarda	Kızlarda	Erkeklerde Kızlarda ergenlik yok	Erkeklerde Kızlarda (hafif)	Erkeklerde Kızlarda ergenlik yok	Erkeklerde Kızlarda ergenlik yok
Artan hormonlar	17-OHP	DOC, 11-S	Pregnenolon, DOC, kortikosteron	DHEA, 17-OH pregnenolon	Pregnenolon, Progesteron, 17-OHP, DOC, Kortikosteron	Yok
PRA	Artmış	Azalmış	Normal	Artmış	Azalmış/Normal	Artmış
Elektrolitler	Na↓ / K↑	K↓	K↓	Na↓ / K↑	Normal	Na↓ / K↑
HT	Yok	Var	Var	Yok	Var	Yok

21-OH: 21-hidroksilaz; 11-OH: 11β-hidroksilaz; 17a-OH: 17α-hidroksilaz; 3BHSD: 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz; POR: P450 oksidoredüktaz; P450scc: Kolesterol yan zincir ayırıcı enzim; KAH: Konjenital adrenal hiperplazi; StAR: Steroidojenik akut regülatuar protein; CYP21A2: Sitokrom p450 ailesi 21, subgrup A, polipeptid 2; CYP11B1: Sitokrom p450 ailesi 11, subgrup B, polipeptid 1; HSD3B2: 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz 2; CYP17A1: Sitokrom p450 ailesi 17, subgrup A, polipeptid 1; CYP11A1: Sitokrom p450 ailesi 11, subgrup A, polipeptid 1; PRA: Plazma renin aktivitesi, HT: Hipertansiyon; 17-OHP: 17-hidroksiprogesteron; DOC: 11-deoksikortikosteron; 11-S: 11-deoksikortizol; DHEA: Dehidroepiandrosteron

Farklı KAH tiplerinde farklı steroid ara ürünleri birikmektedir. Bu steroidlerin biyokimyasal olarak belirlenmesi ile enzim kusurunun yerinin anlaşılması ve spesifik tanı konularak tedavinin özelleştirilmesi sağlanmaktadır. Ayrıca yüksek ACTH düzeyi ve düşük steroidojenik ara ürün seviyesi ile karakterize KAH dışı PAY nedenlerinden de ayırmamızı sağlar (2, 27). Steroid 21-hidroksilaz enziminin substratı olan 17-hidroksiprogesteron, bu enzimin

eksikliğinde belirgin olarak arttığı için tanıda önemli bir marker olarak kullanılır (30). 11β-hidroksilaz eksikliğinin tanısı için ise DOC düzeyinin ölçülmesinden faydalanılır (31).

Steroid 21-hidroksilaz ve 11β-hidroksilaz eksikliğinde sadece adrenal bezdeki steroid sentezi etkilenirken, 17α-hidroksilaz ve 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 eksikliğinde gonadlardaki steroid biyosentezi de bozulur ve androjenlerin yapımı azalır (32). Steroid 21-hidroksilaz ve 11β-hidroksilaz eksikliklerinde biriken steroid öncülleri androjen biyosentezine kayar ve fetal gelişim sırasında dış genital organlar androjenlere duyarlı olduğu için aşırı androjen birikimi ile kadınlarda kuşkulu genital yapı oluşur (33). 17α-hidroksilaz eksikliği ve kolesterolün mitokondri içerisine taşınmasını düzenleyen StAR proteininin eksikliği ile oluşan konjenital lipoid hiperplazide ise androjen yapımının yetersiz olmasına bağlı olarak erkeklerde ikincil seks özellikleri yeteri kadar gelişmez (32).

KAH'ın %95'inden fazlasına 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHE) sebep olur. Enzimin kalan aktivitesine ve klinik şiddetine göre klasik ve nonklasik (geç başlangıçlı) formlara ayrılır (11). Androjen fazlalığı, 21-OHE'nin tüm formlarında görülen ana özelliktir. Klasik tip 21-OHE, 16.000 canlı doğumdan birinde görülür ve MK sentezinin olup olmamasına göre tuz kaybettiren (klasik 21-OHE'nin %75'i, 21-hidroksilaz aktivitesi <%2) ve basit virilizan (klasik 21-OHE'nin %25'i, 21-hidroksilaz aktivitesi %2-5) olarak alt gruplara ayrılır. Nonklasik KAH ise %5-20 arasında 21-hidroksilaz enzim aktivitesine sahip olduğu için geç başlangıçlıdır, kortizol eksikliği görülmez. Her iki cinsiyette erken adrenarş ve kadınlarda menstrüel anormallikler gibi hiperandrojenizm bulguları ile kendini gösterir (2). Bin kişiden 1'ini etkileyerek insanda en sık görülen otozomal resesif hastalıklardan biridir (29).

KAH'ın en yaygın ikinci formu 11β-hidroksilaz eksikliğidir (11-OHE). Vakaların yaklaşık %5'inden sorumludur ve her 100.000 canlı doğumdan birinde görülür. Kortizol sentezi etkilenir, adrenal hiperplazi ve artan androjenlerle virilizasyon oluşur, enzimin substratı olan DOC birikir (34). DOC, MK reseptörünü aşırı doyurarak MK bazlı hipertansiyona yol açar. Yüksek seviyelerde birikiminde ise kortizolün yerini alarak glukokortikoid aktivite sağlar. Bu sayede 11-OHE'de kortizol ve aldosteron sentezi etkilenmesine rağmen klinik olarak anlamlı glukokortikoid ve MK eksikliği oluşmaz (35). Diğer daha az yaygın KAH formları arasında 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 eksikliği, 17α-hidroksilaz eksikliği, StAR (lipoid KAH) ve kolesterol yan zincir ayırıcı enzim (P450scc) eksikliği bulunur (36).

Lipoid KAH, kolesterolün mitokondri içerisine taşınıp steroid sentezinin başlamasını sağlayan StAR proteini eksikliğinde oluşur ve bundan tüm adrenal ve gonadal steroidlerin sentezi

etkilenir. Etkilenen erkek bireylerde androjen sentezi yetersiz olduğu için dış genital yapı yeterince virilize olamaz ve dişi fenotip oluşur (18).

LDL gibi lipoprotein B içeren lipoproteinlerin eksikliği ile giden abetalipoproteinemi ve LDL reseptör eksikliği ile sonuçlanan homozigot ailevi hiperkolesterolemi gibi kolesterol sentez ve metabolizma bozukluklarında da adrenokortikal fonksiyonlar hafifçe de olsa etkilenebilir (28). Kolesterol biyosentezinde görevli bir enzim olan 7-dehidrokolesterol redüktaz (*DHCR7*) eksikliğinde ise Smith-Lemli-Opitz Sendromu oluşur. Kardiyak anomaliler, dismorfik yüz özellikleri, mikrosefali, gelişme geriliği, iki ve üçüncü ayak parmakları arasında sindaktili ve hipospadias görülür (4). Bazı olgularda stres zamanlarında veya LDL içeriği yüksek besinler yetersiz alındığında adrenal yetmezlik geliştiği bildirilmekle birlikte genellikle adrenokortikal fonksiyonlar korunmuştur (37).

2.2.1.2. Lipid Metabolizma Bozuklukları

Lipid metabolizmasındaki bozukluklar, daha çok kompleks lipid moleküllerinin yıkımının aksayıp hücre içinde birikerek oksidatif stres ile hücre hasarı yapmasına bağlı olarak adrenal yetmezliğe sebep olur.

Adrenolökodistrofi (ALD), nörodejeneratif seyirli, peroksizomal bir hastalıktır. Her 14.700 canlı doğumdan birinde görülerek adrenal yetmezliğe en sık sebep olan metabolik hastalıktır (2, 38). Çoğu vaka, adenozin-trifosfat (ATP) bağlayıcı kaset taşıyıcı ailesine ait bir transmembran taşıyıcı protein olan adrenolökodistrofi proteinini (ALDP) kodlayan ve X kromozomunda bulunan *ABCD1* genindeki mutasyonlara bağlı oluşur. ALDP, çok uzun zincirli yağ asitlerinin aktive açil-koenzim A türevlerinin peroksizomun içine taşınarak beta-oksidasyon ile kısalmalarından sorumludur. Etkilenmiş hastalarda çok uzun zincirli yağ asitleri yıkılamaz ve plazma ile beyin ak maddesi, spinal kord, adrenal korteks gibi dokularda birikerek oksidatif strese ve hücre ölümünde artışa sebep olur (39). ALD'ye sebep olan 400'den fazla mutasyon tanımlanmıştır, ancak genotip ile fenotip arasında güçlü bir ilişki yoktur. Tek bir aile içinde bile klinik fenotip değişkenlik gösterebilmektedir. Geniş gen delesyonları olan bazı olgularda klinik hafif olurken, bazılarında missense mutasyonlar bile ağır bir kliniğe sebep olabilir (27, 28).

ALD; serebral demiyelinizasyon ile giden çocukluk çağı serebral formu (CCALD), adölesan serebral form, erişkin serebral form, piramidal ve somatosensörial yollardaki aksonopati ile giden adrenomyelonöropati (AMN), olivopontoserebellar form ve izole Addison hastalığı ile giden form olmak üzere çok çeşitli klinik tiplerle kendini gösterebilir. CCALD ve AMN en sık görülen tiplerdir (40). CCALD hastalarının %80'inde takipte adrenal yetmezlik gelişir (41,

42). Bununla birlikte beyaz cevherde progresif demyelinizasyon ile birlikte nörodejeneratif semptomlar oluşur ve davranış değişiklikleri (dikkat eksikliği, okul başarısında düşme, öğrenme güçlüğü, davranış bozuklukları, el yazısının bozulması vb.) de başvuru yakınması olabilir. Tedavi edilmediğinde yaşam şansı genellikle düşüktür (39). AMN'de ise semptomlar çoğunlukla erişkin yaşta oluşur. Asendan spastik parapareziye sebep olan, yavaş ilerleyici motor ve duysal periferik nöropati ile başvurabilirler (43). Nörolojik semptomu olan erkek çocuklarının %90'ında, erişkinlerin ise %70'inde adrenal fonksiyonlar anormaldir; ancak nörolojik bozuklukların derecesi ile adrenal yetmezliğin şiddeti arasında bir ilişki görülmemiştir (27, 28). ALD tanısı alan erkeklerin ise yaşamı boyunca serebral ALD geliştirme riski %60'tır. Bu sebeple PAY tanısı alan ve etiyolojisi aydınlatılamayan tüm erkek çocuklar ile ALD tanısı almış hastaların erkek kardeşlerine hastalık taraması yapılmalıdır (39). X'e bağlı ALD taşıyıcısı olan kadınlar myelopati bulguları ile başvurabilir, adrenal yetmezlik veya serebral demyelinizasyon ise nadir olarak rastlanır (44).

Hastalığın tanısı plazma ve dokulardaki artmış C26:0 çok uzun zincirli yağ asidi (VLCFA) düzeyi ve artmış C26:0/C22:0 oranının gösterilmesi ile konur (4). Adrenal yetmezliğin tedavisi temel olarak glukokortikoidler ve MK ile yapılır. VLCFA kısıtlı diyet ve Lorenzo'nun yağı (oleik asit (C18) ve erusik asit (C22) karışımı) ile dolaşımdaki toksik VLCFA oranı düşürülüp hastalık progresyonu kısmen engellenebilir; ancak oluşmuş nörolojik bulguları geri döndüremez (45). Erken dönem serebral ALD için şimdilik en başarılı tedavi yöntemi kemik iliği naklidir (KİT). Nakil sonrası nöroinflamatuar sürecin durmasıyla serebral demyelinizasyon progresyonunun engellendiği gözlemlenmiştir. Bu tedavide de varolan nörolojik tutulum geri döndürülemeyeceği için erken dönemde tanı konup tedavi başlanmalıdır (39, 45). KİT, PAY progresyonunu engellememektedir (46). Son yıllarda uygulanmaya başlanan gen tedavileri de umut vericidir. Bu tedavide, hastalardan alınan CD34+ hücrelerindeki kusurlu *ABCD1* geni, sağlıklı donör hücrelerden alınan işlevsel gen ile değiştirilir ve 3 yıllık takipte nörolojik progresyonun durdurulduğu gösterilmiştir (47).

PEX genlerindeki mutasyon sonucunda ise peroksizomlar gelişemez ve Zellweger Sendromu, neonatal ALD ile infantil Refsum Hastalığını içeren **Zellweger spektrumu** oluşur. Uzun zincirli yağ asitlerinin artışına sebep olurlar (48). Bu hastalıklar gelişme geriliği, hipotoni, sensörinöral sağırlık, optik atrofi ve dismorfik yüz görünümü ile karakterizedir; adrenokortikal yetmezlik gelişebilir. Neonatal ALD ve Zellweger Sendromu hastaları ağır bir klinik gösterirler ve progresif nörokognitif bozulma ile genelde ilk iki yaşta kaybedilirler (28, 49).

Hücre içindeki kolesterolün çoğu, dolaşımdaki kolesterol esteri taşıyan lipoproteinlerin alınması ile elde edilir. Bu kolesterol esterleri, *LIPA* geni ile kodlanan lizozomal asit lipaz

enzimi tarafından parçalanır ve serbest kolesterol oluşur. *LIPA* genindeki mutasyonlar ise nadir bir hastalık olan **Wolman Sendromu**na ve onun daha hafif formu olan kolesterol ester depo hastalığına neden olur (20). Wolman Sendromunda yıkılamayan kolesterol esterleri ve trigliseritler karaciğer, dalak, lenf nodları gibi birçok organda birikerek organ yetmezliğine sebep olur. Adrenal bezlerde ise steroid sentezi için gerekli olan serbest kolesterol elde edilemediği için adrenal yetmezlik oluşur. Hepatosplenomegali, kusma, steatore, gelişme geriliği ve bilateral adrenal kalsifikasyon görülen bu hastalık, genellikle yaşamın birinci yılında ölümle sonuçlanır (4). Enzim replasman tedavisi (sebelipase alpha) ile hastalığın progresyonu yavaşlatılabilir (50).

Adrenal hastalıklarda sfingolipid metabolizmasının temel önemi son zamanlarda tanımlanmıştır. **Sfingozin 1-fosfat liyaz (SGPL-1) eksikliği,** yakın zamanda tanımlanan ve steroid dirençli nefrotik sendrom ile birliktelik gösteren otozomal resesif bir PAY sebebidir (19). SGPL-1 endoplazmik retikulumda bulunur, sfingolipid metabolizmasının son basamağını katalizler. Bu enzimin eksikliğinde sfingozin 1-fosfat ve diğer prekürsörler birikerek adrenal disgeneziye sebep olur, steroid sentezi bozulur. Bu hastalarda iktiyozis, hipotiroidi, kriptoorşidi, nörolojik semptomlar ve immün yetmezlik görülebilir (51). Adrenal semptomlar daha sonradan eklenebilir veya nefrotik sendrom tedavisi için kullanılan steroid sebebi ile adrenal yetmezlik bulguları maskelenebilir (27).

2.2.1.3. Adrenal Hipoplazi

Adrenal hipoplazi, adrenal bezin embriyonel gelişimi sırasındaki çeşitli bozukluklar sonucu oluşur. X'e bağlı veya otozomal kalıtımla olabildiği gibi çeşitli sendromlarla birlikte de seyredebilir (4).

Adrenal hipoplazinin en sık formu, Xp21 kromozomundaki DAX-1 proteinini kodlayan *NR0B1* genindeki mutasyon sonucu oluşur. Fetal adrenal bezde definitif zon oluşamaz; glukokortikoid ve sıklıkla da MK sentezi etkilenir. Hastaların yaklaşık yarısı erken süt çocukluğunda akut adrenal kriz ile başvururken geri kalan kısmında ise adrenal yetmezlik ileri çocukluk yaşlarında oluşabilir (52, 53). DAX-1, adrenal bezler dışında gonadların ve hipotalamusun da gelişiminde rol oynadığı için etkilenmiş bireylerde hipogonadotropik hipogonadizm oluşur (43). Uzun dönemde puberte ve fertilite açısından dikkatli takip önemlidir. Bu hastalar, adölesan zamanda sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi için testosteron tedavisine ihtiyaç duyarlar (4). KAH dışı PAY olup primer etiyolojinin belirlenemediği erkek olguların yaklaşık üçte ikisinde DAX-1 eksikliği saptanmıştır. Bu nedenle PAY için değerlendirilen ve özellikle ailesinde puberte bozukluk veya infertilite öyküsü olan erkek çocukları adrenal hipoplazi açısından da

değerlendirilmelidir (52). X'e bağlı adrenal hipoplazi hastalarının bir kısmında izole *NR0B1* mutasyonu olmakla birlikte bir kısmında da Xp21 kromozomunda ardışık gen delesyon sendromları görülebilmektedir. Bu nedenle DAX-1 eksikliği Duchenne müsküler distrofisi, gliserol kinaz eksikliği ve ornitin transkarbamilaz eksikliği ile beraber görülebilir (27, 28).

X kromozomu dışında otozomal geçişli bazı genlerdeki mutasyonlar da adrenal hipoplaziye sebep olabilir. *NR5A1* geni ile kodlanan ve otozomal resesif geçişli SF-1 proteini adrenal bez, gonad ve dalak gelişimi için önemlidir. SF-1 eksikliği, her iki cinsiyette de en hafiften en ağıra her türlü genital ve gonadal fenotipe yol açabilir. DAX-1 eksikliğinden farklı olarak adrenal yetmezliğe nadiren sebep olmaktadır (52). Adrenal hipoplazi; IMAGe sendromu (intrauterine growth retardation-metaphyseal dysplasia-adrenal hypoplasia-genitourinary anomalies; *CDKN1C* gen defekti), MIRAGE sendromu (myelodysplasia-infections-restricted growth-adrenal hypoplasia-genital anomalies-enteropathy; *SAMD9* gen defekti), Pallister-Hall sendromu (*GLI3* gen defekti), Meckel sendromu (*MKS1* gen defekti), Galloway-Mowat sendromu (*WDR73* gen defekti) veya çeşitli kromozomal anomali sendromları gibi prenatal başlangıçlı ve çoklu gelişimsel anomalilerin olduğu sendromlara da eşlik edebilir (2, 4).

2.2.1.4. ACTH Duyarsızlığı

Ailevi glukokortikoid eksikliği (AGKE, diğer adı ile herediter ACTH duyarsızlığı), ACTH reseptöründe bozukluk (*MC2R* gen mutasyonu, AGKE tip 1) veya MC2R yardımcı proteininde defekt (*MRAP* gen mutasyonu, AGKE tip 2) sonucu ortaya çıkmaktadır. ACTH duyarsızlığı olan hastalarda diğer PAY tiplerinden farklı olarak MK eksikliği gelişmesi beklenmez, çünkü aldosteron sentezi renin-anjiyotensin sistemi tarafından düzenlenir. Bazı pek çok hastalık da benzer özellikler gösterebilir ve bu hastalıklar ACTH duyarsızlığı benzeri bozukluklar olarak tanımlanır. Bu grup hastalıklar, nonklasik steroidogenez kusurlar (*StAR, CYP11A1* genlerinde mutasyon), oksidatif stres yolaklarında bozukluklar (nikotinamid nükleotid transhidrojenaz *NNT* ve tioredoksin redüktaz enzimini kodlayan *TXNRD2* gen mutasyonu) ve DNA onarımında bozukluklar (mini chromosome maintenance-deficient 4 homologue, *MCM4* gen mutasyonu) olarak özetlenebilir (4, 27, 54).

AGKE tip 1, ACTH duyarsızlığının en sık sebebidir ve *MC2R* mutasyonu toplam genetik sebeplerin %25'ini oluşturur. Bu hastalar genellikle yaşamın ilk aylarında hiperpigmentasyon, hipoglisemik nöbet veya uzamış sarılıkla başvururlar. Kortizol düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktür ve ACTH oldukça yükselmiştir. Daha hafif formlarında ise halsizlik ve sık hastalanma gibi nonspesifik semptomlar görülüp tanısı daha geç olabilir. Genel olarak MK eksikliği görülmez ancak ağır *MC2R* defekti olan bazı vakalarda geçici hiponatremi bildirilmiştir. Bazı

olgularda uzun boy ve ileri kemik yaşı görülebilir, bunun çok yüksek düzeydeki ACTH'nin büyüme plaklarındaki melanokortin-1 reseptörlerini stimüle etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ne kadar yüksek steroid replasmanı verilse de ACTH düzeyinde belirgin yükseklik devam edebilmektedir. Bu nedenle AGKE tip 1 hastalarında amaç ACTH'yi baskılamak ve hiperpigmentasyonu azaltmaktan ziyade normal sıvı elektrolit dengesi ile normal büyümenin sağlanması olmalıdır (27, 55).

MRAP, MC2R'nin endoplazmik retikulumdan hücre membranına transferini kolaylaştırır ve membran yüzeyinde reseptör görevini aktifleştirmesinde yardımcı olur. *MRAP* gen mutasyonları ACTH duyarsızlık sendromlarının %20'sinden sorumludur ve AGKE tip 2'ye sebep olur. Bu da, ACTH duyarsızlığının yaklaşık yarısında diğer genetik sebeplerin de büyük rol oynadığını göstermektedir. AGKE tip 1'den farklı olarak *MRAP* mutasyonu olan hastaların büyük bir kısmı yenidoğan döneminde bulgu verir. Klinik olarak iki hastalık birbirinden ayırt edilemeyebilir (4, 43, 55).

Diğer bir ACTH duyarsızlığı ise nükleositoplazmik transportu düzenleyen ALADIN proteinini kodlayan 12q13 kromozomundaki *AAAS* genindeki mutasyon sonucu oluşan Allgrove, diğer bir ismi ile **3A sendromu**dur (3AS). Bu sendromda adrenal yetmezlik, gastrik kardiyada akalazya ve alakrimi görülür. Alakrimi en erken bulgudur ve olguların neredeyse tamamında görülür ancak genellikle aileler tarafından pek fark edilmez. Akalazya ise sendromun temel bileşenidir, olguların %85'inde görülür ve genellikle ilk başvuru şikayetidir. Adrenal yetmezlik ise olguların %80'inde görülmekte olup yaşamın ilk 20 yılı içerisinde gelişir, %15 hastada eşlik eden MK eksikliği de bildirilmiştir. 3A sendromu hastalarının yaklaşık %60'ında progresif nörolojik bulgular gözlenmiştir. Aynı mutasyona sahip olan aynı aile bireylerinde bile klinik bulgular çok değişkenlik göstermektedir (4, 27, 56).

2.2.1.5. Otoimmün Yıkım

Erişkinlerde PAY'ın en sık sebebi adrenal bezlerin otoimmün yıkımıdır. Genellikle medulla etkilenmez; ilerleyen hastalıkta tüm adrenokortikal fonksiyonların kaybolmuş olduğu görülebilir (28). Otoimmün adrenalit, otoimmün hastalığa duyarlılıkta büyük rol oynayan spesifik HLA haplotipleri ve sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (*CTLA-4*) genindeki polimorfizmlerle güçlü bir şekilde ilişkilidir (57). Dolaşımda en sık olarak anti 21-hidroksilaz antikoru saptansa da, 17α-hidroksilaz ve kolesterol yan zincir ayırıcı enzime karşı antikorlar da oluşabilir. Otoimmün adrenalit, izole olabildiği gibi karmaşık genetik, immünolojik ve çevresel faktörler sonucu diğer endokrinopatilerle birlikte poliglandüler sendromun bir parçası da olabilir (2).

İzole otoimmün adrenalit (İOA) genellikle 25-45 yaş arası kadınlarda görülür ve erişkinlerdeki prevalansı 1:25.000'dir (4). Adrenal hastalık, poliglandüler hastalıkların başlangıç bulgusu olabilir, bu sebeple diğer otoimmün hastalıklar açısından izlemi oldukça önemlidir (27).

Otoimmün adrenalit, aynı zamanda otoimmün poliglandüler sendromların (OPS) bir komponenti olarak da görülebilir. OPS tip 1, diğer bir deyişle otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal displazi (APECED), daha çok çocukluk çağında görülür. Timus hücrelerinde antijen sunumu için gerekli bir transkripsiyon faktörü olan otoimmün regülatör protein (*AIRE*) genindeki mutasyon sonucu oluşur (58). Kronik mukokutanöz kandidiyazis, otoimmün adrenalit ve hipoparatiroidi görülür; OPS tip 1 tanısının konması için bu üç hastalıktan en az ikisinin bulunması gerekir. Kronik mukokutanöz kandidiyazis genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkar, onu hipokalsemi kliniği ile başvurabilen hipoparatiroidi izler (4, 18, 59). Adrenal hastalık ise geç çocukluk çağında veya ergenlikte ortaya çıkmaktadır, yine de olguların %5'inde başvuru yakınması otoimmün adrenalit olabilir (60). OPS tip 1 vakalarının %60'ında otoimmün adrenalit eşlik eder ve genellikle erkeklerde bulunur. Tip 1 diyabet, hipergonadotropik hipogonadizm, overyan yetmezlik, hepatit, alopesi ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir (59). Adrenal yetmezlik olan OPS tip 1 vakalarının yaklaşık %90'ında 21-hidroksilaz enzimine karşı otoantikor saptanmakla birlikte 17α-hidroksilaz ve kolesterol yan zincir ayırıcı enzime karşı da antikorlar gelişebilmektedir (2).

OPS tip 2 ise daha sık görülmekle birlikte genellikle orta yaş kadınlarda ortaya çıkar. Daha kompleks bir kalıtım gösterir, *HLA-DR3* ve *CTLA-4* ile ilişkilidir (43). Adrenal yetmezlik, otoimmün tiroidit ve/veya tip 1 diyabet ile birlikte görülür. Gonadal yetmezlik, Çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, pernisyöz anemi, vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklar da gelişebilmektedir. OPS tip 1'den en önemli ayrımı iste hipoparatiroidi ve mukokutanöz kandidiyazisin görülmemesidir (18, 43).

Otoimmün poliendokrinopatilerin tedavisi genel olarak hormon replasmanıdır. Gelişebilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından yakın takip ve diğer aile üyelerine hastalık taraması yapılması önerilmektedir.

2.2.1.6. Mitokondriyal Bozukluklar

Mitokondri endokrin sistem için kritik bir organeldir. Tüm steroidler mitokondri içinde sentezlenir ve hormonların sentezi için gerekli enerji burada üretilir. Mitokondri fonksiyonunu etkileyen hastalıklar aynı zamanda artmış oksidatif stres ve apoptozda hızlanma ile adrenokortikal aktiviteyi etkileyebilir (61). Hem mitokondriyal genlerdeki hem de mitokondriyal proteinleri kodlayan nükleer genlerdeki moleküler bozukluklar adrenal yetmezliğe sebep olabilir.

Adrenal yetmezlikle birlikte laktik asidoz, katarakt, sensörinöral işitme kaybı, oftalmopleji ve miyopati gibi çok çeşitli multisistemik tutulumların olması durumunda mitokondriyal hastalıklardan şüphelenilmelidir (19). Mitokondriyal DNA'da delesyon ile oluşan Kearns-Sayre Sendromunda adrenal yetmezliğe ek olarak hipotiroidi, hipogonadizm, diyabet, boy kısalığı, hipoparatiroidi gibi diğer endokrin bulgular eşlik edebilir (4). Mitokondri içinde çalışarak serbest oksijen radikallerinin dengesini sağlayan proteinleri kodlayan *NNT, TXNRD2* ve *GPX1* gibi nükleer genlerdeki mutasyonlarla ailevi glukokortikoid eksikliği oluşmaktadır (27). NNT, mitokondrinin iç membranında bulunarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) yapımında kullanılır. NNT ve NADPH steroidogenezde direkt rol oynamasa da oksijen radikallerinin hücre içi dengesi ve adrenal fonksiyonların normal olarak devam etmesi için önemlidir (62). Diğer klasik AGKE formlarının tersine, *NNT* gen mutasyonu olan bazı olgularda MK eksikliği de bildirilmiştir ve AGKE tip 4 olarak da adlandırılır. Hipotiroidi, kriptoorşidi, erken puberte, azospermi, adrenal rest tümör ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi ekstraadrenal tutulumlar da eşlik edebilir (63, 64). Hücre içindeki oksijen radikallerinin etkisini azaltmakta çok önemli olan diğer bir protein tioredoksin redüktaz enzimini kodlayan *TXNRD2* genindeki mutasyonlar da izole glukokortikoid eksikliğine ve eşlik eden kardiyak tutuluma sebep olabilir (65).

