ADRENAL ÇALIŞMA GRUBU UZLAŞI REHBERİ 2023

ÇEDD ADRENAL ÇALIŞMA GRUBU

Grup Başkanı: Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

ADRENAL UZLAŞI REHBERİ ÇALIŞMA GRUPLARI VE YAZARLARI:

GRUP 1: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

GRUP 1A: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANI VE TEDAVİSİ

GRUP BAŞKANI:

Zeynep ŞIKLAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

YAZARLAR:

Ayşe Derya Buluş

SBÜ Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü

Edip Ünal

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Havva Nur Peltek Kendirci

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

İsmail Dündar

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinloji Bilim Dalı

Sevinç Odabaşı Güneş

SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü

Zeynep Şıklar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

GRUP 1B: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ PRENATAL TANI, YENİDOĞANDA ADRENAL TESTLER VE TARAMA, 21 OHLAZ DIŞI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ NEDENLERİ

GRUP BAŞKANI:

Tülay Güran

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediyatrik Endokrinoloji, İstanbul, Türkiye

YAZARLAR:

Erdal Kurnaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Nesibe Akyürek

Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi

Tülay Güran

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediyatrik Endokrinoloji, İstanbul, Türkiye

Zehra Yavaş Abalı

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediyatrik Endokrinoloji, İstanbul, Türkiye

Mehmet İsakoca

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet BD, Ankara, Türkiye

GRUP 1C: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ VE UZUN DÖNEM İZLEMDEKİ SORUNLAR

GRUP BAŞKANI:

Zehra Aycan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

YAZARLAR:

Ahmet Uçar

SBÜ, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamalaı ve Araştırma Merkezi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Elif Özsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Eda Mengen

Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

Aylin Kılınç Uğurlu

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü

Zehra Aycan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

GRUP 2: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ DIŞI ADRENAL YETMEZLİKLER

GRUP BAŞKANLARI:

Firdevs Baş

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Semra Çetinkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Şenay Savaş Erdeve

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

YAZARLAR:

Firdevs Baş

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Semra Çetinkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Şenay Savaş Erdeve

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Beray Selver Eklioğlu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Leyla Akın

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Çiğdem Binay

Çorlu Tekirdağ Özel Klinik

Özlem Sangün

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Fuat Buğrul

Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi

Emine Çamtosun

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Müge Atar

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Melek Yıldız

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Nurhan Özcan Murat

SBÜ Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ruken Yıldırım

Diyarbakır Çocuk Hastanesi

GRUP 3: CUSHING SENDROMU, ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLER VE ENDOKRİN HİPERTANSİYON

GRUP BAŞKANI:

Nihal Hatipoğlu

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

GRUP 3A: CUSHING SENDROMU

YAZARLAR:

Nihal Hatipoğlu

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Melikşah Keskin

TC. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk ağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

Fatma Özgüç Çömlek

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Emine Ayça Cimbek

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Emine Demet Akbaş

Bursa Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

Gamze Çelmeli

TC. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

Gülay Can Yılmaz

Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

GRUP 3B: ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLER VE ENDOKRİN HİPERTANSİYON

YAZARLAR:

Nihal Hatipoğlu

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Özlem Sangün

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Esra Deniz Papatya Çakır

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

Doğuş Vurallı Karaoğlan

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Ahmet Anık

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı.

Seyit Ahmet Uçaktürk

TC. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

Esra Acar Kutlu

TC. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Universitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

BÖLÜMLER:

BÖLÜM 1: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ……..12-138

1A.1. 21 Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazide Klinik Bulgular ve Tanı (Sevinç Odabaşı Güneş, Havva Nur Peltek Kendirci, Edip Ünal, Ayşe Derya Buluş, İsmail Dündar, Zeynep Şıklar)……....13-30

1A.2. 21hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazide Tedavi (Havva Nur Peltek Kendirci, Edip Ünal, İsmail Dündar, Ayşe Derya Buluş, Sevinç Odabaşı Güneş, Zeynep Şıklar)……..…31-63

1B.1. Konjenital adrenal hiperplazide prenatal tanı ve tedavi (Zehra Yavaş Abalı, Tülay Güran)……..64-78

1B.2. Yenidoğanda Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması (Erdal Kurnaz)……....79-87

1B.3. Yenidoğan Adrenal Fonksiyonlarının Yorumlanması (Nesibe Akyürek)……..88-95

1B.4. 21 OH laz dışı konjenital adrenal hiperplazi nedenleri (Mehmet İsakoca)……..96-106

1C.1. Konjenital Adrenal Hiperplazide Ruhsal Gelişim ve Cinsellik (Ahmet Uçar)…..107-114

1C.2. Testiküler Adrenal Rest Tümörler (Elif Özsu, Zehra Aycan)……115-123

1C.3. Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazili Hastalarda Yaşam Kalitesi (Eda Mengen, Zehra Aycan)……..…124-131

1C.4. Konjenital Adrenal Hiperplazi'de Uzun Dönem Komplikasyonlar (Aylin Kılınç Uğurlu)……..……132-138

BÖLÜM 2: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ DIŞI ADRENAL YETMEZLİKLER……...…139-240

2.1. Konjenital adrenal yetmezlik Dışı Primer Adrenal Yetmezlik Nedenleri ve Tanı Yaklaşımı (Müge Atar, Leyla Akın)……140-154

2.2. Santral Adrenal Yetmezlik Nedenleri ve Tanı Yaklaşımı (Melek Yıldız, Ruken Yıldırım, Firdevs Baş)…….155-171

2.3. Stres Dışı Adrenal Yetmezlik Tedavi ve Takibi (Fuat Buğrul, Nurhan Özcan Murat)……..172-189

2.4. Adrenal Yetersizlik Tanılı Çocuklarda Stres Durumlarının Yönetimi ve Aile Eğitimi (Emine Çamtosun)……..….190-207

2.5. Adrenal Kriz Tedavisi ve Aile Eğitimi (Özlem Sangün)……...208-223

2.6. Kritik Hastalıklarda Adrenal Fonksiyonlar (Çiğdem Binay, Beray Selver Eklioğlu)……..……224-240

BÖLÜM 3: CUSHING SENDROMU, ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLER VE ENDOKRİN HİPERTANSİYON ……...241-412

3A. Cushing Sendromu……...…….....242-280

* Tanım ve özellikleri (Nihal Hatipoğlu)

* İyatrojenik Cushing Sendromu (Melikşah Keskin)

* ACTH bağımlı Cushing Hastalığı:

- Cushing Hastalığı patofizyoloji ve epidemiyoloji (Fatma Özgüç Çömlek)
- Cushing Hastalığı tanı ve tedavisi (Emine Ayça Cimbek)
- Ektopik ACTH Sendromu (Emine Demet Akbaş)

* ACTH bağımsız Cushing Sendromu:

- Primer adrenekortikal hiperfonksiyon (Gamze Çelmeli)
- Primer adrenal nodüler aderenal hiperplazi (Gülay Can Yılmaz)

3B Adrenokortikal Tümörler ve Endokrin Hipertansiyon……..….281-412

3B.1.Adrenokortikal tümörler-Giriş (Nihal Hatipoğlu)…….…….281-282

3B.2. Adrenokortikal Karsinom Klinik Özellikler ve Laboratuvar (Özlem Sangün)…..282-290

3B.3.Adrenokortikal Kanserlerde Görüntüleme, Evreleme ve Patoloji **(**Esra Deniz Papatya Çakır)…….....……291-303

3B.4. Adrenokortikal karsinom tedavisi (Doğuş Vurallı Karaoğlan)……..……...…..304-343

3B.5. Adrenal İnsidentaloma (Ahmet Anık) …….....344-354

3B.6. Primer Hiperaldosteronizm (Seyit Ahmet Uçaktürk)……..355-370

3B.7. Belirgin Mineralokortikoid Fazlalığı Sendromu (Esra Acar Kutlu)…….…….371-381

3B.8. Primer Glukokortikoid Direnci (Esra Acar Kutlu)……...….382-390

3B.9. Feokromasitoma ve Paraganlioma (Seyit Ahmet Uçaktürk, Esra Acar Kutlu)….391-412

ÖNERİ VE KANIT DERECELEMESİ:

Öneriler GRADE (Grading of Reccommendations, Assessment, Development, and Evaluation) sistemine göre derecelendirilmiştir. Derecelendirme yapılırken önce öneri gücü, sonra kanıt niteliği belirtilmiştir.

Öneri gücü:

- **1** = güçlü öneri (çoğu durumda çoğu hasta için geçerlidir, yararı riske ağır basar)
- **2** = zayıf öneri (konsensus tarafından önerilen veya hasta yararı için en uygun olacak durum düşünülmelidir; yararları ve riskleri belirsiz olabilir)
- Öneri yok (yetersiz delil)

Kanıt niteliği:

- **⊕OOO** Çok düşük (Sistemik olmayan klinik gözlemle, gözlemsel çalışmalar ile çok indirekt kanıtlar)
- **⊕⊕OO Düşük** (Metodolojik hataları, tutarsız veya dolaylı kanıtları olan RCT, gözlemsel çalışmalardan bazı kanıtlar)
- **⊕⊕⊕O Orta (**Kısıtlılıkları olan RCT, bias riski düşük olan gözlemsel çalışmalar)
- **⊕⊕⊕⊕ Yüksek** (İyi yapılmış RCT, bias riski olmayan gözlemsel çalışmalardan elde edilen kuvvetli kanıtlar

BÖLÜM 1: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

1A: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TANI VE TEDAVİSİ

1A.1 21HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE KLİNİK BULGULAR VE TANI

Giriş:

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), kortizol sentezinde yer alan enzimlerden birinin eksikliğinden kaynaklanan ve otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Olguların % 95'inden fazlasını 21-hidroksilazı (CYP21A2) kodlayan gendeki kusurlar sonucu oluşmaktadır (1). "21Hidroksilaz eksikliği (21OHE)" tarihsel olarak klasik ve nonklasik olarak ayrılsa da günümüzde sürekli (continuum) bir fenotip gösterdiği düşünülmektedir (2). Klasik form enzim aktivitesinde yokluk veya ciddi eksiklik ile birliktedir. En ciddi form tuz kaybı ile giden klasik KAH formu olup kortizol ve aldosteron eksikliği ile giden adrenal yetmezlik, aşırı androjen üretimi ile karakterizedir (2). Hastalık tanınmazsa klasik KAH olgularının %75'inde hayatın ilk 3 haftasında tuz kaybı krizleri (hiponatremi, hiperpotasemi, asidoz, hipovolemi ve şok) gelişir (3).

Basit virilizan formunda enzim aktivitesi %1-5 düzeyinde olup, kortizol eksikliği ve androjen fazlalığı ön plandadır. Erken dönemde aldosterona relatif renal tubuler direnç olacağı unutulmamalıdır (2).

Hastalığın daha hafif formları, 'geç başlangıçlı' veya 'nonklasik' KAH (NKKAH) olarak tanımlanır ve parsiyel enzim eksiklikleri adrenokortikotropik hormon (ACTH) yükseklikleri ile kompanse edilmektedir (1). Nonklasik KAH'da kortizol sentezindeki hafif subklinik bozulma genellikle adrenal krizlere yol açmaz.

Epidemiyoloji

Yenidoğan taraması ve ulusal vaka kayıtlarına dayanarak, klasik KAH sıklığının tüm dünyada 1/14.000-18.000 olduğu gösterilmiştir. Haplotip ilişkilendirme çalışmalarına göre, NKKAH formlarının beyaz popülasyondaki prevalansının 1: 500 ila 1: 1000 arasında olduğu, ancak yüksek oranda akraba evlilikleri olan popülasyonlarda 1:50 ila 1: 100'e kadar çıktığı tahmin

edilmektedir (4). Ayrıca Aşkenazi Yahudileri, Hispanikler, Akdeniz kökenli olanlar, Orta Doğu'dan olanlar ve Eskimolar arasındaki sıklığın daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (5). Daha yeni yapılan bir çalışmada CYP21A2 genotip analizi sonucunda; ABD popülasyonunda NKKAH sıklığının 1: 200 olduğu gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada androjen fazlalığı semptomları ile başvuran kadınlar arasında, NKKAH sıklığının yaklaşık % 4 olduğu tespit edilmiştir (7).

TANI:

Öneri: KAH en sık 21OHlaz eksikliği sonucu ortaya çıkan, klasik formunda kortizol ve aldosteron eksikliği ile androjen fazlalığının görüldüğü bir sorundur. Tanı klinik, biyokimyasal ve genetik değerlendirme ile konulur (1⊕⊕⊕O).

Kanıt:

Klinik bulgular:

Klasik KAH: Klasik formda prenatal androjen üretiminin artışı ile dişilerde dış genital yapı değişik derecelerde (kliteromegali, labial füzyon, erkek fenotipine ulaşabilen değişken yapıda) virilize olur. Androjen fazlalığı ile çocuklarda somatik büyümede hızlanma, kemik yaşında ilerleme, erken pubik kıllanma görülür (2,3).

Yüksek androjenler ve kötü hormonal kontrol sonucu santral erken puberte, genç kızlarda adet düzensizlikleri, akne, hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi, vücut yapısının maskulen olması, fertilite azalması görülür. Uygun tedavi almayan olgularda yüksek androjenlerin etkisiyle erişkin boyun kısa kalır (2).Erişkin boyunun kısa kalmasın bir diğer nedeni uzun süre uygunsuz olarak yüksek steroid kullanımı ile büyümenin baskılanmasıdır (3).

Nonklasik KAH:

Tanıdaki semptomların spektrumu daha çok yaşla ilgilidir. On yaşın altındaki çocuklarda, prematür adrenarş en yaygın (%87) başvuru şikayeti iken, kız adölesanların şiddetli akne, hirsutizm, androjenik alopesi, klitoromegali (%11), adet düzensizliği (% 56) ve hatta primer amenore (% 9) ile başvurabildikleri raporlanmıştır (7, 8). Nonklasik KAH'li kızlar adölesan ve genç yetişkin dönemde çoğunlukla polikistik over sendromu (PKOS) ile büyük ölçüde örtüşen

akne, hirsutizm, menstrüel anormallikler veya infertilite ile başvururlar. Nonklasik KAH'li erkeklerde, androjen fazlası semptomları nedeniyle hastaneye başvuru şikayeti azdır. Bu nedenle kızlara göre daha az tanı alırlar. Daha çok gebelik öncesi danışmanlık için yapılan genetik tarama sırasında teşhis edilirler (7,9). Nonklasik KAH'lı erkeklerde yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Kırkbeş erkek olgunun alındığı bir çalışmada, olguların % 29'unun prematür pubarş ile başvurduğu rapor edilmiştir (10).

Çocukluk döneminde; Nonklasik KAH'daki androjen fazlalığı, 46,XX fetüslerde prenatal dönemde dış genital yapıda virilizasyonuna neden olmaz. Çocukluk döneminde başvuran hastalarda en sık görülen bulgular yağlı cilt, akne veya yetişkin tipi vücut kokusu ve prematür pubarş olarak sıralanabilir. On yaşından küçük çocukların %20'sinde kliteromegali ve akne olduğu tespit edilmiştir (8). Artmış androjen düzeyleri büyümede hızlanmaya yol açabilir. Ancak erken dönemde androjen fazlalığını büyüme hızını etkilemediği için 1-2 yaşından önce büyümede hızlanma görülmez (11,12). Nonklasik KAH'lı hastalarda artan 17OHP ve adrenal androjenler östrojenlere dönüşerek ilerlemiş kemik yaşına neden olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda NKKAH'lı çocukların çoğunun final boylarının hedef boy aralığına ulaştığı bildirilse de, hızlanmış kemik yaşının zamanla final boyu olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir (7,13). On yaşın üzerindeki kadınlar arasında yapılan bir çalışmada, en sık başvuru şikayetlerinin sırasıyla hirsutizm (%59), oligomenore (%54), akne (%33), infertilite (%13), klitoromegali (%10), alopesi (%8), primer amenore (%4) ve erken pubarş (%4) olduğu tespit edilmiştir (8).

Biyokimyasal tanı:

Öneri: Adrenal steroid ölçümünde tercihan) likid kromatografi-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) yöntemi kullanılmalıdır. Ancak LC-MS/MS yoksa özgün antikor kullanan immunoassay yöntemler kullanılır (1⊕⊕⊕O).

Kanıt:

Steroid hormonların analizi ya immunoassay prensiplerine veya mass spectrometere (MS) ile birleştirilmiş kromatografik metodlara dayanmaktadır. İmmunoassay yönteminde diğer metabolitler ile çapraz reaksiyonu önlemek için kullanılan antikorun özgün olması

gerekmektedir. Ek olarak organik ekstraksiyon yapılması steroid sülfatlar gibi çapraz reaksiyon yapan maddelerin uzaklaştırılmasını sağlayacaktır (2).

Günümüzde MS steroid ölçümünde en doğru ve çok yönlü olarak sonuçları veren yöntemdir. Başlangıçta LC veya gaz kromatografi uygulanması özgüllüğünü arttırır. Steroidlerin önemli bir kısmı idrar ile atılmaktadır. Üriner steroid analizi tanısal değeri yüksek yöntemlerdendir. LC-MS, GC-MS'e göre daha yeni bir teknik olup, MS/MS ekstra filtreleme ile LC'nin ayırma özelliğini daha da iyileştirir. Günümüzde plazma veya serumda LC-MS/MS ile steroid hormon ölçümü en uygun yöntemdir (2).

Öneri: Süt çocuğu döneminden sonra semptomatik olgularda sabah erken saatte (8:00 dan önce) LC-MS/MS yöntemiyle bakılacak bazal 17 OHP düzeyi ile tarama yapılması önerilir (1⊕⊕⊕O).

Kanıt:

21-hidroksilaz eksikliğinde tanı artmış 17OHP düzeylerine dayanmaktadır. 21OHD olgularında tanı 17 OHP düzeyinin 1000 ng/dl üzerinde olmasına dayanır. Ancak çoğu süt çocuğunda düzey 5000 ng/dl üstündedir. Random ölçümler tanı için bilgi verici olsa da corticotropin uyarı testi tanıyı doğrulamak ve nadir görülen diğer steroidogenez bozukluklarını dışlamak için gereklidir. Yüksek 17OHP düzeyleri 11B-OHlaz eksikliği, 3BHSD eksikliği ve POR eksikliklerinde görülebilir (3).

17OHP düzeyi, ACTH'nin sirkadiyen ritmi ile yakın ilişkili olduğundan (1) raslantısal olarak bakılan 17OHP seviyelerinin mutlaka erken sabah saatinde (8:00'dan önce) bakılması gerekmektedir.

Adet gören kadınlar için, adet döngüsünün luteal fazı sırasında 17OHP düzeyinde dalgalanmalar meydana geldiğinden, steroid ölçümlerinin foliküler dönemde yapılmalıdır. Bazen klinik olarak tuz kaybettirmeyen klasik ve non-klasik KAH formlarını ayırt etmek zor olabilmektedir (1,14).

Test için halen kullanılan farmokolojik doz adrenal korteksi maksimum düzeyde uyaran intravenöz 0.25 mg cosytropindir (çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda doz 0.125mg' a azaltılabilir). Kan örnekleri bazal ve iv cosyntropin uygulandıktan 60 dakika sonra alınmalıdır.

(3). İntravenöz form yoksa intramusküler cosyntropin testinin adrenal yetmezlik ve KAH tanısında güvenli ve efektif olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15,16,17).

Test için en azından kortizol ve 17OHP ölçümü yapılmalıdır. KAH'a sebep olabilecek tüm enzim defektlerini değerlendirebilmek için uyarı testi sonrası kan örnekleri 17OHP, kortizol, 11-deoksikortikosteron, 11-deoksikortizol, 17-OH-pregnenolon, dehidroepiandrosteron ve androstenedion ölçümününün LC-MS/MS ile yapılması uygundur (14).

Öneri: Sınırda 17 OHP düzeyi (6-30 nmol/L veya 200-1000 ng/dl) olan olgularda, 21-hidroksilaz eksikliğini diğer enzim kusurlarından ayırt etmek için ACTH uyarı testi yapılması ve tam bir adrenokortikal hormonal profil bakılması önerilir (1⊕⊕⊕O).

Kanıt:

KAH düşünülen bir olguda, 17OHP düzeyinin çocuklarda 2,5 nmol/L'den ve erişkinlerde 6,0 nmol/L'den daha düşük saptanması halinde KAH tanısının dışlanması gerektiği belirtilmektedir (18-21). 21- hidroksilaz eksikliği için bakılan 17OHP ölçümünün 200 ng / dL'den (6 nmol / L) büyük olması NKKAH tanısını düşündürtmektedir. Klasik 21-hidroksilaz eksikliği olan hastalarda tipik olarak bu değer 10.000 ng / dL'den büyüktür. 17OHP düzeyi orta düzeyde yüksek olan (6-30 nmol/L veya 200-1000 ng / dL) hastalara ACTH (cosyntropin) uyarı testi yapılmalıdır. Uyarılmış 17OHP sonucu <30 nmol/l veya <1000 ng/ml ise 21OH eksikliği dışlanmış olacaktır. Uyarı testi ile net tanı yapılamayan, glukokortikoid tedavisi alan olgularda genetik çalışma yapılmalıdır (14).

17OHP düzeyi için eşik değerin test metodolojisine göre değerlendirilmesi gerekmektedir. 17OHP'un eşik değeri >200 ng / dL (> 6 nmol / L) olarak kabul edildiğinde NKKAH'li bazı hastalarda tanının atlanabileceği (22), bu nedenle özellikle kütle spektrometre yöntemi kullanılırken daha düşük eşik değerler önerilmiştir (1). Yanlış pozitif 17OHP tarama sonuçları, özellikle immünassay yöntemler kullanıldığında ve luteal fazda kan örneği alındığında daha da yaygındır. Polikistik over sendromlu kadınların % 25'inde orta derecede 17OHP yüksekliği bildirilmiştir (23,24). Ayrıca adrenal insidentalomaları olan bazı bireylerde genetik olarak doğrulanmış bir taşıyıcılık durumu veya NKKAH olmaksızın 30 nmol/L'nin üzerinde 17OHP

seviyeleri olabilir (25). Şüpheli durumlarda her zaman genetik testler ile tanı doğrulanmalı ve ona göre tedavi kararı ile genetik danışmanlık yapılmalıdır (9).

Öneri: Nonklasik KAH için tarama, ideal olarak foliküler faz sırasında 17OHP ölçülerek yapılmalıdır. Çünkü luteal faz sırasında fizyolojik yükselmeler olabilir Tarama testiyle 17OHP yüksek saptandığında, ACTH uyarı testi ile NKKAH tanısı ya doğrulanır ya da dışlanır (1⊕⊕⊕O).

Öneri: Polikistik over sendromu benzeri fenotipi olan tüm hastalarda NKKAH'ı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Çünkü iki hastalıkta benzer klinik görünüm vardır. Ayrıca prematür adrenarş ile başvuran tüm çocuk olgularda NKKAH'ın ekarte edilmesi gerekmektedir (2⊕⊕OO).

Kanıt:

Nonklasik KAH'lı hastaların çoğu normal ACTH seviyelerine sahiptir. 21-hidroksilaz eksikliği olan olgularda, enzimatik basamaklardaki kinetik nedeniyle ACTH artışından bağımsız olarak 17OHP artışı ile sonuçlanmaktadır. Artan 17OHP adrenal androjen ve öncüllerinin aşırı üretimi ile sonuçlanmaktadır. Bu androjenler 11-oksi androjen olarak adlandırılan metabolitlerin yanı sıra testosteron ve androstenodionu içermektedir (26). Testosteron ve androstenodion hem gonadal hem de adrenal bez kökenli iken, 11-oksiadrojenlerin ana kaynağı CYP11B1'i bol miktarda ekspresse eden adrenal bezdir (1,26). Aslında, 11-hidroksiandrostenodion (11OHA4), sağlıklı insan adrenal bezinin ürettiği ve en çok bulunan konjuge C19 steroididir (27). 11-hidroksiandrostenodion sentezi, klasik ve nonklasik 21 hidroksilaz eksikliği hastalarında artmıştır (28,29). 11-hidroksiandrostenodionun metabolitleri olan, 11-ketoandrostenodion (11KA4) ve 11-ketotestosteron (11KT), öncelikle periferik dokularda üretilmektedir (1). 11-oksiandrojenler klasik KAH'lı hastalarda aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuna göre 3-4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28). Kötü kontrollü 21 hidroksilaz eksikliği olan ve seksüel olarak matür olan erkeklerde T ve 11-KT arasında ters korelasyon saptanmıştır. Bu da aşırı adrenal androjenlerin hipotalamo-hipofiz-gonad aksını süpresse ettiğini göstermektedir (28). Son zamanlarda 86 hastayı içeren ve NKKAH için test edilen bir çalışmada KAH'ı olmayanlara göre NKKAH'ı olanlarda 11-oksiandrojenlerin konvansiyonel androjenlere göre orantısız arttığı gösterilmiştir (29). Buna karşılık, androstenodion ve T iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu da konvansiyonel androjenlerin hiperandrojenizmin kaynağını

değerlendirmedeki klinik kullanımının sınırlı olduğunu göstermektedir. Genellikle yüksek androstenodion/T oranı adrenal androjen fazlalığını düşündürmektedir. Bununla birlikte KAH'lı kadınlar genellikle PKOS geliştirirken, PKOS'lu hastaların büyük bir kısmında adrenal androjenlerin üretimi de artmıştır. Bu da durumu daha karmaşık hale getirmektedir (1).

Moleküler Genetik Tanı:

Öneri - KAH'lı olgularda genotiplendirme, ACTH uyarı testi yapıldıktan sonra bakılan adrenokortikal profilin kuşkulu olması ya da cosyntropin uyarı testinin tam olarak yapılamaması durumunda (hastanın glukokortikoid kullanması gibi) ya da genetik danışmanlık amacıyla önerilmektedir (2⊕⊕⊕O).

21 OHlaz geni dizi analizi ve MLPA ile genotiplendirme yapılması uygundur

Kanıt:

Heterozigot muatasyonu olan bazı olgularda hafif 17OHP yükseklikleri görülebilir. Bazı homozigot mutasyona sahip olgularda ise aynı mutasyon (IVS2 gibi) basit virilizan ya da tuz kaybı ile gidebilir. Genetik danışım vermek ve kesin tanı koymak için genetik analiz gerekli olabilmektedir (14).

21 hidroksilazı kodlayan gen CYP21A2, aktif gen ile %98 homolojiye sahip, ancak inaktif olan CYP21A1P psödojeni ile birlikte, 6p21.3 kromozomunun 6. kolunda HLA class III bölgesinde yer almaktadır. Bu bölgede dört gen (serin/threonin kinase RP, kompleman C4, steroid 21-hidroksilaz CYP21 ve tenascin TNX) bir RCCX modülü oluşturarak organize olur. 21-hidroksilaz eksikliğine sebep olan mutasyonlar çoğunlukla intergenik rekombinasyonlar, mikrokonversiyon olayları, gen delesyonları, kimerizm ve gen duplikasyonları sonucunda oluşmaktadır (9,30).

21-hidroksilaz eksikliği ile ilgili mutasyonların %95'inden intergenik rekombinasyonlar sorumludur. İntergenik rekombinasyonlar arasında yaklaşık %75'i CYP21A1P psödogeninde gerçekleşen mutasyonların mikrokonversiyon olayı sonucunda fonksiyonel CYP21A2 genine transfer olmasıyla gerçekleşmektedir (3,30).

21-hidroksilaz enzim aktivitesini tamamen ortadan kaldıran komplet delesyonlar, büyük gen konversiyonları, nonsense veya çerçeve kayması mutasyonları hem glukokortikoid hem de

mineralokortikoid üretiminin eksik olduğu tuz kaybına yol açmaktadır. Enzim aktivitesinin minimal düzeyde korunduğu mutasyonlarda aldosteron sentezi devam eder ve tuz kaybı gerçekleşmez (basit virilizan form). Basit virilizasyon formuna çoğunlukla I172N mutasyonu neden olmaktadır. Nonklasik KAH tipik olarak %20-70 enzim aktivitesine sahip mutasyonlardan kaynaklanır ve en yaygın olanı V281Lmutasyonudur (9,31,32).

Günümüze kadar 9 farklı kimerik CYP21A1P/CYP21A2 geni tespit edilmiştir. Psödogende intron 2'de IVS2-13A/C>G mutasyonu ağır tuz kaybettiren KAH ile ilişkilidir ve bu kimerizm klasik ya da genel kimerizm olarak adlandırılmaktadır. Eğer birleşme bölgesi IVS2-13A/C>G varyantının üst kısmında kaldı ise, 21- hidroksilaz aktivitesi daha az etkilenmektedir ve daha hafif bir klinik fenotip ortaya çıkmaktadır (30).

Fenotip ve genotip arasındaki korelasyon, KAH'ın farklı formlarında değişkenlik göstermekle birlikte null genotip formu için %100, basit virilizan form için %95 ve NKKAH için %70 olduğu gösterilmiştir (33). Nonklasik KAH'lı hastalar arasında, tanı konanların yaklaşık % 25-50'si, iki hafif allel için homozigot veya birleşik heterozigot olduğu, geri kalan hastalarda ise diğer allelde (% 50-75) daha şiddetli klasik bir mutasyona sahip bileşik heterozigot olduğu tespit edilmiştir (10,34,35). Bileşik heterozigotlu olgularda hafif mutasyonların fenotipi belirlediği raporlanmıştır (36). Nonklasik KAH'li kadınlardan doğan çocukların retrospektif olarak analiz edildiği iki çalışmada klasik 21-hidroksilaz eksikliği olan bir çocuğa sahip olma riskinin %1.5-2.5 oranında olduğu tespit edilmiştir (37,38). Riskin tanımlaması açısından, gebelik planlamadan önce CYP21A2 genotiplemesi yapılması önerilmektedir (14).

Genel olarak 21OH eksikliği olan olgularda genotip ve fenotip arasında iyi bir korelasyon bulunmaktadır. Ağır enzimatik defekt olan olgularda (8bp del, E6 cluster, Q318X, R356W, I2G) klasik tuz kaybettiren form görülürken, orta-ağır enzimatik defekt olan olgularda (I172N) basit virilizan form, hafif enzimatik defekt olan olgularda ise (P30L, P453S, R339H, I230T, V281L) ise NKKAH görülmektedir. Bunun yanısıra, P30L mutasyonu taşıyan olguların büyük bir kısmında NKKAH görülürken, >%30 kadarında klasik KAH fenotipi görülebilmektedir. I172N mutasyonu genellikle basit virilizan fenotipe sebep olurken tuz kaybettiren KAH olgularının %23'ünde de saptanmaktadır. Benzer şekilde I2G mutasyonu çoğunlukla tuz kaybettiren KAH'a sebep olurken basit virilizan olguların yaklaşık %20'sinde de görülmektedir (31,39).

CYP21A2 geninin tam delesyonu sonucunda tenascin-X- eksikliği ile ilişkili Ehler-Danlos sendromunun resesif formu ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda eklem hipermobilitesi, artralji, eklem dislokasyonu, herniler ve orta hat defektleri görülmektedir (2,3,7,30).

21-hidroksilaz eksikliği genetik testi kapsamında copy variation number (CVN) değerlendirmesi gerekmektedir. p.Q318X varyantı taşıyan bireyler genellikle CYP21A2 geninde duplikasyona sahip olduğundan bu mutasyonun saptandığı olgularda CVN değerlendirilmesi her zaman önerilmektedir (30).

Taşıyıcıların genetik taranması: Mümkünse ebeveynlerin taşıyıcılık durumu, mutasyonun hangi ebeveynden geçtiğinin (özellikle birleşik heterozigotluk durumunda) saptanması genetik sonuçların yorumlanmasında, sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır (2).

Günümüzde Southern blot analiz yöntemi, fazla miktarda yüksek kaliteli DNA gerektirmesi, zaman alması, iş yükü fazlalığı ve delesyon/duplikasyonları saptamadaki yetersizliği nedeniyle artık altın standart yöntem olarak kabul edilmemektedir. Gen dozajının (delesyon, duplikasyon, rearranjman, füzyon) saptanmasında en yaygın kullanılan yöntem multiplex ligation–dependent probe amplification (MLPA) dır. Psödogen amplifikasyonunu ve amplifiye olmayan PCR fragmanlarının allel kaybını önlemek için CYP21A1'e özgü primerlerin kullanılması uygundur (2).

Sık mutasyonlar için hedeflenmiş moleküler genetik stratejiler bazı laboratuvarlarda uygulanmaktadır. Ancak amplifiye PCR ürünlerinin direkt dizinlemesi ve gen delesyonu/kimerik genleri saptayan yöntemler ile kombinasyonu mutasyonların tamamına yakınını yakalayabilmektedir (2).

Kaynaklar:

1. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? Endocrinol Metab Clin North Am. 2021 Mar;50(1):151-165.
2. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, Flück CE, Guasti L, Huebner A, Kortmann BBM, Krone N, Merke DP, Miller WL, Nordenström A, Reisch N, Sandberg DE, Stikkelbroeck NMML, Touraine P, Utari A, Wudy SA, White PC. Congenital adrenal hyperplasia - current insights in pathophysiology, diagnostics and management. Endocr Rev. 2021 May 7:bnab016.
3. Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1248-1261.
4. Speiser PW, Dupont BO, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Obstet Gynecol Surv. 1986;41(4):244–245
5. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 1985;37(4):650–67.
6. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W, Pulver A, Merke DP. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. Genet Med. 2017;19(11):1276–1279.
7. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. Hum Reprod Update 2017;23(5): 580–99.
8. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, Knochenhauer ES, Marcondes JA, Mendonca BB, Pignatelli D, Pugeat M et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. American journal of Obstetrics and Gynecology 2000 183 1468–1474.
9. Nordenström A, Falhammar H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol. 2019 Mar;180(3):R127-R145
10. Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, Sertedaki A, Maniati-Christidi M, Magiakou AM, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP & Dacou-Voutetakis C. The spectrum of

clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. Clinical Endocrinology 2015 82 543–549.

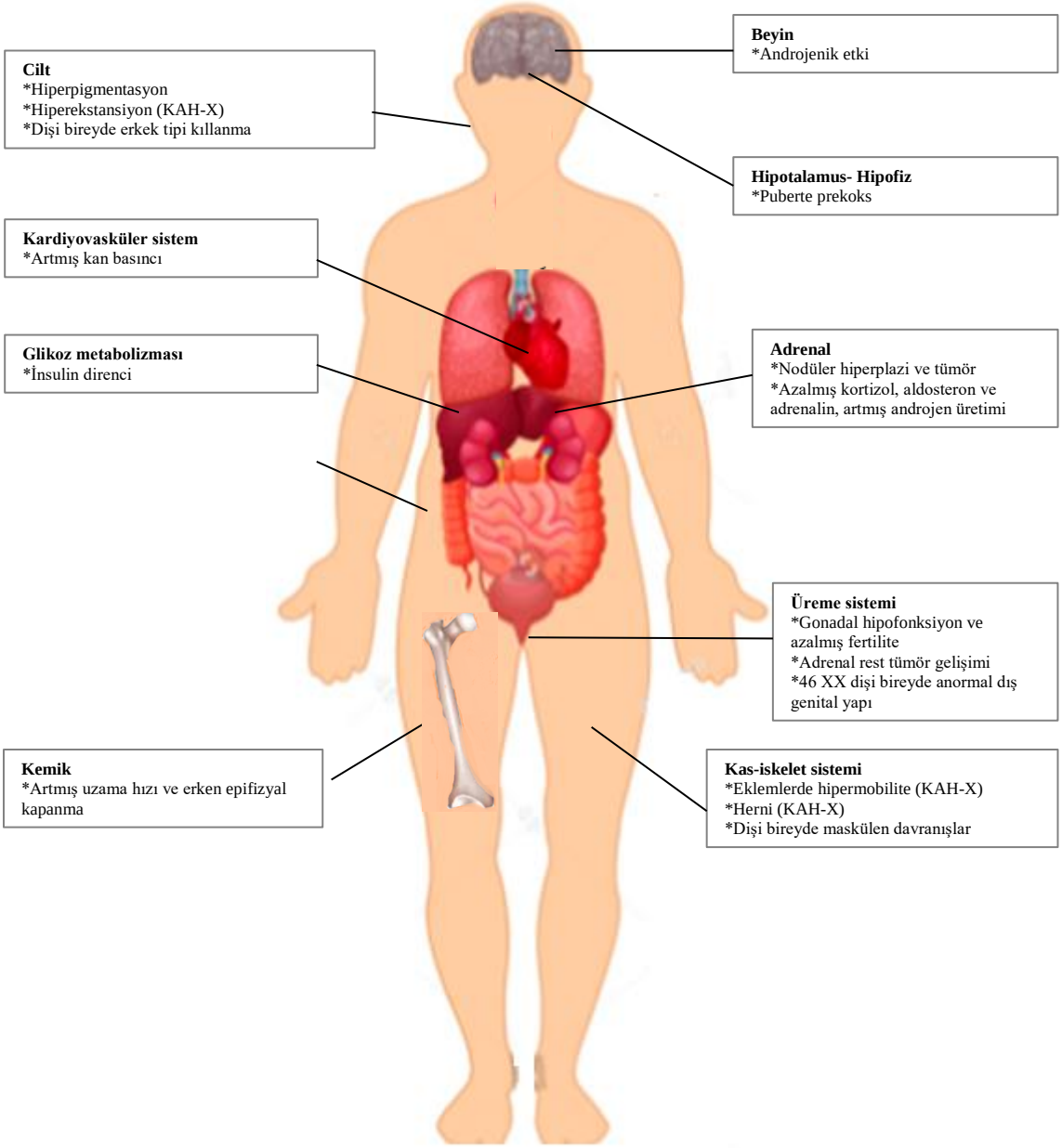
11. Thilen A, Woods KA, Perry LA, Savage MO, Wedell A & Ritzen EM. Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. Acta Paediatrica 1995 84 894–898.
12. Bonfig W. Growth and development in children with classic congenital adrenal hyperplasia. Current Opinion in Endocrinology. Diabetes and Obesity 2017 24 39–42.
13. Trapp CM & Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. Steroids 2012 77 342–346.
14. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088.
15. Özsu E, Şıklar Z, bilici E, Ceran A, Uyanık R, Çetin T, Aycan Z, Merberoğlu M. Intramuscular Short-term ACTH Test for the Determination of Adrenal Function in Children: Safe, Effective and Reliable. JCRPE 202;12(3):241-247
16. Gunggurthi A, Garg MK, Dutta MK, Pakhetra R. Intramuscular ACTH stimulation test for assessment of adrenal function. J Assoc Physicians India 2013; 61(5)320-324.
17. Sharma R, Madathil S, Maheshwari V, Rpy K, Kumar B, Jain V. Long-acting intramuscular ACTH stimulation test for the diagnosis of secondary adrenal insufficiency in children. JPEM 2019;32(1):57-63.
18. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010 95 4133–4160.
19. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Breart G, Brauner R & Chalumeau M. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 2835–2840.
20. Merke DP & Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005 365 2125–2136.

21. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L & Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. Fertility and Sterility 1999 72 915–925. (https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00383-0)
22. Maffazioli GDN, Bachega T, Hayashida SAY, et al. Steroid screening tools differentiating nonclassical congenital adrenal hyperplasia and polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2020;105(8):dgaa369.
23. Pall M, Azziz R, Beires J, et al. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. Fertil Steril 2010;94(2):684–9
24. Rudnicka E, Kunicki M, Radowicki S. [Androgen and 17-hydroxyprogesterone concentrations in blood serum versus menstrual patterns in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)]. Ginekol Pol 2010;81(10):745–9.
25. Falhammar H. Non-functioning adrenal incidentalomas caused by 21-hydroxylase deficiency or carrier status? Endocrine 2014 47 308–314.
26. Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, et al. 11-Oxygenated androgens in health and disease. Nat Rev Endocrinol 2020;16(5):284–96.
27. Rege J, Nakamura Y, Satoh F, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of human adrenal vein 19-carbon steroids before and after ACTH stimulation. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(3):1182–8.
28. Turcu AF, Nanba AT, Chomic R, et al. Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol 2016;174(5):601–9.
29. Turcu AF, El-Maouche D, Zhao L, et al. Androgen excess and diagnostic steroid biomarkers for nonclassic 21-hydroxylase deficiency without cosyntropin stimulation. Eur J Endocrinol 2020;183(1):63–71.
30. Concolino P, Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Comprehensive Focus on 233 Pathogenic Variants of CYP21A2 Gene. Mol Diagn Ther 2018;22(3):261-280
31. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, Sun L, Zaidi M, Wilson RC & Yuen T. Genotypephenotype correlation in 1,507 families with

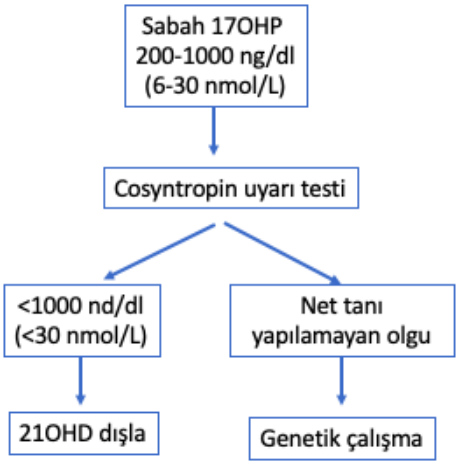
congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. PNAS 2013; 110 2611–2616.

32. Falhammar H & Nordenstrom A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. Endocrine 2015 50 32–50
33. Dracopoulou-Vabouli M, Maniati-Christidi M & Dacou-Voutetakis C. The spectrum of molecular defects of the CYP21 gene in the Hellenic population: variable concordance between genotype and phenotype in the different forms of congenital adrenal hyperplasia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001 86 2845–2848.
34. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JA & Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. Molecular Genetics and Metabolism 2000 71 527–534.
35. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y, Vaury C, Golmard JL et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 1570–1578.
36. Lajić S, Clauin S, Robins T, Vexiau P, Blanché H, Bellanne-Chantelot C, Wedellet A. Novel mutations in CYP21 detected in individuals with hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2824-29.
37. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JAM, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TAS, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(9):3451–3456.
38. Bidet M, Bellann´e-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Golmard J-L, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttenn F. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3): 1182–1190.
39. Pignatelli D, Carvalho BL, Palmeiro A et al. The complexities in genotyping of congenital adrenal hyperplasia: 21-hydroxylase deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:432.

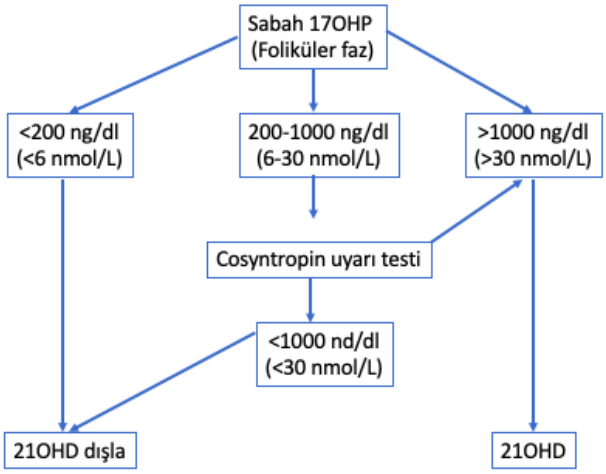
Ek Şekil ve Tablolar:



Şekil 1: KAH'li olgularda görülen bulgular



Şekil 2. 21OHE tanısı için uyarı test değerleri



Şekil 3. 21OHE tanısı için 17OHP değerleri

Tablo 1: Konjenital adrenal hiperplazili olgularda görülen tedavi ve hastalık&tedavi ilişkili komplikasyonlar

	Tedavi ilişkili komplikasyonlar	Hastalık&tedavi ilişkili komplikasyonlar
Stria, kolay morarma, ciltte incelme	+	
Anormal kardiyak yapı (KAH-X)	+	
Artmış yağ kitlesi	+	
Azalmış kemik mineral dansitesi	+	
Erişkin bireyde boy kısalığı	+	+
Artmış anksiyete ve depresyon	+	+
Hayat kalitesinde azalma	+	+
Sekonder gonadal yetmezlik		
Miyopati (KAH-X)	+	+

Tablo 2: Konjenital adrenal hiperplazili olgularda görülen sistemlere göre komplikasyonlar

	Hastalık ilişkili komplikasyonlar	**Tedavi ilişkili komplikasyonlar**	**Hastalık ve tedavi ilişkili komplikasyonlar**
Beyin			
Androjenik etki	+		
Glukokortikoid etki		+	
Artmış anksiyete ve depresyon			+
Hayat kalitesinde azalma			+
Hipotalamus- Hipofiz			
Puberte prekoks	+		
Sekonder gonadal yetmezlik		+	
Kardiyovasküler sistem			
Artmış kan basıncı	+		
Anormal kardiyak yapı (KAH-X)		+	
Adrenal			
Nodüler hiperplazi ve tümör	+		
Azalmış kortizol, aldosteron ve adrenalin, artmış androjen üretimi	+		
Üreme sistemi			
Gonadal hipofonksiyon ve azalmış fertilite	+		

Adrenal rest tümör gelişimi	+		
46 XX dişi bireyde anormal dış genital yapı	+		
Kas-iskelet sistemi			
Eklemlerde hipermobilite (KAH-X)	+		
Herni (KAH-X)	+		
Dişi bireyde maskülen davranışlar	+		
Miyopati (KAH-X)			+
Cilt			
Hiperpigmentasyon	+		
Hiperekstansiyon (KAH-X)	+		
Dişi bireyde erkek tipi kıllanma	+		
Stria, kolay morarma, ciltte incelme		+	
Glikoz metabolizması			
İnsulin direnci	+		
Adipoz doku			
Artmış yağ kitlesi		+	
Kemik			
Artmış uzama hızı ve erken epifizyal kapanma	+		
Azalmış kemik mineral dansitesi		+	
Erişkin bireyde boy kısalığı			+

1A.2 21HİDROKSİLAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE TEDAVİ

Klasik konjenital adrenal hiperplazi tedavisi

Öneri: Klasik KAH tedavisinde, tuz kaybı krizini önlemek ve adrenal androjen salınımını tetikleyen aşırı kortikotropini azaltmak için hem glukokortikoid hem de gerekirse mineralokortikoid hormonlarının yerine konması gereklidir (1⊕⊕⊕0).

Kanıt: Klinik hedefler, doğumdan ergenliğe kadar normal büyüme, gelişme, pubertal olgunlaşmanın sağlanması ve adrenal kriz, virilizasyon ve diğer uzun vadeli komplikasyonların önlenmesidir (1).

KAH tedavisinin temelini glukokortikoid tedavisi oluşturur. Tedavide amaç adrenal bez tarafından sentezlenemeyen steroidlerin yerine konarak hem eksiklik bulgularının giderilmesi, hem de ACTH salınımının normale getirilmesi ile adrenal androjenlerin aşırı üretiminin engellenmesidir (1). KAH'da ACTH salgısını baskılamak için gereken glukokortikoid dozu genellikle fizyolojik dozun üzerindedir. Oysa KAH dışı primer adrenal yetmezliklerde fizyolojik doz yeterlidir. Yetersiz tedavi adrenal kriz, artmış virilizasyon, ilerlemiş kemik yaşı ve kısa yetişkin boya neden olurken; aşırı tedavi ise yetersiz büyüme, cushing sendromu, osteoporoz, artmış kardiyovasküler hastalıklar ve bozulmuş metabolik kontrol ile sonuçlanmaktadır (2,3).

Glukokortikoidlerle tedavinin amacı adrenal krizin önlenmesi, hiperandrojeneminin engellenmesi, yaşa uygun normal büyümenin ve pubertenin sağlanmasıdır (1-4).

Glukokortikoid yerine koyma tedavisinin pek çok zorluğu bulunmaktadır. Birincisi, mevcut tedavi stratejilerinin sabah yüksek, gece yarısı düşük fizyolojik kortizol ritmini taklit etmelerindeki zorluktur (5). İkincisi, strese uyumu taklit etmenin zorluğudur (6). Fizyolojik ritmi en iyi taklit eden sürekli infüzyon pompası kullanılabilir ancak pompanın maliyeti, sürekli pompa taşıma zorluğu, eğitim gerekliliği, teknik problemler ve lokal irritasyon kullanımını zorlaştırmaktadır (3,7,8). Üçüncüsü ise negatif feedback ile ACTH'yı baskılama ve yüksek

androjen düzeylerini kontrol edebilme zorluğudur (1,3,9). Hem aşırı hem de yetersiz tedavi, her iki cinsiyette de fertiliteyi olumsuz etkiler.

Glukokortikoidlerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin iyi bilinmesi, KAH hastalarının bireysel olarak tedavilerinin değerlendirilmesinde önemlidir. Büyümekte olan çocuklarda ilk tercih edilen glukokortikoid, kortizolün sentetik bir formu olan hidrokortizon (HK)'dur. HK'nin yarı ömrü daha kısa, daha güçlü glukokortikoidlerin tipik büyüme baskılanması gibi olumsuz yan etkileri daha azdır (1,3). Kortizon'un ise biyoaktivitesi için kortizole dönüşmesi gerekir ve bu dönüşüm oranlarındaki farklılıklar ilaç etkinliğini değiştirebileceğinden dolayı kullanılması önerilmez (1,3,10,11,12). Hidrokortizonun oldukça geniş protein bağlanma kapasitesi vardır. Buna bağlı olarak yüksek dozlarda klirensi artar. İlginç olarak hidrokortizon klirensi akşamları sabaha göre %26 daha düşüktür. Glukokortikoidlerin emilimi ve klirensi bireysel farklılıklar gösterdiğinden düzenli aralıklarla bireylerin glukokortikoid tedavisinin değerlendirilerek titre edilmesi gerekmektedir. Çocuklarda tabletlerin kırılarak suyla veya yiyeceklerle birlikte verilmesi önerilmektedir (13,14).

Küçük çocuklar için süspansiyonlar homojen dağılmadığından 20 yıl önce piyasadan çekilmiştir (15). Son yıllarda HK'nin 0,5, 1, 2 ve 5 mg'lık hızlı salınan granül formülasyonlu preparatları (Infacort®/ Alkindi®, Diurnal Ltd) AB ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için onaylanmıştır (16,17).

Prednisolon ve deksametazon gibi daha potent sentetik uzun etkili glukokortikoidler yüksek yan etki profili nedeniyle çocuklarda tercih edilmemektedir (1,3). Uzun etkili ve daha güçlü olan glukokortikoidler erişkin boya ulaşmış adolesan ve erişkinlerde tedavi uyumunun artırılması için tercih edilmektedir. Ancak farmakokinetik özelliklerinden dolayı iyatrojenik Cushing sendromu riski bu formlarda daha yüksektir. Prednizon kullanan adolesanlarda erişkin boyun azalmış olduğu bildirilmiştir (18). Hidrokortizonun mineralokortikoid (20 mg hidrokortizon ~ 0,1 mg fludrokortizon) fludrokortizonun da glukokortikoid özelliği (0,1 mg fludrokortizon ~1-1,5 mg hidrokortizon) bulunmaktadır (19). Sistemik steroid formları ve eşdeğerlik oranları Tablo 1'de görülmektedir.

1) Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde tedavi

Öneri: Yenidoğan döneminde etkilenmiş ancak stabil olgularda hidrokortizon ortalama 20-30 mg/m2/gün dozunda (klinik senptom olmayanlarda 15-20

mg/m2/gün) başlanıp, erken bebeklik döneminde 10-15 mg/m2/gün olacak şekilde 3 veya 4 bölünmüş dozda sürdürülmelidir. Fludrokortizon 100-200 µg/gün, 1 veya 2 dozda verilmelidir. Bölünmüş dozlar halinde yaklaşık 1-2 g/gün NaCl içeren tuz solüsyonu veya sodyum klorür tabletleri verilebilir (1⊕⊕⊕O)

Kanıt: Glukokortikoidlerin optimal dozunun belirlenmesi ile ilgili tek bir objektif parametre yoktur. HK, çoğu hastanın adrenal androjen üretiminin yeterli kontrolü için suprafizyolojik bir doz olan 10-15 mg/m^2/ gün 3 veya 4 bölünmüş dozda verilmelidir (Tablo 2) (1,3). Günlük 4 dozun tercih edildiğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen, birçok hasta veya ailesi için bu çok pratik olmamaktadır (20). Sabah ve akşam doz ağırlıklandırmasına ilişkin veriler yetersizdir (21,22). Toplam dozaj, yeterli izlemeye dayalı olarak bireyselleştirilmelidir ve belirli durumlarda kısa süreler için artırılması gerekebilir. Bu nedenle KAH'lı tüm çocuklar bir pediatrik endokrinologun takibinde olmalıdır (23). Bazı klinisyenler yenidoğan döneminde, yüksek androjen düzeylerini olabildiğince çabuk düşürmek için önerilen glukokortikoid dozunu aşmaktadırlar. Bu tedavi stratejisi benimsenirse, yüksek doz glukokortikoidlerin olumsuz etkilerinden kaçınmak için, takip edilen steroidlerin hedef seviyelerine ulaşıldığında doz hızla azaltılmalıdır (24). İzlemde 3 doza bölünmüş yaklaşık 3-4 mg HK (yani günde 3 kez 1-2 mg) genellikle yeterlidir. Bebeklerin androjenlere duyarlılığı düşüktür ve yaşamın ilk yılında tamamen baskılanmış adrenal androjenler ana hedef olmamalıdır (1,3,13,24).

Mineralokortikoid replasmanı fludrokortizon ile sağlanır. Klasik KAH'ın tüm formlarında subklinik veya aşikar aldosteron eksikliği mevcuttur (25). Neonatal tarama programlarında klasik KAH saptanan tüm yenidoğanlara hiponatremi gelişmeden önce fludrokortizon başlanır. Daha büyük çocuklara göre yenidoğan ve küçük bebeklerde göreceli mineralokortikoid direnci ve bu dönemde artan 17 OHP'nin antimineralokortikoid etkileri vardır. Bu etkiler nedeniyle fludrokortizon 100-200 µg/gün, bazen daha yüksek doza ihtiyaç duyabilir. Bununla birlikte iyatrojenik hipertansiyondan kaçınmak için serum elektrolitleri, plazma renin ve kan basıncı yakından izlenmesini ve fludrokortizon dozunun titre edilmesi gerekir. Daha düşük glomerüler filtrasyon hızı, olgunlaşmamış renal tübüller, anne sütü alımı ve bebek formülündeki düşük sodyum konsantrasyonu nedeniyle bebekler sodyum dengesini korumak için sıklıkla ek sodyum klorür gerektirir. Önerilen günlük sodyum miktarı 2 mEq/kg/gün kadardır. Bölünmüş dozlar halinde verilen yaklaşık 1-2 g/gün (17-34 mmol/gün, 10 mmol/ güne denk) NaCl içeren tuz

solüsyonu veya sodyum klorür tabletleri verilmelidir (26). Yüksek dozda fludrokortizon alan hastalarda NaCl takviyesi gerekli olmayabilir (27). Ayrıca 0,1 mg fludrokortizon yaklaşık 1-1,5 mg HK'nin glukokortikoid potensine sahiptir, bu nedenle yüksek fludrokortizon dozları küçük çocuklarda HK dozunun azaltılmasına izin verebilir (3). Glukokortikoid tedavisinin aksine fludrokortizonun hastalık sırasında artırılmasına gerek yoktur (3).

2) Çocukluk döneminde tedavi

Öneri: Çocukluk döneminde uzun etkili güçlü glukokortikoidlerin (GK) yerine büyüme üzerine olumsuz etkisi ve yan etkisi en az olan HK ile idame dozda tedavinin devam ettirilmeli ve MK eksikliği olanlarda tedavi rejimine FK eklenmelidir. HK, çoğu hastanın adrenal androjen üretiminin yeterli kontrolü için 10-15 mg/m2/gün 3 veya 4 bölünmüş dozda verilmelidir. Fludrokortizon 50-200 µg/gün, 1 veya 2 dozda verilmelidir (1⊕⊕⊕O).

Kanıt:

Onsekiz aydan küçük çocuklar en az 3 ayda bir, daha büyük çocuklar ise doz değişikliğinden sonra her 4 ila 6 ayda bir veya daha sık izlenmelidir. Önerilen hedef 17OHP aralığı ilaç tedavisinden önce sabahın erken saatlerinde ölçüldüğünde 100-1200 ng/dL (3-36 nmol/L) ve yaşa uygun androstenedion düzeyleri hedeflenmelidir (12, 28). HK aşırı dozunun iyatrojenik Cushing sendromuna neden olma riski nedeniyle 17OHP düzeylerini normalleştirme girişimlerinden kaçınılmalıdır. Prepubertal çocukların normalde dolaşımdaki seks steroid seviyeleri düşük olduğundan, normal büyüme ve puberteye ulaşmak için yeterli androjen baskılanması önemlidir (Tablo 2). Büyüme çağındaki çocuklarda hormonal kontrolü sağlamak için veya HK'nin bulunamadığı kısa aralıklar dışında uzun etkili glukokortikoidlerden kaçınılmalıdır (Tablo 3) (1,3). Eğer uzun etkili glukokortikoid kullanılıyorsa, büyümeyi baskılayacak aşırı dozdan kaçınmaya özen gösterilmeli ve hormonal kontrol sağlandıktan sonra doz mümkün olduğunca hızla azaltılmalıdır (18, 29).

Aldosteron eksikliği, tüm klasik KAH hastalarının %75 ila % 90'ında tanımlanmıştır ve artık basit virilizan ve tuz kaybettiren form arasındaki katı ayrımlardan ziyade, fenotiplerin bir sürekliliği olarak görülmektedir. Bebeklik döneminden sonra klasik KAH'da fludrokortizon ihtiyacı genellikle 50-200 µg/gün'dür. Fludrokortizon yarılanma ömrü yaklaşık 3,5 saat, biyolojik yarılanma ömrü 18-36 saat olup günde bir kez verilmesi yeterlidir. Ancak 0,1 mg'ın üzerindeki dozlar günde iki kez verilmek üzere bölünebilir. 20 mg hidrokortizonun

mineralokortikoid etkinliği 50-100 µg fludrokortizona eş değerdir. Sıcak ve nemli hava koşullarında, bazı endokrinologlar, artan tuz alımı yeterli olsa da, fludrokortizonda mevsimsel bir artış önermektedir. Süspansiyon formları önerilmemektedir. İlk 6-8 aya kadar anne sütüyle günlük tuz alımı yetersiz olduğundan tedaviye tuz da eklenmelidir (3).

3) Puberte ve adolesan dönemde tedavi

Öneri: Puberte döneminde uzun etkili güçlü glukokortikoidlerin (GK) yerine büyüme üzerine olumsuz etkisi ve yan etkisi en az olan HK ile idame tedavi yapılmalıdır. Tedavi hedeflerine ulaşmak için tedaviye en düşük etkili dozla devam edilmeli ve boy uzamasına öncelik verilmelidir. Tedavi rejimine MK eksikliği olanlarda FK eklenmelidir. Pubertede HK, çoğu hastanın adrenal androjen üretiminin yeterli kontrolü için 10-15 mg/m2/ gün 3 veya 4 bölünmüş dozda verilmelidir. Büyümeyi tamamlamış hastalara uzun etkili GK'ler verilebilir. Fludrokortizon 50-200 µg/gün, 1 veya 2 dozda verilmelidir (1⊕⊕⊕O).

Kanıt:

Ergenlik döneminde idame doz yeterli ve tedavi uyumu iyi olsa bile hormonal kontrol genellikle zordur. Bu dönemde 11β-HSD1 aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak HK'nin klirensi artar (3). Bu nedenle ergenlik döneminde daha yüksek glukokortikoid dozları gereklidir (30). Yüksek dozların puberte döneminde büyüme üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle 17 mg/m^2/gün üzerinde hidrokortizon dozu önerilmemektedir (28). Tedavi hedeflerine ulaşmak için tedaviye en düşük etkili dozla devam edilmeli ve boy uzamasına öncelik verilmelidir. Büyümenin tamamlanmasında durumunda, uzun etkili glukokortikoidler düşünülebilir ancak tercih edilmez (31).

Ergenlik döneminde KAH yönetimi ve pediatrik bakımdan yetişkin sağlık hizmetlerine geçiş zorludur. Metabolik kontrolün ergenlik döneminden başlayıp yetişkinliğe kadar kötü seyredebilmesi açısından bu dönem önemlidir (31). Adolesan dönemden erişkinliğe geçişte kesintisiz glukokortikoid ve mineralokortikoid uygulaması, özellikle adrenal krizlerden kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi önlemek için gereklidir (3). Pediatrik ve erişkin endokrinolog, jinekolog, ürolog ve psikologları içeren multidisipliner geçiş klinikleri KAH'lı yetişkinler arasında iyi bir tıbbi uyumu teşvik edebilir (1,3). Hastaların tedavi rejimleri yeniden değerlendirilmeli ve yetişkin KAH'lı hastalara yönelik önerilere göre uyarlanmalıdır. Daha da

önemlisi, doğumdan ergenliğe değişen mineralokortikoid gereksinimleri, mineralokortikoidin gereğinden fazla ve eksik alımının önlenmesi için ergenlik/genç erişkinlik döneminde yeniden değerlendirilmelidir. Bu dönemde kadınlarda obezite ve hiperandrojenizm menstrüel düzensizliklere ve hirsutizme yol açan yaygın problemlerdir (31). Geçiş döneminde KAH'lı tüm adolesanlara özellikle menstrüel düzensizlik, planlı cinseli lişki veya arzu edilen gebelik durumlarında jinekolojik değerlendirme önerilmelidir (1,3,32). Ergenlik döneminin tamamlanmasının ardından erkek çocuklara skrotal ultrasonografi ve düzenli testiküler adrenal rest tümörü (TART) muayenesi yapılmalıdır (33). Tüm hastalar, kötü tıbbi uyum ile fertilitenin azalması riskinin farkında olmalıdır (1,3). Erişkinliğe geçiş sırasında ergen hastaya psikoseksüel ve genetik danışmanlık tavsiye edilir (34).

4) Erişkinlerde tedavi:

Öneri: Erişkin döneminde HK veya uzun etkili güçlü GK kullanılabilir. Tedavi rejimine MK eksikliği olanlarda FK eklenmelidir. Erişkin dönemde HK, çoğu hastanın adrenal androjen üretiminin yeterli kontrolü için 15-25 mg/gün dozunda 2 veya 3 bölünmüş dozda verilmelidir. Fludrokortizon 50-200 µg/gün, 1 veya 2 dozda verilmelidir (1⊕⊕⊕O).

Kanıt:

Klasik KAH'lı yetişkinlerin tedavisi; eksik olan kortizol ve aldosteronu yerine koymayı ve adrenal androjen fazlalığını düzeltmeyi amaçlar (9). Optimal hormon replasmanı teorik olarak normal yaşam kalitesi ve yaşam beklentisi sağlamalıdır. Ancak bu amaca her zaman ulaşılamaz ve klasik KAH'lı yetişkinlerde hastalıkla ilişkili birden fazla komorbidite, düşük yaşam kalitesi ve artmış mortalite söz konusudur (34,35,36,37,38). Erişkinlerde glukokortikoid tedavisi için hangi preperatın kullanılacağı doktorun klinik deneyimine ve hastanın ihtiyaçlarına göre belirlenmelidir (Tablo 2). Genel olarak, adrenal kriz riskini en aza indiren ve androjen fazlalığını kontrol eden mümkün olan en düşük dozlar reçete edilmelidir. HK, her iki cinsiyette de dexametazondan daha iyi kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve daha iyi metabolik ve kardiyovasküler sonuç ile ilişkilidir. Prednizolon ve prednizon, HK ve dexametazon arasında orta düzeyde olumsuz etki profillerine sahiptir (36,39). Bu nedenle, hızlı salınan HK, yetişkinlikte glukokortikoid tedavisi için tercih edilen seçenek olmaya devam etmektedir. Ancak 4 ila 6 saatlik kısa yarı ömrü nedeniyle günde 3 ila 4 kez alınması gerekir. Hastanın günde 3 kez rejime uyumu zor olduğunda, bunun yerine günde iki kez prednizolon veya

prednizon rejimi kullanılabilir (örn, toplam günlük doz önceki HK dozunun %20 ila %25'i ve doz başına 1-5 mg) (1,3). Prednizolon/prednizon daha etkili olabileceği ve hamilelik boyunca devam ettirilebileceği durumlarda fertilite indüksiyonu için de kullanılmıştır.Dexametazon ayrıca düzenli menstrüel siklusların oluşturulmasına etkili bir şekilde yardımcı olur, ancak uzun etkilidir ve daha olumsuz metabolik yan etkilere sahiptir. Prednizolon, prednizon veya HK'nin aksine, dexametazon plasentayı geçer ve bu nedenle hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. Güçlü adrenal baskılayıcı etkisi nedeniyle, dexametazon TART tedavisinde tercih edilir. Bu amaçla suprafizyolojik dozlarda ve kilo alımı, stria, ödem, glukoz intoleransı gibi olumsuz metabolik etkilerden kaçınmak için kısa süreli verilmelidir (1,3,40).

5) İzlem:

Öneri: KAH'li hastalarda, yaşamın ilk 3 ayında yakın izlem, 3-18 ay arası her 3 ayda bir, 18 aydan sonra her 4 ayda bir değerlendirme yapılmalıdır. Glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavi yeterliliğini değerlendirmek için biyokimyasal ölçümlerin yanı sıra; büyüme hızı, vücut ağırlığı, kan basıncı ve fizik muayene düzenli değerlendirilmeli, olgular gelişebilecek santral erken puberte açısından izlenmelidir (1⊕⊕OO). İki yaştan büyük KAH'li hastalarda, erişkin boya ulaşılıncaya kadar yıllık kemik yaşı değerlendirilmelidir (Notlandırılmamış İyi Uygulama Bildirimi). KAH'lı yetişkinlerde, glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanının yeterliliğini değerlendirmek için biyokimyasal ölçümlerin (doğru saatte bakılan hormon ölçümleri) yanı sıra; tansiyon, vücut kitle indeksi ve Cushingoid özellikleri de içeren tam bir fizik muayene yapılmalıdır (1⊕⊕OO).

Kanıt: Hastalar düzenli olarak boy, vücut ağırlığı ve kan basıncı ölçümlerini içeren fizik muayene ile takip edilmelidir. Çocuklarda uzama hızında azalma ya da artış, hızlı ağırlık artışı, cilt ve mukozal hiperpigmentasyon, virilizasyon belirtilerinin yanı sıra; pubik kıllanma, apokrin koku gelişimi ve meme/testis büyümesi gibi santral erken puberte belirtilerine özel olarak dikkat edilmelidir. Tuz yeme isteği, gün içinde olağandışı yorgunluk, kızlarda düzensiz menstrual siklus ve ciltte hiperpigmentasyon varlığı ilaç titrasyonunun gerekliliğine işaret eder (Tablo 4) (3) . Laboratuvar izlemi zamanında alınmış serum 17OHP, androstenedion ve plazma

renin seviyelerine dayanırken, ACTH ölçümleri gereksizdir (1,41). Öykü ve klinik/fizik muayene ile glukokortikoid replasmanının izlenmesi Tablo 5'de verilmiştir.

Plazma renin aktivitesi ve direkt renin seviyeleri son derece değişkendir ve bu nedenle mineralokortikoid dozunu titre etmek için ayakta kan basıncı ile birlikte serum elektrolitleri de bakılmalıdır (1,3,41). Rutin olmamakla birlikte KAH'da adrenal androjen üretimini değerlendirmek için 21-deoksikortizol ve 11-oksiandrojenler gibi adrenale özgü metabolitler de takipte kullanılabilir (42,43). Steroidler kan, idrar, tükrük ve kurutulmuş filtre kağıdı kan örneklerinde ölçülebilir ve hem sirkadiyen ritm hem de glukokortikoid alımının zamanlamasına bağlı olarak değişkenlik gösterebilirler (1,3,44,45,46).

Aşırı adrenal androjenlere maruziyetin bir sonucu olarak kemik yaşı ilerlemesini saptamak amacıyla 2 yaş üzerindeki çocuklarda sol el bilek filmi ile kemik yaşı değerlendirilir. Artan adrenal androjenler hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseni aktive edebileceğinden, santral erken puberte belirtileri takip edilmelidir (erkeklerde testis, kızlarda meme büyümesi). HK ve fludrokortizon dozlarını ayarlama kararında klinik de önemlidir ve yalnızca laboratuvar verilerine dayandırılmamalıdır. Kadınlarda fertilitenin azalması ve erkeklerde TART başta olmak üzere üreme komplikasyonları açısından izlenmelidir (3).

6) Modifiye glukokortikoid preperatları

Öneri: Sürekli yavaş salınımlı veya modifiye salınımlı HK preparatları ve sürekli subkutan HK infüzyonunun KAH'lı çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (2⊕⊕OO).

Kanıt: Sürekli yavaş salınımlı HK preparatları, prednizon/prednizolon veya dexametazon gibi daha uzun etkili sentetik kortikosteroidlere alternatif olarak geliştirilmiştir. Modifiye edilmiş bir HK formülasyonu olan Plenadren® (Shire Services BVBA, Belgium), yetişkinlerde adrenal yetmezliğin tedavisi için Avrupa'da onaylanmıştır. Plenadren iç kısmı geç ve çevresi hızlı salınımlı hidrokortizon preperatıdır. Primer adrenal yetmezliği olan hastalara günde bir kez verildiğinde konvansiyonel HK replasmanına kıyasla vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve HbA1c gibi metabolik değişkenleri önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (47,48). Ancak, KAH'lı hastalarda kullanımına ilişkin veriler eksiktir. Klinik deneyimler, günde bir kez HK tedavisi ile sabah kortizol değerinde yeterli yükselme sağlanamadığı ve ACTH ve androjenlerde yeterli baskılanma elde edilemediği, bu nedenle akşamları ek bir glukokortikoid

dozu gerektirdiğini göstermektedir (49,50). Plenadren® çocuklarda KAH tedavisinde kullanım için henüz onay almayan bir tedavidir. KAH'a özgü zorluğu ele alan bir başka modifiye salımlı preparat (Chronocort®, Diurnal, UK) şu anda KAH tedavisi için üzerinde çalışılmaya devam edilmektedir. Bu preperat gecikmeli (alımdan 4 saat sonra etkisi başlamaktadır) ve sürekli etki göstermektedir (51). Gece 23.00'te uygulandığında, gecikmeli salıverme nedeniyle gece boyunca yükselen kortizol düzeyi sabah zirve yapmakta, ikinci bir doz sabah (07:00) uygulandığında ise gün içindeki kortizol ihtiyacı karşılanmaktadır (51,52). Klasik KAH'lı 122 hastayı içeren faz III çalışmas, standart glukokortikoid tedavisi alan hastalara kıyasla sabahın erken saatlerinde ve öğleden sonra erken saatlerde daha iyi bir hormonal kontrol sağlanmıştır (3,12,53). Bu tedavinin de çocuklarda KAH tedavisinde kullanım onayı henüz bulunmamaktadır.