Mitokondriyal DNA'da geniş delesyonlar sonucu multisistemik tutulumla giden Pearson Sendromu da nadir bir PAY sebebidir. Aile öyküsü bulunmaz, sporadik bir mutasyondur. Hastalar düşük doğum ağırlığına sahip olabilir. Genellikle kemik iliği yetmezliği, sideroblastik anemi, ekzokrin pankreas yetmezliği, laktik asidoz, renal tubulopati ve büyüme geriliği ile görülür; prognozu kötüdür (66).

2.2.1.7. Biyoinaktif ACTH

ACTH duyarsızlığı ile oluşan ailevi glukokortikoid eksikliklerinin hepsinde plazma ACTH düzeyi yükselir. ACTH prekürsörü POMC'yi kodlayan genlerdeki mutasyon ile sekonder adrenal yetmezlik oluşur ve glukokortikoid eksikliğinin yanında ACTH düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük olur. *POMC* genindeki bazı mutasyonlarda ise ACTH biyokimyasal metotlarla hastaların plazmasında ölçülebilir, ancak biyolojik olarak inaktif olduğu için adrenal korteksi uyaramaz ve glukokortikoid eksikliği oluşur. Bu hastalarda ACTH duyarsızlığındaki gibi plazma kortizolü düşük, ACTH yüksek olur (67).

2.2.1.8. Diğer Sebepler (Hemoraji, Enfeksiyon, Travma, İlaçlar)

Addison, adrenal yetmezliği ilk kez tanımladığı zamanlarda, tüberküloz adrenal yetmezliğin en sık sebeplerinden birisiydi. Günümüzde ise, özellikle çocukluk çağında, nadir olarak

görülür (18). Adrenal yetmezliğe en sık sebep olan enfeksiyöz ajan meningokoksemidir; Waterhouse-Friderichsen Sendromu olarak adlandırılan bilateral adrenal hemorajiden kaynaklı adrenal krize neden olur. Benzer şekilde streptokok, pnömokok, psödomonas, difteri ve *Staphylococcus aureus* sebepli sepsis de nadiren adrenal krize sebep olabilir (68). Travmatik doğumdan kaynaklı olarak da adrenal kanama görülebilir. Sıklıkla tek taraflıdır ve genellikle klinik bulgu vermez, ancak bilateral kanama olan olgularda adrenal kriz riski yüksektir (27). Batında ele gelen kitle ve hematüri yüzünden renal ven trombozu ile karıştırılabilir. Postnatal adrenal kanama ise daha çok antikoagülan kullanan hastalarda görülür, ancak çocuk istismarının da akılda tutulması gerekir (28). Edinsel immün yetmezlik (AIDS), hastalığın geç evresinde adrenal yetmezliğe sebep olabilir. Sitomegalovirüs, *mycobacterium avium-intercellulare* veya kriptokoklar insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalarda nekrotizan adrenalit yapabildiği gibi, Kaposi sarkomunun adrenal infiltrasyonu da PAY'a sebep olabilir (69). Tümör metastazı veya primer tümörler; sarkoidoz, amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar adrenal bez hasarı ile adrenal yetmezliğe neden olsa da çocuklarda oldukça nadir görülür. En sık olarak dissemine akciğer ve meme kanseri adrenal bezlere metastaz yapar, ancak korteksin %90'dan fazlası tahrip olmadan adrenal yetmezlik bulguları oluşmaz (43). İyatrojenik olarak HPA aksı baskılayarak adrenal disfonksiyona en sık sebep olan ilaçlar eksojen glukokortikoidler olsa da çeşitli pek çok ilaç farklı mekanizmalarla adrenal yetmezliği indükleyebilir (27). Etomidat, ketokonazol ve metirapon kortizol sentezini inhibe ederken fenitoin, barbituratlar ve rifampisin kortizolün metabolizmasını hızlandırarak yatkınlığı olan hastalarda adrenal yetmezliğe neden olabilir (18).

2.2.2. Sekonder Adrenal Yetmezlikler

ACTH, adrenal hücrelerin gelişmesi ve steroid sentezinin yapılabilmesi için gereklidir. ACTH sentezi ve salgısının edinsel veya doğumsal sebeplerle bozulması sekonder adrenal yetmezliğe sebep olur. PAY'dan farklı olarak ACTH düzeyi genellikle düşüktür, ya da hipokortizolemiye uygunsuz olarak normal düzeyde olabilir. Sekonder adrenal yetmezliğin en sık sebebi, eksojen steroid alımı ile HPA aksın baskılanması sonucu ACTH sentezi ve salgılanmasının azalmasıdır. Hipotalamik bozukluklar, hipopituitarizm, POMC sentezindeki bozukluklar ve tümörler diğer sebepler arasında gösterilebilir. Genel olarak glukokortikoid ve androjen sentezi etkilenir, MK eksikliği pek görülmez (4, 27, 43). Sekonder adrenal yetmezlik sebepleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Çocuklarda sekonder adrenal yetmezlik sebepleri (23)

Doğumsal sebepler
İzole ACTH eksikliği (*TBX19, PC1* vb. gen defektleri)
Çoğul hipofiz hormon eksikliği (*PROP1, HESX1, LHX3, PROKR2* vb. gen defektleri)
Edinsel sebepler
Uzun süreli steroid kullanımı
Suprasellar tümör, cerrahi tedavi
Radyoterapi
Travma
İnfiltratif hastalıklar
Otoimmün hipofizit

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; TBX19: T-box transkripsiyon faktörü 19; PC1: Prohormon konvertaz 1; PROP1: PROP ilişkili homeobox 1; HESX1: HESX homeobox 1; LHX3: LIM homeobox 3, PROKR2: Prokinetisin reseptör 2

2.2.3. Adrenal Yetmezliklerin Klinik Bulguları

Adrenokortikal yetmezlikler kortizol ve çoğu zaman da eşlik eden aldosteron eksikliğine sebep olurlar. Adrenal yetmezliklerin klinik prezentasyonu hastanın yaşına, kortizol ve aldosteron sentezlerinin hangisinin etkilendiğine ve altta yatan primer etiyolojiye bağlı olarak değişir.

Kortizol eksikliğinde katekolaminlerin inotropik ve vazokonstruktif etkisi azalır, kardiak output ve vasküler tonus azalarak hipotansiyon oluşur. Bu da arka hipofizden AVP salınımını uyararak böbreklerden serbest su atılımını azaltır ve dilüsyonel bir hiponatremi oluşur. Aldosteron eksikliğinde, böbrekten sodyum emilimi de azalacağı için hiponatremi ve hipovolemi daha da derinleşir. Aldosteron eksikliğinde ayrıca distal tübüllerden potasyum atılımı da azalacağı için hiperkalemi oluşur. Kortizol eksikliğinin tek başına hiperkalemi oluşturması beklenmez. Normal serum potasyum seviyesi adrenal yetmezliği ekarte ettirmez (6, 28). Akut ve kronik adrenal yetmezliklerin klinik bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Çocukta adrenal yetmezlik klinik bulgu ve biyokimyasal özellikleri (4, 27)

Akut veya kronik	Akut (adrenal kriz)	Kronik
Halsizlik	Karın ağrısı	Hiperpigmentasyon
Bulantı, kusma	Ateş	Kuşkulu genitalya
Tuz açlığı	Şok	Yetersiz tartı alımı, kilo kaybı
Ortostatik hipotansiyon		İshal
Dehidratasyon, taşikardi		Sık enfeksiyon öyküsü
Uzamış sarılık		Pubik ve aksiller kıllanmada azalma
Hipoglisemi		
Hiponatremi		
Hiperpotasemi		

Kortizol eksikliğinde HPA aks baskılanamayacağı için POMC sentezi ve dolayısı ile de ACTH ve α-MSH salgısı artarak özellikle kıvrım yerleri, labioskrotal deri, bukkal mukoza ve meme başlarında hiperpigmentasyon oluşur (19). Glukokortikoidlerin eksikliğinde glukoneojenez baskılanacağı için hipoglisemi oluşur. Serbest yağ asitleri gibi alternatif enerji kaynakları substrat olarak kullanıldığı için de ketozis eşlik eder, bu da bulantı, kusma gibi semptomlara sebep olabilir (28).

Kuşkulu genitalya KAH şüpheli bebeklerde ilk muayene bulgusu olabilir. Küçük bebeklerin günlük aldosteron ihtiyacı daha büyük çocuklara göre relatif olarak daha fazladır. Hiponatremi, hiperkalemi ve hipoglisemi küçük çocuklarda adrenal yetmezliğin esas bulgularıdır. Ketozis pek görülmez, çünkü infantların keton oluşturma yeteneği daha kısıtlıdır. Derinin uzun süre yüksek α-MSH'a maruz kalması gerektiği için hiperpigmentasyon daha büyük çocuklarda görülür (28). Büyük çocuklarda adrenal yetmezlik bulguları halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı ve ortostatik hipotansiyon gibi nonspesifik olabilir (18). Adrenal yetmezliğin altta yatan primer etiyolojisine göre çocuklarda adrenal semptomların yanında çeşitli farklı klinik bulgular da görülebilir. Örneğin; ALD hastalarının başvuru şikayeti nörolojik semptomlar olup PAY daha sonra gelişebilir (70).

2.2.4. Adrenal Yetmezlik Tanısı

PAY'dan şüphelenilen tüm olgulara, öncelikle sabah erken saatte (08:00) ve aç karnına bakılan plazma serbest kortizol ve ACTH düzeyi ile tarama yapılmalıdır. PAY olan hastalarda çoğunlukla sabah saati alınan serbest kortizol düzeyi 5 μg/dL'nin altındadır, ACTH ise normal değerin 2 katından daha yüksek bir değere sahiptir. Yine de serum kortizol düzeyi normal bile

olsa ACTH > 300 pg/mL ise adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Sabah açlık serum kortizolü 20 μg/dL'nin üzerindeyse adrenal yetmezlik ekarte edilebilir (1). Küçük çocuklarda HPA aks ve sirkadiyen ritm henüz olgunlaşmadığından 2 yaşın altındaki çocuklarda sabah alınan örneklerin tanısal süreçte pek faydası olmamaktadır (27).

Adrenal yetmezlik tanısında altın standart, yüksek doz ACTH uyarı testidir. İntravenöz yol ile 250 μg/m^2 cosyntropin (sentetik peptid; insan ACTH 1-39'un 1-24 kısmı) uygulanmadan hemen önce ve uygulandıktan sonra 30 ve 60. dakikalardaki zirve kortizol düzeyleri ölçülür. Zirve kortizol değerinin 18 μg/dL'nin üzerinde olması, kortizol düzeyinde 2-3 kat artış olması ya da mutlak artışın en az 7 μg/dL olması normal kortizol yanıtı olarak değerlendirilir. ACTH testi için 2 yaşın üzerindeki bireylerde 250 μg, 2 yaş altındakilerde 125 μg ve süt çocuklarında 15 μg/kg cosyntropin uygulanması önerilmektedir. Bu test gün içinde herhangi bir zamanda uygulanabilir (1). Bazal kortizol normal sınırlarda olsa da uyarı testine yeterli yanıt vermemesi adrenokortikal rezervin düşük olduğunu gösterir. Öte yandan bazal kortizol düşük hastalar uyarı testine yeterli yanıt veriyorsa ön planda sekonder adrenal yetmezlik düşünülür (28). Düşük doz ACTH testinin (1 μg) sekonder adrenal yetmezlik tanısında daha sensitif olduğu bildirilmiştir; PAY şüphesi olduğu durumlarda bu test kullanılmamalıdır (18).

Aldosteron eksikliğinden şüphelenilen vakalarda plazma renin ve plazma renin aktivitesi (PRA) ölçümlerinden faydalanılmalıdır, serum elektrolitlerinde bozulma olmadan da bu hormonlarda yükseklik olabilmektedir. MK eksikliğinde idrarla atılan sodyum miktarı artar, potasyum azalır ancak bunların tek başlarına ölçümlerinin değerlendirilmesi zordur (2).

PAY tanısı konduktan sonra spesifik nedene yönelik ek testlerin yapılması gerekmektedir. Antiadrenal antikorların (anti 21-hidroksilaz antikor gibi) yüksek olması otoimmün bir etiyolojiyi düşündürür. Kortizol prekürsörlerinin (17-hidroksiprogesteron başta olmak üzere progesteron, androstenedion, DHEA gibi) ölçümü KAH ve KAH dışı PAY ayrımı için oldukça önemlidir. Yüksek ACTH düzeyine eşlik eden düşük prekürsörler ön planda KAH dışı PAY düşündürür. Gonadal steroidogenezi değerlendirmek için gonadotropin ölçümleri yapılmalıdır. Hipergonadotropik hipogonadizm görüldüğünde StAR ve p450scc enzim eksiklikleri akla gelmelidir. DAX-1 ve SF-1 eksikliklerinde ise hipogonadotropik hipogonadizm PAY'a eşlik eder. KAH dışı PAY olan erkek olgularda DAX-1 eksikliği ve ALD mutlaka akla gelmelidir. Serum VLCFA analizi, ALD tanısı için yol göstericidir. Adrenal bezlere yönelik görüntülemeler, bazı PAY tipleri için tanıda yardımcı olabilir. DAX-1 eksikliği gibi adrenal gelişim kusuru olanlarda adrenal bezler daha küçük saptanırken KAH'ta adrenal bez büyüktür. StAR eksikliğinde görülen lipoid KAH'ta ise adrenallerde masif genişleme saptanır. Adrenal bezde kalsifikasyonlar,

nadir görülen Wolman Hastalığı için yol gösterici olabilir. KAH dışı PAY etiyolojisini belirlemede en etkili yöntemlerden biri ise direkt olarak moleküler genetik tanının konmasıdır (2, 27, 28).

2.2.5. Adrenal Yetmezlik Tedavisi ve Uzun Dönem Takibi

Adrenal yetmezlikte esas tedavi eksik olan glukokortikoid ve MK'nin replasmanıdır. Çocuklarda standart bir PAY tedavi rejimi yoktur. Tedavideki esas amaç, yeterli büyüme ve puberte gelişimini sağlayarak adrenal yetmezliği kontrol altına almaktır. Bu nedenle glukokortikoid tedavisinin optimal dozda alınması sağlanmalıdır. Aksi takdirde, büyümede baskılanma, obezite, metabolik sendrom, osteoporoz gibi yüksek doz glukokortikoidin etkisine bağlı sorunlar ortaya çıkacaktır (1, 19).

Çocuklarda PAY tedavisi için tercih edilen hidrokortizon (HK), büyümeyi baskılayıcı etkisi en az olan steroid preparatıdır ve yarı ömrü az olduğu için doz ayarlaması kolaydır. Prednisolon ve deksametazon gibi daha potent steroidler, daha yüksek yan etki riski sebebi ile çocuklarda tercih edilmemelidir (54). Yerine koyma tedavisi için başlangıç HK dozu 8 mg/m^2/gün'dür, ancak KAH gibi androjenleri baskılama amacı ile kullanıldığında başlangıç dozu 20 mg/m^2/gün'e çıkmaktadır. Fizyolojik serum kortizol düzeyini yakalayabilmek için günde üç veya dört doza bölünerek uygulanmalıdır (1). Glukokortikoid replasman tedavisinin yeterliliğini izlemek için ACTH düzey takibi yapılabilir. ACTH düzeylerinin normal aralığa gelmesi hedeflenmemelidir, üst sınırın biraz üzerindeki değerler yeterli olmaktadır. Hastaların akut adrenal yetmezliğe girmesinin engellenmesi için de majör ve minör stres durumlarında kullandıkları steroid dozları arttırılmalıdır. Minör operasyon veya enfeksiyon gibi stres durumlarında oral alınan günlük HK dozunun 2-3 katına çıkarılması yeterli olurken, genel anestezi kullanılacak operasyonlar gibi majör stres durumlarında akut adrenal kriz gibi yüksek intravenöz dozlar uygulanmalıdır (1, 28).

MK replasmanı için ise fludrokortizon (FK) kullanılır ve günlük dozu 50-200 μg arasında değişmekle birlikte genel olarak 100 μg'dır. MK dozunun kiloya veya vücut yüzey alanına göre ayarlanması gerekmez, sıklıkla hayat boyunca aynı dozda kullanılır (1). Özellikle 6 aydan küçük süt çocuklarında, böbreklerin immatüritesine bağlı olan MK direnci ve anne sütünün düşük sodyum içeriği nedeniyle sıklıkla günlük 1-2 g olacak şekilde ek sodyum klorür replasmanına ihtiyaç duyulur (11). MK replasman tedavisinin yeterliliğini izlemek için plazma renin aktivitesi, serum sodyum ve potasyum düzeyleri ve kan basıncı takiplerinin yapılması gerekir (1).

Erişkinlerin aksine, prepubertal çocuklarda adrenal androjen düzeyleri düşüktür, bu sebeple replasmana ihtiyaç duyulmaz. Ancak özellikle erişkin kadınlarda, total androjenin %50'si

adrenal kaynaklı olduğundan adrenal yetmezlikte halsizlik, depresif semptomlar ve düşük libido görülebilir; DHEA replasmanı bu semptomların düzeltilmesinde faydalı olabilir (1). PAY'ın altta yatan esas etiyolojisine yönelik özel ek tedaviler de gerekebilir.

Kronik adrenal yetmezliği olan çocuklarda oluşan akut hemodinamik değişiklikler veya ciddi elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hiperpotasemi veya başka bir hastalığa bağlı olmayan hipoglisemi) ile birlikte olan akut bozulma, adrenal kriz olarak tanımlanır ve genel olarak ağır stres durumlarında oluşur (27). Karın ağrısı, ateş, hipoglisemik nöbet, halsizlik, bulantı, kusma, hiponatremi, hipokloremik asidoz, hiperkalemi, hipotansiyon, şok, kardiyovasküler arrest ve ölüm ile başvurabilir. Tedavide intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanları ile yüksek doz intravenöz hidrokortizon kullanılır, adrenal krizi tetikleyici sebebin ortadan kaldırılması da önemlidir (1, 4).

PAY'ı olan çocukların takibi bir çocuk endokrin uzmanı tarafından yapılmalıdır. En az 6 ay aralıklarla takip edilmelidirler, süt çocukları ise daha kısa aralıklarla izlenmelidir. Her vizitte büyüme ve gelişme, kan basıncı, serum elektrolitleri ve hormon replasmanlarının eksik veya fazla olup olmadığı değerlendirilmelidir, eşlik eden ek bir hastalık varlığı irdelenmelidir. Hastalara ve ailelerine, araya giren hastalık, ateş ve stres esnasında glukokortikoid dozunu nasıl arttıracağının ve yaklaşan bir adrenal krizde semptomların nasıl değerlendirileceğinin eğitimi verilmelidir. Moleküler tanı ile primer etiyolojiyi belirlemek; hasta için bireyselleştirilmiş tedavinin sağlanması, presemptomatik tanı ve aileye genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir. Ayrıca nörolojik bozukluklar, büyüme bozuklukları, gonad ilişkili hastalıklar (testiküler adrenal rest tümör (TART) veya gonadal yetmezlik gibi), kardiyak hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi eşlik eden ekstraadrenal bulguları öngörmede ve bu komorbiditelerin erken tedavisinde önemlidir (1, 70).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Ekim 1994 ve Ekim 2022 tarihleri arasında KAH dışı PAY tanısı alan ve izlenen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu tez çalışması tek merkezli olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: KAH dışı PAY tanısı ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve PAY tanısı fizik muayene, laboratuvar veya genetik analizler ile tanı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: PAY ön tanısı ile polikliniğe başvuran ancak laboratuvar ve genetik analizleri yapılarak tanısı konulamadan takibi bırakan veya KAH tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Dosyaların İncelenmesi ve Verilerin Toplanması

Hasta bilgilerine Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği arşivindeki dosyalardan ve dijital hastane arşiv sisteminden erişildi. KAH dışı PAY tanılı toplam 82 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Mevcut bilgiler ışığında 5 hastanın takibinde adrenal yetmezlik bulguları düzeldiği için, PAY gelişmesi beklenen 4 hastada ise adrenal yetmezlik gelişmediğinden, 2 hastanın dosyasındaki veriler yetersiz olduğu için, 6 hastanın takibinde nadir KAH tiplerinden biri olduğu ve 1 hastanın da sekonder adrenal yetmezlik olduğu anlaşıldığından toplam 18 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. KAH dışı PAY tanısının hormonal veya genetik verilerle kanıtlandığı 57 aileden toplam 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hasta grubunun cinsiyet, semptom başlangıç yaşı, PAY tanı yaşı, semptom başlangıcı ile PAY tanısının konması arasında geçen süre, başvuru şikayeti, öz ve soygeçmişleri, ailede benzer olgu olup olmadığı, doğum tartıları, başvurusunda adrenal kriz olup olmadığı, takipte adrenal kriz gelişip gelişmediği, varsa genetik analiz sonuçları dosyalarındaki veriler ışığında kaydedildi. Hastaların PAY tanısı aldıkları andaki fizik muayene bulguları, boy ve tartı ölçümleri, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, yüksek doz ACTH uyarı testi sonuçları ile uygulanan tedavi yöntemleri kaydedildi. Aynı zamanda polikliniğimizdeki son muayene tarihleri belirlenip bu tarihe ait son fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri, ACTH düzeyleri ve tedavi yöntemleri de kaydedildi. İlk ve son bakılan kemik yaşları ile bu tarihteki

takvim yaşı arasındaki fark ay olarak not edildi. Hastanın klinik seyri sırasında gelişen ek bulguları ve şikayetleri, varsa dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile bakılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü, dosyasına not edildiyse kaç kere adrenal kriz gelişmiş olduğu ve mortalite de not edildi. Adrenal kriz, elektrolik imbalansı veya hemodinamik instabilitenin eşlik ettiği, hastaneye yatış ve parenteral hidrokortizon tedavisi gerektiren durumlar olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların ölçümleri iç giysileri ile polikliniğimizde tek bir görevli tarafından yapıldı. Ağırlık ölçümü 100 grama duyarlı elektronik tartı ile, boy ölçümü ise ayakta, dik durumda Harpenden Stadiometresi (Holtain Ltd. Crymych, UK) ile yapıldı. Anne ve baba boyları bilinen tüm hastalarda hedef boy kadınlar için (anne+baba boyu (cm)-13)/2 ve erkekler için (anne+baba boyu (cm)+13)/2 formülleri ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamasında ise kilo (kg)/boy $(m)^2$ formülü kullanıldı. Doğum tartı Z-skoru (SDS), ilk ve son muayenelerdeki tartı, boy ve VKİ Z-skoru ile hedef boyun Z-skoru ulusal verilere göre web tabanlı "Childmetrics" programı kullanılarak yapıldı (71-73). VKİ'ye göre SDS <-2 olan hastalar düşük tartılı, SDS >2 olanlar obez, SDS -2 ile 2 arasındaki hastalar ise normal tartılı olarak değerlendirildi. Doğum tartı SDS <-2 olan olgular doğum haftasına göre düşük tartılı (SGA), SDS >2 olan olgular ise doğum haftasına göre fazla tartılı (LGA) olarak değerlendirilmiştir. SDS -2 ile 2 arasındaki olgular ise doğum haftasına göre normal tartılı (AGA) olarak ele alınmıştır (71, 72).

Erişkin boya ulaşmış hastalarda, erişkin boy ile hedef boy arasındaki metrik ve standart sapma skorları farkı (erişkin boy cm/SDS-hedef boy cm/SDS) hesaplandı. Yıllık büyüme hızı 1 cm'den küçük olduğu zaman veya kadınlarda kemik yaşı ≥15 yaş, erkeklerde ise kemik yaşı ≥17 yaş olduğu zaman hastanın erişkin boya ulaştığı kabul edildi. Erişkin boya ulaşan olguların, hedef boylarının ±5 cm içinde kalması, hedef boy ile uyumlu final boy olarak değerlendirilmiştir. Kemik yaşı tayini için sol el-el bilek grafisi çekildi ve Greulich-Pyle atlası kullanıldı (74). KMY ölçümü için kemik mineral dansitometri cihazı ile lomber L1-L4 vertebralardan ölçüm yapılmıştır ve bu ölçümlerden Türk çocukları standartlarına göre hesaplanan Z-Skoru not edilmiştir.

Ergenlik evrelemesi Tanner sınıflamasına göre yapılmıştır. Puberte başlangıcı kadınlar için meme gelişiminin Tanner evre 2 olduğu, erkeklerde ise testis hacminin 4 cc ile uyumlu olduğu dönem olarak kabul edilmiştir ve puberte başlangıç yaşı yıl olarak kaydedilmiştir. Kadınlarda puberte başlangıcının 8 yaştan önce, erkeklerde 9 yaştan önce olması erken puberte; başlangıç yaşının kadınlarda 13 yaştan, erkeklerde ise 14 yaştan sonra olması da gecikmiş puberte olarak değerlendirilmiştir. Ergenlik başlangıcının kadınlarda 8-9 yaş arasında, erkeklerde

9-10 yaş arasında olması erkence puberte olarak ele alınmıştır (75, 76). Hastaların menarş yaşları da yıl olarak kaydedilmiştir.

Hastaların laboratuvar verilerinde sodyum, potasyum, glukoz, kan lipid profili öncelikle normal veya patolojik olarak ele alınmış, patolojik olan değerler not edilmiştir. Temel biyokimyasal parametreler dışında kortizol, aldosteron, 17 hidroksiprogesteron (17-OHP), 1,4 androstenedion (1,4-AS), progesteron, DHEAS gibi adrenal bezde üretilen hormonlar ile steroid prekürsörleri; ayrıca renin, plazma renin aktivitesi (PRA), ACTH gibi adrenal steroid sentezini regüle eden hormonlar da kaydedilmiştir. 1,4-AS, 17-OHP, ACTH, PRA, aldosteron, progesteron, kortizol, DHEAS düzeyleri immuno kemiluminesans yöntemi ile ölçülmüştür. 21 hidroksilaz antikoru enzim immunoassay yöntemi ile, plazma VLCFA düzeyleri ise sıvı kromotografi-kütle spektrometresi (LC-MS/MS) ile ölçülmüştür. Alakrimi, göz hastalıkları uzman doktoru tarafından Schirmer testi ile konfirme edilmiştir. Akalazya tanısı ise klinik semptomlar doğrultusunda ve baryumlu özofagogram ile konulmuştur.

Hastaların sürrenal (ultrasonografi, tomografi veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme) ve kraniyal MR görüntülemeleri de normal ve patolojik olarak değerlendirilmiştir. Ek görüntüleme bulgusu varsa not edilmiştir.

Hastaların glukokortikoid tedavisi değerlendirilirken; ilk ve son muayenelerde aldığı doz, tüm hastalarda HK eşdeğerliliği olarak kaydedilmiştir. Prednizon dozu 5 ile, metilprednizolon dozu 4 ile, deksametazon dozu ise 30 ile çarpılarak HK eşdeğerliliği bulunmuştur (11); bu değer hastanın vücut yüzey alanına göre miligram cinsinden günlük doz olarak kaydedilmiştir. FK dozu ise günlük mikrogram cinsinden ilk ve son muayenesinde aldığı doz olarak not edilmiştir. Ayrıca hastaların diğer ek hastalıkları için aldığı ilaçlar da sadece isim olarak kaydedilmiştir.

PAY tanısı konurken esas olarak yüksek doz (250 μg/m^2) ACTH uyarı testi dikkate alınmıştır. Testin 30 ve 60. dakikalarında ölçülen zirve kortizol değerinin 18 μg/dL'nin altında olması veya kortizol düzeyinde 2-3 kat artış olmaması ile mutlak artışın 7 μg/dL'den az olması PAY lehine değerlendirilmiştir. Aynı zamanda eşlik eden yüksek ACTH düzeyi ve bazal kortizol düzeyindeki düşüklük de dikkate alınmıştır. Uyarı testi yapılamamış olgularda ise PAY tanısı konulurken, eşlik eden ACTH yüksekliği ile birlikte sabah açlık kortizol düzeyi 5 μg/dL'nin altında olması standart olarak alınmıştır. Aile taraması ile genetik veya diğer biyokimyasal metotlarda tanı konulan bazı durumlarda, sabah açlık kortizol seviyeleri normal düzeylerde olsa da ACTH düzeyi çok yüksek (>500 pg/mL) olan hastalar PAY tanısı almıştır.

Primer etiyoloji araştırırken, kan VLCFA düzeyleri yüksek olan ve ailede ALD öyküsü olan veya klinik olarak/kraniyal MR görüntülemede nörolojik tutulum bulguları olan hastalar,

genetik değerlendirmesi yapılmamış olsa da klinik olarak ALD tanısı almıştır. ALD tanılı hastaların yapıldıysa KİT yaşları da not edilmiştir. Aynı şekilde akalazya ve gözyaşı yokluğunun eşlik ettiği veya aile öyküsü olan PAY hastaları da genetik değerlendirmesi yapılmamış olsa da klinik olarak 3AS tanısı almıştır.

3.3. Verilerin İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile grafiksel incelemeler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanılırken ortalama ve standart sapma (SS) kullanılmış, SS ortalamanın yarısından büyük olanlarda ise ortanca ve dağılım da verilmiştir. Kategorik değişiklikler yüzde cinsinden gösterilmiştir; karşılaştırmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Nicel değişkenler değerlendirilirken, normal dağılan (parametrik) veriler için iki grubun karşılaştırılmasında Student T testi, üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında One Way ANOVA testleri, gruplar bağımlıysa bağımlı T Testi; normal dağılmayan (nonparametrik) verilerin karşılaştırılmasında ise ikili gruplar için Mann-Whitney-U ve çoklu gruplar için Kruskal Wallis testleri, gruplar bağımlıysa Wilcoxon testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak alındı.

3.4. Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı

Bu tez çalışması için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 25.03.2022 tarihli 2022/559 dosya kararı ile onay alındı (Ek 1). Ayrıca çalışmaya katılan tüm katılımcılar ve aileleri çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve ailelerden bilgilendirilmiş onam formuna imza alındı (Ek 2).

4. BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirilen 64 hastanın büyük çoğunluğu lipid metabolizma bozuklukları (%37,5) ve ACTH duyarsızlığı (%28,1) grubundaydı. Bunun yanında adrenal disgenezi, otoimmün yıkım ve mitokondriyal bozukluklar da bulunmaktaydı. Bir hastada kemoradyoterapi sonrası ilaca bağlı adrenal yıkım gelişmişti. Sekiz hastanın (%12,4) PAY etiyolojisi aydınlatılamamıştı. Çalışmada yer alan hastaların etiyolojik dağılımı Tablo 6, 7 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

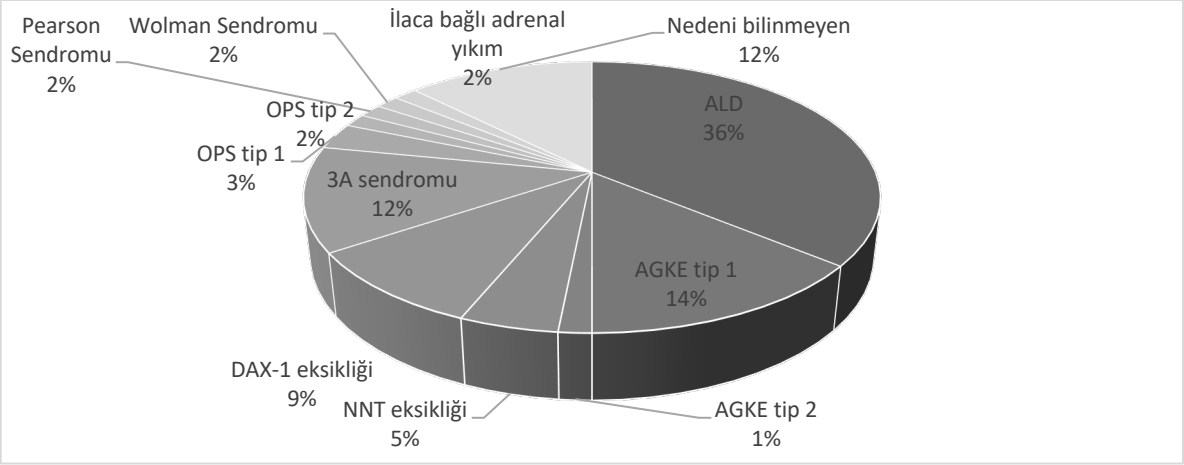
Tablo 6: Hastaların PAY sebepleri (n=64)

PAY sebebi	**n**	**%**
Lipid metabolizma bozuklukları	24	37,5
Adrenal disgenezi	6	9,4
ACTH duyarsızlığı	18	28,1
Otoimmün yıkım	3	4,6
Mitokondriyal bozukluklar	4	6,3
Diğer	1	1,6
Nedeni bilinmeyen	8	12,4

Tablo 7: Hastaların etiyolojik dağılımı (n=64)

PAY sebebi	**Hastalık**	**n**	**%**
Lipid metabolizma bozuklukları *(n=24)*	ALD	23	35,9
	Wolman sendromu	1	1,6
Adrenal disgenezi *(n=6)*	Adrenal hipoplazi	6	9,4
ACTH duyarsızlığı *(n=18)*	AGKE Tip 1	9	14,1
	AGKE Tip 2	1	1,6
	3AS	8	12,4
Otoimmün yıkım *(n=3)*	OPS tip 1	2	3,1
	OPS tip 2	1	1,6
Mitokondriyal bozukluklar *(n=4)*	NNT eksikliği	3	4,7
	Pearson sendromu	1	1,6
Diğer *(n=1)*	İlaca bağlı adrenal yıkım	1	1,6
Nedeni bilinmeyen *(n=8)*	Nedeni bilinmeyen	8	12,4

ALD: Adrenolökodistrofi; ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; AGKE: Ailevi glukokortikoid eksikliği; 3AS: 3A sendromu; OPS: otoimmün poliglandüler sendrom; NNT: nikotinamid nükleotid transhidrojenaz

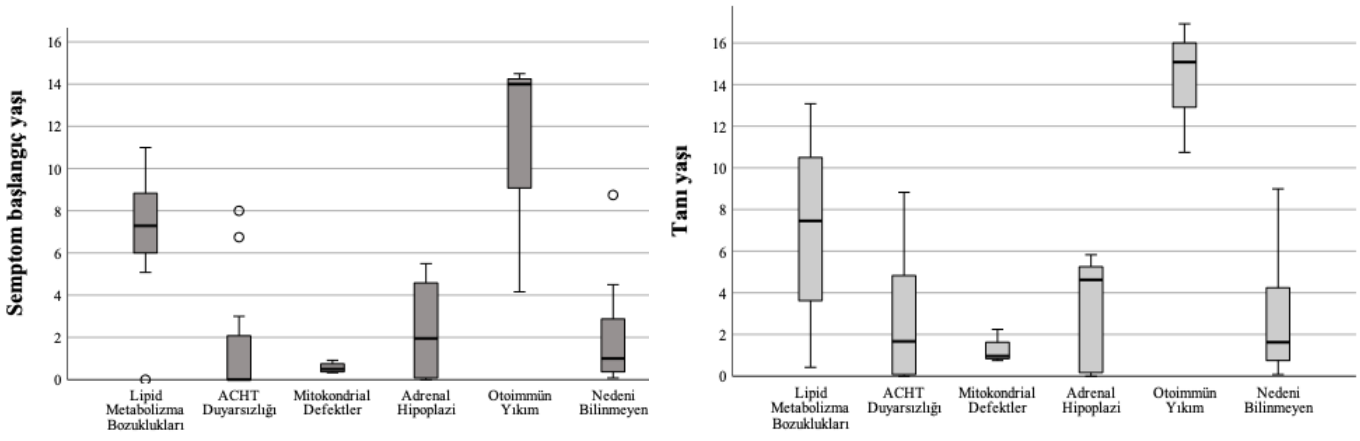


Şekil 2: Hastaların etiyolojik dağılımı

ALD: Adrenolökodistrofi; AGKE: Ailevi glukokortikoid eksikliği; 3AS: 3A sendromu; OPS: Otoimmün poliglandüler sendrom; NNT: Nikotinamid nükleotid transhidrojenaz; DAX-1: Dosage sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita gene on the X-chromosome-1

Hastaların %81,2'si (n=52) erkek, %18,8'i (n=12) kadındı (Kadın/Erkek (K/E): 1/4,3). Soygeçmiş değerlendirildiğinde yaklaşık yarısında akraba evliliği ve ailesinde benzer olgu bulunmaktadır (Tablo 8). X'e bağlı kalıtılan ALD ve DAX-1 eksikliği hastalarında akraba evliliği oranı %27,6 iken, otozomal geçişli KAH dışı PAY hastalarında (AGKE, 3AS, NNT eksikliği, OPS tip 1) akraba evliliği %83,3 oranda görülmüş ve istatistiksel anlamlı olarak bu oran X'e bağlı kalıtılanlardan daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Hastaların semptom başlangıcındaki ortalama yaş 3,89 ± 4,15 yıl iken (ortanca: 2,33; dağılım: 0 - 12,4 yıl) PAY tanısı ortalama 5 ± 4,38 yılda (ortanca: 4,33; dağılım: 0 - 16,91 yıl) konulmuştur. Şekil 3'te hastaların semptom başlangıç ve tanı yaşları PAY sebeplerine göre gösterilmiştir.



Şekil 3: Hastaların yıl cinsinden semptom başlangıç yaşları ve PAY tanı yaşları

On bir hastanın (%17,2) herhangi bir şikayeti ve semptomatik bulgusu yoktu ve ailede başka olgu olduğu için tarama ile tanı almıştı. Hastaların %43,8'inde (n=28) ise tanı anında adrenal kriz mevcuttu (Tablo 8). Tüm 64 hasta genel olarak değerlendirildiğinde; adrenal krizde tanı alma açısından cinsiyetler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,592). Ancak PAY etiyolojileri arasındaki farka bakıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (p=0,002). DAX-1 eksikliği, AGKE ve NNT eksikliği olan hastalarda tanı anında adrenal kriz saptanma riskinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların PAY tanı yaşı ve başvuru kortizol düzeyleri ile tanıda adrenal kriz saptanması arasında orta kuvvetli negatif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla; korelasyon katsayısı: -0,348, -0,516; p=0,002, p<0,001). Ancak başvuru ACTH düzeyi ve MK ihtiyacı ile tanıda adrenal kriz görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla; p=0,145, p=0,080).

Hastaların en sık olarak bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı gibi gastrointestinal sistem (GİS) semptomlar ve nöbet geçirme, okul başarısında düşme, yürüme bozukluğu gibi nörolojik şikayetler ile başvurdukları görüldü. Bunu halsizlik, sık hastalanma ve uzamış yenidoğan sarılığı izliyordu. Başvuru fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde ise 39 hastanın (%60,9) ciltte hiperpigmentasyonu mevcuttu. Hastaların başvuru şikayetleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Hastaların genel özellikleri ve başvuru şikayetleri

Genel Özellikler *(n=64)*	n	%
Akraba evliliği	33	51,6
Ailede benzer olgu	29	45,3
K/E	1/4,3	
Adrenal kriz	28	43,8
Hiperpigmentasyon	39	60,9
Tarama ile tanı	11	17,2
Başvuru Şikayeti* *(n=53)*	n	%
GİS semptomları	24	45,3
Nöbet	17	32,1
Hipoglisemi	16	30,2
Halsizlik	12	22,6
Nöbet dışı nörolojik semptomlar	10	18,9
Sık hastalanma	7	13,2
Sarılık	6	11,3

** Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.*
K: Kadın; E: Erkek; GİS: Gastrointestinal sistem

Başvuru anındaki tetkikleri değerlendirildiğinde hastaların %34,4'ünde (n=22) hipoglisemi, %31,3'ünde (n=20) hiponatremi, %12,5'inde (n=8) ise hiperkalemi görülmüştür (Tablo 9).

Tablo 9: Başvuru anında adrenal kriz, hipoglisemi, hiponatremi ve hiperkalemi varlığı

Hastalıklar	**Adrenal Kriz** *n (%)*	**Hipoglisemi** *n (%)*	**Hiponatremi** *n (%)*	**Hiperkalemi** *n (%)*
Lipid Metabolizma Bozuklukları *(n=24)*	2 (8,3)	0 (0)	3 (12,5)	1 (4,2)
ACTH Duyarsızlığı *(n=18)*	10 (55,6)	13 (72,2)	2 (11,1)	0 (0)
Mitokondriyal Bozukluklar *(n=4)*	4 (100)	3 (75)	3 (75)	1 (25)
Adrenal Hipoplazi *(n=6)*	5 (83,3)	1 (16,7)	5 (83,3)	2 (33,3)
Otoimmün Yıkım *(n=3)*	2 (66,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	2 (66,7)
Diğer *(n=1)*	1	0	1	0
Nedeni Bilinmeyen *(n=8)*	4 (50)	4 (50)	4 (50)	2 (25)
Tüm hastalar *(n=64)*	28 (43,8)	22 (34,4)	20 (31,3)	8 (12,5)

Hastaların diğer biyokimyasal laboratuvar tetkikleri değerlendirildiğinde 8 hastada transaminaz yüksekliği (%12,5) ve 6 hastada da eşlik eden hiperbilirubinemi görülmüştür. Üç hastada ise başvuru anında metabolik asidoz mevcuttu.

Hastalar, takipte adrenal adrenal krize girme açısından değerlendirildiğinde %40'ının (n=26) en az bir kere adrenal kriz sebebi ile parenteral glukokortikoid tedavi alması gerektiği saptanmıştır. Cinsiyet ile takipte adrenal kriz gözlenmesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,209). Etiyolojiler arasındaki farka bakıldığında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p=0,024). Bu farklılığın; AGKE hastalarında takipte adrenal kriz görülme sıklığının, ALD hastalarından daha fazla olmasından kaynaklandığı saptandı. PAY tanı yaşı ile takipte adrenal krize girme sıklığı arasında orta kuvvetli negatif korelasyon bulunmuştur (korelasyon katsayısı: -0,369; p=0,003). Tanı anındaki kortizol düzeyi, ACTH düzeyi, başlangıç HK dozu ve MK ihtiyacı ile hastanın izlemde adrenal krize girmesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p=0,087; p=0,847; p=0,362; p=0,738).

On sekiz hastada (%28,2) glukokortikoid tedavisine ek olarak MK tedavisi de başlanmıştı. Hastaların takip sırasındaki mortalitesi %18,8'dir (n=12).

4.1. Lipid Metabolizma Bozuklukları

Lipid metabolizma bozukluğu ile PAY gelişen 24 hasta incelendiğinde bu hastaların 23'ünün (%95,8) ALD, birinin de Wolman sendromu tanılı olduğu görüldü.

ALD hastalarının tarama ile tanı alanlar dahil ortalama PAY tanı yaşı 7,37 ± 3,69 yıldı (ortanca: 7,5; dağılım: 0,66 - 13,08 yıl). Ortalama semptom başlangıç yaşı ise 7,66 ± 1,89 yıl (ortanca: 7; dağılım: 5,08 - 11 yıl) bulundu. Semptom başlangıcından PAY tanısına kadar geçen süre ise ortalama 20 ± 19,3 ay (ortanca: 12; dağılım: 1 - 65 ay) idi.

Yedi hastanın soy geçmişinde (%30,4) akraba evliliği mevcuttu. On dört hastanın (%60,9) ailesinde ALD tanılı başka bir olgu öyküsü daha vardı, benzer yakınmalı kardeş öyküsü ise 10 (%43,5) hastada mevcuttu. Altı hastada ALD dışında eşlik eden başka bir hastalık da mevcuttu (lökositoklastik vaskülit (n=1, %4,3), biyotinidaz eksikliği (n=1, %4,3), varikosel (n=1, %4,3), ailevi akdeniz ateşi (n=2, %8,7) ve epilepsi (n=2, %8,7)). ALD hastalarının bazı genel özellikleri Tablo 10 ve 11'de özetlenmiştir.

Tablo 10: ALD hastalarının bazı genel özellikleri

Başvuru Şikayeti*	**n**	**Şikayeti olan grupta %** *(n=13)*		**n**	**Tüm grupta %** *(n=23)*
Tanı anında adrenal kriz	2	15,4	Akraba evliliği olan	7	30,4
Nörolojik semptomlar*	9	69,2	Ailede benzer olgu	14	60,9
Yürüme bozukluğu	6	46,2	Kardeşte ALD	10	43,5
Konuşma bozukluğu	2	15,4	Endokrinolojik ek hastalığı olan	8	34,8
Okul başarısında düşme	2	15,4			
Baş ağrısı	2	15,4	Fizik muayene		
Nöbet geçirme	1	7,7	Hiperpigmentasyon	12	52,2
GİS semptomları	5	38,5	Nörolojik bulgu	8	34,8
Cilt renginde değişiklik	2	15,4	İşitme kaybı	1	4,3
Halsizlik	2	15,4			
			Kraniyal MR tutulumu olan	16	69,6
**Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.*			KİT yapılan	9	39,1

ALD başlangıç bulgusu	**n**	**%** *(n=23)*	**PAY tanı yaşı (Yıl)**		**ALD tanı yaşı (yıl)**	
			Ort. ± SS	**Ortanca (Min. - Mak.)**	**Ort. ± SS**	**Ortanca (Min. - Mak.)**
Tarama	10	43,5	4,81 ± 3,7	3,63 (0,67 - 13,08)	4,38 ± 3,86	3 (0,58 - 12,08)
Nörolojik	8	34,8	10,04 ± 1,8	10,21 (8 - 13,08)	8,6 ± 1,79	8,42 (6 - 11)
Adrenal yetmezlik	5	21,7	8,22 ± 2,66	7,42 (5,17 - 11,5)	8,83 ± 2,44	8,75 (6,17 - 11,67)

MR: Manyetik rezonans; KİT: Kemik iliği nakli; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; Min.: Minimum; Mak.: Maksimum

Tablo 11: ALD hastalarının klinik özeti

Hasta	*ABCD1* gen analizi	Başvuru bulgusu	Akraba evliliği	Aile öyküsü	Eşlik eden endokrin hastalık	Kraniyal MR'da tutulum	Lorenzo yağı kullanımı	Başvuru HK ($mg/m^2/g$) /MK varlığı	SM HK ($mg/m^2/g$) /MK varlığı	SM nörolojik bulgu	KİT yaşı (yıl)	Mortalite yaşı (yıl)
A1		Nör.	Hayır	**Var**		**Var**	Evet	9	13	PSMG	12,5	12,5
A2*	ΔE8-10 hemizigot delesyon	Nör.	**Evet**	**Var**	KMY düşüklüğü	**Var**		13	14	N	13	
A3	c.293C>A (p.Ser98X) hemizigot	Nör.	Hayır	Yok		**Var**	Evet	14	13	PSMG		13,5
A4		Nör.	**Evet**	Yok	BHE	**Var**	Evet	7,5	16	PSMG		16,5
A5	c.1394-2A>G hemizigot	Nör.	Hayır	Yok		**Var**	Evet	7,5	10	PSMG		
A6		Nör.	Hayır	Yok		**Var**		5	*Takipten çıkmış*			11
A7		Nör.	Hayır	Yok	Osteoporoz			15	12	PSMG		12,8
A8		Nör.	Hayır	Yok		**Var**		16/E	*Takipten çıkmış*			
A9	p.W137C (c.411G>C) hemizigot	Adr.	**Evet**	Yok		Yok	Evet	17,5/E	10/E	N		
A10		Adr.	Hayır	Yok		**Var**		10/E	10/E	N		7,4
A11	p.Trp137Cys (c.411G>C) hemizigot	Adr.	**Evet**	**Var**	TSH yüksekliği	Yok		9	9	N		
A12	p.Gln472Arg (c.1415delAG) hemizigot	Adr.	Hayır	**Var**	Primer hipotiroidi	Yok		17	15	N		
A13		Adr.	Hayır	Yok				12,5/E	*Takipten çıkmış*			
A14		Tar.	Hayır	**Var**		**Var**	Evet	Streste HK	8	N	10	
A15	c.310C>T (p.R104C) (p.Arg104Cys) hemizigot	Tar.	Hayır	**Var**		Yok		10	*Takipten çıkmış*		12	
A16		Tar.	**Evet**	**Var**	Obezite	**Var**	Evet	15	11	N	4,5	7
A17*	ΔE8-10 hemizigot delesyon	Tar.	**Evet**	**Var**	İnsülin direnci	**Var**	Evet	15,5	11	N	7,5	
A18		Tar.	Hayır	**Var**		**Var**	Evet	10	15	N	7,5	
A19		Tar.	Hayır	**Var**		**Var**	Evet	Streste HK	Streste HK	N	8	
A20		Tar.	Hayır	**Var**		**Var**	Evet	11,5	18	PSMG	8,3	8,3
A21	C.1201C>T (R401W) hemizigot	Tar.	**Evet**	**Var**		**Var**	Evet	10	10	N		
A22		Tar.	Hayır	**Var**			Evet	10	10	N		
A23		Tar.	Hayır	**Var**	Erken puberte	**Var**	Evet	Streste HK	Streste HK	N		

* Kardeşler

ABCD: ATP bağlayıcı kaset D ailesi; Nör.: Nörolojik; Adr.: Adrenal yetmezlik; Tar.: Tarama; KMY: Kemik mineral yoğunluğu; BHE: Büyüme hormonu eksikliği; TSH: Tiroid stimülan hormon; E: Evet; N: Normal; HK: Hidrokortizon; MK: Mineralokortikoid; SM: Son muayene; PSMG: Psikosomatomotor gerilik; KİT: Kemik iliği nakli

Hastaların 10'u (%43,5) aile taraması ile tanı almıştı. Sekiz hasta (%34,8) nörolojik bulgularla başvurmuştu, 5 (%21,7) hastada ise önce PAY gelişmişti. Bu beş hastanın 2'sinde ise başvuru anında adrenal kriz mevcuttu. Tarama ile ALD tanısı alan 10 hasta, ortalama 8,63 ± 4,75 (ortanca: 7,5; dağılım: 3 - 17 ay) ay sonra ACTH taraması ile PAY tanısı almıştı. Bu hastaların sadece birinde (A20) nörolojik bulgular gelişmiş ve hızlı ilerlemişti. Nörolojik bulgular ile başvuran 8 hastada ise semptom başlangıcından ortalama 17,25 ± 13,6 (ortanca: 16; dağılım: 3 - 43) ay sonra PAY gelişmişti. (Tablo 10).

Tarama dışında başvuran ALD hastalarının (n=13) şikayetleri karşılaştırıldığında en sık nörolojik ve GİS semptomları ile geldikleri görüldü. Fizik muayene bulguları incelendiğinde hastaların yaklaşık yarısında hiperpigmentasyon mevcuttu.

Hastaların ortalama kortizol değeri 8,3 ± 3,9 µg/dL, ortalama ACTH değeri iste 1026 ± 457 pg/mL bulunmuştur. Yüksek doz ACTH uyarı testinde (n=18) zirve kortizol değeri ortalama 9,3 ± 3,6 µg/dL ölçülmüştür (Tablo 12).

Tablo 12: ALD hastalarının bazı laboratuvar bulguları

	Referans	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Kortizol (µg/dL)	4,82 - 19,5	23	8,25 ± 3,9	7,6	0,20 - 15,6
ACTH (pg/mL)	7,2 - 63,3	21	1026 ± 457	1250	72,2 - 2000
Aldosteron (pg/mL)	38 - 313	16	172,9 ± 181,2	119,5	4,50 - 649

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

ALD hastalarının hepsinin serum VLCFA düzeyleri patolojikti, 16'sının (%69,6) kraniyal görüntülemesinde ALD uyumlu tutulum saptanmıştı. Dokuz hastaya genetik analiz yapılabildi ve *ABCD1* geninde mutasyon saptandı (Tablo 11).

Hastaların 3'üne, ACTH testinde kısmi kortizol yanıtı gözlendiği için stres durumlarında kullanılmak üzere HK tedavisi başlanmıştı. Diğer 20 hastaya verilen HK tedavisi ortalama günlük 11,8 ± 3,1 mg/m^2 idi. Takipte sadece 4 hastanın tedavisine FK eklenmesi gerekmişti.

Dokuz hastaya KİT yapıldı ve KİT yapılan 3 hasta takipte kaybedildi. Bu hastaların 7'si aile taraması ile tanı almıştı. Beş hasta da hızlı ilerleyen nörolojik bulgular sebebi ile KİT yapılamadan kaybedildi. Nörolojik bulgularla ALD tanısı alan hastalarda mortalite oranı (%62,5) daha yüksekti. Hastaların ilk muayenedeki puberte evresi değerlendirildiğinde 16 hasta (%69,6) prepubertaldi. Puberte başlangıç yaşı değerlendirilebilen 7 hastanın ortalama puberte başlangıç

yaşı 10,5 ± 1,73 yıl (ortanca: 11, dağılım: 8 - 12,5 yıl) bulundu. Sekiz hastada ek endokrinolojik problem saptandı. Çalışmadaki ALD hastalarının bazı klinik özellikleri Tablo 11'de gösterilmişti.

Hastaların ortalama tanı boy SDS'si -0,52 ± 1,14; ortalama son muayene boy SDS'si -0,95 ± 1,54 idi. Ortalama hedef boy SDS'si -0,84 ± 0,48 olarak bulundu ve son muayene boy SDS'lerine benzerdi (p=0,918). Ortalama tanı VKİ SDS -0,46 ± 1,05; ortalama son muayene VKİ SDS ise -0,47 ± 1,44 bulundu (Tablo 13). Tanıda 2 hasta (%8,7) düşük tartılı olarak, son muayenede ise 3 hasta (%13) düşük tartılı, 1 hasta ise obez (%4,3) olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 13: ALD hastalarının antropometrik özellikleri

	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Tanı boy SDS	23	-0,52 ± 1,14	-0,25	-2,62 - 1,2
Son muayene boy SDS	18	-0,95 ± 1,54	-0,85	-5,4 - 1,2
Hedef boy SDS	18	-0,84 ± 0,48	-0,68	-1,83 - -0,31
Tanı VKİ SDS	23	-0,46 ± 1,05	-0,56	-2 - 1,58
Son muayene VKİ SDS	18	-0,47 ± 1,44	-0,67	-3,2 - 2,1

SDS: Z-Skoru; VKİ: Vücut kitle indeksi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

Wolman Sendromu tanısı ile izlenen kadın hastanın yenidoğan döneminde karında şişlik şikayeti başlamıştı. Fizik muayenesinde kaba yüz görünümü, hepatomegalisi ve nöromotor retardasyonu olduğu görüldü; başvuru boy SDS'si -6,02; VKİ SDS'si ise 4,07 olarak bulundu. Batın görüntülemelerinde bilateral adrenal bezlerde kalsifikasyon saptandı. Yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasında PAY geliştiği fark edilerek hastaya 5 aylıkken HK tedavisi başlandı, FK ihtiyacı olmadı. Hastanın lizozomal asit lipaz düzeyi düşük saptanıp, *LIPA* geninde p.G342W (c.1024G>T) homozigot mutasyon olduğu görülmesi üzerine enzim replasman tedavisi başlandı. Ancak hasta 2,58 yaşta sepsis sonrası kaybedildi.