HK'nin sürekli subkutan uygulanması, fizyolojik kortizol salınımını taklit eder. Özellikle hızlı kortizol metabolizması olan veya barsak emilimi bozulmuş olan hastalarda yararlıdır, ancak bu yaklaşım oral ilaçlar kadar pratik değildir. Pompa ile sürekli subkutan hidrokortizon infüzyonu ile daha iyi bir kortizol salınımı elde edilir ve KAH'da serum androjen düzeylerini azaltmada daha üstün olduğu bildirilmiştir (54). Cihaz kullanımının karmaşıklığı, maliyeti, aile-hasta eğitimine gereksinimi, lokal hassasiyet sorunu, sürekli cihaz taşıma zorunluluğu ve arıza riski nedeniyle tam glukokortikoid eksikliği olanlarda pompa ile hidrokortizon tedavisi kısıtlı bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Yine de uzun dönemde uzamış salınımlı formüllerin ya da pompanın standart tedaviye göre yaşam kalitesini artırdığı düşünülmektedir (1,3,7,8,55).

7) Alternatif tedavi yaklaşımları

Öneri: KAH hastalarında, resmi olarak onaylanmış tedavilerin dışında deneysel tedavi yaklaşımlarının kullanılmaması önerilmekle birlikte, adrenal androjen üretimi yeterli baskılanmayanlarda ek/alternatif tedavi yaklaşımları düşünülebilir (Notlandırılmamış İyi Uygulama Bildirimi)

Kanıt: Klasik KAH için tedavi hedefleri hem hormonal replasman hem de adrenal androjen üretimini azaltmayı içerir. Glukokortikoid tedavisi her iki amaca ulaşmak için kullanılır, ancak adrenal androjen üretimini normalleştirmek, kortizol eksikliğini gidermek için gerekenden daha yüksek dozları gerektirir ve bu da komorbiditelere katkıda bulunur.

Alternatif olarak, primer adrenal yetmezliği tedavi etmek için kullanılan dozlara benzer şekilde fizyolojik glukokortikoid tedavisine androjen üretimini ve/veya etkisini azaltan ilaçlar eklenebilir. Glukokortikoid dışı adjuvan tedavilerin KAH'da hiperandrojenizmin kontrolünde kullanımı hedeflenmektedir. Testolakton (aromataz inhibitörü) ve flutamid (androjen reseptör antagonisti) ile 8 mg/m^2/gün HK kombinasyonu, 28 çocuktan oluşan 2 yıllık bir randomize çalışmada büyümeyi ve kemik olgunlaşmasını normalleştirmiştir (56). Üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin günde tek doz kullanımı ve daha etkili olması nedeniyle KAH dışında birçok boy kısalığı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda selektif aromataz inhibitörü olan letrozol ve anastrozol tedavisinin KAH'da kemik yaşına göre hesaplanan erişkin boyunu düzeltmede etkili olduğu bildirilmiştir (57,58).

Abirateron asetat prostat kanseri tedavisinde kullanılan potent bir CYP17A1 inhibitörüdür ve suprafizyolojik dozda ekzojen glukokortikoid gereksinimini azaltması ile gelecek vaat eden alternatif bir tedavi olarak düşünülmektedir (59). 20 mg/gün'e HK'ye 100-250 mg/gün abirateron asetat eklendiği 6 yetişkin KAH'lı kadın hastada ile 6 günlük tedavi ile androstenedionu normalleştirmiş, testosteron, androjen metabolitleri ve 11-okso-androjen düzeylerinde azalma sağlamıştır (60). Abirateron asetat tedavisi, prostat kanserli hastalarda intra-adrenal progesteronun CYP21A2 aracılı 21-hidroksilasyonu yoluyla DOC birikimine ve bunun sonucunda hipertansiyona ve/veya hipokalemiye neden olabilir; ancak bu dönüşüm klasik KAH hastalarında gerçekleşmez. Abirateron asetatın, normal puberte yaşına kadar androjenleri ve östrojenleri baskılamak için klasik KAH'lı prepubertal çocuklarda faydalı olması muhtemeldir ve bu yaklaşımı test eden bir faz I denemesi devam etmektedir (NCT02574910). Abirateron asetat monoterapisi, glukokortikoid tedavisi veya bir mineralokortikoid reseptör antagonisti ile kombine edilmediği takdirde, nonklasik KAH'lı hastalarda DOC birikimine neden olabilir. Ayrıca, ergenlik çağındaki kızlarda kullanımı, oral kontraseptiflerle östrojen tedavisini gerektirecektir (3,60). ACTH düzeyini düşürmemesi ve gonadal seks steroid üretimini inhibe etmesi testiküler adrenal rest tümörü olan erkeklerde ve fertilite isteği olan olgularda kullanımını kısıtlanmaktadır (61,62). Enzalutamid, apalutamid ve darolutamid gibi üçüncü kuşak antiandrojenler KAH hastalarında test edilmemiştir, ancak aynı zamanda doğum kontrolü sağlamak isteyen üreme çağındaki kadınlarda da yararlı tedaviler olabilirler (60).

Olası tedavi yaklaşımlarından biri de ACTH aracılı androjen üretiminin baskılanmasıdır. CRH'nin tip 1 reseptörüne (CRHR1) bağlanması kortikotroplarda hücre içi cAMP'yi

yükselterek ACTH salgılanmasını uyarmaktadır. Bu yeni tedavi seçeneklerinden biridir. 300 veya 600 mg tek doz CRHR1 antagonisti verilen 8 KAH'lı kadını içeren bir çalışmada; glukokortikoid tedavisinin uygulandığı bir kontrol dönemine kıyasla ACTH ve 17OHP'de önemli düşüşler gösterilmiştir (63). Bu çalışmaların hakemli inceleme sonuçları henüz mevcut değildir. Teorik olarak, bir anti-ACTH antikoru veya melanokortin tip 2 reseptör (MC2R) antagonisti klasik KAH'lı hastalarda adrenal androjen sentezini de azaltabilir, ancak bu yaklaşımlar sadece preklinik modellerde test edilmiştir ve uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Bu yaklaşımların çoğunun, daha düşük dozlarda da olsa glukokortikoid replasmanı ile tedavi ve izlem ihtiyacını ortadan kaldırmadığı akılda tutulmalıdır (3,64,65,66).

Adrenal androjenleri sınırlamak için klasik KAH'ın uzun süreli tedavisinde bir yaklaşım olarak tek taraflı veya iki taraflı adrenalektomi yapılması önerilmiştir (67). 48 KAH vakasının yakın tarihli bir meta analizinde, 34'ü (%71) bilateral adrenalektomi sonrası semptomatik iyileşme tanımlamış, ancak 5 vakada (%10) kısa vadeli ve 13 vakada (%27) uzun vadeli kriz riskinde artış da dahil olmak üzere advers sonuçlar rapor edilmiştir (68). Kadınlarda bile yüksek ACTH seviyelerine bağlı olarak adrenal rest tümörlerinin gelişimi bildirilmiştir (69) . Adrenalektomi yaklaşımı günümüzde önemini yitirmiştir (1). TART'lı erkeklerde fertiliteyi geri kazanmaya yönelik bir yaklaşım olarak mitotan ile adrenolitik tedavi bildirilmiştir, ancak uzun vadeli sonuçlar yayınlanmamıştır (1,3,70). Dolayısıyla mevcut veriler "medikal adrenalektomi" yaklaşımını önermemektedir.

8) KAH'da Gonadotropin salgılatıcı hormon analoğu (GnRHa) ve büyüme hormonu tedavisi

Öneri: KAH'de GnRHa seçilmiş olgularda (kemik maturasyonu ileri olan veya erken puberte sorunları olan) düşünülmelidir. Büyüme hormonu tedavisinin ek olarak verilmesi önerilmemektedir (2⊕OOO).

Kanıt: Metodolojik sınırlamaları olan ve çok düşük kaliteli kanıtları olan gözlemsel 35 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde KAH'lı hastaların yetişkin boylarının hedef boydan -1,05 SDS geri olduğu raporlanmış, tedaviye MK eklemesi boy kazancı ile ilişkilendirilmiştir (71). Benzer şekilde NKKAH'lı bireylerde de yetişkin boyunda risk olabilir, ancak boy kısalığı klasik KAH'a göre daha az şiddetlidir. Ancak, ergenlikten önce GK tedavisine başlanmasının yetişkin boyu iyileştirebileceğine dair sınırlı kanıt vardır (72). Büyüme hormonu, KAH'lı

çocuklarda boy uzatmak için kullanılmıştır (73,74). Ortalama 5,6 yıllık büyüme hormonu tedavisi ile KAH'lı 34 çocukta (12 NKKAH hastası) yetişkin boya ulaşılmıştır. Randomize olmayan bir çalışmada, KAH'lı çocuklarda büyüme hormonunun tek başına (n=12) veya GnRHa ile kombinasyon halinde kullanılması ile büyüme hızı ve boy z skorunun arttığını bildirilmiştir (73). Başka bir çalışmada büyüme hormonu ve GnRHa ile 4 yıl süreyle tedavi edilen on dört hasta, tek başına geleneksel tedavi ile tedavi edilen KAH'lı geçmişteki kontrollere kıyasla yetişkin boyunda (+1,1 SDS) iyileşme göstermiştir (75). KAH'lı bireyler, standart GK ve MK tedavilerinin makul kullanımı yoluyla normal yetişkin boyuna ulaşabilirler ve boy uzatıcı ilaçlar yalnızca boyları yaşıtlarınınkinden önemli ölçüde kısa olan veya olması beklenen bireyler için düşünülebilir (1). Ancak büyük hasta gruplarında kontrollü çalışmalar eksiktir. Bu nedenle GnRHa tedavisi olsun veya olmasın büyüme hormonu genellikle ek tedavi olarak önerilemez (3). Büyümeyi teşvik eden ilaçların kullanımının KAH'lı bireylerde yetişkin boyunu artırıp artırmadığını belirlemek için ileriye dönük, randomize ve kontrollü çalışmaları önerilmektedir (76).

9) Klasik konjenital adrenal hiperplazide hücre ve gen temelli tedaviler

Öneri: KAH'de hücre temelli tedaviler ve gen düzenleme teknolojisi hastalık iyileştirme veya tedavi için yeni seçenekler sunabilir, ancak gelecekte kullanımı konusundaki verilerin netleşmesi beklenmektedir (Derecelendirilmemiş İyi Uygulama Bildirimi)

Kanıt: Potansiyel hücre temelli tedavilerin üzerinde son yıllarda çalışılmaktadır. Somatik hücreler, spesifik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu zorlanarak bir embriyonik kök hücreye benzer fenotipe farklılaşmaya indüklenebilirler. Steroidojenik faktör-1 ekspresyonu, protein kinaz A ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) yolağının aktivasyonu kullanılarak insanlarda cilt, kan ve idrar hücrelerinden adrenokortikal benzeri hücreler oluşturulmuştur (71). Bu yeniden programlanmış hücreler, steroid salgılayan hücrelere benzeyen ultrastrüktürel özellikler sergilemiş ve de novo steroidojenik enzim eksprese etmelerinin yanı sıra fizyolojik (ACTH gibi) ve farmakolojik uyarılara yanıt olarak steroid hormonu salgılamışlardır. Normal steroidogenez elde etmek için gelecekte, hastalardan elde edilen yeniden programlanmış hücrelere gen düzenlemesi uygulanabilir (3,76) .

Potansiyel gen temelli tedaviler olarak virüslerin kullanıldığı gen tedavisi, 21 hidroksilaz eksikliği olan hayvan modelinde test edilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (72). Adeno-ilişkili virüsleri kullanan gen tedavisi 21 hidroksilaz eksikliği olan bir hayvan modelinde kullanılmış, insan CYP21A2 geni taşıyan viruslerin adrenal içine enjeksiyonu, KAH benzeri fenotipi 40 gün boyunca geri döndürmüştür (77,78).

NKKAH Tedavi

Öneri:

Uygun olmayan bir şekilde erken başlayan ve hızlı progresyon gösteren pubarş veya kemik yaşında hızlı ilerlemesi olan çocuklarda ve aşikâr virilizasyonu olan NKKAH'lı adölesanlara glukokortikoid tedavisini öneriyoruz (2⊕⊕OO). Ancak glukokortikoid tedavisinin risk ve faydaları gönünde bulundurularak aileye yeteri kadar bilgi verilmelidir.

Daha önce tedavi başlanmış NKKAH'lı hastalarda, yetişkin final boya ulaşıldığında veya diğer semptomlar düzeldiğinde tedaviyi bırakma seçeneğini öneriyoruz (2 ⊕⊕⊕O)

NKKAH'lı yetişkin erkeklerin çoğuna, glukokortikoid tedavisi verilmesini önermiyoruz (2 ⊕OOO).

Asemptomatik gebe olmayan NKKAH'lı bireylere, glukokortikoid tedavisi verilmesini önermiyoruz (1⊕⊕⊕O).

Hiperandrojenizm belirtileri gösteren ve gebelik planlamayan NKKAH'li kadınların tedavisi, PKOS'lulara benzerdir ve oral kontraseptifler ve/veya anti-androjen tedavisini içermektedir. Ancak NKKAH'lı kadınlarda infertilite tedavisi glukokortikoidlerle başlar **(79)** İnfertil NKKAH kadınlarda düşük doz glukokortikidler ile spontan gebelik ya da ovulasyon indüksiyonuna yanıt sağlanabilir (Reichman DE, et al. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril 2014 (80)

Kanıt:

Puberte ve büyüme

NKKAH tanılı ve tedavi edilmeyen hastaların genel popülasyondaki ortalamadan daha önce ergenliğe girebileceği ve bu durumun final boyu olumsuz etkileyerek kısa boy ile sonuçlanabileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle tanının erken konulup tedaviye başlanması final boyu iyileştirebileceği belirtilmektedir (81) . Önceki bir çalışmada tedavi edilmeyen NKKAH'lı hasta grubunda pubertal yaş ve pik büyümenin ortalama 2,3 yıl daha erken yaşta başladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda kemik yaşı dokuz yaş olmadan önce tedaviye başlandığında tüm olguların hedef boylarına ulaştığı raporlanmıştır (82). Başka bir çalışmada tanı anında kemik yaşı ileri olanların, olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha kısa olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada hem hafif hem de şiddetli allel için bileşik heterozigot olan bireylerin final boylarının önemli ölçüde daha kısa olduğu gösterilmiştir (83).

Asemptomatik NKKAH'li bireylere tedavi verilmesi önerilmemektedir (84,85). Çocukların vücut kıllarının ve kokusunun uygunsuz bir şekilde erken başlaması durumunda sadece kemik matürasyonunun final boyu olumsuz yönde etkilemeye yetecek kadar hızlanması halinde tedavi edilmesi önerilmektedir. İlerlemiş kemik yaşı olmadan erken pubarş varlığında, klinisyenler dikkatli bir izlem ile tedavi vermeyebilirler. Adet düzensizliği ve aknesi olan ergenlerde semptomlar genellikle glukokortikoid tedavisinden sonraki 3 ay içinde düzelirken, hirsutizmin düzelmesi glukokortikoid monoterapisi ile daha zordur. Diğer androjenik bozukluklarda olduğu gibi, NKKAH'li kadınlarda hirsutizmi tedavi etmek için tek başına veya antiandrojenik tedavi ile birlikte oral kontraseptif tedavisinin uygulanması en iyi yaklaşım gibi görünmektedir (86-89). Önceden tedavi başlanan NKKAH'lı hastalarda glukokortikoid tedavisinin çocuklar final boya ulaştıklarında veya diğer semptomlar kaybolduğunda kesilmesi planlanmalıdır (1).

Akne veya hirsutizm gibi hiperandrojenizm bulguları ile başvuran adölesan ve yetişkin kadınlar için, östrojen-progesteron içeren oral kontraseptif tedavisi tercih edilen tedavi yöntemidir (87). Oral kontraseptif tedavisi başlanan kadınlarda hirsutizmin 6-12 ay kadar sonra düzelmeye başlayacağı, bu dönemde epilasyon veya elektrolizis gibi yöntemlere başvurulabileceği anlatılmalıdır (87). Oral kontraseptifler tek başına başarılı olmazsa anti-androjenik ajanlar eklenebilir. Ancak bu tedavi güvenli kontraseptif tedavi almayan üreme çağındaki kadınlarda asla kullanılmamalıdır. Çünkü intauterin dönemde erkek fetüsün dış genital yapının gelişimi üzerindeki olumsuz etkileri mevcuttur. Spirinolakton minerolokortikoid antagonisti ve aynı zamanda anti-androjenik etkilidir (90). Hirsutizm için diğer tedaviler arasında, androjen reseptörüne bağlanmak için DHT ile rekabet eden ve bir progesteron türevi olan finasterid, bir 5a-redüktaz inhibitörü veya siproteron asetat bulunmaktadır. Nonsteroidal bir androjen reseptör

blokörü olan flutamid, hepatotoksisite nedeniyle önerilmemektedir. Hem spironolakton hem de finasterid, hirsutizmi iyileştirmede benzer etkinliğe sahiptir (79). Glukokortikoidler, sadece klasik KAH'ta androjen baskılama tedavisinin temelini oluşturur. Glukokortikoidlerin NKKAH'li kadınlarda serum adrenal androjen konsantrasyonlarını baskılamada OKS'lerden veya antiandrojenlerden daha etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, hirsutizmi iyileştirmede daha daha az etkili olduğu ve toksisite riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (88,91). Bu nedenle, glukokortikoidler yalnızca NKKAH'li kadın hastalarda, OKS'lere ve / veya antiandrojenlere karşı intolerans geliştiğinde hirsutizmi yönetmek için kullanılır (79).

İzlem:

Güvenilir testler eksik olduğu için NKKAH'li hastaların tedavisinin izlenmesi çoğunlukla klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Testosteron ve androstenodion arttığında normalize edilmesi gerekirken, 17OHP yükselmelerine izin verilebilir. Çünkü 17OHP'nin normalleşmesi tipik olarak glukokortikoidlerle aşırı tedaviyi göstermektedir (79).

Bazı ticari laboratuvarlar 11-KT ölçümünü önerse de, 11-oksiandrojenlerin gonadal aşırı aktiviteye karşı adrenal bezin biyobelirteçleri olarak kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Standartize edilmiş protokoller ile gelecekteki pratik uygulamalarda NKKAH ve PKOS'lu kadınların karşılaştırılmasında 11-oksiandrojenlerin kullanılması önemli olacak gibi görünmektedir (1).

Düzensiz veya anovulatuar siklusları olan ve gebe kalmak isteyen NKKAH'li kadınlar için ilk tedavi seçeneği glukokortikoid kullanımıdır (92). Glukokortikoid tedavisi ile gebelik elde edilemediğinde, Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve diğer endokrinolojik üreme yöntemleri önerilmektedir –(93). Nonklasik KAH'lı bir kadın glukokortikoid tedavisi almaz iken gebe kalırsa, gebelik sırasında tedavi edilmesine gerek yoktur. Glukokortikoid tedavisinin NKKAH'lı kadınlarda düşük riskini azaltığına dair veriler kısıtlıdır (1,94,95,96). Nonklasik KAH'li kadınlar arasındaki gebeliklerle ilgili yapılan iki retrospektif çalışmada, gebeliklerin çoğunun annenin NKKAH tanısından önce gerçekleştiği gösterilmiştir (94,95). Fertilite indüksiyonu için ilk çalışmada vakaların % 23'üne (~~14~~) (94), ikinci çalışmada ise % 42'sine (95) glukokortikoid tedavisi verilmiş. Her iki çalışma da yüksek düşük oranları bildirmiştir (glukokortikoid almayanlarda % 25 ve glukokortikoid alanlarda % 6) (94,95). Üçüncü bir çalışmada, glukokortikoid ile tedavi edilen ve edilmeyen kadınlar arasında düşük oranlarında bir fark saptanmamış (96). Bu nedenle, subfertiliteye sahip kadınlar, gebe kalmak ve gebeliği

sürdürmek için glukokortikoid tedavisinden yararlanabilir (1). Hidrokortizon, prednizon ve prednizolonun gebelik planlayan kadınlarda kullanımı güvenlidir. Ancak plasenta tarafından inaktive edilmeyen deksametazonun gebelikte kullanımı, fetal hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı ve büyümeyi baskılaması nedeniyle önerilmemektedir (1). Maternal 17OHP ve androstenodion hamilelik sırasında yükselir ve KAH kontrolünün biyolojik belirteçleri olarak kullanılmamalıdır. Bu nedenle gebeler klinik olarak takip edilmelidir. Gebelik sırasında NKKAH'li kadınların optimal yönetimi konusunda kılavuzlar eksiktir. Bazı uygulamalar, eğer gebe kalmadan önce glukortikoid tedavisi kullanıyorsa, gebelik boyunca düşük doz glukokortikoid tedavisine devam edilmesi, diğer uygulama ise gebelik onaylandıktan sonra veya ilk trimesterden sonra glukokortikoid tedavisinin kesilmesi şeklindedir (1).

Mevcut veriler, NKKAH'li erkeklerde testiküler adrenal rest tümörünün oldukça nadir olduğunu göstermektedir (97). Bu nedenle erkeklerde profilaktik glukokortikoid tedavisi önerilmemektedir.

Öneri: Nonklasik KAH'lı hastalarda, sadece hastanın ACTH testine suboptimal (14-18 mg / dL, 400-500 nmol/L) kortizol yanıtı varsa, majör cerrahi, travma veya doğum için hidrokortizon stres dozunu önermekteyiz (2 ⊕OOO).

Kanıt: Nonklasik KAH'da klinik olarak anlamlı kortizol eksikliği veya adrenal krize ait kanıtlar mevcut değildir. Nonklasik KAH'li bazı bireylerde (küçük bir çalışmada % 60), ACTH stimülasyon testine yetersiz yanıt gösterilmiş (uyarılmış kortizol seviyesinin 500 nmol/L'den daha düşük olması), ancak hiçbirinde aşikar adrenal yetmezlik atakları görülmemiştir (89,98,99). Daha önce tedavi edilmemiş NKKAH'lı bireylerde tanısal ACTH testine subnormal kortizol yanıtı olan hastalar için şiddetli hastalık sırasında glukokortikoidler önerilebilir. Günlük glukokortikoid tedavisine başlandığında hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın baskılanacağı ve ciddi stres durumlarında adrenal kriz riskinin artacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle, hasta ve ailelerinin tedavi ve stres dozu konusunda eğitilmesi son derece önemdir (81).

Ek Tablolar:

Tablo 1. Sistematik glukokortikoid formları ve eşdeğerlik oranları					
Steroid	**Anti-enflamatuvar etki**	**Büyüme baskılayıcı etki**	**Tuz tutucu etki**	**Plazma yarı ömrü (dakika)**	**Biyolojik yarı ömrü**
Kortizol (Hidrokortizon)	1,0	1,0	1,0	80-120	8
Kortizon asetat (oral)	0,8	0,8	0,8	80-120	8
Kortizon asetat (IM)	0,8	1,3	0,8		18
Prednizon	3,5-4,0	5	0,8	200	16-36
Prednizolon	4		0,8	120-300	16-36
Metil prednizolon	5	7,5	0,5		
Betametazon	25-30		0	130-330	
Deksametazon	30	80	0	150-300	36-54
Fludrokortizon	15		200		
Aldosteron	0,3		200-1000		

Tablo 2. Klasik KAH hastalarında idame tedavi		
İlaç	Toplam günlük doz	Günlük doz sıklığı
Çocuklar		
Hidrokortizon	10-15 mg/m2	3-4
Fludrokortizon	0,05-0,2 mg	1-2

NaCl takviyesi	Bebeklik döneminde 1-2 gr (17-24 mEq/gün)	Birçok kez
Yetişkin Glukokortikoid		
• Hidrokortizon	15-25 mg	2-3
• Prednizon	5-7,5 mg	2
• Prednizolon	4-6 mg	2
• Metilprednizolon	4-6 mg	2
• Modifiye salımlı hidrokortizon (Plenadren®)	15-25 mg	KAH hastalarında yayınlanmış veri yoktur, klinik deneyimler, sabah dozuna ek olarak akşamları ikinci bir GC dozunun gerekli olduğunu göstermektedir.
• Modifiye ve yavaş salimli hidrokortizon (Chronocort®)[1]	15-25 mg	2 (Dozun 2/3'ü 23:00'te ve 1/3'ü ise 07:00'de)[1]
• Deksametazon[2]	0,25-0,5 mg	1
• Fludrocortisone	0,05-0,2 mg	1
[2] Mümkünse kaçının veya kısa bir süre ile sınırlayın. Speiser ve ark. (1).		

Tablo 3. Farklı glukokortikoid (GK) preparatları için endikasyonlar			
Steroid	Klinik endikasyon	Artıları	Eksileri

Hidrokortizon	GC replasmanı için ilk tercih edilen seçenek	Metabolik, kardiyovasküler ve kemik sağlığı açısından en iyi uzun vadeli sonuç.	Kısa yarı ömür. Günde 3 kez kullanılması. Gece-sabaha karşı yetersiz adrenal androjen baskılanması.
Prednizolon	Menstrüel döngülerin düzenlenmesi, fertilite indüksiyonu, günde üç kez hidrokortizon ile hasta uyumu zayıfsa tercih edilen bir seçenek olabilir.	Daha uzun yarı ömür, günde iki kez kullanması ve potansiyel olarak daha iyi hasta uyumu	HK'ye göre metabolik, kardiyovasküler ve kemik sağlığı üzerinde potansiyel olarak daha yüksek yan etki oranı.
Deksametazon	Fertilite indüksiyon, TART tedavisi	Güçlü adrenal baskılayıcı etki, uzun yarı ömür, günde bir kez kullanılması mümkündür.	Metabolizma, kemik sağlığı üzerinde en yüksek yan etki oranı. Plasenta bariyerini geçer.

Tablo 4. Çocuklarda ve yetişkinlerde glukokortikoid replasmanının biyokimyasal izlenmesi		
Örnek	Parametre	Hedefler ve Yorumlar*
Serum	Androstenedion	Cinsiyet ve yaş için normal değerler
	Testosteron	Cinsiyet ve yaş için normal değerler
	SHBG	Serbest testosteronun hesaplanması için

	DHEAS	Düşük/ bastırılmış, hastalık kontrolünün iyi bir belirteci değil, ancak uyumu/uyumluluğu kontrol etmek için kullanılabilir
	17OHP	Normal değerler aşırı tedaviyi gösterir, 400-1200 ng/dL (12-36 nmol/L) hedefleyin
	Androstenedion/ Testosteron oranı	Sağlıklı kadın: <2 KAH'lı kadınlar: >4 esas olarak adrenal kaynaklı testosteronu gösterir Sağlıklı erkekler: <0,2 KAH'lı erkekler: >0.5, esas olarak adrenal kaynaklı testosteronu gösterir KAH:>1.0 + LH, FSH baskılanmış erkekler, zayıf hastalık kontrolü nedeniyle sadece adrenal kaynaklı testosteronu gösterir.
	Progesteron (kadınlar)	Gebe kalmaya çalışan kadınlar için foliküler fazda hedef <2 nmol/L (<0,6 ng/mL)'dir.
	11-oksi C19 steroidler	Henüz klinik açıdan rutinde kullanılmamaktadır
Tükrük	Androstenedion	Cinsiyet ve yaş için normal değerler
	17OHP	Normal limitin ~3 katına kadar
İdrar	GC-MS üriner steroid metabolom analizi (C21-, C19-, C18-steroidler)	Henüz klinik bakımda rutinde kullanılmamaktadır
* Bu hedefler klinik deneyimlerden çıkarılmıştır ve tedavi izleme için belirlenmiş optimal biyobelirteçler veya kesin hedef değerler olmadığından uzman görüşüne dayanmaktadır.		

Tablo 5: Öykü ve klinik/fizik muayene ile glukokortikoid replasmanının izlenmesi (yetişkinlerde genellikle 4-6 ayda bir, >18 ay çocuklarda 3-4 ayda bir)	
Parametre	Hedefler ve Yorumlar
Öykü	
Adrenal yetmezlik belirtileri (yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, sık stres dozu)	Adrenal yetmezlik belirtisinin olmaması
Adrenal kriz önleme	Hasta olduğu zaman kurallarını bilen, steroid acil durum kartı ve enjeksiyon kitine sahip, iyi eğitimli ve donanımlı hasta; tıbbi uyarı kimliği her zaman taşır
Adet döngüsü	Düzenli adet döngüleri
Libido, ereksiyonlar (erkekler)	Normal
Cinsel sağlık (kadınlar)	Ağrısız ilişki
Fizik muayene	
Boy (çocuklar)	Hedef aralığında doğrusal büyüme
Pubertal gelişim/Tanner evresi (çocuklar ve ergenler)	Normal pubertal gelişim
Kan basıncı	Yaşa ve cinsiyete bağlı referans aralığında
Vücut kitle indeksi	Yaşa ve cinsiyete bağlı referans aralığında
Cushingoid özellikler, Stria	Hiperkortizolizmin klinik belirtisi yok
Jinekolojik değerlendirme	Sadece endikasyonu varsa yapılır
Görüntüleme	
Yılda bir kemik yaşı (2 yaşından büyük çocuklar/ergenler)	2 SD içinde kemik yaşı

Her 2-5 yılda bir skrotal ultrasonografi	Gonadal kitlenin olmaması
Over ultrasonografisi	Sadece açıklanamayan hiperandrojenizmde endikedir
Her 3-5 yılda bir kemik mineral yoğunluğu (yüksek GC dozları ile tedavi edilen yetişkinler)	Yaşa ve cinsiyete bağlı referans aralığında
Diğer	
Gerekirse semen analizi, yeni TART'ların varlığı (erkekler)	Normal sonuçlar (WHO kılavuzu)
Genetik değerlendirme ve danışmanlık	KAH'ın doğrulanması; aile danışmanlığı planlama

Kaynaklar:

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018 Nov;103(11):4043-88.
2. Kamrath C, Wettstaedt L, Hartmann MF, Wudy SA. Height velocity defined metabolic control in children with congenital adrenal hyperplasia using urinary GC-MS analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):4214-4224.
3. Claahsen–van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, Flück CE, Guasti L, Huebner A, Kortmann B, Krone N. Congenital adrenal hyperplasia–current insights in pathophysiology, diagnostics and management. Endocrine reviews. 2021 May 7.
4. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Annals of internal medicine. 2002 Feb 19;136(4):320-34.
5. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1971 Jul 1;33(1):14-22.
6. Michaud K, Matheson K, Kelly O, Anisman H. Impact of stressors in a natural context on release of cortisol in healthy adult humans: a meta-analysis. Stress. 2008;11(3):177-197.
7. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009 Sep 1;94(9):3477-80.
8. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, Newell-Price J, Tucker GT, Ross RJ. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. Clinical endocrinology. 2006 Jul;65(1):45-50.
9. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. The Lancet. 2017 Nov 11;390(10108):2194-210.
10. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzén EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. European journal of endocrinology. 2004 Nov 1;151(Suppl_3):U63-9.

11. Nordenström A, Marcus C, Axelson M, Wedell A, Ritzén EM. Failure of cortisone acetate treatment in congenital adrenal hyperplasia because of defective 11β-hydroxysteroid dehydrogenase reductase activity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999 Apr 1;84(4):1210-3.
12. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. The Lancet. 2005 Jun 18;365(9477):2125-36.
13. Neumann U, Burau D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, Blankenstein O. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. European journal of endocrinology. 2017 Aug 1;177(2):239-42.
14. Barillas JE, Eichner D, Van Wagoner R, Speiser PW. Iatrogenic Cushing syndrome in a child with congenital adrenal hyperplasia: erroneous compounding of hydrocortisone. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(1):7-11.
15. Merke DP, Cho D, Anton Calis K, Keil MF, Chrousos GP. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001 Jan 1;86(1):441-5.
16. Porter J, Ross RJ. Immediate-release granule formulation of hydrocortisone, Alkindi®, for treatment of paediatric adrenal insufficiency (Infacort development programme). Expert review of endocrinology & metabolism. 2018 May 4;13(3):119-24.
17. Neumann U, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Davies M, Digweed D, Voet B, Ross RJ, Blankenstein O. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency. Clinical endocrinology. 2018 Jan;88(1):21-9.
18. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007 May 1;92(5):1635-9.
19. Miller WL. Th e adrenal cortex and its disorders. In Brook CGD, Clayton P, Brown R (Eds.), Clinical paediatric endocrinology (5th edn.) Oxford: Blackwell Science, 2001, S.283-327.
20. Melin J, Parra-Guillen ZP, Michelet R, Truong T, Huisinga W, Hartung N, Hindmarsh P, Kloft C. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of hydrocortisone therapy in

pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020 Apr 1;105(4):e1729-40.

21. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg ZE. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008 Dec 1;93(12):4707-10.
22. Ng SM, Stepien KM, Krishan A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(3).
23. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, et al. Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: guidance from the CARES foundation initiative. Int J Pediatr E16,ndocrinol. 2010;2010(1):275213.
24. Pijnenburg-Kleizen KJ, Thomas CM, Otten BJ, Roeleveld N, Claahsen-van der Grinten HL. Long-term follow-up of children with classic congenital adrenal hyperplasia: suggestions for age dependent treatment in childhood and puberty. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2019 Oct 1;32(10):1055-63.
25. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007 Jan 1;92(1):137-42.
26. Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CG. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. European journal of pediatrics. 1990 Nov;150(1):22-5.
27. Bonfig W, Roehl F, Riedl S, Brämswig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, Hübner A, Bettendorf M, Schönau E, Dörr H, Holl RW. Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose. Hormone research in paediatrics. 2018;89(1):7-12.
28. Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Adrenocorticotropin hypersecretion and pituitary microadenoma following bilateral adrenalectomy in a patient with classic 21-hydroxylase deficiency. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2005 Jan 1;18(1):97-102.
29. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. Pediatrics. 2000 Oct 1;106(4):767-73.

30. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001 Jun 1;86(6):2701-8.
31. Bachelot A. Transition of care from childhood to adulthood: congenital adrenal hyperplasia. InTransition of Care 2018 (Vol. 33, pp. 17-33). Karger Publishers.
32. Jiang X, Xu C, Lei F, Liao M, Wang W, Xu N, Zhang Y, Xie W. MiR-30a targets IL-1α and regulates islet functions as an inflammation buffer and response factor. Scientific reports. 2017 Jul 13;7(1):1-5.
33. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA, Stimson RH. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010 Nov 1;95(11):5110-21.
34. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia: transitional care. Growth Hormone & IGF Research. 2004 Jun 1;14:60-6.
35. Reisch N. Review of health problems in adult patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2019 Feb;127(02/03):171-7.
36. Paizoni L, Auer MK, Schmidt H, Hübner A, Bidlingmaier M, Reisch N. Effect of androgen excess and glucocorticoid exposure on metabolic risk profiles in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2020 Mar 1;197:105540.
37. Auer MK, Paizoni L, Hofbauer LC, Rauner M, Chen Y, Schmidt H, Huebner A, Bidlingmaier M, Reisch N. Effects of androgen excess and glucocorticoid exposure on bone health in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2020 Nov 1;204:105734.
38. Falhammar H, Frisén L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014 Dec 1;99(12):E2715-21.
39. Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Journal of the Endocrine Society. 2019 Jun;3(6):1227-45.

40. Engels M, Span PN, van Herwaarden AE, Sweep FC, Stikkelbroeck NM, Claahsen-van der Grinten HL. Testicular adrenal rest tumors: current insights on prevalence, characteristics, origin, and treatment. Endocrine reviews. 2019 Aug;40(4):973-87.
41. Pofi R, Prete A, Thornton-Jones V, Bryce J, Ali SR, Faisal Ahmed S, Balsamo A, Baronio F, Cannuccia A, Guven A, Guran T. Plasma renin measurements are unrelated to mineralocorticoid replacement dose in patients with primary adrenal insufficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020 Jan;105(1):314-26.
42. Turcu AF, Rege J, Chomic R, Liu J, Nishimoto HK, Else T, Moraitis AG, Palapattu GS, Rainey WE, Auchus RJ. Profiles of 21-carbon steroids in 21-hydroxylase deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015 Jun 1;100(6):2283-90.
43. Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, Rainey WE. 11-Oxygenated androgens in health and disease. Nature Reviews Endocrinology. 2020 May;16(5):284-96.
44. KAMRATH, Clemens, et al. Diagnosis of 21-hydroxylase deficiency by urinary metabolite ratios using gas chromatography–mass spectrometry analysis: reference values for neonates and infants. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2016, 156: 10-16.
45. KAMRATH, Clemens, et al. Urinary GC–MS steroid metabotyping in treated children with congenital adrenal hyperplasia. Metabolism, 2020, 112: 154354.
46. Wieacker I, Peter M, Borucki K, Empting S, Roehl FW, Mohnike K. Therapy monitoring in congenital adrenal hyperplasia by dried blood samples. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015;28(7-8):867-71.
47. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engström BE, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M, Wahlberg J. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(2):473-81.
48. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V, Sbardella E, Gianfrilli D, Pozza C, Pasqualetti P, Morrone S, Santoni A, Naro F, Colao A, Pivonello R, Lenzi A. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(3):173-185.

49. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. Molecular and cellular endocrinology. 2015;408:190-7.
50. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, Van Cauter E. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999;84(9):3082-92.
51. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, Darzy K, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009 May 1;94(5):1548-54.
52. Whitaker MJ, Debono M, Huatan H, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. Clinical endocrinology. 2014 Apr;80(4):554-61.
53. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, de la Perriere AB, Hirschberg AL, Juul A, Newell-Price JD, Perry CG, Prete A, Rees A, Reisch N. OR25-02 A Phase 3 Study of a Modified-Release Hydrocortisone in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. Journal of the Endocrine Society. 2020 Apr;4(Supplement_1):OR25-02.
54. Øksnes M, Björnsdottir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, Broman JE, Triebner K, Kämpe O, Hulting AL, Bensing S. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of addison's disease: a randomized clinical trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014 May 1;99(5):1665-74.
55. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;29(3):449-68.
56. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler Jr GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(3):1114-20.
57. Hawton K, Walton-Betancourth S, Rumsby G, Raine J, Dattani M. Growth hormone with aromatase inhibitor may improve height in CYP11B1 congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 2017;139(2).

58. Goedegebuure WJ, Hokken-Koelega AC. Aromatase inhibitor as treatment for severely advanced bone age in congenital adrenal hyperplasia: a case report. Hormone research in paediatrics. 2019;92(3):209-13.
59. Auchus RJ, Sharifi N. Sex hormones and prostate cancer. Annual review of medicine. 2020;71:33-45.
60. Wright C, O'Day P, Alyamani M, Sharifi N, Auchus RJ. Abiraterone acetate treatment lowers 11-oxygenated androgens. European journal of endocrinology. 2020;182(4):413-21.
61. Güran T. Latest insights on the etiology and management of primary adrenal insufficiency in children. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2017 Dec;9(Suppl 2);9:9-22
62. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, Wang G, Gonzalez M, Xu XS, Smit JW, Jiao J. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014 Aug 1;99(8):2763-70.
63. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, Madrigal D, Muth T, O'Brien CF, Auchus RJ. Single-dose study of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in women with 21-hydroxylase deficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016 Mar 1;101(3):1174-80.
64. Gehrand AL, Phillips J, Malott K, Raff H. A long-acting neutralizing monoclonal ACTH antibody blocks corticosterone and adrenal gene responses in neonatal rats. Endocrinology. 2019 Jul;160(7):1719-30.
65. Sanders K, Mol JA, Kooistra HS, Galac S. Melanocortin 2 receptor antagonists in canine pituitary-dependent hypercortisolism: in vitro studies. Veterinary research communications. 2018 Dec;42(4):283-8.
66. Turcu AF, Auchus RJ. Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2016 Jun;23(3):225.
67. Van Wyk JJ, Gunther DF, Ritzén EM, Wedell A, Cutler Jr GB, Migeon CJ, New MI. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996 Sep 1;81(9):3180-90.
68. MacKay D, Nordenström A, Falhammar H. Bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018 May;103(5):1767-78.

69. Burman P, Falhammar H, Waldenström E, Sundin A, Bitzén U. 11C-metomidate PET/CT detected multiple ectopic adrenal rest tumors in a woman with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021 Feb;106(2):e675-9.
70. Bry-Gauillard H, Cartes A, Young J. Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man. New England Journal of Medicine. 2014 Nov 20;371(21):2042-4.
71. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourechi MM, Agrwal N, Lane MA. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010 Sep 1;95(9):4161-72.
72. New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Endocrinol Invest. 1989;12(8 Suppl 3):91-5. PMID: 2809100.
73. Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001 Apr 1;86(4):1511-7.
74. Lin-Su K, Harbison MD, Lekarev O, Vogiatzi MG, New MI. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011 Jun 1;96(6):1710-7.
75. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbison MD, Macapagal MC, Betensky B, Tansil S, New MI. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005 Jun 1;90(6):3318-25.
76. Ruiz-Babot G, Balyura M, Hadjidemetriou I, Ajodha SJ, Taylor DR, Ghataore L, Taylor NF, Schubert U, Ziegler CG, Storr HL, Druce MR. Modeling congenital adrenal hyperplasia and testing interventions for adrenal insufficiency using donor-specific reprogrammed cells. Cell Reports. 2018 Jan 30;22(5):1236-49.
77. Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M. Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. Endocrine journal. 2016:EJ16-0112.

78. Perdomini M, Dos Santos C, Goumeaux C, Blouin V, Bougnères P. An AAVrh10-CAG-CYP21-HA vector allows persistent correction of 21-hydroxylase deficiency in a Cyp21−/− mouse model. Gene therapy. 2017 May;24(5):275-81.
79. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? Endocrinol Metab Clin North Am. 2021 Mar;50(1):151-165. doi: 10.1016/j.ecl.2020.10.008. Epub 2021 Jan 9.
80. Reichman DE, White PC, New MI, Rosenwaks Z. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. Fertility and sterility. 2014 Feb 1;101(2):301-9.
81. Nordenström A, Falhammar H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol. 2019 Mar;180(3):R127-R145. doi: 10.1530/EJE-18-0712.
82. Weintrob N, Dickerman Z, Sprecher E, Galatzer A & Pertzelan A. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in infancy and childhood: the effect of time of initiation of therapy on puberty and final height. European Journal of Endocrinology 1997 136 188–195. (https://doi.org/10.1530/eje.0.1360188)
83. Eyal O, Tenenbaum-Rakover Y, Shalitin S, Israel S & Weintrob N. Adult height of subjects with nonclassical 21-hydroxylase deficiency. Acta Paediatrica 2013 102 419–423. (https://doi.org/10.1111/apa.12147)
84. Falhammar H & Nordenstrom A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. Endocrine 2015 50 32–50 (https://doi.org/10.1007/s12020-015-0656-0)
85. Trapp CM & Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. Steroids 2012 77 342–346. (https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.009)
86. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y, Vaury C, Golmard JL et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 1570–1578. (https://doi.org/10.1210/jc.2008-1582)
87. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an

Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(4): 1233–1257.

88. Spritzer P, Billaud L, Thalabard J-C, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay M-C, Clair F, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70(3): 642–646.
89. Matthews D, Cheetham T. What is the best approach to the teenage patient presenting with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: should we always treat with glucocorticoids? Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(3):338–341.
90. Corvol P, Michaud A, Menard J, et al. Antiandrogenic effect of spirolactones: mechanism of action. Endocrinology 1975;97(1):52–8.
91. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, et al. Clinical review: antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(4):1153–60.
92. Birnbaum MD, Rose LI. The partial adrenocortical hydroxylase deficiency syndrome in infertile women. Fertil steril 1979;32(5):536–41.
93. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30(1):207–29.
94. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JAM, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TAS, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(9):3451–3456.
95. Bidet M, Bellann´e-Chantelot C, Galand-Portier M-B, Golmard J-L, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttenn F. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3): 1182–1190.
96. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, et al. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: time to conceive and outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 2017;87(5):552–6.
97. Falhammar H, Nystro¨m HF, Ekstro¨m U, Granberg S, Wedell A, Thor´en M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol. 2012;166(3):441–449.

98. Nandagopal R, Sinaii N, Avila NA, Van Ryzin C, Chen W, Finkielstain GP, Mehta SP, McDonnell NB, Merke DP. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassic congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. Eur J Endocrinol. 2011;164(6):977–984.
99. Stoupa A, Gonz´ alez-Brice~no L, Pinto G, Samara-Boustani D, Thalassinos C, Flechtner I, Beltrand J, Bidet M, Simon A, Piketty M, Laborde K, Morel Y, Bellann´e-Chantelot C, Touraine P, Polak M. Inadequate cortisol response to the tetracosactide (Synacthen®) test in non-classic congenital adrenal hyperplasia: an exception to the rule? Horm Res Paediatr. 2015;83(4):262–267.

1B.1. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİDE PRENATAL TANI VE TEDAVİ

Giriş: 21 hidroksilaz enzim (21-OH) eksikliğine bağlı gelişen KAH, otozomal resesif (OR) kalıtımlı bir hastalık olup enzimi *CYP21A2* geni tarafından kodlanmaktadır. *CYP21A2* genindeki patolojik varyantların pek çoğundan bu gen ile psödogen *(CYP21A1P*) arasındaki rekombinasyonlar sorumludur. Aktif gen ve psödogenin kromozomal dizilimi nedeniyle bu lokusun karmaşık özelliği, 21-OH eksikliğinde genotiplemeyi oldukça güçleştirmektedir. Moleküler tanının doğruluğu, ailelere gelecekteki çocukları için güvenilir ve uygun genetik danışma verilmesinde oldukça önemlidir. *CYP21A2* için genetik testlerin (dizi analizi ve MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*), bu geni analiz etmekte deneyimli olan sertifikalı moleküler laboratuvarları tarafından uygulanması önerilmektedir (1-4).

Adrenokortikal işlevler, yedinci gebelik haftasında (GH) başlar. KAH ile etkilenmiş dişi bir fetüs, cinsiyet farklılaşması için kritik bir zaman olan 8-12. GH arasında artmış androjen düzeylerine maruz kalır. Androjenlerin artışına yol açan 21-OHE ve 11β-hidroksilaz eksikliği gibi KAH tiplerinde dişi olgularda, klitoromegali, labiyoskrotal füzyon ve ürogenital sinüs gelişimi gibi virilizasyon bulguları gözlenir (5,6). Bu durum, cinsiyetin belirlenmesini zorlaştırıp postnatal dönemde çok sayıda rekonstrüktif cerrahiye gereksinim oluşturur (7). Bu nedenle, KAH ile etkilenmiş dişi bir fetüste adrenal androjen maruziyetininin önlenmesi üzerine çalışmalar uzun zamandır ilgi odağı olmuştur (8).

Konjenital adrenal hiperplazide prenatal tanı ve tedavi

Öneri: Prenatal tedavi uygulanan araştırma protokollerinde, erkek fetüsleri potansiyel tedavi grubundan ayırt edebilmek için maternal kandan Y kromozom materyali incelenmesi protokole dahil edilmelidir (Olası düşük kanıt dereceli).

KAH tanılı çocukların ailelerine, erişkin kliniklerine geçiş yapacak ergen ve genç erişkinlere, erişkin yaşta non-klasik KAH tanısı alanlara ve KAH tanılı bireyler çocuk sahibi olmayı planladıklarında onların eşlerine, hastalık ve genetik özellikleri konusunda bilgili ve deneyimli klinisyenler tarafından genetik danışma verilmelidir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Konjenital adrenal hiperplazi tanılı çocuğu olan ve bu riski taşıyan çiftler gebelik planladıklarında genetik danışma almak için başvurabilmektedir. Doğru genetik danışma için indeks olgunun moleküler genetik tanısının doğruluğu oldukça önemlidir. Genetik danışma

sürecinde, potansiyel fetüsün etkilenmiş olma olasılığı, bu durumun sonuçları ve KAH ile ilgili tüm güncel bilgiler ebeveynlere açıklanmalıdır. KAH'da prenatal tanının bir diğer hedefi, eğer prenatal tedavi uygulanacak ise bu olgularda etkilenmiş dişinin virilizasyonun önlenmesi için gebeliğin erken haftalarında tanı konup tedavi başlanmasını sağlamaktır. Bu sayede, genital cerrahi gereksinimi ve cinsiyet karmaşası en aza indirilmiş, hatta önlenmiş olur (8).

Günümüze dek, antenatal dönemde KAH ile etkilenmiş fetüslerin belirlenmesi için çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır. Moleküler genetik yöntemlerdeki hızlı ilerlemeler sayesinde, hedefli yaklaşımlar giderek daha sık uygulanabilir hale gelecektir.

Prenatal tanıda moleküler genetik analizler

Postnatal dönemde, nokta mutasyonlarının belirlenmesinde Sanger dizileme ile *CYP21A2* geni dizi analizi yapılmaktadır. Ek olarak, bu gendeki delesyon/konversiyonları belirlemek için de MLPA tekniği de uygulanmaktadır (9). Prenatal tanı için daha önce tanı almış indeks olguda, *CYP21A2* dizi analizi ve MLPA testinin doğru ve güvenilir şekilde uygulanması ve ailede segregasyon analizleri de yapılarak mutasyonun kesinleştirilmiş olması oldukça önemlidir (6).

Prenatal dönemde invazif işlemlerle KAH tanısına yönelik testler, koryon villüs örneklemesi (*chorion villus sampling,* CVS) ile 10-12. GH'de, amniyosentez (AS) ile 16-20. GH'de yapılabilmektedir. Gebeliğin ilk trimesterinde CVS erken tanı olanağı sağlaması açısından AS'ye tercih edilen bir işlemdir. Fakat, CVS ile dahi en erken prenatal tanı 9. GH'den sonra konulabilmektedir. Bu durum, erkek fetüsler ve etkilenmemiş dişi fetüslerin de gerekmediği halde tedavi almasına yol açmaktadır. CVS ve AS invazif girişim olmaları nedeniyle anne ve fetüs için birtakım riskler de oluşturabilmektedir. Tüm bunlar dikkate alındığında, prenatal tedavi uygulanacak KAH olgularının genital organegenez başlamadan, sadece etkilenmiş dişi fetüsler tedavi alacak şekilde tanınması gerekmektedir. 21-OH eksikliği, OR katılım gösteren bir hastalık olduğundan, her dört çocuktan biri etkilenebilir ve sadece sekiz çocuktan birinin etkilenmiş kız çocuk olması beklenir. Bu nedenle, prenatal tedavi uygulandığında sekiz fetüsten yedisi, gelişimin erken evresinde gereksiz yere steroid ile tedavi edilmiş olacaktır. Sadece etkilenmiş fetüsün erken gebelik haftasında belirlenmesi ve o olguya prenatal tedavi uygulanması (eğer tedavi verilecekse) en önemli hedeftir (5).

CYP21A2 genotiplemesindeki gelişmeler sayesinde fetal DNA'nın moleküler analizinin 21-OH eksikliği riski taşıyan fetüsler için ideal tanı yöntemi haline gelmesi beklenmektedir (10).

Prenatal tanı sırasında, saptanamayan mutasyonlar, *allel drop out* (ADO) veya maternal DNA kontaminasyonu gibi durumlar tanıyı güçleştirebilmektedir (10-12). Fetus ve plasenta arasında genetik açıdan diskordans olduğu takdirde CVS materyalinin analizi yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç verebilir. AS'de ise amniyotik sıvıya dökülen fetal hücreler direkt olarak değerlendirildiği için bu durum bir sorun oluşturmamaktadır (13).

Hücre dışı fetal DNA (*Cell free fetal DNA, cffDNA*)

KAH'da prenatal tedavi 8-12.GH'de dış genitalin farklılaşması başlamadan önce uygulamaya konmalıdır. Hücre dışı fetal DNA'yı (cffDNA) da kapsayan noninvazif prenatal test (NIPT) uygulaması, 21-OH eksikliğinin erken prenatal tanısında umut vadeden bir teknik olarak görülmektedir (2).

Maternal kanda yüksek konsantrasyonda olan cffDNA ilk kez Lo *ve ark.*, tarafından tanımlanmıştır (14). Gebeliğin erken dönemlerinde maternal plazmadaki toplam DNA'nın ortalama % 3,4 kadarı fetal DNA kaynaklıdır. Maternal kanda fetal DNA molekülleri maternal DNA dizileriyle birlikte bulunur. Fetüsün maternal kalıtılan alleli genetik olarak maternal allel ile aynı olduğu için maternal kanda, babadan gelen allel fetüse spesifik dizidir. Fetal genotip, cffDNA kullanılarak babadan kalıtılan fetal allelin spesifik moleküler özelliğinin saptanması yoluyla değerlendirilebilir. Y kromozomu veya *SRY* (*sex determining region Y*) ve paternal kalıtılmış mutasyon veya polimorfizmler bu özgün karakteristikler arasındadır. Ebeveynler farklı mutasyonlar taşıyor ise (bileşik heterozigotluk), paternal allelde mutasyon saptanmadığı takdirde prenatal tanıda KAH dışlanabilmektedir (10).

21-OH eksikliği riski taşıyan bir fetüste maternal kandan cinsiyet tayini başarılı bir şekilde ilk kez Rijnders *ve ark.* tarafından bildirilmiştir (15). Maternal kandan alınan örnekte *SRY* geni varlığı gösterilerek erkek fetüs 13. GH'den itibaren tespit edilebilmiştir. Bartha *ve ark.*, ise erkek fetüsü 6. GH gibi erken bir gebelik haftasında doğru olarak tespit edebilmiştir (16). Prenatal tanı için önerilen bir algoritmada *SRY* geni için 5. GH'de test yapılmasını önermektedir. İki ayrı örnekte erkek fetüs tespit edilene veya 11.GH'e dek tekrar test edilmesi önerilir. Bu testler sonucunda, eğer fetüs 46, XY saptanır ise CVS gibi prosedürlere gerek görülmez (17). Bu protokol sayesinde invazif tanısal prosedürlere gereksinimin ortadan kalkmasıyla birlikte erkek fetüslerin gereksiz yere prenatal steroid tedavisine maruziyeti önlenmiş olmaktadır (10). Bazı yayınlarda ise, *SRY* analizinin prenatal cinsiyet tayininde gebeliğin 4 hafta 5 gün gibi erken evresinde dahi uygulanabilir olduğu belirtilmektedir (18).

NIPT uygulaması ile cffDNA kullanılarak prenatal dönemde cinsiyet tayini yapılabilse de günümüzde halen bu protokolde elde edilen sonuçların CVS, AS gibi testlerle doğrulanması gerekliliği de savunulmaktadır (4).

Fetal cinsiyet tayini görece net bir prosedürdür ve Y kromozomu dizilerinin varlığı veya yokluğu esasına dayanır (2, 18). Ancak, KAH'da prenatal cinsiyet tayini ile sadece erkek fetüslerin tedavi alması önlenmiş olur ve etkilenmemiş dişilerin steroid tedavisi alma olasılığı engellenemez. *CYP21A2* genindeki mutasyonların çoğu gen konversiyonu nedeniyle geliştiğinden, ayrıca fetal (ve maternal) DNA'da da mevcut olduğu için prenatal dönemde mutasyon tayini teknik olarak zordur. Yeni nesil dizileme tekniklerindeki (*Next generation sequencing,* NGS) gelişmeler, *CYP21A2* gen bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmi (*single nucleotide polymorphism*, SNP) haplotiplerinin tespitinde kullanılmaktadır. Bu teknik kullanılarak milyonlarca küçük fragman (100 baz çifti, bp) oluşturulur ve daha uzun diziler halinde düzenlenir. Fetüsün maternal alleli diğer allelden sadece %2,0 daha fazla bulunduğu için maternal alleli belirlemek zordur. Miktarın doğru tayin edilebilmesi için yüksek dizileme derinliği gereklidir. Ancak bu da maliyetlidir ve tüm genom dizileme (*whole genome sequencing*, WGS) kullanıldığında ise teknik olarak zordur. Güncel yaklaşımlara göre, *CYP21A2* lokusu etrafındaki birkaç yüz kilobaz amplifiye edilir veya dizileme öncesi hedef bölgeden DNA yakalanır. Tüm bunlar dizileme miktarını azaltmayı sağlar (19,20). Bu teknikler hala geliştirme aşamasında olan ilerlemeye açık tekniklerdir.

cffDNA uygulaması ile KAH'ın noninvazif teşhisinde hedefli kitlesel paralel dizileme (*massively parallel sequencing,* MPS) kullanımı ilk olarak 2014'te bildirilmiştir (21). Bu çalışmada, her birinde klasik tip 21-OH eksikliği tanılı indeks olan 14 aile ve *CYP21A2* geninde en az bir mutant aleli olan ebeveynler NIPT ile incelenmiştir. Bu çalışmaya göre, fetal cinsiyet ve KAH genotipi NIPT ile doğru olarak tespit edilmektedir. Bir ailede KAH ile etkilenme durumu 5 hafta 6 gün gibi erken gebelik döneminde maternal plazmadan tespit edilebilmiştir. Ek olarak, bu yeni noninvazif tekniğin, CVS ve AS gibi invazif prosedürlerin oluşturduğu riskleri de önlediği belirtilmiştir. Bu yöntemin üstünlüğü, sadece etkilenmiş fetüslerin prenatal tedavi almasını sağlamasıdır (21). Yine de, cffDNA testinin invazif tanı prosedürlerinin yerini tamamen almadığı ve invazif testlerle doğrulamanın hala gerekli olduğunun da vurgulanması önerilmektedir (22).

MPS ile *CYP21A2* genotiplemesi yalnızca belirli *CYP21A2* mutasyonlarını saptamaktan daha karmaşıktır. Bu teknik, etkilenen proband ve ebeveynlerin genomik DNA'sında hedefli MPS işlemini gerektirir. *CYP21A2* lokusunun her iki tarafındaki SNP'ler, paternal ve maternal allel özelliklerini saptamak için gerekli olan haplotip bloklarının oluşturulmasını sağlar. Dozaj analizi, annenin kendi allellerinin yanı sıra fetüse aktardığı allelleri de hesaba katarak ebeveynlerden kalıtılan DNA'nın miktarını belirler. Fetüs, KAH ilişkili bir haplotip taşıyor ise, bağlantılı bir SNP, olmayandan daha fazla DNA gösterilecektir (23). Maternal kanda maternal ve fetal allelleri ayırt etmek oldukça zordur. Bu teknik sorunlar, cffDNA'nın fetal monogenik hastalıkların tanısında yaygın kullanımına sınırlama getirmektedir (24). Bununla birlikte, cffDNA kullanarak ilk trimester gibi erken bir evrede dahi fetal genomun dizilendiği başarılı sonuçlar bildirilmiştir (24,25). Genom dizileme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde fetal allelin doğru tespiti ile ilişkili tartışmalı durumlar da ortadan kalkacaktır. Fetal genom verilerinin yorumlanmasındaki etik ve teknik zorluklara rağmen, maternal kandan cffDNA'dan eldesi ile KAH gibi tek gen hastalıklarının teşhisi fetal genetik tanı için heyecan verici bir gelişmedir (23,24).

Preimplantasyon Genetik Test

İnsan embriyolarında preimplantasyon genetik test (PGT) uygulanmasına dair ilk bildiri yaklaşık 30 yıl önce yayınlanmıştır (26). PGT'nin monogenik hastalıklarda kullanımını (PGT-M), KAH ile etkilenmiş çocuk sahibi olma riski olan ailelere çok kıymetli bir üreme seçeneği sunmaktadır (27). PGT ile embriyo transferi öncesi preimplantasyon embriyolarında genetik anormallikler belirlenerek sadece etkilenmemiş embriyolar transfer edilir (10). İmplantasyon öncesi genotip saptanarak sadece cinsiyet değil aynı zamanda etkilenmiş ve etkilenmemiş embriyo ayrımı yapılabilmektedir. PGT-M'de *in vitro* fertilizasyon (IVF) ile oluşturulan embriyolar, neden olan varyantın doğru tespit edilebildiği herhangi monogenik hastalıkta uygulanabilmektedir. PGT-M'nin amacı, etkilenmiş bireyin doğacağı bir gebelik olasılığını azaltmak için, bir birey/çiftin risk altında olduğu monogenik bir hastalığı taşıyan embriyolara karşıt seçim yapmaktır. Genetik teknolojiler gelişmeye ve maliyetler düşmeye devam ettikçe, genetik testler çeşitli ortamlarda (özellikle fertilite kliniğinde) daha yaygın hale gelecektir ve bu da daha fazla hastanın PGT-M için aday olmasını sağlayacaktır.

PGT için kullanılan 3 yaklaşım, (1) polar cisim biyopsisi, dişi gametleri kullanılarak (oositler); (2) blastomer biyopsisi, 3. gün, 6- 8-hücre *cleavage* evresi embriyo; ve (3) trofoektoderm biyopsisi, 5- 6- gün blastokist (~120 hücre içerir) (28).

Polar cisim biyopsisi

Oositin genotipi birinci ve ikinci polar cisimlerin analizi ile tespit edilebilir (29,30). KAH için PGT uygulamasında, mutant allele sahip heterozigot taşıyıcı annedeki birinci polar cisim normal alleli taşıyan primer oosit ile tamamlanmalıdır. Genetik olarak normal değerlendirilen oositler, IVF ile transfer edilebilir. Monogenik hastalıkların prenatal tanı aşamasında rekombinasyon olayları mutlaka dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, *crossing over*, 6. kromozomu ve 21-hidroksilaz lokusunun olduğu bölgeyi içeriyorsa, birinci polar cisimdeki tek kromozom, iki kromatidinin her birinde farklı bir allel (heterozigotluk) gösterecektir. Segrege olan oositin genotipi tahmin edilemediği için bu durumda ikinci polar cisimden biyopsi alınması gerekli olacaktır. Bu nedenle hemen hemen tüm merkezlerde hem birinci hem de ikinci polar cisim biyopsisi uygulanmaktadır. Elde edilen sonuçta, *wild type* maternal alleli taşımak, fetüsün en azından heterozigot olduğu (etkilenmemiş) anlamına gelir. Normal maternal lokusun tespiti, etkilenmiş bir embriyoyu dışlamış olur (30).

Cleavage Evresi Embryo (bölünme evresinde embriyo)

Zona pellusida, (bu evrede embriyoyu saran glikoprotein tabaka), DNA (blastomer) içeren bir hücreyi çıkarmak için mekanik, lazer veya kimyasal yollarla tahrip edilir. Tipik olarak yalnızca tek bir hücre çıkarılır çünkü bu aşamada bir hücrenin bile embriyonun hayatta kalmasını %10'a kadar azalttığı bildirilmiştir (30,31).

Blastokist

Parçalanan embriyo (morula) 5-6 gün içinde büyümüştür (hücre sayısı ~120). Embriyo blastokist şeklinde bulunur. İç hücre kütlesi (embriyo) trofoektodermden (plasenta) kolaylıkla ayırt edilir. Blastokist, PGT'de tercih edilen biyopsi tekniğidir. Bu aşamada biyopsi, bölünme aşamasına veya polar cisime göre teknik olarak daha kolaydır ve daha fazla DNA elde edilebilir (32).

Önemli bir nokta ise, dizilemeden ziyade patojenik varyanta sahip ilgili genin etrafındaki spesifik işaretler, patojenik varyantın varlığını taramak için kullanılır. Etkilenen allelin hiçbir

kopyasını taşımayan veya yalnızca bir kopyası (taşıyıcı durumunun göstergesi) taşıyan embriyolar daha sonra implante edilebilir (33).

PGT, 21-OH eksikliği gibi tek gen hastalıklarında uygulandığında, bağlantı analizi için SNP'ler veya kısa ardışık tekrarlar *(short tandem repeats*, STRs) kullanılmalıdır. Bunun sebebi, mutant allelin de kaybına neden olabilecek ADO'nun dışlanması gereksinimidir. ADO için açıklamalar, çift zincir DNA (dsDNA) kırılmaları veya konakçı DNA'nın hedeflenen primer ile bağlanamamasıdır. Bu problem, tespit edilen allelin embriyoda bulunan tek allel olduğu sonucuna varılmasına neden olacaktır. Eğer ADO, mutant resesif alleli taşıyorsa ve tespit edilemezse yanlışlıkla embriyonun homozigot normal olduğu sonucuna varılabilir. ADO, tercihli allel spesifik amplifikasyondan kaynaklanır ve oosit/embriyonun genetik durumunun yanlış teşhisine yol açabilir (34). Bu sorunları azaltmak için, uygulanan PGT hastalık ilişkili geni çevreleyen birkaç bağlantılı polimorfik mikrosatellit belirteci içermelidir (35). PGT sonuçlarını doğrulamak için invazif tanı testlerinin uygulanması önerilir çünkü noninvazif yöntemlerin yanlış negatif sonuç olasılığını içeren teknik kısıtlılıkları mevuttur (13).

KAH'ın antenatal tanısında en çok 21-OH eksikliğine ait literatür bilgisi bulunsa da, 11β-OHD, 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği (HSD3B2) ve diğer nadir KAH tiplerinde de aynı moleküler yaklaşımlar ve PGT prosedürleri uygulanabilmektedir.

Prenatal tedavi

Öneri: Günümüzde KAH'da prenatal tedavi uygulaması hala deneysel bir yaklaşım olarak kabul edilmelidir. Bu nedenle, prenatal steroid tedavisi protokolünün uygulanması önerilmemektedir (Derecelendirilmemiş iyi uygulama bildirimi).

KAH ile etkilenmiş fetüs riski taşıyan ve prenatal tedavi düşünülen gebeliklerde, bu konuda deneyimli merkezlerde ve etik kurul onayı alınarak prenatal tedavi uygulanmalıdır. Böylece, prenatal tedavinin fayda ve zararları daha net olarak tanımlanabilecektir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt:

Uzun yıllardır KAH'ın, özellikle 21-OH eksikliğinin antenatal tedavisi ilgi odağı olmuştur. Bu tedavi, çeşitli nedenlerle günümüzde hala tartışmalı ve deneysel olarak kabul edilmektedir. KAH ile etkilenmiş dişi fetüsün virilizasyonunu azaltmak için gebelikte anneye tedavi uygulanması ilk olarak 1984'te David ve Forest tarafından bildirilmiştir (36). Deksametazon,

uzun yarı ömrü, plasentayı geçebilmesi (plasental 11β-HSD2 tarafından metabolize edilmez) ve fetal ACTH salgısını baskılayarak androjen düzeyini azaltması nedeniyle prenatal tedavide tercih edilen glukokortikoiddir (4).

21-OH eksikliğinin prenatal tedavisi için deneysel yaklaşım, erken gebelikte (6.GH öncesi) deksametazon kullanmaktır. Bu yaklaşım, bir *CYP21A2* mutasyonu için heterozigot olduğu gösterilmiş ebeveynlerden onam alınarak gerçekleştirilir. AS veya CVS ile fetal cinsiyet belirlendikten sonra 46, XY fetüslerde tedavi sonlandırılabilir. Erken gebelik haftasında etkilenmiş fetüsün belirlenmesi ve sadece bu olguya prenatal tedavi uygulanması (eğer tedavi verilecekse) en önemli hedeftir (4).

Prenatal tedavi protokolünde, annenin gebelik öncesi ağırlığına göre hesaplanan 20µg/kg (maksimum 1,5 mg/gün) dozunda deksametazon kullanılmaktadır. Gebelik öncesi 60 kg olan bir anne için bu doz 1,2 mg/gün olup fizyolojik dozun yaklaşık altı katıdır (37,38). Prenatal tedavi için daha düşük doz deksametazon kullanan protokoller bildirilmemiştir ve neden bu kadar yüksek dozun önerildiği hala net değildir (18). Fetüsün kortizol konsantrasyonu gebeliğin erken evresinde düşüktür, dış genital farklılaşma sırasında 8-12 GH sırasında yükselir. Gebeliğin ortalarında maternal seviyelerin sadece %10'u kadardır ve daha sonra gebeliğin son trimesterinde yükselir (37-39). Bu yüksek tedavi dozu, normalin 30-60 katı fetal düzeylere neden olur ve glukokortikoid konsantrasyonunda fizyolojik ikinci trimester düzeyini aşan yükseklikler neden olabilir (40,41).

Fetüsün terme kadar tedavi edildiği gebeliklerde tedavinin etkinliği maternal serum DHEAS (7. GH'den itibaren) ve estriol ölçümleri ile izlenir. Düşük DHEAS konsantrasyonları, yeterli fetal adrenal supresyon anlamına gelirken, düşük estriol konsantrasyonu, maternal adrenal supresyon ve düşük uyumun belirtisidir (42). KAH nedeni ile prenatal dönemde tedavi edilen bebeklerin, tedaviye zamanında başlanması ve annenin tedaviye uyumu durumunda, tedavi edilmeyen etkilenmiş kız kardeşlerine göre daha az virilize olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (43,44). 21-OH eksikliğinin veya 11-OH eksikliğinin tanılı dişilerde genital virilizasyonu önlemek için, androjenlere genital duyarlılık artışından önce, en geç amenorenin 7. veya 9. haftasında tedaviye başlanmalıdır (4). Bu protokol, fetal genotiplendirme genellikle 10-12 GH'den önce mümkün olmadığı için, potansiyel 8 fetüsün 7'sinde gereksiz steroid tedavisi ile sonuçlanmaktadır (8,44). Deksametazonun başlanma zamanı, KAH ile etkilenen

dişilerin genital morfolojisinde önemli rol oynar. Deksametazon tedavisinin etkin olabilmesi için KAH'lı dişi fetüslerde doğuma kadar devam edilmesi önerilmektedir (45).

Prenatal deksametazon tedavisinin potansiyel faydaları, dış genital organların ve beynin virilizasyonu önlemesi/azaltması ve postnatal dönemde yapılacak çok sayıda düzeltici genital cerrahiye gereksinimi azaltmasıdır. Bu tedavi seçeneği önerilecekse, yalnızca KAH tanılı etkilenmiş çocuğu olan ve heterozigot taşıyıcılıkları moleküler analizlerle belirlenmiş ebeveynlere sunulmalıdır. Prenatal tanı cffDNA analizi ile maternal plazmadan fetal cinsiyet tayini yapılabildiğinde dahi genellikle 6 ile 8 GH'den önce başlayamasa da, erkek fetüslerde deksametazon kullanılmaması veya erken kesilmesini sağlayabilir. Dişi fetüslerde 12-13. GH'de CVS uygulaması ile KAH tanısı konabilecektir (4).

Hayvan çalışmaları, *in utero* erken deksametazon maruziyetinin olumsuz nörogelişimsel etkilere neden olabileceğini göstermiş olsa da insan çalışmaları çok net değildir. Prenatal deksametazon kullanımı ile nöropsikolojik gelişim arasındaki olası ilişki birçok çalışmada bildirilmiş ancak henüz fikir birliğine varılamamıştır (46).

Gebeliğin 7-12. haftası arasında deksametazon maruziyeti, nörogenez ve nöronal migrasyon ile örtüşmektedir (44,47). Epigenetik süreçlerin beynin gelişimi üzerinde uzun vadeli programlama etkileri de olabilir. Bu nedenlerle, prenatal deksametazon kullanımının davranışsal ve gelişimsel etkileriyle ilgili hala soru işaretleri bulunmaktadır. İsveç'te yapılan bir araştırma, iyi bir okul performansı ve psikolojik iyilik hali bildirmesine rağmen, hafıza ve cinsiyet davranışı ile ilgili endişeler açıkça tanımlanmamıştır (48). KAH ile etkilenmediği halde prenatal tedavi almış olan olgular incelendiğinde ise, sözel bellekte bozulma ve sosyal kaygı tanımlanmıştır (46). Deksametazona maruz kalan fetüslerde bilişsel sonuçları analiz eden daha büyük bir takip çalışmasında, çalışma belleğinde bozulma gösterilmemiştir. Bu çalışma, prenatal tedavi edilmiş KAH'lı dişilerde kontrollere kıyasla daha yavaş zihinsel süreç bildirmiştir (49).