4.2. Adrenal Hipoplazi

Adrenal hipoplazi ile PAY gelişen hastaların hepsi (n=6) X'e bağlı doğumsal adrenal hipoplazi (DAX-1 eksikliği) tanılıydı. Bu hastaların ortalama semptom başlangıcı 2,35 ± 2,54 yıl (ortanca: 1,96; dağılım: 0 - 5,5 yıl) bulundu. Tanı yaşı ise ortalama 3,42 ± 2,62 yıldı (ortanca: 4,63; dağılım: 0 - 5,83 yıl). Semptom başlangıcından PAY tanısına kadar geçen süre ise ortalama olarak 11,5 ± 18,7 aydı (ortanca: 2; dağılım: 0 - 47 ay).

Sadece bir hastada (%16,7) akraba evliliği mevcuttu. Kardeş olan 3 hasta hariç diğer 3 hastanın birinin (%16,7) ailesinde benzer şikayeti olan başka bir olgu daha vardı. Bir hastada (%16,7) DAX-1 eksikliği dışında gergin omurilik sendromu ve epilepsi öyküsü de mevcuttu.

Hastaların hepsi bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı gibi GİS semptomlarıyla başvurmuştu. Beş hastada (%83,3) tanı anında adrenal kriz vardı. Cilt renginde değişiklik şikayeti ile başvuran hasta olmamasına rağmen hastaların yarısında fizik muayenede hiperpigmentasyon görülmüştü. DAX-1 eksikliği hastalarının bazı klinik özellikleri Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14: DAX-1 eksikliği hastalarının bazı genel özellikleri (n=6)

	n	%		n	%
Başvuru şikayeti*			**Eşlik eden endokrinolojik sorunlar**		
Tanı anında adrenal kriz	5	83,3	Hipogonadotropik hipogonadizm	6	100
GİS semptomları	6	100	KMY düşüklüğü	5	83,3
Halsizlik	2	33,3	Testislerde mikrolityazis	3	50
Nöbet geçirme	1	16,7	Hipofiz mikroadenomu	2	33,3
Sarılık	1	16,7	Hipotiroidi	1	16,7
**Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.*			İnsülin direnci ve dislipidemi	1	16,7
			Obezite	1	16,7
FM'de hiperpigmentasyon	3	50	Papiller tiroid Ca	1	16,7
Akraba evliliği olan	1	16,7			

GİS: Gastrointestinal sistem; FM: Fizik muayene; KMY: Kemik mineral yoğunluğu; Ca: Karsinom

Hastaların ortalama kortizol değeri 3,7 ± 3,9 μg/dL, ortalama ACTH değeri iste 1285 ± 260 pg/mL olarak bulundu. Uyarı testinde (n=3) zirve kortizol yanıtı ortalama 5,4 ± 3,9 μg/dL ölçülmüştür. Başvuru anında 5 hastada (%83,3) hiponatremi bulunmaktaydı. İki hastada (%33,3) hiperbilirubinemi ve transaminaz yüksekliği de mevcuttu (Tablo 15 ve 16).

Bir hastanın batın görüntülemesinde bilateral sürrenal bezler hipoplazik saptanmıştı, diğerlerinin (%83,3) sürrenalleri normal olarak görüntülenmişti. Ancak tüm hastaların genetik analizinde *NR0B1* geninde anlamlı mutasyon saptanmıştır. DAX-1 eksikliği hastalarının bazı klinik özellikleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 15: DAX-1 eksikliği hastalarının bazı laboratuvar bulguları

	Referans	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Kortizol (μg/dL)	4,82 - 19,5	6	3,7 ± 3,9	3,01	0,1 - 10,5
ACTH (pg/mL)	7,2 - 63,3	6	1285 ± 260	1250	953 - 1758
Aldosteron (pg/mL)	38 - 313	4	14,4 ± 8,1	13,3	7 - 24,3

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

DAX-1 eksikliği tanılı hastaların tümünde tuz kaybı da olduğu için HK yanında FK de tedaviye ilave edilmiştir. Ortalama HK dozu günlük 17,2 ± 3,4 mg/m^2, FK dozu da 133 ± 66 mcg idi.

Tablo 16: DAX-1 eksikliği hastalarının klinik özeti

Hasta	AH1*	AH2*	AH3	AH4*	AH5	AH6
***NR0B1* gen analizi**	p.W235* (c.704G>A)	p.W235* (c.704G>A)	L299R (c.896T>G)	p.W235* (c.704G>A)	c.1222C>T hemizigot	Leu386Pro ve Leu146Val
Semptom başlangıç yaşı (yıl)	5,50	3,75	0 ay	4,58	0,08	0,17
Tanı yaşı (yıl)	5,83	5,25	0 ay	4,58	4,67	0,17
Tanıda adrenal kriz	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet
Başvuru anında						
Hipoglisemi	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Hiponatremi	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hiperkalemi	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)
KCFT bozukluğu	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)
Sustanon başlangıç yaşı	17,67	11,08	17,42	13,42	14,67	15,67
KMY Z-Skor	-2,5	-2	-4,6	-2,3		-3,8
Eşlik eden diğer endokrinolojik sorunlar	Testiste mikrolityazis, obezite	Testiste mikrolityazis, hipofiz mikroadenomu	Primer hipotiroidi	Testiste mikrolityazis, insülin direnci, dislipidemi, hipofiz mikroadenomu	Papiller tiroid Ca	Yok

* Kardeşler
NR0B1: Nükleer reseptör ailesi 0, subgrup B, üye 1; KCFT: Karaciğer fonksiyon testi; KMY: Kemik mineral yoğunluğu; Ca: Karsinom

Hastaların hepsi ilk muayenede prepubertaldi. Puberte başlangıç yaşı değerlendirilebilen 4 hastanın ortalaması 11,25 ± 0,96 yıl (ortanca: 11,5; dağılım: 10 - 12 yıl) idi. Takipte tüm hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm gelişti ve testosteron yerine koyma tedavisi olarak

intramusküler Sustanon (testosteron propiyonat, testosteron fenilpropiyonat, testosteron izokaproat, testosteron dekanoat karışımı) başlandı. İki hastanın (%33,3) hipofiz MR'ında nonfonksiyone mikroadenom saptandı. Tiroid bezinde nodül sebebi ile takip edilen bir hastanın (AH5) biyopsi sonucunun papiller tiroid karsinomu ile uyumlu gelmesi üzerine bu hastaya 14,5 yaşında iken sağ lobektomi yapıldı ve tamamlayıcı total tiroidektomi açısından yakın takibi planlandı (Tablo 16).

Hastaların ortalama tanı boy SDS'si -0,4 ± 1,27; son muayene boy SDS'si -0,3 ± 1,85 idi. Ortalama hedef boy SDS'si -0,69 ± 0,4 bulundu ve son muayene boy SDS'lerine benzerdi (p=0,60). Ortalama tanı VKİ SDS -0,43 ± 0,9; ortalama son muayenedeki VKİ SDS ise 0,58 ± 1,4 bulundu (Tablo 17). Tanıda hastaların hepsi VKİ'sine göre normal tartılıydı, son muayenede ise 1 hasta (%16,6) obez olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 17: DAX-1 eksikliği hastalarının antropometrik özellikleri

	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Tanı boy SDS	6	-0,40 ± 1,3	-0,09	-2,23 - 0,86
Son muayene boy SDS	6	-0,30 ± 1,9	0	-3,36 - 1,77
Hedef boy SDS	6	-0,69 ± 0,4	-0,46	-1,45 - -0,45
Tanı VKİ SDS	6	-0,43 ± 0,9	-0,14	-1,85 - 0,67
Son muayene VKİ SDS	6	0,58 ± 1,4	0,83	-1,17 - 2,13

SDS: Z-Skoru; VKİ: Vücut kitle indeksi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

4.3. ACTH Duyarsızlığı

ACTH duyarsızlığı ile PAY gelişen 18 hasta incelendiğinde bu hastaların 9'u (%50) AGKE tip 1, biri (%5,5) AGKE tip 2 ve 8'i (%44,5) 3AS tanısı ile izleniyordu.

AGKE hastalarında kadın erkek oranı eşitti (K/E: 1/1). AGKE tip 1 hastalarının semptom başlangıcı ortalama olarak 0 yıldı (dağılım: 0 - 0,33 yıl). Tanı yaşı da ortalama 0,23 ± 0,31 yıl (ortanca: 0,08; dağılım: 0 - 0,92 yıl) idi. AGKE tip 2 tanılı hastanın (AG1) da semptom başlangıcı yenidoğan dönemindeydi ve belirgin nörolojik tutulumu mevcuttu. Bu hasta, 5 yaş civarında genetik tarama sonucunda *MRAP* mutasyonu saptanarak tanı almıştır.

Yedi hastada (%70) akraba evliliği mevcuttu. Kardeş olanlar hariç aile öyküsü olan başka bir hasta yoktu. AGKE dışında 3 hastaya (%30) epilepsi eşlik ediyordu. Altı hastanın (%60) bilinen başka bir hastalığı bulunmaktaydı.

Hastalar en sık hipoglisemi ve buna bağlı nöbet geçirme ile başvurmuştu. Bunu uzamış sarılık ve sık hastalanma şikayetleri izliyordu. Yedi hastada (%70) tanı anında adrenal kriz vardı. Fizik muayene bulguları incelendiğinde 5 hastada (%50) ciltte hiperpigmentasyon olduğu görüldü. AGKE hastalarının bazı klinik özellikleri Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: AGKE hastalarının bazı genel özellikleri (n=10)

	n	%		n	%
Başvuru şikayeti*			**Eşlik eden endokrinolojik sorunlar**		
Tanı anında adrenal kriz	7	70	Erken puberte	6	60
Hipoglisemi	9	90	GnRH analogu başlanan	3	30
Nöbet geçirme	7	70	Testislerde kalsifikasyon	2	20
Sarılık	5	50	Obezite	2	20
Sık hastalanma	3	30	Hipotiroidi	2	20
**Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.*			KMY düşüklüğü	1	10
			Tiroid nodülü	1	10
FM'de hiperpigmentasyon	6	60	K/E	1/1	
Nöropsikiyatrik ek bulgusu olan	4	40	Akraba evliliği olan	7	70

FM: Fizik muayene; GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon; KMY: Kemik mineral yoğunluğu; K: Kadın; E: Erkek

Hastaların ortalama kortizol değeri 0,69 ± 1,56 μg/dL, ortalama ACTH değeri iste 1172 ± 394 pg/mL bulundu. Uyarı testinde (n=4) zirve kortizol yanıtı ortalama 0,025 ± 0,05 μg/dL ölçülmüştür (Tablo 19). Başvuru anında 9 hastada (%90) hipoglisemi, 1 hastada ise (%10) hiponatremi bulunmaktaydı. Sarılık şikayeti olan hastalarda (%50) hiperbilirubinemi ve transaminaz yüksekliği de mevcuttu. Dokuz hastanın genetik analizinde *MC2R* geninde, bir hastanın da *MRAP* geninde anlamlı mutasyon saptanmıştır.

Tablo 19: AGKE hastalarının bazı laboratuvar bulguları

	Referans	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Kortizol (μg/dL)	4,82 - 19,5	10	0,69 ± 1,56	0,07	0 - 5
ACTH (pg/mL)	7,2 - 63,3	10	1172 ± 394	1250	469 - 2000
Aldosteron (pg/mL)	38 - 313	8	138,5 ± 120,4	73,2	46,3 - 374

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

Tablo 20: AGKE hastalarının klinik özeti

Hasta	AG1	AG2*	AG3	AG4**	AG5	AG6	AG7	AG8**	AG9	AG10*
Cinsiyet	K	E	E	K	E	K	E	K	K	E
Genetik analiz	*MRAP*'ta c.106+1delG homozigot	*MC2R*'de c.560delT, p.V187Afs*29 homozigot	*MC2R*'de c.560delT, p.V187Afs*29 homozigot	*MC2R'de büyük* delesyon	*MC2R*'de A233P mutasyonu	*MC2R*'de c.560delT, p.V187Afs*29 homozigot	*MC2R*'de c.560delT, p.V187Afs*29 homozigot	*MC2R'de büyük* delesyon	*MC2R*'de 560delT mutasyonu	*MC2R*'de c.560delT, p.V187Afs*29 homozigot
Semptom başlangıç yaşı	0	0	0,33	0	0	0	0	0	0	0
PAY tanı yaşı	4,92	0	0,33	0	0	0,5	0	0,08	0,25	0,92
Tanıda adrenal kriz	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır
Takipte kaç kere adrenal krize girdiği	8	3	1	3	1	3	6	2	3	0
Başvuru anında KCFT bozukluğu		Evet	Evet					Evet	Evet	Evet
Puberte başlangıç yaşı (^{E} erken, ^{e} erkence, ^{T} geç)	H/Y	**7^{E}**	H/Y	**8^{E}**	**9,5^{e}**	**8,5^{e}**	**9,5^{e}**	9,5	**13,5^{T}**	**8,5^{E}**
GnRH analogu kullanımı		Evet		Evet						Evet
Eşlik eden diğer endokrinolojik sorunlar		Testislerde kalsifikasyon	Obezite		Testislerde kalsifikasyon, obezite	Primer hipotiroidi, tiroid nodülü, obezite	KMY düşüklüğü			Sekonder hipotiroidi (hipofizite sekonder)
Eşlik eden başka hastalık	Epilepsi	Psödotümör serebri			Hidronefroz		Otizm		Vezikoüreteral reflü, epilepsi, DEHB	Epilepsi
Nöropsikiyatrik etkilenme	Evet						Evet		Evet	Evet
Kraniyal MR'da miyelinizasyon gecikmesi	Evet							Evet	Evet	
Erişkin boy - hedef boy farkı (cm)	H/Y	H/Y	H/Y	H/Y	H/Y	11	-9,5	3,5	H/Y	0,5

* Kardeşler, ** Kardeşler

MRAP: Melanokortin 2 reseptör aksesuar proteini; MC2R: Melanokortin 2 reseptörü; E: Erkek; K: Kadın; KCFT: Karaciğer fonksiyon testi; H/Y: Henüz yok; GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon; MR: manyetik rezonans; KMY: Kemik mineral yoğunluğu; DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

Hastalara verilen ortanca HK dozu günlük olarak 14,6 ± 4,5 mg/m^2 idi. Hastaların hiçbirinde MK replasman ihtiyacı oluşmamıştı.

Tüm hastalar ilk başvuru muayenelerinde prepubertal olarak görüldü. Puberte başlangıç yaşı kadınlarda (n=4) ortalama 9,87 ± 2,5 yıl, erkeklerde (n=4) ise ortalama 8,63 ± 1,18 yıl idi. Takipte AGKE hastalarının 3'üne (%30) erken puberte sebebi ile gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogu başlandı. Bir hasta (AG7) 25 yaşında kardiyak arrest sebebi ile kaybedildi. Üç hastanın (%30) kraniyal MR'ında miyelinizasyonda gecikme görülmüştür. Çalışmadaki AGKE hastalarının bazı klinik özellikleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

AGKE hastalarının ortalama tanı boy SDS'si -0,29 ± 1,47; ortalama son muayene boy SDS'si 0,54 ± 1,09 idi. Ortalama hedef boy SDS'si -0,94 ± 0,84 bulundu ve AGKE tanılı hastaların son muayene boylarının hedef boya göre daha uzun olduğu saptandı (p=0,008). Ortalama tanı VKİ SDS -0,04 ± 1,3; ortalama son muayene VKİ SDS ise 0,95 ± 1,17 bulundu (Tablo 21). Tanıda 1 hasta (%10) düşük tartılı, 1 hasta (%10) obez; son muayenede ise 3 hasta (%30) obez olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 21: AGKE hastalarının antropometrik özellikleri

	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Tanı boy SDS	10	-0,20 ± 1,47	-0,56	-2,26 - 1,66
Son muayene boy SDS	9	0,54 ± 1,09	0,36	-0,87 - 2,39
Hedef boy SDS	10	-0,94 ± 0,84	-1,01	-1,86 - 0,75
Tanı VKİ SDS	10	-0,04 ± 1,3	0,08	-2,39 - 2,33
Son muayene VKİ SDS	9	0,95 ± 1,17	0,82	-0,72 - 2,47

SDS: Z-Skoru; VKİ: Vücut kitle indeksi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

3AS hastalarının 2'si kadındı (K/E: 1/3). Semptom başlangıç yaşı ortalama 3,46 ± 2,8 yıl (ortanca: 2,58; dağılım: 0,5 - 8 yıl), tanı yaşı da ortalama 5,02 ± 2,04 yıl (ortanca: 4,46; dağılım: 2,42 - 8,83 yıl). Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 20 ± 21,4 aydı (ortanca: 11; dağılım: 0 - 63 ay).

Yedi hastada (%87,5) akraba evliliği mevcuttu. Kardeş olanlar hariç bir hastanın da (%12,5) tanı almadan kaybedilen kardeş öyküsü vardı. 3AS dışında 5 hastanın (%62,5) bilinen başka hastalığı bulunmaktaydı.

Hastaların 1'i (%12,5) aile taraması ile tanı almıştı. İki hasta (%25) akalazya ile başvurmuştu, 5 (%62,5) hastada ise önce PAY gelişmişti. Bu 5 hastanın 3'ünde (%60) ise başvuru anında adrenal kriz mevcuttu (Tablo 22).

Tarama dışında tanı alan hastaların (n=7) şikayetleri karşılaştırıldığında en sık GİS semptomları, halsizlik ve cilt renginde değişiklik ile başvurdukları görüldü. Fizik muayene bulguları incelendiğinde hastaların %75'inde (n=6) hiperpigmentasyon mevcuttu. Toplamda 5 hastanın (%62,5) mental gelişimi etkilenmişti. Hastaların hepsinde alakrimi saptanmıştı. Toplam 6 hastada (%75) akalazya gelişmiş ve 3'ü bu sebeple opere olmuştu. 3AS hastalarının bazı klinik özellikleri Tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22: 3AS hastalarının bazı genel özellikleri

	Şikayeti olan grupta			Tüm grupta	
Başvuru şikayeti*	**n**	**%** *(n=7)*		**n**	**%** *(n=8)*
Tanı anında adrenal kriz	3	42,9	FM'de hiperpigmentasyon	6	75
GİS semptomları	5	71,4	Alakrimi olanlar	8	100
Halsizlik	3	42,9	Mental gelişimi etkilenmiş	5	62,5
Cilt renginde değişiklik	3	42,9	Takipte akalazya gelişen	6	75
Sık Hastalanma	2	28,6	Akraba evliliği olan	7	87,5
Nöbet geçirme	2	28,6	K/E	1/3	

**Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.*

3AS başlangıç bulgusu	**n**	**%** *(n=8)*
Tarama	1	12,5
Akalazya	2	25
Adrenal yetmezlik	5	67,5

Eşlik eden endokrinolojik sorunlar		
Boy kısalığı / BHE	4 / 3	50 / 37,5
Gecikmiş puberte	2	25
Hipogonadotropik hipogonadizm	1	12,5
Osteoporoz	1	12,5

GİS: Gastrointestinal sistem; FM: Fizik muayene; K: Kadın; E: Erkek; BHE: Büyüme hormonu eksikliği

Hastaların ortalama kortizol değeri 2,53 ± 4,52 µg/dL, ortalama ACTH değeri ise 1250 ± 399 olarak bulundu. Uyarı testinde (n=7) zirve kortizol yanıtı ortalama 1,22 ± 1,93 µg/dL ölçülmüştür. Başvuru anında 4 hastada (%50) hipoglisemi bulunmaktaydı. Hastaların hepsine klinik olarak 3A sendromu tanısı konmuş, ancak sadece 5 hastada *AAAS* geninde mutasyon gösterilebilmiştir (Tablo 23 ve 24).

Tablo 23: 3AS hastalarının bazı laboratuvar bulguları

	Referans	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Kortizol (µg/dL)	4,82 - 19,5	8	2,53 ± 4,52	0,21	0 - 12,6
ACTH (pg/mL)	7,2 - 63,3	8	1250 ± 399	1250	506 - 2000
Aldosteron (pg/mL)	38 - 313	7	136,9 ± 113,2	174,6	14 - 276

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

Hastaların yarısında HK yanında FK da tedaviye ilave edilmiştir. HK dozu günlük ortalama 14,1 ± 4,8 mg/m^2, FK dozu da 237 ± 342 mcg idi (ortanca: 75; dağılım: 50 - 750 mcg).

Tablo 24: 3AS hastalarının klinik özeti

Hasta	**AS1***	**AS2***	**AS3**	**AS4**	**AS5**	**AS6****	**AS7**	**AS8****
Cinsiyet	K	K	E	E	E	E	E	E
***AAAS* gen analizi**	c.1066_1067del homozigot	c.1066_1067del homozigot	Q49X homozigot			c.967_968del p.Leu323Valfs* homozigot		c.967_968del p.Leu323Valfs* homozigot
Başvuru bulgusu	Aka.	Aka.	Adr.	Adr.	Adr.	Adr.	Adr.	Tar.
Semptom başlangıç yaşı	1,42	0,5	2,08	3,0	8,0	2,58	6,75	(-)
PAY tanı yaşı	2,42	5,75	4,83	4,08	8,83	3,5	6,75	4,0
Tanıda adrenal kriz	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır
Takipte kaç kere adrenal krize girdiği	4	2	?	1	?	4	2	0
FK ihtiyacı	Evet	Evet	Evet				Evet	
Puberte başlangıç yaşı (^{T} geç)	H/Y	11,5	**14,5^T**	H/Y	13	H/Y	**14 yaştan sonra^T**	H/Y
Boy kısalığı	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Eşlik eden diğer endokrinolojik sorunlar	Biyoinaktif BHE	Biyoinaktif BHE	Osteoporoz, hipogon. hipogon.				BHE	
Eşlik eden başka hastalık	Talasemi minör	Talasemi minör, epilepsi	Karaciğer yağlanması	DEHB		*MTHFR* mutasyonu		
Mental etkilenme		Evet	Evet	Evet		Evet	Evet	
Akalazya	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır

* Kardeşler, ** Kardeşler

AAAS: Akalazya-alakrimi-adrenal yetmezlik sendromu; E: Erkek, K: Kadın, H/Y: Henüz Yok, Aka.: Akalazya, Adr: Adrenal, Tar: Tarama, FK: Fludrokortizon; BHE: Büyüme hormonu eksikliği; hipogon. hipogon: Hipogonadotropik hipogonadizm; DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu; MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz

Tüm hastalar ilk başvuru muayenelerinde prepubertaldi. Puberte yaşı değerlendirilebilen hastalardan kadın olan 11,5 yaşında, erkek olanlar ise 13 ve 14,5 yaşlarında puberteye girmişti. İki hastanın (%25) puberte başlangıcı gecikmiş, bu hastaların birine (AS3) hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konarak testosteron yerine koyma tedavisi (Sustanon) başlanmıştı. Diğer hastanın (AS7) puberte gecikmesi ise büyüme hormonu eksikliğine bağlandı. Toplamda 3 hastada BHE (%37,5) saptandı. *MTHFR* geninde mutasyonu olan 6 numaralı hastanın takipte çoklu kereler sepsis, viral ensefalit gibi sebeplerle yatışı olmuş ve kandida özofajiti gelişmiştir. Bu hasta eşlik eden immün yetmezlik açısından tetkik edilmektedir. 3AS hastalarının bazı klinik özellikleri Tablo 24'te gösterilmiştir.

Hastaların ortalama tanı boy SDS'si -0,82 ± 1,28; ortalama son muayene boy SDS'si -1,84 ± 1,46 idi. Ortalama hedef boy SDS'si -0,92 ± 0,26 hesaplanmıştı. Son muayenedeki ortalama boy SDS'si, tanı ve hedef boy SDS'sinden düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,063). Ortalama tanı VKİ SDS -0,68 ± 1,45; son muayene VKİ SDS ise -1,13 ± 1,45 bulundu (Tablo 25). Tanı ve son muayenede 2 hasta (%25) düşük tartılı, diğerleri normal olarak değerlendirildi.

Tablo 25: 3AS hastalarının antropometrik özellikleri

	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Tanı boy SDS	8	-0,82 ± 1,28	-0,9	-2,59 - 0,65
Son muayene boy SDS	8	-1,84 ± 1,46	-1,74	-4,18 - 0,09
Hedef boy SDS	8	-0,92 ± 0,26	-0,9	-1,31 - -0,47
Tanı VKİ SDS	8	-0,68 ± 1,45	-0,12	-2,87 - 0,77
Son muayene VKİ SDS	8	-1,13 ± 1,45	-1,02	-3,58 ± 0,54

SDS: Z-Skoru; VKİ: Vücut kitle indeksi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

4.4. Otoimmün Yıkım

Otoimmün yıkım ile PAY gelişen hastaların 2'si (%66,7) OPS tip 1, biri de OPS tip 2'ydi. Tüm hastalar erkekti. Semptom başlangıç yaşı ortalama 10,89 ± 5,83 yıl (ortanca: 14; dağılım: 4,17 - 14,5 yıl), tanı yaşı ise ortalama 14,25 ± 3,17 yıldı (ortanca: 15,08; dağılım: 10,75 - 16,92 yıl). Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ise ortalama 40,3 ± 36,7 aydı (ortanca: 36; dağılım: 6 - 79 ay).

Hastaların hepsinde (%100) akraba evliliği mevcuttu. Bir hastada (%33,3) aile öyküsü vardı, bu hastanın ablası da OPS tip 1 tanılıydı. OPS tip 1 tanılı iki hastaya da alopesi areata

eşlik ediyordu. Hastalar en sık cilt renginde değişiklik ve halsizlik şikayeti ile başvurmuştu. İki hastada (%66,7) tanı anında adrenal kriz vardı. Tüm hastaların (%100) başvuru fizik muayenesinde hiperpigmentasyonu vardı. Sadece bir hasta (%33,3) başvurusunda prepubertaldi (O1) ve puberte başlangıç yaşı 12 yıldı. OPS hastalarının bazı klinik özellikleri Tablo 26'da özetlenmiştir.

OPS tip 1 tanılı hastalardan biri (O1) 4,17 yaşında hipoparatiroidi tanısı almış, izlemde mukokutanöz kandidiyazisi de gelişmişti. PAY tanısını 10,75 yaşında aldı. Takibinde BHE tanısı ile 12,08 yaşında büyüme hormonu tedavisi başlandı. OPS tip 1 tanılı diğer hastanın (O2) takibinde adrenal yetmezlik dışında başka bir endokrinolojik problemi oluşmadı.

OPS tip 2 tanısı alan hasta (O3) 14,5 yaştan beri otoimmün hipotiroidi sebebi ile takip edilirken 15,08 yaşta PAY gelişti; 21 hidroksilaz antikoru pozitif saptandı. Bu hastanın genetik analizinde *AIRE*'de mutasyon bulunamadı ve OPS tip 2 olarak değerlendirildi (Tablo 26).

Tablo 26: OPS hastalarının klinik özeti

Hasta	**O1**	**O2**	**O3**
***AIRE* gen analizi**	c.454-3 C>G homozigot	ekzon 9'da c.1020C>G (p.Cys340Trp) mutasyonu	Mutasyon yok
OPS tipi	Tip 1	Tip 1	Tip 2
Başvuru bulgusu	Hipoparatiroidi	PAY	Hipotiroidi
Semptom başlangıç yaşı	4,17	14,0	14,5
PAY tanı yaşı	10,75	16,92	15,08
Tanıda adrenal kriz	Hayır	Evet	Evet
Başvuru anında			
Hipoglisemi	(-)	(+)	(-)
Hiponatremi	(-)	(+)	(+)
Hiperpotasemi	(-)	(+)	(+)
FK ihtiyacı		Evet	
Eşlik eden diğer endokrinolojik sorunlar	Hipoparatiroidi, BHE, İnsülin direnci		Otoimmün tiroidit
Eşlik eden başka hastalık	Mukokutanöz kandidiyazis, Alopesi	Alopesi	MVP, Brugada sendromu, pangastrit
Erişkin boy - hedef boy farkı (cm)	H/Y	6,5	-5

AIRE: Otoimmün regülatuar protein; FK: Fludrokortizon; BHE: Büyüme hormonu eksikliği; MVP: Mitral valv prolapsusu, H/Y: Henüz Yok

Hastaların ortalama kortizol değeri 3,56 ± 5,69 ug/dL, ortalama ACTH değeri ise 1443 ± 57 pg/mL bulundu (Tablo 27). Sadece bir hastanın uyarı testi sonucuna ulaşıldı ve zirve kortizol yanıtı 0,56 µg/dL olarak ölçüldü.