Önceki araştırmalar daha çok steroidlerin ikinci ve üçüncü trimesterde nörogelişim üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Üçüncü trimesterde preterm doğum riski taşıyan fetüslerde fetal akciğer olgunlaşmasını indüklemek için kullanılan sentetik glukokortikoidler, rostral anterior singulat korteks kalınlığında azalma ile ilişkilendirilmiştir (50). Daha yüksek prenatal maternal kortizol konsantrasyonu, fetal beyin büyümesinde azalma ve çocukluk döneminde fonksiyonel ve yapısal bağlantıda değişim ile ilişkilidir (51,52). Amigdala, fetal yaşamın erken evrelerinde

gelişir ve özellikle kortizol konsantrasyonlarındaki erken anormalliklere karşı hassastır. Amigdala hacmindeki artış, kızlarda depresyon riski ile ilişkilendirilmiştir (44,52). Yakın zamanlı bir çalışmada, ilk trimesterde deksametazon tedavisinin erişkin yaşta beyin yapısındaki değişikliklere etkisi araştırılmıştır (44). KAH riski taşıyan ancak KAH olmayan (erkekler ve etkilenmemiş dişiler) ve prenatal tedavi edilen olguların MR taramaları kontrollerle karşılaştırılmıştır. İlk trimester deksametazon maruziyetinin erişkin yaşta beyindeki yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu ve gen metilasyon değişikliklerinin de saptandığı bildirilmiştir. Daha önceki bir çalışmada ise, deksametazon ile tedavi edilen fakat KAH ile etkilenmemiş bireylerde de beyin gelişimi ile ilişkili genlerin metilasyonunda değişiklikler (*brain derived neurotrophic factor* (*BDNF*), *glucocorticoid receptor* (*NR3C1*), *glucocorticoid receptor* (GR) *co-chaperone FKBP5* ve *mineralocorticoid receptor gene* (*NR3C2*)) tespit edilmiştir (53). Bu genlerin bazılarının metilasyonundaki değişiklik depresyonla ilişkilendirilmiştir (54-56). Sentetik steroidlerin antenatal programlama üzerindeki etkileri nedeniyle beyin yapısında değişiklikler meydana gelebilir. Bilişsel işlev ve duygu durum düzenlemesi, yüksek GR yoğunluğuna sahip ağlara bağlı olduğundan, prenatal tedavinin bilişsel işlev üzerinde zararlı etkileri olabilir. Bu bulgular, KAH'da prenatal deksametazon tedavi uygulamasının güvenliği konusunda endişe vericidir (4,56).

Son klinik rehberler, prenatal deksametazon tedavisinin güvenlik sorunları nedeniyle tartışmalı bir deneysel tedavi olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle Endokrin Derneği rehberlerinde spesifik prenatal tedavi protokolleri önerilmemektedir (4). Prenatal tedavi uygulanacak ise kurumsal inceleme ve etik kurulların onayı alındıktan sonra çok sayıda KAH olgusu hakkında veri toplayabilen deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir. Böylece tedavinin yarar ve zararlarının daha net tanımlanabileceği bildirilmektedir.

Kaynaklar

1. Yau M, Khattab A, Poppas D, Ghizzoni L, New M. Congenital adrenal hyperplasia: Unresolved issues. Front Horm Res. 2016; 46:184-95.
2. White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25:178-184.
3. Harada F, Kimura A, Iwanaga T, Shomizawa K, Yata J, Sasazuki T Gene conversion-like events cause steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 8091–94.
4. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103: 4043-88. doi: 10.1210/jc.2018-01865. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jan 1;104(1):39-40
5. New MI, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. An Update on Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. Semin Reprod Med 2012; 30:396-9.
6. Yau M, Khattab A, New MI. Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia Endocrinol Metab Clin North Am. 2016; 45:267-81.
7. Xu L, Lin W, Cai L, Huang H, Liang J, Li L, et al. Efficacy and safety of prenatal dexamethasone treatment in offspring at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2020; 92:109-123. doi: 10.1111/cen.14126.
8. Miller WD. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29: 469-83.
9. Concolino P, Mello E, Toscano V, Ameglio F, Zuppi C, Capoluongo E. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) assay for the detection of CYP21A2 gene deletions/duplications in congenital adrenal hyperplasia: first technical report. Clin Chim Acta. 2009;402:164-70.
10. Ghizzoni L, Cesari S, Cremonini G, Melandri L. Prenatal and Early Postnatal Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia Endocr Dev 2007;11:58-69.
11. Mao R, Nelson L, Kates R, Miller CE, Donaldson DL, Tang W: Prenatal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency caused by gene conversion and rearrangements: pitfalls and molecular diagnostic solutions. Prenat Diagn 2002; 22:1171–76.

12. Day DJ, Speiser PW, Schulze E, Bettendorf M, Fitness J, Barany F: Identification of non-amplifying CYP21 genes when using PCR-based diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia (CAH) affected pedigrees. Hum Mol Genet 1996; 5:2039–48.
13. Hardy T. The Role of Prenatal Diagnosis Following Preimplantation Genetic Testing for Single-Gene Conditions: A Historical Overview of Evolving Technologies and Clinical Practice Prenat Diagn 2020; 40:647-651.
14. Lo YMD, Corbetta M, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997; 350:485–87.
15. Rijinders RJP, Van Der Schoot CE, Bossers B, DeVroede MA, Christiaens GC. Fetal sex determination from maternal plasma in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia. Obstet Gynecol 2001; 98:374–78.
16. Barta JL, Finning K, Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-hydroxylase deficiency. Obstet Gynecol 2003; 101:1135–36.
17. Rijinders RJP, Christiaens GC, Soussan AA, Van Der Schoot CE: Clinical applications of cell-free fetal DNA from maternal plasma. Obstet Gynecol 2004;103:157–164.
18. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C,et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011). J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1180–88.
19. Vermeulen C, Geeven G, de WE, et al. Sensitive monogenic noninvasive prenatal diagnosis by targeted haplotyping. Am J Hum Genet 2017; 101:326–39.
20. Ma D, Yuan Y, Luo C, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of 21-Hydroxylase deficiency using target capture sequencing of maternal plasma DNA. Sci Rep 2017; 7:7427–06828.
21. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. J Clin Endocrinol Metab 2014; 96:1022–30.
22. Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. Sci Transl Med. 2012; 4:154135.

23. Simpson JL, Rechitsky S. Prenatal Genetic Testing and Treatment for Congenital Adrenal Hyperplasia. Fertil Steril 2019; 111:21-23.
24. Jenkins LA, Deans ZC, Lewis C, Allen S. Delivering an accredited non-invasive prenatal diagnosis service for monogenic disorders and recommendations for best practice. Prenat Diagn. 2018; 38:44–51.
25. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE, et al. Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. Sci Transl Med. 2012; 4:137ra176.
26. Poulton A, Lewis S, Hui L, et al. Prenatal and preimplantation genetic diagnosis for single-gene disorders: A population-based study from 1977 to 2016. Prenat Diagn 2018; 38:904-10.
27. Munné S, Lee A, Rosenwaks Z, et al. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. Hum Reprod 1993; 8:2185-92.
28. Munné S, Lee A, Rosenwaks Z, et al. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. Hum Reprod 1993; 8:2185-92.
29. Kuliev, Rechitsky, et al. Atlas of Preimplantation Genetic Diagnosis, (3rd Ed) 2014; CRC Press, Boca Raton
30. Simpson JL, Rechitsky S. Preimplantation Diagnosis and Other Modern Methods for Prenatal Diagnosis J Steroid Biochem Mol Biol. 2017; 165:124-130.
31. Cohen J, Wells D, Munné S. Removal of 2 cells from cleavage stage embryos is likely to reduce the efficacy of chromosomal tests that are used to enhance implantation rates. Fertil Steril2007; 87:496-503.
32. Schoolcraft WB, Fragouli E, Stevens J, et al. Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. Fertil Steril 2010; 94: 1700-6.
33. Dolan SM, Goldwaser TH, Jindal SK. Preimplantation genetic diagnosis for Mendelian conditions. JAMA. 2017; 318:859–60.
34. Rechitsky S, Strom C, Verlinsky O, Amet T, Ivakhnenko V, et al. Allele dropout in polar bodies and blastomeres. J Assist Reprod Genet 1998; 15:253-7.
35. Altarescu G, Barenholz O, Renbaum P, Beeri R, Levy-Lahad E, Ehud J, et al. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)--prevention of the Birth of Children Affected With Endocrine Diseases. J Pediatr Endocrinol Metab 2011; 24:543-8.
36. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 45:75–82.

37. Partsch CJ, Sippell WG, MacKenzie IZ, Aynsley-Green, A. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16-20 weeks gestation. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:969–974.
38. Kari MA, Raivio KO, Stenman UH, Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy. Pediatr Res. 1996;40: 319–324.
39. 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. J Clin Invest 2006;116: 953–60.
40. White PC 2006 Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. J Clin Invest 116:872–874.
41. Busada JT, Cidlowski JA. Mechanisms of Glucocorticoid Action During Development. Curr Top Dev Biol 2017; 125:147-170.
42. Lajic A, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term Outcome of Prenatal Dexamethasone Treatment of 21- hydroxylase Deficiency Endocr Dev 2011;20:96-105.
43. New MI, Carlson A, Obeid J, et al: Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 5651–5657.
44. Westeinde AV, Karlsson L, Nordonström A, Padilla N, Lajic S. First-Trimester Prenatal Dexamethasone Treatment Is Associated With Alterations in Brain Structure at Adult Age. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105: dgaa340.
45. Dörr HG, Sippell WG. Prenatal dexamethasone treatment in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: effect on midgestational amniotic fluid steroid levels. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 76:117-20.
46. Vos AA, Bruinse HW. Congenital Adrenal Hyperplasia: Do the Benefits of Prenatal Treatment Defeat the Risks? Obstet Gynecol Surv. 2010; 65:196-205.
47. Sidman RL, Rakic P. Neuronal migration, with special reference to developing human brain: a review. Brain research 1973; 62:1-35.
48. Berenbaum SA, Resnick SM. Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology 1997; 22:505–15.

49. Pasterski V, Hindmarsh P, Geffner M, et al. Increased aggression and activity level in 3- to 11-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). Horm Behav 2007;52:368-74.
50. Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. Biological psychiatry 2013; 74:647-55.
51. Li J, Wang Z-N, Chen Y-P, Dong Y-P, Shuai H-L, Xiao X-M, Reichetzeder C, Hocher B. Late gestational maternal serum cortisol is inversely associated with fetal brain growth. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2012; 36:1085-92.
52. Kim DJ, Davis EP, Sandman CA, Sporns O, O'Donnell BF, Buss C, Hetrick WP. Prenatal maternal cortisol has sex-specific associations with child brain network properties. Cerebral Cortex 2016; 27:5230-41.
53. Karlsson L, Barbaro M, Ewing E, Gomez-Cabrero D, Lajic S. Epigenetic Alterations Associated With Early Prenatal Dexamethasone Treatment. Journal of the Endocrine Society 2019; 3:250-63.
54. Braithwaite EC, Kundakovic M, Ramchandani PG, Murphy SE, Champagne FA. Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation. Epigenetics 2015; 10:408-17.
55. Wrigglesworth J, Ryan J, Vijayakumar N, Whittle S. Brain-derived neurotrophic factor DNA methylation mediates the association between neighborhood disadvantage and adolescent brain structure. Psychiatry Research Neuroimaging 2019; 285:51-7.
56. Chen D, Meng L, Pei F, Zheng Y, Leng J. A review of DNA methylation in depression. J Clin Neurosci. 2017;43:39-46.

1B.2. YENİDOĞANDA KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TARAMASI

Öneri: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'ın en sık nedeni 21-hidroksilaz eksikliğidir. Hastalığın erken tanınması ve tedavisi ciddi mortalite ve morbiditeyi önlediğinden dolayı yenidoğan tarama programında yer alması önerilir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Günümüzde 50 den fazla ülkede KAH taraması uygulamaktadır (2). Bu tarama verilerine göre çoğu popülasyonda klasik KAH insidansı yaklaşık 1:14.000 ile 1:18.000 arasında saptanmıştır (1). Ülkemizde yapılan tarama programında ise bu oran benzer şekilde 1:15.067 oranında saptanmıştır (3).

KAH tarama programı KAH'lı bebeklerin tanı alma süresini önemli ölçüde azalttığından morbidite ve mortaliteyi azaltır (4-7). Ani bebek ölümü teşhisi konan 242 olguluk bir araştırmada, olguların yenidoğan döneminde alınan kuru kan örnekleri retrospektif olarak analiz edilmiş, 3 olguya genotipik olarak doğrulanmış klasik KAH tanısı konmuştur (8). Buna karşılık, bir başka çalışmada ise 5 gün ile 6 ay arasında ölen 1198 bebekten alınan kuru kan örneğinde hiçbir KAH vakası bulunmamıştır (9). Tuz kaybı ile giden KAH'lı erkeklerde genital bir belirsizlik olmadığı için tanı gecikmesi ve yanlış teşhis konması kız KAH'lı bebeklere göre daha olasıdır. Bu nedenle hasta popülasyonda tuz kaybı ile giden KAH'lı erkeklerin görece azlığı, rapor edilmemiş ölümlerin dolaylı kanıtı olabilir (1).

Morbidite ile ilgili olarak, tarama yoluyla teşhis edilen bebeklerde daha az şiddetli hiponatremi saptanır ve hastanede yatış süreleri kısalır (5, 7, 9, 10). Her ne kadar tuz kaybı ile seyreden KAH'lı erkekler taramadan daha fazla yarar görüyor gibi görünsede, tarama neticesinde ileri derecede virilize olmuş kızlarda doğru cinsiyet tayinin daha erken yapılmasına da olanak sağlar (7, 11). Ayrıca KAH tarama programı ile erkek virilize KAH'lı olgularda tanı gecikmesinin önüne geçilir. Bu tür olgularda gecikmiş tanı hızlı büyüme ve hızlanmış kemik maturasyonu ile erişkin dönemdeki final boyda kayba neden olacaktır.

Öneri: Taramada birinci basamak testi için 17-hidroksiprogesteron (17OHP) düzeyine bakılmalıdır. Taramada standardize edilmiş teknolojik yöntem kullanılması ve sonuçların gestasyon haftasına göre değerlendirilmesi önerilir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Tarama Guthrie kağıdına emdirilmiş ve kurutulmuş örnekler üzerinden hızlı sonuç alınabilen yöntemlerle yapılır. Bir immunoassay yöntem olan floresan immunoassay (A Time-Resolved Fluorescence Immunoassay (DELFIA) sık kullanılan ölçüm yöntemidir (1). Birkaç faktör bu testin doğruluğunu kısıtlar. İlk olarak, 17OHP düzeyi sağlıklı bebeklerde doğumda yüksektir ve bu değer ilerleyen günlerde giderek azalır. KAH'lı bebeklerde ise tam tersine 17OHP giderek yükselir (12). Bu nedenle ilk 2 gün içerisinde alınan örneklerin tanı doğruluğu zayıftır ve doğru tanı için takip örneklerine ihtiyaç duyulur. İkincisi, bazı raporlara göre kız bebeklere erkeklere göre daha düşük 17OHP düzeyine sahiptir (12). Bu bebeklerde tuz kaybı ile beraber hemen hemen tamamında virilizasyon olması nedeniyle tıbbı müdahaleye çabuk getirildiklerinden dolayı büyük bir problem oluşmamaktadır. Üçüncüsü, prematür bebeklerde, hasta ya da stresli bebeklerde 17OHP düzeyi daha yüksek olma eğilimindedir bu da hatalı pozitif oranını artırmaktadır. Örneğin, 2~~6~~ yıllık İsveç tarama programında (immunoassay ile 17OHP düzeyi değerlendirilmiş) term bebekler için pozitif prediktif değer %25, preterm bebekler için bu oran sadece %1.4 olarak saptanmış ve testin prediktif değeri gebelik yaşı ile çok güçlü bir şekilde korele olarak rapor edilmiştir (13). Son olarak, immonoassayler spesifiteden yoksun olabilir. Bebeklere göre kategorize edilmiş evrensel standartlar yoktur, ancak çoğu laboratuvar doğum ağırlığına göre oluşturduğu cut-off sınırlarını kullanmaktadır.

Doğumdan birkaç gün sonra taramanın tekrarlanması hem hassasiyeti hemde pozitif prediktif değeri iyileştirir (14, 15). Preterm infantlarda ve hastanede yatan bebeklerde 2. ve 4. haftalarda tekrar örnek alınması gerektiği belirtilmektedir (15). Eşik değer olarak 17OHP'nin 99.8 persentil olarak alındığı ve kiloya göre değerlendirildiğinde 48-72.saatler arasında %5.6, 72. saatten sonra alınan örneklerde ise % 14.1 oranında pozitif prediktif değer elde edilmiştir (16). Amerika'da yapılan bir çalışmada tek bir örnek alınan eyaletlerde KAH insidansı 1: 9.500 saptanmışken, birinci örnekten sonra ikinci örneğin alındığı eyaletlerde ise KAH insidansı 1:17.500 olarak saptanmıştır (17).

Taramada kullanılan 17OHP seviyelerinin gestasyon haftasına göre sınıflandırılması, doğum kilosuna göre yenidoğan taramasının özgüllüğünü daha fazla arttığı saptanmıştır (18). Gebelik haftasına göre sınıflandırılma yapılan bir araştırmada taramanın pozitif tahmin değerini %4,5'ten %16'ya yükselmiştir (10). Erken gestasyon haftasında yapılan taramalarda immonolojik testlerdeki çapraz reaksiyonların yanı sıra erken gestasyon haftalarında bir çok adrenal steroidojenik enzimlerin fonksiyonel eksikliği nedeniyle

17OHP değeri yüksek saptanır (29. gebelik haftasında adrenal steroidojenik enzimler en dip noktadadır) (19). Örneğin 17-OH-pregnenolon sülfat ile çapraz reaksiyon sonucunda immunoassay 17OHP yüksek saptanabilir (20). Steroid sülfatlarını uzaklaştıracak organik ekstrasiyonların kullanılması immoassayin spesifitesini artıracaktır (21).

Annenin antenatal dönemde kullandığı kortikosteroidler bebekte 17OHP seviyelerini azaltabilir ve yalancı negatiflik görülme olasılığını artırabilir. İkinci numunenin alınması bu sorunu en aza indirecektir.

Öneri: Birinci basamak test sonucu yüksek saptananlara ikinci basamak test önerilir (1 ⊕⊕⊕O). KAH taramasının pozitif tahmin edici değerini iyileştirmek için likid kromatografi kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yönteminin kullanılması önerilmektedir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Bu yöntem genotipleme de dahil olmak üzere diğer tüm yöntemlere göre daha üstün olduğu ifade edilmektedir. Eğer ikinci basamak tarama veya doğrulayıcı laboratuvar kaynakları LC-MS/MS yöntemi kullanmıyorsa, kortikosteroid tedavisine başlamadan önce KAH teşhisini doğrulamak için ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır.

İkinci basamakta, LC-MS/MS yöntemiyle steroidlerin doğrudan ölçülmesi immunoassaylerden daha etkilidir (22). Fakat her bir numunenin sonuçlanması 6-12 dk sürdüğünden çok sayıdaki numunenin değerlendirilmesi için pratik değildir. Bu tür analiz daha küçük sayıdaki numuler için uygundur (23). Birinci numunedeki pozitif çıkan testlerin yaklaşık %40'ında 17OHP düzeyleri normal çıkmaktadır. Bu da birinci testlerdeki suboptimal antikor spesifitesini desteklemektedir.

Steroid oranlarının ölçülmesi taramada kullanılan LC-MS/MS'nin spesifitesini daha da iyileştirir. Ek analitlerin veya analit oranlarının ölçülmesi tarama sonuçlarını da iyileştirebilir. Örneğin, 21-deoksikortizol (17OHP'nin 11β-hidroksilasyonu ile üretilir) normalde (hatta erken doğmuş bebeklerde bile) büyük miktarlarda salgılanmaz ve bu nedenle yüksek seviyeler 21-hidroksilaz eksikliği için oldukça spesifiktir. Modifiye edilmiş LC-MS/MS protokolünde, 17OHP ve 21-deoksikortizol değerlerinin toplamının kortizole bölünmesi sonucunda elde edilen oranın kullanıldığı bir araştırmada, %100 pozitif prediktif değer saptanmış ve yalancı pozitiflik bulunmadığı rapor edilmiştir (16).

Moleküler genetik tarama

CYP21A2 mutasyonları, hormonal tarama için kullanılan aynı kuru kan örneklerinden ekstrakte edilen DNA'dan tespit edilebilir. Mutant alellerin %90'ından fazlası 10 mutasyondan birini (delesyonlar veya gen dönüşümleri) taşıdığından, bu mutasyonlar saptanmadığı bebeklerin etkilenmediği kabul edilebilir. En az bir mutasyon tespit edilirse hasta ileri değerlendirmeye tabi tutulur (1).

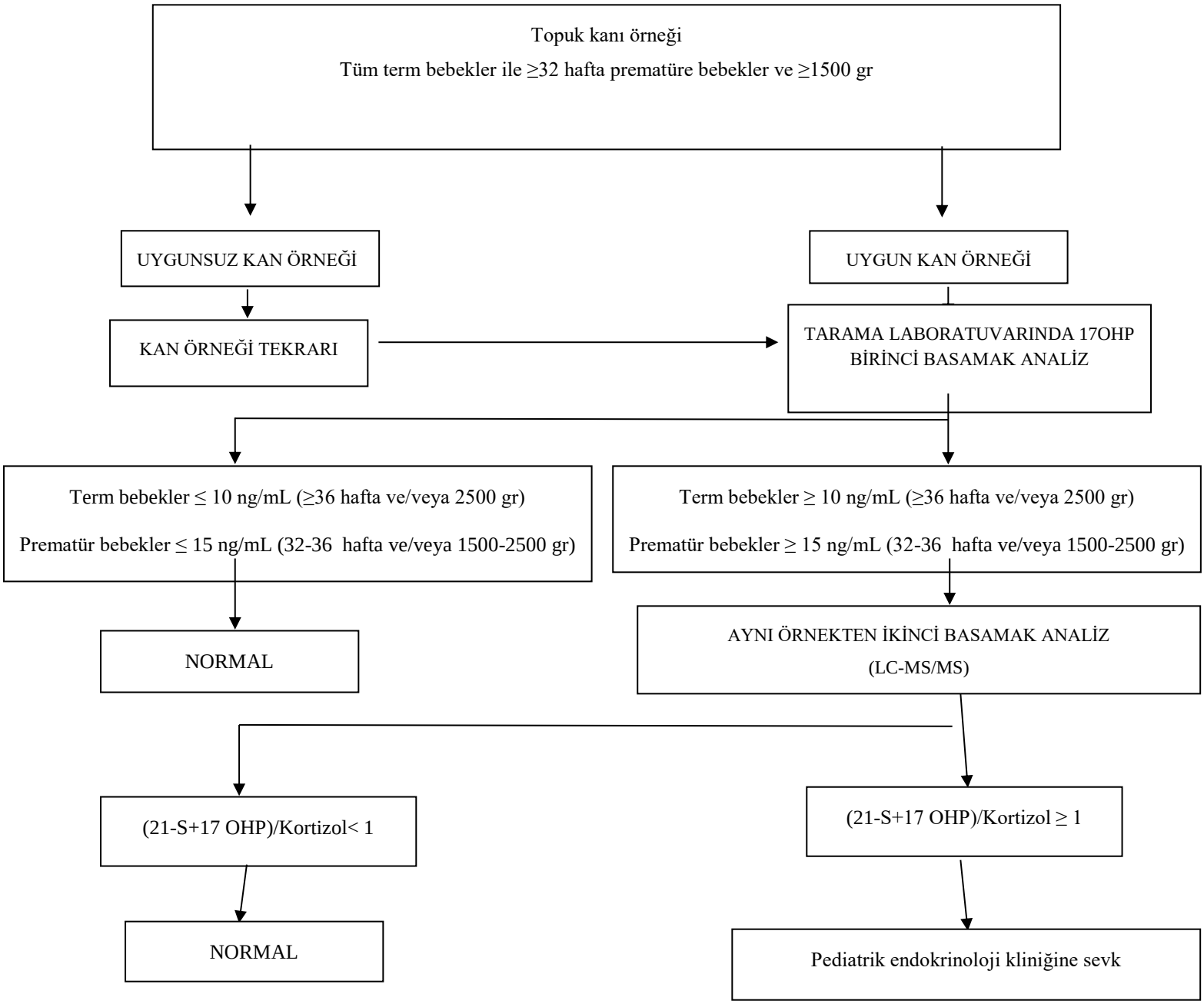
Genotiplendirme hormonal ölçümlere potansiyel olarak yararlı bir veri iken; ikinci basamak tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca pozitif öngörü değeri daha düşük olan genotiplendirme zaman alıcı ve daha maliyetlidir (1).

Türkiye'de Yenidoğan KAH taraması

Öneri: Birinci basamakta immunoassay yöntemi (FIA-floresan immunoassay yöntemi) eğer 17OHP >90 ng/ml ise hemen tedavi başlanmalıdır. Birinci basamakta FIA 17OHP >15 ng/ml (term, normal doğum tartılı), >50 ng/ml (preterm, düşük doğum tartılı) ise ileri tetkikler yapılmalı. İkinci basamakta (21-S+17 OHP)/Kortizol ≥1 ise; 21 deoksikortizol >0.4 ng/ml ve/veya 17OHP >2 ng/ml ise ileri tetkik yapılmalıdır (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Sağlık bakanlığı tarafından Türkiye'de ilk KAH taraması 2017 yılında 4 pilot ilde (Konya, Kayseri, Samsun, Adana) yapılmıştır. Bu çalışmada 38,935 bebek değerlendirilmiş, KAH insidansının belirlenmesi ve tarama etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bebeklerin 3 ile 5 gününde veya 48.saatinden sonra alınan topuk kanında fluoroimmunoassay ile 17OHP değeri ölçülmüş, yüksek çıkan değerler LC-MS/MS ile ikinci basamak değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Bu araştırma doğum haftası ve bebeklerin kilosunu göre kesim değerleri belirlenmiştir. Gestasyon haftası ≥37 hafta ve/veya ≥3500 gr doğum tartılı bebeklerde 10 ng/mL, 32-37. gestasyon haftası ve/veya 2500-3500 gr doğum tartılı bebeklerde ve/veya 2500-3500 gr doğum tartılı bebekler 15 ng/ml kabul edilmiştir. İkinci basamakta LC-MS/MS yöntemi ile 17OHP, 21-deoksikortizol, kortizol, 11-deoksikortizol ve androstenedion ölçülmüş ve (21-deoksikortizol+17OHP)/kortizol oranı ≥0.5 olması durumunda bebekler ileri değerlendirme için çocuk endokrinoloji kliniklerine yönlendirilmiştir. İkinci aşama steroid profillemenin kullanılmasının, taramanın etkinliğini arttırdığı ve yanlış pozitiflik sayısını azalttığı saptanmıştır. Bu pilot çalışmada 21 OH eksikliği görülme sıklığı taranan populasyonda 1:7,787 olarak tespit edilmiştir (24). Daha sonra, 2018 yılında bu pilot çalışma genişletilerek 14 ilde 241,083 bebek üzerinde uygulanmıştır. İlk çalışmanın verilerine göre bu taramada 2. basamak

testte kullanılan (21-deoksikortizol+17OHP)/kortizol oranı ≥1 olarak değiştirilmiştir. Yenidoğan taramasında hiçbir tuz kaybı KAH vakası gözden kaçırılmamıştır (duyarlılık %100). Bu çalışma sonuçlarına göre taranan populasyonda klasik 21 OH eksikliği sıklığı 1:15,067 ve 11β-hidroksilaz eksikliği ise 1:60,270 olarak saptanmıştır (3). Çalışma sonuçlarına göre mevcut tarama non-klasik KAH olgularını tespit etmemektedir. Tarama programı sonucunda eğer KAH tanısı mevcut ise kortizol tedavisi başlanması uygundur. Ayrıca eğer 11 deoksikortizol düzeyi > 10 ng/ml ise 11-β hidroksilaz eksikliği açısından tetkik edilmelidir.



Şekil 1: Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Daire Başkanlığının Ülkemizde pilot olarak uyguladığı yenidoğan konjenital adrenal hiperplazi taraması akış şeması (17-OHP: 17-Hidroksiprogesteron, F: Kortizol, 21-S: 21-Deoksikortizol.

Kaynaklar:

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088.

2. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Semin Perinatol. 2015 Apr;39(3):171-87.

3. Güran T, Tezel B, Çakır M, Akıncı A, Orbak Z, Keskin M, Selver Eklioğlu B, Ozon A, Özbek MN, Karagüzel G, Hatipoğlu N, Gürbüz F, Çizmecioğlu FM, Kara C, Şimşek E, Baş F, Aydın M, Darendeliler F. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: Outcomes of Extended Pilot Study in 241,083 Infants. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020 Sep 2;12(3):287-294.

4. Balsamo A, Cacciari E, Piazzi S, Cassio A, Bozza D, Pirazzoli P, Zappulla F. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. Pediatrics. 1996 Sep;98(3 Pt 1):362-7.

5. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, Riley WJ. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Pediatr Adolesc Med. 1999 Dec;153(12):1272-8.

6. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gonzalez J, Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 1998 Apr;101(4 Pt 1):583-90.

7. Thil'en A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. Pediatrics. 1998 Apr;101(4):E11.

8. Strnadová KA, Votava F, Lebl J, Mühl A, Item C, Bodamer OA, Torresani T, Bouska I, Waldhauser F, Sperl W. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. Eur J Pediatr. 2007 Jan;166(1):1-4.

9. Hird BE, Tetlow L, Tobi S, Patel L, Clayton PE. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. Arch Dis Child. 2014 Feb;99(2):158-64.

10. Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. Pediatrics. 2001 Dec;108(6):1320-4.

11. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Curr Opin Pediatr. 1997 Aug;9(4):419-23.

12. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. J Pediatr. 2005 Oct;147(4):493-8.

13. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, von Döbeln U, Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. JAMA Pediatr. 2014 Jun;168(6):567-74.

14. Chan CL, McFann K, Taylor L, Wright D, Zeitler PS, Barker JM. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen. J Pediatr. 2013 Jul;163(1):109-13.e1.

15. Sarafoglou K, Gaviglio A, Hietala A, Frogner G, Banks K, McCann M, Thomas W. Comparison of newborn screening protocols for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants. J Pediatr. 2014 May;164(5):1136-40.

16. Hayashi GY, Carvalho DF, de Miranda MC, Faure C, Vallejos C, Brito VN, Rodrigues AS, Madureira G, Mendonca BB, Bachega TA. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Apr;86(4):480-487.

17. Held PK, Shapira SK, Hinton CF, Jones E, Hannon WH, Ojodu J. Congenital adrenal hyperplasia cases identified by newborn screening in one- and two-screen states. Mol Genet Metab. 2015 Nov;116(3):133-8.

18. van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for

congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jul;90(7):3904-7.

19. Nomura S. Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants. Early Hum Dev. 1997 Oct 10;49(3):225-33.

20. Wong T, Shackleton CH, Covey TR, Ellis G. Identification of the steroids in neonatal plasma that interfere with 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassays. Clin Chem. 1992 Sep;38(9):1830-7.

21. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, Coutant R. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Res. 2004;56(5):701-5.

22. Rauh M, Gröschl M, Rascher W, Dörr HG. Automated, fast and sensitive quantification of 17 alpha-hydroxy-progesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction. Steroids. 2006;71(6):450-8.

23. Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2581-9.

24. Güran T, Tezel B, Gürbüz F, Selver Eklioğlu B, Hatipoğlu N, Kara C, Şimşek E, Çizmecioğlu FM, Ozon A, Baş F, Aydın M, Darendeliler F. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019;11(1):13-23.

1B.3. YENİDOĞAN ADRENAL FONKSİYONLARININ YORUMLANMASI

Giriş: Yenidoğanda adrenal yetmezlik tanısı klinik bulguların özgül olmaması ve normal serum kortizolünün büyük çocuk ve erişkinlere göre çok düşük olması gibi nedenlerle güçtür (1).Diurnalkortizol ritmi 6-12. aylarda başlayıp 3 yaşında tamamlandığı için örnek saatinin önemi olmasa da farklı örneklerin alınması (en az 3) yararlı olabilir (2). Mineralokortikoid yetersizliğinin tanısı icin serum elektrolitlerinin yanısıra renin ve aldosteron düzeyi ölçülebilir (1). Düşük serum kortizolü ile eş zamanlı adrenokortikotropik hormon düzeyi referans aralığının üst sınırının iki katından yuksekse primer adrenal yetmezlik tanısı kesindir (3).

Renal fonksiyonları normal olan bir hastada Na/K oranı <20 ise kuvvetle adrenal yetmezlik düşündürür (2).

Öneri: Serum kortizol düzeyi `highpressureliquidchromatography' (HPLC) ya da 'liquid chromatography mass spectrometry' (LC-MS/MS) yöntemi ile ölçülmelidir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: High pressure liquid chromatography ya da LC-MS/MS yöntemi ınfantlarda az örnek miktarları ve mınimal ön hazırlık ile ımmunolojik yöntemlere gore daha özgül bir metotdur. Ayrıca ardışık olarak birçok steroidin ölçülebildiği bu yöntem son yıllarda immünoassaylerin yerini almıştır. Ancak steroid hormone ölçümlerini yorumlamak ,doğru klinik karar verebilmek için referans aralıklarının geliştirilmesini gerektirir. Ülkemizde; yakın dönemde, geniş vaka sayısına sahip sağlıklı bebeklerde , LC-MS/MS tekniği kullanılarak 14 adrenal steroid hormone için ayrıntılı referans aralıkları (Tablo 1) bildirilmiştir (4).Gecikmiş KAH tanısına bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmayı amaçlayan yenidoğan tarama programları birçok ülkede uygulanmaktadır. LC-MS/MS tabanlı steroid paneller ve 21-deoksikortizol, yenidoğanlarda KAH taramasının ikinci kademe ekranı olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır (4)

Tablo1: LC-MS/MS ölçümü ile sağlıklı bebeklerde adrenal steroid hormon referans aralıkları

Metabolit (ng/mL)	yaş	2.5%	Median	97.5%
	8–14 gün	0.018	0.183	0.505
	15–28 gün	0.027	0.229	0.737
	28–90 gün	0.017	0.238	0.661
Kortikosteron	3–7 gün	0.041	0.534	0.871
	8–14 gün	0.167	1.324	12.48
	15–28 gün	0.108	0.760	11.82
	28–90 gün	0.081	1.564	9.664
11-Deoksikortikosteron	3–7 gün	0.002	0.009	0.050
	8–14 gün	0.005	0.021	0.577
	15–28 gün	0.003	0.014	0.082
	28–90 gün	0.003	0.036	0.164
Pregnenolon	3–7 gün	0.049	0.191	2.523
	8–14 gün	0.126	0.478	8.262
	15–28 gün	0.124	0.358	4.228
	28–90 gün	0.153	0.504	2.854
17OH-pregnenolon	3–7 gün	0.049	0.237	1.184
	8–14 gün	0.102	0.741	4.920
	15–28 gün	0.059	0.591	5.349
	28–90 gün	0.048	0.774	3.588
Progesteron	3–7 gün	0.004	0.019	1.210
	8–14 gün	0.015	0.088	0.369
	15–28 gün	0.003	0.051	0.246
	28–90 gün	0.002	0.013	0.121
17OH-progesteron	3–7 gün	0.001	0.005	0.769
	8–14 gün	0.180	0.542	1.621
	15–28 gün	0.001	0.407	1.687
	28–90 gün	0.001	0.003	0.785
21-Deoksikortisol	3–7 gün	0.008	0.066	0.411
	8–14 gün	0.026	0.083	0.323
	15–28 gün	0.007	0.058	0.240
	28–90 gün	0.007	0.044	0.409

11-Deoksikortisol	3–7 gün	0.102	0.228	0.872
	8–14 gün	0.083	0.227	0.724
	15–28 gün	0.101	0.290	0.554
	28–90 gün	0.054	0.243	0.594
Kortizol	3–7 gün	2.989	20.91	112.1
	8–14 gün	3.440	29.35	129.9
	15–28 gün	2.724	17.22	93.77
	28–90 gün	3.666	18.07	150.4
Kortizon	3–7 gün	8.011	31.66	102.0
	8–14 gün	10.76	40.07	139.4
	15–28 gün	10.74	31.08	94.09
	28–90 gün	5.486	31.66	73.78
DHEA	3–7 gün	0.027	0.254	8.545
	8–14 gün	0.024	1.293	15.03
	15–28 gün	0.024	1.202	11.32
	28–90 gün	0.159	0.744	7.180
DHEAS	3–7 gün	30.95	113.1	659.8
	8–14 gün	44.57	249.8	836.7
	15–28 gün	28.83	204.4	734.2
	28–90 gün	23.27	141.1	484.9
Androstenedion	3–7 gün	0.003	0.070	0.698
	8–14 gün	0.049	0.223	0.598
	15–28 gün	0.008	0.112	0.633
	28–90 gün	0.003	0.031	0.481
Androsteron	3–7 gün	0.039	0.266	14.16
	8–14 gün	0.148	1.097	6.134
	15–28 gün	0.101	0.787	2.498
	28–90 gün	0.141	0.448	2.979
(17OH-progesteron+ 21-deoksikortisol)/kortizol	3–7 gün	0.001	0.008	0.158
	8–14 gün	0.005	0.023	0.235
	15–28 gün	0.000	0.013	0.218
	28–90 gün	0.000	0.003	0.114
11-Deoksikortisol/kortizol	3–7 gün	0.001	0.015	0.114
	8–14 gün	0.001	0.010	0.116

	15–28 gün	0.002	0.016	0.117
	28–90 gün	0.002	0.009	0.056
17OH-pregnenolone/kortizol	3–7 gün	0.005	0.060	0.487
	8–14 gün	0.022	0.135	0.632
	15–28 gün	0.012	0.175	0.822
	28–90 gün	0.012	0.110	0.551
Kortizol/kortizon	3–7 gün	0.102	0.645	4.250
	8–14 gün	0.066	0.646	5.415
	15–28 gün	0.097	0.451	3.626
	28–90 gün	0.153	0.769	3.921

Öneri: KAH'de 17OHP değerleri yüksektir. Hasta, prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde KAH olmadan yüksek 17OHP düzeyleri saptanabileceğinden şüpheli vakalarda test tekrarlanmalı, gerekirse ACTH uyarı testi yapılmalıdır (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt:

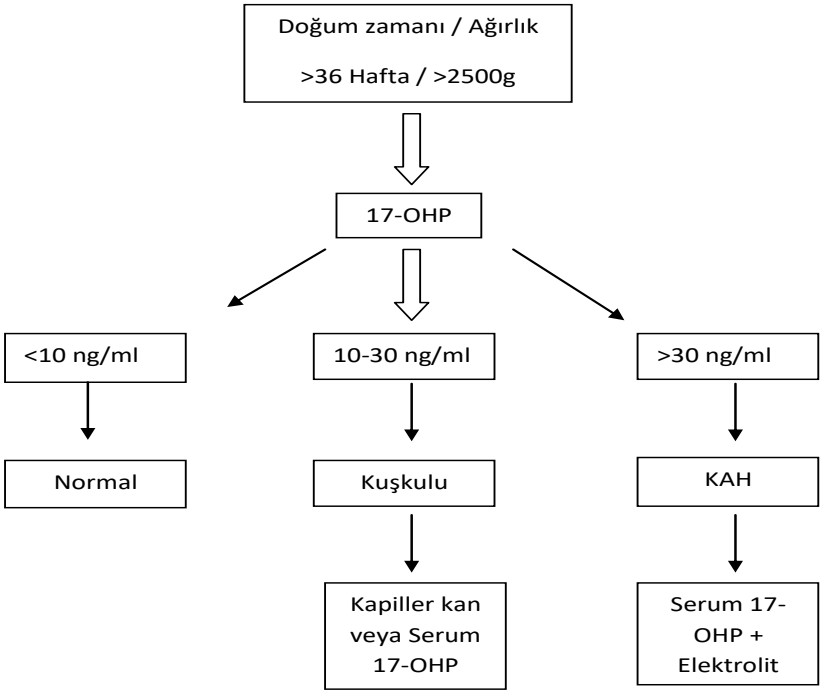
Klasik 21-hidroksilaz eksikliği gösteren bebeklerde bazal serum 17OH-progesteron (17OHP)>100 ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliği için tanı koydurur. Normal yenidoğanlarda ise 1ng/ml altındadır. Ancak özellikle doğumu takiben ilk gün yapıldığı durumda ağır vakalarda dahi normal değerler saptanabilir. Aksine konjenital adrenal hiperplazi olmamasına rağmen özellikle hasta,prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde KAH olmadan yüksek 17OHP düzeyleri saptanabilir (5,1|+++).

Yapılan bir çalışmada 1300 gr altındaki bebeklerde 17OHP düzeyi için sınır değer 165 ng/ml,2200 gr üzerinde 40 ng/ml olarak alınmaktadır (6,2|++0).Bir diğer çalışmada ise sınır değer 2500 gr altı ve üzerinde sırayla 65 ng/ml ve 40 ng/ml 'dir (7,2|++0).

Preterm bebeklerde (≤36 hafta) ilk kan örneği 3-5 günlerde, transfüzyon öncesi alınmalıdır. Ancak anne ve bebeğe deksametazon veriliyorsa yalancı negatiflik akılda tutulmalıdır.Bebeğin sıvı dengesi bozulduğunda veya hiperbilirubinemide dehidratasyon veya testte etkileşimine bağlı yalancı pozitif sonuçlar alınabilir **(**8,1|+++)

ESPE Yenidoğan KAH Taraması Çalışma Grubu Önerileri (8)

.



YenidoğanKAH Taramasında Diğer Destekleyici Testler

- Yenidoğan taramalarında gestasyon yaşı, doğum ağırlığı ve stress faktörleri gözönüne alınsa bile KAH için pozitif öngörü değeri %1'in altında olduğundan, yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır.
- Likit kromotografi-tandem kütle spektrometri ile (21deoksikortizol +17 OHP) /kortizol oranının KAH tanısında en duyarlı yöntem olduğu belirtilmiştir. Sağlıklı yenidoğanlarda<0.07 iken 21-hidroksilaz eksikliği gösteren olgularda>0,53 olarak saptanmıştır (9,1|++0).
- 21-deoksikortizol için eşik değer; 0,85 ng/mL olarak kabul edilebilir (10,1|++0).

ACTH UYARI TESTİ

- Yenidoğandöneminde normal yanıt kesin olarak tanımlanmamıştır. Diğer yaş gruplarında 60. dakika kortizol yanıtının bazale göre 7 ug/dL (190 nmol/L) artması yada pik yanıtın >18 ug/dL (500 nmol/L) olması normal kabul edilir(11,1|++0).
- Bir çalışmada yenidoğan ve premature bebeklerde alt sınır olarak 13 ug/dL (360 nmol/L) kabul edilebileceği bildirilmiştir (12).

Kaynaklar:

1. MarkA.Sperling, Joseph A.Mojzoub, Rom K.Menon, ConstantineA.Stratakis. Sperling Pediatric Endocrinology.5th ed. Philadelphia: Elsevier;2021:436-441

2. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn. Pediatr Clin North Am. 2011 Oct;58(5):1083-98
3. Ng PC. Effect of stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and newborn. J Pediatr. 2011 Feb;158(2 Suppl):e41-3
4. Enver EO, Vatansever P, Guran O, Bilgin L, Boran P, Turan S, Haklar G, Bereket A, Guran T. Adrenal steroids reference ranges in infancy determined by LC-MS/MS. Pediatr Res. 2022 Jul;92(1):265-274.
5. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet. 2005;365(9477):2125-2136
6. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. J Pediatr. 1997;130(1):128-33.
7. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gonzalez J, Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 1998 Apr;101(4 Pt 1):583-90
8. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW; ESPE/ LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Horm Res. 2002;58(4):188-95
9. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M, Schulze A, Cheillan D, Dorche C, Chace DH, Lymp JF, Zimmerman D, Rinaldo P, Matern D. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3687-93.
10. Held PK, Bialk ER, Lasarev MR, Allen DB. 21-Deoxycortisol is a KeyScreening Marker for 21-Hydroxylase Deficiency. J Pediatr. 2022;242:213-219.e1.

11. M. B Ranke, P.E.Mullis. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents 4th edition,Basel:Karger;2011:361-362
12. Karlsson R, Kallio J, Irjala K, Ekblad S, Toppari J, Kero P. Adrenocorticotropinandcorticotropin-releasing hormonet ests in preterm infants. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4592-4595.

1B. 4. 21 OHLAZ DIŞI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ NEDENLERİ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'nin en sık nedeni 21 Hidroksilaz eksikliği olmakla birlikte, diğer nadir KAH nedenleri de görülebilmektedir.

Öneri: 17OH progesteron yüksekliği 21 OH eksikliği dışında 3Beta HSD, 17alfa hidroksilaz ve 11 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH olgularında görülebilir. 17OHP yüksekliği olan ve 21 OH eksikliği dışlanan olgularda diğer KAH tipleri araştırılmalıdır (1 ⊕⊕OO).

Kanıt:

3 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz (3BHSD) eksikliği

Erken dönemde tanı konulmaz ise ölümcül olabilen glukokortikoid ve minerakokortikoid eksikliğinin nadir bir nedenidir. KAH vakalarının %2'den azını oluşturur. Hem adrenal hem gonadal steroidogenez bozulur. Artan ACTH, pregnenolon, 17-hidroksipregnenolon, DHEA ve sülfatlarının birikimine neden olur. Sonuç olarak, tüm adrenal ve gonadal steroidler eksiktir ve androjenler östrojenlerin öncüleri olduğundan östrojen biyosentezi bozulur. Biriken prekürsörler minerolokortikoid ve glukokortikoid eksikliğini kompanse edemez ve yenidoğanlarda tuz kaybı gelişir (1).

Yenidoğan ve erken infant dönemde kortizol ve aldosteron eksikliğine bağlı kusma, volüm kaybı, beslenme güçlüğü, hiponatremi, hiperkalemi ve hipoglisemi gelişebilir (1). Klasik formunda, 46,XX olan hastalarda fetal adrenalde üretilen yüksek miktardaki DHEA'nın bir kısmı, ektraadrenal 3BHSD1 enzimi ile testesterona dönüştürülerek kliteromegali, kısmi labioskrotal füzyon ve hafif virilizasyona neden olabilir. Öte yandan 46,XY bireyler adrenal ve testiküler DHEA'nın periferik dönüşümü ile bazı androjenleri sentezleyebilirler, ancak bu miktar tam erkek dış genitalya gelişimi için yeterli değildir. Bu çocuklar yetersiz virilizasyon bulguları olan fallus, ağır hipospadias ve labioskrotal füzyon yokluğu ile başvururlar.

Otozomal resesif kalıtılan hastalığın geni insanlarda adrenal ve gonad dışı dokularda bulunan tip 1 3 beta HSD enzimini kodlayan HSD 3B1 geni ve adenal ile gonadlarda bulunan tip II enzimini kodlayan HSD3B2 genindeki mutasyonlar neden olmaktadır. Genetik çalışmalar ile hepsi tip 2 geninde bulunan 3BHSD eksikliğine neden olan birçok mutasyon tanımlanmış olup çalışmaların çoğunda genotip ile fenotip arasında iyi bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (2).

Non-klasik formunda vakalarda tuz kaybı veya dış genital yapıda belirsizlik yoktur. Hastalar, prematüre pubarj, adet düzensizliği, hirşutizm ve akne ile herhangi bir yaşta başvurabilirler. Hafif vakalarda bazal değerler normal olabilir. ACTH testinden sonra oranların artışı tanıya götürür (3,4).

En temel biyokimyasal anormallik delta 5 steroidlerin, delta 4 steroidlere (progesteron,17- OH progesteron (17OHP), androstenedion) oranının hem serumda (en iyi ACTH stimulasyon testi sonrası) hem de idrarda artışıdır. Genetik olarak 3BHSD2 eksikliği kanıtlanmış olan hastalarda yaşa göre hormonal değerleri farklı olabilir. Tanıda delta 5 steroidlerin belirgin artışı önemli olmakla birlikte diğer dokularda bulunan 3 beta HSD aktivitesi nedeniyle 17 OHP düzeyleri de artabilir ve 21 OHD ile karışabilir. Bu nedenle tüm androjen fazlalığı ile giden KAH tiplerinde 17 OHP yüksekliği olabileceği, ancak 11 beta hidroksilaz eksikliği (11beta- OHD) ve 3BHSD2 tanıları için öncelikle 21 hidroksilaz eksikliğinin (21-OHD) dışlanması gerektiği unutulmamalıdır (5).

11 beta-hidroksilaz eksikliği:

Glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidlerin son basamağını katalize eden mitokondrial enzimler 11 beta hidroksilaz ve aldosteron sentaz'dır. CYP11B1 (P450 11B1 veya 11-beta-hidroksilaz) (11OHE) eksikliği 100.000 canlı doğumda 1 görülür ve adrenal steroidojenik kusurların yüzde 5'ini oluşturur (6).Fas kökenli Yahudilerde, R4448H mutasyonu nedeniyle 11OHE prevalansı 5000'de 1 gibi yüksek oranda görülür (6).

Doğumsal adrenal hiperplazinin 21- hidroksilaz eksikliğinden sonra en sık görülen tipidir. 11OHE fenotipi, androjen fazlalığı ile mineralokortikoid fazlalığının bir karışımıdır. Zona fasikülatadaki 11-beta-hidroksilaz aktivitesinin eksikliği, sırasıyla 11-deoksikortikosteron (DOC) ve 11-deoksikortizolün kortikosteron ve kortizole dönüşümlerini bloke eder. Kortikotropin (ACTH) salgılanmasında ortaya çıkan artış, 11-deoksi steroid öncülerinin birikmesine ve adrenokortikal hiperplaziye neden olur.

Klinik belirtiler, adrenal ve/veya periferik organlarda androstenedion ve aktif androjenlere metabolize olan mineralokortikoid DOC`un yüksek adrenal üretiminden kaynaklanır.

Sonuç olarak, iki karakteristik klinik özellik hipokalemi ile birlikte hipertansiyon ve androjen fazlalığıdır. 11-deoksikortizol çok az biyolojik aktiviteye sahip olduğundan ve bir glukokortikoid olarak kortizolün yerini tutamadığından, bununla birlikte, bu hastalar

mineralokortikoid (DOC) fazlalığı tarafından nispeten korunsalar da paradoksal olarak adrenal krizlere karşı savunmasızdır.

Klasik olarak, kız yenidoğanlar, 21OHE'de olduğu gibi klitoral genişleme ve labioskrotal füzyon dahil olmak üzere kuşkulu genitalya ile doğarlar. Erkek çocukların penis boyutu artmış olabilir. Genellikle doğumda veya bu bozuklukta 21OHE'deki kadar yüksek olmayan 17-hidroksiprogesteronun (17OHP) yenidoğan taramasıyla teşhis edilirler.

Doğumda teşhis edilmeyen çocuklarda 11OHD, vücut kokusu ve aksiller ve pubik kıllanma ile erken adrenarş olarak kendini gösterir. Somatik büyüme ve kemik yaşı genellikle idiyopatik prematüre adrenarştan daha hızlı ilerler, bu da 11OHE tanısını düşündürür. Tedavi edilmeyen çocuklarda, izoseksüel veya heteroseksüel periferik erken ergenlik gelişebilir.

Hipertansiyon, hastaların yaklaşık üçte ikisinde, genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar (6). DOC fazlalığına atfedilmesine rağmen, kan basıncı ve serum DOC konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar veya genotipe dayalı eksikliğin şiddeti zayıftır (6). 11OHE'li az sayıda hastada tuz kaybı veya hipertansif kriz vardır. Ancak bu fenotipik heterojenliğin nedenleri bilinmemektedir (6-7). 17OHE'de olduğu gibi, hipertansiyona sıklıkla, hacim genişlemesi nedeniyle plazma renin aktivitesinin ve aldosteronun baskılanmasıyla birlikte hipokalemi eşlik eder.

Hipertansiyon ve hipokalemi, 11OHE'yi 21OHE ve HSD3B2 eksikliğinden, androjen fazlalığı ise 11OHE'yi 17OHE'den ayırt eder. 21OHE'de olduğu gibi, tedavi edilmeyen erkeklerde, genellikle tedavi ile gerileyen retroperitoneal veya testis kitleler olarak ortaya çıkan adrenal rest doku hiperplazisi görülebilir (8).

21 OHE'de olduğu gibi, hipertansiyon olmaksızın androjen fazlalığı ile giden daha hafif veya klasik olmayan bir form tanımlanmıştır (9).

Klasik olmayan 11OHE, androjen fazlalığı olan çocuklarda ve hirsutizm veya oligomenoreik adolesan ve erişkin kadınlarda semptomlar çocuklukta başladığında ve 21OHE dışlandığında düşünülmelidir. Klasik olmayan 11OHE'de 17OHP yükselir ancak 21OHE'deki kadar yüksek değildir.

Klasik CYP11B1 eksikliği olan hastalarda, genellikle hipokalemi ile birlikte bir dizi karakteristik hormonal bulgu vardır:

- Düşük kortizol ve kortikosteron ile 11-deoksikortizol, DOC, androstenedion ve testosteronun yüksek serum konsantrasyonları
- Normalde eser miktarlarda bulunan 11-deoksikortizol ve DOC'nin en belirgin tetrahidro metabolitleri olan 11-deoksisteroid metabolitlerinin artan idrar atılımı (10).
- Entegre androjen sentezini yansıtan 17-ketosteroidlerin ve tüm 19 karbonlu steroidlerin idrarla atılımı da artar.

Etkilenen yenidoğanlarda, tanı en etkili şekilde düşük kortizolün eşlik ettiği yüksek bazal ve ACTH ile uyarılan serum 11-deoksikortizol konsantrasyonları veya düşük kortizol metabolitleri ile tetrahidro-11-deoksikortizolün idrarda artan atılımı ile konur (6,11).

Ergenlerde ve genç erişkinlerde bazal serum 11-deoksikortizol değerleri normal olabilir ve tanıyı koymak için sıklıkla kosintropin stimülasyon testi gerekir (12).Hafif veya klasik olmayan 11OHE tanısı, normal veya normale yakın kortizol ile 11-deoksikortizol >1800 ng/dL (>52 nmol/L) ile konulur. Tüm teşhisler tercihen genetik testlerle doğrulanır.17OHP genellikle 11OHE'de orta derecede yükselir. Sonuç olarak, hafif virilizasyon, androjen fazlalığı ve orta derecede 17OHP yükselmeleri olan genç bir kız için ayırıcı tanı klasik olmayan 21OHE, 11OHE ve 3HSD3B2 eksikliğini içerir. Bu tanılar, enzimatik kusuru saptamak için yalnızca 11-deoksikortizol, DOC ve 17-hidroksipregnenolon dahil ek steroidlerin ölçülmesiyle ayırt edilebilir. Klasik olmayan hastalık sıklığı 21OHE için en yüksektir; 11OHE için çok daha az yaygındır ve HSD3B2 eksikliği için oldukça nadirdir.11OHE'nin heterozigot taşıyıcılarında saptanabilir biyokimyasal anormallikler yoktur(12).

Otozomal resesif bozukluk 11OHE, kromozom 8q21-q22 üzerinde bulunan CYP11B1 geninin mutasyonlarından kaynaklanır.Çoğu mutasyon, enzimin aktivitesini tamamen ortadan kaldırır ve enzim aktivitesi çerçeve kaymalarını azaltan yanlış anlamlı mutasyonları ve enzimin sentezini engelleyen anlamsız mutasyonları içerir (13,14).

17 alfa hidroksilaz/17-20 liyaz eksikliği

Bu tip, KAH vakalarının %2'den azını oluşturur. Sitokrom P450 17A1 enzimi (CYP17A1) hem 17-hidroksisteroid oluşturan 17-hidroksilaz reaksiyonunu hem de 21-karbon 17-hidroksisteroidleri 19-karbon 17-keto androjen öncülerine ayıran 17,20-liyaz reaksiyonunu

katalize eder(15). CYP17A1'deki çoğu kusur hem enzimatik aktiviteleri bozar hem de tam veya kısmi olabilen kombine 17-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliğine (17OHE) neden olur (16).

CYP17A1, hem adrenalde hem de gonadlarda eksprese edilir ve bu nedenle bu eksiklikler hem adrenal hem de gonadal fonksiyonu bozan KAH formlarıdır (17). İzole 17-20 liyaz eksikliği, aksine, adrenal hiperplaziye önemli ölçüde yol açmaz ve daha çok bir gonadal yetmezlik şeklidir.

İlk kez 1966'da tanımlanan 17OHE'nin ayırt edici özellikleri, bloğun yukarı akışında mineralokortikoid aktivitesi olan kortizol öncüllerinin birikmesine bağlı hipertansiyon ve hipokalemi ve ayrıca androjen ve östrojen sentezleyememesi nedeniyle cinsel gelişim bozukluğunu içerir.

Diğer birçok KAH formunun aksine, mineralokortikoid fazlalığı ve yüksek kortikosteron üretimi kortizol eksikliğinin klinik sonuçlarını hafifletir ve semptomatik adrenal yetmezlik nadirdir. CYP17A1 pregnenolon, progesteron ve bunların 17-hidroksi türevlerini steroidojenik kaskadların başlarında metabolize eder.

Sonuç olarak, 17OHE çoğu steroidin sentezini ortadan kaldırır ve steroidogenezi progesteron, 11-deoksikortikosteron (DOC), kortikosteron ve 18-oksijenli türevlerle sınırlar(18). DOC, mineralokortikoid reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır ve 11-beta-hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 için bir substrat değildir. DOC fazlalığı, baskılanmış renin ve aldosteron üretimine rağmen hacim genişlemesine ve hipertansiyona neden olur.İzole 17-20 liyaz eksikliğinde 17-hidroksilasyon büyük ölçüde korunur ve DOC ve kortikosteron birikimi sınırlıdır; bu nedenle, 17OHE'nin klinik belirtileri olan hipertansiyon ve hipokalemi görülmez.

Bununla birlikte, düşük 19 karbonlu steroid üretimi, düşük testosteron sentezinin birçok durumunda olduğu gibi, ergenlik döneminde jinekomasti eğilimi olan etkilenen 46,XY erkeklerde değişken derecelerde genital belirsizliğe neden olur. Etkilenen kızlarda sadece seyrek pubik kıllanma oluşur ve dismenore görülebilir.

Klinik bulgular içinde hipertansiyon, primer amenore, ikincil cinsiyet özellikleri gelişiminin olmaması, vücut kıllanmasında azlık bulunur. Tipik olarak erken erişkinlik döneminde saptanan hipertansiyon çok daha erken dönemde ortaya çıkabilir ve şiddetli olabilir ancak tedavi ile normale dönebilir.17OHE'nin parsiyel eksikliğinde 46,XY bireyler genellikle infant dönemde intraabdominal veya inguinal yerleşimli testisleri olan kuşkulu genitalyalı hastalar

olarak karşımıza çıkarlar. Hastalarda genelde androjen duyarsızlığı sendromuna benzer şekilde kör bir vajinal kese mevcuttur. Genotipik dişiler, yüksek gonadotropinler ve progesteron nedeniyle ergenlik döneminde büyük kistler geliştirebilen küçük bir uterusa ve yumurtalıklara sahiptir(19).

İzole 17-20 liyaz eksikliği genellikle erkeklerde yetersiz virilizasyon, jinekomasti ve testis enzim eksikliğine bağlı sekonder cinsel özelliklerin gelişmemesi ile teşhis edilir.İzole 17-20 liyaz eksikliğiolan kadınlar yalnızca etkilenen erkeklerin olduğu ailelerde tanımlanmıştır; gecikmiş pubarş ve oligomenore ile ortaya çıkarlar.

Tanı C19 ve C21 steroidlerin düşük düzeyde saptanması ile konulur. Genel olarak tanı, yüksek DOC (>100 ng/dL [>3 nmol/L]) ve kortikosteron (>4000 ng/dL [>116 nmol/L]) düzeyleri ile konulur. Ayrıca düşük kortizole (<5 mcg/dL) düşük androjen ve östrojen seviyeleri eşlik eder. Progesteron yüksek, aldosteron ve renin ise baskılıdır(20).

İzole 17-20 liyaz eksikliği'nin karakteristik özelliği, artan 17-hidroksiprogesteron (17OHP)/androstenedion oranıdır (>50), tüm aşağı yönde (19-karbon) steroidler azalmış ve 17-hidroksisteroidler normal veya normale yakındır(20).

P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliği (ORE) [21] klinik ve biyokimyasal olarak 17OHE ve İzole 17-20 liyaz eksikliği'den [22] ayırt etmek zor olabilir.

Gaz kromatografi-kütle spektrometrisi (GC-MS) ve moleküler tanı ile idrar steroid profili çıkarma, tanıyı doğrulamak için son derece yararlı yöntemlerdir (23).17OHD'de DOC ve kortikosteron metabolitleri yükselirken, 17OHP ve 19-karbon steroid metabolitleri düşüktür; ORD'de, hem 17OHP hem de kortikosteronun metabolitleri, birleşik 21- ve 17-hidroksilasyon kusurları nedeniyle karakteristik olarak yükselir ve 19-karbon steroidleri de azalır.Progesteron her iki durumda da yükselir.

Hastalık otozomal resesif kalıtılır. Kromozom 10q24.3 üzerinde yer alan CYP17A1 geninde yaklaşık 100 farklı mutasyon tanımlanmıştır (25). Genel olarak, klinik fenotipin şiddeti, heterolog assay sistemlerinde gösterilen enzimatik aktivitenin bozulma derecesi ile ilişkilidir.

Öneri: Doğumdan sonra görülen adrenal yetmezlikli, kız fenotipindeki olgularda lipoid adrenal hiperplazi olasılığı düşünülmelidir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Lipoid Konjenital Adrenal Hiperplazi (LKAH) en nadir KAH nedenlerinden olup en ağır formudur. LKAH, adrenal ve gonadal steroid hormonlarının tamamının veya neredeyse tamamına yakınının eksikliği, artan kortikotropin (ACTH) sekresyonu ve ilerleyici kolesterol ester birikimi ile belirgin adrenal hiperplazi ile karakterizedir. LCAH'lı hastaların çoğunda defekt, steroidojenik akut düzenleyici proteini (StAR) kodlayan kromozom 8 üzerindeki bir gende bulunur. Bu mitokondriyal fosfoprotein normalde, kolesterolün dış mitokondriyal membrana taşınmasını artırarak steroidojenik uyaranlara verilen akut yanıta aracılık eder, bu da kolesterolün steroid biyosentezindeki ilk adım olan pregnenolon'a dönüşümünün artmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle, mutasyonlarda steroidogenezin tüm yolları etkilenir(26).

LKAH hastalarında genin dizilenmesiyle StAR'ın rolü incelenmiştir. 100'den fazla hasta ve 40 farklı mutasyon tarif edilmiştir, mutasyona uğramış StAR proteinleri fonksiyonel analizlerde aktif değildir. StAR'dan yoksun steroidojenik hücreler, düşük seviyelerde steroidogenez yeteneğine sahiptir, ancak kademeli olarak kolesterol esterleri birikmesine bağlı olarak adrenal fonksiyonlarda bozukluk meydana gelebilir (27).

Uzmanlar, LKAH fenotipinin iki ayrı olayın sonucu olduğu sonucuna varmışlardır:

- StAR mutasyonuna bağlı steroidogenezde bir başlangıç kusuru

- Birikmiş kolesterol esterlerinden kaynaklanan hücresel hasara bağlı olarak steroidogenezde müteakip bir başka kusur

‘İki vuruş hipotezi’ denen bu durum, ilk aşamada steroid üretiminin azalmasına ve ACTH salınımının artmasına, sonrasında ise intrasellüler lipid birikimine bağlı sekonder toksik hasar ile meydanan gelir.

Klasik LKAH'a ek olarak, klasik olmayan bir form tanımlanmıştır. Bu hastalar tipik olarak çocuklukta izole glukokortikoid eksikliği ile başvururlar (28).

Klinikte StAR mutasyonlarının neden olduğu tam LKAH'lı hastalarda tipik olarak doğumdan hemen sonra şiddetli adrenal yetmezlik görülür, ancak bunlar bazen daha sonra bebeklik döneminde kusma, ishal,hiponatremi ve hiperkalemi ile ortaya çıkarlar. Erkek bebeklerde genellikle testiküler androjen üretimi eksikliği nedeniyle dişi dış genital organlar bulunur. Buna karşın kız bebekler normal dış genitalya ile doğarlar ve bazen spontan pubertal gelişim gösterebilirler.

Klasik olmayan LKAH'lı erkek çocuklar adrenal yetmezlik ile ortaya çıkabilir ancak normal erkek dış genital organlarına sahiptir.Klasik olmayan LKAH'lı erkek çocuklar adrenal yetmezlik ile ortaya çıkabilir ancak normal erkek dış genital organlarına sahiptir.

LKAH'lı hastalar çok düşük serum kortizol ve aldosteron konsantrasyonlarına ve çok yüksek plazma ACTH konsantrasyonlarına ve plazma renin aktivitesine sahiptir. Gonadal steroidlerin üretimi de bozulur ve yenidoğanlarda ve 4,5 yaşın altındaki çocuklarda serum gonadotropin konsantrasyonları (yaşa göre) yüksektir.

Adrenal yetmezlik bulguları veya semptomları olan ve dişi fenotipte kuşkulu genitalyası olan bebeklerde düşünülmelidir. Tanı, adrenaller ve erkek çocuklarda gonadlar tarafından gösterilebilir steroid biyosentetik aktivitesinin olmaması ile doğrulanır.

Kaynaklar:

1) Morel Y, Roucher F, Plotto I, Simard J, Coll M. 3B-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. In: New M, Lekarev O, Parsa A, O'Malley B, Hammer GD, eds. Genetic steroid disorders. Cambridge, MA: Elsevier, 2014: 99–109.
2) Simard J, Ricketts ML, Gingras S, Soucy P, Feltus FA,Melner MH, Molecular biology of the 3 beta- hydroxysteroid dehydrogenase/delta4-delta5 isomerase gene family. Endocr rev. 2005;26(4):525-82.
3) Lutfullah C, Wang w,Ian Mason J,et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(6):2611-22
4) Mermejo LM, Elias LLK, Marui S,Moreira AC, Mendonca BB, De Castro M. Refining hormonal diagnosis of type II 3 beta- hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with prematüre pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1287-93
5) Cara JF, Moshang T Jr,Bongiovanni AM, Marx BS. Elevated 17-hydroxyprogesterone and testesterone in a newborn with 3-beta- hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. N Engl J Med.1985;313 (10):618-21.
6) Khattab A, Haider S, Kumar A, et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 2017; 114: E1933–40.
7) Zhu YS, Cordero JJ, Can S, Cai LQ, You X, Herrera C, DeFillo-Ricart M, Shackleton C, Imperato-McGinley J. Mutations in CYP11B1 gene: phenotype-genotype correlations. Am J Med Genet A. 2003;122A(3):193.
8) Storr HL, Barwick TD, Snodgrass GA, Booy R, Morel Y, Reznek RH, Savage MO. Hyperplasia of adrenal rest tissue causing a retroperitoneal mass in a child with 11 beta-hydroxylase deficiency. Horm Res. 2003;60(2):99.
9) Ghazi AA, Hadayegh F, Khakpour G, Azizi F, Melby JC. Bilateral testicular enlargement due to adrenal remnant in a patient with C11 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Endocrinol Invest. 2003;26(1):84.
10) Reisch N, Högler W, Parajes S, Rose IT, Dhir V, Götzinger J, Arlt W, Krone N. A diagnosis not to be missed: nonclassic steroid 11β-hydroxylase deficiency

presenting with premature adrenarche and hirsutism. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):E1620. Epub 2013 Aug 12.

11) White PC. Congenital adrenal hyperplasia owing to 11beta-hydroxylase deficiency. Adv Exp Med Biol 2011; 707: 7–8
12) White PC, Steroid 11 –b hydroxylase deficiency and related disorders. Endocrinol Metab Clin North 2001; 30:61-70.
13) Grigorescu Sido A, Weber MM, Grigorescu Sido P, Clausmeyer S, Heinrich U, Schulze E. 21-Hydroxylase and 11beta-hydroxylase mutations in Romanian patients with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(10):5769. Epub 2005 Jul 26.
14) Krone N, Riepe FG, Götze D, Korsch E, Rister M, Commentz J, Partsch CJ, Grötzinger J, Peter M, Sippell WG. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency: functional characterization of two novel point mutations and a three-base pair deletion in the CYP11B1 gene. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(6):3724. Epub 2005 Mar 8.
15) Bachega TASS, Billerbeck AEC, Marcıondes jAM,Madureira G,Arnhold IJP,Mendonca BB.Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin endocrinol(OXF).2000;52(5):601-7.
16) Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. Endocr Rev. 1991;12(1):91.
17) Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man. J Clin Invest. 1966;45(12):1946.
18) Auchus RJ, Lee TC, Miller WL. Cytochrome b5 augments the 17,20-lyase activity of human P450c17 without direct electron transfer. J Biol Chem. 1998;273(6):3158.
19) Qiao J,Chen X,Zuo CL,et al.Identification of steroid biosynthetic defects in genotype proven heterozygous individuals for 17 alfa-hydroxylase/17,20 lyase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf).2010;72(3):312-9.
20) Martin RM, Lin CJ, Costa EM, de Oliveira ML, Carrilho A, Villar H, Longui CA, Mendonca BB. P450c17 deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5739.

21) Flück CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonça BB, Fujieda K, Miller WL. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nat Genet. 2004;36(3):228.
22) Hershkovitz E, Parvari R, Wudy SA, Hartmann MF, Gomes LG, Loewental N, Miller WL. Homozygous mutation G539R in the gene for P450 oxidoreductase in a family previously diagnosed as having 17,20-lyase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3584. Epub 2008 Jun 17.
23) Homma K, Hasegawa T, Nagai T, Adachi M, Horikawa R, Fujiwara I, Tajima T, Takeda R, Fukami M, Ogata T. Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(7):2643. Epub 2006 Apr 11.
24) Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;165(Pt A):71. Epub 2016 Feb 6.
25) Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. Best pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:181-192.
26) Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. J Steroid Biochem Mol Biol 2017; 165:18.
27) Baker BY, Lin L, Kim CJ, Raza J, Smith CP, Miller WL, Achermann JC. Nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4781. Epub 2006 Sep 12.

Gassner HL, Toppari J, Quinteiro González S, Miller WL. Near-miss apparent SIDS from adrenal crisis. J Pediatr 2004; 145:178.

1C.1. CİNSEL YÖNELİM VE CİNSEL SAĞLIK

Öneri: Öneri: Konjenital adrenal hiperplazide cinsellik hastanın karyotipi ve yetiştirildiği cinsiyet göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt:

46 XY erkek hastalar

Karyotipe uygun olarak erkek olarak yetiştirilen 46 XY hastaların cinsel yönelim karmaşası yaşamadıkları, evlilik veya birliktelik sıklığının sağlıklı bireylerle benzer olduğu bildirilmektedir. Cinsiyet hoşnutsuzluğu bildirilmemiştir (1,2). Sağlıklı Avrupalı kontrollerle karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada KAH'lı erkeklerde cinsellik sağlıklı kontrollerle benzerlik göstermekte, cinsellikle ilgili problemler KAH tanısından çok altta yatan anksiyete ve depresyon gibi psikososyal sorunlar ile ilişkilendirilmiştir (3).

46 XX kız olarak yetiştirilen hastalar

Virilize kızların erkeklere özgü oyunlara eş yaş kızlara göre daha fazla ilgi gösterdikleri bildirilmekle birlikte cinsiyet hoşnutsuzluğu bildirilmemiştir (4,5,6,7). 46 XX kızlarda erkek oyuncaklarını tercih etmesi anne-baba yönlendirmesi ile ilişkilendirilmiştir (8).

Perinatal dönemde artmış androjen yükü postnatal dönemde cinsel yönelim üzerinde etkili değildir. Ancak 46 XX virilize kızlarda nadiren puberte sonrası homoseksüel veya biseksüel yönelim olabildiği bildirilmiştir. Son yapılan bir derlemede 46 XX kızlarda heteroseksüel olma dışındaki durumlara eğilimin normal populasyondan fazla olduğu belirtilmiştir (9).

Konjenital adrenal hiperplazi tanısının cinsellik üzerine etkisi ile ilgili bir vaka serisi çalışmasında KAH'lı genç erişkinlerin hastalık konusunda ayrıntılı bilgiye sahip olmamaları ve hastalığın cinsellik üzerine etkileri konusunda algı farklılıkları olduğu ileri sürülmüştür (10).

Klasik KAH'lı 46 XX kızlar klasik olmayan KAH'lı kızlar ile karşılaştırıldığında hemcinsleri ile daha fazla vakit geçirdikleri ancak erkeğe özgü aktivitelerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir(11,12).

46 XX erkek olarak yetiştirilen hastalar

Erkek olarak yetiştirilen 46 XX hastalarda cinsiyet karmaşası sıklığında artma bildirilse de sosyal desteğin yeterli olması durumunda cinsiyet hoşnutsuzluğu olmadığı belirtilmektedir. Bir derlemede çalışmaların büyük bir kısmında geçerliliği kanıtlanmamış mülakatların değerlendirmeye alınması nedeniyle sonuçların dikkatli değerlendirilmesi önerilmektedir (9).

Konjenital adrenal hiperplazili hastalarda bilişsel ve nörolojik fonksiyonlar

Öneri: Konjenital adrenal hiperplazili hastalarda psikososyal ve bilişsel alanlarda bozukluk sıklığı normal popülasyona göre yüksek olup prenatal androjen yükünün fazlalığı, postnatal dönemde fizyolojik dozun üzerinde glukokortikoid tedavisi verilmesi ve hastanın karyotipi ile ilişkilidir (1⊕⊕OO).

Kanıt:

Prenatal androjen yükü, prenatal dönemde deksametazon kullanımı ve glukokortikoid tedavi dozu KAH tanılı hastalarda nöropsikiyatrik gelişimi etkileyen önemli faktörler olarak sayılabilir (1). Hipotalamo-hipofizer eksen ve cinsiyet hormonları hipotalamus, amigdala ve hipokampus gibi beyin merkezleri ile etkileşime girmektedir. Oligodendroglianın farklılaşması sırasında endojen hormon dengesizliği, fizyolojik olmayan glukokortikoid replasman tedavisi, aldosteron eksikliğine bağlı subklinik serebral iskeminin entelektüel bozulma ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (13).

Prenatal deksametazonun KAH tanılı kızlarda bilişsel fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkili olduğu, ancak KAH olmayıp prenatal deksametazon alan kızlarda bilişsel fonksiyonların gelişiminde olumsuz etkilenme riski olabileceği bildirilmektedir (14).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı kadınlarda uzaysal düzlemde nişan alma (hedefleme) yeteneğinin etkilenmemiş kadınlara göre daha iyi olduğu, zihinsel iki ve üç boyutlu cisimlerin zihinde hızlı ve doğru bir şekilde döndürme kapasitesinin (zihinsel rotasyon) KAH tanılı kadınlarda sağlıklı akranları ile benzer olduğu bildirilmiştir. 46 XY erkek KAH hastalarında ise zihinsel rotasyon yeteneği bozulmuş iken hedefleme yeteneği etkilenmemiştir. 46 XX kız yetiştirilen hastalarda uzaysal algılama son meta-analizde sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuştur (15). 46 XY erkek hastalarda uzaysal kapasite ise sağlıklı kontrollere göre düşük

bulunmuştur (15). Uzaysal yeteneklerde cinsiyete bazı farklılıkların mini-puberte veya değişik sosyal faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (15).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı hastalarda öğrenme güçlüğü ile ilgili veriler çelişkili olup bu konuyu temel alan çalışma sayısı azdır (16,17,18). Bir çalışmada basit virilizan KAH olgularında tuz kaybı olgularına göre öğrenme güçlüğü sıklığı daha fazla olup IQ değerinin bu olgularda tuz kaybı olgularına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (16). Ancak tuz kaybı kliniğinin ön planda olduğu KAH olgularında öğrenme güçlüğü sıklığının diğer olgulara göre daha sık olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (17,18).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı dişilerde sözel ve perfomans IQ'ları kontrollere göre düşüktür. Ayrıca tuz kaybı olanların total ve sözel IQ değerleri basit virilizan dişilere göre düşüktür (19).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı hastalarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite sıklığı sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (20).

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı dişilerde psikiyatrik bozukluk ve madde bağımlılığı sıklığı genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur (21).

Fertilite

Öneri: Konjenital adrenal hiperplazi hastalarında fertilite azalmış olup hastalık fenotipi ile ilişkilidir (1⊕⊕OO).

Kanıt:

<u>46 XX kız yetiştirilen hastalar</u>

46 XX kız yetiştirilen hastalarda fertilite azalmıştır ve bu azalma tuz kaybı tablosunun hakim olduğu hastalarda daha belirgindir. Bunun nedenleri psikoseksüel gelişim gecikmesi, cinsel aktivite düşüklüğü ve evlilik isteğinin az olması, vücut yapısından ötürü cinsel fonksiyonların olumsuz etkilemesi, hipotalama-hipofizer-gonadal eksende bozulmaya bağlı menstrüel düzensizlik ve anovulasyon, polikistik over sendromu gelişimi, klitoris nöral ağında bozulma, genital cerrahiye bağlı morfolojik değişiklikler, vajen darlığı olarak özetlenebilir(1). Cinsel fonksiyon bozukluğu açısından yapılan değerlendirmede klasik KAH hastalarında kontrollere göre anlamlı fark bulunmazken klasik olmayan KAH'lı hastalarda, muhtemelen geç tanıya

bağlı, cinsel fonksiyon bozukluğu ve bu bozukluğa bağlı endişe hali klasik KAH'lılara ve kontrollere göre daha sık olarak bildirilmiştir (22). 46 XX kız yetiştirilen hastalarda romantik ilişlerde stigmatizasyon endişesinin olumsuz etkileri raporlanmıştır (23).

46 XX kız yetiştirilen hastalarda sahip olunan çocuk sayısında azalma da bildirilmiştir. Ancak ağır virilize hastalarda bile düzeltici cerrahi işlemler sonrası spontan gebelik oluştuğu, ağrı veya vajinal yetersizlik olmadığı bildirilmiştir (24).

Geç başlangıçlı KAH hastalarında hiperandrojenizme ikincil menstrüel bozukluklar, anovulasyon olduğu; toplam gebelik ve doğum sıklığının genel popülasyona göre düşük, klasik KAH hastalarına göre yüksek olduğu bildirilmiştir (25).

46 XY erkek hastalar

Klasik KAH hastalarında fertilitede azalma bildirilmiştir. Bu durum testisin adrenal kalıntı tümörleri (TART) ile ilişkilidir (26). Bu selim tümörler kitle etkisi ile seminifer tübüllere bası yaparak testiste atrofiye ve sperm sayısında azalmaya yol açar. Adrenal androjenlerdeki artış da hipotalamo-hipofize-gonadal ekseni baskılayıp infertiliteye yol açabilmektedir (27).

KAH tanılı hastaların endokrin, psikolojik değerlendirme/sağaltım ve cerrahi açıdan deneyimli uzmanlardan oluşan çoklu disiplinin bir arada bulunduğu merkezlerde takip edilmesi, cinselliğin hastanın karyotipi ve yetiştirildiği cinsiyet göz önüne alınarak değerlendirilmesi uygundur.

Kaynaklar:

1. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşı (Editörler: Nurçin Saka, Teoman Akçay),Bölüm 4.4. Uçaktürk A, Kendirci H.P. Konjenital adrenal hiperplazili olgularda ruhsal gelişim ve cinsellik , ss 123-125.
2. Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, Granberg S, Wedell A, Thorén M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol. 2012 Mar;166(3):441-9. doi: 10.1530/EJE-11-0828.
3. Gehrmann K, Engels M, Bennecke E, Bouvattier C, Falhammar H, Kreukels BPC, Nordenstrom A, Reisch N, Gehrmann N, Stikkelbroeck NMML, Quinkler M, Claahsen-van der Grinten HL; dsd-LIFE group. Sexuality in Males With Congenital Adrenal Hyperplasia Resulting From 21-Hydroxylase Deficiency. J Endocr Soc. 2019 Apr 24;3(8):1445-1456. doi: 10.1210/js.2019-00082. PMID: 31317123; PMCID: PMC6626486.
4. Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Möller A, Nordenskjöld A. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Sep;94(9):3432-9. doi: 10.1210/jc.2009-0636
5. Dobrowolska-Glazar B, Honkisz I, Sulislawski J, Tyrawa K, Wolnicki M, Chrzan R. Sexual function and health status in adult patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr Urol. 2020 Aug;16(4):464.e1-464.e6. doi: 10.1016/j.jpurol.2020.05.
6. Apóstolos RAC, Canguçu-Campinho AK, Lago R, Costa ACS, Oliveira LMB, Toralles MB, Barroso U Jr. Gender Identity and Sexual Function in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Raised as Males. Arch Sex Behav. 2018 Nov;47(8):2491-2496. doi: 10.1007/s10508-018-1299-z.
7. Razzaghy-Azar M, Karimi S, Shirazi E. Gender Identity in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. Int J Endocrinol Metab. 2017 Jul 30;15(3):e12537. doi: 10.5812/ijem.12537.
8. Wong WI, Pasterski V, Hindmarsh PC, Geffner ME, Hines M. Are there parental socialization effects on the sex-typed behavior of individuals with congenital adrenal hyperplasia? Arch Sex Behav. 2013 Apr;42(3):381-91. doi: 10.1007/s10508-012-9997-4.

9. Daae E, Feragen KB, Waehre A, Nermoen I, Falhammar H. Sexual Orientation in Individuals With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review. Front Behav Neurosci. 2020 Mar 13;14:38. doi: 10.3389/fnbeh.2020.00038.
10. Engberg H, Möller A, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A, Frisén L. Identity, Sexuality, and Parenthood in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2020 Oct;33(5):470-476. doi: 10.1016/j.jpag.2020.05.005.
11. Berenbaum SA, Beltz AM, Bryk K, McHale S. Gendered Peer Involvement in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia: Effects of Prenatal Androgens, Gendered Activities, and Gender Cognitions. Arch Sex Behav. 2018 May;47(4):915-929. doi: 10.1007/s10508-017-1112-4.
12. Endendijk JJ, Beltz AM, McHale SM, Bryk K, Berenbaum SA. Linking Prenatal Androgens to Gender-Related Attitudes, Identity, and Activities: Evidence From Girls With Congenital Adrenal Hyperplasia. Arch Sex Behav. 2016 Oct;45(7):1807-15. doi:10.1007/s10508-016-0693-7.
13. Bergamaschi R, Livieri C, Uggetti C, Candeloro E, Egitto MG, Pichiecchio A, Cosi V, Bastianello S: Brain white matter impairment in congenital adrenal hyperplasia. Arch Neurol 2006; 63: 413-416.
14. Maryniak A, Ginalska-Malinowska M, Bielawska A, Ondruch A. Cognitive and social function in girls with congenital adrenal hyperplasia -- influence of prenatally administered dexamethasone. Child Neuropsychol. 2014;20(1):60-70. doi: 10.1080/09297049.2012.745495.
15. Collaer ML, Hines M. No Evidence for Enhancement of Spatial Ability with Elevated Prenatal Androgen Exposure in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Meta-Analysis. Arch Sex Behav. 2020 Feb;49(2):395-411. doi: 10.1007/s10508-020-01645-7.
16. Nass R, Baker S. Learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia. J Child Neurol. 1991 Oct;6(4):306-12. doi: 10.1177/088307389100600404.
17. Donaldson MD, Thomas PH, Love JG, Murray GD, McNinch AW, Savage DC. Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt wasting 21-hydroxylase deficiency. Arch Dis Child. 1994 Mar;70(3):214-8. doi: 10.1136/adc.70.3.214.
18. Sinforiani E, Livieri C, Mauri M, Bisio P, Sibilla L, Chiesa L, Martelli A. Cognitive and neuroradiological findings in congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology. 1994;19(1):55-64. doi: 10.1016/0306-4530(94)90059-0.

19. Johannsen TH, Ripa CP, Reinisch JM, Schwartz M, Mortensen EL, Main KM. Impaired cognitive function in women with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Apr;91(4):1376-81. doi: 10.1210/jc.2005-1959.

20. Mueller SC, Ng P, Sinaii N, Leschek EW, Green-Golan L, VanRyzin C, Ernst M, Merke DP. Psychiatric characterization of children with genetic causes of hyperandrogenism. Eur J Endocrinol. 2010 Nov;163(5):801-10. doi: 10.1530/EJE-10-0693.

21. Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, Hirschberg AL, Falhammar H, Lichtenstein P, Nordenskjöld A, Frisén L, Landén M. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: A total population study. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:195-205. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.017.

22. Schernthaner-Reiter MH, Baumgartner-Parzer S, Egarter HC, Krebs M, Kautzky-Willer A, Kirchheiner K, Luger A, Bayerle-Eder M. Influence of Genotype and Hyperandrogenism on Sexual Function in Women With Congenital Adrenal Hyperplasia. J Sex Med. 2019 Oct;16(10):1529-1540. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.07.009.

23. Meyer-Bahlburg HFL, Khuri J, Reyes-Portillo J, Ehrhardt AA, New MI. Stigma Associated with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Women's Sexual Lives. Arch Sex Behav. 2018 May;47(4):943-951. doi: 10.1007/s10508-017-1003-8.

24. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun;70(6):833-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03563.x.

25. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttenn F. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Mar;95(3):1182-90. doi: 10.1210/jc.2009-1383.

26. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, Hermus AR. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;86(12):5721-8. doi: 10.1210/jcem.86.12.8090.

27. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck N, Falhammar H, Reisch N. Management of endocrıne dısease: Gonadal dysfunction in congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol. 2021 Mar;184(3):R85-R97. doi: 10.1530/EJE-20-1093.

1C.2. TESTİKÜLER ADRENAL REST TÜMÖRLER

Giriş:

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanılı erkek hastalarda görülen komplikasyonlarından biri de testiküler adrenal rest tümörü (TART) gelişimidir. Testiküler adrenal rest tümörleri (TART), tespit yöntemi, hasta popülasyonunun yaşı ve hastalığın ciddiyetine bağlı değişik oranlar bildirilmişse de ortalama prevalansı %40 olan erkek KAH hastalarında infertilitenin en yaygın nedenidir (1). TART sıklığının yetişkinlerde %94' e kadar yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır (1,2). Ancak çocuk ve adolesan dönemde TART sıklığının değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur ve bunların bir kısmı çocuk ve yetişkin yaş gruplarını içermektedir. TART'lar biyokimyasal, histolojik ve moleküler olarak belirli adrenal özellikler yanında testis dokusuna ait özellikleri de göstermektedirler (3). TART'ın kökeni olarak kabul edilen pluripotent hücreler yüksek ACTH konsantrasyonları ile hiperplaziye uğramaktadır.

TART yetişkinlerde infertiliteye neden olabileceğinden çocukluk çağında erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir Gonadal fonksiyonların korunması tümör çapı ile ilişkilidir. Tümör çapı olguların izleminde artabilir. Bu artış da gonadal fonksiyonlarda azalmaya ve infertiliteye neden olabilir. Bu nedenle çocuk ve adolesan dönemde olguların erken dönemde TART tanısı alması da, tanı alan hastaların uzun süreli izlemi de önemlidir. Boyutu 2 cm' e ulaşmayan TART'ların fizik muayene ile saptanması zordur. Bu nedenle erken görüntülemede USG ile izlem, vakaları erken yakalama konusunda katkı sağlayacaktır. Ultrasonografik görüntülemede TART'ların çoğunluğu hipoekojenik olarak rapor edilmiş olup nadiren hiperekojen veya izoekojen bulgu verebilir (4). Erken tanı alan hastalarda yüksek doz steroid tedavisi ile tümör çapı gerilemekte hatta kaybolabilmektedir**.** TART'lar tipik olarak mediasten testisin yakınında veya içinde ve vakaların %77'sinde bilateral bulunur. Makroskopik olarak, TART'lar sert, sarı ile ten rengi arasında, yuvarlak-oval veya multilobüler olarak tanımlanan tümörlerdir (5). Normal testis dokusundan keskin bir şekilde ayrılırlar. Mikroskopik olarak TART'lar bol eozinofilik sitoplazmalı ve yuvarlak çekirdekli büyük poligonal hücreler içerir (6). Leydig hücreli tümörlerden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. TART'ın sıklıkla KAH hastalarında olması, genellikle bilateral görülmesi ve steroid tedavisi ile küçülebilmesinin yanında histopatolojik olarak Leydig hücreli tümörde görülen Reinke kristaloidlerine TART de rastlanmaması ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken özelliklerdir (7).

Kötü metabolik kontrolde yükselen ACTH ile TART etyopatogenezi ilişkili olmakla birlikte iyi metabolik kontrollü hastalarda da görülmesi başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir. TART etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda çalışmalar genotip- fenotip ilişkisine odaklanmış ve özellikle tuz kaybeden tiplerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (8).

TART'ta adrenal ve testis spesifik gen ekspresyonlarının olduğu bildirilmektedir. CYP11B1, CYP11B2, CYP21A2 ve DLK1 (9) gibi adrenal spesifik genlerin veya ACTH (MC2R) gibi adrenalde eksprese edilen reseptörlerin gen ekspresyonu ve anjiyotensin II (AGTR2) reseptörü bulunmuştur (10). Steroidogenezde ortak yol enzimlerinin gen transkriptleri, yani STAR, CYP11A1, CYP17A1, HSD3B2, NR5A1 da gen ekspresyonları mevcuttur (10). TART ve adrenalde GATA3 ve GATA6 ekspresyonunu, TART ve testiste GATA4 ekspresyonu bulunmuştur. Ayrıca, TART'ta LH reseptörü (LHCGR), INSL3 ve HSD17B3'ün testise özgü gen ekspresyonunu saptanırken bazı araştırmalar da INSL3 ifadesi saptanmamıştır (9-12).

TART'lı KAH hastalarında periferik kana kıyasla spermatik ven kanında androstenedion, 17 hidroksiprogesteron ve ayrıca adrenal spesifik öncüller 21-deoksikortizolün konsantrasyonları daha yüksektir, bu da TART tarafından steroid üretimine işaret etmektedir. Yakın zamanda bir takım çalışmalar, 11-oksiandrojenlerin adrenal fizyolojisindeki rolüne ve adrenal gelişim değişiklikleri ve hastalığın biyobelirteçleri olarak potansiyellerine dikkat çekmiştir. 11-oksiandrojenler, özellikle kadınlarda ve çocuklarda başlıca biyoaktif androjenlerdir. KAH hastalarında yüksek 11-oksiandrojen konsantrasyonlarının mevcut olduğu gösterilmiştir (11). TART'lı KAH hastalarında, 11 hidroksiandrostenedion, 11β-hidroksitestosteron, 11 ketotestosteron, 11-ketoandrostenedion, pregnenolon sülfat, 17-hidroksipregnenolon sülfat, androsteron, allopregnanolon ve androstenedion'un serum konsantrasyonlarının daha da yüksek olup hastalarda olası glukokortikoid tedavisinin yetersiz olduğunu ve/veya TART dokusunun üretimini yansıtabilir (13).

TART histopatolojik olarak 5 evrede tanımlanabilir: Evre1; testiste adrenal kökenli pluripotent hücrelerin varlığı, Evre2; Pluripotent hücrelerde hiperplazi ve hipertrofi, Evre 3; Multilobuler lezyonların gelişmesi ile seminifer tubullerin tıkanmaya başlaması ve sub-fertilite ve infertilite riski, Evre 4; TART'de peritübüler fibrozis ve lenfosittik infiltrasyon, Evre 5; Hyalinizasyonun geliştiği geri dönüşümsüz evredir ki hasarlı testis parankimi ve obstrüktif azospermi infertiliteye yol açar (14).

Öneri: KAH'lı erkeklerde çocukluk yaş grubunda 8 yaşından itibaren 2 yılda bir, peripubertal dönem ve sonrasında yılda bir testis USG ile TART taraması önermekteyiz ((1⊕⊕OO).

Kanıt: Ultrason, kolay erişilebilir olması ve küçük lezyonları tespit etmek için iyi bir duyarlılığa sahip olması nedeniyle tercih edilen tespit yöntemidir. TART taramasında USG spesifitesi yüksek ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Aycan ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2-18 yaşındaki 21-hidroksilaz eksikliği hastalarında TART prevalansının %18.3 olduğu bildirilmiş olup uzun dönem izlem bulgularını içeren nadir araştırmalardandır (2). Literatürde en küçük yaşta bildirilen hasta 2 yaştır. TART sıklığı yaş ile birlikte artmakta ve en fazla pubertal dönem ve sonrasında görülmektedir (15).

Öneri: Tuz kaybı olan KAH vakalarında TART görülme sıklığı daha yüksek olduğundan bu vakaları dikkatli izlemeyi öneriyoruz ((1⊕⊕OO).

Kanıt: Kişisel görüş olarak henüz yayımlanmamış bir serimizde 21-hidroksilaz eksikliği olan 40 TART olgusunun yaklaşık %83'ünün tuz kaybettirici tip olduğu ve bu grupta saptanan CYP21A2 varyantlarının 0 ve A grubundan c.293-13C>G ve c.955C>T (p.Gln319Ter) mutasyonları olduğu bulundu. 11 beta-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH TART olgularında en sık saptanan varyant c.896T>C (P.Leu299Pro)'du. Klasik olan KAH formlarında klasik olmayanlara göre daha yüksek oranda TART bildirilmesi bu durumu destekler görünmektedir. Buna rağmen TART kötü kontrollü olan tüm hastalarda gelişmez (16-18).

Öneri: ACTH'nin TART gelişiminde rol alması nedeniyle ACTH'yi düşürmek KAH hastalarında TART oluşumunu önleyebilir ve tedavi hedefi bu kısma odaklanmalıdır (1⊕⊕OO).

Kanıt: TART dokularında ACTH reseptörlerinin bulunması ve yüksek konsantrasyonları TART büyümesini tetikleyecektir. Bu nedenle ACTH düşürmek TART gelişimini önlemede etkindir. Şu anda TART''ın kesin ve tam başarılı bir tedavisi olmadığından, gelecekteki araştırmalar olası ilaç hedeflerine odaklanmalıdır. TART tedavisi veya gelişiminin önlenmesine yönelik net bir kılavuz yoktur ve tedavi çoğunlukla yetişkin hastalarda fertilite geri kazanmaya odaklanmıştır. Ancak yoğunlaştırılmış glikokortikoid tedavisi ile ilgili prospektif çalışma

bulunmamaktadır. Yüksek dozların hipertansiyon, stria, kilo alımı ve nihai boyda bozulmaya sebep olduğu da bilinmektedir (19).

Düzenli USG (doppler) taramaları ile testiküler adrenal hiperplazi veya küçük çaplı tümörler yüksek doz glukokortikoid tedavisine daha iyi yanıt vermekte, tümör çapı küçülmekte veya yok olabilmektedir (13). TART'lı erişkin hastalarda fertilite kazanılması için mitotan kullanılmıştır. Ancak mitotan, geri dönüşü olmayan kimyasal adrenalektomiye neden olur ve bu nedenle yalnızca fertiliteyi tedavi etmek için son girişim olarak önerilir (20).

Folikül uyarıcı hormon ve insan koryonik gonadotropini, TART ve hipogonadotropik hipogonadizmi olan bir KAH hastasına uygulanmış ve testiküler testosteron üretiminin ve dolayısıyla fertilitenin geri kazanmasına katkıda bulunmuştur. TART'lı KAH hastalarından oluşan küçük kohortlarda başarılı testis koruyucu cerrahi tanımlanmış, ancak cerrahiden sonra gonadal fonksiyonda anlamlı bir iyileşme olmamıştır. TART büyümesi zamanla testis parankimine bası yaparak ağrı şikayetine neden olabilir. Şimdiye kadar hiçbir vakada malignite rapor edilmemiştir ve TART yüksek mitotik hız ve atipik mitozlar gibi malign belirteçlerden yoksundur. Bu nedenle cerrahi, fertiliteyi geri getirmediği için yalnızca şiddetli ağrı şikayetleri olduğunda endikedir (21).

Öneri: Kötü kontrollü KAH hastalarında spesifik hormon profili ile takip önermekteyiz (2⊕⊕OO).

Kanıt: Çalışılan TART'lı hastaların yaklaşık %58'inde kötü hormonel kontrol bildirilmiştir (22-24). Buna rağmen tüm çalışmalar kötü kontrollü KAH hastalarında TART gelişimi hakkında direkt bir ilişkiden bahsetmez. İyi kontrollü KAH vakalarında da TART bildirilmiştir. ACTH,17-hidroksiprogesteron ve androstenedion zayıf hormonel kontrol belirteçleri olarak ve TART gelişiminde rol oynadığı düşünülerek izlemde kullanılabilir (25-27). Nonkalsik KAH vakalarında nadir de olsa TART bildirilmiş olması etyopatogenezde sadece kötü kontrolün olmadığını düşündürmektedir. Şiddetli tuz kaybı formuna sahip hastaların, muhtemelen daha yüksek ACTH konsantrasyonlarına maruz kalmaları nedeniyle daha yüksek TART oluşumu riski altında oldukları açıklanmıştır (28). Bu da bazı varyantların TART gelişimi ile ilişkisini açığa çıkarmaktadır. Ülkemizde TART gelişimine yatkınlık yapan mutasyonlar saptanmış olup CYP21A2 'de c.293-13C>G ve c.955C>T (p.Gln319Ter), CYP11B1'de (c.896T>C (p.Leu299Pro) mutasyonları bildirilmiştir (8). Bu mutasyonlara sahip vakaların izlemlerinin daha dikkatli yapılması gerekmektedir.

Öneri: İnfertilite riski yüksek olduğundan TART hastalarına spermiyogram ve uygun hastalarda sperm kriyoprezervasyonu önerilebilir (2⊕OOO).

Kanıt: Hangi hastalarda TART gelişeceği ile ilgili net bir öngörü parametresi bulunmamaktadır ve infertilitenin de önemli bir nedenidir. KAH hastalarında gonadal disfonksiyon ve infertilite; puberte döneminde belirgin hale gelebilen olumsuz bir sonuçtur. Erkeklerde gonadal disfonksiyona, testis adrenal rest tümörlerine (TART) bağlı primer gonadal yetmezlik ve zayıf hormonal kontrole bağlı hipotalamik inhibisyon ile sonuçlanan sekonder gonadal yetmezlik neden olabilir. LH, FSH, testosteron ve inhibin B'yi ölçerek gonadal fonksiyonun yıllık olarak değerlendirilmesini öneriyoruz (2 /+00) (29). Toplam fonksiyonel testis hacmi, sperm parametreleri ve inhibin B ile pozitif korelasyon göstermiştir. Son zamanlarda, KAH'li erkeklerde semen kalitesinin çok düşük olduğu ve tüm WHO kriterleri dikkate alındığında %100'ünün patolojik olduğu bildirilmiştir (30).

TART gelişimi ile irreversibl testis hasarı meydana gelebileceğinden sperm kriyoprezervasyonu önermekteyiz. Hatta öneriler TART'lar çok fazla büyümeden önce spermin saklanması düşünülebilir yönündedir (28). Artmış FSH ve düşük seviyedeki LH düzeyleri ile oligospermi arasında bağlantı kuran yayınlar mevcuttur (13).

Azospermik hastalarda TART operasyonları sırasında sperm koruma ile çocuk sahibi olma bildirilmiştir (31). İnfertilite riski ile ilişkili olan ve kesin bir tedavi seçeneği olmayan TART gelişimi için CYP21A2, CYP11B1 veya diğer olası düzenleyici genlerde, zayıf hormonal kontrolden bağımsız olarak artan risk ile ilişkili olabilecek varyantların olup olmadığını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Aycan Z, Bas,VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S, Tiryaki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(5):667-72.

2. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2015;44(2):275-96.

3. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A. et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001; (86): 5721–28.

4. Delfino M, Elia J, Imbrogno N, Argese N, Mazzilli R, Toscano V, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: prevalence and sonographic, hormonal, and seminal characteristics. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2012;31(3):383-8.

5.Wang Z, Yang S, Shi H, Du H, Xue L, Wang L, et al. Histopathological and immunophenotypic features of testicular tumour of the adrenogenital syndrome. Histopathology. 2011;58(7):1013-8.

6. Kocova M, Janevska V, Anastasovska V. Testicular adrenal rest tumors in boys with 21-hydroxylase deficiency, timely diagnosis and follow-up. Endocrine connections. 2018;7(4):544-52.

7.Ashley RA, McGee SM, Isotaolo PA, Kramer SA, Cheville JC. Clinical andpathological features associated with the testicular tumor of the adrenogenital syndrome. TheJournal of urology. 2007;177(2):546-9;

8. Zehra Aycan, Melikşah Keskin, Naz Güleray Lafcı, Şenay Savaş-Erdeve, Firdevs Baş, Şükran Poyrazoğlu, Pınar Öztürk, Mesut Parlak , Oya Ercan, Tülay Güran , Nihal Hatipoğlu, Seyit Ahmet Uçaktürk, Gönül Çatlı, Nesibe Akyürek, Aşan Önder, Suna Kılınç, Semra Çetinkaya Genotype of congenital adrenal hyperplasia patients with testicular adrenal rest tumor. Eur J Med Genet. 2022 Dec;65(12):104654.

9.Lottrup G, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Juul A, Rajpert-De Meyts E. Abundance of DLK1, differential expression of CYP11B1, CYP21A2 and MC2R, and lack of INSL3 distinguish testicular adrenal rest tumours from Leydig cell tumours. European journal of endocrinology. 2015;172(4):491-9.

10.Smeets EE, Span PN, van Herwaarden AE, Wevers RA, Hermus AR, Sweep FC, et al. Molecular characterization of testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia: lesions with both adrenocortical and Leydig cell features. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(3):E524-30.

11. Lottrup G, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Juul A, Rajpert-De Meyts E. Abundance of DLK1, differential expression of CYP11B1, CYP21A2 and MC2R, and lack of INSL3 distinguish testicular adrenal rest tumours from Leydig cell tumours. European journal of endocrinology. 2015;172(4):491-9.

12.Turcu AF, Nanba AT, Auchus RJ. The Rise, Fall, and Resurrection of 11-Oxygenated Androgens in Human Physiology and Disease. Hormone research in paediatrics. 2018;89(5):284-91.

13.Thomas F J King, Marilyn Cheng Lee Elizabeth E J Williamson Gerard S Conway Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2016;84(6):830-6.

14.Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus AR, Sweep FC, Hulsbergen-van de Kaa CA. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. Fertility and sterility. 2008;89(3):597-601.

15.Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Hermus AR. Congenital adrenal hyperplasia--pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. Pharmacol Ther. 2011;132(1):1-14.

16. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(5):1665-70.

17.King TF, Lee MC, Williamson EE, Conway GS. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. Clinical endocrinology. 2016;84(6):830-6.

18.Engels M, Gehrmann K, Falhammar H, Webb EA, Nordenstrom A, Sweep FC, et al. Gonadal function in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia. European journal of endocrinology. 2018;178(3):285-94.

19. Bayhan GI, Cetinkaya S, Cinar HG, Aycan Z. Testicular adrenal rest tumor in a patient with 11beta-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23(7):729-32.

20.Bry-Gauillard H, Cartes A, Young J. Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man. The New England journal of medicine. 2014;371(21):2042-4.

21.Rich MA, Keating MA. Leydig cell tumors and tumors associated with congenital adrenal hyperplasia. The Urologic clinics of North America. 2000;27(3):519-28.

22.Dumic M, Duspara V, Grubic Z, Oguic SK, Skrabic V, Kusec V. Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia-cross-sectional study of 51 Croatian male patients. European journal of pediatrics. 2017;176(10):1393-404.

23.Yilmaz R, Sahin D, Aghayev A, Erol OB, Poyrazoglu S, Saka N, et al. Sonography and magnetic resonance imaging characteristics of testicular adrenal rest tumors. Polish journal of radiology. 2017;82:583-8.

24.Yu MK, Jung MK, Kim KE, Kwon AR, Chae HW, Kim DH, et al. Clinical manifestations of testicular adrenal rest tumor in males with congenital adrenal hyperplasia. Annals of pediatric endocrinology & metabolism. 2015;20(3):155-61.

25.Mouritsen A, Jorgensen N, Main KM, Schwartz M, Juul A. Testicular adrenal rest

tumours in boys, adolescents and adult men with congenital adrenal hyperplasia may be associated with the CYP21A2 mutation. International journal of andrology. 2010;33(3):521-7.

26. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, Garcia C, Parra R, Lagos M, et al. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007;92(12):4583-9.

28. Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. Journal of endocrinological investigation. 2000;23(1):23-7.

28.Falhammar H, Nystr¨om HF, Ekstr ¨om U, Granberg S, Wedell A, Thor ´en M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol. 2012;166(3):441–449.

29. L.Claahsen–van der Grinten MD, PhD. How to manage puberty and prevent fertility disorders in men with CAH?. 64th International Days of Clinical Endocrinology - Henri-Pierre Klotz: Hormones & Fertility

30.Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, Wolff H, Schwarz HP, Quinkler M, Beuschlein F & Reincke M. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2009 94 1665–1670.

31. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Suliman HM, Jager GJ, Otten BJ. Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years. J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17(4):645-53.

1C.3. KLASİK KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİLİ HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ

Giriş: Konjenital Adrenal Hiperplazili (KAH) çocukların yaşam kalitelerinin değerlendirilerek etkileyen faktörlerin saptanması ve iyileştirilmesi; bu çocukların ve ailelelerinin hayatlarının kolaylaştırılması açısından kritik öneme haizdir. İyi klinik kontrolün ve uygun bir cerrahi yönetiminin sağlandığı multidisipliner bir yaklaşım, yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir.

Yaşam kalitesi, bireyin içinde yaşadığı kültür ve değer sistemleri bağlamında amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleriyle ilgili olarak yaşamdaki konumunu algılaması olarak tanımlanmaktadır. Kişinin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, bağımsızlık düzeyi, sosyal ilişkileri ve çevrelerinin belirgin özellikleriyle olan ilişkilerinden karmaşık bir şekilde etkilenen geniş kapsamlı bir kavramdır (1). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, "hastanın geniş fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevsellik alanlarında kendi sağlık ve esenlik duygusu"nu ifade eder (1). Son yıllarda, kronik hastalıkların tıbbi tedavisindeki ilerlemeler, odağı yaşam kalitesine kaydırarak sağkalım oranlarının artmasına yol açmıştır (2).

Öneri: KAH hastaları ve aileleri, hastalar yetişkin yaşa gelmeden çocukluk ve ergenlik çağında yaşadıkları fiziksel ve psikososyal sorunlar açısından desteklenmelidir(1⊕⊕⊕0).

Kanıt: Klasik KAH'li hastalarda; yaşam boyu tedavi alma gerekliliği ve tedavi uyumu, kuşkulu genitalya nedeniyle yapılan operasyonlar ve sonuçları, hastalığa veya tedaviye bağlı komplikasyonlar (boy kısalığı, obezite, osteoporoz, testiküler adrenal rest tümörleri), cinsel yaşam ile ilgili problemler ve fertilite kaygıları gibi tanı anından başlayarak farklı yaş gruplarında öne çıkan sorunlar hastaların yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (3-5).

KAH'lı erişkinlerde, özellikle de kadınlarda yaşam kalitesini araştıran birçok çalışma, beyin gelişimi sırasında yüksek androjen maruziyetinin etkisini keşfetmeye odaklanırken, çocuklarda yaşam kalitesini incelemek için sadece birkaç araştırma yapılmıştır (6-9).

KAH'lı çocuklar için özel olarak tasarlanmış ve onaylanmış bir sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği olmadığından, pediatrik kronik hastalıkları değerlendiren ve onaylanmış sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmıştır (10-12).

Birçok çalışma, KAH'lı çocuklarda genel popülasyona kıyasla sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin olumsuz etkilenebileceğini göstermektedir (3, 6, 13). KAH'lı çocuk ve ergenlerde yaşam kalitesinde genel bir düşüş olduğu ve psikolojik ve sosyal alanların fiziksel ve çevresel alanlardan daha düşük puanlar gösterdiği bildirilmiştir (13, 14). Benzer çalışmalar, KAH'lı çocuk ve ergenlerde artan psikiyatrik semptom oranlarına ilişkin benzer bulgular bildirmiştir (6, 15-19).

KAH'lı çocuklar, genel pediatrik popülasyona kıyasla fiziksel, duygusal, sosyal ve okul işlevlerinin bozulduğunu hissetmektedirler (6). KAH'lı çocukların ebeveynleri, çocuklarını akranlarına göre daha savunmasız olarak algılamaktadır. Veli raporlarının belirli alanlarına bakıldığında, duygusal alanda (korku, üzüntü, öfke ve gelecekle ilgili korku duygularını içeren sorulardan oluşan) ve okul alanında (devamsızlık sorunları ve okul çalışmalarına ayak uydurmak) daha düşük puanlar bulunmuştur (6). Bununla birlikte Hollanda'da yapılan bir çalışmada KAH'lı çocukların fiziksel, sosyal ve toplumsal işlevselliklerinde hastalığın hafif bir olumsuz etkisi olmuşsa da yaşam kaliteleri azalmamıştır. Bu çocuklar günlük aktivitelerini ve topluma katılımlarını engellemeyen, sağlıkla ilgili günlük birkaç sorun yaşamışlardır (7).

Büyük çocuklar ve ergenler, toplam puanların yanı sıra psikolojik ve sosyal alanlarda daha düşük yaşam kalitesi puanları göstermektedirler (13). Ergenlik çağındaki hastalar, sağlıkları ile daha fazla ilgilenmekte ve kronik hastalıklarının yaşam boyu sürecek komplikasyonlarından daha fazla korkmakta ve uzun süreli ilaçlardan daha fazla rahatsız olmaktadırlar. Bu arada, yüksek Adrenokortikotropik hormon (ACTH) maruziyeti ile ilişkili olabileceğinden, Prader skoru daha yüksek, virilizasyonu fazla olan olgular fiziksel alanda ve toplam skorlarda daha düşük puanlar almıştır (13).

Öneri: Mevcut kanıtlar yaşam kalitesinin artırılması açısından erken feminize edici genitoplastiyi önermektedir (2⊕⊕⊕O).

Kanıt: Son yıllardaki araştırmalar, bekar, cinsel olarak daha az aktif olan, daha az özgüven, sosyallik ve sosyal kabul ile olumsuz bir vücut imajı sergileyen KAH hastalarında yaşam kalitesinde bir azalma olduğunu göstermiştir (20, 21).

Cinsiyetler arasındaki farka bakıldığında, kızlarda yaşam kalitesi erkeklerden daha düşük bulunmaktadır. Kuşkulu genitalya nedeniyle geçirilen operasyonlar ve sonuçları, vücut yapısı, cinsel yaşamdaki zorluklar, fertilite sorunları ve psikososyal problemlerin kızlarda daha fazla olması yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (13, 14, 17, 18). Bununla birlikte sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde cinsiyetler arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (5, 6).

Klitoroplasti geçiren kadınlar, ameliyat olmayanlara göre psikolojik alanda daha yüksek puanlar sergilemişlerdir. Feminize edici genitoplastiden sonra kadınlar daha az rahatsız edici semptomlara sahip oldukları için yaşam kalitelerinin ve zihinsel sağlıklarının iyi olduğu gösterilmiştir (13). Bununla birlikte, çok geç genital müdahale, kötü cerrahi sonuç veya sıkıntılı anılar nedeniyle kötü yaşam kalitesi ve psikiyatrik semptomlar olabilir (22, 23). Ameliyatın zamanlaması ile yaşam kalitesi arasındaki korelasyon vardır. Daha büyük yaşta klitoroplasti geçiren hastalar psikolojik alanda daha düşük yaşam kalitesi puanları gösterirken, erken cerrahinin ve genetik cinsiyete uygun bir dış genital görünümün erken yaratılmasının, ebeveynlerin ve çocukların kaygılarını azaltmaya katkıda bulunduğu ve psikososyal uyumun daha iyi olduğu gösterilmiştir (24,25). Ancak bu çalışmaların aksine,KAH'lı kadınlarda davranışsal sonuç veya psikolojik uyum ile genitoplasti yaşı arasında bir ilişki göstermeyen çalışmalar vardır. Çocuklukta genital cerrahinin sıklıkla vücut sahipliğini yitirme ve küskünlük duygularına yol açtığını bildirmiştir (26, 27). Mevcut kanıtlar erken feminize edici genitoplastiyi desteklemiştir (13).

Öneri: Tedaviye uyumun iyi olması yaşam kalitesini arttıran bir faktör olup, olgular yakın ve düzenli takip edilmelidir (1⊕⊕⊕0).

Kanıt: Çalışmalar, çocukluktaki adrenal krizin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir (3, 28).Tedaviye uyan hastalar, uyumsuz olanlara göre sosyal ve çevresel alanlarda ve toplam puanlarda daha yüksek puanlar almaktadır. Tıbbi hizmetlere kolay erişim ve düzenli takiplerin daha iyi sağlıkla ilgili yaşam kalitesine yol açtığı

bilinmektedir. Ayrıca, düzenli takip ile tedaviye iyi uyum, komplikasyonların daha az olmasına, KAH kontrolünün daha iyi olmasına ve dolayısıyla daha yüksek yaşam kalitesine yol açmaktadır (13). Bunun aksine hipertansiyon gibi kronik hastalıklar geliştiren KAH hastalarının fiziksel ve sosyal ilişkilerde ve çevresel alanlarda daha az puan aldığı bildirilmiştir (16).

Tuz kaybettiren KAH hastalarının sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları, basit virilizan tiplere göre daha düşük bulunmuştur (5, 9, 13).

Yaşam kalitesi ile hidrokortizon dozu arasında bir ilişki bulunmamıştır (6, 13). Bununla birlikte, yüksek dozlarda mineralokortikoid alan hastaların psikolojik alanda daha düşük yaşam kalitesi puanları bulunmaktadır. Serum Δ4 androstenedion düzeyi yüksek olan hastaların, psikolojik ve sosyal alanlarda daha düşük puanlar aldığı gösterilmiştir. Serum 17-hidroksiprogesteron ve testosteron düzeyleri ile fiziksel alan dışında yaşam kalitesinde anlamlı bir etkilenme tespit edilmemiştir (13, 19, 26).

Kaynaklar:

1. Studyprotocolforthe World HealthOrganization Project todevelop a Quality of Life assessmentinstrument (WHOQOL). Qual Life Res. 1993 Apr;2(2):153-9. PMID: 8518769.
2. Barcaccia B, Esposito G, Matarese M, Bertolaso M, Elvira M, et al. Definingquality of life: a wild-goosechase? Eur J Psychol2013;9:185–203.
3. Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Classicalforms of congenital adrenal hyperplasiadueto 21-hydroxylase deficiency in adults. HormRes. 2008;69(4):203-11. doi: 10.1159/000113020. Epub 2008 Jan 21. PMID: 18204267.
4. Nordenström A, Falhammar H. Management of Endocrıne Dısease: Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol. 2019 Mar;180(3):R127-R145. doi: 10.1530/EJE-18-0712. PMID: 30566904.
5. Gilban DL, AlvesJunior PA, Beserra IC. Healthrelatedquality of life of childrenandadolescentswithcongenital adrenal hyperplasia in Brazil. HealthQual Life Outcomes. 2014 Aug13;12:107. doi: 10.1186/s12955-014-0107-2. PMID: 25115634; PMCID: PMC4243953.
6. Yau M, Vogiatzi M, Lewkowitz-Shpuntoff A, Nimkarn S, Lin-Su K. Health-RelatedQuality of Life in ChildrenwithCongenital Adrenal Hyperplasia. HormResPaediatr. 2015;84(3):165-71. doi: 10.1159/000435855. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26277904.
7. Sanches SA, Wiegers TA, Otten BJ, Claahsen-van der Grinten HL. Physical, socialandsocietalfunctioning of childrenwithcongenital adrenal hyperplasia (CAH) andtheirparents, in a Dutchpopulation. Int J Pediatr Endocrinol. 2012 Feb 2;2012(1):2. doi: 10.1186/1687-9856-2012-2. PMID: 22300447; PMCID: PMC3292980.
8. Halper A, Hooke MC, Gonzalez-Bolanos MT, Vanderburg N, Tran TN, Torkelson J, Sarafoglou K. Health-relatedquality of life in childrenwithcongenital adrenal hyperplasia. HealthQual Life Outcomes. 2017 Oct 6;15(1):194. doi: 10.1186/s12955-017-0769-7. PMID: 28985742; PMCID: PMC5639595.
9. Mueller SC, Ng P, Sinaii N, Leschek EW, Green-Golan L, VanRyzin C, Ernst M, Merke DP. Psychiatriccharacterization of childrenwithgeneticcauses of hyperandrogenism. Eur J Endocrinol. 2010 Nov;163(5):801-10. doi: 10.1530/EJE-10-0693. Epub 2010 Aug 31. PMID: 20807778; PMCID: PMC5576023.

10. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliabilityandvalidity of thePediatricQuality of Life Inventory version 4.0 genericcorescales in healthyandpatientpopulations. MedCare. 2001 Aug;39(8):800-12. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006. PMID: 11468499.

11. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. ThePedsQL 4.0 as a pediatricpopulationhealthmeasure: feasibility, reliability, andvalidity. Ambul Pediatr. 2003 Nov-Dec;3(6):329-41. doi: 10.1367/1539-4409(2003)003<0329:tpaapp>2.0.co;2. PMID: 14616041.

12. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M. ThePedsQL as a pediatricpatient-reportedoutcome: reliabilityandvalidity of thePedsQLMeasurement Model in 25,000 children. ExpertRevPharmacoeconOutcomesRes. 2005 Dec;5(6):705-19. doi: 10.1586/14737167.5.6.705. PMID: 19807613.

13. Musa N, Asem N, Basyony S, Fawaz L. Assessment of health-relatedquality of life in Egyptianchildrenandadolescentswithcongenital adrenal hyperplasia. J Pediatr EndocrinolMetab. 2020 Feb 25;33(2):295-304. doi: 10.1515/jpem-2019-0345. PMID: 32004147.

14. Crawford JM, Warne G, Grover S, Southwell BR, Hutson JM. Resultsfrom a pediatricsurgicalcentrejustifyearlyintervention in disorders of sexdevelopment. J Pediatr Surg. 2009 Feb;44(2):413-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.101. PMID: 19231546.

15. Liang HY, Chang HL, Chen CY, Chang PY, Lo FS, Lee LW. Psychiatricmanifestations in youngfemaleswithcongenital adrenal hyperplasia in Taiwan. ChangGungMed J. 2008 Jan-Feb;31(1):66-73. PMID: 18419055.

16. Wang C, Tian Q. Theinvestigation of quality of life in 87 Chinesepatientswithdisorders of sexdevelopment. BiomedResInt. 2015;2015:342420. doi: 10.1155/2015/342420. Epub 2015 May 17. PMID: 26075230; PMCID: PMC4449867.

17. Engberg H, Butwicka A, Nordenström A, Hirschberg AL, Falhammar H, Lichtenstein P, Nordenskjöld A, Frisén L, Landén M. Congenital adrenal hyperplasiaand risk forpsychiatricdisorders in girlsandwomenbornbetween 1915 and 2010: A total populationstudy. Psychoneuroendocrinology. 2015 Oct;60:195-205. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.017. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26184920.

18. Zainuddin AA, Grover SR, Shamsuddin K, Mahdy ZA. Research on quality of life in femalepatientswithcongenital adrenal hyperplasiaandissues in developingnations. J

Pediatr AdolescGynecol. 2013 Dec;26(6):296-304. doi: 10.1016/j.jpag.2012.08.004. Epub 2013 Mar 16. PMID: 23507003.

19. Falhammar H, Nyström HF, Thorén M. Quality of life, socialsituation, andsexualsatisfaction, in adultmaleswithcongenital adrenal hyperplasia. Endocrine. 2014 Sep;47(1):299-307. doi: 10.1007/s12020-013-0161-2. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24408051.

20. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Connell JM, Ross RJ; United KingdomCongenital Adrenal HyperplasiaAdultStudyExecutive (CaHASE). Healthstatus of adultswithcongenital adrenal hyperplasia: a cohortstudy of 203 patients. J ClinEndocrinolMetab. 2010 Nov;95(11):5110-21. doi: 10.1210/jc.2010-0917. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20719839; PMCID: PMC3066446.

21. Daae E, Feragen KB, Nermoen I, Falhammar H. Psychologicaladjustment, quality of life, and self-perceptions of reproductivehealth in maleswithcongenital adrenal hyperplasia: a systematicreview. Endocrine. 2018 Oct;62(1):3-13. doi: 10.1007/s12020-018-1723-0. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30128958; PMCID: PMC6153586.

22. Johannsen TH, Ripa CP, Mortensen EL, Main KM. Quality of life in 70 womenwithdisorders of sexdevelopment. Eur J Endocrinol. 2006 Dec;155(6):877-85. doi: 10.1530/eje.1.02294. PMID: 17132758.

23. Johannsen TH, Ripa CP, Reinisch JM, Schwartz M, Mortensen EL, Main KM. Impairedcognitivefunction in womenwithcongenital adrenal hyperplasia. J ClinEndocrinolMetab. 2006 Apr;91(4):1376-81. doi: 10.1210/jc.2005-1959. Epub 2006 Jan 31. PMID: 16449336.

24. Savanelli A, Alicchio F, Esposito C, De Marco M, Settimi A. A modifiedapproachforfeminizinggenitoplasty. World J Urol. 2008 Oct;26(5):517-20. doi: 10.1007/s00345-008-0298-4. Epub 2008 Jul 2. PMID: 18594825.

25. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. Ann N Y AcadSci. 2004 Dec;1038:14-43. doi: 10.1196/annals.1315.009. PMID: 15838095.

26. Idris AN, Chandran V, SyedZakaria SZ, Rasat R. Behaviouraloutcome in childrenwithcongenital adrenal hyperplasia: experience of a singlecentre. Int J Endocrinol. 2014;2014:483718. doi: 10.1155/2014/483718. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24799898; PMCID: PMC3995314.

27. Cull ML. A supportgroup’sperspective. BrMed J 2005;330:341.

28. Arlt W, Krone N. Adultconsequences of congenital adrenal hyperplasia. HormRes. 2007;68 Suppl 5:158-64. doi: 10.1159/000110615. Epub 2007 Dec 10. PMID: 18174737.

1C.4. KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ' DE UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

Giriş:

Çocukluktan erişkinliğe geçiş döneminde KAH yönetimi dikkatle ele alınması gereken bir süreçtir. Normal büyüme ve ergenliğe ulaşmak, virilizasyonu en aza indirmek, doğurganlığa hazırlamak ve metabolik komplikasyonları önlemek erişkin dönemde hayat kalitesini arttırmak için oldukça önemlidir (1). Erken tanı ve tedavi, morbidite ve mortaliteyi önlemektedir. Tedavinin amacı glukokortikoid ve mineralokortikoid replasmanını yeterli düzeyde sağlarken androjen fazlalığını kontrol altına almaktır. Klinik yaklaşımda androjen fazlalığını önlemek için glukortikoid dozları suprafizyolojik veya subfizyolojik kullanılmaktadır. Hem glukortikoid hem mineralokortikoid tedavinin fazla olması boy kısalığı, osteoporoz, obezite ve kardiyovasküler riskin artmasına neden olurken düşük kompliyanslı ve yetersiz glukokortikoid tedavisi androjen fazlalığına ikincil infertilite, adrenal rest tümörlerin gelişimine neden olmaktadır (2,3).

Final boy:

Öneri: Hastaların izleminde; büyüme hızının dikkatli değerlendirilmesi ve tedavi dozunun düzenlenmesi, final boy ile ilgili öneri olarak büyüme hızı, metabolik kontrol, kemik yaşı değerlendirilmesi yapılması önerilir (1⊕⊕OO).

Kanıt: KAH hastaları çoğunlukla hedef boya ulaşamamaktadır. Tanı anındaki takvim yaşı, kemik yaşı, tedavinin yeterliliği, hormonal kontrolün derecesi final boyu belirleyen faktörlerdir. Yetersiz tedavi sonucunda androjen fazlalığı, erken epifiziyel kapanmaya neden olur. Bunun yanın sıra özellikle süt çocuğu ve pubertal dönemde yüksek doz steroid kullanımı sonucunda büyümenin baskılanması final boyu etkileyen bir başka nedendir (4, 5). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, final boya ulaşan 16 basit virilizan KAH ve 8 tuz kaybettiren KAH'lı 24 olgu değerlendirilmiştir. Olguların final boy ortalaması kızlarda 152.2±7.2 cm (-1±1.1 SD), erkeklerde ise 163.1±6.6 cm (-1.2±1) olup olguların %79.1' i hedef boyun altında iken %20.9'

u hedef boyu geçmiştir. Bu hastaların günlük ortalama hidrokortizon dozu 19.7±2.9 mg/m2 olup yüksek doz hidrokortizon tedavisinin final boy üzerine negatif etkisi vurgulanmış, tedavide mümkün olan en düşük dozun tercih edilmesi önerilmiştir (6). Büyüme dönemlerini erken çocukluk (0-5 yaş), orta çocukluk (5-10 yaş) ve ergenlik (10-15 yıl) olarak 3 grupta inceleyen 104 olgunun alındığı kohortta, hidrokortizon dozundaki her 1 mg/m^2/ gün artış öngörülen boyda 0.37 cmlik azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada hidrokortizon dozları 9,4 mg/m^2/gün ile 39,2 mg/m^2/gün arasında değişmekle bu etkinin en düşük doz olan 9,4 mg/m^2/gün ün üstünde hidrokortizon tedavisi alan olgularda gösterilmiştir (7). Final boyu ile ilgili 35 çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde mineralokortikoid tedavisi alan olguların, almayan olgulara göre final boyunun daha iyi olduğunu saptamışlardır. Ancak basit virilizan KAH tanısı alan olguların, tuz kaybettiren KAH tanısıalan olgulara göre daha geç tanı almasından kaynaklanacağı gözönünde bulunması gerektiği vurgulanmıştır. Yine bu metanalizde son yıllarda iyileştirilmiş hasta bakımı, daha iyi beslenme veya genel sağlık bakımı, tedavi dozajı ve hazırlığında değişikliklerinin hastaların boyunu iyileştirmede etkili faktörler olarak bahsedilmektedir (8).Kemik yaşı genellikle KAH'da metabolik kontrol için klinik bir belirteç olarak kullanılır ve hızlanmış kemik yaşı glukokortikoid yetersiz tedavisini gösterir (9). 2 yaşın altındaki olgularda, yetişkin boyuna yaklaşıncaya kadar yıllık kemik yaşı değerlendirilmesi önerilmektedir(10,11).

Obezite, Metabolik Sorunlar ve Kardiyovasküler Riskler

Öneri: KAH' lı hastalara standart yaşam tarzı tavsiyeleri verilmelidir. Kardiyak ve metabolik hastalıklar için rutin bir tarama önerilmemektedir. KAH' lı hastalar metabolik ve kardiyak hastalıkların gelişimi ile ilgili genel popülasyona uygulanan standart kılavuzlara göre izlenmelidir (1⊕⊕OO).

Kanıt: KAH'lı hastalarda steroid tedavisine bağlı kardiyovasküler sonuçlar belirsizdir. KAH'lı hastalar, normal popülasyon ile karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, insülin direnci, karotis intima kalınlığı artarken, açlık kan glukozu ve lipitlerde fark saptanmamıştır. Kardiyometabolik risk faktöleri gelecekteki kardiyak problemlerin artışı ile ilişkilidir. Bu duruma sebep olan faktörler yüksek doz glukokortikoid ve mineralokorikod tedavisi ve kontrolsüz androjen fazlalığıdır. KAH' lı çocuk ve ergenlerde artan bir yağlanma eğilimi mevcuttur. Obeziteye de sebep olan temel faktör glukortikoidlerin suprafizyolojik

dozda kullanılmasıdır (12). Fizyolojik dozlara yakın glukokortikoidlerin uygulanması ve gereken en düşük mineralokortikoid dozlarının kullanılması bu riskleri azaltmak için temel faktörlerdir. Bunun yanı sıra yüksek kan basıncı ile ilişkili olan sağlıklı vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksini sağlamak gerekmektedir (11) (13). Ancak tanıdan itibaren hipertansiyonun eşlik ettiği KAH' lı hastalar ve izlemde obezite gelişen hastalar bu komorbiditeler açısından standart kılavuz önerilerine göre daha erken dönemde değerlendirilebilir.

Kemik sağlığı:

Öneri: KAH' lı bireylerde çocukluk çağında kemik sağlığı ile ilgili öneri getirecek bir veri olmayıp, erişkinlerde rutin kemik mineral yoğunluğunun taranması önerilmemektedir. Ancak uzun bir süre ortalamanın üzerinde glukokortikoid dozuna maruz kalan veya travmatik olmayan bir kırığı olan erişkinlerde kemik mineral yoğunluğunun taranması önerilir (2⊕OOO).

Kanıt: Gonadal ve adrenal androjenler, hem erkekler hem de kadınlarda osteoblastların çoğalma ve farklılaşmasını uyarmaktadırlar. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), androjen reseptörüne (AR) bağlanarak ve osteoblast büyümesini ve farklılaşmasını uyararak kemik üzerinde etki gösterir. DHEAS ve diğer adrenal androjenler özellikle adrenarş sırasında olmakla yaşam boyunca kemik metabolizmasını etkiler. Klasik KAH' lı çocuklarda, DHEAS'ta fizyolojik bir artış olmamaktadır (14). Sekonder osteoporoz neden olan ilaçların arasında en önemlisi olan glukokortikoidler ,ömür boyu glukokortikoid replasmanı alan KAH'lı hastalarda azalmış kemik mineral yoğunluğuna (KMY) neden olmaktadır (15) Glukokortikoid tedavisi, kemik rezorpsiyonunu artırarak ve kemik oluşumunu azaltarak çoklu mekanizmalar yoluyla KMY' nin azalmasına neden olmakta, bağırsak kalsiyum emilimi azaltarak ve renal kalsiyum atılımı arttırarak, sekonder hiperparatiroidizme yol açmaktadır (16). Düşük DHEAS ve yüksek doz glukortikoid tedavisi KMY azalmaya sebep olan faktörlerdendir**.** Uzun süreli glukokortikoid replasman tedavisi KAH'lı hastalarda kemik mineral yoğunluğunun normal olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (17). Erişkin dönemde düşük doz glukokortikoid tedavisinin normal KMY ile seyrettiği; prednizolon tedavisinin, hidrokortizon tedavisi göre KMY daha çok düşürdüğü belirtilmektedir (18).

Erişkine geçiş döneminde bazal KMD ölçümü yapılabilir. İyi bir kemik sağlığı için ağırlık taşıma egzersizi ile birlikte yaşa uygun D vitamini ve kalsiyum alınmalıdır (19).

Kaynaklar:

1. Kim JH, Choi JH, Kang E, Kim YM, Lee BH, Yoo HW. Long-term Consequences of Congenital Adrenal Hyperplasia due to Classic 21-hydroxylase Deficiency in Adolescents and Adults. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. 2017 Mar 1;125(3):196–201.

2. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. The Lancet [Internet]. 2017;390(10108):2194–210. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31431-9

3. Han TS, Walker BR, Arlt W, Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. Nature Reviews Endocrinology [Internet]. 2014;10(2):115–24. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.239

4. Mnif MF, Kamoun M, Mnif F, Charfi N, Kallel N, Naceur B Ben, et al. Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. American Journal of the Medical Sciences. 2012;344(5):363–73.

5. Eugster EA, DiMeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: A meta-analysis. Journal of Pediatrics. 2001;138(1):26–32.

6. Aycan Z, Akbuğa S, Çetinkaya E, Öcal G, Berberoğlu M, Evliyaoğlu O, et al. Final height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. Turkish Journal of Pediatrics. 2009;51(6):539–44.

7. Sarafoglou K, Addo OY, Turcotte L, Otten N, Wickremasinghe A, Pittock S, et al. Impact of hydrocortisone on adult height in congenital adrenal hyperplasia - The Minnesota cohort. Journal of Pediatrics [Internet]. 2014;164(5):1141-1146.e1. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.011

8. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95(9):4161–72.

9. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar

H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocrine reviews. 2022 Jan;43(1):91–159.

10. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Vol. 103. 2018. 4043–4088 p.

11. Prentice P. Guideline review: Congenital adrenal hyperplasia clinical practice guideline 2018. Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition. BMJ Publishing Group; 2020.

12. Improda N, Barbieri F, Ciccarelli GP, Capalbo D, Salerno M. Cardiovascular health in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxilase deficiency. Frontiers in Endocrinology. 2019;10(APR):1–11.

13. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, et al. Cardiovascular and metabolic outcomes in congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2018;103(11):4097–103.

14. Diala El-Maouche , Suzanne Collier, Mala Prasad, James C Reynolds DPM. Cortical Bone Mineral Density in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82 330–337(3):330–337.

15. Falhammar H, Frisén L, Hirschberg AL, Nordenskjöld A, Almqvist C, Nordenström A. Increased Prevalence of Fractures in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Swedish Population-based National Cohort Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;XX(Xx):1–12.

16. Falhammar H, Nyström HF, Wedell A, Brismar K, Thorén M. Bone mineral density, bone markers, and fractures in adult males with congenital adrenal hyperplasia. European Journal of Endocrinology. 2013;168(3):331–41.

17. Gussinyé M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibáñez L, et al. Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 1997;100(4):671–4.

18. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97(1):85–92.

19. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society* clinical practice guideline. Vol. 103, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2018. 4043–4088 p.

BÖLÜM 2: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ DIŞI ADRENAL YETMEZLİKLER

2.1 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ DIŞI PRİMER ADRENAL YETMEZLİK NEDENLERİ VE TANI YAKLAŞIMI

Primer adrenal yetmezlik (PAY) nadir görülen ancak hayatı tehdit eden; bu nedenle acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid ve/veya adrenal androjenlerin uygunsuz salınımı ile seyretmektedir (1).

Çocukluk çağı PAY etiyolojisinde erişkinlerden farklı olarak genetik bozukluklara bağlı konjenital nedenler ön plana çıkmaktadır (2,3). Bu hastalıkların çoğunluğu yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde ortaya çıksa da, hafif ya da non-klasik formlarda tanı daha büyük yaşlarda ya da erişkin dönemde konulabilir[4]. PAY'in en sık sebebi konjenital adrenal hiperplazilerdir (KAH)(5,6). KAH dışı PAY nedenleri; temel olarak; adrenal bez gelişimindeki bozukluklar, ACTH etkisindeki direnç ve benzeri durumlar, otoimmün nedenler ve metabolik nedenler olarak dört grupta incelenebilir. Çocukluk döneminde PAY nadiren adrenal kanama, infiltrasyon (ör: nöroblastom) gibi fiziksel durumlar ve bazı viral (EBV, CMV, HIV gibi) ve bakteriyel enfeksiyonlara (tüberküloz gibi) bağlı olarak gelişebilir (5,7,8). Bunun yanısıra ketokanazol, aminoglutetimit, etomidat gibi kortizol sentezini bozan ilaçlar ve fenitoin, fenobarbital, rifampisin gibi glukokortikoid metabolizmasını hızlandıran ilaçlar PAY etiyolojisinde yer almaktadır (9). Kalıtsal KAH-dışı PAY nedenleri Tablo 1 de özetlenmiştir (Tablo 1).

Öneri: Glukokortikoid veya mineralokortikoid eksikliği ile uyumlu klinik bulguları olan hastalar adrenal yetmezlik düşünülerek tetkik edilmelidir. biyokimyasal testler için kan örnekleri ayrılmalı, test sonuçlarının beklenmesi tedaviyi geciktirmemelidir (1⊕⊕⊕0).

Kanıt: PAY ve adrenal kriz ile ilişkili klinik durumlar daha önce yapılan çalışmalar ve klinik deneyimler sonrasında oldukça yeterli şekilde tanımlanmıştır

Kortizol eksikliği klinik bulguları; yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, eklem ağrısı, ortostatik hipotansiyon, hiponatremi, hipoglisemi, hiperkalsemi, direkt hiperbilirubinemi, lenfositoz, eozinofilidir (6).

Mineralokortikoid eksikliği klinik bulguları; büyüme gelişme geriliği, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş dönmesi, hipotansiyon, dehidratasyon, hipovolemik şoktur (8). Bir çocuğun

mineralokortikoid yetmezliğine en yatkın olduğu zaman yenidoğan dönemidir (10). Normalde yenidoğanda aldosteron salınımı çocukluk çağından daha fazladır (11). Bunun nedeni yenidoğan döneminde böbreklerde rölatif mineralokortikoid direnci, öngörülemeyen sıvı alımları ve anne sütündeki düşük sodyum içeriği olabilir (12). Aldosteron eksikliğinde görülen hiponatremi ve hiperkalemi biyokimyasal olarak 4-7. günlerde tespit edilebilir (4). Mineralokortikoid eksikliği daima adrenokortikal bozuklukla ilişkilidir (6).

Primer adrenal yetmezlik olguları hipotansiyon, taşikardi, şok gibi akut kardiyovasküler dekompansasyon bulgularına neden olan adrenal kriz ile başvurabilir (1). Öte yandan, kronik PAY, halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, anoreksi, kilo kaybı gibi non-spesifik semptomlarla seyredebilir. Adrenarşın olmaması ya da gecikmesi adrenal cins steroidlerinin eksikliğini düşündürür (13).

Hiperpigmentasyon (ciltte, areolada, genital bölgede, aksilla, tırnak yatağı, eklem yerlerinde ve skarlarda) sekonder adrenal yetmezlikte (AY) görülmezken, PAY olan hastaların %90'ında görülür. Ancak hastalığın ilk döneminde ve süt çocukluğu döneminde 6. haftaya kadar saptanmayabilir (9).

Tanıda adrenal yetmezliğin başladığı yaş önemli bir ipucudur (4). Aile öyküsünde benzer vakaların olması yol göstericidir. Ani ölüm, gastroenterite veya enfeksiyona ikincil ölüm öyküsü varlığı, olası atlanan vakaların olduğunu düşündürür. Eşlik eden bulguların varlığı (intrauterin büyüme geriliği, steroid dirençli nefrotik sendrom, hipogonodotropik hipogonadizm, enteropati gibi) öyküde ve fizik muayenede detaylı inceleme spesifik tanıya yönlendirmede önem taşımaktadır (6,9) (Tablo-1).

Primer adrenal yetmezlikte spesifik tanının konulması, mineralokortikoid eksikliğinin eşlik etmesi olası diğer adrenal dışı patolojilerin tespiti ve takibi açısından önemlidir(4,6). Genetik tanıya ulaşmada spesifik bir nedenden şüphe edilmesi halinde Sanger dizileme veya hedefe yönelik yeni nesil dizileme tekniği kullanılabilir. Şüphe edilen mutasyonun saptanamadığı durumlarda ise yeni nesil dizileme ile panel, tüm ekzom analizi veya tüm genom analizi ileri tetkik olarak uygulanır(14). Spesifik genetik tanıya ulaşılması, ailelere genetik danışma verilmesi için ayrıca önem taşımaktadır (5,15,16).

Prmer adrenal yetmezlij tanısına yardımcı olarak kullanılabilecek adrenal görüntüleme yöntemleri ultrason, radyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografidir.

Çocukluk çağında tanı için kısıtlı kullanım endikasyonları vardır. KAH ve konjenital lipoid adrenal hiperplazide adrenal görüntülemede adrenal bezler genellikle büyüktür ancak normal olarak saptanabilir. P450scc eksikliğinde ise adrenal bezler küçük olarak saptanabilir. PAY tanısında kanama, tüberküloz, tümör infiltrasyonu gibi etiyolojik nedenlerin araştırılmasında faydalıdırlar. Wolman Hastalığı, tüberküloz ve SGPL1 eksikliğinde adrenal bezlerde kalsifikasyonlar görülür (17,18).

Çocukluk çağında kronik AY kliniği sinsi olabildiğinden tanıda gecikme yaşanabilir. Tanıda gecikme olması özellikle adrenal kriz ile başvurularda yüksek mortaliteye neden olduğu için AY tanısında test yapılması için endikasyonların düşük tutulması gerekmektedir (1,19).

Öneri: Sabah 06.00-10.00 saatleri arasında alınan kortizol düzeyi 5 µg/dl'in altında olması, bunun yanısıra ACTH değerinin çalışılan kitin normal değerinin 2 katının üstünde olması PAY tanısı konulabilir (1⊕⊕⊕0).

Kanıt: PAY tanısını doğrulayabilecek en kolay değerlendirme şekli yüksek ACTH seviyelerine karşın düşük bazal kortizol seviyeleridir. ACTH'nın 300 pg/mL üzerine çıkması maksimal kortizol yanıtının oluşması için yeterli olarak kabul edilmektedir (1,20). Ancak çalışılan kit ve referans aralıkları gözönünde bulundurulmalıdır. Yükselen ACTH'ya rağmen kortizol sentezinin yeterli düzeylere ulaşamaması, adrenal korteksin ACTH uyarısına yeterli cevabı sağlayamadığını göstermektedir ve PAY için oldukça iyi bir öngörü sağlamaktadır. Erken dönemde PAY olgularında yükselen ACTH'ya yeterli kortizol cevabı sağlanabilir ve ACTH'nın yüksek saptanması ilk bulgu olabilir (1). Süt çocukluğu döneminde sirkadiyan ritm, uyku paternleri, intrauterin büyüme geriliği, annenin stres düzeyi, kortikosteroid bağlayıcı globülin seviyelerindeki varyasyonlardan dolayı bazal serum kortizol düzeyi güvenilir olmayabilir (4,21). Kortizol düzeyinin yeterli olduğunu gösteren eşik kortizol değerleri kullanılan laboratuvar cihazına ve yönteme göre değişiklik gösterebilir (22). Sabah serum kortizol düzeylerinin düşük olması ve stres anındaki serum kortizol düzeyinin normal veya düşük saptanması sonucunda dinamik testler ile AY tanısı doğrulanmalıdır. Sirkadiyan ritm 3 yaşına kadar gelişmeyebilir. PAY tanısının dışlanması için yeterli serum kortizol düzeyi ile ilgili kesinleşmiş ortak bir görüş yoktur. Ancak stres durumu olmayan çocuklarda 17,3-20 µg/dl'nin üstündeki kortizol düzeyinin yeterli olduğu düşünülmektedir (23,24). Serum kortizolünün son dönemlerde likit kromatografi/tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS)

içeren yöntemlerle değerlendirilebilmesi immün analiz yöntemlerdeki ilaçlar, diyet ve diğer steroid hormon etkileşimlerinin önüne geçmesi açısından pratik kullanımda kıymetli hale gelmiştir. LC-MS/MS'nin immün analiz yöntemlerine göre bir diğer önemli avantajı, tek bir analizde birden fazla steroidi (bazı yöntemlerde 15 veya daha fazlasına kadar) değerlendirebilme yeteneğidir. Böylece farklı formların ve AY'nin altında yatan nedenlerin tanımlanmasını önemli ölçüde genişletme imkânı sağlamaktadır (25). Ancak bu yöntemde spesifik yaş grupları için normal verilerin de mevcut olması gerekebilir.