Tablo 27: OPS hastalarının bazı laboratuvar bulguları

	Referans	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Kortizol (µg/dL)	4,82 - 19,5	3	3,56 ± 5,69	0,5	0,05 - 10,1
ACTH (pg/mL)	7,2 - 63,3	3	1443 ± 57	1443	1386 - 1500
Aldosteron (pg/mL)	38 - 313	1	3,7		

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

Hastalara verilen ortalama HK dozu günlük 14,1 ± 10,3 mg/m^2 (ortanca: 9; dağılım: 7,3 - 26 mg/m2) idi. Yalnızca bir hastanın (O2) tedavisine FK eklenmesi gerekmişti.

OPS hastalarının ortalama tanı boy SDS'si -0,39 ± 0,43; ortalama son muayene boy SDS'si -0,49 ± 0,84 idi. Ortalama hedef boy SDS'si -0,34 ± 0,84 olarak bulundu. Ortalama tanı VKİ SDS -1,06 ± 1,46; ortalama son muayene VKİ SDS ise -0,89 ± 1,43 bulundu (Tablo 28). Tanıda 1 hasta düşük tartılı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 28: OPS hastalarının antropometrik özellikleri

	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Tanı boy SDS	3	-0,39 ± 0,43	-0,48	-0,77 - 0,07
Son muayene boy SDS	3	-0,49 ± 0,84	-0,16	-1,44 - 0,13
Hedef boy SDS	3	-0,34 ± 0,84	-0,72	-0,92 - 0,62
Tanı VKİ SDS	3	-1,06 ± 1,46	-1,69	-2,09 - 0,61
Son muayene VKİ SDS	3	-0,86 ± 1,43	-1,69	-1,74 - 0,76

SDS: Z-Skoru; VKİ: Vücut kitle indeksi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

4.5. Mitokondriyal Bozukluklar

Mitokondriyal bozukluklar ile PAY gelişen hastalar incelendiğinde bu hastaların 3'ünün (%75) NNT eksikliği, birinin de Pearson sendromu tanısı ile izlendiği görüldü.

NNT eksikliği tanılı hastaların biri kadındı (K/E: 1/2). Semptom başlangıç yaşı ortalama 0,64 ± 0,25 yıl (ortanca: 0,58; dağılım: 0,42 - 0,92 yıl), tanı yaşı ise ortalama 0,89 ± 0,13 yıl

(ortanca: 0,92; dağılım: 0,75 - 1 yıl) idi. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ise ortalama 3 ± 2,6 aydı (ortanca: 2; dağılım: 1 - 6 ay).

Hastaların hepsinde (%100) akraba evliliği mevcuttu, ancak hiçbirinin ailesinde benzer tanılı bir birey yoktu. NNT eksikliği dışında bir hastaya (%33,3) varikosel eşlik ediyordu. Hastalar en sık cilt renginde değişiklik, GİS semptomları ve nöbet geçirme şikayeti ile başvurmuştu. Tüm hastalarda (%100) tanı anında adrenal kriz vardı. İki hastanın (%66,7) başvuru fizik muayenesinde hiperpigmentasyon mevcuttu.

Tüm hastalar başvuruda prepubertaldi. Puberte yaşı değerlendirilebilen hastalardan kadın olan 8 yaşında, erkek olanların ise ikisi de 10 yaşında puberteye girmişti. Puberte başlangıcı erken olan kadın hasta (N1) tedavisiz takip edilmiştir. Erkek hastaların birinde TART saptanmıştı. NNT eksikliği hastalarının bazı klinik özellikleri Tablo 29'da özetlenmiştir.

Tablo 29: NNT eksikliği hastalarının klinik özeti

Hasta	**N1**	**N2**	**N3**
Cinsiyet	K	E	E
***NNT* gen analizi**	Gly255Glu mutasyonu	D178G mutasyonu	Mutasyon pozitif
Semptom başlangıç yaşı	0,42	0,58	0,92
PAY tanı yaşı	0,92	0,75	1
Başvuru anında			
Hipoglisemi	(+)	(+)	(-)
Hiponatremi	(+)	(-)	(+)
Hiperpotasemi	(-)	(-)	(+)
FK ihtiyacı	Evet		Evet
Puberte başlangıç yaşı (^{E} erken)	**8^{E}**	10	10
Eşlik eden diğer endokrinolojik sorunlar	PKOS, Parsiyel empty sella	Primer hipotiroidi	TART
Eşlik eden başka hastalık		Varikosel	
Erişkin boy - hedef boy farkı (cm)	-5	1	-4

K: Kadın; E: Erkek
FK: Fludrokortizon; PKOS: Polikistik over sendromu, TART: Testiküler adrenal rest tümör

Hastaların ortalama kortizol değeri 0,56 ± 0,73 µg/dL, ortalama ACTH değeri iste 836 ± 359 pg/mL bulundu. Uyarı testinde (n=2) zirve kortizol yanıtı değerileri 0 ve 1,6 µg/dL ölçülmüştür. Hastaların hepsinin genetik analizinde *NNT* geninde anlamlı mutasyon saptandı;

hastalardan birinin (N3) mutasyon analizi yurtdışında çalışma dahilinde yapılmış ve *NNT* mutasyonu olduğu bildirilmiştir (Tablo 29 ve 30).

Tablo 30: NNT eksikliği hastalarının bazı laboratuvar bulguları

	Referans	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Kortizol (µg/dL)	4,82 - 19,5	3	0,56 ± 0,73	0,19	0,1 - 1,4
ACTH (pg/mL)	7,2 - 63,3	3	856 ± 359	642	616 - 1250
Aldosteron (pg/mL)	38 - 313	3	30,3 ± 22,7	20	14,6 - 56,4

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

Hastalara verilen ortalama HK dozu günlük 14,2 ± 2,47 mg/m^2 idi. İki hastanın (%66,7) tedavisine FK eklenmesi gerekmişti.

NNT eksikliği hastalarının ortalama tanı boy SDS'si -1,07 ± 1,25; ortalama son muayene boy SDS'si ise -1,61 ± 0,29 idi. Ortalama hedef boy SDS'si -1,24 ± 0,3 olarak bulundu. Tüm hastalar erişkin boya ulaşmış ve hepsi hedef boyu ile uyumluydu. Ortalama tanı VKİ SDS -0,17 ± 1,37; ortalama son muayene VKİ SDS ise -0,1 ± 0,99 bulundu (Tablo 31). Tüm hastalar tanıda ve son muayenede normal tartılıydı.

Tablo 31: NNT eksikliği hastalarının antropometrik özellikleri

	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Tanı boy SDS	3	-1,07 ± 1,25	-1,75	-1,83 - 0,37
Son muayene boy SDS	3	-1,61 ± 0,29	-1,7	-1,84 - -1,29
Hedef boy SDS	3	-1,24 ± 0,3	-1,22	-1,55 - -0,95
Tanı VKİ SDS	3	-0,17 ± 1,37	0,42	-1,75 - 0,81
Son muayene VKİ SDS	3	-0,1 ± 0,99	-0,27	-0,99 - 0,97

SDS: Z-Skoru; VKİ: Vücut kitle indeksi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

Pearson Sendromu tanısı ile izlenen erkek hastanın 4 aylıkken halsizlik, beslenememe, kan şekeri düşüklüğü ve nöbet geçirme şikayetleri başlamıştı. Aynı zamanda laktik asidoz, pansitopeni ve eşlik eden ekzokrin pankreas yetmezliği de mevcuttu. Fizik muayenesinde belirgin bir özellik saptanmayan hasta PAY tanısını 2,25 yaşta; hipoglisemi anında bakılan kortizol 9,7 µg/dL ve ACTH 1102 pg/mL görülmesi ile aldı. HK tedavisi başlandı, FK replasman ihtiyacı gelişmedi.

Takibinde sağ hemiparezi gelişti, kraniyal görüntülemesi metabolik inme ile uyumlu görüldü. Doğum tartı SDS'si -0,38 (AGA) olan hastanın son muayene boy SDS'si -2,92; VKİ SDS'si ise 0,62 olarak bulundu.

4.6. Diğer

KAH dışı PAY tanısı ile izlenen hastaların biri aldığı kemoradyoterapi sonrası gelişen adrenal yıkım sonucu adrenal yetmezlik tanısı almıştı. İntraabdominal evre 4 rabdomiyosarkom tanısı ile izlenen hastanın 11,42 yaşta ağır hiponatremiye bağlı nöbet geçirmesi üzerine bakılan kortizol 1,8 µg/dL, ACTH ise 154 pg/mL, aldosteron ise 2,7 pg/mL olarak saptandı. Fizik muayenesinde ciltte hiperpigmentasyonu olan hastanın uyarı testinde ise zirve kortizol değerinin 4,45 µg/dL ölçülmesi üzerine hastaya PAY tanısı konuldu ve günlük 16 mg/m^2 dozda HK ile 50 mcg dozda FK tedavileri başlandı. Tetkiklerinde PAY etiyolojisine yönelik özellik saptanmadı, adrenal yetmezliğinin aldığı kemoradyoterapiye bağlı gelişen adrenal yıkım sonucu oluştuğu düşünüldü. On iki yaşında rabdomiyosarkomu nüks eden hasta, takibinde kaybedildi.

4.7. Nedeni Bilinmeyen PAY Tanılı Hastalar

Çalışmadaki 64 hastanın 8'inin (%12,4) laboratuvar tetkikleri ve genetik analizler sonucunda PAY etiyolojisi aydınlatılamamıştı.

PAY nedeni belirlenemeyen 8 hastanın 3'ü (%37,5) kadındı (K/E: 1/1,7). Semptom başlangıç yaşı ortalama 2,48 ± 3,16 yıl (ortanca: 1,25; dağılım: 0,08 - 8,75 yıl); tanı yaşı ise ortalama 2,92 ± 3 yıldı (ortanca: 1,92; dağılım: 0,08 - 9 yıl). Semptom başlangıcından PAY tanısına kadar geçen süre ise ortalama 11 ± 1 aydı (ortanca: 11; dağılım: 10 - 12 ay).

Hastaların yarısında (%50) akraba evliliği mevcuttu. Bir hastanın kardeşinde de benzer öykü vardı (%12,5). Bir hastada epilepsi ve ağır nöromotor retardasyon (%12,5), bir hastada da dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (%12,5) eşlik ediyordu. Hastalar en sık GİS semptomları ile (%50) başvurmuştu. Bunu nöbet geçirme (%25), sık hastalanma (%12,5) ve halsizlik (%12,5) izliyordu. Hastaların yarısında (%50) tanı anında adrenal kriz vardı. Altı hastanın (%75) başvuru fizik muayenesinde hiperpigmentasyon mevcuttu.

Hastaların ortalama kortizol değeri 2,01 ± 3,12 µg/dL, ortalama ACTH değeri ise 1303 ± 1162 olarak bulundu. Uyarı testinde (n=7) zirve kortizol yanıtı ortalama 4 ± 5,07 µg/dL (ortanca: 1,2; dağılım: 0 - 11,5) ölçülmüştür (Tablo 32). Başvuru anında 4 hastada (%50) hipoglisemi, 4 hastada (%50) hiponatremi, 2 hastada (%25) ise hiperpotasemi bulunmaktaydı. Bir hastaya (%12,5) transaminaz yüksekliği, 2 hastaya (%25) ise metabolik asidoz eşlik etmekteydi.

Tablo 32: Etiyolojisi aydınlatılamayan hastaların bazı laboratuvar bulguları

	Referans	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Kortizol (µg/dL)	4,82 - 19,5	8	2,01 ± 3,12	0,85	0 - 9,05
ACTH (pg/mL)	7,2 - 63,3	8	1303 ± 1162	1200	250 - 3720
Aldosteron (pg/mL)	38 - 313	7	43,3 ± 54	22,5	6,04 - 158

ACTH: Adrenokortikotrofik hormon; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

Hastalara verilen ortalama HK dozu günlük 11,7 ± 3,9 mg/m^2 (ortanca: 10; dağılım: 8 - 20 mg/m2) idi. Yalnızca bir hastanın tedavisine FK eklenmesi gerekmişti.

Tüm hastalar ilk başvuru muayenelerinde prepubertaldi. Puberte yaşı değerlendirilebilen hastalardan kadın olan 10 yaşında, erkek olanlar ise 11 ve 12 yaşlarında puberteye girmişti. Puberte başlangıç yaşı 12 olan erkek hastada TART ve sekonder hipotiroidi saptanmış, aynı zamanda da ekzokrin pankreas yetmezliği bulunmuştu. Ancak etiyolojiye yönelik genetik analizler dahil hiçbir tetkikinde özellik saptanmamıştır.

PAY sebebi bilinmeyen hastaların ortalama tanı boy SDS'si -0,63 ± 0,99; ortalama son muayene boy SDS'si -0,3 ± 1,2 idi. Ortalama hedef boy SDS'si -0,3 ± 1,28 olarak bulundu. Ortalama tanı VKİ SDS -1,06 ± 1,46; ortalama son muayene VKİ SDS ise 0,38 ± 0,98 bulundu (Tablo 33). Tanıda tüm hastalar VKİ'ye göre normal tartılıyken, son muayenede 1 hasta (%12,5) obez olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 33: Etiyolojisi aydınlatılamayan hastaların antropometrik özellikleri

	n	Ort. ± SS	Ortanca	Min.-Mak.
Tanı boy SDS	8	-0,63 ± 0,99	-0,86	-1,66 - 1,17
Son muayene boy SDS	8	-0,3 ± 1,2	-0,48	-1,72 - 1,29
Hedef boy SDS	8	-0,3 ± 1,28	-0,6	-2,15 - 0,66
Tanı VKİ SDS	8	-1,06 ± 1,46	-0,34	-1,76 - 1,49
Son muayene VKİ SDS	8	0,38 ± 0,98	0,24	-0,93 - 2,41

SDS: Z-Skoru; VKİ: Vücut kitle indeksi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Min: Minimum; Mak: Maksimum

5. TARTIŞMA

PAY, adrenal korteksin disfonksiyonu veya doğrudan yıkımı ile gelişir; glukokortikoid, MK ve androjen sentezi etkilenebilir. Mortalite ve morbiditesi yüksektir; erken dönemde hormon replasman tedavisinin başlanması hayat kurtarıcıdır. Çocuklarda PAY'ın en sık sebebi KAH'tır ve onun da en sık görülen formu 21-OHE'dir. KAH dışı etiyolojiler çocuklardaki PAY sebeplerinin %25-30'unu oluşturmaktadır, ancak KAH dışındaki bu grupların uzun dönem klinik ve laboratuvar olarak izlem sonuçları yeterli olarak incelenmemiş ve tanımlanmamıştır (77, 78). Klinik semptomların erken tespiti, spesifik teşhisin konulması ve tedavinin erkenden başlanması ölüm oranlarını düşürmede önemlidir. Aynı zamanda etiyolojiyi belirlemek; olası komorbiditeleri tahmin etmek ve çocuğun ailesine prognoz ile ilgili danışmanlık vermede de yardımcı olur (70, 79, 80). Biz çalışmamızda KAH dışı PAY hastalarımızın etiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile takip bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

PAY'ın insidansı erişkinlerde yıllık milyonda 4,7-6,2 iken; prevalansı milyonda 93-140'tır. Çocuklardaki çok daha nadir olduğu düşünülmektedir ve sıklığı net olarak bilinmemektedir (79, 81). Hastalık insidansının düşük olması nedeniyle ayrıntılı bir prospektif çalışma yapılabilmesi için çok uzun yıllar beklenilmesi ya da retrospektif bir çalışma yapılacaksa da seçilecek yılların geniş aralıkta olması gerekmektedir. Literatürde tek merkezlerden çeşitli yıllar arasında tanı konulup takip edilen KAH dışı PAY vaka serileri ve ulusal kohort çalışmaları bildirilmiştir. Perry ve ark. (77) 1981-2001 yılları arasında Montreal'deki 103 PAY hastasının 29'unu (%28,2); Capalbo ve ark. (78) son 20 yılda tüm İtalya'da 8 merkezdeki 803 hastanın 111'ini (%13,2); Wijaya ve ark. (79) 1989-2016 yılları arasında Guanco'daki 434 hastanın 72'sini (%16,6); Hsieh ve White (82) ise 1999-2010 yılları arasında Texas'tan 77 hastanın 42'sini (%54,3) KAH dışı PAY olarak bildirmiştir. Amano ve ark. (80) 2000-2015 yılları arasında Japonya'da etiyolojisi belirlenememiş 63 PAY hastasını; Buonocore ve ark. (83) ise 1993-2018 yılları arasında Birleşik Krallık'ta toplanan verilerle yapılan kohort çalışmasında etiyolojisi belirlenememiş 155 hastayı değerlendirmiştir. Türkiye'deki çalışmalara bakıldığında ise Güran ve ark. (84), ülke çapında KAH, ALD, otoimmün sebepler ve 3AS gibi bariz sendromlar hariç etiyolojisi bilinmeyen PAY hastalarının klinik ve genetik özelliklerini bildiren bir kohort yayınlamıştır. Çamtosun ve ark. (85), 1998-2019 yılları arasında Malatya'daki 73 hastadan 22 (%30,1) KAH dışı PAY hastasını değerlendirmiştir. Çalışmamızda da 1994-2022 yılları arasında merkezimizde tanı alıp takip edilen 64 KAH dışı PAY hastası incelenmiştir.

Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda otoimmün yıkım, KAH dışı PAY'ın en sık nedenini oluştururken (77, 78, 82); Türkiye, Çin ve Japonya gibi doğu ülkelerinde otoimmün dışı

metabolik ve genetik sebepler daha sık görülmekteydi. Wijaya ve ark. (79), Çin'de otoimmün hastalıklar için biyokimyasal belirteçlerin çok kısıtlı olduğunu; Amano ve ark. (80) da Japonya'da 21 hidroksilaz antikorunun çalışılmadığını, bu nedenle otoimmün sebeplerin tanımlanamadığını belirtmiştir. Çalışmamızdaki tüm hastaların sadece 3'ünde (%4,6) otoimmün yıkıma bağlı PAY gelişmişti ve bu, ülkemizde 2021'de yayınlanan 21 yıllık tek merkezli çalışmanın sonucuna benzerdi (85). Ek-4'te bu çalışmaların etiyolojilerinin olduğu ayrıntılı bir tablo verilmiştir. Bizim çalışmamızda en sık KAH dışı PAY sebebi %35,9 ile ALD'ydi. PAY etiyolojisinin ırksal özelliklerden etkilenip etkilenmediğini göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Capalbo ve ark. (78) hastalarının %8'inde akraba evliliği olduğunu; Amano ve ark. (80) ise hiçbir hastasında akraba evliliği olmadığını, ancak aile öyküsü oranının %15,9 olduğunu belirtmiştir. Ülkemizden Güran ve ark. (84) hastalarının %70'inde; Çamtosun ve ark. (85) ise bilgilerine ulaşılabilen 18 hastadan 14'ünde (%77,8) akraba evliliği olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda akraba evliliği oranı %51,6'dır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 verilerine göre tüm toplumda akrabasıyla evli olanların oranı %24'tür ve Türkiye geneline göre değerlendirildiğinde hastalarımızdaki akraba evliliği oranı oldukça yüksekti (86). Genetik geçişli bu hastalıklarda akraba evliliğinin topluma göre daha sık görülmesi beklenen bir bulgudur. Etiyolojiler arasındaki farklılığa bakıldığında ise Güran ve ark.nın (84) çalışmasında otozomal genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişen hastalıklardaki akraba evliliği oranı (63 hastanın 51'inde, %81), X'e bağlı genlerle kalıtılan hastalıklardakinden (14 hastanın 3'ünde, %21) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde X'e bağlı kalıtılan ALD ve DAX-1 eksikliği hastalarında akraba evliliği oranı %27,6 iken, otozomal geçişli KAH dışı PAY hastalarında bu oran %83,3 olarak görülmüştür ($p<0,001$).

Literatürde KAH dışı PAY hastalarının semptom başlangıç ve tanı yaşları geniş bir aralıkta gösterilmektedir. Capalbo ve ark. (78) hastalarının semptom başlangıç yaşını ortalama 6,5 ± 5,1 yıl (dağılım: 0,1 - 17,8 yıl), PAY tanı yaşını ise ortalama 6,9 ± 5,2 yıl (dağılım: 0,1 - 17,8 yıl) olarak vermiştir. Hsieh ve White (82), çalışmalarındaki semptom başlangıç yaşını ortanca 12,3 yıl (dağılım: 7,9 - 14,7 yıl) olarak belirtmiştir; ancak bu çalışmada otoimmün ve edinsel PAY sebepleri, diğerlerine göre çok daha sık bulunmuştu. Amano ve ark.nın (80) çalışmasında ise tanı yaşı ortanca 0 yıl (dağılım: 0 - 2 yıl) idi; ancak bu çalışmada, klinik ve biyokimyasal olarak tanı konamayan genetik etiyolojili PAY hastaları değerlendirilmişti. Çamtosun ve ark.nın (85) hastalarının tanı yaşı ise ortanca 3,52 yıl (dağılım: 0,03 - 15,17 yıl) idi. Çalışmamızdaki hastaların semptom başlangıç yaşı ortalama 3,89 ± 4,15 yıl iken, tanı yaşı ortalama 5

± 4,38 yıldı. Literatürdeki bu çeşitliliğin etiyolojik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, İtalya'da yapılan kohortta en sık başvuru şikayetinin %67 ile halsizlik olduğu, onu cilt renginde değişiklik, GİS semptomları ve nörolojik bulguların izlediği; hastaların %10,7'sinde tanı anında adrenal kriz olduğu saptandı (78). Wijaya ve ark.nın (79) Çin'de yaptığı çalışmada ise cilt renginde değişiklik %85,7 ile en sık başvuru şikayetiydi. İkinci en sık sebep ise nörolojik semptomlardı, adrenal kriz hastaların %22,4'ünde mevcuttu. Hsieh ve White'ın (82) 2011'de yaptığı çalışmada ise hastalar en sık kilo kaybı, kusma gibi GİS semptomları ile başvurmuştu; hiperpigmentasyon ise hastalarının %67'sinde görülmüştü. Çamtosun ve ark.nın (85) çalışmasında da en sık semptom %81,8 ile cilt renginde değişiklik idi; onu hipoglisemi semptomları ve halsizlik izliyordu. Çalışmalar arasında başvuru sırasındaki şikayetlerin sıklığındaki farklılıklar, dahil edilen popülasyonun farklı özellikleri ve her çalışmada spesifik etiyolojinin baskınlığı ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda ise en sık başvuru sebebi GİS semptomları, nöbet geçirme ve hipoglisemi semptomlarıydı. Tanı anındaki fizik muayenede ise hastaların %60,9'unda hiperpigmentasyon saptanmıştı. Hastaların neredeyse yarısında tanı anında adrenal kriz vardı.

Literatürde, KAH dışı PAY hastalarının başvuru anındaki biyokimyasal tetkiklerinde de çalışmalardaki en sık olan etiyolojiye göre farklılık mevcuttur. Capalbo ve ark. (78) hiponatremi oranını %55 olarak belirtmişken, Çamtosun ve ark.nın (85) çalışmasında hiponatremi oranı %36,4 ile çalışmamıza benzerdir. Hiperkalemi ise İtalya'daki çalışmada %32,7; Türkiye'deki çalışmada ise %22,7 olarak bulunmuştur (78, 85). Çalışmamızdaki hiperkalemi oranı %12,5 olup literatüre göre daha düşüktür; hipoglisemi oranı ise %34,4'tür ve literatür ile uyumludur.

PAY tanılı çocuklarda takipte adrenal kriz gelişme riski ile ilgili çok az çalışma vardır ve bunların çoğu KAH tanılı hastalarda yapılmıştır. Eyal ve ark. (87), 120 PAY tanılı çocukla yaptığı çalışmada, takip boyunca adrenal kriz gelişmesi açısından en önemli risk faktörlerini; erken yaşta PAY tanısı alması, tuz kaybettiren etiyolojiye sahip olması, MK kullanımı gerekmesi ve otoimmün etiyolojiye sahip olması olarak tanımlamıştır. Aynı şekilde Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasında da otoimmün etiyolojiye sahip hastaların takibinde adrenal krizin tekrarlama riski daha yüksek bulunmuştur; ancak HK dozu ile bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak PAY tanı yaşı küçüldükçe tanıda ve takipte adrenal kriz görülme olasılığının yükseldiği görüldü (sırasıyla; p=0,002, p=0,003). Literatüre benzer şekilde HK dozunun takipte adrenal kriz gelişme olasılığını etkilemediğini gördük (p=0,362); ancak diğer çalışmalardan farklı olarak MK ihtiyacının KAH dışı PAY hastalarında tanı veya

takipte adrenal kriz riskini arttırmadığını saptadık (sırasıyla; p=0,080, p=0,738). Çalışmamızda tanı ve takipte adrenal kriz görülme riskinin PAY etiyoloji ile değişip değişmediği de incelemiştir. Daha önceden yapılmış çalışmalarda, otoimmün etiyolojinin, takipte adrenal kriz gelişimi açısından daha büyük riske sahip olduğu saptanmıştı (78, 87); ancak çalışmamızda DAX-1 eksikliği, AGKE ve NNT eksikliği olan hastalarda tanı anında adrenal kriz saptanma riski diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur (p=0,002). Yine AGKE hastalarında takipte adrenal kriz gelişme riskinin ALD hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgularla çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır. Ancak çalışmamızın geriye dönük olması ve bazı hastalarımızın başka merkezlerde adrenal kriz tanısı alması nedeniyle adrenal kriz insidansını daha iyi tahmin edebilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de çalışmamızda saptadığımız bulgular, PAY tanılı çocuklarda tüm önlemlere rağmen takipte adrenal kriz geliştiğini göstermektedir ve adrenal kriz gelişimini engelleyecek yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

5.1. Lipid Metabolizma Bozuklukları

Çalışmamızdaki hastalarda en sık KAH dışı PAY sebebi lipid metabolizma bozuklukları olarak bulunmuştur. *ABCD1* genindeki mutasyonun neden olduğu, X'e bağlı nadir bir peroksizomal hastalık olan ALD, hastalarımızın %35,9'unda bulunmaktaydı. Beyin ak madde, omurilik ve adrenal kortekste toksik VLCFA birikimi sonucu; izole adrenal yetmezlikten hızlı ilerleyen, ölümcül seyirlik nörolojik tutuluma varan geniş bir klinik spektrumda olabilmektedir (88). Çalışmalarda ALD hastalarının %38'inde başlangıç bulgusu PAY ve hastalarda yaşam boyunca adrenal yetmezlik gelişme olasılığı %80 olarak bildirilmiştir (41, 42). Perry ve ark. (77) KAH dışı PAY hastalarının 4'ünde (%13,8) ALD saptamıştır ve ortalama başvuru yaşını 10,5 yıl bulmuştur. Üç hastanın ilk bulgusu PAY'dı ve 2 hastada nörolojik tutulum görülmüştü. Wijaya ve ark.nın (79) çalışmasında ise, KAH dışı PAY hastalarının 22'si (%30,5) ALD tanılıydı ve ortalama tanı yaşı 9,5 yıldı; 8 hasta (%36,4) nörolojik başlangıçlıydı; 17 hastanın (%77,3) takibinde nörolojik tutulum görülmüştü. Çamtosun ve ark. (85), çalışmalarındaki KAH dışı PAY hastalarının 8'inin (%36,4) ALD olduğunu belirtmiş, ortalama tanı yaşlarını 7,17 yıl (dağılım: 2,89 - 15,17 yıl) olarak bulmuştur. Hastalarının yarısı nörolojik başlangıçlıydı; 6 hastanın (%75) takibinde nörolojik bulgu gelişmişti. Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasında ise 111 hastanın 25'i (%22,5) ALD tanılıydı ve semptom başlangıç yaşı ortalama 9,3 ± 2,9 yıldı. Hastaların 10'u (%40) nörolojik semptomlarla başvurmuştu. Çalışmamızdaki hastaların %35,9'u ALD idi ve bu oran literatür ile benzerdi. Hastalarımızın 8'i (%34,8) nörolojik başlangıçlıydı. Beş hastada

(%21,7) ilk bulgu PAY idi, 4 hastada (%17,4) ise izole adrenal yetmezlik vardı. Hastaların %69,6'sında nörolojik tutulum mevcuttu. Bulgularımız, literatürdeki çalışmalarla uyumluydu.