Kortizol sentez kapasitesini değerlendirmek için farklı bir yöntem ise tükrük kortizolüdür. Tükrük kortizolü, serum kortizol seviyelerinden 10-50 kat daha az miktarda bulunduğu için hassas ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Kan örneklemesi gerektirmemesi nedeniyle daha az invazivdir. LC-MS/MS yöntemi ile değerlendirilen tükrük kortizolü serum kortizolünün aksine kortikosteroid bağlayıcı globülin seviyelerindeki değişimlerden etkilenmez (26). LC-MS/MS yöntemi ile ölçülen tükrük kortizol seviyelerinin ACTH uyarı testinde, sınır serum kortizol değeri için 18 µg/dL ve tükrük kortizolü için 500 ng/dL olarak belirlendiğinde, %100 sensitivite ve spesifite ile serum kortizol düzeyleri ile korele olduğu gösterilmiştir (27). PAY değerlendirmesi için tercih edilebilecek bir yöntem olmasına rağmen kesin sınır değerler henüz belirlenebilmiş değildir. Bu öneri Synacthen® (cosyntropin veya tetracosaktid) testi yapılmasının beklenemediği akut durumlarda uygulanmalıdır (1).

Öneri: PAY tanısı için "altın standart" yöntem yüksek doz synacthen testidir. 2 yaş üzerindeki hastalarda 250 mcg, 2 yaş altındaki hastalara 125 µg, süt çocuklarındaise 15 µg/kg dozunda uygulanmalıdır. Test günün herhangi bir saatinde yapılabilir (2⊕⊕OO).

Kanıt: Tetrakosaktid veya cosyntropin (Synacthen®), 39 aminoasit içeren ACTH'nın N-terminalindeki 24 aminoasiti ile aynı aminoasit dizilimine sahip sentetik bir peptidtir (28). Yüksek doz Synacthen® testinde, ilacın intravenöz yolla verilmesini takiben 30. ve 60. dakikada alınan kortizol düzeyleri değerlendirilerek AY tanısı konulur. Zirve kortizol düzeyinin 18-20 µg/dL üzerine çıkması beklenir (1,29). Aynı zamanda 0. dakikada bakılan kortizol düzeyinin, testin 30. veya 60. dakikasında 2-3 katına çıkması veya 7 µg/dL artış göstermesi yeterli yanıt olarak kabul edilmektedir (1,6,30). PAY tanısında 1 µg Synacthen® testi yalnızca 250 µg Synacthen® testine ulaşmada zorluk olması halinde önerilir (1).

Öneri: PAY şüphesi olan hastalarda eşlik edebilecek mineralokortikoid eksikliği açısından eş zamanlı plazma renin veya plazma renin aktivitesi (PRA) de çalışılmalıdır (1⊕⊕⊕0).

Kanıt: Elektrolit düzeyleri bozulmadan önce plazma renin konsantrasyonu veya PRAdüzeyinin artması ve eşlik eden aldosteron düşüklüğü mineralokortikoid eksikliği açısından önemlidir (31). PAY tanısında bazen tek işaret olabilir. Bununla birlikte, bu tetkiklerden elde edilen verilerin yorumlanması sırasında, örnek saklama ve işleme koşullarının, diyette tuz alımı, fiziksel aktivite, seks steroidleri ve örnek toplama sırasında hastanın pozisyonu (supin veya pron pozisyon) dahil olmak üzere oldukça fazla değişkenin göz önünde bulundurulması gerekir[6]. PRA ölçümü, reninin katalizlediği anjiotensinojen'den dönüşen anjiotensin I düzeyine dayanmaktadır. Bu nedenle PRA, hem renin hem de anjiotensinojen düzeylerini değiştiren durumlardan etkilenmektedir. Plazma anjiotensinojen düzeyleri gebelikte, glukokortikoid ve östrojen maruziyetinde artış gösterirken, karaciğer hastalıklarında azalmaktadır (32). Renin inaktif bir zimojen olan prorenin olarak sentezlenir. Ölçümü esnasında proreninden renine dönüşümün engellenmesi için, özellikle numunenin hızla çalışılamayacağı laboratuvarlarda santrifüj edilip dondurularak saklanması önerilmektedir (33). Ayrıca; numunenin yüksek sıcaklıkta beklemesi halinde renin, anjiotensinojenden anjiotensin I oluşturmaya devam edecektir ve PRA ölçümünde anjiotensin I düzeylerinin normalden yüksek çıkmasına neden olacaktır (32). Örnek alındığı esnada hastanın supin veya ayakta olması, günlük tüketilen sodyum miktarının değişmesi renin düzeylerinde dalgalanmalara neden olur (34). PRA düzeylerinin bu nedenlerden dolayı değişkenlik göstermesi nedeniyle net bir değerlendirme için hastanın günlük 100-200 mEq sodyum alırken, günde 2 kez ölçüm yapılması önerilmektedir (34). Gece boyu supin pozisyonda geçirildikten sonra sabah ilk ölçüm ve ayakta 4 saat geçirildikten sonra ikinci ölçüm yapılması en objektif değerlendirme şeklidir (8).

Tablo 1. Primer Adrenal Yetmezliğin Kalıtsal Nedenleri (Konjenital Adrenal HiperplaziAH-dışı)

Hastalık	**Gen**	**Eşlik eden klinik özellikler**
Adrenal bez gelişim bozuklukları		
X'e bağlı konjenital adrenal hipoplazi (DAX-1)	*NR0B1*	Hipogonadotropik hipogonadizm, gonadotropin bağımsız puberte prekoks
Steroidogenik faktor 1 defektine bağlı adrenal hipoplazi (SF-1)	*NR5A1*	46, XY CGB ve 46, XX CGB, primer ovaryen yetmezlik, spematogenez bozuklukları
IMAGe Sendromu	*CDKNC1*	IUBG, metafizyel displazi, genital anomaliler
IMAGEI Sendromu	*POLE1*	IUBG, iskelet deformiteleri, immün yetmezlik, gelişimsel kalça displazisi, atipik yüz görünümü
Pallister-Hall Sendromu	*GLI3*	Hipotalamik hamartom, hipopituitarizm, polidaktili, imperfore anüs, bifid epiglottis
MIRAGE Sendromu	*SAM9D*	Myelodisplazi, büyüme geriliği, enfeksiyonlar, enteropati, genital anomaliler
SeRKAL Sendromu	*WNT4*	46, XY CGB, renal disgenezi,pulmoner hipoplazi
Pena-Shokeir Sendromu	*DOK7* *RAPSN*	Fetal akinezi, IUBG, artrogripozis, yüz anomalileri, pulmoner hipoplazi, intestinal malrotasyonlar, kistik higroma, yarık damak, kriptorşidizm
Meckel-Gruber Sendromu	*MKS1*	Kistik renal hastalık, SSS malformasyonları, polidaktili, hepatik anormallikler

Galloway-Mowat Sendromu	*WDR73*	Erken başlangıçlı ağır ensefalopati, epilepsi, mikrosefali, optik atrofi, hiatal herni, nefrotik sendrom
Hydrolethalus Sendromu	*HYLS1*	Hidrosefali, SSS'de orta hat yapılarının yokluğu, mikrognati, polidaktili, pulmoner defektler
ACTH etkisindeki direnç ve benzeri durumlar		
Ailesel glukokortikoid eksikliğiTip 1	*MC2R*	Çoğunlukla normal MC aktivitesi, uzun boy, subklinik hipotiroidi, karakteristik yüz görünümü (hipertelorizm, medial epikantus, frontal bossing)
Ailesel glukokortikoid eksikliği Tip 2	*MRAP*	Normal MC aktivitesi
AAA-Triple A Sendromu	*AAAS*	Alakrimi, akalazya, mental retardasyon, sağırlık, hiperkeratozis, otonom sinir sistemi bozuklukları
DNA onarım defektleri	*MCM4*	Doğal öldürücü hücre eksikliği, boy kısalığı, mikrosefali, rekürren viral enfeksiyonlar, kromozom kırıkları
Bioinaktif ACTH	*POMC*	Yüksek ACTH seviyelerine eşlik eden POMC eksikliği semptomları
Mitokondriyal ROS detoksifikasyon defektleri		
Nikotinamid nükleotid transhidrojenaz eksikliği	*NNT*	İzole GC eksikliği, subklinik hipotiroidizm, insülin bağımlı Tip1 DM, erken puberte
Tioredoksin redüktaz eksikliği	*TXNRD2*	İzole GC eksikliği, kardiak defektler

Glutatyon peroksidaz eksikliği	*GPX1*	İzole GC eksikliği
Peroksiredoksin eksikliği	*PRDX3*	İzole GC eksikliği
Otoimmün Nedenler		
İzole otoimmün adrenalit	*CLTA-4* *HLA-DR3* *HLA-DR4*	
APS (Otoimmün poliglandüler sendrom) Tip 1 (APECED)	*AIRE*	Kronik mukokutanöz kandidiazis, hipoparatiroidi, ve diğer otoimmün hastalıklar (otoimmün tiroid hastalıkları, Tip 1 DM, pernisyöz anemi, alopesi, vitiligo, hipergonadotropik hipogonadizm, hipofizit)
APS Tip 2	*CLTA-4* *HLA-DR3* *HLA-DR4*	Otoimmün tiroid hastalığı, Tip 1 DM, prematür overyan yetmezlik, vitiligo ve pernisyöz anemi
APS Tip 4	*CLTA-4* *HLA-DR3* *HLA-DR4*	Bir veya daha fazla otoimmün hastalık (Atrofik gastrit, pernisyöz anemi, çölyak hastalığı, myastenia gravis, hipofizit, alopesi, vitiligo, hipogonadizm)
Metabolik Nedenler		

Kolesterol sentez/metabolizma bozuklukları		
Abetalipoproteinemi	*MTP*	Ataksi, retinopati, periferik yaymada akantositler, yağ emilim bozukluğu
Familial hiperkolesterolemi	*LDLR*	Ksantomlar, koroner arter hastalığı, korneal arkus
Wolman Hastalığı	*LIPA*	Adrenal bezlerde, subkapsüler punktat kalsifikasyonlar, gelişme geriliği, malabsorpisoyona sekonder malnutrisyon, hematopoietik sistemde ve barsaklar, akciğerler, beyinde ksantamatöz değişiklikler
Peroksizomal Hastalıklar		
X'e bağlı Adrenolökodistrofi	*ABCD1*	İlerleyici nörodejenerasyon, bilişsel ve davranışsal değişiklikler, ilerleyici işitme ve görme kaybı, demans, spastisite, nöbetler
Zellweger spektrum bozuklukları	*PEX*	Hipotoni, nöbetler, ensefalopati, hepatik yetmezlik
Endoplazmik retikulum defektleri		
Sfingozin-1-fosfat liyaz 1 eksikliği	*SGPL1*	Steroid dirençli nefrotik sendrom, ihtiyozis, nörolojik bozukluklar, hipotiroidi, inmemiş testis
Mitokondrial hastalıklar		

Kearns Sayre Sendromu	MtDNA delesyonlar, *MTTL1*	İlerleyici eksternal oftalmopleji, ptozis, kardiak ileti defektleri,
GFER ilişkili mitokondrial ensefalopati	*GFER*	Ensefalomyelopati, konjenital katarakt, hipotoni, işitme kaybı, laktik asidozis, solunum yetmezliği
Mitokondrial DNA polimeraz eksikliği	*POLG*	İnfantil epilepsi, metabolik inmeler, kronik ataksi, nöropati, oftalmopleji, tip1 DM, hipotiroidizm
MELAS Sendromu	Çeşitli mitokondrial genler	Mitokondrial myopati, ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri ataklar
Pearson Sendromu	Çeşitli mitokondrial genler	Düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, sideroblastik anemi, ekzokrin pankreas disfonksiyonu
Mitokondrial Kompleks I eksikliği	*NDUFAF5*	IUBG, korpus kallosum agenezisi, anormal saçlar, konjenital sol diyafram hernisi, laktik asidoz
Aldosteron sentez ve etki bozukluğu		
Aldosteron sentaz eksikliği	*CYP11B2*	İzole mineralokortikoid eksikliği
Mineralokortikoid direnci	*NR3C2*	İzole mineralokortikoid eksikliği

ROS: Reaktif oksijen ürünleri, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, POMC: Proopiomelanokortin, DM: Diyabet mellitus, IUBG: İntrauterin büyüme geriliği

Kaynaklar:

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. Feb 2016;101(2):364-89.

2. Ventura M, Serra-Caetano J, Cardoso R, et al. The spectrum of pediatric adrenal insufficiency: insights from 34 years of experience. J Pediatr Endocrinol Metab. Jul 26 2019;32(7):721-726. doi:10.1515/jpem-2019-0030

3. Çamtosun E, Dündar İ, Akıncı A, Kayaş L, Çiftci N. Pediatric Primary Adrenal Insufficiency: A 21-year Single Center Experience. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 02 26 2021;13(1):88-99.

4. Hughes CR, Man E, Achermann JC. The Adrenal Cortex and Its Disorders. In: Brook's Clinical Pediatric Endocrinology, p. 335-407, 7th ed. , Oxford: Wiley; 2020

5. Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. Horm Res Paediatr. 2014;82(3):145-57.

6. Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 08 2018;32(4):397-424.

7. Akin L, Kurtoglu S, Kendirci M, Akin MA, Kardas F. Primary adrenal failure due to viral infection in an infant. Eur J Pediatr. Jul 2010;169(7):887-9.

8. Miller WL, Flück C, Breault DT, Feldman BJ. The Adrenal Cortex and Its Disorders. In: Sperling Pediatric Endocrinology, p: 425-490, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.

9. Bowden SA, Henry R. Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and New Therapies. Int J Pediatr. 2018;2018:1739831. doi:10.1155/2018/1739831

10. Bizzarri C, Pedicelli S, Cappa M, Cianfarani S. Water Balance and 'Salt Wasting' in the First Year of Life: The Role of Aldosterone-Signaling Defects. Horm Res Paediatr. 2016;86(3):143-153.

11. White PC. Abnormalities of aldosterone synthesis and action in children. Curr Opin Pediatr. Aug 1997;9(4):424-30.

12. Martinerie L, Pussard E, Foix-L'Hélias L, et al. Physiological partial aldosterone resistance in human newborns. Pediatr Res. Sep 2009;66(3):323-8.

13. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. Jun 21 2014;383(9935):2152-67.

14. Lalonde E, Rentas S, Lin F, Dulik MC, Skraban CM, Spinner NB. Genomic Diagnosis for Pediatric Disorders: Revolution and Evolution. Front Pediatr. 2020;8:373.

15. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. An overview of inborn errors of metabolism manifesting with primary adrenal insufficiency. Rev Endocr Metab Disord. 03 2018;19(1):53-67.

16. Buonocore F, McGlacken-Byrne SM, Del Valle I, Achermann JC. Current Insights Into Adrenal Insufficiency in the Newborn and Young Infant. Front Pediatr. 2020;8:619041.

17. Sargar KM, Khanna G, Hulett Bowling R. Imaging of Nonmalignant Adrenal Lesions in Children. Radiographics. Oct 2017;37(6):1648-1664.

18. Michelle M A, Jensen CT, Habra MA, et al. Adrenal cortical hyperplasia: diagnostic workup, subtypes, imaging features and mimics. Br J Radiol. Nov 2017;90(1079):20170330.

19. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. Am J Med Sci. Jun 2010;339(6):525-31.

20. Oelkers W, Boelke T, Bähr V. Dose-response relationships between plasma adrenocorticotropin (ACTH), cortisol, aldosterone, and 18-hydroxycorticosterone after injection of ACTH-(1-39) or human corticotropin-releasing hormone in man. J Clin Endocrinol Metab. Jan 1988;66(1):181-6.

21. Park J, Didi M, Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. Arch Dis Child. 09 2016;101(9):860-5.

22. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq D, et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. Clin Endocrinol (Oxf). May 2013;78(5):673-80.

23. Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, Choi CH, Clayton RN, Courtney CH, Gonc EN, Maghnie M, Rose SR, Soule SG, Tordjman K;

Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4245-53.

24. Maguire AM, Biesheuvel CJ, Ambler GR, Moore B, McLean M, Cowell CT. Evaluation of adrenal function using the human corticotrophin-releasing hormone test, low dose Synacthen test and 9am cortisol level in children and adolescents with central adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf). May 2008;68(5):683-91.

25. Keevil BG. Novel liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods for measuring steroids. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Oct 2013;27(5):663-74.

26. Langelaan MLP, Kisters JMH, Oosterwerff MM, Boer AK. Salivary cortisol in the diagnosis of adrenal insufficiency: cost efficient and patient friendly. Endocr Connect. Apr 2018;7(4):560-566.

27. Chao CS, Shi RZ, Kumar RB, Aye T. Salivary cortisol levels by tandem mass spectrometry during high dose ACTH stimulation test for adrenal insufficiency in children. Endocrine. 01 2020;67(1):190-197.

28. Greig WR, Browning MC, Boyle JA, Maxwell JD. Effect of the synthetic polypeptide beta-1-24 (Synacthen) on adrenocortical function. J Endocrinol. Mar 1966;34(3):411-2.

29. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. Ann Endocrinol (Paris). Feb 2018;79(1):1-22.

30. Gonzálbez J, Villabona C, Ramón J, et al. Establishment of reference values for standard dose short synacthen test (250 microgram), low dose short synacthen test (1 microgram) and

insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal subjects. Clin Endocrinol (Oxf). Aug 2000;53(2):199-204.

31. Griffiths KD, Anderson JM, Rudd BT, Virdi NK, Holder G, Rayner PH. Plasma renin activity in the management of congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child. Apr 1984;59(4):360-5.

32. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, et al. Activity assays and immunoassays for plasma Renin and prorenin: information provided and precautions necessary for accurate measurement. Clin Chem. May 2009;55(5):867-77. doi:10.1373/clinchem.2008.118000

33. Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. Hypertension. Nov 2005;46(5):1069-76.

34. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. Clin Chem. Aug 2010;56(8):1245-51.

2.2 SANTRAL ADRENAL YETMEZLİK NEDENLERİ VE TANI YAKLAŞIMI

Santral adrenal yetmezlik nedenleri

Santral AY, hipofiz hastalığı sonucu ACTH bozulmuş üretimi (sekonder AY) ya da hipotalamik fonksiyon bozukluğu veya fizyolojik replasman dozlarını aşan uzun süreli ekzojen glukokortikoid uygulaması sonucu kortikotropin serbestleştirici hormonun (CRH) yetersiz üretimi (tersiyer AY) nedeniyle ortaya çıkar. Çok sayıda doğumsal ve edinsel nedeni olan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur (1,2). Tanıda hafif hiponatremi görülebilse de, mineralokortikoid sentezi başlıca renin-anjiotensin sistemi tarafından kontrol edildiğinden genel olarak elektrolit düzeyleri normaldir. ACTH eksikliği izole veya daha sık olarak diğer hipofiz hormon eksiklikleri veya orta hat defektleri ile birlikte olabilir.

Öneri: Yenidoğan döneminde ciddi hipoglisemi ve/veya kolestatik sarılık nedeniyle tetkik edilen ve yenidoğan tam izole ACTH eksikliği saptanan olgularda öncelikle TBX19 patojenik varyantları araştırılmalıdır (1⊕⊕⊕0)

Kanıt: ACTH eksikliğine yol açan farklı genetik nedenler bulunmaktadır.

TBX19 (TPIT) eksikliği: İzole ACTH eksikliği nadirdir ve en sık olarak bir transkripsiyon faktörü olan TBX19 genindeki resesif mutasyonlardan (homozigot veya birleşik heterozigot) kaynaklanır. Bu hastalar, yenidoğan döneminde ciddi hipoglisemi ve/veya kolestatik sarılık ile başvurabilir. 27 hastalık bir izole ACTH eksikliği serisinde, hastaların yaklaşık üçte ikisinde 10 farklı TBX19 mutasyonu tanımlamıştır (3). Başka bir seride ise neonatal başlangıçlı ağır izole ACTH eksikliği olan hastaların %65'inde TBX19 mutasyonu saptanmıştır (4). TBX19 mutasyonları, konjenital neonatal izole ACTH eksikliğinin başlıca moleküler nedenidir. Ancak kısmi veya geç başlangıçlı izole ACTH eksikliğinde saptanmaz.(4).

Proopiomelanokortin (POMC) eksikliği: POMC geninin resesif kalıtımlı delesyon veya mutasyonları ACTH eksikliği yanında, kızıl saç, soluk cilt ve hiperfajiye bağlı şiddetli erken

başlangıçlı obezite ile karakterize bir sendromla ilişkilidir. POMC eksikliği son derece nadirdir ve şimdiye kadar 50'den az hasta bildirilmiştir (5). Sadece iki hastada santral hipotiroidi ile ilişkilendirilmiştir (6,7). Yakın zamanda yayınlanan çalışmalar, POMC eksikliğinde iştahı baskılama ve kilo kaybı sağlama amacıyla, melanokortin 4 reseptör (MC4R) agonisti setmelanotid kullanımını desteklemektedir (8).

Prohormon konvertaz 1 (PC1) eksikliği: ACTH eksikliğinin daha da nadir bir nedeni olan PC1 eksikliğinde; glukoz metabolizma bozuklukları (sıklıkla postprandial hipoglisemi), erken başlangıçlı obezite, hipogonadotropik hipogonadizm ve neonatal başlangıçlı persistan ishal görülmektedir (9).

NFKB2 eksikliği: İzole ACTH eksikliği, NFKB2 genindeki heterozigot mutasyonlara bağlı olarak yaygın değişken immün yetmezlik (DAVID sendromu) ile ilişkili olabilir. NFKB2 mutasyonu saptanan vakaların yalnızca üçte ikisinde ACTH eksikliği görülür. Literatürde yalnızca bir vakada büyüme hormonu (BH) eksikliği ve TSH eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (10).

Öneri: İzole veya çoğul diğer hipofiz hormon eksikliği olan hastalarda, ACTH eksikliği herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Bu nedenle uzun dönem dikkatli takip gerekir. (1⊕⊕⊕0)

Kanıt: Hipotalamus-hipofiz ekseninin gelişimi, çok sayıda transkripsiyon faktörünün ve sinyal moleküllerinin ekspresyonuna bağlıdır. Bu faktörlerin herhangi birindeki genetik mutasyonlar, izole veya çoğul hipofizer hormon eksikliğine yol açabilir. ACTH eksikliği, çoğul hipofizer hormon eksikliğinin (ÇHHE) bir parçası olarak ortaya çıkabilmektedir. Pek çok genetik nedeni olsa da hala çoğu hastada etiyoloji aydınlatılamamıştır. Fenotip oldukça değişken olabilir ve septo-optik displazi (SOD) ve holoprosensefali gibi geniş bir spektrumda kraniyofasiyal anomaliler ve orta hat defektlerini içerebilir. Rathke kleft kisti santral AYnin doğumsal nedenleri arasında yer alır. Pallister-Hall sendromu, Webb-Dattani sendromu, Prader-Willi sendromu, CHARGE sendromu, Williams-Beuren sendromu gibi daha kompleks sendromlar da santral AY'nin nedenleri arasında yer almaktadır. ACTH eksikliği, özellikle yapısal hipotalamus-hipofiz anomalileri veya TSH eksikliği varlığında, çocukluk döneminde başlayan BH eksikliği olan çocuklarda veya yetişkinlerde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (11,12). İzole BH eksikliği ile

ilişkili otozomal dominant GH1 gen mutasyonu olan hastalarda bile, ACTH eksikliğini de içeren ilave hormon eksiklikleri görülebilmektedir (13,14). Bu nedenle diğer hipofiz hormon eksikliği olan hastalarda ACTH üretimi açısından uzun dönem dikkatli takip gerekir. Genetik tanının olması izlemde fayda sağlamaktadır. Santral AY'den sorumlu tüm genler, kalıtım şekilleri ve eşlik eden fenotipik ve yapısal bulgular Tablo-1'de verilmiştir (15).

Edinsel nedenler: Edinsel ACTH eksikliği, sella turcica içinde ve çevresinde ortaya çıkan tümörler (kraniyofarenjiyom gibi), travma, cerrahi veya yüksek doz kraniyal radyoterapiye bağlı ÇHHE'nin bir parçası olarak ortaya çıkabilir. İnflamasyon, enfeksiyon veya infiltratif hastalıklar (Langerhans hücreli histiyositoz, hemokromatoz gibi) da edinsel nedenler arasında yer alır.

Klinik bulgular

Santral AY'nin belirti ve bulguları glukokortikoid eksikliğine bağlıdır. Yenidoğanlarda şiddetli hipoglisemi, nöbetler, kolestatik sarılık ve gelişme geriliği ile kendini gösterir (3,4). Kolestazın çözülmesi, tedavi başladıktan sonra 6-10 haftayı bulabilir (16). Aldosteron üretimi korunduğu için serum elektrolitleri genellikle normaldir ve adrenal kriz nadiren görülür. Bununla birlikte, kortizol serbest su atılımını düzenlemeye katkıda bulunduğundan, santral AY olan hastalar, normal serum potasyum seviyeleri ile dilüsyonel hiponatremi riski altındadır(17). Çocuklar ve adolesanlarda glukokortikoid eksikliği şiddetli hipoglisemi ile ortaya çıkabileceği gibi sık enfeksiyonlar, halsizlik, yorgunluk, bulantı, baş ağrısı, miyalji ve artralji ile de kendini gösterebilir. Ancak "kısmi" ACTH defekti durumunda hasta "asemptomatik" olabilir ve stres veya hastalık durumunda adrenal kriz ortaya çıkabilir. Adrenal androjen salgısı ACTH'nin kontrolü altında olduğundan, ACTH eksikliği olan kızlarda yetersiz genital tüylenme olabilir. PAY'nin tersine, santral AY'li hastalarda hiperpigmentasyon yoktur(15).

Santral AY bulguları, altta yatan bir santral sinir sistemi hastalığı ve/veya diğer hipofiz hormon eksikliklerinin neden olduğu semptomlarla birlikte olabilir. Klinik bulgular önemli ölçüde hormon eksiklikleri sayısına ve ciddiyetine bağlıdır. Panhipopitüitarizmi olan yenidoğanlar, hipoglisemi, uyuşukluk, apne, yetersiz beslenme, titreme, nöbetler, hiperkalemisiz hiponatremi, ısı regülasyonunda bozukluk, sepsis gibi nonspesifik semptomlar gösterebilir. Hipogonadizmi olan erkek bebeklerde inmemiş testis ve mikropenis olabilir. Optik sinir hipoplazisi veya korpus

kallozum agenezisi olan bebeklerde nistagmus görülebilir. Sensörinöral sağırlık gibi ek özellikler, tanıya veya moleküler analize odaklanmaya yardımcı olabilir. Altta yatan bir hipofiz veya hipotalamus tümörü olan hastalarda baş ağrısı, kusma, görme alanı kusurları veya nöbet gibi belirti bulgular görülebilir (15).

Santral adrenal yetmezlik tanısında kullanılan tetkik ve testler

Öneri: Santral AY şüphesi varlığında ilk basamak test sabah 08:00 kortizol ölçümü olmalıdır.

Altı aylıktan büyük infant ve çocuklarda sabah kortizol düzeyinin <3 µg/dl (83 nmol/l) olması adrenal yetersizliğe, >13 µg/dl (365 nmol/l) olması ise hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin normal işlev gördüğüne işaret eder. (1⊕⊕⊕0)

Öneri: Santral AY tanısında 1 µg düşük doz kısa ACTH testi daha hassas ve güvenli bir test olarak önerilmektedir. Çocuklarda kortizol yanıtının <16 µg/dl (440 nmol/l) olması santral AY'yi güçlü bir şekilde desteklerken, >22 µg/dl (600 nmol/l) olması santral AY'yi dışlar (1⊕⊕⊕0)

Kanıt: Bazal kortizol: Santral AY'de kortizol ve ACTH düşüktür. Kortizol salınımı diurnal ritm gösterdiği için 6 aylıktan sonra sabah 08:00 kortizol ve ACTH düzeyi bakılır. Sabah kortizol düzeyi <3 µg/dl (83 nmol/L) ise adrenal yetersizliğe, eğer >13 µg/dl (365 nmol/L) ise hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) ekseninin normal işlev gördüğüne işaret eder (18,17). Kortizol düzeyleri ara değerlerde bulunursa, uyarı testlerine ihtiyaç duyulur. HHA ekseninin değerlendirilmesinde kullanılan dinamik testler Tablo-2'de verilmiştir (15).

Kortikotropin uyarı testleri: En sık kortikotropin (sentetik ACTH) uyarı testi kullanılır. Testin mantığı, kronik endojen ACTH eksikliğinde ACTH uyarısına adrenal zona fasikülatanın yanıtının azalmış, kortizol yanıtının düşük olması esasına dayanır. ACTH eksikliği ağır ve uzun süreli ise sekonder adrenal atrofiye bağlı yeterli yanıt alınamaz. Ancak orta şiddette veya yeni ortaya çıkmış ACTH eksikliğinde adrenal atrofi gelişmediğinden veya hafif olduğundan testin duyarlılığı düşüktür (20).

Standart doz kısa ACTH testi; Synacthen 250 µg ampul kullanılır. Pik kortizol yanıtının <16 µg/dl (440 nmol/L) olması yüksek olasılıkla sekonder AY'ye işaret eder. Santral AY'yi dışlamak için doruk kortizol değeri yetişkinlerde >30 µg/dl (833 nmol/L) ve çocuklarda >39 µg/dl (1076 nmol/L) olmalıdır (21,22). Bununla birlikte, santral AY'nin klinik belirtileri olan hastalarda yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir. Standart doz kısa ACTH testinin duyarlılığını artırmak amacıyla düşük doz kortikotropin testi kullanılmaya başlanmıştır (22).

Düşük doz kısa ACTH testi; Sağlıklı çocuklarda ve yetişkinlerde maksimum kortizol yanıtı oluşturabilen en düşük ACTH dozu 500 ng/1,73 m^2'dir. 250 µg ACTH uygulaması suprafizyolojik dozlara tekabül ettiğinden, 1 µg ACTH'nın kullanıldığı düşük doz kısa ACTH testi santral AY'nin teşhisi için daha hassas bir test olarak önerilmiştir. Çocuklar için farklı çalışmalarda 1 µg (23), 0,5 µg/m2 (24), 1 µg/m2 (25) gibi çeşitli doz önerileri bulunmakla birlikte 1 µg ACTH uygulaması tercih edilmektedir. Matür hipotalamus-hipofiz ekseni olan 3 yaşından büyük çocuklar günlük toplam 250 µg ACTH üretim hızlarına ulaşabilirler. Bu nedenle, mevcut kortikotropin formülasyonlarının 1 µg'dan daha düşük dozlarda seyreltilmesi ve uygulanmasındaki teknik zorluklar göz önüne alındığında, vücut yüzey alanı ayarlaması yapılmadan 1 µg kortikotropin analoğunun kullanımı 3 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde rasyonel ve pratiktir (23). 1 µg dozun hazırlanması için Synacthen 250 µg ampul, 250 ml normal serum fizyolojik ile sulandırılır ve test için 1 ml karışım kullanılır. Serum kortizolü başlangıçta ve enjeksiyondan 30 dakika sonra ölçülmelidir. Kortizol örneklemesinin zamanlaması çok önemlidir. Çünkü 30 dakikadan daha sonra örnekleme yapılması yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Çocuklarda kortizol yanıtının <16 µg/dl (440 nmol/L) olması santral AY'yi güçlü bir şekilde desteklerken, >22 µg/dl (600 nmol/L) olması santral AY'yi dışlar (19). Testin uygulanması inmsülin tolerans testinden (İTT)'den daha kolaydır ve çok düşük yan etki riski taşır. Bununla birlikte, akut hastalık, anormal uyku-uyanıklık döngüleri, akut hipotalamus-hipofiz bozuklukları, hipofiz cerrahisi veya radyoterapi alan hastalarda geçerliliği doğrulanmamıştır ve yeme-içmenin etkisi belirsizdir. Ayrıca, 3 yaşından küçük çocuklarda performansı iyi çalışılmamıştır. Yakın zamanda başlayan veya "kısmi" ACTH eksikliğinde yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Bu nedenle biyokimyanın normal olduğu ancak klinik olarak ACTH eksikliği düşünülen durumlarda İTT veya metirapon testi tercih edilir (19,20,26). Düşük doz kısa ACTH testi, oral glukokortikoidlerin kesilmesinden

sonra adrenal fonksiyonun iyileşmesini izlemek ve inhale steroid tedavisi sırasında adrenal rezervdeki hafif bozulmayı saptamak için başarıyla kullanılmıştır(19).

Düşük doz ve standart doz kısa ACTH testinin karşılaştırılması: Kazlauskaite ve ark. büyük bir meta-analizde, 1966 ile 2006 yılları arasında yetişkinlerde yayınlanan 13 çalışmayı incelemiş ve düşük doz ile testin (uyarıdan 30 dakika sonra örnekleme ile) standart dozdan daha duyarlı olduğu sonucuna varmıştır (26). Daha sonra çocuklarda da düşük doz ile testin duyarlılığının daha iyi olduğu bildirilmiştir(19). Düşük doz (1 µg) veya standart doz (250 µg) ACTH uyarısına kortizol yanıtı >22 µg/dL (600 nmol/L) ise adrenal fonksiyon normal kabul edilir. Son yıllarda bir meta-analiz çalışmasında düşük doz ve standart doz ACTH testlerinin tanı değeri benzer bulunmuştur (27).

İnsülin tolerans testi (İTT): Hipoglisemi HHA ekseninin hızlı aktivasyonu ile sonuçlanan güçlü bir stres etkeni olduğundan, İTT sekonder AY tanısı için referans test olarak kabul edilir. İnsülin hipoglisemisine yanıt olarak yeterli kortizol artışının gösterilmesi eksenin işlerliğini kanıtlar. 0,1 Ü/kg regüler insülin intravenöz uygulanarak yapılan testte 0, 30, 60, 90, 120. dakikalarda alınan kan örneğinde glukoz ve kortizol ölçülür. Değerlendirme için serum glukoz düzeyinin 45 mg/dL altına ya da bazal değere göre en az %50 oranında düşmesi gereklidir. Serum kortizol doruk düzeyinin 20 µg/dL (550 nmol/L) üzerine çıkması normal ACTH rezervini gösterir. Hipoglisemik konvülziyon riski nedeniyle hastane koşullarında ve hekim gözetiminde yapılması gerekir. Özellikle küçük çocuklarda hipoglisemik konvülziyon ve hipokalemi riski nedeniyle genellikle alternatif olan ACTH testlerinin kullanılması tercih edilir. İTT, kardiyovasküler hastalığı veya nöbet öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (19,20).

Metirapon testi: Gece 30 mg/kg tek doz olarak ağızdan metirapon verilir, sabah 08:00'de plazma 11-deoksikortizol düzeyi ölçülür. Metiraponun etkisi 11 beta-hidroksilasyonu bloke ederek kortizol ve kortikosteron salgısını azaltmak ve buna paralel olarak hipotalamo-hipofizer sistem üzerinde negatif geribildirim etkinin azalması sonucu artan ACTH etkisiyle 11-deoksikortizol ("Compound" S) ve 11-deoksikortikosteron düzeylerini artırmaktır. Bu test ile ertesi sabah plazma 11-S düzeyinin 7 µg/dL (200 mmol/L) üzerinde bulunması HHA ekseninin normal çalıştığını gösterir. Metiraponun ACTH'yı uyarıcı etkisi hipogliseminin neden olduğu kadar güçlü değildir (26).

Glukagon testi: Küçük çocuklarda insülin yerine glukagon uyarı testi ile değerlendirme daha uygundur. Kortizol ve BH düzeyleri ölçülür. Glukagon ile önce kan glukoz düzeyi artar, daha sonra endojen insülinin salgılanmasıyla glukoz düzeyi azalır ve buna paralel olarak kortizol ve BHdüzeyleri artar. Altı yaşından küçük, BH eksikliği olan çocuklarda santral AY tanısı için glukagon testinin İTT sonuçlarıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir (28). Glukagona kortizol yanıtının <14,6 µg/dl (402 nmol/L) olması BH eksikliği olan küçük çocuklarda santral AY'yi kuvvetle destekler. Glukagon testi uygulaması kolay, güvenli ve HHA ekseninin çalışmasını duyarlı bir şekilde yansıtan bir test olarak ileri sürülmüştür (28).

Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) testi: Hipotalamik hastalığı hipofizer hastalıktan ayırmak için kullanılır. Çocukluk yaşlarında normal yanıt değerleri iyi tanımlanmadığından ve CRH'ya kortizol yanıtı çok değişken olduğundan çocuklarda pek kullanılmamaktadır (20).

Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS): DHEAS ölçümü HHA ekseninin değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Normal DHEAS seviyeleri varlığında santral AY olasılığı düşmektedir (29).

Tanısal yaklaşım

Öneri: Santral AY şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde üç basamaklı yaklaşım uygulanmalıdır. İlk basamak sabah bazal kortizol ölçümü, ikinci basamak düşük doz ACTH testi ve bu test sonucunda belirsizlik varsa ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa, üçüncü basamak İTT veya metirapon testi olmalıdır (1⊕⊕⊕O).

Kanıt: Tanısal yaklaşımda ilk basamak sabah bazal kortizol ölçümüdür. Bazal kortizol düzeyi 3-13 µg/dl arasında ise ikinci basamakta düşük doz ACTH testi yapılması gerekir. Test sonucunda belirsizlik varsa ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa, İTT veya metirapon testi yapılmalıdır. İTT dahil testlerin hiçbiri %100 kesinlikte değildir ve yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar olabilir. Bu nedenle, hangi hastaların adrenal fonksiyonlar açısından yeniden değerlendirilmesi gerektiğine karar vermek için klinik değerlendirme esastır. Santral AY düşünülen hastalarda tanısal yaklaşım Şekil-1'de özetlenmiştir (19) (Şekil-1).

Öneri: Tümör, hipofiz apopleksi, infiltratif veya inflamatuvar hastalıklar, şiddetli kraniyal travma, kraniospinal radyoterapi ve hipofiz cerrahisi gibi tüm hipotalamus-hipofiz bozukluklarında hastaların santral AY açısından değerlendirilmesi ve yaşam boyu izlem gerekir (1⊕⊕⊕0).

Kanıt: Hipotalamus-hipofiz bozukluklarında adrenal fonksiyonun değerlendirilmesi: Tümör, hipofiz apopleksi, infiltratif veya inflamatuvar hastalıklar, şiddetli kraniyal travma ve kraniospinal radyoterapi (düşük doz radyoterapi (<40 Gy) ile tedavi edilenler dahil) gibi tüm hipotalamus-hipofiz bozukluklarında hastalar tam ya da kısmi ACTH eksikliği açısından risk altındadır. Bu hastalar klinik olarak asemptomatik olsa bile stres durumlarında HHA ekseni yeterli yanıt veremeyebilir. Bu nedenle santral AY açısından değerlendirmek gerekir. Ancak kortizol yanıtının normal olması gelecekteki santral AY olasılığını dışlamaz ve bu hastalarda yaşam boyu izlem önerilir (23).

Hipofiz cerrahisi sonrası santral adrenal yetersizlik: Adrenal atrofi, ACTH eksikliğinin başlangıcından itibaren kademeli olarak gelişebileceğinden, bu hastalarda tarama düşük doz ACTH testi ile, hipofiz cerrahisinden en az 4-6 hafta sonra yapılmalıdır. O zamana kadar, bazal sabah kortizolü ameliyattan 3 gün sonra <16 µg/dl (450 nmol/L) ve 7 gün sonra <12 µg/dl (350 nmo/L) olup sekonder AY dışlanamayan hastalara hidrokortizon replasmanı başlanmalıdır. Eğer hasta stabil ise planlanmış adrenal fonksiyon testinden 12-24 saat önce tedavi kesilip test yapılır (30).

Öneri: AY'den şüphelenilen kritik hastalarda, rastgele bir serum kortizol ve plazma ACTH için örnek alınması, ardından hemen hidrokortizon başlanması önerilmektedir (1⊕⊕⊕0).

Kanıt: Kritik hastalarda kısmi santral AY tanınmayabilir. Bu hastalarda genellikle hidrokortizon tedavisine yanıt veren katekolamin-bağımlı hipodinamik şok görülür (31). AY'den şüphelenilen kritik hastalarda, rastgele bir serum kortizol ve plazma ACTH için örnek alınması, ardından hemen

hidrokortizon başlanması önerilmektedir. Yaygın olarak kullanılan güçlü bir hipnotik ajan olan etomidat kortizol üretimini engelleyebilir. Bu nedenle, kritik hastalarda özellikle etomidat kullanımı sorgulanmalıdır(32).

Kortikosteroid tedavisi sonrası santral adrenal yetersizlik: HPA ekseninin ekzojen glukokortikoid tedavisi ile baskılanması, bozulmuş adrenal yanıtın en yaygın nedenidir. Bu konu ayrıca tartışılmıştır.

Tablo-1. Santral adrenal yetmezlikten sorumlu genler ve eşlik eden bulgular

Gen	**Kromozom**	**Kalıtım şekli**	**Hormon eksiklikleri**	**Ek bulgular**
TBX19 (TPIT)	1q24.2	OR	ACTH	Konjenital neonatal izole ACTH eksikliği
POMC	2p23.3	OR	ACTH, TSH	Erken başlangıçlı obezite, kızıl saç
PC1 (PCSK1)	5q15	OR	ACTH, FSH, LH	Obezite, glukoz metabolizması bozuklukları, enteropati
NFKB2	10q24.32	OD	ACTH, BH, TSH	DAVID sendromu
PROP1	5q35.3	OR	ÇHHE	
LHX3	9q34.3	OR	ÇHHE	Kısa boyun ile birlikte boyun rotasyon kısıtlılığı, skolyoz, sensorinöral işitme kaybı
LHX4	1q25.2	OD	ÇHHE	Chiari malformasyonu, serebellar anomaliler
HESX1	3p14.3	OR, OD	ÇHHE	Septo-optik displazi
SOX2	3q26.33	OD	ÇHHE	Mikroftalmi, santral sinir sistemi anomalileri
SOX3	Xq27.1	X'e bağlı	ÇHHE	Mental retardasyon, orta hat anomalileri
OTX2	14q22.3	OD	İzole BHE veya ÇHHE	Anoftalmi veya mikroftalmi, kolobom, gelişim geriliği
FGFR1	8p11.23	OD	FSH, LH, ACTH	Septo-optik displazi, Kallmann sendromu

PROKR2	20p12.3	OD	FSH, LH, ACTH	Kallmann sendromu
FGF8	10q24.32	OD	FSH, LH, ACTH, TSH, PRL	Septo-optik displazi, Kallmann sendromu, holoprosensefali, diabetes insipidus
FOXA2	20p11.21	OD	ÇHHE	Hiperinsülinizm, endoderm kaynaklı organ anomalileri
GLI2	2q14.2	OD	ÇHHE	Holoprosensefali, kraniyofasiyal anomaliler, polidaktili
CDON	11q24.2	OD	ÇHHE	Holoprosensefali, hipofiz sapı kesi sendromu
ROBO1	3p12.3	OD	ÇHHE	Hipofiz sapı kesi sendromu
GLI3	7p14.1	OD	ÇHHE	Pallister-Hall sendromu
ARNT2	15q25.1	OR	ÇHHE	Webb-Dattani sendromu
NDN, SNRPN	15q11.2		ÇHHE	Prader-Willi sendromu
PGM1	1p31.3	OR	BH, FSH, LH, ACTH	Konjenital glikolizasyon bozukluğu
CHD7	8q12.2	OD	ÇHHE	CHARGE sendromu
	7q11.23	OD	ÇHHE	Williams-Beuren sendromu
EIF2B5	3q27.1	OR	TSH, ACTH	Beyaz cevher kaybı ile giden lökoensefalopati
GH1	17q23.3	OD	BH, ACTH, TSH	İzole BHE tip II

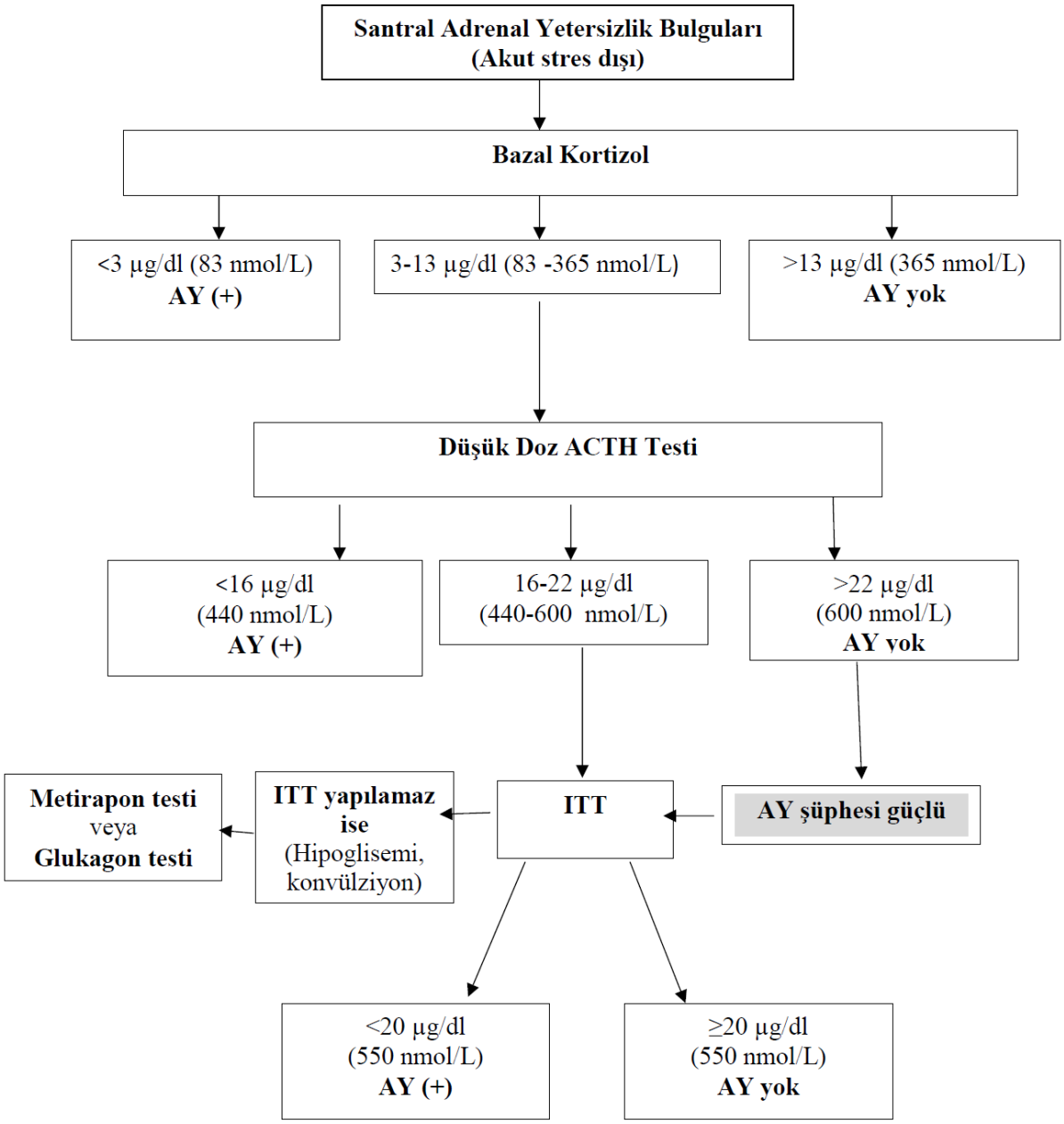
OR: Otozomal resesif; OD: Otozomal dominant; ÇHHE: Çoğul hipofizer hormon eksikliği; BHE: Büyüme hormonu eksikliği

Tablo 2. Hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin değerlendirilmesinde kullanılan testler

Test	**Doz**	**Zaman (dakika)**	**Normal sonuçlar**	**Avantajlar**	**Dezavantajlar**
İTT	Regüler insülin 0,1 Ü/kg, İV	0-30-60-90-120	Kortizol >20 µg/dl (550 nmol/L)	Altın standart	Hipoglisemik konvülziyon
Metirapon testi	Metirapon 30 mg/kg, gece, Oral	Geceden sabaha	Sabah 11-deoksikortizol >7 µg/dl (200 nmol/L)	Duyarlılık yüksek	Nadir uygulanır. Adrenal kriz riski. 11-deoksikortizol kiti temini zor
Standart doz kısa ACTH testi	Synacthen 250 µg/m^2, İV (maks. 250 µg)	0-30-60	Çocuklarda; kortizol >39 µg/dl (1076 nmol/L) Erişkinlerde kortizol >30 µg/dl (833 nmol/L)	Uygulaması kolay, güvenli	Duyarlılık düşük
Düşük doz kısa ACTH testi	Synacthen 1 µg (23) veya 0,5 µg /m^2 (24) veya 1 µg /m^2 (25) İV	0-30	Kortizol >22 µg/dl (600 nmol/L)	Standart doz ACTH testinden daha duyarlı. 2 yaş üstündeki (uyku-uyanıklık siklusu ve serum protein düzeyi normal olan)	Test preparatını sulandırma işlemi zor. Kısmı ya da yeni ACTH eksikliği ortaya çıkan vakalarda yanlış negatiflik oranı yüksek

				çocuklarda ilk seçim	
Glukagon testi	≥6 yaş: 1 mg, İM, <6 yaş: 30 µg/ kg, İM	0-30-60-90-120-150-180	Kortizol >14,6 µg/dl (402 nmol/L)	Kortizol ve BH rezervine birlikte bakılabilir	Kusma
CRH testi	CRH 1 µg/kg (maks. 100 µg), İV	0-30-60	Kortizol >18 µg/dl (500 nmol/L)	Hipotalamik-hipofizer lezyonu ayırmak için	Nadir kullanılır. Yüzde kızarma. CRH yanıt çok değişken. Eşik değer tam olarak tanımlanmamıştır.

İTT: İnsülin tolerans testi; ACTH: Adrenokortikotropik hormon; CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon; BH: Büyüme hormonu



Şekil-1. Santral adrenal yetersizlik düşünülen vakalarda tanısal yaklaşım

AY: Adrenal yetersizlik**, ITT:** İnsülin tolerans testi

Kaynaklar:

1. Taback SP, Dean HJ. Mortality in Canadian children with growth hormone (GH) deficiency receiving GH therapy 1967-1992. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(5):1693-6.

2. Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, et al. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. J Pediatr. 2004;144(4):430-6.

3. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, Gueydan M, Barlier A, David M, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1323-31.

4. Couture C, Saveanu A, Barlier A, Carel JC, Fassnacht M, Fluck CE, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):E486-95.

5. Cetinkaya S, Guran T, Kurnaz E, Keskin M, Sagsak E, Savas Erdeve S, et al. A Patient with Proopiomelanocortin Deficiency: An Increasingly Important Diagnosis to Make. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2018;10(1):68-73.

6. Hung CN, Poon WT, Lee CY, Law CY, Chan AY. A case of early-onset obesity, hypocortisolism, and skin pigmentation problem due to a novel homozygous mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene in an Indian boy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(1-2):175-9.

7. Ozen S, Aldemir O. Early-onset severe obesity with ACTH deficiency and red hair in a boy: the POMC deficiency. Genet Couns. 2012;23(4):493-5.

8. Clement K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(12):960-70.

9. Martin MG, Lindberg I, Solorzano-Vargas RS, Wang J, Avitzur Y, Bandsma R, et al. Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. Gastroenterology. 2013;145(1):138-48.

10. Brue T, Quentien MH, Khetchoumian K, Bensa M, Capo-Chichi JM, Delemer B, et al. Mutations in NFKB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. BMC Med Genet. 2014;15:139.

11. Cerbone M, Dattani MT. Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency. Growth Horm IGF Res. 2017;37:19-25.

12. Takagi M, Ishii T, Inokuchi M, Amano N, Narumi S, Asakura Y, et al. Gradual loss of ACTH due to a novel mutation in LHX4: comprehensive mutation screening in Japanese patients with congenital hypopituitarism. PLoS One. 2012;7(9):e46008.

13. Mullis PE, Robinson IC, Salemi S, Eble A, Besson A, Vuissoz JM, et al. Isolated autosomal dominant growth hormone deficiency: an evolving pituitary deficit? A multicenter follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(4):2089-96.

14. Turton JP, Buchanan CR, Robinson IC, Aylwin SJ, Dattani MT. Evolution of gonadotropin deficiency in a patient with type II autosomal dominant GH deficiency. Eur J Endocrinol. 2006;155(6):793-9.

15. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Maria Allegri AE, Napoli F, Loche S, et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(4):425-44.

16. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. Early Hum Dev. 2009;85(11):705-12.

17. Kleeman CR, Czaczkes JW, Cutler R. Mechanisms of Impaired Water Excretion in Adrenal and Pituitary Insufficiency. Iv. Antidiuretic Hormone in Primary and Secondary Adrenal Insufficiency. J Clin Invest. 1964;43:1641-8.

18. Grossman AB. Clinical Review#: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):4855-63.

19. Kazlauskaite R, Maghnie M. Pitfalls in the diagnosis of central adrenal insufficiency in children. Endocr Dev. 2010;17:96-107.

20. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. Ann Endocrinol (Paris). 2017;78(6):495-511.

21. Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook CG. Tests of adrenal insufficiency. Arch Dis Child. 1999;80(4):330-3.

22. Ng SM, Agwu JC, Dwan K. A systematic review and meta-analysis of Synacthen tests for assessing hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency in children. Arch Dis Child. 2016;101(9):847-53.

23. Maghnie M, Uga E, Temporini F, Di Iorgi N, Secco A, Tinelli C, et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. Eur J Endocrinol. 2005;152(5):735-41.

24. Gonc EN, Kandemir N, Kinik ST. Significance of low-dose and standard-dose ACTH tests compared to overnight metyrapone test in the diagnosis of adrenal insufficiency in childhood. Horm Res. 2003;60(4):191-7.

25. Rose SR, Lustig RH, Burstein S, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA. Diagnosis of ACTH deficiency. Comparison of overnight metyrapone test to either low-dose or high-dose ACTH test. Horm Res. 1999;52(2):73-9.

26. Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary- adrenal insufficiency: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):4245-53.

27. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, et al. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):427-34.

28. di Iorgi N, Napoli F, Allegri A, Secco A, Calandra E, Calcagno A, et al. The accuracy of the glucagon test compared to the insulin tolerance test in the diagnosis of adrenal insufficiency in young children with growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2132-9.

29. Nasrallah MP, Arafah BM. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5293-8.

30. Chrousos GP, Kino T, Charmandari E. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence. Neuroimmunomodulation. 2009;16(5):272-83.

31. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med. 2009;360(22):2328-39.

32. Reddy P. Clinical approach to adrenal insufficiency in hospitalised patients. Int J Clin Pract. 2011;65(10):1059-66.

2.3. STRES DIŞI ADRENAL YETMEZLİK TEDAVİ VE TAKİBİ

Giriş:

Adrenal yetmezlik (AY), adrenal korteksten yeterli miktarda glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid üretilememesi olarak tanımlanır. Bu hormonların su-tuz dengesi ve enerji homeostazında önemli rollerinin olması nedeniyle AY, ağır ve potansiyel yaşamı tehdit eden bir durumdur (1).

Öneri Tüm AY olgularında glukokortikoid yerine koyma tedavisi hayati öneme haizdir. Aldosteron eksikliğinin de eşlik ettiği primer AY'de (PAY) mineralokortikoid ve tuz yerine koyma tedavisi de gereklidir (1⊕⊕⊕O).

KAH dışı PAY'lı çocuklarda glukokortikoid yerine koyma tedavisinin hidrokortizon ile başlangıç dozu 8 mg/m^2/gün olacak şekilde, 3 veya 4 dozda başlanması ve bireysel ihtiyaca göre ayarlanması önerilmektedir (2⊕⊕OO).

AY'li çocuklarda prednisolon, deksametazon gibi uzun etkili glukokortikoidler önerilmemektedir (2⊕⊕OO).

Aldosteron eksikliği olan tüm olgularda fludrokortizon 100 µg/gün başlangıç dozunda ve ayrıca süt çocukları için yenidoğan dönemi boyunca ve 12 aylık olana kadar sodyum klorür desteği önerilir (1⊕⊕OO).

Kanıt: Adrenal yetmezlikte tedavinin temeli glukokortikoid replasmanıdır. Temel tedavi hedefleri, AY'nin belirti ve bulgularını azaltmak, normal fiziksel ve pubertal büyümenin elde edilmesiyle birlikte adrenal kriz gelişmesini önlemek ve ayrıca uzun dönem komplikasyonlardan kaçınmaktır (2,3). Yetersiz tedavi (doz veya süre olarak) AY bulgularına sebep olabilir. Aşırı tedavi ise iyatrojenik Cushing Sendromu, büyüme baskılanması (Cushing bulguları olması gerekmez), osteoporoz, kardiyovasküler hastalık riskinde artış ve kötü metabolik kontrol ile ilişkilidir3. Çocuklarda hem yetersiz hem de aşırı tedavi büyüme ve gelişme üzerinde olumsuz etkiye sahiptir (4,5) .

Tüm AY vakalarında uzun dönem glukokortikoid yerine koyma tedavisi yapılır. Primer adrenal yetersizlikte (PAY) aldosteron eksikliği de mevcut ise mineralokortikoid ve sodyum klorür

tedavisine de ihtiyaç vardır. Tedavide glukokortikoid seçiminde preparatın antienflamatuar, büyümeyi baskılayıcı etkisi, mineralokortikoid aktivitesi, plazma ve biyolojik yarılanma ömrü ve uygulama yolu etkili olan özelliklerdir (6). Hidrokortizon doğal kortizolün sentetik formu olup oral biyoyararlanımı yüksek (7), yarılanma ömrü kısa ve büyümeyi baskılayıcı etkisi daha azdır2. Ayrıca sentetik prednizolon ve dekzametazona göre daha az yan etkisi olması nedeniyle de çocukluk çağında en çok tercih edilen glukokortikoid preparatıdır(1,2). HK yaklaşık 90 dakikalık yarılanma ömrü nedeniyle fizyolojik kortizol salınımını taklit edebilmek adına günde 3-4 doz önerilir1. Ayrıca hidrokortizon, daha potent uzun etkili glukokortikoidlere göre daha kolay titre edilebilir ve bu durum uzun dönem yan etki potansiyelini düşürür (1).

Çocuklarda ilk tercih edilen glukokortikoid olan hidrokortizon genel olarak 7,5-15 mg/m2/gün dozunda, 3 veya 4 dozda oral olarak uygulanır. Hidrokortizon protein bağlanma kapasitesi yüksektir ve yüksek dozlarda klirensi artar. Hidrokortizonklirensi akşamları sabaha göre % 26 daha düşüktür (8). Yine de tedavide dozların dağılımı veya sabah çok erken saatlerde doz önermek için yeterli veri yoktur9. Ancak ilk ve en yüksek dozun sabah kalkınca, 2. dozun öğle yemeğinden sonra ve 3. dozun sirkadyen ritme uygun olması, uyku kalitesi ve insülin duyarlılığını bozmaması açısından uyumadan en az 4-6 saat önce ve en düşük dozda verilmesi önerilmektedir1,10,11. Ayrıca sabah günlük dozun yarısı öğle ve akşam kalan diğer yarısı olmak üzere 3 doza bölünerek verilmesi de önerilebilmektedir (1).

Primer adrenal yetmezlikli çocuklarda değişik tedavi rejimleri ile ilgili yayınlanmış randomize kontrol çalışma yoktur(1). Tedavide amaç yeterli büyüme ve pubertal gelişime izin veren, adrenal yetersizlik bulgularını kontrol eden en düşük dozda glukokortikoid kullanmaktır. Bir diğer amaç da kortizolün fizyolojik salınımını taklit etmek ve yüksek dozun yan etkilerinden korunmaktır. GK dozunu daha iyi hale getirmek için endojen kortizol üretim hızı baz alınır. Bir kaç çalışmada fizyolojik kortizol üretim hızının çocuk ve yetişkinlerde 6-8 mg/m2/gün olduğu gösterilmiştir(12,13), ancak 5 yaş altı çocuklarda yeterli veri yoktur. KAH olmayan PAY olgularında yerine koyma tedavisi için başlangıç dozu olarak 8 mg/m2/gün hidrokortizon dozunun yeterli olduğu düşünülürken, KAH hastalarında ACTH'ye bağlı adrenal androjen üretiminde artış gibi ilave bir risk olduğundan, ACTH sekresyonunu baskılamak için 10-15 mg/m2/gün gibi suprafizyolojik dozlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hidrokortizon ile tedavi edilen çocuklar, gün içinde kortizol konsantrasyonlarında, genellikle suprafizyolojik düzeylere ulaşan birkaç ani yükselme yaşar. Bunu dozlar arasında uzun süreli hipokortizolemi periyodları izler. Bu nedenle yeni glukokortikoid formülasyonları, subkutan hidrokortizon pompası ve bazı adjuvan tedaviler dahil olmak üzere daha fizyolojik glukokortikoid yerine koyma tedavi olanağı sağlayan yeni teknolojiler geliştirilmektedir(14).

Hidrokortizon bulunamadığı zamanlarda ve epifizler kapandıktan sonra prednizon, prednizolon, metilprednizolon, deksametazon gibi glukokortikoid preparatları tercih edilebilir. Hidrokortizona alternatif olarak tedavi uyumu iyi olmayan epifizleri kapanmış adolesan ve yetişkinlerde prednizon tercih edilebilir (1,9). Ancak deksametazon kullanımında doz titrasyonundaki zorluklar nedeniyle Cushingoid yan etki riski yüksektir ve tercih edilmemektedir (1).

Hidrokortizon kullanımının günde 3-4 dozda olması hastanın tedaviye uyumunu güçleştirebilir. Fizyolojik kortizol salınımını daha iyi taklit eden yeni nesil uzun etkili, yavaş salınımlı, modifiye edilmiş Hidrokortizon preparatları ve pompa ile sürekli subkutan hidrokortizon infüzyonu üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Modifiye edilmiş iki tane hidrokortizon formulasyonu vardır; Plenadren® ve Chronocort®. Çift salınımlı bir hidrokortizon preparatı olan Plenadren® tek doz kullanım için tasarlanmıştır, ancak yeterli yerine koyma etkisi sağlayamamış ve akşamları ek glukokortikoid dozu gerektirmiştir (3). Yetişkinlerde kullanım onayı almıştır, ama çocuklarda henüz kullanım onayı yoktur3. Geç salınımlı hidrokortizon olan Chronocort® günde 2 doz verilmektedir, fizyolojik kortizol salınımını taklit etmede ve androjen sentezinin kontrolünde başarılı bulunmuştur. Faz 3 çalışmaları devam etmektedir (3).

Pompa ile sürekli subkutan hidrokortizon infüzyonu, KAH dışı PAY olgularında, daha normal sabah ACTH ve kortizol değerleri elde etmede ve sirkadyen ritme daha uygun 24 saatlik tükrük kortizol eğrileri elde etmede başarılı bulunmuştur. Ancak tam glukokortikoid eksikliği olan vakalarda pompa arıza riski nedeniyle adrenal kriz riski yüksektir. Ayrıca yüksek maliyet, eğitim gerektirmesi, lokal hassasiyet sorunları mevcuttur. Bu tedaviler klasik tedavinin iyi tolere edilemediği durumlarda alternatif tedavi olabilir (15).

Aldosteron eksikliği kanıtlanan olgularda fludrokortizon, genelde 100 µg başlangıç dozunda, günde 1 veya 2 doza bölünerek oral yolla kullanılır. Fludrokortizon dozu, yenidoğanlarda

mineralokortikoid direnci olması sebebiyle yetişkinlere göre daha yüksek dozlar gerektirir (150-300 µg/gün). Daha büyük çocuklarda ise 50-150 µg/gün yeterlidir. Ağır hastalarda nineralokortikoid replasmanı intravenöz yolla hidrokortizon ve sodyum klorür ile sağlanır (1).

Süt çocuklarında olgunlaşmamış renal tübüllerdeki mineralokortikoid direnci ile anne sütü ve mamalardaki düşük sodyum içeriği nedeniyle ilave sodyum klorüre ihtiyaç duyulur. Tipik olarak yenidoğanlarda 1-2 g/gün sodyum klorür (17-34 mmol/gün) kullanımı gerekmekte ve bu destek ihtiyacı hayatın ilk 12 ayında sürebilmektedir1. İdeal olanı eczanede hazırlanan standart tuz çözeltisi veya standart sodyum klorür tabletleri kullanmaktır (16). Fludrokortizon ve bebeklik döneminde kullanılan sodyum klorür ile hipovoleminin düzeltilmesi sonucu vazopressin ve ACTH sekresyonunun artması engellenir. Böylece KAH'a bağlı PAY olgularında daha az glukokortikoid dozu kullanım ihtiyacı ve normal büyüme sağlanabilir (16,17).

Standart AY tedavisinde kullanılan hidrokortizonun 20 mg kadarı yaklaşık 100 µg fludrokortizona eş değer mineralokortikoid etkinliğine sahipken; 100 µg fludrokortizonun da yaklaşık 1-1,5 mg hidrokortizona eşdeğer glukokortikoid etkinliği bulunmaktadır (18).

Glukokortikoid emilim ve klirensi bireysel farklılıklar gösterdiğinden, başlangıç dozlarından sonra aralıklı izlem ile doz ayarlamasının ihtiyaca göre bireyselleştirilmesi en uygun yaklaşım olacaktır (2,3,9).

ADRENAL YETMEZLİK OLGULARINDA İZLEM

Öneri: Çocukluk döneminde en fazla 3-4 aylık periyotlarla olguların değerlendirilmesi önerilmektedir (Derecelendirilmemiş en iyi uygulama).

Glukokortikoid tedavi izleminin ağırlık artışı, büyüme hızı, kan basıncı ve olgunun genel iyilik hali içeren klinik değerlendirme ile yapılması önerilmektedir (Derecelendirilmemiş en iyi uygulama).

Kanıt: Glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma tedavisinde doz ayarlaması sadece laboratuvar değerlerinin normal olmasına göre değil; klinik bulgular, kan basıncı, serum sodyum, potasyum değerleri de gözetilerek ayarlanmalıdır (19). Doz ayarlaması tek bir parametreye göre

yapılmamakla birlikte PAY'da her vizitte bakılması gereken boy uzama hızı, ağırlık değişimleri ve genel iyilik halinin değerlendirilmesi doz ayarlamasında en önemli parametrelerdir (1).

Kortizol eksikliği belirtileri olan yetersiz kilo alımı, halsizlik, bulantı, iştah kaybı, hiperpigmentasyon, baş ağrısı gibi durumlar doz miktarının arttırılması gerektiğini gösterir[1]. Fizyolojik salınımın üstünde olan 8 mg/m^2/gün üzerindeki dozlarda büyümede baskılanma olabilir. Kilo alımı ile birlikte büyüme hızının azalması veya diğer Cushingoid bulguların olması ise fazla glukokortikoid kullanımını gösterir. Ayrıca ağırlık artışı, uykusuzluk, periferal ödem de glukokortikoid fazlalığının bulgularındandır. Olguların günlük alışkanlıkları, enerji durumu, zihinsel konsantrasyon gücü, gündüz uyku hali, enerji halinde düşüşlerin ne sıklıkta ve hangi dozda olduğunun sorgulanması glukokortikoid dozunun daha iyi ayarlanmasında yardımcı olabilir (1).

Büyüyen bir çocukta ideal glukokortikoid dozu, istenen tedavi amaçlarını gerçekleştiren en düşük dozdur (6).

Fludrokortizon tedavi izleminin öncelikli olarak olarak klinik değerlendirme ve serum elektrolit (sodyum ve potasyum) ölçümlerine göre yapılması önerilmektedir(1). Tedavide yetersiz tartı alımı, tuz yeme isteği, dehidratasyon, hiperkaleminin eşlik ettiği hiponatremi ve artmış renin aktivitesi veya düzeyi yetersiz fludrokortizon alımını işaret eder1. Kan basıncı rutin olarak bakılmalıdır, yaşamın ilk yılında mineralokortikoid duyarlılığı arttığı için kan basıncı takibi özellikle önemlidir(1). Plazma renin ölçümünün doz değişikliğinde ve tedavi uyumu ile ilgili sorun olduğu düşünüldüğünde bakılması önerilmektedir (1).

Otoimmün kökeni bilinmeyen PAY'lı olgular eşlik etmesi muhtemel olan otoimmün hastalıklardan özellikle tiroid hastalığı başta olmak üzere diyabetes mellitus, prematür ovaryan yetmezlik, B12 vitamin eksikliğine bağlı otoimmun gastrit gibi durumlar açısından yıllık olarak değerlendirilebilir (1).

AİLE EĞİTİMİ VE TEDAVİ UYUMU

ÖNERİ Adrenal krizi önlemek adına hastalara ve/veya ailelerine stres durumunun büyüklüğü ve şiddetine göre glukokortikoid doz ayarlanması önerilmektedir (2⊕⊕OO).

Bu eğitim adrenal krize yol açan durumları tanınması, adrenal kriz belirtileri ve yaklaşan adrenal krizde nasıl davranılacağını içermelidir (Derecelendirilmemiş en iyi uygulama).

Kanıt: PAY tanısı almış olgularda adrenal kriz gelişimini engellemenin en iyi yolu kortizol ihtiyacının arttığı stres durumlarında hasta ve/veya ailelerinin glukokortikoid dozunu arttırması konusunda eğitilmesidir (1,20). Erken çocukluk döneminde solunum yolu enfeksiyonları, yetişkinlerde gastrointestinal enfeksiyonlar adrenal krize en sık neden olan stres faktörleri olup, ilk semptomlar ortaya çıktıktan sonra aşikar adrenal krizin ortaya çıkması arasındaki süre ortalama bir gündür (1). AY'li olgular ve/veya aileleri adrenal krize neden olabilecek durumlar, AY bulguları, değişik stres durumlarında almakta oldukları glukokortikoid dozunu nasıl arttıracakları konusunda bilgilendirilmeli, sürekli kusma veya şiddetli stres durumunda kas içi hidrokortizon kullanımı konusunda eğitilmelidir. Olgular AY tanısını ve hidrokortizon uygulama ihtiyacının belirtildiği tıbbi uyarı bileziği veya kolyesinin kullanımı açısından teşvik edilmelidir. Hastalar ve ebeveynlerin acil glukokortikoid enjeksiyon kiti bulundurmaları ve kendi kendine enjeksiyon eğitimi almaları yararlıdır1. Hastalık dönemlerinde alınması gereken önlemler ve kurallar her poliklinik kontrolünde tekrar edilmeli ve İM enjeksiyonlar gösterilmelidir (14,21,22).