Capalbo ve ark. (78) ile Wijaya ve ark. (79), ALD hastalarının en sık başvuru yakınmasını hiperpigmentasyon olarak belirtmiş; Çamtosun ve ark. (85) ise hastalarının %87,5'inde hiperpigmentasyon saptamıştır. Çalışmamızdaki hastaların %52,2'sinin muayenesinde hiperpigmentasyon görülmüştür. Bu oranın literatürden daha düşük olması, aile taraması ile tanı alan hasta sayımızın yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

ALD'ye bağlı PAY olan hastalarda MK işlevi sıklıkla bozulmadan kalır ve hastaların az bir kısmında replasman ihtiyacı oluşur (39, 42). Bu sebeple PAY tanısı konduktan sonra rutin olarak MK replasmanı yapılması önerilmez (88). Capalbo ve ark. (78) ile Wijaya ve ark.nın (79) hastalarının hiçbirisinde MK ihtiyacı oluşmamış; Çamtosun ve ark. (85) 8 hastasının 3'üne (%37,5); Perry ve ark. (77) ise 4 hastasının 1'ine (%25) MK tedavisi başlamıştır. Çalışmamızdaki ALD hastalarının 4'ünde (%17,4) MK ihtiyacı gelişmiştir.

Allojenik KİT'in, hastalığın erken evrelerinde yapıldığında serebral ALD için etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Ancak gelişmiş nörolojik tutulumu geri döndüremez ve PAY progresyonunu engellemez (89). Önemli beyaz cevher değişiklikleri olan semptomatik hastalar için KİT, olumsuz sonuçlara yol açabilir. Raymond ve ark.nın (90) yaptığı kohort çalışmasında, ileri nörolojik tutulumu olan hastalarda KİT'in, hastalığın ilerlemesini durdurmada başarısız olduğu gösterilmiştir. Mahmood ve ark.nın (91) KİT yapılmamış 283 nörolojik tutulumlu ALD hastasını incelediği tek merkezli retrospektif çalışmasında, toplam mortalite oranı %54 olarak bulunmuştur. Geriye dönük olarak tanı anında KİT yapılmaya uygun olduğu saptanan 30 hasta; KİT yapılmış 19 hasta ile karşılaştırılmış ve KİT yapılmayan grupta 5 yıllık sağkalım oranının, KİT yapılan gruba göre çok daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla %54; %94,7) (91). Çalışmamızdaki 9 hastaya KİT yapıldı ve bu hastaların 3'ü (%33,3) kaybedildi. Bu 3 hastanın 2'sinin KİT öncesi nörolojik bulguları ilerlemişti. KİT yapılmayan ALD hastalarımızdaki mortalite ise %35,7 idi. Literatürden farklı olarak çalışmamızda KİT olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu fark, nörolojik bulgusu ilerlemiş 2 hastanın KİT sonrası erken dönemde kaybedilmesine ve çalışmamızdaki hasta sayısının yetersiz olmasına bağlanmıştır. İzole adrenal yetmezliği olan 4 hastamızın hiçbiri kaybedilmemişken, nörolojik bulgular ile başvuran hastalarımızda mortalitenin %62,5 olduğu görülmüştür. Bu da ALD hastalarında nörolojik tutulumun kötü prognozla ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Hastalar asemptomatik dönemde tanı alıp, adrenal yetmezlik ve nörolojik semptomlar başlamadan tedavi edilebilirse hastalığın progresyonu engellenebilir. Amerika'daki bazı eyaletlerde 2013'ten beri ALD, yenidoğan taramasında pilot çalışma olarak yapılmaktadır (89).

Her ne kadar ALD insidansının tüm toplumdaki erkeklerde 21.000 doğumda bir olduğu bildirilmişse de yenidoğan taramasının başlatılmasından sonra elde edilen bilgiler ışığında ALD insidansı erkeklerde yaklaşık 4000 doğumda bir saptanmıştır ve bu oran oldukça yüksektir (3). Çalışmamızdaki 10 hasta (%43,4), aile taraması ile tanı almıştı. Bu hastaların 7'si KİT olmuştu ve bu hastaların 2'si kaybedilmişti. Taramayla gelen hastaların sadece 1'inin takibinde ağır nörolojik bulgu gelişmişti, bu grupta mortalite oranı %20 idi (Tablo 11). Bulgularımız, ALD'nin erken tanı ve tedavisinin hastalığın prognozunda çok önemli olduğunu desteklemektedir. Bu sebeple, ALD tanılı bir hastanın tüm aile bireyleri taranmalı; PAY tanısı almış tüm erkek hastalar da ALD açısından değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda 1 kadın hasta Wolman Sendromu tanısı ile izlenmekteydi. KAH dışı PAY vaka serilerinde Wolman Sendromu nadir olarak görülmüştür. Perry ve ark.nın (77) çalışmasında 2 erkek ve 1 kadın hasta Wolman Sendromu tanısı ile izlenmekteydi. Bu hastaların ikisi kardeşti, hepsinde hepatosplenomegali ve bilateral adrenal bezlerde kalsifikasyon görülmüştü. Hastaların 3'ü de ortalama 67 günlükken (dağılım: 60 - 72 gün) kaybedilmişti (77). Çalışmamızdaki hasta, enzim tedavisi kullanabilmişti; ancak 2,58 yaşta sepsis sonrası kaybedildi.

5.2. Adrenal Hipoplazi

X'e bağlı doğumsal adrenal hipoplazi, X kromozomunda yer alan *NR0B1* geninin mutasyonlarından kaynaklanan DAX-1 proteininin eksikliği sonucu oluşur. PAY, hipogonadotropik hipogonadizm ve infertilite, klasik bulgularındandır. Belirgin genotip - fenotip ilişkisi yoktur ve aynı mutasyona sahip bireylerde bile klinik heterojenite gösterir (3, 92). Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasındaki hastaların 16'sı (%14,4) DAX-1 eksikliği tanılıydı ve bu hastaların ortalama tanı yaşı 1,6 ± 3,5 yıldı. Wijaya ve ark.nın (79) 2019'da yaptığı çalışmadaki KAH dışı PAY tanılı hastaların 20'si (%27,8) DAX-1 eksikliği tanılıydı. Bu hastaların ortalama tanı yaşı 1,96 yıl (dağılım: 0,02 - 6,66 yıl) idi. Hastaların 5'inde (%25) başvuru anında adrenal kriz vardı. Buonocore ve ark.nın (83) KAH dışı PAY hastalarının 12'si (%7,7); Hsieh ve White'ın (82) hastalarının 2'si (%4,2); Çamtosun ve ark.nın (85) hastalarının ise 1'i (%4,5) DAX-1 eksikliği tanılıydı. Çalışmamızdaki hastaların da 6'sı (%9,3) DAX-1 eksikliği tanısı ile izleniyordu ve bu hastaların %83,3'ü adrenal kriz ile başvurmuştu. Literatürdeki KAH dışı PAY hastalarında bu tanının sıklığının bu kadar çeşitli olması, ırksal özelliklerin etiyolojiyi etkilemesinden kaynaklı olduğu düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda, KAH dışı PAY olup primer etiyolojinin belirlenemediği erkek olguların çoğunda DAX-1 eksikliği saptanmıştır (52). Amano ve ark.nın (80) Japonya'da PAY sebebi bulunamamış hastalarda yaptığı genetik analiz sonucunda 35 erkek hastanın 18'inde

(%51,4); Güran ve ark.nın (84) çalışmasında ise 39 erkek hastanın 19'unda (%48,7) *NR0B1* geninde mutasyon görülmüştür. DAX-1 eksikliği hastalarında semptomlar genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde başlar (53). Amano ve ark.nın (80) çalışmasındaki hastaların 14'ü (%70); Güran ve ark.nın (84) hastalarının 5'i (%41,7) 1 yaşından önce tanı almıştı. Bizim çalışmamızdaki hastaların %50'sinin semptom başlangıcı 1 yıldan önceydi ve ortalama 2,35 ± 2,54 yıldı (ortanca: 1,96; dağılım: 0 - 5,5 yıl). Çalışmamızdaki hastaların semptom başlangıç yaşları literatür ile uyumlu olarak bimodal dağılım göstermektedir.

DAX-1 eksikliğinde, glukokortikoid eksikliğine sıklıkla MK eksikliği de eşlik eder. Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasındaki hastaların %90'ı; Wijaya ve ark.nın (79) çalışmasındakilerin %50'si; Amano ve ark. (80) ile Güran ve ark.nın (84) çalışmalarındaki hastaların ise hepsinin MK replasman ihtiyacı oluşmuştu. Literatüre uyumlu olarak çalışmamızdaki hastaların da hepsinin tuz kaybı vardı ve MK replasmanı gerekmişti.

DAX-1 proteini, adrenal bezler dışında gonadların ve hipotalamusun da gelişiminde rol oynar ve hipogonadotropik hipogonadizm hastalarda sıkça görülür. Yenidoğan dönemde dış genital yapı normaldir (3, 43). İtalya'da yapılan çalışmada pubertesi başlayan 9 hastanın 8'inde (%88,9) hipogonadotropik hipogonadizm görülmüştü (78). İngiltere'de PAY etiyolojisi bilinmeyen 155 hastayla yapılan çalışmada 12 hasta (%7,7) DAX-1 eksikliği tanısı almış ve bu hastaların hepsinde hipogonadotropik hipogonadizm görülmüştür (83). Güran ve ark. (84) ile Amano ve ark.nın (80) çalışmalarındaki hastalar prepubertal olduğu için bu konuda değerlendirilememişti. Beklenenden farklı olarak Wijaya ve ark.nın (79) sadece 6 hastasında (%30) hipogonadotropik hipogonadizm gözlenmişti. Çalışmamızdaki DAX-1 eksikliği tanılı hastaların hepsinde hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttu ve testosteron yerine koyma tedavisi başlanmıştı. DAX-1 eksikliği genellikle hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili olmasına karşın literatürde erken puberte ile de başvuran hastalar vaka bazında tanımlanmıştır (93, 94). Çalışmamızdaki hastaların hepsinin puberte başlangıç yaşı normal aralıktaydı.

Kardeş olan 3 hastamızda *NR0B1* geninde p.W235* (c.704G>A) mutasyonu saptanmıştı. Bu hastaların hepsinin semptomları erken çocukluk çağında başlamış ve hepsinde takipte testislerde mikrolityazis saptanmıştı, tümör belirteçleri negatifti. Literatürde daha önceden sadece iki hasta, DAX-1 eksikliği ve mikrolityazis birlikteliği ile bildirilmiştir. Serbis ve ark. (95) ilk kez 2018 yılında bu birlikteliği bir hasta ile bildirdi, bu hasta 8 aylıkken tanı almış ve *NR0B1* geninde büyük delesyon saptanmıştı. Henüz prepubertal olduğu için hipogonadotropik hipogonadizm açısından değerlendirme yapılamamıştı. İkinci hasta ise 2021 yılında Ouyang ve ark. (96) tarafından bildirilmişti. Bu hastanın 2 yaşında hiperpigmentasyonu saptanmış ve *NR0B1* geninde p.C202Sfs*62 mutasyonu görülmüştü. Hipogonadotropik hipogonadizm hastaya eşlik

ediyordu. Çalışmamızdaki 3 kardeşte (%50) testiküler mikrolityazis görülmesi ve literatürde daha önceden iki vakada da DAX-1 eksikliği ile birlikteliğinin gösterilmiş olması, DAX-1 eksikliği olan hastaların takibinde bu açıdan dikkatli olunması gerektiğini belirtir.

Bir hastamız, 14,5 yaşında papiller tiroid karsinomu sebebi ile opere olmuştu. Literatürde daha önceden DAX-1 eksikliği ve tiroid karsinomu birlikteliğine bildirilmemişti. Kardeş olan hastalarımızın ikisinin (%33,3) hipofiz MR'ında nonfonksiyone mikroadenom saptanmıştı. Nonfonksiyone mikroadenom ile DAX-1 eksikliği birlikteliğine de literatürde rastlanmadı. Daha önceden literatürde DAX-1 eksikliği olan bir hastada ACTH salgılayan hipofiz makroadenomu varlığı bildirilmişti (97). Bu hasta 3 yaşında PAY tanısı almış ancak primer etiyolojisi 30 yaşına kadar netleşmemişti. İlk kez 30 yaşında hipogonadotropik hipogonadizm fark edilen hasta, ilerleyen hiperpigmentasyonu sebebi ile yapılan ileri değerlendirmesi sonucunda ACTH salgılayan makroadenom tanısı almıştı. Bu makale, DAX-1 eksikliği tanısını erken zamanda koymanın; puberte yönetimi ve fertilitenin değerlendirilmesi açısından önemini göstermektedir.

5.3. ACTH Duyarsızlığı

ACTH reseptörlerindeki veya bağlayıcı proteinindeki mutasyonlar sonucu adrenal korteks ACTH uyarısına yeterli yanıt veremez ve kortizol sentezi sekteye uğrar. Bunun en bilineni ise AGKE tip 1 ve tip 2'dir. Hasenmajer ve ark.nın (3) 2023'te yayınladığı derlemede AGKE patogenezinde *MC2R* ve *MRAP* dışında *NNT, StAR, MCM4, TXNRD2* ve *SGPL1* genlerinin de yer aldığı bildirilmiştir; genetik heterojen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu genetik defektler, farklı mekanizmalarla ACTH duyarsızlığı benzeri hastalıklara sebep olmaktadır. Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasındaki KAH dışı PAY hastalarının 5'i (%4,5); Çamtosun ve ark.nın (85) çalışmasındaki hastaların ise 3'ü (%13,6) AGKE tip 1 tanısıyla izlenmekteydi. Buonocore ve ark.nın (83) İngiltere'deki PAY etiyolojisi belirlenememiş hastalara yönelik yaptığı çalışmadaki 155 hastanın 30'unda (%19,3) *MC2R*, 7'sinde ise (%4,5) *MRAP* mutasyonu olduğu görülmüştür. Aynı şekilde Güran ve ark.nın (84) Türkiye'de yaptığı çalışmada hastaların 25'inde (%32,5) *MC2R*, 9'unda (%11,7) *MRAP* mutasyonu saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların 9'u (%14,1) AGKE tip 1, biri (%1,6) ise AGKE tip 2 tanısı ile izlenmekteydi.

AGKE, genel olarak renin-anjiyotensin sisteminin korunduğu izole glukokortikoid eksikliği ile karakterizedir. Erken çocukluk çağında hipoglisemi veya hiperpigmentasyon ile başlar, tuz kaybı tipik olarak beklenmez (19). Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasındaki AGKE tip 1 tanılı hastaların semptom başlangıç yaşı ortalama 1 ± 1,3 yıldı; bu hastaların hepsi hipoglisemi ile başvurmuştu ve başvuru anında 4 hastada (%80) hiperpigmentasyon bulunmaktaydı. Çamtosun

ve ark.nın (85) çalışmasındaki 3 hastanın 2'sinde başvuru anında hipoglisemi ve hiperpigmentasyon bulunmaktaydı (85). Bu hastaların hepsi 2 yaştan önce tanı almıştı ve öykülerinde uzamış yenidoğan sarılığı mevcuttu. Çalışmamızdaki AGKE hastalarının semptom başlangıcı ortalama olarak yenidoğan döneminde olmuştu (dağılım: 0- 0,33 yıl) ve %90'ı hipoglisemi bulgularıyla başvurmuştu; %60'ında ise hiperpigmentasyon mevcuttu. Hastalarımızın yarısında uzamış yenidoğan sarılığı görülmüştü. Bazı çalışmalarda, HPA aksın safra asitlerinin sentezini etkilediği ve kortizol eksikliğinin kolestazı indüklemede bir rolü olabileceği gösterilmiştir (98, 99). Bu nedenle, bebeklik döneminde görülen hiperpigmentasyon, inatçı hipoglisemi ve uzamış sarılık, glukokortikoid eksikliğini düşündürmelidir.

Güran ve ark.nın (84) çalışmasındaki AGKE tip 1 tanılı hastaların %88'i, AGKE tip 2 tanılı hastaların ise %55,6'sında hipoglisemik nöbet mevcuttu. Bu çalışmadaki diğer etiyolojilere sahip hastaların sadece %11,7'sinde hipoglisemik nöbet gözlenmiş ve *MC2R* ile *MRAP* mutasyonuna sahip hastalarda hipoglisemi görülme riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (84). Bizim çalışmamızdaki AGKE hastalarının 7'si (%70) hipoglisemik nöbet ile başvurmuştu, 2'sinde ise nöbet geçirme harici hipoglisemi semptomu bulunmaktaydı. *MC2R* veya *MRAP* mutasyonu dışında başka etiyolojiye sahip hastalarımızın ise sadece %24,1'inde hipoglisemi varlığı gözlenmiştir ve bu oran literatürle uyumlu olarak AGKE hastalarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Güran ve ark.nın çalışması ile bizim çalışmamızdaki bulgular, hipoglisemik nöbet ile başvuran çocuklarda ayırıcı tanıda AGKE'nin de bulunması gerektiğini desteklemektedir.

ACTH, MK salgılanmasında kolaylaştırıcı bir rol oynamasına rağmen, renin-anjiyotensin sistemi korunduğu için AGKE'de tipik olarak tuz kaybı beklenmez. Ancak ağır *MC2R* defekti olan çocuklarda geçici hiponatremi görülebilir (100). Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasındaki AGKE hastalarının 3'ünde (%60) geçici hiponatremi görülmüş, hiçbirisinin MK ihtiyacı olmamıştır. Buonocore ve ark.nın (83) AGKE tip 1 hastalarının 7'sinde hiponatremi (%23,3) oluşmuş, bu hastaların 4'ünün (%13,3) takibinde MK replasmanına devam edilmesi gerekmiştir. Aynı şekilde Güran ve ark.nın (84) AGKE tip 1 hastalarının 2'sinde (%8) MK tedavisinin devamı gerekmiştir. Çalışmamızdaki 1 hastada (%10) geçici hiponatremi oluşmuş ancak hiçbirisinde MK ihtiyacı gelişmemiştir.

Bazı genetik mutasyonların bölgesel özellik gösterdiği bilinmektedir. Buonocore ve ark.nın (83) çalışmasındaki *MC2R* mutasyonu olan hastaların %66,7'sinde p.S74I mutasyonu görülmüş, 2 hastada ise (%6,7) c.560delT mutasyonu bulunmuştur. Güran ve ark.nın (84) çalışmasında *MC2R* geninde ise en sık görülen mutasyon c.560delT'dir (%40). Bizim

çalışmamızdaki 9 AGKE tip 1 hastasının 6'sın (%66,7) c.560delT mutasyonu saptanmış olup, bu mutasyonun Türkiye'de daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

MC2R mutasyonu olan bazı AGKE tip 1 hastalarında uzun boy gözlenir. Yüksek ACTH seviyeleri kemikte bulunan melanokortin reseptörlerini uyararak burada cAMP üretimini ve gen ekspresyonunu uyardığı düşünülmektedir (101). Bununla birlikte, *MC2R*'nin inaktive edici mutasyonlarına sahip AGKE hastalarının tümü uzun değildir, kısa boy da tarif edilmiştir (84). Güran ve ark.nın (84) çalışmasındaki AGKE tip 1 hastalarının 7'si (%28) uzun boylu (boy SDS > 2, veya hedef boyundan 2 persentil çizgisi uzunsa) olarak değerlendirilirken 4'ünün boyu -2 SDS'nin altında bulunmuştu. Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama son muayene boy SDS'si hedef boyuna göre literatür ile uyumlu olarak daha uzun bulunmuştu (p=0,008). AGKE tip 1 hastalarında uzun boy gözlenebilmekle birlikte, *MC2R* mutasyonunun kilo artışı ile ilişkili olup olmadığı literatürde gösterilmemiştir. Uyangoda ve ark. (102) 2019 yılında vücut ağırlığı 2 SDS'nin üzerinde olan bir AGKE vakası bildirmiştir. AGKE, artan kilo alımı ile doğrudan bağlantılı olmasa da, ağırlıklı olarak hipotalamusta eksprese edilen *MRAP-2* gen mutasyonları, obezite ile ilişkilendirilmiştir (103). Çalışmamızdaki AGKE hastalarının 3'ünde (%30) obezite gözlenmiş olup, *MRAP-2* gen mutasyonu açısından değerlendirilmesi düşünülmelidir.

AGKE hastalarında, hastalığın bir bulgusu olarak nöromotor ve mental retardasyon beklenmez. Ancak literatürde HK tedavisinin geç başlaması sebebiyle nöromotor gelişim geriliği meydana gelmiş AGKE hastaları bildirilmiştir (104). Çalışmamızdaki hastaların 3'üne (%30) epilepsi eşlik ediyordu, bu hastaların birisi ağır psikosomatik motor geriliğe sahipti. Bu 3 hastanın tanısı şikayetlerin başlangıcından aylar sonra konmuş ve tedavisi diğer hastalara göre daha geç başlanmıştı. Bir hasta *MRAP* mutasyonuna sahipti, diğer 2 hastadaki *MC2R* mutasyonları farklıydı. Hastaların tekrarlayan hipoglisemi sebebi ile nörolojik bulgularının oluştuğu düşünülmektedir. Bu şekilde çalışmamız, adrenal yetmezlik tanısının çocuklarda en kısa zamanda konmasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Çalışmamızdaki AGKE hastalarının puberte başlangıç yaşı kadınlarda (n=4) ortalama 9,87 ± 2,5 yıl, erkeklerde (n=4) ise ortalama 8,63 ± 1,18 yıl olarak görülmüştür. AGKE tip 1 tanılı 9 hastamızın 3'ünün puberte başlangıç yaşı erkenceydi, ancak tedavisiz olarak pubertesi normal hızla ilerlemişti. Hastalarımızın 3'ünün (%33,3) ise erken puberte sebebi ile GnRH analogu kullanması gerekmişti. Hastaların 2'si erkek, 1'i kadındı ve erkek olan hastalar kardeşti. Normal çocuklarda adrenarşın düzenlenmesinde ACTH gereklidir ve adrenarşın olmaması AGKE'si olan çocuklarda görülen bir özelliktir (101); ancak çalışmamızda farklı olarak adrenarş gecikmesi görülmemiş, aksine erken puberte saptanmıştır. Literatürde daha önceden *MC2R* mutasyonu olan bir hastada erken puberte bildirilmemiştir. Bulgularımız ışığında,

AGKE hastalarının pubertesinin yakından izlenmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Çalışmamızdaki AGKE hastalarının 2'sinde de testiküler kalsifikasyon gözlenmiş, ancak literatürde daha önceden bildirilen AGKE ve testiküler kalsifikasyon birlikteliğine rastlanmamıştır.

Diğer bir ACTH duyarsızlığı ise ALADIN proteinini kodlayan *AAAS* genindeki mutasyon sonucu oluşan 3AS'dir; klasik olarak alakrimi, akalazya ve PAY ile karakterizedir. Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasında KAH dışı PAY hastalarının 7'si (%6,3), Wijaya ve ark.nın (79) çalışmasındakilerin 2'si (%2,8) ve Çamtosun ve ark.nın (85) hastalarının 5'i (%22,7) 3AS tanısı ile izlenmekteydi. Amano ve ark. (80) etiyolojisi belirlenememiş PAY hastaların 3'ünde (%4,8), Buonocore ve ark. (83) ise hastalarının 11'inde (%7,1) 3AS saptamıştır. Çalışmamızdaki KAH dışı PAY hastalarının 8'i (%12,5) 3AS tanısı ile izlenmekteydi. Geniş 3AS vakaları serileri genellikle büyük Arap nüfuslu bölgelerden (Arap Yarımadası, Kuzey Afrika, Irak, İran, Suriye ve Güneydoğu Anadolu) bildirilmiştir (105, 106). Coğrafi yakınlık ve genetik benzerliği dolayısıyla Çamtosun ve ark.nın (85) Malatya'da yaptığı çalışma ile beraber bizim çalışmamız; bu bölge dışında yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak KAH dışı PAY hastalarında 3AS'nin daha yüksek oranda bulunmasını açıklayabilir.

3AS'nin komponentlerinden olan alakrimi, genellikle yaşamın ilk yılında ortaya çıkar; ailelerin gözünden kaçar ve 3AS hastalarının %90-100'ünde bulunur. Akalazya, hastaların yaklaşık %75-80'inde, PAY ise %80'inde gözlenir ve genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar (3, 56). Polat ve ark.nın (107) 2020 yılında, Anadolu'daki 14 aileden 23 3AS hastasıyla yaptığı çalışmada, kadın erkek oranı 1/2,83'tür. Çalışmadaki tüm hastalarda alakrimi görülmüştü, akalazya 13 hastaya (%57) eşlik ediyordu, 18 hastada (%78) ise PAY görülmüştü. Sendromun klasik triadı ise 8 hastada (%35) mevcuttu. Akalazya ile başvuran hasta sayısı 6'ydı (%26). Wijaya ve ark.nın (79) çalışmasındaki 3AS hastaları birbiri ile kardeşti ve ikisi de PAY ile başvurmuş, takipte akalazyası fark edilmişti. Amano ve ark.nın (80) çalışmasındaki hastaların 1'inde (%33,3) önce akalazya, diğer 2'sinde ise (%66,7) önce PAY tanısı konmuştu. Çamtosun ve ark.nın (85) çalışmasındaki 3AS hastalarının 3'ünde (%60) akalazya gelişmişti. Genel olarak bu çalışmalardaki tüm hastalara alakrimi eşlik ediyordu. Çalışmamızdaki hastaların ise 2'si (%25) ilk olarak akalazya tanısı almış, 5'inde (%62,5) ise ilk başvuru bulgusu adrenal yetmezlik olmuştu. Bir hasta ise 3AS tanılı kardeşi olduğu için herhangi bir şikayeti oluşmadan genetik tarama ile tanı almıştı. Tüm hastalarımızda literatür ile uyumlu olarak alakrimi eşlik ediyordu. Hastalarımızın 6'sında (%75) akalazya gelişmiş ve 3'ü bu sebeple opere olmuştu. Çalışmamız, 3AS ülkemizde sık görülebildiği için, KAH dışı tüm PAY hastalarının alakrimi ve akalazya açısından değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Adrenal yetmezlik, 3AS'de genellikle orta çocukluk çağında ortaya çıkar; MK sentezi nadiren etkilenmiştir (3). Polat ve ark.nın (107) hastalarında PAY tanı yaşı ortalama 3,4 yıldı (dağılım: 1,3 - 13 yıl), hastaların %43,5'inde hiperpigmentasyon, %30,4'ünde başvuru anında hipoglisemi mevcuttu. Sadece 1 hastanın (%4,3) MK replasman ihtiyacı olmuştu. Capalbo ve ark.nın (78) hastalarında ise tanı yaşı ortalama 3,7 ± 2,7 yıldı, en sık başvuru şikayeti %85 ile halsizlikti. Bu hastaların %71'inde hiperpigmentasyon görülmüş; %57,1'inde ise hipoglisemi saptanmıştı. Buonocore ve ark.nın (83) çalışmasındaki 3AS hastalarında PAY 1,75 - 8 yıl arasında gelişmişti ve hastaların yaklaşık yarısında MK ihtiyacı olduğu görülmüştü. Amano ve ark.nın (80) hastalarında ise 2,5 - 10,4 yıl arasında PAY gelişmişti. Çalışmamızdaki hastaların semptom başlangıç yaşı 3,46 ± 2,8 yıl (dağılım: 0,5 - 8 yıl) olup literatürle uyumlu olarak 3AS'de adrenal yetmezliğin orta çocukluk çağında görüldüğü gözlenmiştir. En sık başvuru şikayeti %71,4 ile GİS semptomlarıydı; hastalarımızın %75'inde hiperpigmentasyon gözlenmişti, yarısına hipoglisemi eşlik etmekteydi. MK ihtiyacı ise hastalarımızın %50'sinde mevcuttu ve literatürden daha sık gözlenmiştir.

3AS hastalarında ayrıca ilerleyici nörokognitif bozukluklar ve dermatolojik problemler de görülür. En sık görülen nörolojik tutulum otonomik disfonksiyondur ve 4A sendromu da denir. Nörolojik bulgular 3AS hastalarında genellikle daha geç yaşlarda görülür (3, 108). En sık görülen dermatolojik problem ise palmoplantar hiperkeratozdur (107). Polat ve ark.nın (107) çalışmasındaki hastaların 13'ünde (%57) palmoplantar hiperkeratoz; 18'inde (%78) ise hiperrefleksi, kognitif bozukluk, anizokori, kas güçsüzlüğü gibi geniş spektrumda nörolojik etkilenme görülmüştür. 3AS hastalarında en yaygın kognitif bozukluk mental retardasyondur ve muhtemelen tekrarlayan hipoglisemiye bağlı olduğu varsayılsa da, belirgin adrenal yetmezliği olmayan hastalarda da bildirilmiştir (109). Bu nedenle, hastalığın bir bulgusu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların 5'inde (%62,5) mental etkilenme çeşitli düzeylerde gözlenmiştir. Hastalarımızın hiçbirinde dermatolojik problem veya otonomik disfonksiyon gözlenmemiştir. Ancak hastaların bu bulgular açısından takibi önemlidir.

Boy kısalığı, 3AS hastalarında sık gözlenen bir bulgudur. Mekanizması net olarak açıklanmamıştır; ancak kısmen adrenal yetmezliğe veya akalazya sebebi ile gelişen beslenme güçlüklerine bağlı olabilir (110). Polat ve ark.nın (107) çalışmasındaki hastaların %70'inde boy kısalığı gözlenmişti. Çalışmamızdaki hastaların 4'ünde (%50) literatür ile uyumlu olarak boy kısalığı gözlenmiştir. Ancak bu hastaların 3'üne BHE eşlik ediyordu. Bu 3 hastanın 2'si kadındı ve birbiri ile kardeşti; *AAAS* geninde c.1066_1067del (p.Leu356fs) homozigot mutasyon saptanmıştı. İki kardeşin de büyüme hormonu uyarı testinde yeterli yanıt alınmış, ancak IGF-1 jenerasyon testi sonucu ile bu hastalar biyoinaktif BHE tanısı almıştı. Diğer BHE tanılı hastamız

ise klinik olarak 3AS tanısı almış, ancak genetik analiz yapılamamıştı. Literatürde daha önceden 3AS ve BHE birlikteliği ilk ve tek Eid ve ark. (110) tarafından 2022 yılında bildirilmiştir. Bu hasta 2 yaşında PAY tanısını, 8 yaşında akalazya ve alakrimisi fark edilerek klinik olarak 3AS tanısı almıştır; ancak hastanın genetik analizi yapılamamıştır (110). Bu bulgular ışında 3AS hastalarında boy kısalığı gözlendiğinde BHE'nin atlanmaması gerektiği söylenebilir.

Çalışmamızdaki 3AS hastalarının 2'sinin puberte başlangıcı geç olmuştu. Bu hastalardan birine eşlik eden BHE mevcuttu ve gecikmiş pubertesi buna bağlandı. Diğer hastada ise hipogonadotropik hipogonadizm eşlik ettiği saptandı ve testosteron yerine koyma tedavisi başlandı. Literatürde daha önceden 3AS ve hipogonadotropik hipogonadizm birlikteliği 2014 yılında Tunuslu bir hastada bildirilmiştir (111). Başka bir yayında rastlanılmayan bu birlikteliğin rastlantısal mı yoksa 3AS'nin bir bulgusu mu olduğu ile ilgili yorumda bulunabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızdaki hastaların 2'sinde talasemi minör, birinde de *MTHFR* geninde homozigot mutasyon bulunmaktaydı. Literatürde bu iki hastalığın da 3AS ile birlikteliğine rastlanmadı.

5.4. Otoimmün Yıkım

Adrenal bezin otoimmün yıkımı, batı toplumlarındaki çocuklardaki KAH dışı PAY'ın sık görülen bir sebebidir. İtalya'da 2021 yılındaki geniş kapsamlı çalışmada, KAH dışı PAY hastalarının %40,5'inde otoimmün yıkım olduğu saptanmıştır (78). Perry ve ark.nın (77) Montreal'de yaptıkları çalışmada da hastalarının %44,8'i, Hsieh ve White'ın (82) Teksas'taki çalışmasında ise hastaların %55'i otoimmün etiyolojiye sahipti. Doğu ülkelerinde ise bu oran çok daha düşüktü. Wijaya ve ark.nın (79) Çin'deki çalışmasında hastaların %4,2'sinde, Çamtosun ve ark.nın (85) Türkiye'deki çalışmasında ise hastaların %4,5'inde otoimmünite saptandı. Çalışmamızdaki KAH dışı PAY hastalarında otoimmünite oranı %4,7 olup doğu toplumlarına benzerdir.

Otoimmün adrenalit, izole olabildiği gibi endokrinopatilerle birlikte poliglandüler sendromların bir parçası da olabilir (2). Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasındaki otoimmün adrenalit hastalarının 25'i (%55) OPS tip 1, 8'i (%17,8) OPS tip 2, geri kalanı da İOA tanılıydı. Bu çalışmadaki OPS tip 1 tanılı hastaların ortalama PAY tanı yaşı 8,6 ± 4,4 yıl bulunmuştu. Perry ve ark.nın (77) çalışmasındakilerin ise 8'i (%61,3) OPS tip 1 tanılıydı ve bu hastaların PAY yaşı ortalama 10,7 yıldı. Yine aynı çalışmadaki OPS tip 2 ve İOA hastalarının tanı yaşı ise ortalama 14,6 yıl bulunmuş olup, anlamlı olarak OPS tip 1'den daha ileri yaşta tanı aldıkları saptanmıştı (p=0,005). Hsieh ve White'ın (82) çalışmasında ise diğerlerinden farklı olarak hastaların %78,2'si İOA tanılıydı ve sadece 1 hastada OPS tip 1 mevcuttu. Bizim çalışmamızdaki

2 hasta (%66,7) OPS tip 1, 1 hasta da OPS tip 2 tanılıydı. İOA ile izlediğimiz hasta yoktu. Otoimmün adrenalitin poliglandüler sendromlarla olan bu sık birlikteliği, İOA saptanan hastalarda takipte gelişebilecek diğer endokrinopatiler açısından dikkatli olunması gerektiğini gösterir.

Orlova ve ark.nın (112) Rusya'da 2,7 ve 44,6 yaşları arasındaki 112 OPS tip 1 hastasıyla yaptığı geniş kohort çalışmasında, hastaların %67'sinde PAY geliştiği saptanmıştı ve PAY tanı yaşı ortalama 9,9 yıl (dağılım:3,3 - 28,1 yıl) bulunmuştu. Bu çalışmadaki hastaların %75'inde kronik mukokutanöz kandidiyazis görülmüş ve ortalama 4,8 yılda (dağılım: 0,1 - 21,5 yıl), genellikle ilk bulgu olarak ortaya çıkmıştır. Yine aynı çalışmada, hastaların %78'inde hipoparatiroidi görülmüş olup, bu hastaların ortalama tanı yaşı 7,0 yıldı (1,5 - 16,3 yıl) (112). OPS tip 1 tanılı 938 hasta ile 2021 yılında yapılan sistematik incelemede bu sendromun klasik triadının hastaların %57.3'ünde olduğu, kronik mukokutanöz kandidiyazisin en erken (%82,5), hipoparatiroidinin en sık (%84,2) ve PAY'ın en geç (%72,2) bulgu olduğu bildirilmiştir (113). Çalışmamızdaki OPS tip 1 hastalarının biri hipoparatiroidi semptomları ile başvurmuş, mukokutanöz kandidiyazisi fark edilmiş ve hipoparatiroidi tanısından 6 yıl sonra da PAY gelişmişti.

OPS tip 1 hastalarının az bir kısmı (%9) ilk olarak PAY ile başvurur (112). Çalışmamızdaki diğer OPS tip 1 hastası PAY ile başvurmuş ve başka endokrinolojik problemi oluşmamıştı. OPS tip 1'de görülen üç majör komponente ek olarak bu hastalarda, diğer organlarda 20'den fazla minör komponent gelişebilir; prematür overyan yetmezlik, alopesi, tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün hepatit bunlardan görece sık görülenlerdir (112). Çalışmamızdaki her iki OPS tip 1 hastamızda da alopesiye rastlanmıştı. Hastalarımızdan birine BHE eşlik ediyordu. Hipofizer hormon eksikliği OPS tip 1'in pek sık görülen bir bulgusu olmasa da literatürde OPS tip 1 ve BHE birlikteliği daha önceden vaka bazında bildirilmiştir (114-117).

5.5. Mitokondriyal Bozukluklar

Mitokondri fonksiyonunu etkileyen hastalıklar aynı zamanda adrenal bezin fonksiyonunu etkileyebilir (61). *NNT* genindeki mutasyonlar, serbest oksijen radikallerindeki artışa ve bunun sonucunda mitokondride oksidatif hasara neden olur; adrenokortikal aktivite etkilenerek PAY gelişir (3). NNT eksikliğinin glukokortikoid eksikliğine yol açabileceği teorik olarak bilinmekle birlikte ilk kez 2012 yılında Meimaridou ve ark. (118) AGKE kliniğine sahip 15 hastada *NNT* mutasyonu varlığını bildirmiştir. Japonya'daki nedeni bilinmeyen PAY hastalarına yönelik yapılan genetik çalışmada hastalarım hastaların %3,2'sinde NNT eksikliği saptanmıştır (80). Buonocore ve ark.nın (83) İngiltere'de yaptığı çalışmada 10 hasta (%6,5), Güran ve ark.nın (84) Türkiye'de yaptığı çalışmada ise 7 hasta (%9,1) NNT eksikliği tanısı almıştır. Çalışmamızdaki

3 hastada (%4,7) *NNT* geninde mutasyon saptanmıştır. NNT eksikliği, otozomal resesif kalıtıldığı için akraba evliliği olan ailelerde görülme ihtimali daha yüksektir. Güran ve ark.nın (84) çalışmasındaki hastaların %100'ünün, Roucher-Boulez ve ark.nın (63) çalışmasındakilerin ise %55,6'sının anne babası arasında akrabalık vardı. Bizim çalışmamızda da NNT eksikliği hastalarındaki akraba evliliği oranı %100'dü. Bu bulgular, akraba evliliğinin genetik hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

NNT eksikliği, erken çocukluk çağında glukokortikoid eksikliği kliniği ile bulgu verir. Daha önce yapılan çalışmalarda NNT eksikliği olan hastalarda AGKE'nin aksine, yaklaşık %18'inde MK eksikliğinin de eşlik ettiği saptanmıştır (119). Roucher-Boulez ve ark.nın (63) 2016 yılında yayınladığı 13 aileden 18 hastada *NNT* mutasyonunu saptadığı çalışmada, hastaların semptom başlangıcının ortalama 0,96 yıl (dağılım: 0,13 - 4 yıl) olduğu görülmüştür. Bu hastaların %89'u hipoglisemi ile başvurmuş, %27,8'inde MK replasman ihtiyacı gelişmişti (63). Buonocore ve ark.nın (83) çalışmasındaki 10 NNT eksikliği hastasının semptom başlangıcı 4 ay ile 2,5 yıl arasında olmuştu. Güran ve ark.nın (84) çalışmasında ise NNT eksikliği hastalarının %71,4'ü ilk 1 yaşta tanı almıştı. Bu çalışmadaki hastaların %57,2'si hipoglisemi semptomları ile başvurmuş, %85,7'sinde tanı anında hiperpigmentasyon saptanmıştı. Hastaların %28,5'unun MK replasman ihtiyacı vardı (84). Bizim çalışmamızdaki 3 NNT eksikliği hastasının da literatür ile uyumlu olarak semptom başlangıcı ilk 1 yaşta olmuştu. Bu hastaların 2'sinde tanıda hipoglisemi ve hiperpigmentasyon mevcuttu. Hastalarımızın 2'sinde (%66,7) MK replasmanı gerekmişti ve bu oran literatüre göre çok daha yüksek bulunmuştur.

Mitokondriyal fonksiyonları etkilediği için *NNT* geninde defekt olan hastalar multisistemik değerlendirilmelidir. Daha önceki çalışmalarda, *NNT* geninin adrenal bezler dışında kalp, böbrek, tiroid ve yağ dokusunda da bulunduğu gösterilmişti (118). Hastalarımızın yapılan kardiyak incelemelerinde bir patoloji saptanmamıştır. Güran ve ark.nın (84) çalışmasındaki NNT eksikliği hastalarının 2'sinde (%28,5), Roucher-Boulez ve ark.nın (63) hastalarının da 2'sinde (%11,1) subklinik hipotiroidi saptanmıştı. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 1 hastamızda geçici primer hipotiroidi görülmüştür.

Literatürde daha önceden Roucher-Boulez ve ark. (63), *NNT* mutasyonu olan 2 erkek hastada erken puberte bildirmişti. Bu hastaların 2'sinde de testislerinde GnRH bağımsız hormon üreten adenom saptanmış ve bu adenomlar çıkarıldıktan sonra pubertal gelişimi yaşına uygun seyretmişti. Yine aynı çalışmada, bir hastanın varikosel sebebi ile opere olması gerekmişti (63). Bizim çalışmamızdaki NNT eksikliği hastalarının birinde de varikosel gözlenmiştir. Buonocore ve ark.nın (83) çalışmasındaki NNT eksikliği hastalarının %30'unda erken puberte görülmüştü. Yine 2015 yılında Hershkovitz ve ark. (120), NNT eksikliği ve TART birlikteliği

görülen bir hastada GnRH bağımsız erken puberte bildirmiştir. Çalışmamızdaki hastalardan birinde de radyolojik olarak TART saptanmıştı, ancak bu hastamızın testosteron düzeyleri ve puberte başlangıç yaşı normaldi. Krasovec ve ark.nın (121) 2022 yılında NNT eksikliği olan 3 kardeşin uzun dönem izlemini bildirdiği çalışmasında, 2 erkek kardeşin puberte başlangıcı normal aralıktaydı ancak puberteleri yavaş ilerlemişti. Bizim çalışmamızdaki erkek hastaların puberte gelişimi yaşına uygun seyretmişti. Literatürden farklı olarak kadın hastamızın puberte başlangıcı erken olmuştu ancak tedavisiz olarak izlenmişti; final boyu hedef boy ile uyumluydu.

Kadın hastamızın takibinde polikistik over sendromu (PKOS) gelişmişti. Daha önceden yapılan hayvan deneylerinde *NNT* mutasyonunun dişi farelerin doğurganlığı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. *NNT* ve PKOS arasındaki ilişki net bilinmemekle birlikte, NADPH aracılığı ile oositlerde serbest oksijen radikallerindeki artışa sebep olarak önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (122, 123). Literatürde daha önceden bildirilmiş NNT eksikliği ve PKOS birlikteliğine rastlanmamıştır ve çalışmamız bu yönden de literatüre katkı sağlamaktadır. Tüm bu bulgular ışığında çalışmamız, NNT eksikliğinin puberte gelişimini ve gonadal işlevi etkileyebileceği, her iki cinsiyetteki hastaların bu açıdan dikkatli izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Mitokondriyal DNA'daki delesyonlar sonucu gelişen Pearson Sendromu, çocuklardaki KAH dışı PAY'ın oldukça nadir bir sebebidir. Hastalar kemik iliği yetmezliği, makrositer sideroblastik anemi, ekzokrin pankreas yetmezliği, laktik asidoz, adrenal yetmezlik, renal tübülopati ve büyüme geriliği ile başvururlar (66). Capalbo ve ark.nın (78) İtalya'da yaptığı çok merkezli geniş çalışmasında sadece bir hastada (%0,9) Pearson Sendromu saptanmıştı. Ventura ve ark.nın (124) 2019 yılında Portekiz'de yaptığı tek merkezli çalışmasında ise tüm pediatrik adrenal yetmezlik sebeplerinin dahil olduğu vaka serisinde 41 PAY hastasının 1'i (%2,4) Pearson Sendromu tanısı ile izlenmekteydi. Bu kadın hasta 5 yaşında, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hiponatremi ve deride hiperpigmentasyon sonrası tanı almıştı. Adrenal yetmezlik bu sendromun kilit bulgusu değildir, Son ve ark.nın (66) Pearson Sendromu tanısı ile izlenen 4 hastasının 2'sinde, Farruggia ve ark.nın (125) 11 hastasının 2'sinde PAY saptanmıştır. Çalışmamızda laktik asidoz, pansitopeni ve ekzokrin pankreas yetmezliği eşlik eden 1 erkek hasta (%1,6) Pearson Sendromu tanısı ile izlenmekteydi. Bu hastamız tekrarlayan hipoglisemi atakları sonrasında PAY tanısı almıştır.

5.6. Diğer ve Nedeni Bilinmeyen PAY

Çocuklarda adrenal yetmezlik, genetik sebepler dışında daha nadir olarak enfeksiyonlara, adrenal kanamaya, infiltratif hastalıklar ve ilaçlar sebebi ile gelişen adrenal yıkıma bağlı olarak da gelişebilir. Adrenal bezin tutulumuna bağlı olarak bu hastalarda klinik semptomlar hafiften

ağıra dek geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir (4). Capalbo ve ark.nın (78) çalışmasındaki 3 hastada edinsel sebeplerle PAY geliştiği saptanmıştır. Bu hastaların birine bilateral adrenalektomi yapılmış; birinde yenidoğan zamanında gelişen bilateral adrenal hemoraji ve diğerinde de sitomegalovirüs enfeksiyonu sonrası gelişen bilateral adrenal hematom sonucunda PAY gelişmişti. Hsieh ve White'ın (82) çalışmasındaki KAH dışı PAY hastalarının ise 2'sinde (%4,8) bilateral adrenal kanama, 5'inde (%11,9) ise adrenalektomi saptanmıştı. Wijaya ve ark.nın (79) çalışmasında ise 1 hastada, 9 aylıkken nöroblastom sebebi ile adrenalektomi yapıldıktan sonra PAY geliştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da, rabdomiyosarkom tanılı erkek hastada gelişen PAY'ın, aldığı kemoradyoterapi sonrası gelişen adrenal yıkıma bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çocuklarda pek çok olguda adrenal yetmezliğin spesifik sebebi saptanabilse de hala tanısı konulamayan olgular mevcuttur. Çalışmamızdaki hastaların %87,5'unda primer etiyoloji klinik, laboratuvar ve genetik analizler sonucunda saptanabilmiştir. Literatürdeki örneklere bakıldığında Capalbo ve ark.nın (78) KAH dışı PAY hastalarının %8'inde, Wijaya ve ark.nın (79) çalışmasındaki KAH dışı PAY hastalarının %31,9'unda, Hsieh ve White'ın (82) çalışmasındakilerin ise %7,1'inde PAY etiyolojisi saptanamamıştır. Buonocore ve ark.nın (83) sebebi bilinmeyen 155 PAY hastası ile yaptığı genetik çalışmasında sadece %66,5'unda spesifik etiyoloji saptanabilmiştir. Aynı şekilde Güran ve ark. (84) hastalarının %82'sine, Amano ve ark. (80) ise %85,7'sine genetik analizler sonucunda tanı koyabilmiştir. Literatürdeki bu bulgular, adrenal yetmezlik etiyolojisinde henüz keşfedilmemiş yeni genetik sebepler olduğunu düşündürmektedir. İngiltere'de yapılan kohort çalışmasında, sebebi bulunamayan PAY hastalarının çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu (K/E: 1/2,4) görülmektedir (83). Aynı şekilde Capalbo ve ark.nın (78) sebebi bulunamayan hastalarında da K/E oranı 1/3,5'tir. Çalışmamızdaki nedeni bilinmeyen PAY hastalarının da çoğunluğu erkektir (K/E: 1/1,7). Erkek cinsiyetinin bu grup hastada daha fazla görülmesi X'e bağlı yeni bir genetik nedenin olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamızda KAH dışı PAY tanılı 64 hastanın büyük çoğunluğu lipid metabolizma bozuklukları (%37,5) ve ACTH duyarsızlığı (%28,1) grubundaydı.
- Hastaların %81,3'ü erkek, %18,8'i kadındı (K/E: 1/4,3). Tüm hastalardaki akraba evliliği oranı %51,6'ydı. Otozomal geçişli KAH dışı PAY hastalarında akraba evliliği oranı, X'e bağlı kalıtılanlardan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
- Hastaların başvuru yaşı ortalama 3,89 ± 4,15 yıl, tanı yaşı da ortalama 5 ± 4,38 yıldı. En sık başvuru sebebi GİS semptomları, nöbet geçirme ve hipoglisemi semptomlarıydı. Hastaların %60,9'unda hiperpigmentasyon saptanmıştı, neredeyse yarısında tanı anında adrenal kriz vardı.
- PAY tanı yaşının küçüldükçe tanıda ve takipte adrenal kriz görülme sıklığının yükseldiği görüldü (sırasıyla; $p=0,002$, $p=0,003$). Çalışmamızda; DAX-1 eksikliği, AGKE ve NNT eksikliği olan hastalarda tanı anında adrenal kriz saptanma olasılığının diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,002$).
- KAH dışı PAY'ın en sık sebebi olan lipid metabolizma bozukluklarının çoğunluğunu ALD hastaları oluşturuyordu (23 ALD, 1 Wolman Sendromu).
- ALD tanılı hastalarımızın %35'i nörolojik, %22'si adrenal bulgularla tanı almıştı. Hastaların %69,6'sında nörolojik tutulum mevcuttu. ALD tanılı 9 hastaya KİT yapıldı ve bu hastaların 3'ü (%33,3) kaybedildi. KİT yapılmayan ALD hastalarımızdaki mortalite de %35,7 idi. İzole adrenal yetmezliği olan 4 hastamızın hiçbiri kaybedilmemişken, nörolojik bulgular ile başvuran hastalarda mortalitenin %62,5 olduğu görülmüştür. Aile taraması ile tanı alan hastaların sadece 1'inin (%9,1) takibinde ağır nörolojik bulgu gelişmişti.
- Hastaların %9,3'ü DAX-1 eksikliği tanısı ile izleniyordu ve çoğunluğu (%83,3'ü) adrenal kriz ile başvurmuştu. Hastaların hepsinin tuz kaybı vardı ve MK replasmanı gerekmişti.
- DAX-1 eksikliği hastalarının %50'sinin semptom başlangıcı 1 yaştan önceydi; ortalama 2,35 ± 2,54 yıldı ve semptom başlangıç yaşları bimodal dağılım göstermektedir. Takipte hastaların puberte başlangıç yaşı normal aralıktaydı; ancak hepsinde hipogonadotropik hipogonadizm gelişti ve testosteron yerine koyma tedavisi başlandı. *NR0B1* geninde p.W235* (c.704G>A) mutasyonu saptanan ve kardeş olan 3 hastamızın da takibinde testislerde mikrolityazis saptanmıştı.

- ACTH duyarsızlığı (%28,1) tanısı alan hastaların 9'u AGKE tip 1, biri AGKE tip 2 ve 8'i 3AS idi.
- AGKE hastaları yenidoğan döneminde ve %90'ı hipoglisemi bulgularıyla başvurmuştu; %60'ında ise hiperpigmentasyon mevcuttu. Hastaların yarısında uzamış yenidoğan sarılığı görülmüştü. *MC2R* ile *MRAP* mutasyonuna sahip hastalarda hipoglisemi görülme sıklığı, diğer KAH dışı PAY etiyolojilerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). AGKE tanılı hastaların birinde (%10) geçici hiponatremi oluştu, ancak hiçbirisinde MK ihtiyacı gelişmedi.
- AGKE tip 1 hastalarının %66,7'sinde *MC2R*'de c.560delT mutasyonu saptandı.
- AGKE hastalarının ortalama son muayene boy SDS'si hedef boyuna göre daha uzun bulundu ($p=0,008$); hastaların %30'unda obezite gözlendi. Takipte hastaların %30'unda epilepsi gelişti. İki hastada testiküler kalsifikasyon, 3 hastada da tedavi gerektiren erken puberte gözlendi.
- 3AS tanılı 8 hastanın %25'i akalazya, %62,5'i PAY, %12,5'i aile taraması ile tanı almıştı. Tümüne alakrimi eşlik ediyordu. Toplamda 6 hastada (%75) akalazya gelişmiş ve 3'ü bu sebeple opere olmuştu.
- 3AS hastalarının semptom başlangıç yaşı 3,46 ± 2,8 yıl olup PAY'ı orta çocukluk çağında görüldüğü gözlenmiştir. En sık başvuru şikayeti GİS semptomlarıydı (%71,4); %75'inde hiperpigmentasyon, yarısına hipoglisemi eşlik etmekteydi. MK ihtiyacı ise %50'sinde mevcuttu. Takipte hastaların %62,5'inde mental etkilenme çeşitli düzeylerde gözlenmiştir. Hastaların yarısında boy kısalığı ve BHE saptandı.
- Tüm hastaların 2'si (%3,1) OPS tip 1, biri de (%1,6) OPS tip 2 tanılıydı. OPS tip 1 tanılı hastaların birinde hipoparatiroidi ilk bulguydu, takipte mukokutanöz kandidiyazis ve hipoparatiroidi tanısından 6 yıl sonra da PAY gelişmişti. Diğer OPS tip 1 hastası PAY ile başvurmuş ve başka endokrinolojik problemi oluşmamıştı. Her ikisinde de alopesiye rastlanmıştı. Hastalarımızdan birine BHE eşlik ediyordu.
- Mitokondriyal bozukluklar, KAH dışı PAY hastalarımızın %6,3'ünün sebebini oluşturuyordu (3 NNT eksikliği, 1 Pearson Sendromu).
- NNT eksikliği hastalarının hepsinde akraba evliliği vardı ve semptom başlangıcı ilk 1 yaşından önce idi. Hastaların 2'sinde tanıda hipoglisemi ve hiperpigmentasyon mevcuttu. MK replasmanı 2 hastaya gerekmişti. Hastaların takibinde geçici primer hipotiroidi, varikosel ve TART saptanmıştı. NNT eksikliği tanılı kadın hastamızın puberte başlangıcı erken olmuştu ve takibinde PKOS gelişmişti.