Doz, çocuğun büyümesiyle birlikte artması gerektiği için yıllık olarak gözden geçirilmelidir. Tedavi uyumu açısından olgular her kontrolde sorgulanmalıdır. Günlük alışkanlıklar, enerji durumu, zihinsel konsantrasyon gücü, gündüz uyku hali, enerji halinde düşüşlerin ne sıklıkta ve hangi dozda olduğunun sorgulanmalı, alınan ilave glukokortikoid dozları not edilmelidir (1).

Hidrokortizonun günde 3-4 dozda verilmesi bazı olgularda tedaviye uyumu güçleştirmektedir. Doz rejimlerini karşılaştıran birkaç tane yayın bulunmaktadır. Hidrokortizonun 3 dozda verilmesinin iki doza kıyasla ACTH seviyelerini daha iyi düşürdüğü ve endojen kortizol salınım ritmine daha benzer 24 saatlik kortizol seviyelerine neden olduğu bulunmuştur (1,23,24). Hayat kalitesi açısından 3 doz ile 2 doz uygulamasının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise benzer etkiler olduğu ancak bazı skorlama parametrelerinde 3 dozluk uygulamanın 2 doza göre daha olumsuz olduğu saptanmıştır (1,25).

Tedavi uyumsuzluğu olan, epifizleri kapanmış, adolesan ve yetişkin hastalarda hidrokortizona alternatif olarak prednizolon günde 1-2 dozda oral yoldan kullanımı düşünülebilir (1,2).

TEDAVİDE UZUN DÖNEM RİSKLER

Öneri: Uzun dönem glukokortikoid kullanımında olası yan etkilerden korunmak için hastalığı kontrol altına alabilecek mümkün olan en düşük dozda kalınmalıdır. Kemik sağlığı açısından çocuklarda yaşa uygun kalsiyum ve D vitamini alımı ve ağırlık egzersizleri önerilebilir (Derecelendirilmemiş iyi klinik uygulama).

Kanıt: Glukokortikoid tedavisi optimal bile olsa normal sirkadyen ritm ve pulsatil salgılanma elde edilememektedir. Yeterli glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisine rağmen önemli sayıda olgunun objektif veya sübjektif olarak şikayetleri devam etmektedir (1). Bu şikayetler işlev azalması, genel algıda azlık, kendini iyi hissetme gibi glıukokortikoid dozunun az veya fazla olması ile ilgili olabilmektedir. PA Y ve uzun dönem glukokortikoid kullanımının etkilerini içeren çalışmalar genelde yetişkin KAH vakaları ile ilgilidir. Metabolik, kardiyovasküler, kemik metabolizmasını etkileyen komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca PAY'da katekolamin ve nöropeptidlerin de fonksiyonlarında bozulma olduğu (26) ve bu durumun KAH'a bağlı PAY'da kardiyovasküler değişkenlik, hipoglisemi ve fiziksel aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Metabolik değerlendirmeyi içeren bir çalışmada uzun dönem izlemde KAH'lı ergen ve gençlerde; yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi ile uyumlu kontroller ile karşılaştırıldığında; derialtı yağ dokusuna kıyasla daha yüksek oranda proenflamatuvar viseral yağ dokusu artışı ile birlikte abdominal yağlanma gözlenmiştir (3,28). Bir metaanalizde KAH olgularında kontrollere göre daha yüksek HOMA-IR değeri bulunurken; serum açlık kan şekeri, insülin düzeyleri ya da lipid düzeyleri ile ilgili anlamlı fark bulunamamıştır (3,29). Aynı metaanalizde sistolik ve diyastolik kan basıncı hafif artmış bulunmuştur (3,29). Olgularda kardiyovasküler (KVS) mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesi zor olmakla birlikte bu konuda 50 yaş üzerinde yapılmış birkaç çalışma bulunmaktadır (3,30). KAH'lı adolesan ve yetişkin hastalarda normal sol ventrikül morfolojisi değerlendirilirken, hafif diyastolik disfonksiyon ve bozulmuş egzersiz performansı tespit edilmiştir. KVS ve metabolik yan etkileri değerlendirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (3,31,32).

Kemik üzerine direkt rezorptif etkisi de olan glukokortikoidler bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltarak ve böbreklerden kalsiyum atılımını arttırarak negatif bir kalsiyum dengesi oluştururlar. Çocuklarda normal büyümenin sağlanması ve kemik sağlığının korunması için steroid dozunun fizyolojik sınırlarda tutulması önemlidir. Bununla birlikte günlük glukokortikoid kullanımı sağlıklı insanlara göre toplam günlük endojen kortizol sekresyonundan daha fazla olma eğilimindedir. AY'li hastalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine yapılan çoğu çalışma küçük hasta sayıları, yaş ve glukokortikoid rejimi gibi heterojen popülasyonlar ve yöntemlerle sınırlıdır. KAH için glukokortikoid kullanmakta olan çocuk ve adolesanlarda; kullanılan steroid tipi, kullanım süresi, serum androjen ve 17OHP düzeylerine bakılmaksızın boya göre düzeltilmiş KMY ölçümlerinde bir azalmaya dair kanıt bulunamamıştır (2,33,34). Yakın zamanlı erişkinler üzerinde yapılan kesitsel randomize kontrollü bir çalışmada KAH ve KAH dışı PAY'lı kadınların 2 yıllık glukokortikoid tedavisi sonucu KMY'ları karşılaştırılmış, glukokortikoid dozu yüksek olanlarda KMY'nun daha düşük olduğu ve kemik sağlığının korunması için mümkün olan en düşük dozda glukokortikoid replasmanı yapılması gerektiğine dikkat çekilmiştir (35). Çalışmalar arasındaki farklılıklara rağmen PAY'lı olgular ilerleyen yaşlarda osteoporoz açısından risk taşımaktadır. KAH'lı yetişkin hastalarda ortalamadan daha yüksek glukokortikoid dozu kullanma veya travmatik olmayan kemik kırığı olması durumunda KMY ölçümü yapılması ve sonrasında 2-5 yıl arayla KMY bakılması önerilmektedir (2).

UZUN SÜRELİ STEROİD KULLANIMINDAKİ ADRENAL BASKILANMADAN KURTULMA YÖNETİMİ

Giriş:

Sentetik glukokortikoidler, anti-inflamatuar ve immünosupresif etkileri için klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Glukokortikoid tedavisinin istenmeyen olası yan etkilerinden biri hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aksı, kortikotrop salgılatıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotrop hormonu (ACTH) baskılayarak, adrenal yetmezliğe (AY) yol açabilmesidir. Glukokortikoid kaynaklı AY (GKAY) riskini etkileyen faktörler arasında glukokortikoid tedavisinin süresi, uygulama şekli, dozu ve gücü, metabolizmasını etkileyen eşzamanlı ilaç kullanımı, bireysel duyarlılık ve kullanılan preparatın farmakokinetiği yer alır. Ekzojen

glukokortikoid kullanan hastalarda, tedavi azaltıldığında Cushing sendromu ve ardından glukokortikoid yoksunluk sendromu gelişebilir (36).

Öneri: Sistemik hastalık nedeniyle 14 günden uzun süreli steroid kullanımında ilacın azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (2⊕⊕⊕O).

Kanıt: Steroidlere bağlı yan etkiler genellikle tedavi edilen hastalık kontrol altına alınır alınmaz ilacın azaltılmasını gerektirir. Uzun süreli steroid tedavisini güvenli bir şekilde sonlandırmak için hekimler hem normal kortizol salgısının düzelmesini hem de potansiyel yoksunluk semptomlarını göz önünde bulundurmak zorundadırlar. Steroid tedavisi sırasında hem altta yatan hastalığın tekrarlayan aktivitesini hem de HHA aksın baskılanmasından kaynaklanan olası kortizol eksikliğini önlemek için dikkatli bir yaklaşım ve uygun hasta danışmanlığı gereklidir. Adrenal fonksiyon düzelene kadar glukokortikoid tedavisi tamamen kesilmemelidir. Esas olarak renin-anjiotensin sistemi tarafından düzenlendiğinden, adrenal glomeruloza fonksiyonu normal kalmakta ve tuz kaybı ortaya çıkmamaktadır (36).

Steroid tedavisinin süresi glukokortikoid yoksunluk durumunun gelişmesinde kritik bir öneme sahiptir. Bir kaç aylık tedavi, HHA aksını tamamen baskılayacak, ancak adrenal atrofiye neden olmamaktadır. Yıllar süren tedavi ise adrenal fasikülata/ retikülaris tabakalarının neredeyse tamamen atrofisi ile sonuçlanabilir ve bu nedenle aylar süren bir yoksunluk sendromuna neden olabilir (6).

Kısa süreli (<1 hafta) yüksek doz glukokortikoid kullanımında genellikle adrenal fonksiyon hızla iyileşirken 7-14 günden fazla süren kullanımda adrenal yetmezlik vakaları bildirilmiştir (37).

Steroidlerin yaygın kullanımına rağmen, steroid bağımlı adrenal yetmezlik yönetimine rehberlik eden literatürler tasarım, hasta popülasyonu, örneklem büyüklüğü, kullanılan glukokortikoid türleri ve rejimleri ve adrenal fonksiyonun değerlendirilmesi açısından çok heterojen çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, kanıt düzeyi düşüktür, bu da farklı merkezler ve hekimler arasında yönetimde farklılıklara neden olmaktadır (36-39).

Doğrudan sistemik dolaşıma giren veya gastrointestinal absorpsiyondan sonra ilk geçiş metabolizmasından kurtulan glukokortikoidler, CRH üreten nöronlar ve hipofizde kortikotrop hücreleri üzerinde olumsuz geri bildirim etkiye neden olmaktadır. Bu da adrenal kortizol üretiminin azalmasına ve uzun süreli maruziyetten sonra adrenal kortikal hipoplazi ve atrofiye yol açar (36).

Sistemik steroidlerin, özellikle daha uzun yarılanma ömrüne ve daha yüksek etki gücüne sahip olanlarının HHA aksı üzerindeki doğrudan CRH ve ACTH'yı geribildirim ile baskılaması nedeni ile diğer uygulama yollarına kıyasla adrenal yetmezliğe neden olma olasılığı daha yüksektir. Yatmadan önce glukokortikoid uygulaması ile tedavi ve çoklu bölünmüş dozların sirkadiyen ACTH salınımını etkileyerek adrenal yetmezliğe neden olması daha olasıdır. Gün aşırı glukokortikoid tedavi uygulaması ise günlük yüksek doz tedaviye göre daha az AY riski taşımaktadır.

İngiltere'deki birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinden alınan tıbbi kayıtların yakın tarihli bir analizinde, kronik oral glukokortikoid kullanıcıları arasında adrenal yetmezlik ve iyatrojenik Cushing sendromu insidansının (esas olarak prednizolon) daha yüksek günlük ve kümülatif dozlarla arttığı bildirilmiştir. Bu veriler, glukokortikoid kullanımına bağlı AY riskine ilişkin popülasyona dayalı iyi bir tahmin sunsa da, bu riski bireysel düzeyde belirlemekzor olmaktadır (36-39). Çalışmaların bazılarında sistemik glukokortikoid tedavisinin dozu ve süresi ile adrenal yetmezlik olasılığı arasında doğrudan bir ilişki olduğu öne sürülmüş ancak kanıtların sınırlı olduğu bildirilmiştir (37,40).

Akut lenfoblastik lösemili 298 çocuğu içeren 10 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, yüksek doz sistemik glukokortikoid tedavi ile iki aydan kısa bir süre tedavi edilen olguların hemen hemen hepsinde AY ortaya çıktığı gösterilmiştir. Çocukların çoğunda adrenal fonksiyon birkaç hafta içinde geri dönmüştür, ancak 12 ila 34 haftada ACTH uyarı testi yapılanların %11'inde AY'nin devam ettiği bildirilmiştir (41).

Steroid tedavisinin süresi, glukokortikoid yoksunluk sendromunun gelişmesinde kritik bir öneme sahiptir. Steroidlerin farmakolojik dozlarını azaltırken, dozu hızla "fizyolojik" idame dozlarına indirmek soruna yol açabilmektedir. Fizyolojik replasman yapılsa bile, farmakolojik dozlarda

glukokortikoid alan hastalarda steroid kesilmesi sendromu yaşanacaktır. Uzun süreli steroid tedavisi, glukokortikoid reseptörü (GR) sentezini inhibe eder ve böylece glukokortikoidlerin fizyolojik konsantrasyonlarında bile subfizyolojik hücresel yanıt vererek, steroid yoksunluğu sendromuna neden olabilir. Bu nedenle, başlangıçtan itibaren kademeli olarak ilaç dozunu azaltmak gerekir. Göz önünde bulundurulması gereken çok önemli bir nokta da kortizol eksikliğinin belirgin belirti ve semptomlarını göstermeyenlerde, AY'nin klinik olarak anlamlı olmamasıdır (6,36,38).

Glukokortikoid kullananlarda AY riskini değerlendiren bir çalışmada hastaların sadece %2'sinde AY ile uyumlu semptomlar bildirilmiştir, ancak dinamik testle hastaların %19'unda yetersiz bir kortizol yanıtı elde edilmiştir. Özellikle, bu çalışmada semptom değerlendirmesi standartlaştırılmamış olsa da, bu veriler semptomları olan hastaların buzdağının sadece görünen kısmı olduğunu göstermiştir. Ayrıca AY'li hastalar sıklıkla diğer nedenlere atfedilebilecek spesifik olmayan belirti ve semptomlarla da başvurabilirler. Daha da önemlisi, tanı konmamış ve tedavi edilmemiş AY'li bir hastada enfeksiyon ve ameliyat gibi olaylar, yeterli stres yanıtı oluşturamaması nedeni ile yaşamı tehdit eden bir adrenal krizi tetikleyebilir (42).

Semptomatik glukokortikoid bağımlı AY ve iyatrojenik Cushing sendromu vakaları, inhale glukokortikoid ile de ilişkilendirilmiştir. Çoğu vaka, flutikazon propiyonatın ≥500 µg/gün ile tedavi edilen hastalar olduğu bildirilmiştir. Kanada'da yapılan geriye dönük bir kohort çalışmasında inhale glukokortikoidler ile tedavi edilen yetişkinler arasında 15 yıllık bir süre içinde AY nedeniyle 392 olgunun hastaneye yattığı bildirilmiştir. Daha yüksek günlük dozlar (≥1000 µg/gün) veya kümülatif olarak yüksek dozlarda steroid (>157 000 µg/yıl) kullanan hastalar daha düşük maruziyete sahip olanlara göre neredeyse iki kat daha fazla hastaneye yatış riskine sahip bulunmuştur (43). Birleşik Krallık'taki ulusal tıbbi kayıtların incelendiği 2.4 milyon kişilik bir kohortta inhale glukokortikoidler bağlantılı sadece 31 adrenal yetmezlik vakası tanımlanmıştır. İnhale glukokortikoidlerin yaygın kullanımı düşünüldüğünde, bu çalışmalarda gözlemlenen AY oranlarının düşük olması, bu sorunun büyük ölçüde fark edilmediğini veya yeterince bildirilmediğini düşündürtmektedir (44).

Steroidlerin azaltılmasına yönelik protokoller ampiriktir. Başarıları tedavinin süresi, modeli ve bireysel hasta yanıtları ile belirlenir. Steroid tedavisi, gün aşırı tedavi alanlarda özellikle günlük

olarak deksametazon gibi uzun etkili ve potent bir glukokortikoid alanlara göre daha kolay kesilebilir. Uzun süredir tedavi gören hastalarda, genellikle haftalık olarak,%25'lik bir azalma önerilir ve 8 ila 10 hafta arasında bir azaltma protokolüne ihtiyaç duyulabilir. Mevcut tabletlerin boyutlarına dayalı olarak uygun bir azaltma şeması yapılmalı, 5 mg/gün hidrokortizona eş değer doza düşürüldükten sonra tedavi kesilerek, adrenal fonksiyonlar değerlendirilir. Glukokortikoid azaltımı uygulanan bir hastada yaklaşım en az 1 ila 4 hafta süreyle 5 mg'lık eşdeğer hidrokortizon dozları ile tedavi edildikten sonra 24 saat ilaç kesilerek, HHA aksı değerlendirilir. Bu değerlendirme; sabah kortizol düzeylerinin ölçülmesi, sentetik ACTH stimülasyon testleri ve daha az kullanılan, gece metirapon testi ve insülin tolerans testleri (İTT) ile yapılır. Tedavinin başarılı bir şekilde kesilmesinden sonra bile HHA aksı tamamen normal değildir. Cushing hastalığı için başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalarda olduğu gibi HHA aksı uzun süreli, yüksek doz glukokortikoid tedavisi kesildikten sonra 6 ila 12 ay boyunca ağır strese yanıt veremeyebilir (6,36).

Kaynaklar:

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, HusebyeES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.J Clin Endocrinol Metab 2016;101: 364 –389.
2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-BahlburgHFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:4043-4088.

3. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, Flück CE, Guasti L, Huebner A, Kortmann BBM, Krone N, Merke DP, Miller WL, Nordenström A, Reisch N, Sandberg DE, Stikkelbroeck NMML, Touraine P, Utari A, Wudy SA, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocr Rev. 2022;43(1):91-159.

4. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. J Pediatr 2001;138:26-32.

5. Dörr HG. Growth in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res 2007;68:93-99.

6. Sperling MA, Majzoub JA, Menon RK, Stratakis CA. 2021. The Adrenal Cortex and Its Disorders. Pediatric Endocrinology (5th edition) (s.425-477).

7. Claahsen-van der GrintenHL,Otten BJ, Sweep FC, Hermus AR. Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. Fertil Steril 2007;88:705.e5-8.

8. Fuqua JS, Rotenstein D, Lee PA. Duration of suppression of adrenal steroids after glucocorticoid administration. Int J Pediatr Endocrinol 2010;2010:712549.

9. Saka HN, Akçay T. Konjenital Adrenal Hiperplazide Tedavi. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşı. (1. Baskı) İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2014. (s. 113-116).

10. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:3082–3092.

11. Simon N, Castinetti F, Ouliac F, Lesavre N, Brue T, Oliver C. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets. Clin Pharmacokinet. 2010;49:455– 463.

12. Kerrigan JR , Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1505-1510.

13. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. J Pediatr 1990;117:892-896.

14. Tarik Kirkgoz, Tulay Guran. Primary Adrenal Insufficiency in Children: Diagnosis and Management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(4):397-424.

15. Oksnes M, Björnsdottir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, Broman JE, Triebner K, Kämpe O, Hulting AL, Bensing S, Husebye ES, Lovas K. Continuoussubcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of addison's disease: a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1665-1674.

16. Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E. Konjenital Adrenal Hiperplazi. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet. (1. Baskı) İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevleri. 2021. (s. 933-955).

17. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourechi MM, Agrwal N, Lane MA, Albuquerque FN, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal

hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(9):4161-4172.

18. Miller WL. The adrenal cortex and its disorders. In Brook CGD, Clayton P, Brown R (Eds.), Clinical paediatric endocrinology (5th edn.) Oxford: Blackwell Science, 2001, S.283-327

19. Pofi R, Prete A, Thornton-Jones V, Bryce J, Ali SR, Faisal Ahmed S, Balsamo A, Baronio F, Cannuccia A, Guven A, Guran T, Darendeliler F, Higham C, Bonfig W, de Vries L, Bachega TASS, Miranda MC, Mendonca BB, Iotova V, Korbonits M, Krone NP, Krone R, Lenzi A, Arlt W, Ross RJ, Isidori AM, Tomlinson JW. Plasma Renin Measurements are Unrelated to Mineralocorticoid Replacement Dose in Patients With Primary Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(1):dgz055.

20. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis. Eur J Endocrinol. 2015;172:115–124.

21. Puar THK, Stikkelbroeck NMML, Smans LCCJ, Zelissen PMJ, Hermus ARMM. Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. Am J Med 2016;129:339.

22. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. Lancet. 2021; 13:397(10274):613-629.

23. Laureti S, Falorni A, Santeusanio F. Improvement of treatment of primary adrenal insufficiency by administration of cortisone acetate in three daily doses. J Endocrinol Invest. 2003;26:1071–1075. 97.

24. Barbetta L, Dall'Asta C, Re T, Libè R, Costa E, Ambrosi B. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism. J Endocrinol Inves. 28:632– 637.

25. Alonso N, Granada ML, Lucas A, et al. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. Effect on clinical symptoms, health-related quality of life and biochemical parameters. J Endocrinol Invest. 2004;27:449 – 454.

26. Bornstein SR, Breidert M, Ehrhart-Bornstein M, Kloos B, ScherbaumWA. Plasma catecholamines in patients with Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;42:215–218. 169.

27. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med. 2000;343:1362–1368.

28. Kim B, Lee MN, Park HD, et al. Dried blood spot testing for seven steroids using liquid chromatography-tandem mass spectrometry with reference interval determination in the Korean population. Ann Lab Med. 2015;35(6):578-585.

29. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, et al. Cardiovascular and metabolic outcomes in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta- analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4097-4103.

30. Falhammar H, Thorén M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. Endocrine. 2012;41(3):355-373.

31. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, Tack CJ, Hermus AR. Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73(2):137-146.

32. Marra AM, Improda N, Capalbo D, et al. Cardiovascular abnormalities and impaired exercise performance in adolescents with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):644-652.

33. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(12):3926–3929.

34. Mora S, Saggion F, Russo G, Weber G, Bellini A, Prinster C, Chiumello G. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. Bone. 1996;18(4):337–340.

35. Schulz J, Frey KR, Cooper MS, Zopf K, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2016 Apr;174(4):531-8.

36. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. BMJ. 2021 Jul 12;374:n1380. doi: 10.1136/bmj.n1380. Erratum in: BMJ. 2021 Aug 2;374:n1936. PMID: 34253540.

37. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. Int J Mol Sci. 2017 Oct 20;18(10):2201.

38.Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2152-67.

39. Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, Baxter PD, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Apr 22;104(9):3757–67.

40. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. Lancet. 2000 Feb 12;355(9203):542-5.

41. Rensen N, Gemke RJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 6;11(11):CD008727.

42. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;100(6):2171-80.

43. Lapi F, Kezouh A, Suissa S, Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. Eur Respir J. 2013;42(1):79-86.

44. Mortimer KJ, Tata LJ, Smith CJ, West J, Harrison TW, Tattersfield AE, Hubbard RB. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. Thorax. 2006;61(5):405-8.

2.4.ADRENAL YETERSİZLİK TANILI ÇOCUKLARDA STRES DURUMLARININ YÖNETİMİ VE AİLE EĞİTİMİ

Adrenal Yetersizlik Tanılı Çocuklarda Stres Durumlarının Yönetimi

Adrenal yetersizliği (AY) olmayan bireylerde, vücudu strese sokan durumlarda (anestezi, cerrahi, majör travma, ateşli enfeksiyon, sepsis vb.) glukokortikoid salınımı artmaktadır (1-7), ancak aynı zamanda bu durum belirgin bireysel farklılıklar göstermektedir. AY olan bireylerde ise, stres durumlarında endojen glukokortikoid salınımı artamayacağından, AY bulgularının ve adrenal krizin ortaya çıkmasını engellemek amacıyla kullanılan glukokortikoid dozunun stres dozuna artırılması önerilmektedir (6,8,9). 1952 ve 1953 yıllarında yayınlanan iki olgu bildiriminde kronik streoid tedavisi altındaki birer hastanın cerrahi operasyon sonrası sekonder AY'e bağlı kardiyovasküler kollaps nedeniyle öldüklerinin bildirilmesi bunun ilk kanıtları sayılmıştır10. AY'li çocuklarda kortizol ihtiyacını artıran stres durumlarında verilmesi gereken glukokortikoid dozunu araştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Gereğinden fazla yüksek doz glukokortikoid kullanımının hiperglisemi, yara iyileşmesinde bozulma, enfeksiyon riskinde artış, gastrointestial ülser, osteopeni, büyüme baskılanması, adipogenez gibi yan etkilere neden olabileceği düşünüldüğünden stres durumlarındaki gerçek doz ihtiyacının belirlenmesi önemlidir (11,12).

Egzersiz

Öneri: Kısa süreli (≤ 20 dakika) yoğun egzersiz yapıldığında, ek doz steroid önermiyoruz (1⊕⊕⊕O).

Rutin fiziksel egzersiz, günlük zihinsel ve emosyonel stres durumlarında ek doz steroid önermiyoruz (2 ⊕⊕OO).

Kanıt: Primer adrenal yetersizliği (PAY) olan hastalarda kısa süreli yoğun egzersiz öncesi ek doz hidrokortizon kullanmanın egzersiz performansı ve kan şekeri düzeyleri açılarından plaseboya üstünlüğü saptanmamıştır (13,14). Bu nedenle kısa süreli egzersizlerde ek doz steroid kullanımı önerilmemektedir. Yoğun uzamış fiziksel aktivite (maraton, bisiklet yarışı, kayak yarışı vs)

durumunda stres dozu ihtiyacı ile ilgili yayınlanmış çalışma yoktur. Fransız Endokrin Cemiyeti'nin rehberinde uzun yoğun aktivitelerde aktivitelerden bir saat önce başlamak üzere her üç saatte bir ek doz 5 mg hidrokortizon kullanılması önerilmektedir (uzman görüşü)(15).

Ek ilaç kullanımı:

Öneri: Kortizol metabolizmasını veya klirensini artıran ilaç (levotiroksin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampin vb) başlanması durumunda hidrokortizon replasman dozunu artırmak gerekebileceği akılda tutulmalıdır (2 ⊕⊕OO).

Kanıt: Bazı ilaçlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampin vb) sitokrom p450 3A veya P-glikoprotein akış membran taşıyıcılarını uyararak kortizol klirensini artırırlar. Bu nedenle glukokortikoidle birlikte bu ilaçların kullanılması daha yüksek replasman dozlarının kullanılmasını gerektirebilir, gerekli doz artışı yapılmazsa adrenal kriz tetiklenebilir (6,16,17).

Ateşli/Ateşsiz Hastalıklar

Öneri: Ateşli olmayan hafif hastalıklarda ek doz steroid önermiyoruz (2 ⊕⊕OO)

Ateşli hastalıklarda, ateş normale dönene kadar kullanılmakta olan oral hidrokortizon dozu 2-3 katına çıkılmalıdır. Özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda açlığa izin verilmemeli, sıvı alımı artırılmalıdır. Daha ciddi enfeksiyonlarda (pnömoni, menejit vb.) daha fazla (5 kat) doz artırımı yapılmalıdır (1⊕⊕⊕O).

İshal ve/veya kusma varsa, düzelene kadar (birkaç gün) kullanılmakta olan dozun 3 katı (günde 3-4 doz şeklinde) oral hidrokortizon kullanılmasını öneriyoruz. İshal-kusma devam ediyorsa, oral alım tolere edilemiyorsa, ciddi halsizlik veya bilinç bozukluğu varsa adrenal kriz şüphesiyle < 3 yaş ise 25 mg, 3-12 yaş ise 50 mg, >12 yaş ise 100 mg (veya tüm yaşlarda 50-100 mg/m^2) (veya tüm yaşlarda 2 mg/kg) hidrokortizon veya eşdeğeri metilprednizolon intramüsküler olarak uygulanmalı ve intravenöz sıvı desteği için sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: AY'li çocuklarda adrenal krizi en sık tetikleyen erken çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonları, daha büyük yaşlarda ise gastrointestinal enfeksiyonlardır (6). Çocuklarda

ateşli hastalıklar sırasında kortizol salınımının 2-5 kat arttığı, farenjit, idrar yolu enfeksiyonu, otit durumlarında bu artış daha hafifken (2-3 kat), pnömoni, bakteriyel menenjit ve sebebi bilinmeyen ateş durumlarında bu artışın daha belirgin olduğu (yaklaşık 5 kat) gösterilmiştir. Ancak ateş yüksekliğinin derecesi ile kortizol salınımı arasında ilişki bulunamamıştır5. AYyönetimi konusundaki farklı rehberlerde de ateşli enfeksiyon dönemlerinde hidrokortizon doz artırımı önerilmektedir (6,18).

Major travmalar veya yoğun bakım ihtiyacı doğuran hastalıklar

Öneri: Major travmalarda veya yoğun bakım ihtiyacı doğuran hastalıklarda stabilite sağlanana kadar adrenal kriz dozunda parenteral hidrokortizon kullanılması önerilir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Kesitsel bir çalışmada; akut majör travma ve sepsis durumlarında serum serbest kortizolünün, ayrıca akut majör travmada 24 saatlik idrar kortizol ve kortizol metabolitleri düzeylerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek saptandığı bildirilmiştir (2). Uluslararası Endokrin Cemiyeti'nin ilgili rehberinde AY'li çocuklarda ciddi travmalarda, doğumda ve yoğun bakım ihtiyacı doğuran hastalıklarda adrenal kriz dozunda hidrokortizon (başlangıçta 50 mg/m2 intravenöz hidrokortizon, bunun ardından 50-100 mg/m2/gün, hidrokortizon 6 saat aralarla İV veya İM) verilmesi önerilmektedir (6).

Sedasyon veya genel anestezi uygulamaksızın yapılacak küçük lokal girişimler

Öneri: Sedasyon veya genel anestezi uygulamaksızın yapılacak küçük lokal girişimlerde (deri biyopsisi vb.) rutin ek doz steroid önermiyoruz (2 ⊕⊕OO).

Lokal anestezi ile yapılacak hafif dental işlemlerde günlük doz iki katına çıkılmalı, ertesi gün normal doza dönülmelidir (2 ⊕⊕OO).

Görüntüleme işlemleri nedeniyle verilen genel anestezi uygulamaları

Öneri: Bu uygulamalarda özellikle uyanma ve anesteziden kurtulma süreçlerini kapsayacak şekilde hidrokortizon doz artırımı (3-4 kat) yapılmalıdır. Sonraki gün normal doza dönülmelidir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Adrenal yetmezliği olmayan çocuklarda görüntüleme işlemi nedeniyle anestezi verildiğinde kortizol seviyesinin anestezi sırasında artmadığı, olguların % 23'ünde uyanma sürecinde, %52'sinde anesteziden kurtulma sürecinde stres cevabı düzeyinde (≥ 550 nmol/L) kortizol seviyeleri saptandığı bildirilmiştir (3). Yaş, anestezi süresi ve ayılma süresinin kortizol cevabına etkisi saptanmamıştır. Adrenal yetersizliği olan çocuklarda yalnız anestezinin, stres cevabını uyarmadığı, ancak ayılma sürecinde kortizol seviyelerinin anlamlı olarak arttığı sonucuna varılmıştır. Cerrahi işlem yapılmaksızın anestezi uygulanması durumunda anesteziden kurtulma sürecini kapsayacak şekilde kortizolün stres dozunda verilmesi önerilmiştir. Çalışmadaki en yüksek kortizol düzeyi artışı bazale göre 4 kat olarak belirlenmiştir. Bazı hastalarda ise kortizol düzeyinin azaldığı gözlenmiştir (3). Başka bir çalışmada da adrenal yetersizliği olmayan çocuklarda anesteziye bağlı kortizol seviyelerinin 3-4 kat arttığı, görüntüleme amaçlı anestezide en az artış olduğu (3 kat), anestezi derinliğinin kortizol artış miktarını etkilemediği saptanmıştır (4).

Genel anestezi altında yapılacak girişimler

Öneri: Kolonoskopi: öncesinde barsak boşaltımı yapılan gün 50 mg/m2/g hidrokortizon iv/im kullanılır. İşlem öncesi 50 mg/m2 hidrokortizon iv/im verilir (2 ⊕⊕OO).

Diğer girişimler: yapılacak cerrahinin invaziflik derecesine göre hidrokortizon doz artırımı (parenteral) uygun süre boyunca yapılmalıdır (1 ⊕⊕⊕O). (önerdiğimiz dozlar tablo-1'de özetlenmiştir). Bu olguların perioperatif takibi tercihen çocuk endokrin uzmanının olduğu bir merkezde yapılmalıdır (2⊕⊕OO).

Kanıt: Adrenal yetersizliği olan çocuklarda perioperatif steroid yönetimi konusunda yüksek kalitede ve çocuklara spesifik çalışmalar eksik olup, kanıta dayalı klinik kılavuz oluşturabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (11). Erişkin hastalarda perioperatif dönemde uygulanacak stres dozları belirlenirken adrenal yetmezliği olmayan bireylerde cerrahiye cevap

olarak adrenal korteksten salınan kortizol miktarı ve zamanlaması göz önünde bulundurulmakta ve cerrahi stresin büyüklüğüne göre doz ayarlaması yapılmaktadır (19). Ancak günümüze kadar önerilen stres dozları ve uygulanış şekilleri genellikle eski yıllarda yayınlanmış (2000 yılı öncesi) kanıt seviyesi düşük, az sayıda hasta içeren vaka serilerine dayandırılmaktadır(1). Kehlet ve Binder'ın 1973 yılında yayınladıkları çalışmaya göre20 sağlıklı erişkinlerde cerrahi strese bağlı ilk 24 saatlik tahmini kortizol sekresyonu majör cerrahilerde 75-150 mg/gün, minör cerrahilerde 50 mg/gün olarak bulunmuştur. Daha eski çalışmalarda da major cerrahilerin ilk 24 saatindeki kortizol sekresyonu genellikle 200 mg/günü geçmemektedir (bir çalışmada maksimum 300 mg/gün) (7). Günümüze kadar bu bilgilere dayanarak perioperatif stres kortizol dozları önerilmiştir21. Çocuklarla ilgili yeterli çalışma olmadığından erişkin dozları çocuklara adapte edilmektedir. Uluslarası Endokrin Cemiyeti, 2016 yılında yayınlanan klinik uygulama uzlaşı rehberinde; adrenal yetersizliği olan çocuklara majör cerrahi öncesinde 50 mg/m2 intravenöz hidrokortizon verilmesini, bunun ardından 50-100 mg/m2/gün, hidrokortizon 6 saat aralarla İV veya İM verilmesini önermektedir (6). Minör ve orta dereceli cerrahi yapılacağında ise genellikle 1-2 gün 50 mg/m^2/gün veya günlük kullanmakta olduğu dozun 2-3 katı hidrokortizon kullanımı önerilmiştir. Endokrin cemiyeti, bu dozları önerirken; adrenal krizi önlemeyi, kısa süreli aşırı tedavinin yan etkilerinden sakınmaya tercih ettiklerini belirtmektedir. Çünkü adrenal yetersizlikli hastalarda daha düşük dozların güvenli olduğu henüz net olarak kanıtlanmamıştır. Fransız Endokrin Cemiyeti, 2018 yılında yayınladıkları rehberde[18] majör cerrahi durumunda hasta oral almaya başlayana kadar 2 mg/kg dozunda hidrokortizon hemisüksinatın (100 mg ampul) 6 saatlik İV infüzyonlar veya her 6-8 saatte bir İM/ SC enjeksiyon şeklinde uygulanmasını önermektedir. Hasta oral beslenmeye başladığında rutin aldığı dozun 3 katı kadar hidrokortizonun oral başlanması, sonra azaltılarak birkaç günde normal doza inilmesi önerilmektedir. Açlık gerektiren hafif anestezi, minör cerrahi veya muayene durumunda da açlık devam ettiği sürece aynı parenteral dozun verilmesi, ancak oral beslenmeye geçince direkt normal doza inilmesi önerilmektedir.

Güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında 1990-2016 yılları arasında yayınlanan, adrenal yetmezliği olmayan erişkin bireylerde cerrahi (beyin ameliyatı hariç) ile indüklenen kortizol stres cevabını araştıran 71 çalışma (70'i prospektif) değerlendirilmiştir (1). Cerrahi şiddeti modifiye John Hopkins Kriterlerine22 göre minör (1. derece), orta (2. derece) ve majör (3. derece) olarak gruplandığında (Tablo-1), toplam 2953 hastanın (%50,2 kadın, ortalama yaş 54 yıl)

223'ünün minör cerrahi, 1568'inin orta düzey cerrahi, 1162'sinin ise major cerrahi geçirdiği bildirilmiştir. Çalışmaların 63'ünde kortizol ölçümü immunassey yöntemi ile yapılmıştır. Minör cerrahi geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda operasyon sonrası yalnız 24 saatlik izlem yapılmış olduğu, cerrahi sırasında kortizol pikinin gözlenmediği, cerrahi sonrası altı saat içindeki kortizol düzeylerinin bazale göre anlamlı artmadığı bildirilmiştir. Ancak bu grup hastalarda cerrahi sonrası ilk 24 saatteki ortalama kortizol salınımı; sağlıklı, stres altında olmayan bireylere göre yaklaşık ikiye katlanmıştır. Orta derece cerrahilerde total serum kortizolünün ekstübasyon döneminde, majör cerrahilerde ise cerrahi sonrası 6-18 saat aralığında pik yaptığı saptanmıştır. Dahası bu iki grupta ortalama kortizol seviyeleri postoperatif üç güne kadar bazal seviyeden yüksek kalmıştır (daha az sayıda çalışmada yedi güne kadar uzamıştır). Orta derece ve majör cerrahi girişimler sonrası ilk 24 saatteki ortalama kortizol salınımının; minör cerrahi grubuna göre sırasıyla 1,9 ve 1,7 kat, sağlıklı ve stres altında olmayan bireylere göre sırayla 4 ve 3,5 kat artmış olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak sistematik derlemede cerrahinin derecesinin perioperatif kortizol sentezini belirgin şekilde etkilediği bulunmuştur. Özellikle orta ve majör cerrahiler minör cerrahilere göre daha yüksek stres kortizol salınımına neden olmaktadır. Kadın hastalarda erkeklere göre, açık cerrahilerde laparoskopik cerrahilere göre ve genel anestezi alanlarda bölgesel (spinal veya epidural) anestezi alanlara göre perioperatif kortizol salınımının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Meta-analiz sonucunda orta derece ve majör cerrahi sonrası kortizol düzeylerinin benzer bulunmasının; derlemede incelenen çalışmaların hasta seçimi, cerrahi ve anestezik teknikler, perioperatif bakım gibi pek çok yönden heterojen olmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (1).

Khoo ve arkadaşlarının güncel bir vaka karşılaştırma çalışmasında 93 erişkin (cerrahinin ciddiyet derecesine göre 23 minör, 33 orta, 37 majör/majör+ cerrahi geçiren) hastanın perioperatif kortizol ölçümleri incelendiğinde; serum kortizol pikinin ve pik yapana kadar geçen sürenin cerrahi invaziflik derecesi ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Bu iki parametrenin özellikle majör cerrahiler ile minör cerrahiler arasında ve orta cerrahiler ile minör cerrahiler arasında anlamlı fark gösterdiği görülmüştür. Kortizol pikleri minör, orta ve majör/majör+ cerrahilerde anestezi indüksiyonu sonrası sırayla ortanca 2 (0-21,5), 4 (0-19) ve 8 (0-94) saat sonra gözlenmiştir. Bu çalışmada orta cerrahilerde anestezi indüksiyonu sonrası ortalama 8 saatte, majör/majör+ cerrahilerde ise ortalama 2. gün (1-5 gün) itibariyle kortizol seviyelerinin bazale döndüğü

gözlenmiştir. Khoo ve arkadaşları çalışmada saptanan perioperatif kortizol düzeylerinin eski çalışmalara göre daha düşük olduğunu, bu düzeyleri sağlamak için güncel perioperatif stres doz önerilerinin yüksek olduğunu, azaltılabileceğini ve daha kısa sürede idame doza inilebileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak bunun güvenli ve pratikte uygulanabilir olduğunu göstermek için prospektif çalışmalarla test edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (19).

Çocuklarda perioperatif stres kortizol yanıtı ile ilgili çalışmalar çok sınırlıdır. Boninsegni ve arkadaşları 30 prepubertal erkek hastada genel ve epidural anestezi ile yapılan küçük cerrahi işlemlerin serum kortizolüne etkisini incelemiş, genel anestezi alan grupta operasyonun son 10 dakikasında alınan kortizolün bazale göre anlamlı yükselmiş olduğunu (3 kat), epidural anestezi grubunda ise fark saptanmadığını bildirmişlerdir (23). Salerno ve arkadaşları 1 yaş altı 20 hastada genel veya epidural anestezi altında yapılan küçük cerrahi müdahalenin serum kortizolüne etkisini incelemiş; hastalarda operasyon öncesi kortizol düzeylerinin bazal kortizol düzeylerine göre anlamlı olarak arttığını, postoperatif dönemde ise yalnızca genel anestezi grubunda kortizol seviyelerinin yüksek kaldığını (2,5 kat) saptamışlardır (24). Her iki çalışmada yazarlar genel anestezi altında yapılan küçük cerrahi işlemlerde stres kortizol yanıtı oluştuğunu, epidural anestezinin bu yanıtı köreltmiş olabileceğini öne sürmüşlerdir. Khilnani ve arkadaşları 98 çocuk ve genç erişkin (2-20 yaş) hastada preoperatif ve operasyon bitiminden 1 saat sonra kortizol düzeylerini ölçmüşler ve postoperatif değerlerin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Yaş, cerrahi süresi ve anestezi tipinin kortizol düzeyi üzerinde etkili olmadığı bulunmuştur (25). Taylor ve arkadaşlarının çalışmasında, minimal ve orta-invaziv ürolojik cerrahi (sünnet, orşiopeksi, hipospadias/herni/ fimozis/hidrosel/penil torsiyon onarımları ve üreteral stent çıkarımı) geçiren 5 ay-6 yaş arası 30 çocuğun İV kateter takılmasından postoperatif 1 saat sonrasına kadarki izleminde (5 ölçüm), kortizol düzeyinin postoperatif 1. saatte pik yaptığı bulunmuştur. Ancak hiçbir ölçümde ortalama serum kortizol seviyelerinin bazale göre istatistiksel anlamlı olarak artmadığı bildirilmiştir (26). Yaş grupları, genel veya kaudal anestezi, minimal veya orta-invaziv cerrahi arasında kortizol seviyeleri açısından fark saptanmamıştır. Buna dayanarak minimal ve orta-invaziv ürolojik cerrahilerde perioperatif glukokortikoid dozunun günlük dozun 3 katını geçmeyecek şekilde artırılması ve doz artışının cerrahi öncesi değil cerrahi sonrasını kapsaması önerilmiştir.

Erişkin hastalarda perioperatif stres doz uygulamalarıyla ilgili iki çalışma yayınlanmıştır (2,27). Arafah BM., adrenal yetersizlik tanılı 68 hastaya (55 santral AY, 13 PAY) majör cerrahiden 4-6 saat önce oral 20 mg hidrokortizon, cerrahi başından itibaren ilk 24 saat boyunca 6 saatte bir 25 mg hidrokortizon İV, ikinci 24 saat boyunca 6 saatte bir 15 mg hidrokortizon İV uygulamış, sonraki gün hastanın rutin günlük dozuna geçmiştir. PAY hastalarına rutin fludrokortizon dozları preoperatif verilmiştir. Bu tedavinin adrenal yetersizliği olmayan hastalarda gözlenen perioperatif kortizol seviyelerini sağladığını, güvenle kullanılabileceğini öne sürmüştür. Çalışmada postoperatif süreçte kortizol klirensinin azaldığı ve yarı ömrünün arttığı gösterilmiş, bundan dolayı daha önceleri önerilen dozlardan daha düşük stres dozlarının yeterli olabileceği belirtilmiştir (27). Prete A. ve arkadaşlarının, perioperatif stres dozu uygulama şekillerini kıyasladıkları güncel bir çalışmada; 1) elektif cerrahi (çoğunluğu orta invaziflikte) uygulanan 22 hastanın postoperatif serum kortizol düzeyleri izlenmiş 2) PAY'lı 10 hastaya 1'er hafta arayla 4 farklı yoldan (6 saat aralarla eşit dozda oral, im, iv yolla veya devamlı iv infüzyonla) 200 mg/gün hidrokortizon verilerek uygulama başlangıcından sonraki 24 saatlik serum kortizol düzeyleri izlenmiş 3) bu iki çalışmanın verileri kıyaslanmıştır. Çalışmada, sağlıklı bireylerde cerrahi stres durumunda gözlenen median kortizol konsantrasyonlarının yalnızca devamlı infüzyon uygulamasıyla sağlanabildiği, diğer uygulamalarda ise bir sonraki doz öncesinde kortizol düzeylerinin bu değerlerin altına düştüğü saptanmıştır. Farmakokinetik modellemeler yapıldığında; 50-100 mg hidrokortizon bolusu sonrası, 200 mg hidrokortizon intravenöz devamlı infüzyon verilmesi istenilen aralıkta kortizol düzeylerini en iyi şekilde sağlayan yol olarak belirlenmiştir. Yazarlar majör stres durumlarında adrenal krizin önlenmesi veya tedavisi için hidrokortizonun devamlı infüzyon şeklinde verilmesinin tercih edilmesini önermişlerdir (2). Çalışmadaki cerrahilerin çoğu orta invazivlikte olduğundan, daha invaziv ve daha uzun cerrahilerde daha yüksek serum kortizol seviyeleri saptanabileceği belirtilmiştir. Chee YJ ve arkadaşları, bu çalışmayla ilgili eleştirilerinde, böyle bir çalışmaya kan basıncı ve intraoperatif hemodinamik durum ile ilgili bilgilerin de eklenmesinin tedavi rejimlerini karşılaştırırken ileri fizyolojik kanıtlar sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (28).

Adrenal yetersizlik dışı nedenlerde farmakolojik dozlarda steroid kullanan erişkin hastalarda perioperatif glukokortikoid ihtiyacı konusunda yapılan çalışmaların (2 randomize kontrollü ve 5 kohort çalışma) sistematik derlemesinde bu hasta grubunda, perioperatif süreçte stres dozuna

çıkılmaksızın, hastaların günlük aldıkları dozda steroid kullanımının adrenal krize yol açmadığı belirlenmiştir. Postoperatif hipotansiyon yaşanan olgularda sıklıkla bunu açıklayacak neden bulunduğu ve volüm takviyesi ile düzeldiği bildirilmiştir. Cerrahi öncesi yapılan ACTH uyarı testi sonuçlarıyla hastaların postoperatif klinik durumlarının korele olmadığı saptanmıştır. Bu grup hastada perioperatif glukokortikoid dozlarının primer adrenal yetersizlik nedeniyle glukokortikoid kullanan hastalara göre daha düşük tutulabileceği öne sürülmüştür. Ancak örneklemin küçük olması ve çalışmanın istatistiksel gücünün zayıf olması nedeniyle bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (29).

Tercih edilecek steroid tipi

Öneri: Özellikle mineralokortikoid eksikliği olan olgularda stres dozlarının hidrokortizon olarak verilmesini, hidrokortizon verilemeyecekse eş değer dozda prednizolon (1/4 dozda) veya metilprednizolon (1/5 dozda) tercih edilmesini öneriyoruz (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Hidrokortizonun mineralokortikoid etkisi de olduğundan özellikle mineralokortikoid eksikliği de olan olgularda stres durumlarında hidrokortizon kullanımı tercih edilir. Hidrokortizonun 40 mg'ı 100 µg fludrokortizona eşdeğer mineralokortikoid etki gösterebildiğinden (30), bu dozun üzerinde hidrokortizon kullanımı mineralokortikoid replasman ihtiyacını da karşılar. Prednizolon ve metilprednizolonun da kısmen mineralokortikoid etkinlikleri vardır (31). Dekzametazonun mineralokortikoid etkinliği olmadığından mineralokortikoid eksikliği olan olgularda tek başına kullanılması uygun değildir (31). Gerekli durumlarda sekonder adrenal yetmezliği olanlarda veya izole glukokortikoid eksikliği olanlarda kullanılabilir. Aksi halde hastanın kullandığı idame fludrokortizon ayrıca verilmelidir (6).

Aile eğitimi

Öneri: Tüm hastalar (ve/veya aileler i); hastalık, ateş ve diğer stres oluşturan durumlarda hidrokortizon dozlarının nasıl artırılacağı konusunda eğitilmelidir. Bu eğitim; adrenal krizi tetikleyen durumların belirlenmesi, yaklaşan adrenal

kriz belirtilerinin tanımlanabilmesi ve bu durumda nasıl davranılacağı bilgilerini de içermelidir (2⊕⊕OO).

Tüm hastalar; tanısını, kullandığı ilaçlar ve dozlarını, stres veya adrenal kriz durumlarında yapılması gerekenleri içeren bir kart/bilgilendirme notu taşımalıdırlar (2 ⊕⊕OO).

Tüm hastalar, acil durumlarda kullanmak üzere glukokortikoid enjeksiyon kiti (100 mg Hidrokortizon hemisüksinat ampul, enjektör) bulundurmalı ve bunun kullanımı (subkutan veya intramüsküler enjeksiyon) konusunda bilgilendirilmelidirler (2 ⊕⊕OO).

Kanıt: Ailelerin; çocuğun tanı ve tedavisi, stres durumları, AY belirtileri ve stres durumlarında steroid dozunun artırımı konularında bilgilendirilmesinin hastalığın daha iyi yönetilmesini sağlayabileceği, adrenal kriz sıklığını azaltabileceği düşünülmektedir (15). Ancak bunu kanıtlayan bir çalışma yayınlanmamıştır. Çeşitli çalışmalarda adrenal AY olan hastaların önemli bir kısmının, hastalığın bireysel yönetimi konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığı, hastalık tanıtım kartı taşımadığı veya stresli durumlarda yanlış uygulamalar yaptığı gösterilmiş ve sürekli ve etkin bir eğitime ihtiyaç olduğu öne sürülmüştür (6,15,32). Kanada'dan yapılan (1998-2007 yılları arasını kapsayan) bir çalışmada adrenal yetersizliği olan çocukların yalnız %47'sinin acil başvuru öncesi glukokortikoid doz artırımı yaptığı belirlenmiştir33. Hollanda'da yapılan bir çalışmada adrenal yetersizlik nedeniyle glukokortikoid alan 246 hastaya glukokortikoid tedavisi, stres durumlarında doz artırımı ve intramüsküler hidrokortizon enjeksiyonu konusunda eğitim verilmiş, eğitim öncesi ve 6 ay sonrası anket uygulanmıştır. Eğitim sonrasında hastaların stres durumlarının yönetimi ile ilgili sorulara verdikleri doğru cevapların anlamlı olarak arttığı ve daha fazla sayıda hastanın adrenal yetersizlikle ilgili bilgilendirici materyal taşımaya başladığı saptanmıştır(32). Avustralya'da üç endokrin merkezine (2000-2015 yılları arasında) konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanılı çocukların acil başvuruları incelendiğinde hastaların % 64'ünün stres dozunu uygulamış olduğu (% 22,1 intramüsküler), yaş gruplarına ayrıldığında bu oranın en düşük 12 ay altı yaş grubunda (%51,9) olduğu belirlenmiştir (34). Fransız Endokrinoloji Cemiyeti Rehberinde AY tanılı hastalara uygulanabilecek eğitim programının çerçeveleri sunulmuştur (15). Çeşitli uluslararası ve ulusal rehberlerde; AY tanılı tüm hastaların (ve/veya aileleri) 1) stres oluşturan durumlar, adrenal kriz belirtileri ve adrenal krizi önleme stratejileri konusunda bilgilendirilmeleri,

2) tanı, rutin kullanılan ilaç dozları, stres veya adrenal kriz durumlarında yapılması gerekenleri içeren bir kart/bilgilendirme notu taşıması 3) acil durumlarda kullanmak üzere glukokortikoid enjeksiyon kiti [100 mg Hidrokortizon hemisüksinat içeren Hidrocort-Liyo® (Koçak Farma), Hidrozon® (Vem İlaç), Solu-Cortef® veya Hydrocortisone® (IM/IV) ampul, enjektör] bulundurmaları ve bunun kullanımı (SC veya İM enjeksiyon) konusunda bilgilendirilmeleri önerilmektedir (6,9,18). Ülkemizde KAH tanılı çocuklara adrenal kriz ve perioperatif müdahalede hekimlerin standart yaklaşımını sağlamak amacıyla Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği (ÇEDD) tarafından 'Adrenal Yetmezlik Nedeni ile Hidrokortizon Kullanan Hastalar İçin Acil Durum Tedavi Planı

(http://www.cocukendokrindiyabet.org/uploads/dokumanlar/Z3kX80pz8ndb1AnDuuiv.pdf) ve 'Adrenal Hastalıklarda Perioperatif Yaklaşım' protokolü

(http://www.cocukendokrindiyabet.org/uploads/dokumanlar/C3WWmKNOWHva32oZS4OB.pdf) oluşturulmuştur. KAH tanılı hastaların taşıması için "Hasta kartları" basılmıştır. Kart üzerindeki karekod okutulduğunda, derneğin web sitesinde bulunan adrenal kriz tedavi protokolüne ulaşılmaktadır. Bu kartlarda ayrıca hastanın adı soyadı, hastanın ailesi, takip edildiği hastane ve hekime ait iletişim bilgileri bulunmaktadır.

Kaynaklar:

1. Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, Akturk HK, Prokop LJ, Alahdab F, Foster MA, Lord JM, Karavitaki N, Wass JA, Murad MH, Arlt W, Bancos I. The cortisol stres response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Nov;89(5):554-567. doi: 10.1111/cen.13820.
2. Prete A, Taylor AE, Bancos I, Smith DJ, Foster MA, Kohler S, Fazal-Sanderson V, Komninos J, O'Neil DM, Vassiliadi DA, Mowatt CJ, Mihai R, Fallowfield JL, Annane D, Lord JM, Keevil BG, Wass JAH, Karavitaki N, Arlt W. Prevention of Adrenal Crisis: Cortisol Responses to Major Stress Compared to Stress Dose Hydrocortisone Delivery. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jul 1;105(7):2262–74. doi: 10.1210/clinem/dgaa133. PMID: 32170323; PMCID: PMC7241266.
3. Rains PC, Rampersad N, De Lima J, Murrell D, Kinchington D, Lee JW, Maguire AM, Donaghue KC. Cortisol response to general anaesthesia for medical imaging in children. Clin Endocrinol(Oxf). 2009 Dec;71(6):834-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03591.x.
4. Hsu AA, von Elten K, Chan D, Flynn T, Walker K, Barnhill J, Naun C, Pedersen AM, Ponaman M, Fredericks GJ, Crudo DF, Pinsker JE. Characterization of the cortisol stress response to sedation and anesthesia in children. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Oct;97(10):E1830-5. doi: 10.1210/jc.2012-1499.
5. Nickels DA, Moore DC. Serum cortisol responses in febrile children. Pediatr Infect Dis J. 1989 Jan;8(1):16-20. doi: 10.1097/00006454-198901000-00005. PMID: 2922232.
6. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:364-389.
7. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. Ann Surg. 1994;219:416–425.
8. Woodcock T, Barker P, Daniel S, Fletcher S, Wass JAH, Tomlinson JW, et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. Anaesthesia 2020; 75: 654-63.

9. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jan 1;104(1):39-40. PMID: 30272171; PMCID: PMC6456929.
10. Liu MM, Reidy AB, Saatee S, Collard CD. Perioperative Steroid Management: Approaches Based on Current Evidence. Anesthesiology. 2017 Jul;127(1):166-172. doi: 10.1097/ALN.0000000000001659. PMID: 28452806.
11. Heath C, Siafarikas A, Sommerfield A, von Ungern-Sternberg BS. Peri-operative steroid management in the paediatric population. Acta Anaesthesiol Scand. 2021 Oct;65(9):1187-1194. doi: 10.1111/aas.13952.
12. Freudzon L. Perioperative steroid therapy: where's the evidence? Curr Opin Anaesthesiol. 2018 Feb;31(1):39-42. doi: 10.1097/ACO.0000000000000547. PMID: 29227289.
13. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Stressdose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Aug;89(8):3679-84. doi: 10.1210/jc.2003-032051. PMID: 15292287.
14. Simunkova K, Jovanovic N, Rostrup E, Methlie P, Øksnes M, Nilsen RM, Hennø H, Tilseth M, Godang K, Kovac A, Løvås K, Husebye ES. Effect of a pre-exercise hydrocortisone dose on short-term physical performance in female patients with primary adrenal failure. Eur J Endocrinol. 2016 Jan;174(1):97-105. doi: 10.1530/EJE-15-0630.
15. Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D. Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. Ann Endocrinol (Paris). 2017 Dec;78(6):544-558. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.009.
16. Fonseca V, Brown R, Hochhauser D, Ginsburg J, Havard CW. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;292:1185–1186.
17. https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=RHEUM%2F53228

18. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, Chanson P, Cortet C, Delemer B, Goichot B, Gruson D, Guignat L, Proust-Lemoine E, Sanson MR, Reynaud R, Boustani DS, Simon D, Tabarin A, Zenaty D. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. Ann Endocrinol (Paris). 2018 Feb;79(1):1-22. doi: 10.1016/j.ando.2017.12.001. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29338844.
19. Khoo B, Boshier PR, Freethy A, Tharakan G, Saeed S, Hill N, Williams EL, Moorthy K, Tolley N, Jiao LR, Spalding D, Palazzo F, Meeran K, Tan T. Redefining the stres cortisol response to surgery. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Nov;87(5):451-458. doi: 10.1111/cen.13439.
20. Kehlet H, Binder C. Value of an ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in glucocorticoid-treated patients. BrMed J. 1973 Apr 21;2(5859):147-9. doi: 10.1136/bmj.2.5859.147. PMID: 4349334; PMCID: PMC1589254.
21. Seo KH. Perioperative glucocorticoid management based on current evidence. Anesth Pain Med (Seoul). 2021 Jan;16(1):8-15. doi: 10.17085/apm.20089. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33445232; PMCID: PMC7861897.
22. Donati A, Ruzzi M, Adrario E, Pelaia P, Coluzzi F, Gabbanelli V, Pietropaoli P. A new and feasible model for predicting operative risk. Br J Anaesth. 2004 Sep;93(3):393-9. doi: 10.1093/bja/aeh210.
23. Boninsegni R, Salerno R, Giannotti P, Andreuccetti T, Busoni P, Santoro S, Forti G. Effects of surgery and epidural or general anaesthesia on testosterone, 17-hydroxyprogesterone and cortisol plasma levels in prepubertal boys. J Steroid Biochem. 1983 Dec;19(6):1783-7. doi: 10.1016/0022-4731(83)90360-6. PMID: 6423896.
24. Salerno R, Forti G, Busoni P, Casadio C. Effects of surgery and general or epidural anesthesia on plasma levels of cortisol, growth hormone and prolactin in infants under one year of age. J Endocrinol Invest 1989;12:617–621.
25. Khilnani P, Munoz R, Salem M, Gelb C, Todres ID, Chernow B. Hormonal responses to surgical stress in children. J Pediatr Surg. 1993 Jan;28(1):1-4. doi: 10.1016/s0022-3468(05)80343-4. PMID: 8429460.

26. Taylor LK, Auchus RJ, Baskin LS, Miller WL. Cortisol response to operative stres with anesthesia in healthy children. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):3687-93. doi: 10.1210/jc.2013-2148. PMID: 23861461; PMCID: PMC3763975.
27. Arafah BM. Perioperative Glucocorticoid Therapy for Patients with Adrenal Insufficiency: Dosing Based on Pharmacokinetic Data. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):dgaa042. doi: 10.1210/clinem/dgaa042. PMID: 31996925.
28. Chee YJ, Dinesh M, Lim SC. Letter to the Editor: "Prevention of Adrenal Crisis: Cortisol Responses to Major Stress Compared to Stress Dose Hydrocortisone Delivery". J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 1;106(1):e395-e396. doi: 10.1210/clinem/dgaa717. PMID: 33029644.
29. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stres doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. Arch Surg. 2008 Dec;143(12):1222-6. doi: 10.1001/archsurg.143.12.1222. PMID: 19075176.
30. Renold AE, Haydar NA, Reddy WJ, Goldfien A, St Marc JR, Laidlaw JC. Biological effects of fluorinated derivatives of hydrocortisone and progesterone in man. Ann NY Acad Sci. 1955;61:582–590.
31. Hughes CR, Man E., Achermann J. Adreal cortex and its disorders.In: Dattani MT, Brook CG, eds. Brook’s Clinical Pediatric Endocrinology 7th edition, Hoboken NJ:Wiley-Blackwell; 2020:335-407.
32. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M, Hermus AR. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. Eur J Endocrinol. 2013 May 17;169(1):17-22. doi: 10.1530/EJE-12-1094. PMID: 23636446.
33. Leblicq C, Rottembourg D, Deladoey J, Va n Vliet G, Deal C. Are guidelines for glucocorticoid coverage in adrenal insufficiency currently followed? J Pediatr 2011;158:492e1–8e1.
34. Chrisp GL, Maguire AM, Quartararo M, Falhammar H, King BR, Munns CF, Torpy DJ, Hameed S, Rushworth RL. Variations in the management of acute illness in children with congenital adrenal hyperplasia: An audit of three paediatric hospitals. Clin Endocrinol

(Oxf). 2018 Nov;89(5):577-585. doi: 10.1111/cen.13826. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30086199.

Tablo-1: Adrenal Yetersizlikli Çocuklarda Perioperatif Stres Doz Glukokortikoid Önerileri

Cerrahi Stres	Önerilen Hidrokortizon (HK) Dozu
Küçük cerrahi (Minimal-hafif invaziv) -Anestezi altında muayene -Cilt lezyonu eksizyonu -Kulak tüpü takılması -Sistoskopi -Sünnet -Bronkoskopi -Endoskopi, kolonoskopi -Tanısal laparoskopi -İnguinalherni onarımı -Tonsillektomi	-İşlem öncesi 25 mg/m^2/doz hidrokortizon intravenöz verilir, işlem sonrası oral alım açılınca normalin iki katıdozdan HK verilir, sonraki gün normal doza devam edilir. VEYA -50 mg/m^2/gün veya hidrokortizon replasman dozunun 2-3 katı (ilk gün) İM/İV verilir.
Orta Cerrahi (Orta-belirgin invaziv) -Tiroidektomi -Ovaryenkistektomi -Kolesistektomi -Histerektomi -Nefrektomi -Majörlaparoskopik işlemler -Sindirim sistemi rezeksiyonları (segmental)	-İşlem öncesi İV 25-50 mg/m^2/gün HK bolus verilir. -Takiben 50-75 mg/m^2/gün HK intravenöz devamlı infüzyon veya 6 saatte bir İV enjeksiyon (ilki cerrahi sırasında) şeklinde uygulanır. -Komplikasyon olmayan olgularda hasta stabil olunca doz günlük % 25 azaltılarak bir kaç gün içinde önceki idame doza dönülür. VEYA -HK 2 mg/kg 6 saatte IV infüzyon (veya 6-8 saatte bir İM/SC) verilir oral alım açılana kadar aynı doz infüzyontekrar edilir, oral beslenmeye geçince günlük dozun 2 katı hidrokortizon orale geçilir ve doz azaltılarak 1-2 günde önceki idame doza dönülür.
Ağır Cerrahi (Ağır invaziv) -Kardiyotorasik cerrahi	-İşlem öncesi İV 50-100 mg/m2/doz hidrokortizon bolus olarak verilir.

-İntrakraniyal cerrahi -Majörorofarinks cerrahisi -Majörvasküler, iskelet yapıları veya nörolojik onarımlar -Majör ortopedik-spinalrekonstrüksiyon -Gastrointestinal sistemin majör rekonstrüksiyonu -Karaciğer rezeksiyonu -Genitoüriner sistemin majör cerrahileri -Genel anestezi altında çoklu diş işlemleri	-Takiben 100 mg/m^2/gün HK intravenöz devamlı infüzyon veya 6 saatte bir intravenözenjeksiyon (ilki cerrahi sırasında) şeklinde uygulanır. -Komplikasyon olmayan olgularda hasta stabil olunca doz günlük %25 azaltılarak birkaç gün içinde önceki idame doza dönülür. VEYA -Hidrokortizon 2 mg/kg 6 saatte IV infüzyon (veya 6-8 saatte bir İM/SC) verilir. Oral alım açılana kadar aynı doz infüzyon tekrarlanır. Oral alım açılınca günlük dozun 3 katı hidrokortizon orale geçilir ve doz azaltılarak 3-4 günde önceki idame doza dönülür.

***Operasyon uygulanacak hastalardan mineralokortikoit eksikliği olanlara, günlük hesaplanan total hidrokortizon<40 mg ise kullandıkları fludrokortizon operasyon öncesi az suyla verilmelidir.**

2.5.ADRENAL KRİZ TEDAVİSİ VE AİLE EĞİTİMİ

Adrenal kriz, adrenal yetmezliğin (AY) en korkulan komplikasyonudur. Yıllık insidansı 4,4-17/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir ve yılda 1/200 adrenal kriz olgusu ölümle sonuçlanmaktadır (1). Akut adrenal kriz genellikle tanı almamış kronik AY olan bir çocuğun ek bir strese maruz kalması sonucu oluşur. Erken çocukluk çağında respiratuar, daha büyük yaşlarda gastrointestinal enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok farklı enfeksiyon, adrenal krizin ortaya çıkmasında hızlandırıcı rol oynar (2,3). Ayrıca kortizol ihtiyacının arttığı fiziksel stres, kaza ve yaralanmalar, cerrahi girişimler ve anestezi adrenal krize sebep olabilir (4).

Adrenal yetmezliği olan bir hastanın akut klinik kötüleşmesi adrenal kriz olarak değerlendirilir (5). Üzerinde uzlaşı sağlanmış bir adrenal kriz tanımlaması bulunmamaktadır. Erişkinlerde adrenal kriz ile ilgili bir tanımlama, genel sağlık ve iyilik halinin bozulmasının yanı sıra hipotansiyon, bulantı/kusma, ağır halsizlik, hiponatremi, hipoglisemi ve hiperkalemi bulgularından en az ikisinin bulunması olarak bildirilmiştir. Yaşamı tehdit eden adrenal kriz tablosu, AY'nin ilk bulgusu olabilir. AY ve adrenal kriz bulguları Tablo-1'de özetlenmiştir.

Öneri: Adrenal kriz tedavisi acildir ve test sonuçlarını beklemek gibi nedenlerle asla geciktirilmemelidir. Ancak tedavi öncesi tanısal testlerin çalışılması için kan örneği alınması çok yararlıdır (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Adrenal kriz tablosu, AY'nin ilk bulgusu olabilir. Yorgunluk, güçsüzlük, taşikardi, hipotansiyon, bulantı, kusma, karın ağrısı ve nöbet gibi AY bulguları parenteral hidrokortizonuygulanmasına genellikle çok hızlı yanıt verir. Eğer hızlıca tanınmaz ve tedavi edilmez ise koma ve ölüm gerçekleşebilir (6). Bu nedenlerle adrenal kriz tedavisi, test sonuçlarını beklemek gibi nedenlerle asla geciktirilmemelidir. Ancak tedavi öncesi bazal kortizol ve ACTH düzeyleri başta olmak üzere tanısal testlerin çalışılması için kan örneği alınması son derece önemlidir (3). Hidrokortizon uygulandıktan sonra klinik iyileşmenin sağlanması en iyi tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (7).

Adrenal kriz hayatı tehdit edici bir durum olduğundan tedavi geciktirilmemelidir (3,8). Hastane koşullarında intravenöz uygulama tercih edilmekle birlikte, damar yolu açılamadığı durumlarda intramuskuler uygulamanın da etkin olduğu görülmektedir (4). Uygulama yolundan bağımsız olarak HK emilimi yaklaşık eşdeğer olarak gerçekleşmektedir (9).

Öneri: Tüm hastaların aşikar adrenal kriz tedavisi ve adrenal krizden korunmak için stres durumunda artmış glukokortikoid dozları konusunda eğitimli olmaları ve gerekli bilgileri içeren steroid acil durum kartı ya da acil durum bilekliği/ kolyesi taşıması önerilir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Hastaları, hayatı tehdit eden adrenal krizden korumanın en önemli yolu hasta eğitimidir (2,10). Bilinen AY'li hastalarda 3 saatlik bir eğitimden 6 ay sonra yapılan değerlendirmede, hastaların olası adrenal kriz gelişebilecek senaryolara anlamlı olarak daha doğru yanıtlar verdikleri saptanmıştır (11). AY olan bir çocuğa bakım veren kişiler, kusma ya da bilinç bulanıklığı fark ettiklerinde, IM hidrokortizon uygulaması konusunda eğitilmelidirler. Hastaların/hasta yakınlarının elinde acil durumlarda uygulanabilecekler ile ilgili ilk başvurulan sağlık personeline iletilmek üzere yazılı belge/tanıtıcı bileklik vs bulunması uygundur (Örn: Şekil-1). Klinik pratikte hastalar yazılı materyal verilerek eğitim aldıklarında dahi, izlemde gerekli uygulamaların aksatıldığı sıklıkla görülmektedir. Bu yüzden periyodik olarak eğitim tekrarlanması önemlidir (12,13-15). Ülkemizde adrenal yetmezlikli çocukların adrenal kriz korunma ve tedavisinde standart yaklaşım sağlamak amacıyla Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği (ÇEDD) tarafından 'AdrenalYetmezlik Nedeni ile Hidrokortizon Kullanan Hastalar İçin Acil Durum Tedavi Planı (16) ve 'Adrenal Hastalıklarda Perioperatif Yaklaşım' protokolü (17) oluşturulmuştur. KAH tanılı hastaların taşıması için "Hasta kartları" basılmıştır. Kart üzerindeki karekod okutulduğunda, derneğin web sitesinde bulunan adrenal kriz tedavi protokolüne ulaşılmakta ve hastanın kimlik bilgileri, takip edildiği klinik ve hekime ait iletişim bilgileri bulunmaktadır.

Öneri: Her hastanın acil durum kullanımı için, glukokortikoid enjeksiyon kiti ekipmanlarını taşıması ve nasıl kullanılacağı ile ilgili eğitimi alması önerilir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Hahner ve arkadaşları erişkinlerde yaptıkları prospektif bir çalışmada hemen hemen her hastanın acil durum kartı taşıdığını, ancak hidrokortizon uygulama kitinin yanlızca %30 hastada bulunduğunu göstermiştir (12). Bu çalışmada adrenal kriz tecrübesi yaşayan kişilerde acil enjeksiyon kiti bulundurma oranının daha yüksek olduğu da belirtilmiştir. Ülkemizde hidrokortizon içeren IV/IM preparatlar bulunabilmektedir. Yurtdışında benzer preparatların yanı sıra enjeksiyonla ilgili hazırlıkların kısaltılması ve uygulamadaki hataların önüne geçilmesi amacıyla kullanıma hazır hidrokortizon içeren oto enjektörlerin kullanımı gündeme gelmektedir. Rektal hidrokortizon suppozituarların ise AY'de stres durumunda kullanımı önerilmemektedir (18).