- Bir hastada (%1,6), rabdomiyosarkom sebebiyle aldığı kemoradyoterapi sonrası adrenal yıkıma bağlı PAY gelişmişti.
- Çalışmamızdaki hastaların %12,4'ünde primer etiyoloji klinik, laboratuvar ve genetik analizler sonucunda saptanamamıştır. Nedeni bilinmeyen PAY hastalarının ise çoğunluğu erkekti (K/E: 1/1,7).
- KAH çocuklardaki PAY etiyolojisinin en önemli nedeni olmakla birlikte KAH dışı nedenler de önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. KAH dışı PAY nedenleri genellikle çok çeşitli multisistemik klinik bulgular oluşturan genetik hastalıklardır. Klinik bulguların erken tanısı ve tedavinin erken başlanması mortalite ve morbidite gelişimini önlemek açısından oldukça önemlidir. Aynı zamanda etiyolojiyi belirlemek prenatal tanı ve danışmanlık açısından da gereklidir. Günümüzde gelişen teknolojiye rağmen hastaların %12,4'ünde etiyoloji saptanamamıştır. Bu hastalarda spesifik bir tanı için daha ileri moleküler analizlere ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016;101(2):364-89.

2. Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;32(4):397-424.

3. Hasenmajer V, Ferrigno R, Minnetti M, Pellegrini B, Isidori AM, Lenzi A, et al. Rare forms of genetic paediatric adrenal insufficiency: Excluding congenital adrenal hyperplasia. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2023.

4. Miller WL, Flück CE, Breault DT, Feldman BJ. The Adrenal Cortex and Its Disorders. In: Sperling MA, Mazjoub JA, Menon RK, Stratakis CA, editors. Sperling Pediatric Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 425-90.

5. White PC. Physiology of the Adrenal Gland. In: Kliegman RM, Geme JS, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 2. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2954-9.

6. Akın L. Adrenal Korteks ve Fonksiyonları. In: Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E, editors. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 1. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021. p. 922-32.

7. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. 12nd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 921-5.

8. Ferraz-de-Souza B, Achermann JC. Disorders of adrenal development. Endocrine Development. 2008;13:19-32.

9. Xing Y, Lerario AM, Rainey W, Hammer GD. Development of adrenal cortex zonation. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2015;44(2):243-74.

10. Huang CC, Kang Y. The transient cortical zone in the adrenal gland: the mystery of the adrenal X-zone. Journal of Endocrinology. 2019;241(1):R51-r63.

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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;103(11):4043-88.

12. Connelly MA. SR-BI-mediated HDL cholesteryl ester delivery in the adrenal gland. Molecular and Cellular Endocrinology. 2009;300(1-2):83-8.

13. Miller WL. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. Biochimica et Biophysica Acta. 2007;1771(6):663-76.

14. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. Endocrine Reviews. 2011;32(1):81-151.

15. Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. Journal of Clinical Investigation. 2006;116(4):953-60.

16. McMahon SK, Pretorius CJ, Ungerer JP, Salmon NJ, Conwell LS, Pearen MA, et al. Neonatal complete generalized glucocorticoid resistance and growth hormone deficiency caused by a novel homozygous mutation in Helix 12 of the ligand binding domain of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(1):297-302.

17. Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. Biochimica et Biophysica Acta. 2011;1812(5):581-91.

18. Bethin KE, Majumdar I, Muglia LJ. Adrenal Insufficiency. In: Radovick S, Misra M, editors. Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 285-310.

19. Güran T. Latest Insights on the Etiology and Management of Primary Adrenal Insufficiency in Children. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2017;9(Suppl 2):9-22.

20. Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. Journal of Lipid Research. 2011;52(12):2111-35.

21. Novoselova TV, Jackson D, Campbell DC, Clark AJ, Chan LF. Melanocortin receptor accessory proteins in adrenal gland physiology and beyond. Journal of Endocrinology. 2013;217(1):R1-11.

22. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. Endocrine Reviews. 1998;19(2):101-43.

23. Baş F, Saka N. Adrenal Bez Hastalıkları. In: Neyzi O, Darendeliler F, Ertuğrul T, editors. Pediyatri. 2. 5th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020. p. 1907-26.

24. Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, Libert C. New Insights into the Anti-inflammatory Mechanisms of Glucocorticoids: An Emerging Role for Glucocorticoid-Receptor-Mediated Transactivation. Endocrinology. 2013;154(3):993-1007.

25. Kim HJ. New understanding of glucocorticoid action in bone cells. BMB Reports. 2010;43(8):524-9.

26. Joëls M, Sarabdjitsingh RA, Karst H. Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. Pharmacological Reviews. 2012;64(4):901-38.

27. Abalı ZY, Güran T. Adrenal Yetersizlik. In: Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E, editors. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. 1. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021. p. 965-89.

28. White PC. Adrenocortical Insufficiency. In: Kliegman RM, Geme JS, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 2. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2959-66.

29. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2017;46(2):435-58.

30. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1983;57(2):320-6.

31. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency. Endocrine. 2017;55(1):19-36.

32. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;23(2):181-92.

33. New MI, Yau M, Khattab A, Pina C, Yuen T, Meyer-Bahlburg HFL. Defects of Adrenal Steroidogenesis. In: Jameson JL, DeGroot L, editors. Endocrinology: Adult and Pediatric. 2. 7 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 1810-32.

34. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. Endocrine Reviews. 1994;15(4):421-38.

35. Zadik Z, Kahana L, Kaufman H, Benderli A, Hochberg Z. Salt loss in hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia (11-beta-hydroxylase deficiency). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1984;58(2):384-7.

36. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2017;390(10108):2194-210.

37. Andersson HC, Frentz J, Martínez JE, Tuck-Muller CM, Bellizaire J. Adrenal insufficiency in Smith-Lemli-Opitz syndrome. American Journal of Medical Genetics. 1999;82(5):382-4.

38. Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, Tortorelli S, Orsini JJ, Caggana M, et al. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. International Journal of Neonatal Screening. 2016;2(4):15.

39. Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. Nature Reviews Endocrinology. 2016;12(10):606-15.

40. Shimozawa N. Molecular and clinical findings and diagnostic flowchart of peroxisomal diseases. Brain and Development. 2011;33(9):770-6.

41. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. The Journal of Pediatrics. 2005;146(4):528-32.

42. Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, Tritos NA, Marino R, Linthorst GE, et al. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;104(1):118-26.

43. Barthel A, Willenberg HS, Gruber M, Bornstein SR. Adrenal Insufficiency. In: Jameson JL, DeGroot L, editors. Endocrinology: Adult and Pediatric. 2. 7 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 1763-74.

44. Jangouk P, Zackowski KM, Naidu S, Raymond GV. Adrenoleukodystrophy in female heterozygotes: underrecognized and undertreated. Molecular Genetics and Metabolism. 2012;105(2):180-5.

45. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. JAMA. 2005;294(24):3131-4.

46. Petryk A, Polgreen LE, Chahla S, Miller W, Orchard PJ. No evidence for the reversal of adrenal failure after hematopoietic cell transplantation in X-linked adrenoleukodystrophy. Bone Marrow Transplantation. 2012;47(10):1377-8.

47. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, Orchard PJ, De Oliveira S, Thrasher AJ, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. New England Journal of Medicine. 2017;377(17):1630-8.

48. Steinberg S, Chen L, Wei L, Moser A, Moser H, Cutting G, et al. The PEX Gene Screen: molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. Molecular Genetics and Metabolism. 2004;83(3):252-63.

49. Aubourg P, Wanders R. Peroxisomal disorders. Handbook of Clinical Neurology. 2013;113:1593-609.

50. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzík T, Balwani M, Breen C, Deegan PB, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. Journal of Hepatology. 2014;61(5):1135-42.

51. Prasad R, Hadjidemetriou I, Maharaj A, Meimaridou E, Buonocore F, Saleem M, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome. The Journal of Clinical Investigation. 2017;127(3):942-53.

52. Lin L, Gu W-X, Ozisik G, To WS, Owen CJ, Jameson JL, et al. Analysis of DAX1 (NR0B1) and Steroidogenic Factor-1 (NR5A1) in Children and Adults with Primary Adrenal Failure: Ten Years' Experience. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(8):3048-54.

53. Reutens AT, Achermann JC, Ito M, Ito M, Gu WX, Habiby RL, et al. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999;84(2):504-11.

54. Hughes CR, Man E, Achermann JC. Adrenal cortex and its disorders. In: Dattani MT, Brook C, editors. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology 7th Edition. NJ: Wiley-Blackwell; 2020. p. 335-407.

55. Novoselova TV, Chan LF, Clark AJL. Pathophysiology of melanocortin receptors and their accessory proteins. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;32(2):93-106.

56. Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, Todorovic S, Mitrovic K, Koehler K, et al. Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977-2008). European Journal of Pediatrics. 2010;169(11):1323-8.

57. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. Nature. 2003;423(6939):506-11.

58. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). Journal of Internal Medicine. 2009;265(5):530-40.

59. Guo CJ, Leung PSC, Zhang W, Ma X, Gershwin ME. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). Autoimmunity Reviews. 2018;17(1):78-85.

60. Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(8):2843-50.

61. Chow J, Rahman J, Achermann JC, Dattani MT, Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13(2):92-104.

62. Flück CE. Mechanisms in Endocrinology: Update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction. European Journal of Endocrinology. 2017;177(3):R99-r111.

63. Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Samara-Boustani D, Jilani H, Ladjouze A, Souchon P-F, et al. NNT mutations: a cause of primary adrenal insufficiency, oxidative stress and extra-adrenal defects. European Journal of Endocrinology. 2016;175(1):73-84.

64. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM number: 614736 [updated 10/11/2016. Available from: https://omim.org/entry/614736.

65. Prasad R, Chan LF, Hughes CR, Kaski JP, Kowalczyk JC, Savage MO, et al. Thioredoxin Reductase 2 (TXNRD2) Mutation Associated With Familial Glucocorticoid Deficiency (FGD). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(8):E1556-E63.

66. Son JS, Seo GH, Kim YM, Kim GH, Jin HK, Bae JS, et al. Clinical and genetic features of four patients with Pearson syndrome: An observational study. Medicine (Baltimore). 2022;101(5):e28793.

67. Samuels ME, Gallo-Payet N, Pinard S, Hasselmann C, Magne F, Patry L, et al. Bioinactive ACTH Causing Glucocorticoid Deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(2):736-42.

68. Adem PV, Montgomery CP, Husain AN, Koogler TK, Arangelovich V, Humilier M, et al. Staphylococcus aureus sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. The New England Journal of Medicine. 2005;353(12):1245-51.

69. Glasgow BJ, Steinsapir KD, Anders K, Layfield LJ. Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome. American Journal of Clinical Pathology. 1985;84(5):594-7.

70. Kamrath C. Beyond the adrenals: Organ manifestations in inherited primary adrenal insufficiency in children. European Journal of Endocrinology. 2020;182(3):C9-c12.

71. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM, Akın MA, Çoban D, Gökoğlu S, et al. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2012;4(3):132-9.

72. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2015;7(4):280-93.

73. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2017;9(2):182-4.

74. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd edition. California: Stanford University Press; 1959.

75. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Archives of Disease in Childhood. 1969;44(235):291-303.

76. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Archives of Disease in Childhood. 1970;45(239):13-23.

77. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(6):3243-50.

78. Capalbo D, Moracas C, Cappa M, Balsamo A, Maghnie M, Wasniewska MG, et al. Primary Adrenal Insufficiency in Childhood: Data From a Large Nationwide Cohort. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;106(3):762-73.

79. Wijaya M, Huamei M, Jun Z, Du M, Li Y, Chen Q, et al. Etiology of primary adrenal insufficiency in children: a 29-year single-center experience. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2019;32(6):615-22.

80. Amano N, Narumi S, Hayashi M, Takagi M, Imai K, Nakamura T, et al. Genetic defects in pediatric-onset adrenal insufficiency in Japan. European Journal of Endocrinology. 2017;177(2):187-94.

81. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014;383(9935):2152-67.

82. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(6):E925-8.

83. Buonocore F, Maharaj A, Qamar Y, Koehler K, Suntharalingham JP, Chan LF, et al. Genetic Analysis of Pediatric Primary Adrenal Insufficiency of Unknown Etiology: 25 Years' Experience in the UK. Journal of the Endocrine Society. 2021;5(8):bvab086.

84. Guran T, Buonocore F, Saka N, Ozbek MN, Aycan Z, Bereket A, et al. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016;101(1):284-92.

85. Çamtosun E, Dündar İ, Akıncı A, Kayaş L, Çiftci N. Pediatric Primary Adrenal Insufficiency: A 21-year Single Center Experience. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2021;13(1):88-99.

86. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Akraba Evliliği In: 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara; 2019. p. 47.

87. Eyal O, Levin Y, Oren A, Zung A, Rachmiel M, Landau Z, et al. Adrenal crises in children with adrenal insufficiency: epidemiology and risk factors. European Journal of Pediatrics. 2019;178(5):731-8.

88. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. Endocrine Reviews. 2020;41(4):577-93.

89. Eng L, Regelmann MO. Adrenoleukodystrophy in the era of newborn screening. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2020;27(1):47-55.

90. Raymond GV, Aubourg P, Paker A, Escolar M, Fischer A, Blanche S, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25(3):538-48.

91. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. Lancet Neurology. 2007;6(8):687-92.

92. Wu SM, Gao JZ, He B, Long WJ, Luo XP, Chen L. A Novel NR0B1 Gene Mutation Causes Different Phenotypes in Two Male Patients with Congenital Adrenal Hypoplasia. Current Medical Science. 2020;40(1):172-7.

93. Guzzetti C, Bizzarri C, Pisaneschi E, Mucciolo M, Bellacchio E, Ibba A, et al. Next-Generation Sequencing Identifies Different Genetic Defects in 2 Patients with Primary Adrenal Insufficiency and Gonadotropin-Independent Precocious Puberty. Hormone Research in Paediatrics. 2018;90(3):203-11.

94. Gupta P, Sharma R, Jain V. Adrenal Hypoplasia Congenita-Hypogonadotropic Hypogonadism Syndrome Due to NR0B1 Gene Mutations. Indian Journal of Pediatrics. 2022;89(6):587-90.

95. Serbis A, Tsinopoulou VR, Mouzaki K, Kotanidou EP, Giza S, Galli-Tsinopoulou A. Testicular microlithiasis in a boy with X-linked adrenal hypoplasia congenita. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2018;23(3):162-5.

96. Ouyang H, Chen B, Wu N, Li L, Du R, Qian M, et al. X-linked congenital adrenal hypoplasia: a case presentation. BMC Endocrine Disorders. 2021;21(1):118.

97. De Menis E, Roncaroli F, Calvari V, Chiarini V, Pauletto P, Camerino G, et al. Corticotroph adenoma of the pituitary in a patient with X-linked adrenal hypoplasia congenita

due to a novel mutation of the DAX-1 gene. European Journal of Endocrinology. 2005;153(2):211-5.

98. Leblanc A, Odièvre M, Hadchouel M, Gendrel D, Chaussain JL, Rappaport R. Neonatal cholestasis and hypoglycemia: possible role of cortisol deficiency. The Journal of Pediatrics. 1981;99(4):577-80.

99. Di Dato F, Capalbo D, Mirra R, Del Vecchio Blanco F, Salerno M, Iorio R. Case Report: Neonatal Cholestasis as Early Manifestation of Primary Adrenal Insufficiency. Frontiers in Pediatrics. 2021;9:767858.

100. Lin L, Hindmarsh PC, Metherell LA, Alzyoud M, Al-Ali M, Brain CE, et al. Severe loss-of-function mutations in the adrenocorticotropin receptor (ACTHR, MC2R) can be found in patients diagnosed with salt-losing adrenal hypoplasia. Clinical Endocrinology. 2007;66(2):205-10.

101. Chan LF, Clark AJL, Metherell LA. Familial Glucocorticoid Deficiency: Advances in the Molecular Understanding of ACTH Action. Hormone Research in Paediatrics. 2008;69(2):75-82.

102. Uyangoda K, Kamalanathan P, Mettananda S. Familial glucocorticoid deficiency presenting with hyperpigmentation, gigantism, and motor development delay: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2019;13(1):280.

103. Jackson DS, Ramachandrappa S, Clark AJ, Chan LF. Melanocortin receptor accessory proteins in adrenal disease and obesity. Frontiers in Neuroscience. 2015;9:213.

104. Özbek MN, Demiral M, Unal E, Karaşin ND, Baran RT, Demirbilek H. A rare and preventable aetiology of neurodevelopmental delay and epilepsy: familial glucocorticoid deficiency. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2021;34(11):1463-8.

105. Kallabi F, Belghuith N, Aloulou H, Kammoun T, Ghorbel S, Hajji M, et al. Clinical and Genetic Characterization of 26 Tunisian Patients with Allgrove Syndrome. Archives of Medical Research. 2016;47(2):105-10.

106. Tebaibia A, Boudjella MA, Boutarene D, Benmediouni F, Brahimi H, Oumnia N. Incidence, clinical features and para-clinical findings of achalasia in Algeria: Experience of 25 years. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(38):8615-23.

107. Polat R, Ustyol A, Tuncez E, Guran T. A broad range of symptoms in allgrove syndrome: single center experience in Southeast Anatolia. Journal of Endocrinological Investigation. 2020;43(2):185-96.

108. Pogliaghi G, Cangiano B, Duminuco P, Vezzoli V, Bonomi M. Triple-A Syndrome (TAS): An In-Depth Overview on Genetic and Phenotype Heterogeneity. Protein & Peptide Letters. 2020;27(12):1192-203.

109. Flokas ME, Tomani M, Agdere L, Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics. 2019;10:99-106.

110. Eid M, Chreitah A, Aljanati O, Mohammed A, Melhem I, Alkilany Z. A rare case of Allgrove Syndrome associated with growth hormone deficiency in an 8-year-Old child: A case report. Annals of Medicine and Surgery. 2022;81:104352.

111. Cherif Ben Abdallah L, Lakhoua Y, Nagara M, Khiari K, Elouej S, Messaoud O, et al. A Tunisian patient with two rare syndromes: triple a syndrome and congenital hypogonadotropic hypogonadism. Hormone Research in Paediatrics. 2014;82(5):338-43.

112. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, Breivik L, et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017;102(9):3546-56.

113. Sharifinejad N, Zaki-Dizaji M, Tebyanian S, Zainaldain H, Jamee M, Rizvi FS, et al. Clinical, immunological, and genetic features in 938 patients with autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a systematic review. Expert Review of Clinical Immunology. 2021;17(8):807-17.

114. Bensing S, Fetissov SO, Mulder J, Perheentupa J, Gustafsson J, Husebye ES, et al. Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007;104(3):949-54.

115. Pun T, Chandurkar V. Growth hormone deficiency, short stature, and juvenile rheumatoid arthritis in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1: case report and brief review of the literature. ISRN Endocrinology. 2011;2011:462759.

116. Al-Herbish AS, Bailey JD, Kooh SW. Growth hormone deficiency in autoimmune polyglandular disease type 1. Saudi Medical Journal. 2000;21(8):765-8.

117. Franzese A, Valerio G, Di Maio S, Iannucci MP, Bloise A, Tenore A. Growth hormone insufficiency in a girl with the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. Journal of Endocrinological Investigation. 1999;22(1):66-9.

118. Meimaridou E, Kowalczyk J, Guasti L, Hughes CR, Wagner F, Frommolt P, et al. Mutations in NNT encoding nicotinamide nucleotide transhydrogenase cause familial glucocorticoid deficiency. Nature Genetics. 2012;44(7):740-2.

119. Jazayeri O, Liu X, van Diemen CC, Bakker-van Waarde WM, Sikkema-Raddatz B, Sinke RJ, et al. A novel homozygous insertion and review of published mutations in the NNT gene causing familial glucocorticoid deficiency (FGD). European Journal of Medical Genetics. 2015;58(12):642-9.

120. Hershkovitz E, Arafat M, Loewenthal N, Haim A, Parvari R. Combined adrenal failure and testicular adrenal rest tumor in a patient with nicotinamide nucleotide transhydrogenase deficiency. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015;28(9-10):1187-90.

121. Krasovec T, Sikonja J, Zerjav Tansek M, Debeljak M, Ilovar S, Trebusak Podkrajsek K, et al. Long-Term Follow-Up of Three Family Members with a Novel NNT Pathogenic Variant Causing Primary Adrenal Insufficiency. Genes (Basel). 2022;13(5).

122. Li X, Xiao H, Ma Y, Zhou Z, Chen D. Identifying novel genetic loci associated with polycystic ovary syndrome based on its shared genetic architecture with type 2 diabetes. Frontiers in Genetics. 2022;13.

123. Lai Q, Xiang W, Li Q, Zhang H, Li Y, Zhu G, et al. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Frontiers in Medicine. 2018;12(5):518-24.

124. Ventura M, Serra-Caetano J, Cardoso R, Dinis I, Melo M, Carrilho F, et al. The spectrum of pediatric adrenal insufficiency: insights from 34 years of experience. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2019;32(7):721-6.

125. Farruggia P, Di Cataldo A, Pinto RM, Palmisani E, Macaluso A, Valvo LL, et al. Pearson Syndrome: A Retrospective Cohort Study from the Marrow Failure Study Group of A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). JIMD Reports. 2016;26:37-43.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

Tarih ve Sayı: 11.04.2022-845676

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :E-29624016-050.99-845676
Konu :Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU hk.

Sayın Prof. Dr. Şükran POYRAZOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinolojisi

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 17/03/2022 gün ve 807080 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Dr. Hülya KAHRAMAN GÜZEL' in yürüteceği 2022/559 dosya numaralı "Konjenital Adrenal Hiperplazi Dışı Primer Adrenal Yetmezlik Hastalarının Uzun Dönem Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 25/03/2022 tarih ve 06 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSDSN36PU3 Pin Kodu :57662 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL
Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93
e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : http://istanbultip.istanbul.edu.tr
Kep Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için : Cihan KILIÇ
Dahili : 31346

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvuran hastaları "Konjenital adrenal hiperplazi dışı primer adrenal yetmezlik hastalarının uzun dönem klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi" isimli araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Araştırmayı Yürüten Merkez: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Şükran Poyrazoğlu

I. Bölüm: Araştırma Hakkında Bilgiler
"Konjenital adrenal hiperplazi dışı primer adrenal yetmezlik hastalarının uzun dönem klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi" adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler, yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.
Primer adrenal yetmezlik, hayati fonksiyonu hormonların sentezinin bozulduğu ve ölümcül olarak seyretme potansiyeline sahip olan bir hastalıktır. Çocuklarda primer adrenal yetmezliğin en sık sebebi konjenital adrenal hiperplazidir (KAH), ancak diğer daha nadir sebepler literatürde henüz yeterince incelenmemiştir. Bu nadir sebeplerin teşhisinin konulması, tedavinin erkenden başlanması, eşlik edebilecek diğer hastalıkları öngörme ve ölüm oranlarını düşürmede önemlidir. Çalışmamızda, uzun dönem klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ile çocuklarda primer adrenal yetmezliğin KAH dışı sebeplerinin ayrıntılı olarak anlatılarak etiyolojinin erken belirlenmesinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.
Bu çalışmada KAH dışı primer adrenal yetmezlik tanısı olan hastaların bilgileri, dosyaları ve hastane kayıtları üzerinden incelenerek uzun dönem klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi planlanmaktadır.
Araştırma geriye yönelik olduğundan size herhangi bir işlem uygulanmayacak, sadece dosyanızdaki bilgiler kullanılacaktır. Bu bilgiler tamamen bilimsel amaçlarla kullanılacak olup, kimliğiniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmak istememeniz durumunda takip ve tedaviniz bundan etkilenmeyecektir.

II. Bölüm: Katılımcının Beyanı
Dr. Şükran Poyrazoğlu tarafından (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı) "Konjenital adrenal hiperplazi dışı primer adrenal yetmezlik hastalarının uzun dönem klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi" konulu bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya **gönüllü** olarak katılmak üzere davet

edildi. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşulu ile araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim.
Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde **gönüllü** olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

III. Bölüm: Gönüllünün Onayı

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla dosya bilgilerimin araştırma için incelenmesini kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,
Adı-Soyadı: Dr. Hülya Kahraman
Görevi: Tıpta Uzmanlık Öğrencisi
Adresi: İÜ. İTF Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD
Tel.-Faks: 0212 414 20 00
Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Ek-3: Hasta Takip Formu

HASTA TAKİP FORMU

1) **DEMOGRAFİK BİLGİLER**

- HASTA ADI SOYADI:
- TC KİMLİK NUMARASI:
- DOĞUM TARİHİ:
- BAŞVURU YAŞI:
- CİNSİYETİ:

2) **ÖZGEÇMİŞ BİLGİLERİ:**

- BİLİNEN DİĞER HASTALIK ÖYKÜSÜ:
- SÜREKLİ KULLANDIĞI DİĞER İLAÇLAR:

3) **SOYGEÇMİŞ BİLGİLERİ:**

- AKRABA EVLİLİĞİ:

4) **GÜNCEL HASTALIK ÖYKÜSÜ:**

- TANISI:
- GENETİK SONUÇ:
- BAŞVURU YAKINMASI**:**
- SEMPTOM BAŞLANGIÇ YAŞI / TANI YAŞI:
- SEMPTOM BAŞLANGICINDAN TANIYA GEÇEN SÜRE:
- KLİNİK SEMPTOMLAR:
- FİZİK MUAYENE BULGULARI:
- TANSİYON:
- BİYOKİMYASAL ANALİZ:
- HORMON PROFİLİ:
- YAPILDIYSA GÖRÜNTÜLEMESİ:
- TEDAVİ:
- CİNSEL GELİŞİM VE PUBERTE (TANI ANI VE SON MUAYENE):
- BÜYÜME TAKİBİ (HEDEF BOY, TANI SIRASINDAKİ BOY VE VKİ, SON MUAYENE BOY VE VKİ SDS):
- EŞLİK EDEN DİĞER ENDOKRİN HASTALIKLAR:
- TAKİBİNDE KAÇ KERE ADRENAL KRİZ GELİŞTİĞİ:
- MORTALİTE:

Ek-4: Literatürdeki pediatrik PAY vaka serilerindeki etiyolojilerin karşılaştırılması

		Çalışmamız (2023)	Perry ve ark. (2005)	Capalbo ve ark. (2021)	Wijaya ve ark. (2019)	Hsieh ve White (2011)	Amano ve ark (2017)	Buonocore ve ark. (2021)	Güran ve ark. (2015)	Çamtosun ve ark. (2021)
KAH (toplam)		dahil edilmedi	74	692	362	35	klasik grup dahil edilmemiş	klasik grup dahil edilmemiş	klasik grup dahil edilmemiş	51
	21-OHE		72	682	351	alt gruplar belirtilme-miş				24
	11-OHE			3	3					19
	3B-HSD		2	5						
	17-OHE			1	5					6
	POR eksikliği			1						
	Lipoid KAH				2		19	6	11	1
	P450scc eksikliği							12	9	1
KAH DIŞI (toplam)		**64**	**29**	**111**	**72**	**42**	**44**	**137**	**75**	**22**
Lipid metabolizma bozukluğu	ALD	23	4	25	22	3			2	8
	Wolman Sendromu	1	3							
	Zellweger Hastalığı		1							
Adrenal disgenezi	DAX-1 eksikliği	6	1	16	20	2	20	12	12	1
	SF-1 eksikliği				1			1	1	
	IMAGE sendromu						1	2		1
	MIRAGE sendromu						8	5		
ACTH duyarsızlığı	AGKE tip 1	9		5		4	1	30	25	3
	AGKE tip 2	1						7	9	
	3AS	8	1	7	2		3	11	1	5
Otoimmün yıkım	OPS-1	2	5	25	1	18				
	OPS-2 veya izole adrenalit	1	8	20	2	5				1
Mitokondri-yal sebepler	NNT eksikliği	3					2	10	7	
	TXNRD2 eksikliği							7		
	Pearson Sendromu	1		1						
Diğer	İlaca bağlı adrenal yıkım	1								
	Bilateral adrenalektomi			1	1	5				
	Bilateral adrenal hemoraji / hematom			2		2				
Sebebi bilinmeyen		8	6	9	23	3	9	52	18	3