Öneri: Adrenal kriz başlangıç tedavisinde Hidrokortizon bolus 2-4 mg/kg (50-100 mg/m^2) intravenöz olarak başlanır. Stres dozunda HK alan hastada mineralokortikoid kullanımı gerekli değildir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Kritik hastalık, anestezi, cerrahi gibi akut stres durumlarında endojen kortizol artış düzeyinin bireyden bireye büyük farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (19-21). Kritik hastalıklar sırasında artmış glukokortikoid sekresyonunun, savunma mekanizmalarının (sitokin salınımı gibi) düzgün çalışması için gerekli olduğu kadar, aşırı stres yanıtının oluşturabileceği olumsuzlukları engellemekte de gerekli olduğu düşünülmektedir (22). Kortizol ihtiyacının arttığı durumlarda, kullanılması gereken glukokortikoid dozlarını inceleyen randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu ihtiyacın stres yaratan durumunun süresi ve ağırlığı ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir. Geleneksel olarak erişkinlerde majör cerrahilerde 75–100 mg /gün, minör cerrahilerde 50 mg/gün kortizol salınımı olduğu öngörülmektedir. Nadiren bazı işlemleden sonra kortizol salınımının günde 200 mg'ı aştığı görülmüştür (23). Bu yüksek dozları kullanmaktaki amaç sadece normal kişilerdeki kortizol yanıtını taklit etmek değil, aynı zamanda

komplikasyonlar sonucu ortaya çıkabilecek, beklenmedik ihtiyaçların karşılanmasıdır. Bu dozların zararlı olduğunu ya da daha düşük dozların güvenli olduğunu gösteren doğrudan kanıt bulunmamaktadır. Yaklaşık 50 mg/gün hidrokortizon kulllanıldığında yeterli mineralokortikoid etki elde edildiğinden, bu dozlarda ek mineralokortikoid kullanımı önerilmemektedir (3,19). Adrenal krizi tetikleyen enfeksiyon gibi bir neden bulunabilirse ayrıca tedavi edilmelidir (24).

Glukokortikoidler sistemik dolaşıma pulsatil ve sirkadiyan biçimde salgılanır. Kortizol salınım hızının çocuklarda cinsiyet ya da pubertal durum ile ilgisi bulunmamıştır (25) . Normal adrenal fonksiyona sahip bir kişi yaklaşık 5-10 mg/m2/ gün kortizol salgılamaktadır (26). Stresler karşısında kortizol salınım hızı 10-15 kat kadar artabilir. Adrenal kriz sırasında glukokortikoidlerin yetersiz dozda kullanımı potansiyel olarak büyük tehlike taşır. Ancak bu konuda yapılmış sistematik doz-yanıt çalışmaları bulunmamaktadır ve tedavide önerilen glukokortikoid dozları büyük oranda ampiriktir. Yetersiz steroid kullanımına bağlı olumsuzluklarından korunmanın, kısa süre yüksek doz steroid kullanımının oluşturabileceği sorunlardan daha önemli olduğu düşünülmektedir (3).

Adrenal kriz tedavisinde hidrokortizon IV bolus 4 mg/kg uygulandıktan sonra, stabilizasyon sağlanıncaya dek 2 mg/ kg/ gün dozunda sürekli infüzyon uygulanabilir ya da aynı doz bölünerek 4-6 saatlik aralıklarla IV/ IM bolus yapılabilir. Başlangıç olarak 50-100 mg/m2 hidrokortizon bolus, devamında 50-100 mg/m2/gün infüzyon ya da 6 saatlik aralıklarla uygulaması da bidirilmiştir (8). Çocuklarda yaş ve vücut yüzeyine göre doz düzenlendiğinde pratik olarak; 2 yaş altında ve ağırlığı <15 kg ise 25 mg, 2-6 yaş aralığında ve ağırlığı 15-25 kg ise 50 mg, 6 yaş üstünde ve 25 kg dan ağır ise 100 mg hidrokortizon uygulanabilir (8). Periferik venöz girişin hızlıca sağlanamadığı durumlarda gecikmeden IM uygulama yapılmalıdır.

Öneri: Hidrokortizon bulunamıyorsa alternatif olarak prednizolon ya da metil prednizolon kullanılabilir; deksametazon kullanımı önerilmemektedir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Çocukluk çağında prednizolon, deksametazon gibi sentetik, uzun etkili steroidlerden kaçınılması önerilmektedir (3,7). Hidrokortizon ve prednizolon aktif glukokortikoidlerdir. Kortizon asetat ve prednizon ise hepatik 11 beta hidroksi steroid dehidrogenaz tarafından aktive

edilir. İnaktif prekursor glukokortikoidlerin kullanımı, bireysel farklılıklar nedeniyle daha fazla farmakokinetik değişiklik gösterebilir. Ancak bu konu sistematik olarak çalışılmamıştır (3).

Hidrokortizon bulunamıyorsa alternatif olarak prednizolon kullanılabilir. Kullanımı en az önerilen steroid, büyümeyi baskılayıcı etkisi fazla ancak mineralokortikoid etkisi çok düşük olan deksametazondur (3). Prednizolon hidrokortizonun 4 katı, metilprednizolon ise 5 katı glukokortikoid etkinliğe sahiptir (Prednizolon kullanılacaksa doz 1/4, metilprednizolon kullanılacaksa 1/5 olarak hesaplanmalıdır) (7,8). Diğer steroidlerin kullanımı önerilmemekle birlikte başka seçenek bulunmadığı durumlarda eşdeğerlik özellikleri kullanılarak hesaplama yapılabilir (18) (Tablo-2).

Öneri: Adrenal krizde sıvı açığı, hipoglisemi, hiponatremi ve hiperpotasemi varlığı değerlendirilmeli; uygun tedavi (parenteral sıvı desteği, hipoglisemi, hiponatremi ve hiperpotasemiye yönelik) ile düzeltilmelidir (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt: Glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğinde dehidratasyon, hipoperfüzyon ve hipotansiyon görülebilir. Hipotansiyon varsa %0.9 salin bolus 20 ml/ kg dozda verilir, şok durumunda bu doz 1 saatte 60 ml/kg a kadar arttırılabilir (3,4,27,28).

Adrenal kriz devam tredavisinde verilecek IV sıvı miktarı idame+defisit olarak hesaplanarak, hastanın yaşına ve ihtiyacına göre yenidoğanda yaklaşık 150-180 ml/kg/gün, daha büyük çocuklarda 2,5-3 litre/m2/ gün olarak düzenlenebilir (7,8). Bu amaçla sıklıkla %5 Dekstroz %0,9 NaCl (ya da %0,45 NaCl) uygun tedavi seçeneği olmaktadır (3,8). Olgunun ağırlığına göre günlük idame sıvı hesaplanması Tablo-3'de gösterilmiştir (29). Defisit tedavisi hastanın dehidratasyon derecesine göre kaybettiği sıvının yerine konmasını sağlar. Defisit sıvısının hesaplanabilmesi için hastanın ağırlığının ve dehidratasyon derecesinin bilinmesi gereklidir. Dehidratasyon derecesini belirlemek için kullanılan kriterler Tablo 4 de belirtilmiştir (29). Klinik dehidratasyon derecelendirmesi bazen yanıltıcı olabilir ve hastaların tedavi sırasında yakın monitorize edilerek sıvı ihtiyacının tekrar değerlendirilmesi gerekir. Hastanın klinik ve biyokimyasal izlemine (kan

basıncı, kalp hızı, idrar çıkışı, bilinç durumu, glukoz düzeyi gibi) göre sıvı ve elektrolit tedavisi tekrar düzenlenmelidir.

Glukortikoidler kan şekeri dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Akut adrenal yetmezlik bulgusu olarak hipoglisemi, çocuklarda erişkinlerden daha fazla görülmektedir. Kan şekeri saatlik izlenmelidir (8). Hipoglisemi durumunda %10 Dekstroz 2-10 ml/ kg dozda uygulanır. Hastanın serum kan şekeri düzeyine göre %5 ya da %10 Dekstroz ile devam edilir. Koşullar uygunsa santral ven kullanılarak %25 Dekstroz (0,5-1 gr / kg, tek seferde en fazla 25 gr olmak üzere, 2-3 ml/saat hızla) verilebilir (3,4,8,27,28).

Sodyum ve potasyum düzeyleri dikkatle izlenmelidir (8). Hiponatremi, akut adrenal yetmezlikte görülen en tutarlı biyokimyasal bulgudur (31). Sodyum ekstraselüler sıvının dominant katyonudur ve ozmolalitenin belirleyicisi olması nedeniyle intravasküler volümün korunması için çok önemlidir. AY'de hiponatremi, glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğine bağlı renal kayıplar nedeni ile olmaktadır (29). Hiponatreminin düzeltilmesi için dekstroz içeren rehidrasyon sıvılarında 10-15 mEq/kg/gün NaCl verilebilir, ancak plazma sodyum düzeyinin saatte 0,5-1 mEq/kg/gün (10-12 mEq/24 saat, 18 mEq/ 48 saat) den fazla arttırılmaması gereklidir.Hidrokortizon verildiğinde sodyum düzeyinin hızlı yükselebileceği hesap edilmelidir. Nöbet gibi şiddetli bulguların olduğu durumlarda serum sodyumunun yükseltilmesi ve beyin ödeminden korunma için hipertonik salin (%3 NaCl) ile müdahale önerilmektedir. Her 1 ml/kg %3 NaCl, serum sodyumunu yaklaşık 1 mEq/L yükseltir. Aktif semptomları olan bir çocukta 4-6 ml/ kg %3 NaCl aldıktan sonra sıklıkla klinik düzelme gözlenir. Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi ile ortaya çıkabilecek santral pontin miyelinoz gibi sorunlar akut hiponatremiden çok, kronik hiponatreminin tedavisi sırasında gözlenmektedir (3,29).

Eğer hastalarda şiddetli, semptomatik ya da hidrokortizon ve rehidrasyon sıvısına rağmen persiste eden hiperkalemi varsa potasyum düşürücü ajanlar kullanılabilir (33). Potasyum düzeyi 7 mmol/l üstüne çıktığında sıklıkla klinik belirtiler ortaya çıkar. Hiperkaleminin en önemli bulgusu kardiyak iletim sistemi ile ilgili bozukluklardır. Potasyum düzeyleri >6-6,5 mEq/L olduğunda durumun aciliyetini değerlendirebilmek için EKG çekilmelidir. EKG değişiklikleri T dalgalarının sivrileşmesi ile başlar. Potasyum düzeyleri arttıkça P-R aralığı uzar, P dalgası düzleşir ve QRS kompleksi genişler. Hastalarda palpitasyon, atriyoventriküler blok, ventriküler fibrilasyon ya da

asistoli gerçekleşebilir. Bazı hastalarda paresteziler, güçsüzlük ve karıncalanma gözlenebilir. Hiperkaleminin neden olduğu kardiyak toksisite hiponatremi ve metabolik asidoz ile birlikte olduğunda artar (29,35). Hiperkalemi tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo-5 de özetlenmiştir (36) (Tablo-5).

Hipovolemi, hipoglisemi, elektrolit düzensizliklerinin düzeltilmesi ve klinik iyileşmenin ardından oral hidrokortizon tedavisine (30-50 mg/ m2/gün) geçilebilir (8). İlk gün mutat hidrokortizon dozunun en az 3 katı verilmeli, daha sonra tedricen birkaç gün içinde azaltılarak normal doza geçilmelidir (7). Bu durumda gerekli ise fludrokortizon (0,05-0,1 mg/gün) eklenebilir. Deksametazonun glukokortikoid replasman tedavisinde tek başına kullanılması, mineralokortikoid etkisi olmadığından adrenal krize yol açabilir. Yaklaşık 50 mg hidrokortizon, 100 mg fludokortizona eşdeğer bulunduğu bilinmektedir (34). Yüksek doz hidrokortizon ve İV hidrasyon sıvılarının düzenlendiği durumlarda, mineralokortikoid tedavisi gerekli değildir (35).

Tablo 1: Adrenal Yetmezlik ve Adrenal Kriz Klinik Bulguları* (3)

	Belirti	**Bulgu**	**Laboratuar**
Adrenal Yetmezlik	Halsizlik	Hiperpigmentasyon (sadece PAY*)	Hiponatremi
	Kilo Kaybı	Büyüme geriliği	Hiperkalemi
	Postural baş dönmesi	Düşük tansiyon	Hipoglisemi
	Anoreksi, abdominal huzursuzluk		Nadiren hiperkalsemi
Adrenal Kriz	Ağır güçsüzlük, senkop	Hipotansiyon	Hiponatremi
	Karın ağrısı, bulantı, kusma, bazen sırt ağrısı	Abdominal hassasiyet, defans	Hiperkalemi
	Konfüzyon	Bilinç bulanıklığı, delirium	Hipoglisemi
			Nadir hiperkalsemi

*Birçok semptom nonspesifik ve uzun zamandır var olduğundan sıklıkla tanıda gecikmeler yaşanır. Hiponatremi ve hiperkalemi, sıklıkla tanı konulmasına aracılık eder. Hiperpigmentasyon spesifik bir bulgudur ancak bireysel farklılıklar gösterir ve kişinin geçmiş pigmentasyon durumu ile kıyaslama gerektirir. Adrenal kriz acil tedavi gerektirir. Adrenal krizden korunmak, hasta yönetiminin önemli bir parçasıdır. Adrenal yetmezliğe eşlik edebilen otoimmün hastalık bulguları, adrenolökodistrofi hastalarında nörolojik bulgular, adrenal infiltrasyona yol açan hastalıklara dair bulgular ayrıca gözlenebilir.

*PAY:Primer Adrenal Yetmezlik

Tablo 2: Steroid Dozlarının Eşdeğerleri

	Eşdeğer doz (mg)	**Hidrokortizon ile kıyasladığında anti inflamatuar etki**	**Etki süresi (saat)**
Hidrokortizon	20	1	8-12
Kortizon asetat	25	0,8	8-12
Prednizon	5	4	12-36
Prednizolon	5	4	12-36
Metilprednizolon	4	5	12-36
Triamsinolon	4	5	12-36
Deksametazon	0,75	30	36-72
Betametazon	0,6	30	36-72
Fludrokortizon	Antiinflamatuar etkisi yüksek olmasına rağmen, bu nedenle kullanılmaz. Önerilen doz 0,1 -0,2 mg/gün		12-36

Tablo 3: Çocuklarda vücut ağırlığına göre önerilen idame sıvısı miktarı (29)

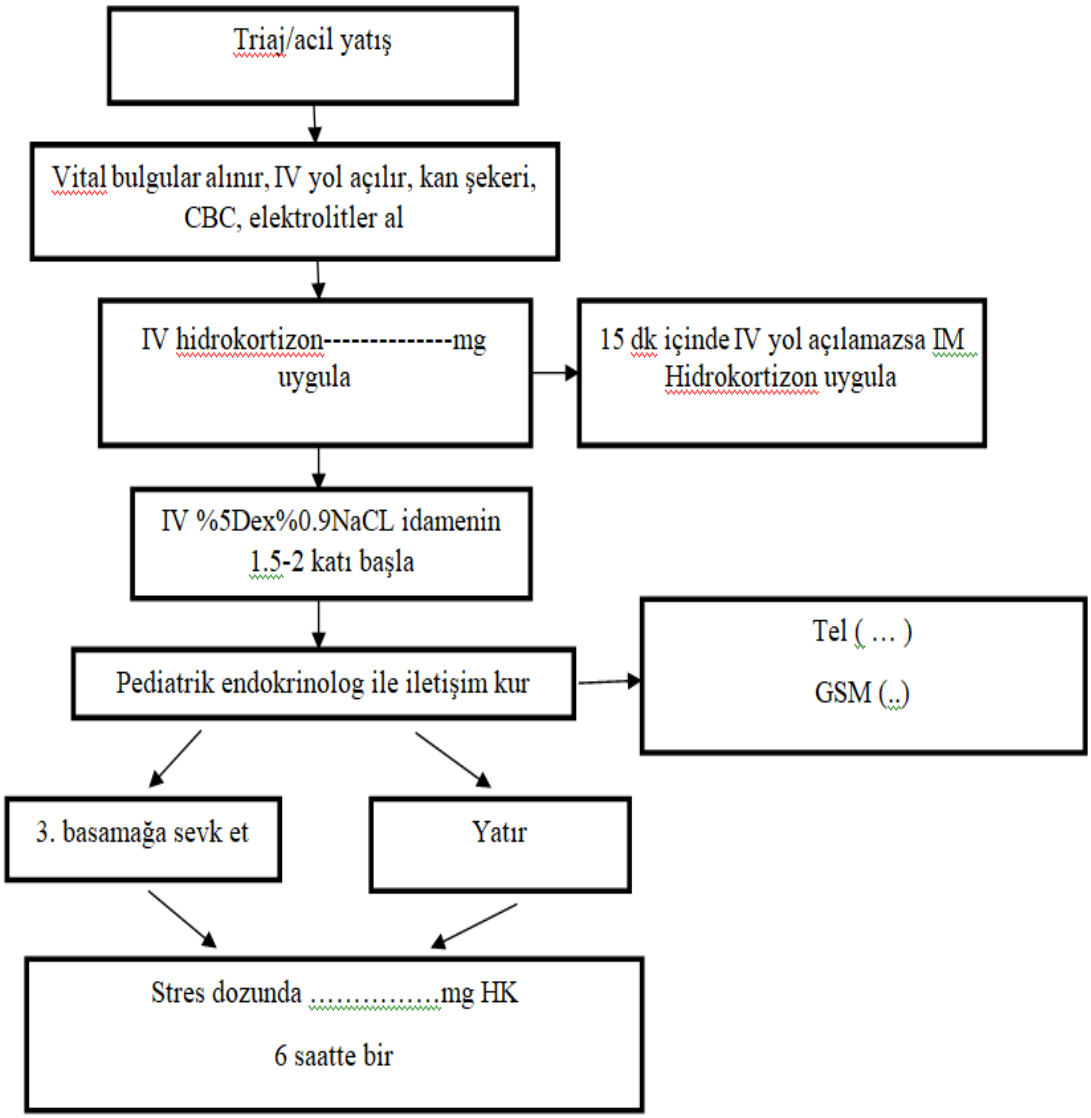
Vücut ağırlığı	**Günlük idame sıvı**
0-10 kg	100 ml/kg
11-20 kg	(1000 mL)+(10 kg üstü için 50 mL/kg)
>20 kg	(1500 mL)+(20 kg üstü için 20 mL/kg)*
*Günlük maksimum normal sıvı alımı 2400 ml olmalıdır.	

Tablo 4: Dehidratasyon Derecesinin Klinik Bulgularla Belirlenmesi (29)

Dehidratasyon derecesi	**Hafif**	**Orta**	**Ağır**
Sıvı kaybı (küçük çocuk)	<%5	%5-10	>%10
Sıvı kaybı (büyük çocuk)	<%3	%3-6	>%6
Nabız	N/artmış	Taşikardi	Periferik nabız zayıf/yok
İdrar Çıkışı	Azalmış	Çok az	Yok
Göz küresi/ fontanel	N	Çökük	Çökük
Gözyaşı	N	Azalmış	Yok
Mukoz membranlar	N	Kuru	Kavruk
Turgor	N	Azalmış	Çok az
Bilinç	N	İrritabl/letarjik	Bilinç kaybı
Görünüm	Susamış, N	Cilt soluk/ soğuk	Alacalı cilt/ soluk
Kapiller Dolum Zamanı	N	>1,5 sn	>3 sn

Tablo 5: Hiperkalemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar (18)

İlaç	Doz	Etki süresi	Yan Etki/Komplikasyon
Dekstroz/insulin	0,5-1 g/kg dekstroz ve her 1 gr glukoz için 0,2 Ünite insülin	Hızlı	Hipoglisemi, hiperozmolarite
Salbutamol (Ülkemizde IV formu bulunmamaktadır)	Nebulize: 2,5 mg <25 kg 5 mg >25 kg	Hızlı	Taşikardi
Sodyum bikarbonat	1-2 mmol/kg 30-60 dk'da	Orta	Sodyum yüklenmesi (hipertansiyon)
Furosemid	1-2 mg/kg	Orta	Ototoksisite, nefrotoksisite
İyon değiştirici reçineler	p.o. ya da p.r. kalsiyum rezonyum 1 g/kg sodium rezonyum 1 g/kg	Yavaş	p.o.:Bulantı, konstipasyon, paralitik ileus Sorbitol ile karıştırılmışsa, ishal p.r.:çekal perforasyon
Ca-glukonat %10	0,5-1 ml/kg 5-10 dk içinde		Hiperkalsemi, doku nekrozu **NOT:** Kalsiyum glukonat potasyum düşürücü etki göstermez; kardiyak etkileri antagonize eder.



Şekil 1: Acil servis çalışanları için adrenal yetmezlik tedavi önerileri örneği[4]

Kaynaklar:

1. Hahner S. Acute adrenal crisis and mortality in adrenal insufficiency: still a concern in 2018 Annal Endocrinol 2018; 79: 164–166.
2. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new preventions trategies. Eur J Endocrinol 2010; 162: 597-60
3. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:364-389.
4. Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings. J Investig Med. 2020;68:16-25.
5. Puar TH, Stikkelbroeck NM, Smans LC, Zelissen PM, Hermus AR. Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. Am J Med. 2016;129(3):339.e1-9.
6. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. Eur J Endocrinol. 2015; 172(3):R115-24
7. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, Chanson P, Cortet C, Delemer B, Goichot B, Gruson D, Guignat L, Proust-Lemoine E, Sanson MR, Reynaud R, Boustani DS, Simon D, Tabarin A, Zenaty D. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. Ann Endocrinol (Paris). 2018; 79(1):1-22.
8. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I, Claahsen van der Grinten H, Clemente M, Falhammar H, Hahner S, Husebye E, Kristensen J, Loli P, Lajic S, Reisch N; Endo ERN (MTG1). Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. Endocrine. 2021;71(3):586-594.
9. Nisticò D, Bossini B, Benvenuto S, Pellegrin MC, Tornese G. Pediatric Adrenal Insufficiency: Challengesand Solutions. Ther Clin Risk Manag. 2022;18:47-60.
10. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet. 2003;361(9372):1881-93.
11. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M, Hermus AR. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management toprevent adrenal crisis. Eur J Endocrinol. 2013;169(1):17-22.

12. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg HS, Quinkler M, Allolio B. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):407-16.
13. Harsch IA, Schuller A, Hahn EG, Hensen J. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders - quality of self-care. J Eval Clin Pract. 2010;16:492– 498.
14. Fleming LK, Rapp CG, Sloane R. Caregiver knowledge and self confidence of stress dosing of hydrocortisone in children with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Nurs. 2011;26:e55–60
15. Braatvedt GD, Newrick PG, Corrall RJ. Patients' self administration of hydrocortisone. BMJ. 1990;301:1312.
16. http://www.cocukendokrindiyabet.org/uploads/dokumanlar/Z3kX80pz8ndb1AnDuuiv.pdf)
17. http://www.cocukendokrindiyabet.org/uploads/dokumanlar/C3WWmKNOWHva32oZS4OB. pdf)
18. De Vroede M, Beukering R, Spit M, et al. Rectal hydrocortisone during stress in patients with adrenal insufficiency. Arch Dis Child 1998;78:544-7.
19. Taylor LK, Auchus RJ, Baskin LS, Miller WL. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3687–3693
20. Hsu AA, vonElten K, Chan D, et al. Characterization of the cortisol stress response to sedation and anesthesia in children. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E1830 –E1835. 141.
21. Rains PC, Rampersad N, De Lima J, et al. Cortisol response to general anaesthesia for medical imaging in children. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71:834 – 839. 140.
22. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev. 2000;21: 55– 89.
23. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. Ann Surg. 1994;219:416-425.

24. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hulting AL, Kasperlik-Zaluska A, Kämpe O, Løvås K, Meyer G, Pearce SH. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med. 2014 Feb;275(2):104-15.
25. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. J Pediatr. 1990 Dec;117(6):892-6.
26. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab. 1991 Jan;72(1):39-45.
27. Patti G, Guzzeti C, DiIorgi N, Loche S. Central adrenal insufficiency in childrenandadolescents. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(4):425–444. doi:10.1016/j. beem.2018.03.012
28. Rushworth R, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis. N Engl J Med. 2019;381(9):852–861.
29. Greenbaum LA. Fluid and Electrolyte Disorders. In Kliegman MR, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (21th Ed) Elsevier, Philedelphia 2019; pg 392-432.
30. Chanson P, Guignat L, Goichot B, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. Ann Endocrinol 2017;78:495-511.
31. Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018 Aug;32(4):397-424.
32. Masilamani K andvan der Voort J. Themanagement of acutehyperkalemia in neonatesandchildren. ArchDis Child 2012; 97: 376-80.
33. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosisandmanagement of hyperkalemia. Pediatr Nephrol. 2011;26(3):377-84.
34. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocr Rev. 2022;43(1):91-159.
35. Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. Ann Endocrinol (Paris). 2017;78(6):535-543.

2.6. KRİTİK HASTALIKLARDA ADRENAL FONKSİYONLAR

Giriş:

Sepsis, septik şok, akut respiratuar distres sendromu, ciddi pnömoni, intoksikasyon, ciddi diyabetik ketoasidoz, ciddi cerrahi operasyon sonrası yoğun bakımda takip edilen hastalar kritik hastalıklar olarak ele alınmaktadır. Kritik hastalıklarda stres adaptasyonu ve kardiyovasküler stabilitenin sağlanmasında hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin (HHA) aktivasyonu ve kortizol salgılanmasının artışı önemlidir. Kritik hastalıkta strese bağlı ACTH salgısının artarak kortizolde büyük artışlara yol açacağı düşünülse de, ACTH'nin baskılanmasına yol açan kortizolün metabolik klirensinde azalma, glukokortikoid reseptörlerinin sayı ve afinitesinin azalması, sitokinlere bağlı doku duyarlılığında azalma nedeniyle glukokortikoid etkisinde yetersizlik görülebilmektedir (1,2).

Yoğun bakımda birçok kritik durumdaki hastada, sepsis ya da septik şokta, zaten var olan tanı almamış mutlak primer veya sekonder adrenal yetmezlik (AY) aşikar hale gelip tanı alabilir. Daha önce HHA aksı sağlam olan bir hastada da hipofizer iskemi, apopleksi, adrenal bez içine kanama, iskemi veya apopitoz, kortizol sentezini etkileyen ilaçlara (Mifepristol, Ketokonazol, Etomidat) bağlı yeni kazanılmış bir adrenal yetmezlik de söz konusu olabilir (3-15).

Yoğun bakım gerektiren ağır hastalık durumlarında, Amerikan Kritik Hastalık Bakım Birliği, 2008 yılında, olağan koşullar altında fonksiyonel olarak normal olan adrenal bezin, stres durumunda artmış, fakat yetersiz kortizol yanıtı alınması yani "görece adrenal yetmezlik" tanımının "kritik hastalık ile ilişkili kortikosteroid yetmezliği (KHİKY)" olarak değiştirilmesini önermiştir (3-15).

Adrenal yetmezlik varlığı organ disfonksiyonuna yol açabilecek ve prognozu kötüleştirebilecek bir faktör olabilir. Vazopresör ve sıvı tedavisine yanıtsız hipotansiyon, şok tablosu, uzamış mekanik ventilasyon, hemodinamik parametrelerin aniden kötüleşmesi durumunda KHIKY düşünülmelidir (16). Çocukluk döneminde tanı ve tedavi yönetimi için altın standart bir test ve kortizol eşik değeri için bir uzlaşı bulunmamaktadır. Daha çok yetişkin dönemde yapılmış çalışmalar mevcut olup, yüksek hasta sayılı çalışmalarda kullanılan ve tanı açısından yönlendirici olabilecek testler mevcuttur (3-15).

Adrenal Yetmezliğin Fizyopatolojisi:

Kritik hastalığın kortizol düzeylerini ve işlevini etkileyen, dolaşımdaki kortizol düzeylerinin artmasıyla sonuçlanan HHA aktivasyonu, (dolaşımdaki kortizol düzeylerinin artmasıyla sonuçlanır), adrenokortikal aşırı duyarlılığa neden olan HHA bozukluğu ve glukokortikoid direnci dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar vardır:

●**HHA ekseninin aktivasyonu:** Normal serum kortizol seviyeleri, günün saatine bağlı olarak önemli değişkenlik gösterir (17). Kritik hastalığı olanlarda diürnal varyasyon kaybolur ve serum kortizol değeri 40 ila 50 µg/dl'ye kadar yükselebilir (17-20). HHA aktivasyonunun, kortizol klirensinin azalması (kortizolü metabolize eden enzimler azalır, kortizol yıkımı %40 azalırken, yarı ömrü 5 kat uzar)21, kortizolün kortizol bağlayıcı globuline (CBG) ve albümine bağlanmasının azalması (22,23), kortizol için artan glukokortikoid reseptör afinitesi ve öncüllerin kortizole periferik dönüşümünde artışa bağlı olduğu bildirilmiştir (24,25). Kortizol sentezini ACTH'dan bağımsız uyaran diğer faktörler ise; inflamatuar sitokinler: IL-1, IL-6, TNF-α, vasopressin, adipokinler, bakteriyel patojenler, endotel hücreleridir (16,26).

●**HHA ekseninde bozulma:** Kritik hastalarda, kafa travması, merkezi sinir sistemi depresanları, hipofizer apopleksi, hipofizer iskemi, adrenal kanama, iskemi ya da apopitoz, enfeksiyonlar, malignite, önceki glukokortikoid tedavisi, fenitoin, etomidat ve ketokonazol gibi çeşitli ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin HHA eksenini bozduğu bilinmektedir (27,28).

●**Glukokortikoid direnci:** Kritik hastalık süresi veya Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) yatışı 3-7 günden uzun sürdüğünde, uzamış strese yanıt olarak HHA aks stres yanıtı ve dokuların cevabı değişir. Yüksek kortizol seviyeleri ile ACTH baskılanır, ACTH pulsatilitesi kaybolur, reseptör düzeyinde direnç gelişir ve kortizol yanıtı azalır. Doku yanıtı da bozulur. Perifer dokularda kortizol direnci oluşur. Steroid direnci ile ilişkili bir izoform olan glukokortikoid reseptörünün beta-izoformunun daha yüksek ekspresyon seviyeleri gösterdiğini bildirilmiştir (29).

Mutlak ve kısmi adrenal yetmezlik

Mutlak AY'nin kritik hastalarda nadir görüldüğü ve insidansın ≤%3 olduğu tahmin edilmektedir (30). Ancak, KHIKY tanı kriterleri hakkında bir fikir birliği yoktur. Ek olarak, septik şokta hangi

kortizol seviyesinin "normal" veya "uygun" olduğu, ACTH'ye neyin yeterli yanıt oluşturduğu ve stimülasyon testi için hangi dozda sentetik ACTH kullanılması gerektiği konusunda belirsizlik vardır. Açık bir tanım bulunmadığından ve çoğu klinik laboratuvarda mevcut olan kortizol testleri kritik hastada güvenilir olmadığından "göreceli adrenal yetmezliğin" tanısının belirsiz olduğuna inanılmaktadır (31).

Klinik Bulgular

En sık görülen klinik bulgu hipotansiyondur. Bu ilk olarak sepsisli erişkinlerde tanımlanmış ve daha sonra çocuklarda bildirilmiştir (31,32). Özellikle septik şok ve erken şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu durumlarında abartılı ve uzun süreli proinflamatuar yanıt ile karakterizedir. Uzamış mekanik ventilasyon, hemodinamik parametrelerin aniden kötüleşmesi, vazopresör ve sıvı tedavisine yanıtsız hipotansiyon görülmektedir. HHA aksı süprese edebilecek ilaç kullanımı, hipotalamo-hipofizer hastalık, radyoterapi, otoimmun hastalık varlığında HHA aksı dikkatle değerlendirilmesi önemlidir. Laboratuvar tetkiklerinde eozinofili, hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi, yüksek ACTH düzeyleri varlığında AY'i düşündürür (33).

Tanı

Öneri: Kritik hastalıklarda, özellikle uzamış mekanik ventilasyon, hemodinamik parametrelerin aniden kötüleşmesi, vazopresör ve sıvı tedavisine yanıtsız hipotansiyon durumlarında adrenal rezerv değerlendirilmelidir (1⊕⊕⊕O).

Kanıt: AY, kritik hastalığı olan pediatrik popülasyonda sıklıkla bir ACTH uyarı testine yetersiz yanıtla tanımlanır. (IV kosintropin uygulamasından bir saat sonra kortizolde başlangıca göre <9 µg/dL değişiklik varlığı). Bu tanımı kullanan çok merkezli bir çalışma, 381 kritik hasta çocuğun %30'unun, sepsisli 59 hastada görülene benzer sıklıkta, yoğun bakımın ilk gününde adrenal yetmezlik kriterlerini karşıladığını göstermiştir (34). Katekolamin alan hastalarda adrenal yetmezlik oranının daha yüksek (%43) bulunduğu bildirilmiştir (34).

Genel olarak çoğu klinisyen, septik şoklu hastalarda glukokortikoid replasman tedavisini seçmek için laboratuvar testlerine gerek duymaz. Bunun nedeni, kritik hastalarda plazma kortizol konsantrasyonunun ve ACTH uyarısına verilen yanıtın, laboratuvar analizlerinin güvenilir

olmamasıdır. Ek olarak, majör randomize çalışmalarda, başlangıç kortizol seviyeleri ve ACTH uyarı testinin, glukokortikoid kullanımından fayda gören septik şoklu hastaları tespit etmede başarısız olduğu bildirilmiştir. Bu uyarıyı akılda tutarak, kritik hastalarda adrenal rezervi değerlendirmek isteyen klinisyenler için, 'Society of Critical Care Medicine' (SCCM) ve 'European Society of Intensive Care Medicine' (ESICM) uluslararası kılavuzları kritik hastalarda olası adrenal yetmezliğin göstergeleri olarak kosintropin (250 µg; yüksek doz ACTH stimülasyonu) uygulamasından sonra serum kortizol değerlerinde ≤9 µg/dl artış saptanması ve rastgele plazma kortizol değerinin <10 µg/dl olarak bildirilmiştir (34).

Bu testlerin kritik hastalardaki tanısal ve prognostik performansını açıklayan çalışmalar yapılmıştır.

Rastgele serum kortizol düzeyi: Septik şoklu hastalarda toplam serum kortizol seviyeleri büyük farklılıklar gösterir (35,36). Kortizolün üretimi ve taşınmasındaki değişiklikler, serbest kortizol artışı, kortizol direnci ve entübasyon için kullanılan etomidat, testin güvenilirliğini azaltmaktadır. Gün içi varyasyonlardan dolayı, kortizol için tek ölçüm yeterli değildir. Bazı çalışmalarda kullanılsa da septik şoklu hastalarda serum kortizol düzeylerinin yüksek ya da düşük olmasının mortalite ve morbidite ile ilişkisi bulunmamıştır (37-42). Sepsisli 101 hastayı kapsayan bir prospektif çalışmada ise, adrenal yetmezliğin en iyi öngörücüsünün başlangıç rastgele kortizol seviyesinin ≤10 µg/dl veya kortizolde <9 µg/dL'lik bir değişiklik olduğu bildirilmiştir36. Bazı çalışmalarda bazal kortizol değerlerinin yüksekliğinin 'Pediatric Risk of Mortality III' (PRISM III) skoru ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (43-45).

Serbest kortizol düzeyi: Serum total kortizolün %90'ı proteinlere bağlıdır (kortikosteroid binding protein ve albümin). Kritik hastalıklarda malnutrisyona, hemodilüsyona ve sistemik inflamatuar cevap sendromuna bağlı hipoproteinemi olması yanlış değerlendirmeye yol açabilmektedir (46). Ayrıca, kritik hastalarda proteine bağlı aktif olmayan kortizolden fizyolojik olarak aktif serbest kortizole geçiş vardır. Kritik hastalarda serbest kortizolün HPA ekseni aktivasyonunu daha doğru bir şekilde yansıttığı öne sürülmüştür (31,46,47). Bununla birlikte, plazma kortizol ölçümü için standart testler toplam (serbest ve bağlı) plazma kortizol ve serbest kortizol testleri çoğu klinik merkezde mevcut değildir (32).

Kritik hastalarda AY'nin daha doğru bir ölçümü olarak serbest kortizolün ölçümünü destekleyen çalışmalar bulunbmaktadır. Bir prospektif çalışmada, kritik durumdaki hastaların, sadece iki ila üç kat daha yüksek olan toplam serum kortizol konsantrasyonlarıyla karşılaştırıldığında, sağlıklı gönüllülerden 7 ila 10 kat daha yüksek serbest kortizol düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir31. Başka bir prospektif çalışmada, başlangıçtaki serbest kortizol seviyeleri, hastalığın ciddiyetini toplam kortizol seviyelerinden daha iyi yansıtmaktadır33. Septik şoklu hastalarda serbest kortizol seviyeleri 186 nmol/L, sepsisli hastalarda 29 nmol/L, sağlıklı kontrollerde 13 nmol/L iken, septik şoklu hastalarda toplam kortizol seviyeleri 880 nmol/L, sepsisli hastalarda 417 nmol/L ve sağlıklı kontrollerde 352 nmol/L olarak bildirilmiştir.

Tükürükte serbest kortizol ölçümü: Adrenal yetmezlik için eşik tükrük kortizol değeri yoktur. Ayrıca entübasyon, koagülasyon bozukluklarına bağlı ağız içi kanama, kandidiyazis, dezenfektan kullanımı gibi nedenlerle örnek toplaması zordur. Bu nedenle AY tanısında tükrük kortizol ölçümü önerilmemektedir. Stres ile tükrük kortizolü ilişkisini orta derecede ilişkili bulan çalışmalar da mevcuttur (10,48). Çocuklarda yapılan bir kohort çalışmasında kritik hastalıkta tükrük kortizol düzeyinin bazal ve 250 µg ACTH testi sonrası değerlerinin kortizol düzeyleri ile, anlamlı pozitif korelasyona sahip olduğu, ACTH sonrası tükürük kortizolünün <8,2 µg/dl olmasının vazoaktif ve inotrop destek ihtiyacını tespit etmede %79 duyarlılık ve %62 özgüllüğe sahip olduğu öne sürülmüştür (3). Yetişkin dönemde yapılan bir çalışmada da yine ACTH testi öncesi ve sonrası serum total kortizol, serbest kortizol ve tükürük kortizolü karşılaştırıldığında, tükürük kortizolünün serbest kortizol kadar tanıda anlamlı olduğu bildirilmiştir (10).

ACTH uyarı testleri

Öneri: Serum ACTH düzeyi ölçümünün KHİKY tanısında yeri yoktur. Adrenal yetmezlik tanısı ACTH uyarı testiyle koyulmaktır. Kritik hastalarda ACTH uyarısından sonra serum kortizol değerlerinde ≤9 µg/dl artış saptanması, olası adrenal yetmezliğin göstergesidir (2⊕⊕⊕O).

Kanıt: ACTH uyarıtestlerinin kritik hastalarda çeşitli nedenlerle güvenilmez olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur.

•Bazı kritik durumdaki bireylerde, kosintropin uyarısı olmadan da serum kortizol seviyelerinde ≥9 µg/dL'lik spontan artışlar olduğu ve bu nedenle bu eşik değerin klinik olarak yardımcı olmayabileceği öne sürülmüştür (3,49).

ACTH testine yanıt vermeyen ve yeterli kortizol yanıtı olan hastalarda hidrokortizon tedavisi ve tedaviye iyi yanıtın değerlendirildiği bir yetişkin çalışmasında, ACTH testi sonucuna göre tedavi kararı alınmasının uygun olmadığı bildirilmiştir (50,51).

• ACTH stimülasyon testleri, birden fazla durumda yapıldığında aynı bireylerde tutarsız sonuçlar verebilir (37).

• HHA eksenini baskılayan etomidat, septik şoklu hastaları entübe etmek için kullanıldığında, ACTH stimülasyonunun sonuçlarını etkileyebileceği bildirilmiştir (28).

Yüksek doz ACTH stimülasyon testi (250 µg kosintropin) kullanan çalışmalar septik şokta değişken sonuçlar vermiştir (35,37,51). Örneğin, septik şoklu 189 hastayı kapsayan bir prospektif kohort çalışmada, başlangıç serum kortizol seviyesinin >34 µg/dL'nin ve kortizolde maksimum artışın ≤9 µg/dL olmasının ölüm için risk faktörleri olarak tanımlandığı bildirilmiştir51. Benzer şekilde, şiddetli sepsis veya septik şoku olan 477 hastayı kapsayan bir başka retrospektif kohort çalışmada, hayatta kalanların daha yüksek başlangıç kortizol düzeyine (30'a karşı 24 µg/dL) ve daha küçük bir kortizol artışına (6'ya karşı 11 µg/dL) sahip olduğu bildirilerek, düşük kortizol düzeylerinin daha yüksek mortalite, daha uzun şok süresi veya daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (52)

Düşük doz (1 µg) ACTH uyarı testi ile yapılmış az sayıda klinik çalışma mevcuttur. Septik şoklu hastalarda yüksek doz ACTH stimülasyon testi ile karşılaştırılmıştır. Uyarı sonrası serum kortizol değerlerinde ≤9 µg/dl artış saptanması KHİKY tanısını desteklemektedir (53,54) Septik şoklu 59 hastadan oluşan prospektif bir kohort çalışmada, düşük doz ACTH uyarı testi ile yüksek doz ACTH uyarı testinden daha fazla sayıda hastada adrenal yetmezlik (kosintropin sonrası serum kortizolünün <18 µg/dL olarak tanımlanmıştır) tespit edilmiştir (%22'ye karşı %8)55. Düşük doz ACTH uyarı testi, steroide yanıt veren hastaları (yani 24 saat içinde norepinefrin infüzyonu olmaksızın ortalama arteriyel kan basıncını >65 mmHg tutabilen hastalar) yanıt vermeyenlerden ayırmada yüksek doz ACTH uyarı testine üstün bulunmuştur (55). Başka bir retrospektif

çalışmada, düşük doz ACTH uyarı testine yanıt vermeyenlerin hayatta kalma oranları, her iki teste yanıt verenlere göre düşük bulunmuştur (%27'ye karşı %47) (53). Karagüzel ve ark. düşük doz ACTH uyarı testi yaptığı sepsis, septik şok, nonenfeksiyoz hastalar ve cerrahi sonrası yoğun bakımda takip edilen 74 çocuk hastada adrenal yetmezlik oranını % 28 olduğunu bildirmiş, bu hastalar 14. günde tekrar aynı test ile değerlendirildiğinde hastaların bir kısmında spontan düzelme saptamışlardır4. Yenidoğan döneminde yapılan çalışmalarda düşük doz uyarı testinin yüksek doz uyarı testine göre klinik olarak daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (41,56,57). Düşük doz ACTH uyarı testi, septik şokta yetersiz adrenal rezervi olan, yüksek doz uyarı testiyle suprafizyolojik uyarıya bağlı kortizol artışı olup gözden kaçırılabilecek bir hasta alt grubunu belirlemektedir (53,55-57). Bu çalışmalar, düşük doz ACTH uyarı testinin mortaliteyi öngörebileceğini öne sürse de, bulguları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (53,55-57) .

Santral adrenal yetmezliği olan hastaların, başlangıçta ve düşük doz ACTH uyarısından sonra düşük ortalama serum DHEA ve DHEA-S seviyelerine sahip olduğunu gösterilmiştir. Normal DHEA ve DHEA-S düzeylerinin varlığı, normal ACTH salgılanmasının ve yeterli adrenal kortikal fonksiyonun güçlü göstergeleridir. Erişkin çalışmalarında hem septik şok hem de travma hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük serum DHEAS düzeyleri bildirilmiştir (58-60). Bununla birlikte, dolaşımdaki düşük DHEAS'a rağmen, septik hastalarda DHEA düzeylerinin önemli ölçüde arttığı, bunun nedeninin DHEA'yı DHEAS'a dönüştüren SULT2A1'in sepsis ilişkili baskılanmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (60). Buna göre SULT2A1 aktivitesi bozulursa dolaşımdaki DHEAS seviyeleri, biyolojik olarak aktif kabul edilen dolaşımdaki DHEA havuzunu uygun şekilde yansıtmayabilir ve bu nedenle adrenal androjen çıkışının güvenilir bir belirteci olmayabilir (58,59).

TEDAVİ

Öneri: İV sıvı desteğine dirençli, katekolamine dirençli septik şoklu çocuklar için tipik olarak stres dozunda glukokortikoidler uygulanır. Ancak bilinen yan etkileri ve şüpheli yararı nedeniyle sıvı, vazoaktif ve antimikrobiyal tedaviye yanıt veren septik şoklu çocuklarda glukokortikoidler rutin olarak kullanılmamaktadır (2⊕⊕⊕0).

Kanıt: Dirençli septik şoklu çocuklarda glukokortikoid tedavisini başlatmak ve sürdürmek için başlangıç kortizol ölçümlerinin, ACTH uyarı testinin veya kalıcı hemodinamik instabilitenin tek

başına kullanılıp kullanılmayacağı tartışmalıdır ve en iyi yaklaşım için kanıt yoktur. Adrenokortikal fonksiyonun test edilmesi ayrıca tartışılmaktadır (61,62).

Glukokortikoid almayan ve 24 saat sonra tekrar test edilen hastaların <%20'si adrenal yetmezlik kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir. Bu nedenle, nispeten yüksek rastgele kortizol düzeyine sahip kritik hastalarda AY mevcut olabilir ve spesifik tedavi olmaksızın düzelebilir. Bu bulgular, sıvıya dirençli, katekolamine dirençli septik şoklu çocuklarda AY için spesifik testler yapılmadan stres dozlu glukokortikoidlerin kullanılması önerisine yol açmıştır. Yenidoğan döneminde yapılan çalışmalar deksametazon ve hidrokortizon tedavisinin özellikle pretermlerde kan basıncında, hemodinamik parametrelerde düzelme sağladığını göstermiştir (63).

Çalışmaların çoğunda, sepsis ve septik şoklu hastalarda glukokortikoid olarak hidrokortizon kullanılmaktadır. Bazı septik şoklu yetişkin çalışmalarında hidrokortizona fludrokortizon eklendiğinde fayda sağladığı gösterilse de (64), hidrokortizonun tek başına yeterli mineralokortikoid etkiye sahip olması ve enteral olarak uygulanan fludrokortizonun emiliminin bozulmuş splanknik perfüzyon durumlarında şüpheli olması nedeniyle tek başına hidrokortizon tedavisinin önerildiği çalışmalar bulunmaktadır (64,65).

Septik şok tablosunda yeterli sıvı ve vasoaktif inotrop tedavisi ile hemodinami sağlanabiliyorsa, hastada adrenal eksen bozuklukları veya KAH veya diğer kortikosteroid ilgili endokrinopatiler; ya da son zamanlarda adrenal ekseni etkileyen flukonazol, etomidat gibi tedaviler kullanılmamışsa, İV hidrokortizonun rutin kullanımı önerilmemektedir (16,30).

Hidrokortizon kullanımını gerektiren klinik durumlarda ise kullanılabilecek rejimler bulunmaktadır. Hidrokortizon başlangıç dozu olarak 50-100 mg/m2 veya 1-2 mg/kg (maksimum 100 mg) uygulanır. Ardından 50- 100 mg/m2 veya 1-2 mg/kg (maksimum 100 mg/gün) gün) dozda sürekli infüzyon olarak veya her dört ila altı saatte bir bölünmüş dozlarda verilebilir (32, 66-68).

Glukokortikoid alan hastalar için, başlangıç kortizol ölçümlerinin, ACTH uyarı testinin mi, yoksa tek başına kalıcı hemodinamik instabilitenin mi tedavi devamı kararında kullanılacağı tartışmalıdır. Hasta hemodinamik olarak stabil hale geldiğinde ve artık vazoaktif ilaç uygulaması gerektirmediğinde glukokortikoid tedavisi kesilmelidir. Uygulama, septik şoklu çocuklarda

glukokortikoidlerin aniden kesilmesine veya azaltılmasına göre değişir. Yetişkin kılavuzları, glukokortikoidlerin azaltılmasını önerir, ancak çocuklarda bu konuda yeterli veri yoktur. Bununla birlikte, glukokortikoid kullanım süresi potansiyel olarak adrenal supresyona neden olacak kadar uzunsa veya provokatif test ile adrenal supresyon tespit edilirse, azaltma önerilir (26,30). SCCM ve ESICM, 2017 yılında KHİKY tanı ve tedavi kılavuzu yayınlanmıştır6. Bu kılavuza göre kortikosteroid tedavinin hiperglisemi yan etkisinin daha az olması nedeniyle bolus enjeksiyonlar yerine, düşük dozda sürekli infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir. Tedavinin süresi konusunda ortak görüş yoktur fakat 3 günden uzun sürmesi önerilmektedir (69). Çalışmalarda 5-7 gün sonunda doz azaltılarak tedavi kesilmiştir (16,30). Tedavinin birden kesilmesi durumunda, rebound hemodinamik instabilite ve inflamatuar belirteçlerde artış görülebilir. Önerilen; vazopresör ihtiyacı ortadan kalktıktan sonra tedavinin azaltılarak kesilmesidir (34).

Yetişkin hastalarda septik şokta glukokortikoidlerin etkisini değerlendiren çalışmalarda hidrokortizon infüzyon yerine bölünmüş dozlarda kullanılmıştır (34,70). Küçük bir prospektif çalışma, sürekli hidrokortizon infüzyonları ile kan glukoz seviyelerinde daha az değişkenlik gösterse de mortalite ve şokun düzelmesi açısından klinik fayda bilinmemektedir (71).

Ülkemizde yoğun bakım hastasının AY yönetiminde diğer önemli bir sorun hidrokortizonun İV formunun yaygın olarak bulunmamasıdır. Bu nedenle, pek çok merkezde, zorunlu olarak piyasada bulunan diğer sistemik glukokortikoidler eşdeğer dozlarda kullanılmaktadır.

Hidrokortizonla karşılaştırıldığında, diğer farmakolojik glukokortikoidler, CBG'yi daha az bağlar, bu da daha fazla miktarda serbest, fizyolojik olarak aktif glukokortikoid ve herhangi bir dozda daha yüksek etki ile sonuçlanır. Farklı preparatlar, anti-inflamatuar ve mineralokortikoid potensi açısından büyük farklılıklar gösterir (54).

Glukokortikoidlerin uygulanmasıyla ilişkili potansiyel yan etkiler hipernatremi, hiperglisemi ve nöromusküler zayıflığı içerir. Süperenfeksiyon riskinin çalışmalarda tutarlı bir şekilde yükseldiği görülmemektedir (72).

Sonuç olarak, çocuklarda kritik hastalıklarda göreceli AY tanı ve tedavisinde net bir fikirbirliği yoktur. Çocuklarda büyük randomize klinik çalışma yapılmamıştır. Ayrıca, şiddetli sepsis ve şok üzerine yapılan yetişkin çalışmaları çelişkili sonuçlar sağlamıştır. Kritik hastalıklarda çocuklarda

tedavi kararı alırken seçici davranılmalı, morbiditeyi ve mortaliteyi azaltacağı düşünülüyorsa tedavi uygulanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Rygård SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med 2018; 44:1003.
2. Arafah, B.M. Hypothalamic pituitary adrenal functionduring critical illness: limitations of current assessment methods.The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91, 3725–3745.
3. Balbão VM, Costa MM, Castro M, Carlotti AP. Evaluation of adrenal function in critically ill children. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Oct;81(4):559-65.
4. Karaguzel G., Atay S., Deger, O.et al. The effects ofthree specific conditions related to critical care on adrenal func-tion in children.Intensive Care Medicine. 2012;38, 1689–1696.
5. Menon K., Ward R.E., Lawson M.L.et al. A prospectivemulticenter study of adrenal function in critically ill children.American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;182,246–251.
6. Pizarro C.F., Troster E.J., Damiani D.et al. Absoluteand relative adrenal insufficiency in children with septic shock.Critical Care Medicine. 2005;33, 855–859.
7. Hebbar, K.B., Stockwell J.A., Leong T.et al. Incidenceof adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplemen-tation in critically ill children with systemic inflammatory syn-drome and vasopressor-dependent shock.Critical Care Medicine. 2011;39, 1145–1150.
8. Hamrahian A.H., Oseni T.S. & Arafah B.M. Measure-ments of serum free cortisol in critically ill patients.The NewEngland Journal of Medicine.2004;350, 1629–1638.
9. Zimmerman J.J., Donaldson A., Barker R.M.et al. Real-time free cortisol quantification among critically ill children.Pediatric Critical Care Medicine. 2011;12, 525–531.
10. Arafah B.M., Nishiyama F.J., Tlaygeh H.et al. Measure-ment of salivary cortisol concentration in the assessment of adre-nal function in critically ill subjects: a surrogate marker of thecirculating free cortisol.The Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism. 2007;92, 2965–2971.
11. Lipiner-Friedman D., Sprung C.L., Laterre, P.F.et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohortstudy.Critical Care Medicine. 2007;35, 1012–1018.

12. Putgnano P., Kaltsas G.A., Satta M.A.et al.(1998) The effectsof anti-convulsant drugs on adrenal function.Hormone andMetabolic Research. 1998;30, 389–397
13. Leteurtre S., Martinot, A., Duhamel, A.et al. Validationof the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: pro-spective, observational, multicentre study.Lancet 2003; 362, 192–197.
14. Brierley J., Carcillo J.A., Choong K.et al. Clinical prac-tice parameters for hemodynamic support of pediatric and neo-natal septic shock: 2007 update from the American College ofCritical Care Medicine.Critical Care Medicine. 2009;37, 666–688.
15. Gaies M.G., Gurney J.G., Yen A.H.et al.Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality ininfants after cardiopulmonary bypass.Pediatric Critical CareMedicine. 2010;11, 234–238.
16. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008;36(6):1937-49.
17. Stewart PM. The Adrenal Cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology, Polonsky KS (Ed), Saunders, Philadelphia 2002. p.491.
18. Newsome HH, Rose JC. The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress. J Clin Endocrinol Metab 1971; 33:481.
19. Vadas P, Pruzanski W. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. Crit Care Med 1991; 19:300.
20. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med 2013; 368:1477.
21. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med 2013; 368:1477.
22. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. Intensive Care Med 2001; 27:1584.

23. Hammond GL, Smith CL, Paterson NA, Sibbald WJ. A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:34.
24. Cooper MS, Bujalska I, Rabbitt E, et al. Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. J Bone Miner Res 2001; 16:1037.
25. Franchimont D, Martens H, Hagelstein MT, et al. Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2834.
26. Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in children. Horm Res Paediatr. 2013;80(5):309-17.
27. Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, et al. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. Intensive Care Med 2005; 31:388.
28. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009; 374:293.
29. Cohen J, Pretorius CJ, Ungerer JP, et al. Glucocorticoid Sensitivity Is Highly Variable in Critically Ill Patients With Septic Shock and Is Associated With Disease Severity. Crit Care Med 2016; 44:1034.
30. David A K. 'Glucocorticoid therapy in septic shock in adults'. UpToDate, 21 Jun. 2022.
31. Hauser, GJ. Early goal-directed therapy of pediatric septic shock in the emergency department. Isr J Emerg Med 2007; 7:5.
32. M, Modi BP, Agus M. Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. Curr Opin Pediatr 2006; 18:448.
33. Menon K, Ward RE, Lawson ML, et al. A prospective multicenter study of adrenal function in critically ill children. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:246.
34. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part

I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Intensive Care Med 2017; 43:1751.

35. Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, et al. Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. Intensive Care Med 1994; 20:489.
36. Briegel J, Schelling G, Haller M, et al. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. Intensive Care Med 1996; 22:894.
37. Bouachour G, Roy PM, Guiraud MP. The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. Ann Intern Med 1995; 123:962.
38. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:1319.
39. Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. Intensive Care Med 1992; 18:93.
40. Heckmann M, Wudy SA, Haack D, Pohlandt F. Serum cortisol concentrations in ill preterm infants less than 30 weeks gestational age. Acta Paediatr 2000; 89:1098–1103.
41. Langer M, Modi BP, Agus M. Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. Curr Opin Pediatr. 2006 Aug;18(4):448-53.
42. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. Crit Care Med 1995; 23:78.
43. Demiral M, Kiral E, Dinleyici EC, Simsek E. Evaluatıon of the Hypothalamıc-Pituitary-Adrenal Axıs in a Paedıatrıc Intensıve Care Unit. Acta Endocrinol (Buchar). 2019;15(4):466-471.
44. Aydın BK, Demirkol D, Baş F, Türkoğlu U, Kumral A, Karaböcüoğlu M, Cıtak A, Darendeliler F. Evaluation of endocrine function in children admitted to pediatric intensive care unit. Pediatr Int 2014; 56: 349-353.
45. Iyer P, Harrington B, Fadrowski JJ, Sibinga E, Amankwah EK. Correlation between cosyntropin stimulation study and disease severity in children with fluid- and catecholamine - refractory shock in the pediatric and cardiovascular Intensive care unit. Horm Res Paediatr 2018; 89: 31-37.
46. Hamrahian, A.H., Oseni, T.S., Arafah, B.M. Measure-ments of serum free cortisol in critically ill patients.The NewEngland Journal of Medicine. 2004;350, 1629–1638.

47. Zimmerman, J.J., Donaldson, A., Barker, R.M.et al. Real-time free cortisol quantification among critically ill children. Pediatric Critical Care Medicine. 2011;12, 525–531.
48. Gunnala V, Guo R, Minutti C, Durazo-Arvizu R, Laporte C, Mathews H, Kliethermis S, Bhatia R. Measurement of salivary cortisol level for the diagnosis of critical illness-related corticosteroid insufficiency in children. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(4): e101-6.
49. Venkatesh B, Mortimer RH, Couchman B, Hall J. Evaluation of random plasma cortisol and the low dose corticotropin test as indicators of adrenal secretory capacity in critically ill patients: a prospective study. Anaesth Intensive Care 2005; 33:201.
50. Briegel J, Sprung CL, Annane D, Singer M, Keh D, Moreno R, et al. Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. CORTICUS Study Group. Intensive Care Med. 2009 Dec;35(12):2151-6.
51. Annane D, Sébille V, Troché G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 2000; 283:1038.
52. Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. Crit Care Med 2007; 35:1012.
53. Siraux V, De Backer D, Yalavatti G, et al. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. Crit Care Med 2005; 33:2479.
54. Asare K Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the critically ill patient. Pharmacotherapy 2007; **27**: 1512–1528.
55. 55-Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. Crit Care Med 2003; 31:141.
56. Soliman AT, Taman KH, Rizk MM, et al. Circulating adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisol concentrations in normal, appropriate-forgestational-age newborns versus those with sepsis and respiratory distress: Cortisol response to low-dose and standard-dose ACTH tests. Metabolism 2004; 53: 209–214.
57. MAgwu JC, Bissenden J. The low dose synacthen test: experience in well preterm infants. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 1607–1612.
58. Wiebke Arlt, Fabian Hammer, Petra Sanning, Stephen K. Butcher, Janet M. Lord, Bruno Allolio, Djillali Annane, Paul M. Stewart, Dissociation of Serum Dehydroepiandrosterone

and Dehydroepiandrosterone Sulfate in Septic Shock, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 91, Issue 7, 1 July 2006, Pages 2548–2554

59. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I 2002 Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? Crit Care 6:434–438.
60. Sayyed Kassem L, El Sibai K, Chaiban J, Abdelmannan D, Arafah BM. Measurements of serum DHEA and DHEA sulphate levels improve the accuracy of the low-dose cosyntropin test in the diagnosis of central adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Oct;97(10):3655-62.
61. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med 2020; 21:186.
62. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. Pediatr Crit Care Med 2020; 21: e52.
63. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, Chan HB, Lam CW, Lee BS, FokTF. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. Pediatrics. 2006 Feb;117(2):367-75.
64. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G, Chaumet-Riffaud P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002 Aug 21;288(7):862-71.
65. COIITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303:341.
66. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med 2021; 49:e1063.

67. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. Crit Care Med 2004; 32: S591.
68. Scott LW. 'Septic shock in children: Ongoing management after resuscitation'. UpToDate, 06 Oct. 2022.
69. Hamrahian AH, Fleseriu M; AACE Adrenal Scientific Committee. Evaluatıon and Management of Adrenal Insufficıency in crıtıcally ill Patients: Disease State Review. Endocr Pract. 2017;23(6):716-725.
70. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al; CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008; 358:111–24.
71. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al. Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. Intensive Care Med 2007; 33:730.
72. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, Duan E, English S, Gossack-Keenan K, Alghuroba M, Szczeklik W, Menon K, Alhazzani W, Sevransky J, Vandvik PO, Annane D, Guyatt G. Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. 2018;46(9):1411-1420.

BÖLÜM 3: CUSHING SENDROMU, ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLER VE ENDOKRİN HİPERTANSİYON

3A: CUSHING SENDROMU

Giriş: Hipotalamo-hipofiz-adrenal (HHA) ekseninin son ürünü, hipofiz bezinden adrenokortikotropin hormon (ACTH) uyarısı altında adrenal bezin zona fasikülatasından salgılanan bir glukokortikoid olan kortizoldür. ACTH, hipotalamustan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve vazopressine yanıt olarak salgılanır. Kortizol, hipotalamusta hem CRH hem de vazopressin üzerinde ve hipofizde ACTH üzerinde negatif geri besleme kontrolü uygular. Normal bireylerde kortizol sirkadiyen ritimde salgılanır; seviyeler gün içinde sabah 07.00-08.00 saatlerinde zirve yaparken gece yarısı civarında en düşük seviyeye iner, daha sonra gece 02.00'de tekrar yükselmeye başlar (1,2).

Endojen günlük kortizol üretiminin ortalama 6-11 mg/m2/gün kadar olduğu bu miktarın da 15-20 mg/gün eksojen hidrokortizona eşdeğer olduğu düşünülmektedir (4,5). Fiziksel ve psikolojik stres esnasında ACTH ve kortizol hızla artar. Bu artışa hem CRH hem de vazopressin aracılık eder. Normal diürnal ritim haricinde, fiziksel ve duygusal strese yanıt olarak kortizol seviyesi hızla yükselir. Dolaşımdaki kortizolün çoğunluğu, kortizol bağlayıcı globüline (%75-80) ile albümine (%10-15) bağlıdır ve hücre zarlarından geçmerek fizyolojik etkilerini başlatmak için yalnızca % 5-6 kadarı serbest haldedir. Hücrede kortizol, sitozolik glukokortikoid reseptörüne bağlanır. Ardından bu kompleks çekirdeğe girer ve transkripsiyonu düzenlemek için DNA'ya bağlanır (3).

Cushing sendromu (CS) kan dolaşımındaki yüksek glukokortikoid düzeylerine kronik maruziyet sonrası gelişen multisistemik bir hastalık olarak tanımlanır. Endojen ve ekzojen Cushing olarak iki ana başlıkta incelenir. En sık görülen form olan ekzojen CS (iatrojenik CS); uzun süre veya potent steroid kullanımına bağlı olarak gelişen formdur. Endojen CS; ACTH bağımlı olan ve olmayan CS olarak ikiye ayrılır. Hipofizden fazla ACTH sentezlenmesine ikincil kortizol artışı “Cushing Hastalığı” olarak adlandırılırken ACTH’nın hipofiz dışı salgılanması sonucu surrenal bezlerin uyarılması durumuna “Ektopik Cushing” denir. Cushing hastalığı erişkin vakaların %49-71'ine kıyasla pediatrik CS vakalarının %75-80'ini oluşturan endojen CS'nun en yaygın nedenidir. Hipofiz kaynaklı olmayan ACTH'nin neden olduğu CS, “Ektopik ACTH Sendromu” olarak adlandırılır. Cushing sendromunun ACTH'den bağımsız nedenleri arasında adrenokortikal tümörler (ACT) (adrenal karsinomlar veya adenomlar), primer adrenal hiperplazi (primer

pigmente nodüler adrenokortikal hastalık [PPNAD]) ve makronodüler adrenal hiperplazi (ACTH'den bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi [AIMAH], McCune-Albright sendromu [MAS]) nedenler arasındadır. Pek çok pediatrik adrenal tümör, glukokortikoidlerin yanı sıra adrenal androjenler salgılar, bu nedenle glukokortikoid fazlalığının belirgin bulguları ile başvuru nispeten nadirdir (1- 5)

Patofizyoloji, Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Endojen CS'nin yıllık insidansı 0.7-2.4/milyon kişi olup, yeni vakaların %10 kadarı çocuk yaş gurubundadır. Erişkinlerde ve yedi yaş üstü çocuklarda %75-90 oranınla en sık endojen CS nedeni, hipofizden ACTH salgılayan adenomlardır. Daha küçük çocuklarda ise tipik olarak adrenal kaynaklı sebepler ön plandadır. Adrenal kaynaklık CS tüm vakaların %15'ini oluşturur (4, 5).

Hangi durumlarda Cushing sendromu açısından değerlendirme yapılmalıdır?

Öneri: Çocuk ve ergenlerde aşağıdaki durumlarda Cushing sendromu taranmalıdır:

• Büyümenin / ergenliğin sonunda olanlar için;

hiperkortizolizmin klasik klinik belirtileri; özellikle faciotrunkal yağ dağılımı ve hiperkatabolizma belirtileri (mor stira, proksimal kas güçsüzlüğü, kırık/osteoporoz) (1⊕⊕OO).

• Büyüme / ergenlik dönemi sona ermeden önce;

◦ artan BMI ile yavaşlayan büyüme hızı

◦ 8 yaşın altındaki çocuklarda hiperandrojenizm veya herhangi bir yaşta şiddetli hiperandrojenizm belirtileri,

◦ yenidoğan döneminde tanımlanabilir etiyolojisi olmayan şiddetli hipertansiyon veya tekrarlayan hiperglisemi (1⊕⊕OO).

Basit çocukluk çağı obezitesi durumunda Cushing sendromunun taranması önerilmez 1⊕⊕OO).

Kanıt: Klinik özellikler; CS'nun fiziksel özellikleri, hiperandrojenizm olan veya olmayan kronik hiperkortizolizmden kaynaklanır. Santral obezite, "ay dede yüzü", hirsutizm ve yüzde kızarıklık

CS'lu yetişkinlerin %80'inden fazlasında görülür. Ciltte stria, hipertansiyon, kas zayıflığı, sırt ağrısı, "buffalo hörgücü" yağ dağılımı, psikolojik rahatsızlıklar, akne ve kolay morarma yaygın olarak tanımlanır (%35-80). Ancak bunlar ileri CS'nun belirti ve özellikleridir. Bu tür hastaların yıllık fotoğrafları mevcut olduğunda, bu özelliklerin gelişmesinin 5 yıl veya daha uzun süreceği gözlenmiştir. Bu nedenle klasik "Cushingoid görünüm" genellikle CS'lu çocukta görülen ilk tablo olmayacaktır. Çocuklarda bildirilen tipik görünüm; yuvarlak yüz, kırmızı yanaklar (pletorik görünüm), akne, baş ağrısı, tüylenme artışı (yanaklarda, kollar ve bacaklarda ince tüylerde), morumsu-pembe çatlaklar (daha büyük çocuklarda daha sık görülür), boyun çevresi ve koltuk altında renk koyulaşması, kolay morarma, erken yaşta pubik kıllanma, düzensiz menarş veya menarş olmaması ve yüksek kan basıncı varlığıdır. Çocuklarda hiperkortizolizmin en erken ve en güvenilir göstergeleri kilo alımı ve büyümenin durmasıdır (6). Pediatrik CS'una ilişkin en geniş serilerden elde edilen kümülatif veriler, 91/97 (%94) vakada başvuru sırasında kilo alımını ve 82/95 (%86) vakada büyüme geriliğini tanımlamıştır (7-9). Bu nedenle büyümeyi durduran herhangi bir kilolu çocuk CS açısından değerlendirilmelidir. Glukokortikoidler, somatostatinin hipotalamik sekresyonunu artırarak, büyüme hormonu sekresyonunu ve IGF-1 üretimini baskılar. Ayrıca doğrudan epifizlere etki ederek (kıkırdağın sülfatasyonunun, mineralizasyonun ve hücre proliferasyonunu inhibisyonu ile) büyümeyi baskılar. Buna karşılık, beslenmeye bağlı basit obezitesi olan çocuklar genellikle daha hızlı büyür ve yaşlarına göre daha uzundur (muhtemelen kronik sekonder hiperinsülinizm nedeniyle). Çocuklarda CS obezitesi, başlangıçta santral olmaktan ziyade yaygındır ve bufalo hörgücü varlığı, uzun süredir devam eden bir hastalığın kanıtıdır. Psikolojik rahatsızlıklar, CS olan çocuklarda yetişkinlere göre daha az bildirilmiştir ve tipik olarak yetişkinlerde görülen depresyondan belirgin şekilde farklıdır. Çocuklarda ilginç şekilde ameliyat sonrasına kadar genellikle dikkat, okul notları veya ilgili akademik faaliyetlerle ilgili sorunlar bildirmezken, ameliyat sonrası akademik performans düşer. Uyku bozukluğu, mental değişiklikler ve kas zayıflığı çocuklarda erişkinlere göre daha az görülür. Pediatrik CS'nun yeterince değerlendirilmeyen yönü, bu hastalarda önemli derecede kemik kaybı ve mineral kaybı olmasıdır. Bu nedenle, Cushing hastalığı, ergenlik döneminde genellikle gözden kaçırıldığı için, genellikle genç erişkinlerde teşhis edilir. Nadiren, adrenal karsinomun neden olduğu CS veya ektopik ACTH sendromu, hızlı fulminan bir seyir oluşturabilir (6-11).

Ciddi Cushing bulgu ve belirtileri olduğunda yapılması gereken ilk şey nedir?

Öneri: Hiperkortizolizmden şüphelenilmesi durumunda, öncelikli olarak herhangi bir eksojen glukokortikoid kaynağı için tarama önerir (1⊕⊕OO).

Kanıt:

Çocuklarda CS bulguları ile gelen olgularının çoğu "iyatrojenik Cushing sendromu"dur (İCS). Glukokortikoidler anti enflamatuvar ajanların en güçlüsüdür ve çeşitli hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (3). Oral, enjektabl, topikal ve inhale glukokortikoidlerin kullanımına bağlı CS gelişebilir. Olgularda eş zamanlı endojen HHA aksı baskılanır ve bu durum ekzojen glukortikoid tedavisi kesildikten sonra uzun süre devam edebilir. Endojen sistemlerdeki supresyon hastalık, travma ve hatta duygu durum değişikliği ile ilgili streslere uygun yanıt veremez ve bireyi yaşamı tehdit edici adrenal yetmezlik kriz riskiyle karşı karşıya bırakır (3). Klinik uygulamada kullanılan steroidlerin çoğu belirli farmakokinetik veya farmakodinamik özellikleri öne çıkarmak için temel moleküler yapının modifikasyonu ile ortaya çıkan kortizolün (hidrokortizon) sentetik analoglarıdır. Kortizolün doğal olarak oluşan metaboliti olan kortizon, sistemik olarak verildiğinde karaciğerde kortizole dönüştürülür. Sentetik glukokortikoid analogları (yani prednizolon, budesonid, deksametazon) daha uzun yarı ömürleri, daha düşük mineralokortikoid etkileri ve daha yüksek anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle klinik pratikte kullanılmaktadır (3).

İCS yüksek doz ve uzun süre steroid kullanan hastalarda gelişmektedir. Bu durumda izlenen belirti ve bulgular endojen CS'unda izlenenlerle benzerdir. Ancak klinik bulgular daha yavaş ilerleme eğiliminde olan endojen CS'undan daha çarpıcı olabilir. Hipertansiyon ve kullanılan steroidin mineralokortikoid aktivitesine bağlı gelişebilen hipokalemi daha nadirdir. Androjenlerde önemli artış beklenmez ve bu nedenle hirsutizm ve virilizasyon daha az görülür (3).

İCS olan hastalarda glokom ve arka subkapsüler katarakt gibi diğer oküler hastalıkların insidansında artış olabilir (12). Ayrıca avasküler nekroz İCS'da daha yaygındır (13) . Osteoporoz beklenen bir bulgudur ve kemik kırığı riski artmıştır (14,15)

Çoğu durumda yüksek doz glukokortikoid tedavisi alım öyküsü olduğundan tanı koymak güç değildir. Tanı her şeyden önce klinik şüphe gerektirir. İCS olasılığı düşünüldüğünde tanının

biyokimyasal olarak doğrulanması kolaydır. En çarpıcı biyokimyasal bulgu düşük endojen kortizol seviyesidir. Hidrokortizon endojen kortizol ölçümü ile çapraz reaksiyon gösterebilir; deksametazon nadir bir istisna olmak üzere birçok sentetik glukokortikoid standart kortizol ölçüm yöntemleri ile çapraz reaksiyon gösterebilir (16). İCS hastalarında özellikle Cushingoid semptomların ortaya çıktığı durumlarda sabah serum kortizolü düşük saptanmaktadır. Hipofizer üretim de eksojen steroidler tarafından baskılanacağından kortikotropin seviyeleri rölatif düşüktür. ACTH'nin baskılanması, adrenal korteksin atrofisine yol açar ve bu nedenle ACTH stimülasyonu, plazma kortizol yanıtının azalması veya olmaması ile sonuçlanmaktadır (17).

İCS olgularının tümü reçeteli veya terapötik steroid kullanımdan kaynaklanmaz. Literatürde steroidlerin gizli kullanımından kaynaklanan CS olguları bildirilmiştir (18). Gizli CS olarak adlandırılabilecek başka bir durum hastanın farkında olmadan steroid tedavisi kullanmasıdır. Bu durum ancak alternatif nedenler düşünülürken steroid içeren bir ilacın kullanılmasının anlaşılması ile fark edilir. Literatürde betametazon içeren bitkisel bir tedavinin neden olduğu CS olgusu tanımlanmıştır (19). Bazı toplumlarda reçetesiz satılan ve geleneksel tedaviler glukokortikoid içerebilir.

Steroid ile tedavi edilen çocukta ne zaman adrenal supresyon değerlendirmesi yapılmalıdır?

Öneri: İki haftadan uzun süre suprafizyolojik dozda glukokotikoid kullanımı sonrasında hipotalamo-hipofizer adrenal aksın suprese olduğu varsayılabilir (1⊕⊕OO).

Kanıt: Glukokortikoid analoglarının HHA aksını baskılaması hem potens hem de biyolojik etki süresi ile ilişkilidir (20). Deksametazon klinikte kullanılan en güçlü glukokortikoid analoğudur ve 36-54 saatlik uzun süreli biyolojik etki ile HPA aksda ciddi baskılanma sağlar. Prednizolon, triamsinolon ve metil-prednizolon orta derecede baskılayıcı iken, hidrokortizon ve deflazakort kısa etkilidir ve en az etkili ve dolayısıyla en az baskılayıcıdır. Glukokortikoid aktivitesine sahip steroidler farklı verilme yolları ile kullanılmaktadır. Eklem içi veya aerosol tedavi daha az sistemik etki avantajına sahipse de eksojen glukokortikoid kullanımının her yolu CS'NA neden olabilir (21-31).

Cushingoid belirti ve semptomlarının gelişimi spesifik ajanın ne olduğundan çok doz ve tedavi süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle kısa yarılanma ömrüne sahip düşük potensli ajanlar (hidrokortizon ve kortizon) yeterli miktarlarda ve sürede verildiğinde Cushingoid etkilere neden olabilir. Cushing sendromunun gelişeceği dozu ve zamanı tahmin etmek güçtür. Klinik olarak adrenal yetmezlik bir- iki haftadan daha az süreyle tedavi edilen hastalarda nadirdir ve gerçekleşirse bile kısa ömürlü olması muhtemeldir (21).

İki haftadan uzun süre suprafizyolojik glukokortikoid dozları ile tedavi edilen hastalarda, özellikle günde bir kez 20 mg prednizolon veya eşdeğeri kullanıldığında, HHA aksı supresyonu riski olduğu varsayılmalıdır (17). Glukokortikoid oral, topikal, inhaler, intranasal veya intraartiküler hangi yolla verilirse verilsin Cushing bulguları gelişebilir (17, 21-31).

Steroid tedavisini kesilmesi esnasında karşılaşılan güçlükler;

Uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan hastalarda glukokortikoid dozunun fizyolojik doza eşdeğer veya daha düşük dozlara indirilmesi esnasında steroid yoksunluğu ve adrenal yetmezlik bulguları gibi spesifik olmayan semptomlar gelişebilir (32, 33).

- ***Steroid yoksunluk sendromu:*** Steroid yoksunluk sendromu normal fonksiyon gören HPA aksı olmasına karşın glukokortikoid eksikliği semptomları olarak tanımlanır. Neden fiziksel bağımlılık, psikolojik veya her ikisinin bir kombinasyonu olabilir. Bireylerin genel halsizlik, uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi, eklem ağrısı, ruh hali değişimleri ve duygusal kararsızlık gibi yakınmaları olur (34). Sendrom kendi kendini sınırlar ve tedavi semptomları ortadan kaldıran en düşük glukokortikoid dozunun yeniden verilmesiyle yapılır (3).
- ***Adrenal yetmezlik:*** Adrenal yetmezlik semptomları steroid yoksunluk sendromundan ayırt edilemez. Uyuşukluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, postural baş dönmesi, miyalji ve artralji yakınmalarını içerir. Adrenal yetmezliği olan hastaların çoğu stress durumu olmadığında belirti göstermezler. Dekompanze olduklarında hayatı tehdit edecek kadar ağır postural hipotansiyon, dehidratasyon, şok ve komaya neden olabilir. Biyokimyasal anormalliklerden hipoglisemi ve hiponatremi en yaygın olanıdır. İntravenöz normal salin ile acil tedavi, hipogliseminin düzeltilmesi ve yüksek doz intravenöz hidrokortizon ile tedavi gerekir (3).

HHA aksının baskılanması ve uzun süreli glukokortikoid tedavisi ile ikincil adrenal atrofi meydana gelebilse de adrenal yetmezlik santral nedenlidir. Ekzojen glukokortikoidin geri bildirimi ile sırası ile CRH ve ACTH salınımı inhibe olur ve santral supresyon gerçekleşir. ACTH eksikliğine yol açan hipotalamopituiter aksda akut bir hasardan sonra, altı hafta içinde adrenal bezlerde atrofi meydana gelir (3, 33, 34).

İatrojenik Cushing Sendromunda HHA Aksın Değerlendirilmesi:

Semptomlar ve belirtiler spesifik olmadığı için glukokortikoid tedavisinden kaynaklanan adrenal yetmezlik tanısının biyokimyasal olarak doğrulanması gerekir. Ayrıca, adrenal yetmezlik steroid yoksunluğu sendromundan yalnızca biyokimyasal tetkikler ile ayırt edilebilir (3, 33).

HHA aksını değerlendirirken kortizol ölçümünde çapraz reaksiyon olasılığı nedeni ile deksametazon dışındaki eksojen steroidlerin kesilmesi önemlidir. Hidrokortizon kullanan hastalar için önceki akşam dozundan sonraki sabah testler güvenle yapılabilir. Prednizolon kullanan hastalarda ise son tedavi dozundan 24 saat sonra testler yapılabilir. En kolay test sabah erken saatte (8:00 ile 9:00 arasında) kortizol seviyesi ölçümüdür (3, 33-35). Kortizol, kortizol bağlayıcı globülin (CBG)'e %90 oranında bağlı olduğundan, adrenal yetmezlik tanısı konmadan önce CBG düzeylerini değiştiren durumlar (örneğin, inflamasyon, kritik hastalık) dikkate alınmalıdır. Serum kortizol değerlerinin 3 µg/dL'nin altında olması adrenal yetmezlik tanısı koydururken 18 µg/dL'nin üzerinde olması ise ekarte ettirir (36-38). Sabah kortizol seviyesi 3 ila 15 µg/dL arasında olduğunda ise dinamik test yapılması önerilmektedir (39).

Plazmada ACTH düzeyi hem düşük hem de normal olabileceğinden tanıda düşük öneme sahiptir. Sabah alınan kanda belirgin yüksek ACTH düzeyinin (>100 pg/mL) saptanması, daha çok primer adrenal yetmezlik lehine olup, glukokortikoid kaynaklı adrenal yetmezliğin ekarte edilmesinde yardımcı olabilir (40).

Glukokortikoid tedavisi kesilmesi;

Uzun süreli glukokortikoid tedavisi ile tedavi edilen tüm bireylerde HHA eksen supresyonunun gelişmediğini bilmek önemlidir. Glukokortikoid dozlarının fizyolojik doza düşürülmesi ve tamamen kesilmesi kararı genellikle tedavi edilen hastalığın seyrine bağlıdır (3, 33, 34).

Glukokortikoidleri tamamen kesmeden önce gün aşırı tedavi verilmesi endojen aksın iyileşmesine yardımcı olabilir. Steroid dozunu fizyolojik dozlara düşürmenin alternatif bir yolu da, kısa etki süresi nedeni ile endojen HHA aksının düzelmesine yardımcı olabilecek hidrokortizona geçmektir. Glukokortikoid tedavisi fizyolojik dozların altına düşüldüğünde semptomların görülmesi halinde HHA ekseninin denetlenmesi için gerek sabah kortizolü gerekse uyarı testleri ile değerlendirme yapılmalıdır. ACTH uyarısına düşük kortizol yanıtı veren hastalarda fizyolojik dozda glukokortikoid replasmanına başlanmalıdır. Orta dereceli hastalıkta steroid dozunu 2-3 kat artırmak gerekebilir ve ciddi hastalık durumlarında parenteral glukokortikoidlere ihtiyaç duyabilecekleri belirtilmelidir. Hastalara hidrokortizonun enjeksiyon formu reçete edilmeli ve acil durumlarda nasıl yapılacağını öğretilmelidir. HHA ekseninin iyileşmesinin değerlendirilmesine ilişkin özel bir kılavuz yoktur (41,42).

Ekzojen CS dışlandıktan sonra endojen hiperkortikolizmi araştırırken yaşlara göre öncelikli olarak düşünülmesi gereken durumlar;

- Peri-puberte döneminde Cushing hastalığı
- Küçük çocuklarda adrenokortikal adenom
- Yenidoğan döneminde McCune–Albright sendromu.

Endojen Cushing Sendromu:

Endojen Cushing sendromu varlığını değerlendirmek için ilk basamak testleri nelerdir?

Öneri: Şüphelenilen olgularda hiperkortizolizm teşhisi için 24 saatlik idrarda serbest kortizol testi ve/veya diürinal ritmi değerlendirmek için plazmada (veya tükürükte) gece yarısı kortizol testi veya gece boyunca deksametazon baskılama testi 15 mcg/kg'da (en fazla 1 mg) yapılmalıdır (1⊕⊕OO).

Öneri: Bu testlerin birkaçı bir arada yapılmalı, pozitifliği durumunda tekrar testleri ile kortizol yüksekliği doğrulanmalıdır (1⊕⊕OO).

KANIT:

Tanıda ilk basamak, 24 saatlik idrarda serbest kortizol (2-3 ardışık ölçüm), gece tükürük kortizolü ve/veya düşük doz deksametazon supresyon testi (DST) (1 mg gecelik veya 2 mg/gün 48 saatlik) ile hiperkortizolizmin gösterilmesidir (44-47). Saç kortizolü yakın zamanda kullanılmaya başlanmış olan ek bir yöntemdir (48).

Yirmidört saatlik idrar serbest kortizolü psödo-Cushing durumlarında yanlış pozitif sonuç verebilir. PsödoCushing Sendromuna neden olabilecek durumlar: fiziksel ve emosyonel stres, kronik ciddi obezite, gebelik, kronik egzersiz, depresyon, kötü kontrollü diyabet, alkolizm, anoreksiya, narkotik alınması, anksiyete, malnutrisyon ve aşırı su tüketimi şeklinde sıralanabilir (44, 46). Perimenarşal dönemide de idrar kortizolünde artış görülebilir (49). İdrar kortizolü için 90 mcg/24 saat (RIA) veya 50 mcg/24 saat (DHPLC/ICMA) eşik değerleri kullanılır, ölçüm vücut yüzey alanına göre düzeltilmelidir (44-46).

Düşük doz (1 mg) DST'de sabah 8.00 kortizolünün >1.8 mcg/dl olması ileri inceleme gerektirir. Ancak bu testde CS ve psödo CS'unu birbirinden ayrılamaz. Nadiren 1 mg DST veya 24 saatlik idrarda serbest kortizol testlerinde anormal sonuçların elde edilemeyebileceği intermittan CS durumunda ve kuvvetli klinik şüphe durumudan 6 ay sonra tekrar testleri önerilir (44-46).

Hiperkortizolemiyi gösteren altın standart tetkik gece yarısı kortizol ölçümüdür. Değerin >4.4 mg/dL olması yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. İntravenözkateter ölçümden en az 2 saat önce yerleştirilmelidir. Serum kortizol düzeyleri saat 23.30- 24.00 ve 7.30- 8.00'da hasta halen yatakta ve uyurken alınır (50).

Gece yarısı tükürük kortizol ölçümü, taşıyıcı proteinlerdeki varyasyonlardan bağımsız olarak kortizolün serbest fraksiyonunun bir tahminini sağlar. Hastanede 24 saat idrar toplama ve gece yarısı plazma numunesi alma zorluklarını ortadan kaldırır. Ayrıca deksametazon metabolizmasındaki varyasyonlardan bağımsızdır. Gece 22:00 veya 23:00'te numune alma arasında hiçbir fark bulunmamıştır. Tükürük kortizolünün bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle, ardışık olmayan günlerde iki gece yarısı numunesi alınması önerilir. Gece yarısı tükürük kortizol ölçümü %90-100 duyarlılık ve %93-100 özgüllük gösterir (51-54).

Endojen CS olduğu belirlenmiş olanlarda etyolojiyi belirlemeye yönelik ikinci basamak tanı testleri nelerdir?

Öneri:

-Doğrulanmış hiperkortizolizm durumunda, sabah 8:00'de birkaç ACTH ölçümü yapılmalıdır.

- ACTH'ye bağlı hiperkortizolizm sabah ACTH düzeyinin > 29 pg/mL olması ile doğrulanır. Sonrasında etyolojiyi belirlemek için ikinci basamak testler ve hipofiz mayetik rezonans görüntüleme (MRI) gerektirir (1⊕OOO).

Kanıt: Sabah plazma ACTH değerinin ≥ 29 pg/mL olması ACTH bağımlı CS'nu %70 duyarlılıkla %100 özgüllükle ayırt eder (50).

ACTH Bağımlı Cushing Sendromu

ACTH bağımlı CS'lerin çoğunluğu hipofizde gelişen adenomlara bağlıdır ve bu grup "Cushing Hastalığı (CH)" olarak isimlendirilir. Tümörlerin çoğunluğu intrasellar mikroadenomlardır (<1 cm çapında). Makroadenomlar (>1 cm) ise tümörlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur ve ekstrasellar genişleme veya invazyona neden olabilir (5). Adenomların yaklaşık %31-63'ünde ubiquitin specific peptidase 8 *(USB8)* geninin somatik mutasyonu sonucu pro-opiomelanokortin *(POMC)* geni transkripsiyonunda artış saptanmıştır (55-57). ACTH salgılayan adenomların patogenezi ile ilgili bir başka gen, glukokortikoidlere yanıt olarak hücre döngüsü ilerlemesini negatif olarak düzenleyen CDK5 ve ABL enzim substrat 1 (*CABLES1*) genidir (18q11.2). CABLES1 protein ekspresyonu, kortikotrop adenomların yaklaşık yarısında kaybolmuş bulunmuştur (58). Yüzkırkaltı pediyatrik ve 35 yetişkin CH vakasından oluşan bir kohortta, 2 genç yetişkin ve 2 çocuk vakada *CABLES1* mutasyonları tanımlanmıştır (59).

Kortikotrop adenomlar nadiren multiple endokrin neoplasm-1 (MEN1), MEN2, Carney Kompleksi veya ailesel izole hipofiz adenom sendromu gibi ailevi sendromlarla ilişkili olabilir. Bunlar sırasıyla *Menin* genindeki, RET proto-oncogene *(RET)*'deki ve protein kinase cAMP-dependent type 1 regulatory subunit alpha (*PRKR1A)*'daki mutasyonlara ikincildir (1). CS'una

neden olan hipofiz dışı metastazları olan gerçek hipofiz kortikotrop karsinomları da nadiren tanımlanmıştır (60, 61).

Pediatrik CH'nin ortaya çıkış özellikleri erişkinlerdekine benzer olmakla birlikte, prepubertal hastalarda erkek cinsiyet baskınlığı, büyüme ve puberte bozukluğu, mikroadenomların görülme sıklığının daha fazla olması, hipofiz MR ile tümörü saptamanın daha zor olmasına karşın petrozal sinüs örneklemesinde lateralizasyon bulgusunun daha sık gözlenmesi ve hipofiz radyoterapisine daha iyi yanıt alınması gibi dikkate değer farklılıklar da bulunmaktadır (6, 11).

Ektopik ACTH Sendromu

Tanım: Pitüiter bez dışında farklı bir kaynaktan ACTH salınımına bağlı CS gelişmesine ektopik ACTH sendromu (EAS) denir. EAS erişkin CS vakalarının yaklaşık %15 kadarını oluştururken, çocuk ve adolesanlarda çok daha nadir görülmektedir (62-65). Nöroendokrin tümörler başta olmak üzere, küçük hücreli akciğer karsinomu gibi daha malign tümörlerden de kaynaklanabilmektedir. EAS ilk kez 1963'te Liddle tarafından küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda tanımlanmıştır (66). Vakaların yaklaşık %10-20'sinde altta yatan primer tümör bulunamamaktadır. Çocuklarda 4 yaş altında en sık görülen EAS'na neden olan tümörler embriyonik olanlar iken; 8 yaş üzerinde EAS için en sık bronşial, timik ve pankreatik tümörler rapor edilmiştir (63). Duodenal ve renal karsinoid tümörler, Wilms tümör, adrenal nöroblastom, berrak hücreli sarkom, feokramostoma, gastrinoma, tiroid medüller karsinom, pankreatik tümörler diğer rapor edilen tümörlerdir. Özellikle amine prekürsör uptake ve dekarboksilasyonu (APUD) yapabilen nöroendokrin tümörler EAS ile ilişkili bulunmuştur (63, 66, 67). Bununla birlikte ACTH'nin prekürsör molekülü POMC sadece normal pitüiter bezde eksprese olmayıp, aynı zamanda farklı dokularda, akciğer ve testisten kaynaklanan tümöral dokularda da bulunabilmektedir. Bu duruma neden olan mekanizma henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, *POMC* promotordaki hipometilasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (68, 69).

Fazla miktarda periferik POMC aynı zamanda dolaşımda artmış ACTH prekürsörlerine (pro-ACTH, N-POC) neden olur. Pitüiter adenomdan salgılanan ACTH'nın aksine, ektopik üretilen POMC/ACTH glukokortikoid reseptör (GR) ve GR- sinyal mekanizmasındaki defekt nedeni ile normal glukokortikoid feedbackten yoksundur (70, 71).

Klinik: EAS'ta klinik bulgular çok farklı olabilir ve tanı gözden kaçabilir. EAS küçük hücreli bronşial karsinom ya da pankreas adacık hücre karsinomu gibi malign tümörlere bağlı ise, salgılanan çok yüksek serum kortizol düzeyleri nedeni ile hipokalemi, diyabet, hipertansiyon, myopati gibi hızlı gelişen ciddi klinik bulgular ortaya çıkabilir. Daha az agresif nöroendokrin tümörlere bağlı EAS'ta ise CH ile karışabilecek tartı alımında artış, aydede yüz, pletorik yüz görünümü, buffalo hörgücü, strialar gibi daha yavaş seyirli klinik bulgular görülebilir (62).

Çocukluk çağı CS'de etiyolojiden bağımsız olarak klinikte en sık büyüme hızında yavaşlama görülmektedir. Sistemik enfeksiyonlar, psikiyatrik bozukluklar, hiperpigmentasyon, osteoporoza bağlı kırıklar diğer görülebilecek klinik bulgulardır (5, 44-46, 72).

Ektopik CRH Sendromu:

İzole ektopik CRH salınımı çok nadir ve zor teşhis edilen bir durumdur. Literatürde birkaç vaka ile sınırlıdır (genellikle medüller tiroid, feokromasitoma, prostat karsinomu, bronşial karsinoid veya küçük hücreli akciğer karsinomu gibi) (73). Çoğunlukla vakalarda ektopik CRH ve ektopik ACTH salınımı birlikte görülmektedir.

Klinik EAS gibi olmakla birlikte, tanı immünohistokimyasal olarak tümörde CRH ekspresyonunu göstererek konur. Biyokimyasal olarak tıpkı EAS gibi glukokortikoide negatif geribildirimden yoksundur ve yüksek doz deksametazon testinde ACTH, kortizol supresyonu sağlanamaz (74-76).

Histolojik olarak adenom oluşumu yerine pitüiter kortikotrop hiperplazi gösterilebilir. ACTH'nın CRH'na oranı tanı açısından önemli olmakla birlikte kolaylıkla CH ile karışabilir. Bu nedenle fonksiyonel görüntüleme ve periferik CRH seviyelerinin ölçülmesine ek olarak, CS teşhisi için mevcut algoritmaları dikkatle takip etmek çok önemlidir (77).

ACTH yüksekliği tespit edildikten sonra CH ve ektopik ACTH sedromu ayrımı için hangi testler yapılmalıdır?

Öneri: Çocukluk yaş grubunda ektopik ACTH'ye bağlı CS nadirdir ve aksi kanıtlanmadıkça peripubertal dönemde görülen, hipofiz MR'ıı normal olan ACTH'ye bağlı CS'unun CH olarak düşünülmesi önerilir. İleri değerlendirme

(CRH testi, yüksek doz deksametazon supresyon testi ve/veya petrozal sinüs örneklemesi) vaka bazında planlanmalıdır (1⊕OOO).

Kanıt:

EAS'ı daha sık görülen CH'den ayırt etmek ve daha önemlisi EAS' ın kaynağını bulmak çözülmesi gereken en önemli sorundur. CH tanısında pitüiter MR inceleme önemli bir tanı basamağı olmakla birlikte %30-50 çocukta görüntüleme normal olabilir (78, 79). Aynı zamanda artefaktlar ve insidental saptanan pitüiter lezyonlar da yanlış pozitiflik düşündürebilir (80).

Çocukluk çağında EAS çok nadir de olsa çok yüksek plazma ACTH ve idrar kortizol düzeyi olan hastalarda, pitüiter bezde belirgin lezyon yokluğunda EAS varlığı araştırılmalıdır (63).

İkinci basamak tanı testleri:

CH ile EAS'ı ayırt etmek için tek bir test yoktur (62, 63, 65). ACTH düzeyleri EAS'ta CH' ye göre belirgin yüksek olmakla birlikte ayırt edici değildir (81, 82).

Standart yüksek doz deksametazon supresyon testi (YDDST veya Liddle testi) CH'nı, ektopik ACTH salınımı ve adrenal sebeplerden ayırır. YDDST'de 120 mg/kg (maksimum 8 mg) deksametazon 23'de uygulanır. Testden önceki ve sonraki sabah 9.00'da plazma kortizolü ölçülür. Bazale göre %20 supresyon CH'nı adrenal tümörlerden ayırmada %97.5 duyarlı, %100 özgüldür (50). Ancak bu test tanısal zorluklar ve geçici hipertansiyon gibi yan etkiler nedeniyle bazı merkezlerde artık tercih edilmemektedir (83).

Benzer şekilde desmopressin testi de damar yolu problemi olan hastalarda CH'nı ayırdetmek için kullanılmıştır (84).

CRH testinde 30 ve 45. dakikalarda bazal kortizolden ortalama %20 artış, 15. ve 30. dakikalarda ortalama kortikotropin konsantrasyonunda bazalden en az %35 artış şeklindeki egzajere yanıt CH tanısını koydurur (2, 44-46, 85).

EAS'a neden olan tümörler glukokortikoid ile negative feedback göstermez, CRH veya desmopresine yanıtsızdır (86-88). Vakaların %5'inde tümör hücrelerinde CRH reseptörü bulunması

nedeni ile CRH'ya yanıt alınabilmektedir. Erişkinlerde iki testin kombinasyonunun tanı koymada daha yardımcı olacağı belirtilmiştir (87, 88).

Görüntüleme:

Tanısal görüntülemede pituiter MR, 1-2 mm'lik ince kesitlerle, yüksek çözünürlüklü ve kontrastlı (gadolinyum) olarak önerilir. Kontrast verilmediğinde yalnızca makroadenomlar saptanabilirken kontrast verilse bile MR ile ACTH üreten pituiter tümörlerin ancak %30-60'ı saptanabilir (78). Negatif MR ameliyat sonrası daha düşük remisyon oranı ile ilişkili bulunmuştur (89).

Yüksek çözünürlüklü 18 florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (18-FDG PET) küçük fonksiyone kortikotrop adenomların tanısında kullanılır (90). CRH stimulasyonu ile bu görüntülemedeki başarı oranı artar (91).

Petrozal sinus örneklemesi:

Son yapılan çalışmalar EAS ile CH ayırıcı tanısında altın standard yöntemin bilateral inferior petrozal sinüs örneklemesi (BİPSÖ) olduğunu göstermiştir (sensitivite 80-100%, spesifite 90-100%). Deneyimli ellerde BİPSÖ'nin çocuklarda da güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir (72, 79). Pozitif BİPSÖ büyük olasılıkla CH'nı düşündürmekle birlikte, negatif sonuçlar pitüiter kaynaklı ACTH salınımını ekarte ettirmez (92-95).

Biyokimyasal tetkikler pituiter kaynak için kesin değilse ve/veya MR'da lezyon görülenememişse pitüiter mikroadenomun lokalizasyonu için CRH stimulasyonuyla birlikte BİPSÖ kullanılabilir. Yirmibir hastadan oluşan bir seride CH tanısında BİPSÖ'nün %93 duyarlılıkta ve %100 özgüllükte olduğu gösterilmiştir. Cerrahi ile karşılaştırıldığında adenom lateralitesini BİPSÖ %69, MR %70 öngörmüştür. Boyutu ≥4 mm lezyonlarda oranlar sırasıyla %50 ve%100 iken <4 mm lezyonlarda %80 ve %71 olarak bulunmuştur. Negatif MR bulgusu olanlarda doğru lateralizasyon oranı %75'tir (96).

Cushing Hastalığı tanısı konulduktan sonra tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?

Öneri: Tedavide ilk seçenek cerrahi müdehale ile adenomun çıkarılmasıdır (1⊕⊕OO).

Kanıt:

Tedavide ilk seçenek transsfenoidal cerrahi ile ACTH salgılayan pituiter tümörün rezeksiyonudur (44-46, 85, 97). Deneyimli cerrahlarca gerçekleştirilmelidir. Deneyimli merkezlerde ilk cerrahi için başarı oranı oldukça yüksekken, tekrarlayan cerrahilerde bu oran düşer. Ameliyat sonrası komplikasyonlar diyabet insipit, uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu, santral hipotiroidi, hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği, kanama, enfeksiyon, pituiter apopleksidir. İlk aşamada remisyon sağlanamayan ya da sonradan rekürrens izlenen hastalarda seçenekler sınırlıdır (44-46, 85).

Remisyon, rezeksiyon sonrası 7 gün içinde sabah serum kortizolünün <5 mcg/dl veya idrar serbest kortizolünün <10-20 mcg/gün düzeyinde olması şeklinde tanımlanır. Ameliyat öncesi gece kortizol düzeyi ve CRH testine maksimum ACTH yanıtının ameliyat sonrası başarılı rekürrens göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (98).

Komplikasyonlar (özellikle kognitif fonksiyonlarla ilişkili) nedeni ile pituiter radyoterapiden çekinilse de gamma knife stereotaktik radyocerrahiyi içeren yenilikçi stereotaktik radyoterapi seçeneği de mevcuttur ancak çocuklarda geniş vaka serili çalışmalar sınırlıdır (99). Çocukları da içeren bir çalışmada radyasyon tedavisi ile yaşam kalitesinin arttığı, lokal progresyonsuz sağkalımın da oldukça yüksek olduğu görülmüştür (100). Bununla birlikte doz bağımlı optik nöropati ve körlük riski akılda tutulmalıdır (101).

Çocuklarda pituiter cerrahi başarısız olduğunda kullanılabilecek ketakonazol ve benzeri tedavilerle ilgili tecrübe çok sınırlıdır. Ketokonazol endikasyonları transfenoidal cerrahi için bekleme süreci, başarısız transsfenoidal cerrahi sonrası, radyoterapi sonrası kortizol normalleşmeden önceki dönem olarak sıralanabilir (46). Yan etkiler nedeniyle çocuklarda uzun dönem tedavi için çok uygun bir seçenek olarak görülmemektedir (102). Solunum yetmezliği veya akut psikoz durumlarında bilateral adrenalektomi öncesi acil tedavide yoğun bakım şartlarında etomidat kullanılmıştır (103). Refrakter Cushing hastalığı için adrenalektomi bir seçenek olabilmekle birlikte kortikotropinoma gelişimi, yüksek ACTH düzeyleri ve hiperpigmentasyonla karakterize olan Nelson sendromu ve adrenal kriz potansiyel komplikasyonlardır (44-46).

Transsfenoidal cerrahi sonrası hipotalomo-pituiter eksen düzene girinceye kadar olan adrenal yetmezlik sürecinde günlük 2-3 dozda 12-15 mg/m^2 gün glukokortikoid tedavisi verilmelidir. Ameliyat sonrası dönemde stres dozunda tedavi başlanmalı ve takipte fizyolojik replasman dozuna geçilmelidir. Adrenokortikal fonksiyonlar ACTH testi ile düzenli olarak denetlenmelidir. Eksenin düzene girme süresi ortalama 1 yıldır, erken iyileşme rekürrense işaret eder (104-106).

Ektopik ACTH tanısı konulduktan sonra tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?

Öneri: Tedavide ilk seçenek tömürün yerinin belirlenmesi ve cerrahi olarak çıkarılmasıdır (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt:

Tümör Lokalizasyonu için görüntüleme:

Biyokimyasal doğrulama sonrası EAS tedavisi için tümör lokalizasyonu ve tümörün çıkarılması gerekmektedir. Erişkin vakalarda %12-19 oranında okült tümörler olabilmekte, bu da tanı ve tedavi zorluğu oluşturmaktadır (62, 65). Tümör lokalizasyonu için seçilecek ilk basamak görüntüleme yöntemleri boyun, toraks, abdomen, pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR'dır (107). Bunların yanında somatostatin reseptör sintigrafi, 18 floro-dopa-pozitron emisyon tomografisi (18F-DOPA-PET)-BT, 68GA-işaretli peptid PET-BT gibi fonksiyonel görüntüleme teknikleri de kullanılabilmektedir. Çocuklarda benzer görüntüleme algoritmasının kullanılması önerilmektedir (63).

Tedavi:

Tedavi ve prognoz tümörün lokalizasyonu ve histopatolojik tanısı ile ilişkilidir.

Cerrahi yaklaşım EAS tümörleri için optimal tedavi seçeneğidir. Cerrahiye alternatif olarak, yetersiz tedavi yanıtı olması durumunda ya da preoperatif hiperkortizolemiyi kontrol etmek amacıyla metirapon, ketokanazol, mitotan gibi steroidogenez inhibitörleri; mifepriston gibi antiglukokortikoid ajanlar ya da dopamin, somatostatin agonistleri gibi ACTH salınım modülatörleri kullanılabilmektedir (108). Ciddi hasta ya da çocuk vakalarda kısa süreli hidrokortizon ve etomidat infüzyonu preoperatif hiperkortizolemiyi kontrol altına alabilir (109).

Tüm bu tedavi yöntemlerinin başarısız olması durumunda bilateral adrenolektomi uygulanır. Ayrıca tümörün tipine göre sistemik kemoterapi, interferon alfa, kemoembolizasyon, radyofrekans ablasyon ya da radyasyon terapi uygulanabilmektedir (63, 108, 109).

Prognoz EAS'a sebep olan tümörün histopatolojik tanısı ile ilişkilidir. Küçük hücreli akciğer karsinomu en kötü prognoza sahipken, bronşial karsinoid tümörlerde rekürrens görülebilmekle birlikte çocuklarda komplet remisyon ve uzun yaşam beklentisi vardır. Pediatrik çalışmalar CS'unda tedavi sonrası izlemde büyümenin yakalanması ve final boy üzerinde durmuşlardır. Bunun yanında uzun yaşam beklentisi nedeni ile hastaların kan basıncı, vücut kitle indeksi, kognitif fonksiyonlar ve yaşam kalitesi açısından takibi önemlidir (63).

ACTH ölçüm sonucu Cushing hastalığı ile uyumlu değilse yaklaşım nasıl olmalıdır?

Öneri: ACTH ölçümünde değerlerin 10–20 pg/mL arasında olması durumunda, CRH ile ACTH simülasyonunu önerilir. ACTH yanıtının olmaması (pik <30 pg/mL) ACTH'den bağımsız Cushing sendromunu gösterir (1⊕OOO).

Sabah 08'de bazalde ölçülen iki testte < 10 pg/mL ACTH konsantrasyonu, hiperkortizolizmin birincil adrenal kaynaklı olduğunu ve ACTH'den bağımsız Cushing sendromunu doğrular. Adrenal görüntüle BCT ile yapılmalıdır (1⊕⊕OO).

Kanıt:

Primer (ACTH bağımsız) Adrenokortikal Hiperfonksiyon

Primer adrenal (ACTH bağımsız) CS'nun yaklaşık %10'u primer bilateral adrenokortikal hiperplazilerden kaynaklanır (110). Primer adrenokortikal hiperplaziler temel olarak adrenal nodüllerin boyutuna göre primer bilateral makronodüler (>1cm) adrenal hiperplazi (PBMAH) ve mikronodüler (<1cm) bilateral adrenal hiperplazi (MiBAH) olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1) (111).

Tablo 1. Primer bilateral adrenokortikal hiperplazilerin sınıflandırılması

Primer (ACTH bağımsız) bilateral adrenokortikal hiperplaziler

1. Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (PBMAH)

2. Mikronodüler bilateral adrenal hiperplazi (MiBAH)

    2a. Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık (PPNAD)

    2b. İzole mikronodüler adrenokortikal hastalık (i-MAD)

1. Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazi (PBMAH)

PBMAH, birden fazla makronodül içeren büyük adrenal bez boyutları ve değişken derecedeki kortizol fazlalığı ile karakterizedir. Eski adı "ACTH'den bağımsız makronodüler adrenal hiperplazi (AIMAH)" iken, Louiset ve ark.'nın steroidojenik hücreler tarafından lokal ACTH parakrin üretiminin kortizol fazlalığını desteklediğini göstermesinden sonra bu tanımlama kaldırılmıştır (112).

Epidemiyoloji

PBMAH sıklıkla orta düzeyde kortizol salınımı nedeniyle bilateral insidentalomaların araştırılması sırasında veya bazen aşikar CS etyolojisi araştırılırken saptanır. Daha nadir olarak kombine gluko-mineralokortikoid yüksekliği veya izole dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) yüksekliğine yol açabilir. Bu heterojen klinik tablolar nedeni ile gerçek sıklığı belirsizliğini korumaktadır. Ancak tüm CS vakalarının %2'sinden azından sorumlu bulunan nadir bir hastalıktır (110). PBMAH, çoğunlukla beşinci dekatta sporadik vakalar şeklinde tanı alırken, McCune-Albright sendromlu hastalarda yaşamın ilk yıllarında da gelişebilir. Sporadik vakalarda kadın/erkek oranı daha yüksektir ancak ailesel vakalarda her iki cinsiyet de eşit olarak etkilenir (111).

Sınıflandırma, patofizyoloji, klinik ve genetik bulgular

PBMAH; sporadik veya ailesel vakalar şeklinde izole bir hastalık olarak veya daha nadiren ise bazı tümör baskılayıcı genlerin inaktive edici germline mutasyonları sonucu oluşan MEN1

sendromu, ailesel adenomatöz polipozis (AAP) veya kalıtsal leiomyomatozis ve böbrek kanseri (KLBK) sendromu ile ilişkili olarak karşımıza çıkabilir (Tablo 2) (113).

Tablo 2. PBMAH'in sınıflandırılması ve eşlik edettiği sendromlar

Primer bilateral makronodüler adrenal hiperplaziler

1. İzole PBMAH	2. **Sendromik PBMAH**
– Sporadik PBMAH	– Multipl endokrin neoplazi tip 1
– Ailesel PBMAH	– Kalıtsal leiomyomatozis ve böbrek kanseri sendromu
	– Ailesel adenomatöz polipoz
	– McCune-Albright sendromu

MEN 1, menin proteinini kodlayan bir tümör baskılayıcı gen olan *Menin (MEN1*) mutasyonlarının neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. MEN 1'in klinik özellikleri çoğunlukla primer hiperparatiroidizm, nöroendokrin tümörler ve hipofiz adenomlarından oluşur. Adrenal kitleler hastaların yaklaşık %20'sinde bulunur ve %12,5'inde bilateraldir (114).

AAP, tümör baskılayıcı gen olan *APC'*deki otozomal dominant germline mutasyonundan kaynaklanır. AAP, kolon polipleri ve yüksek kolon kanseri riski ile karakterizedir. Ayrıca tiroid, kemikler, adrenal bez ve retina gibi organlar da tutulabilir. AAP'de adrenal tutulum prevalansı %16 olarak saptanmıştır ve %23'ünde bilateraldir (115).

KLBK sendromu, tümör baskılayıcı gen olan *fumarat hidratazdaki (FH)* bir germline mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Leiomyomlar (kutanöz ve uterus), uterus leiomyosarkomları, böbrek kanseri ve nadiren PBMAH ile kendini gösterebilir. Bu sendromda %7.8 adrenal tutulum saptanmıştır. Adrenal tutulumu olan hastaların %15'inde lezyonlar bilateraldir (116).

McCune-Albright sendromu, G-protein alfa alt birimini kodlayan *GNAS1* geninin postzigotik aktive edici mutasyonlarının neden olduğu, fibröz kemik displazisi, erken ergenlik ve café-au-lait cilt lekeleri triadı ile teşhis edilen bir sendromdur. MAS'da cAMP/ protein kinaz A (PKA) yolunun aşırı aktivitesi ve doku dağılımının mozaik paterni nedeniyle özellikle infantil dönemde CS'dan sorumlu adrenal hiperplazi dahil olmak üzere başka endokrin bozukluklar da görülebilmektedir (117).

Adrenal bezin büyüme ve hipersekresyon sürecinin farklı mekanizmalarla açıklanabilmesinden dolayı PBMAH'ın patofizyolojisi karmaşıktır. ACTH tarafından cAMP/PKA sinyal yolağının uyarılması, adrenal korteksten glukokortikoidlerin ve adrenal androjenin sentezi için esastır. Sporadik PBMAH'da ise G-protein-bağlı reseptörlerin (GPCR) anormal ekspresyonu ile PKA yolağının aktivasyonu hiperkortizolizm patofizyolojisinde ilk açıklanan mekanizma olmuştur (118). Orta derecede veya aşikar CS'lu PBMAH hastalarında yapılan sistematik çalışmalar, hastaların %77-87'sinin en az bir uyarıya ve genellikle birkaç uyarıya anormal kortizol yanıtı olduğunu bulmuştur (113, 118-120).

Yakın zamanda sporadik ve ailesel PBMAH'tan sorumlu en sık mutasyonun otozomal dominant geçişli *Armadillo repeat-containing protein 5* (*ARMC5)* (16p11.2) germline mutasyonları olduğunu göstermiştir. Daha sonraki çalışmalarda *ARMC5* defektinin daha yüksek kortizol düzeyleri, daha büyük adrenal bez boyutu, daha çok nodül sayısı ve daha ciddi hastalık düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (121).

ARMC5 germline mutasyonuna ek olarak, çoğu hastada, rezeke edilen nodüllerde farklı bir *ARMC5* somatik mutasyonu bulunmuştur. Bu durum *ARMC5*'in hiperplaziden nodüllere ilerlemek için 'ikinci bir vuruş' gerektiren bir tümör baskılayıcı gen olduğunu düşündürmektedir (120, 122). Ayrıca *ARMC5* germline mutasyonu taşıyan 4 PBMAH ailesinde *ARMC5* ve intrakraniyal meningiomlar arasında bir ilişki tanımlanmıştır (123, 124). Sonuç olarak çeşitli etnik kökenden gelen sporadik ve ailesel PBMAH vakalarının çeşitli kohortlarında germline *ARMC5* mutasyonlarının prevalansının %20 ila %30 olduğu tahmin edilmektedir (111, 122).

PBMAH'de klinik tablo, değişken kortizol seviyelerinin sonucu olarak, spesifik CS belirtileri olmayan asemptomatik PBMAH'dan aşikar hiperkortizolizme kadar değişkenlik gösterir. Günümüzde çoğu hasta, abdominal görüntülemede tesadüfen keşfedilen bilateral adrenal kitlelerin

araştırılmasından sonra teşhis edilmektedir ve başvuruda spesifik kortizol fazlalığı belirtileri göstermemektedir. Bununla birlikte, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi daha az spesifik metabolik belirti ve semptomlar sıklıkla mevcuttur. Daha az sıklıkla hiperkortizolizm ve hiperandrojenizme bağlı santral obezite, kilo alımı, proksimal miyopati, bufalo boynu, ciltte kırmızı strialar, kolay morarma, hipertansiyon, diyabet, venöz tromboemboli, osteopeni ve osteoporoz gibi bulgularla gelebilir (113).

Laboratuvar

Kortizol düzeyi hafif yüksek ve üriner serbest kortizol atılımı normal aralıktaysa ACTH seviyeleri de normal aralıktadır. Kortizol fazlalığı HHA ekseni baskılayacak seviyeye çıkınca ACTH seviyeleri normal sınır değerlerin altında baskılanır. Uzun süreçte devam eden hiperkortizolizm ile giden CS'unun bu olağandışı formunda yüksek doz deksametazon ile kortizol baskılanmasının olmaması karakteristiktir (125). PBMAH'da plazma 17-hidroksiprogesteron veya idrar 17-OH kortikosteroid seviyeleri sıklıkla orta derecede yüksek bulunur. Bu hastalarda 250 mcg ACTH stimülasyon testi ile plazma kortizol ve 17-hidroksiprogesteron düzeyleri yükselir. Bu durum hiperplazik adrenal bezde kısmi 21-hidroksilaz ve diğer steroidojenik enzim eksikliklerini yansıtır (126).

Radyolojik ve Histolojik Bulgular

Bilgisayarlı tomografi, adrenal kitlelerin araştırılmasında en yaygın kullanılan kesitsel görüntüleme tekniğidir. PBMAH'de, BT'de çapı 1-4 cm arasında değişen makronodüller ile veya belirgin baskın nodüller olmadan her iki adrenal bezin açık bir şekilde büyüdüğü görülmektedir. Kontrastlı görüntülemeyi takiben, nodüllerde veya adrenal bezlerin periferinde kontrastlanma bulunabilir. Hastalık, önce tek taraflı, yıllar sonra bilateral hiperplazi şeklinde asenkron seyredebilir. Manyetik rezonans görüntülemede bezler genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintenstir (127).

Toplam adrenal ağırlık genellikle >60 g'dır ve bez başına 200 g'a ulaşabilir. Makroskopik kesitlerde yüksek lipid içeriği nedeniyle nodüller sarıdır (128). Histolojik olarak adrenal nodüller genellikle iki hücre tipinden oluşur; 3beta-hidroksisteroid dehidrojenaz (HSD) ekspresyonuna sahip spongiositler olarak da bilinen geniş sitoplazmalı berrak hücreler ve 17-hidroksilaz

ekspresyonuna sahip kompakt hücreler. İnternodüler kortekste atrofi veya hiperplazi gözlemlenebilir. PBMAH'de diğer benign adrenal nodüllerden ayırt edecek histopatolojik bulgu yoktur (115, 129).

Tedavi

PBMAH tedavisi genellikle adrenal bezlerin birinin veya her ikisinin cerrahi olarak çıkarılması ve daha nadiren aşırı kortizol salgılanmasını engellemek için adrenal PBMAH dokularındaki anormal G-protein-bağlı reseptörleri hedef alan spesifik ilaçların kullanılmasıdır. Her iki durumda da tedavinin amacı metabolik morbiditelerin iyileştirilmesidir. PBMAH hastaları için en iyi cerrahi yaklaşım hala tartışılmaktadır. Son veriler, tek taraflı adrenalektominin %97'ye ulaşan hiperkortizolizm remisyon oranı ve adrenal yetmezliği önlemesi nedeniyle bilateral adrenalektomiye göre üstünlüğünü bildirmiştir. Ancak tek taraflı adrenalektomiden sonra klinik tablo yineleyebilir ve karşı taraf adrenalektomi gerekebilir (130, 131).

PBMAH hastalarında olası tıbbi tedavi olarak glukokortikoid reseptör antagonistleri halen araştırılmaktadır. Hiperkortizolizmi olan ve cerrahi aday olmayan 4 PBMAH'li hastadan oluşan küçük bir seride, glukokortikoid reseptör antagonisti mifepriston ile glisemik kontrol, hipertansiyonda iyileşme ve önemli kilo kaybı sağlandığı bildirilmiştir (132). Anormal GPCR ekspresyonu olan hastalar için spesifik tedaviler kullanılabilir. Anormal uyarılan LH-hCG reseptörlerine bağlı PBMAH'de uzun etkili GnRH agonisti ile, katekolamin bağımlı PBMAH vakalarında beta bloker ile kortizol fazlalığının uzun süreli kontrolünün sağlandığını bildiren yayınlar henüz vaka raporları şeklindedir (133).

Bilateral Mikronoduler Adrenal Hiperplazi

Bilateral mikronoduler adrenal hiperplazi 1 cm'den küçük nodüller ile karakterizedir. Endojen CS'nun nadir bir formudur (134). Primer mikronoduler adrenal hiperplazi çok nadir görülür ve bilateral makronodüler hiperplazi ile birlikte olgularının yaklaşık %1-2'sinden sorumludur (110, 135). Bilateral mikronoduler hiperplazi 2 alt gruba ayrılır: 1) Daha sık görülen ve genellikle Carney kompleksine eşlik eden Primer pigmente mikronoduler adrenal hiperplazi (PPNAD) 2) Daha nadir form olan izole mikronoduler adrenal hiperplazi (i-MAD) (136).

PPNAD, histolojik olarak 1 cm'den küçük pigmente nodüller ve internodüler atrofi ile karakterizedir. Adrenal bez boyutları genellikle normaldir, hatta internodüler atrofiye bağlı olarak biraz küçük olabilir. PPNAD terimi ilk kez 1984'te tanımlanan 4 olgu ile birlikte kullanılmıştır (137). Olguların sadece %12 kadarı izole iken geri kalan kısmı Carney kompleksine eşlik eder. PPNAD Carney kompleksinin en sık endokrin bulgusudur (138).

İzole mikronoduler adrenal hiperplazide nodüllerde pigmentasyon ve internodüler atrofi yoktur (111).

Klinik

İzole mikronoduler adrenal hiperplazi erken çocukluk döneminde saptanır. PPNAD olgularının ise küçük bir kısmı 3 yaşından önce bulgu verirken, çoğunluğu 20'li ve 30'lu yaşlarda tanı alır. Puberte sonrası kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir. PPNAD tanısı genellikle 30 yaşından önce konur ve olguların yaklaşık %50'si 15 yaşın altındadır (139).

PPNAD olgularında klinik bulgular aynı aile içinde bile farklılık gösterir. Hastalar subklinik veya aşikâr CS bulguları ile başvurabilirler. Başlangıç bulguları sinsi veya ani başlangıçlı olabilir. Ayrıca spontan remisyonlarla giden siklik formda görülebilir (134).

En spesifik klinik bulgular kilo fazlalığı ve büyüme hızında yavaşlamadır. Ancak boy kısalığı her zaman eşlik etmeyebilir. Çalışmalarda boy kısalığı hastaların yaklaşık %30'unda bildirilmiştir (135, 140).

Bulguların ilk ortaya çıkışı ile tanı alma arasında geçen süre ortalama 2-3 yıldır. Olguların birçoğunun geç tanı alması nedeniyle osteoporoz sık rastlanan bir bulgudur. PPNAD'ye bağlı CS'da osteoporozun diğer CS etyolojilerine göre daha sık saptanması erken başlangıçlı ve uzun süreli hiperkortizolizm ve bunu yanında hastalıktan sorumlu gen olan *PRKAR1A* mutasyonunun osteoblastlarda anormal farklılaşmaya yol açması ile açıklanmaktadır. Bu bulgular yanında baş ağrısı, hipertansiyon, akne, hirsutizm, amenore, puberte gecikmesi gibi belirtilerde eşlik edebilir. Özellikle hipertansiyon çocukluk çağında %50'ye varan oranlarda bildirilmiştir (141).

Tanı

Tanı için CS algoritmaları izlenmelidir. Tarama testi olarak gece tükrük kortizolu, 24 saatlik idrarda üriner serbest kortizol veya 1 mg deksametazon supresyon testi kullanılır. Anormal tarama testi ile birlikte düşük veya ölçülemeyen ACTH düzeyi adrenal CS'unu düşündürür. Bazı izole PPNAD olgularında testosteron düzeyi yüksek saptanırken, DHEA-S düzeyleri düşük olarak ölçülmüştür (142, 143).

PPNAD olgularında en karakteristik bulgu 6 gün oral deksametazon testi sonrasında üriner kortizolde paradoksal bir artış olmasıdır. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz deksametazon testi sonrası 24 saatlik serbest üriner kortizol atılımının test öncesi 24 saatlik serbest üriner kortizol atılımına oranı olarak eşik değer 1.16 alındığında PPNAD tanısı için duyarlılık %64, özgüllük %77,9; eşik değer 1,08 alındığında ise duyarlılık %84, özgüllük % 75,6 olarak bildirilmiştir (144, 145).

Görüntülemede adrenal tomografi ile bilateral küçük hipodens noduller gösterilebilir. Ancak 5-10 mm'lik geniş kesitler alındığında adrenal bez normal saptanabilir. Bilateral mikronoduler hiperplazi şüphesi olan hastalarda tomografinin ince kesit (<3mm) çekilmesi adrenal bezlerin mikronoduler yapısını ortaya çıkarabilir (146, 147).

Carney Kompleksi

Carney kompleksi endokrin ve endokrin dışı tümörler, mukoza ve ciltte pigmente lezyonlar ve miksomalar ile karakterize nadir bir sendromdur. İlk kez 1985'te J. Aidan Carney tarafından tanımlanmıştır (148). Olguların büyük çoğunluğu (yaklaşık %70'i) otozomal dominant geçiş ile ailevi özellik gösterir. Kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır (138, 135).

Tanı kriterleri 2001 yılında belirlenmiştir. İki veya daha fazla majör bulgu ya da 1 majör bulgu yanında etkilenen birinci derece akraba veya *PRKAR1A* (cAMP-bağımlı protein kinaz düzenleyici alt birim 1-alfa) geninde inaktive edici mutasyon saptanması ile tanı konur. Tablo 1'de Carney kompleksinin majör bulguları gösterilmiştir (149).

Tablo 1: Carney kompleksi majör ve ek tanı kriterleri

Majör tanı kriterleri
• **Benekli cilt pigmentasyonları (dudaklar, konjonktiva, vajinal ve penil mukoza)** • **Kutanöz ve mukozal Miksoma** • **Kardiyak miksoma** • **Meme miksomatozu** • **PPNAD veya Liddle'ın testine paradoksal olarak olumlu yanıt** • **Büyüme hormonu üreten adenoma sekonder akromegali** • **Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücre tümörü veya testis ultrasonunda karakteristik kalsifikasyon** • **18 yaşından küçük bir çocukta tiroid ultrasonunda tiroid karsinomu veya çoklu, hipoekoik nodüller** • **Psammomatous melanotik schwannomalar (PMS)** • **Mavi nevüs, epiteloid mavi nevüs** • **Meme duktal adenomu** • **Osteokondromiksoma**
Ek tanı kriterleri
• **Etkilenmiş 1. derece akraba** • ***PRKAR1A* geninde inaktive edici patolojik varyant**

Genetik

Carney kompleksinden sorumlu gen olarak tanımlanan*PRKAR1A* 17. kromozomda bulunan bir tümör supressor gendir. Carney kompleksi ile ilgili 17. ve 2. kromozomda iki farklı lokus tanımlanmıştır. Ancak kromozom 2'de henüz bir aday gen bulunamamıştır (134,150, 151).

Carney kompleksi veya PPNAH tanısı olan 185 aileden 353 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada Carney kompleksli ailelerin %80'inde, sporadik vakaların ise %37'sinde *PRKAR1A* mutasyonu saptanmıştır. Belirli oranda bir genotip fenotip korelasyonu mevcuttur. Mutant bir protein yaratılmasına yol açan mutasyonların daha fazla sayıda bulgu ile birliktelik gösterdiği belirlenmiştir. Bunun yanında eksonlardaki mutasyonlar daha çok akromegali, kardiyak

miksomalar, lentijinler ve Schwannomlar ile, intronik ekleme bölgelerindeki mutasyonlar ise daha hafif bir fenotiple ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada sporadik olgular tüm olguların %32'sini oluşturmuştur (138, 149). Popülasyonda 3 grup tanımlanmıştır:

1) *PRKAR1A* mutasyonu saptanan ve tipik Carney kompleksi bulguları olanlar
2) Mutasyon saptanmayan ancak klinik olarak Carney kompleks tanısı alan olgular
3) İzole PPNAH olguları

PPNAH tüm hastaların %60'ında saptanmış, olguların %12'sinde Carney kompleksinin diğer bulguları olmadan izole PPNAH bildirilmiştir. Diğer çalışmalarla benzer şekilde oldukça fazla katılımcı içeren bu çalışmada da puberte sonrası dönemde kadınlarda hastalığın daha sık görüldüğü ve erkeklere göre kadınların daha genç yaşta tanı aldığı bildirilmiştir. Yine klasik Carney kompleksi bulguları olan ve mutasyon saptanan hastaların daha çok familyal grupta olduğu, bu gruptaki hastaların mutasyon negatif olan gruba göre daha erken yaşta bulgu verdiği gözlenmiştir (138, 135).

Tedavi

Bilateral mikronoduler adrenal hiperplazide en sık kullanılan tedavi bilateral adrenalektomidir. Bilateral adrenalektominin sonuçlarının değerlendirildiği 2013 yılında yayımlanan bir sistemik derlemede bilateral adrenal hiperplazi nedeniyle adrenalektomi uygulanan hastalarda cerrahiye bağlı mortalite saptanmamış ve bu grup hastada bilateral adrenalektomi oldukça güvenli bulunmuştur (152, 153).

Ancak bilateral adrenalektomi yapılan hastaların ömür boyu steroid tedavisine ihtiyaç duyması ve adrenal kriz riskleri nedeniyle alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir. Seçilmiş vakalarda unilateral adrenalektomi bir seçenek olabileceğini bildiren yayınlar vardır. Kesin küratif tedavi beklenirken ketokanazol ve mitotan gibi adrenal enzim inhibitörleri hiperkortizolemiyi baskılamak için kullanılabilir (139).

Bilateral adrenal hiperplazi şüphesi olan hastalar Carney kompleksinin özellikle de kardiyak miksoma gibi operasyon sırasında ciddi komplikasyona sebep olabilecek bulguları açısından operasyon öncesi mutlaka taranmalıdır (154).

Kaynaklar:

1. Juszczak A, Morris D, Grossman A. Cushing's Syndrome. 2021 Jan 5. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al.(Editors.) Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.

2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(5):1526–1540.

3. Iliopoulou A, Abbas A, Murray R. How to manage withdrawal of glucocorticoid therapy. Prescriber 2013; 23-29.

4. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clin Epidemiol. 2015; 7:281-293.

5. Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. Trends Endocrinol Metab. 2007;18(4):167-174.

6. Stratakis CA. Cushing's disease in children: unique features and update on genetics. Pituitary. 2022 Oct;25(5):764-767.

7. Devoe DJ, Miller WL, Conte FA, et al. Long-term outcome in children and adolescents after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3196-3202.

8. Joshi SM, Hewitt RJ, Storr HL, et al. Cushing's disease in children and adolescents: 20 years of experience in a single neurosurgical center. Neurosurgery. 2005;57(2):281-285.

9. Kanter AS, Diallo AO, Jane JA Jr, et al. Single-center experience with pediatric Cushing's disease. J Neurosurg. 2005;103(5 Suppl):413-420.

10. Leong GM, Abad V, Charmandari E, et al. Effects of child- and adolescent-onset endogenous Cushing syndrome on bone mass, body composition, and growth: a 7-year prospective study into young adulthood. J Bone Miner Res. 2007;22:110-118.

11. Storr HL, Alexandraki KI, Martin L, et al. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2011;164(5):667-674.

12. Jobling AI, Augusteyn RC. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. Clin Exp Optom 2002;85(2):61-75.

13. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N Engl J Med 1992;326(22): 1473-1479.

14. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2000 Jun;15(6):993-1000.

15. Van Staa T, Leufkens H, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2001;16:581-588.

16. Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. JAMA 1999;282(7):671-676.

17. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005 Jun;34(2):371-84, ix.

18. Villanueva RB, Brett E, Gabrilove JL. A cluster of cases of factitious Cushing's syndrome. Endocr Pract 2000;6(2):143-147.

19. Krapf R. Development of Cushing's syndrome after use of a herbal remedy. Lancet 2002; 360:1884.

20. Streck WF, Lockwood DH. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. Am J Med. 1979 Jun;66(6):910-914.

21. Castanedo -Cazares JP, Lopez-Lucio RH, Moncada B. Cushing's syndrome following the prescription of antifungal, antibiotic, corticosteroid cream. Int J Dermatol 2003;42:318.

21. White A, Woodmansee DP. Adrenal insufficiency from inhaled corticosteroids. Ann Intern Med 2004;140(6):W27.

22. Wilson AM, Blumsohn A, Jung RT, Lipworth BJ. Asthma and Cushing's syndrome. Chest. 2000 Feb;117(2):593-594.

23. Findlay CA, Macdonald JF, Wallace AM, Geddes N, Donaldson MD. Childhood Cushing's syndrome induced by betamethasone nose drops, and repeat prescriptions. BMJ. 1998 Sep 12;317(7160):739-740.

24. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MD. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. Arch Dis Child 2002;87(1): 45-48.

25. Jansen TL, Van Roon EN. Four cases of a secondary Cushingoid state following local triamcinolone acetonide (Kenacort) injection. Neth J Med 2002;60(3):151-153.

26. Schweitzer DH, Le-Brun PP, Krishnaswami S, Derendorf H. Clinical and pharmacological aspects of accidental triamcinolone acetonide overdosage: a case study. Neth J Med. 2000;56(1):12-16.

27. Kumar S, Singh RJ, Reed AM, Lteif AN. Cushing's syndrome after intra-articular and intradermal administration of triamcinolone acetonide in three pediatric patients. Pediatrics. 2004;113(6):1820-1824.

28. Teelucksingh S, Balkaran B, Ganeshmoorthi A, Arthur P. Prolonged childhood Cushing's syndrome secondary to intralesional triamcinolone acetonide. Ann Trop Paediatr. 2002;22(1):89-91.

29. Edmonds LC, Vance ML, Hughes JM. Morbidity from paraspinal depo corticosteroid injections for analgesia: Cushing's syndrome and adrenal suppression. Anesth Analg 1991; 72:820-822.

30. Sandberg DI, Lavyne MH. Symptomatic spinal epidural lipomatosis after local epidural corticosteroid injections: case report. Neurosurgery 1999;45(1):162-165.

31. Lavin PJ, Workman R. Cushing's syndrome induced by serial occipital nerve blocks containing corticosteroids. Headache 2001;41(9):902-904.

32. Margolin L, Cope DK, Bakst-Sisser R, Greenspan J. The steroid withdrawal syndrome: a review of the implications, etiology, and treatments. J Pain Symptom Manage. 2007;33(2):224-228.

33. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. Endocr Rev. 2003;24(4):523-538.

34. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med. 2003;139(3):194-204.

35. Hagg E, Asplund K, Lithner, F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin. Endocrinol. 1987;26: 221-226.

36. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The Effect of Long-Term Glucocorticoid Therapy on Pituitary–Adrenal Responses to Exogenous Corticotropin-Releasing Hormone. N. Engl. J. Med. 1992, 326, 226-230.

37. Sbardella E, Isidori AM, Woods CP, et al. Baseline morning cortisol level as a predictor of pituitary-adrenal reserve: a comparison across three assays. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86(2):177-184.

38. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):3888-3921.

39. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM, Baylis PH, Kendall-Taylor P. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf). 1996;44(2):141-146.

40. Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, Holder G, Stewart PM. The long-term predictive accuracy of the short synacthen (corticotropin) stimulation test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(1):43-47.

41. Baek JH, Kim SK, Jung JH, Hahm JR, Jung J. Recovery of Adrenal Function in Patients with Glucocorticoids Induced Secondary Adrenal Insufficiency. Endocrinol Metab (Seoul). 2016;31(1):153-160.

42. Pelewicz K, Miśkiewicz P. Glucocorticoid Withdrawal-An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. Diagnostics (Basel). 2021 20;11(4):728.

43. Güemes M, Murray PG, Brain CE, et al. Management of Cushing syndrome in children and adolescents: experience of a single tertiary centre. Eur J Pediatr. 2016;175(7):967-976.

44. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018 ;47(2):451-462.

45. Stratakis CA. Diagnosis and Clinical Genetics of Cushing Syndrome in Pediatrics. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016;45(2):311-328.

46. Ferrigno R, Hasenmajer V, Caiulo S, et al. Paediatric Cushing's disease: Epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. Rev Endocr Metab Disord. 2021;30.

47. Elias PC, Martinez EZ, Barone BF, Mermejo LM, Castro M, Moreira AC. Late-night salivary cortisol has a better performance than urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing’s syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(6):2045-2051.

48. Hodes A, Lodish MB, Tirosh A, et l. Hair cortisol in the evaluation of Cushing syndrome. Endocrine. 2017;56(1):164-174.

49. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Urinary free cortisol increases in adolescent caucasian females during perimenarche. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(1):215-219.

50. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. Pediatrics. 2007; 120(3):e575-586.

51. Bäcklund N, Brattsand G, Israelsson M, et al. Reference intervals of salivary cortisol and cortisone and their diagnostic accuracy in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2020;182(6):569-582.

52. Raff H, Phillips JM. Bedtime salivary cortisol and cortisone by LC-MS/MS in healthy adult subjects: evaluation of sampling time. J Endocr Soc 2019;3(8):1631-1640.

53. Raff H. Update on late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing's syndrome: methodological considerations. Endocrine 2013;44(2):346-349.

54. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing syndrome: a meta-analysis. Endocr Pract 2009;15(4):335-342.

55. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. Nat Genet. 2015;47(1):31-38.

56. Faucz FR, Tirosh A, Tatsi C, et al. Somatic USP8 Gene Mutations Are a Common Cause of Pediatric Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2017 1;102(8):2836-2843.

57. Perez-Rivas LG, Theodoropoulou M, Ferraù F, et al. The Gene of the Ubiquitin-Specific Protease 8 Is Frequently Mutated in Adenomas Causing Cushing's Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(7):E997-1004.

58. Roussel-Gervais A, Bilodeau S, Vallette S, et al. Cooperation between cyclin E and p27(Kip1) in pituitary tumorigenesis. Mol Endocrinol. 2010;24(9):1835-1845.

59. Hernández-Ramírez LC, Gam R, Valdés N, et al. Loss-of-function mutations in the *CABLES1* gene are a novel cause of Cushing's disease. Endocr Relat Cancer. 2017;24(8):379-392.

60. Holthouse DJ, Robbins PD, Kahler R, Knuckey N, Pullan P. Corticotroph pituitary carcinoma: case report and literature review. Endocr Pathol. 2001;12(3):329-341.

61. Gaffey TA, Scheithauer BW, Lloyd RV, et l. Corticotroph carcinoma of the pituitary: a clinicopathological study. Report of four cases. J Neurosurg. 2002;96(2):352-360.

62. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(2):371-377.

63. More J, Young J, Reznik Y, et al. Ectopic ACTH syndrome in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):1213-1222.

64. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. Eur J Endocrinol. 2006;155(5):725-733.

65. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4955-4962.

66. Liddle Gw, Island Dp, Ney Rl, Nıcholson We, Shımızu N. Nonpituitary neoplasms and Cushing's syndrome. Ectopic "adrenocorticotropin" produced by nonpituitary neoplasms as a cause of Cushing's syndrome. Arch Intern Med. 1963;111:471-475.

67. Baylin SB, Mendelsohn G. Ectopic (inappropriate) hormone production by tumors: mechanisms involved and the biological and clinical implications. Endocr Rev. 1980 Winter;1(1):45-77.

68. Ye L, Li X, Kong X, et al. Hypomethylation in the promoter region of POMC gene correlates with ectopic overexpression in thymic carcinoids. J Endocrinol. 2005;185(2):337-743.

69. Newell-Price J, King P, Clark AJ. The CpG island promoter of the human proopiomelanocortin gene is methylated in nonexpressing normal tissue and tumors and represses expression. Mol Endocrinol. 2001;15(2):338-348.

70. Odell WD. Ectopic ACTH secretion: a misnomer. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991;20:371-379.

71. Ray DW, Littlewood AC, Clark AJ, Davis JR, White A. Human small cell lung cancer cell lines expressing the proopiomelanocortin gene have aberrant glucocorticoid receptor function. J Clin Invest. 1994;93(4):1625-1630.

72. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med. 1994;331(10):629-636.

73. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2010;5:56.

74. Carey RM, Varma SK, Drake CR Jr, et al. Ectopic secretion of corticotropin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome. A clinical, morphologic, and biochemical study. N Engl J Med. 1984;311(1):13-20.

75. Muller OA, von Werder K. Ectopic production of ACTH and corticotropin-releasing hormone (CRH). J Steroid Biochem Mol Biol.1992;43:403-408.

76. Preeyasombat C, Sirikulchayanonta V, Mahachokelertwattana P, Sriphrapradang A, Boonpucknavig S. Cushing's syndrome caused by Ewing's sarcoma secreting corticotropin releasing factor-like peptide. Am J Dis Child. 1992;146(9):1103-1105.

77. Karageorgiadis AS, Papadakis GZ, Biro J, et a. Ectopic adrenocorticotropic hormone and corticotropin-releasing hormone co-secreting tumors in children and adolescents causing cushing syndrome: a diagnostic dilemma and how to solve it. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(1):141-148.

78. Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH, et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with cushing disease. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(9):5134-5140.

79. Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE, et al. Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(12):5711-5714.

80. Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005;34(2):403-421, x.

81. Beuschlein F, Hammer GD: ectopic pro-opiomelenocortin syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:191-234.

82. Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. Clin Endocrinol (Oxf). 1986;24(6):699-713.

83. Storr HL, Savage MO. Management of endocrine disease: Paediatric Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2015;173(1): R35-45.

84. Crock PA, Ludecke DK, Knappe UJ, Saeger W. A personal series of 100 children operated for Cushing's disease (CD): optimizing minimally invasive diagnosis and transnasal surgery to achieve nearly 100% remission including reoperations. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(9):1023-1031.

85. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):2807-2831.

86. Newell-Price J, Grossman A. Diagnosis and management of Cushing's syndrome. Lancet. 1999 Jun 19;353(9170):2087-2088.

87. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. Am J Med. 2005;118:1340-1346.

88. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5299-5306.

89. Tatsi C, Bompou ME, Flippo C, Keil M, Chittiboina P, Stratakis CA. Paediatric patients with Cushing disease and negative pituitary MRI have a higher risk of nonremission after transsphenoidal surgery. Clin Endocrinol (Oxf). 2021;95(6):856-862.

90. Chittiboina P, Montgomery BK, Millo C, Herscovitch P, Lonser RR. High-resolution(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for pituitary adenoma detection in Cushing disease. J Neurosurg. 2015; 122(4):791-797.

91. Boyle J, Patronas NJ, Smirniotopoulos J, et al. CRH stimulation improves 18F-FDG-PET detection of pituitary adenomas in Cushing's disease. Endocrine. 2019;65(1):155-165.

92. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med. 1991;325(13):897-905.

93. Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H. Routineinferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73:408-413.

94. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30:729-747.

95. Lad SP, Patil CG, Laws ER Jr, Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease. Neurosurg Focus. 2007;23:E2

96. Kang KM, Muralidharan K, Knowlton H, et al. Utility of bilateral inferior petrosal sinus sampling for diagnosis and lateralization of Cushing's disease in the pediatric population: case series and review of the literature. 2022;45(3):617-627.

97. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. Endocr Rev. 2015;36(4):385-486.

98. Pasternak-Pietrzak K, Moszczyńska E, Roszkowski M, Szalecki M. Predictive factors for the recurrence of Cushing's disease after surgical treatment in childhood. Endokrynol Pol. 2020;71(4):313-318.

99. Shrivastava A, Mohammed N, Xu Z, et al. Outcomes After Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Pediatric Patients with Cushing Disease or Acromegaly: A Multi-Institutional Study. World Neurosurg. 2019;125:e1104-e1113.

100. Rieken S, Habermehl D, Welzel T, et al. Long term toxicity and prognostic factors of radiation therapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. Radiat Oncol. 2013;8:18.

101. Leavitt JA, Stafford SL, Link MJ, Pollock BE. Long-term evaluation of radiation-induced optic neuropathy after single-fraction stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 87(3):524-527.

102. Motte E, Rothenbuhler A, Gaillard S, et al. Mitotane (op'DDD) restores growth and puberty in nine children with Cushing's disease. Endocr Connect. 2018;7(12):1280-1287.

103. Mettauer N, Brierley J. A novel use of etomidate for intentional adrenal suppression to control severe hypercortisolemia in childhood. Pediatr Crit Care Med. 2009;10(3):e37-40.

104. Lodish M, Dunn SV, Sinaii N, Keil MF, Stratakis CA. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing’s disease. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(5):1483-1491.

105. Tatsi C, Neely M, Flippo C, Bompou ME, Keil M, Stratakis CA. Recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal Axis in pediatric Cushing disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2020;94:40-47.

106. Asuzu D, Chatain GP, Hayes C, et al. Normalized Early Postoperative Cortisol and ACTH Values Predict Nonremission After Surgery for Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(7):2179-2187.

107. Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N, et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1207-1219.

108. Marques JVO, Boguszewski CL. Medical therapy in severe hypercortisolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35(2):101487.

109. Greening JE, Brain CE, Perry LA, et al. Efficient short-term control of hypercortisolaemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease. Horm Res. 2005;64(3):140-143.

110. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet. 2015 29;386(9996):913-927.

111. Bourdeau I, Parisien-La Salle S, Lacroix A. Adrenocortical hyperplasia: A multifaceted disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(3):101386.

112. Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. N Engl J Med. 2013;369(22):2115-2125.

113. Bouys L, Chiodini I, Arlt W, Reincke M, Bertherat J. Update on primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH). Endocrine. 2021;71(3):595-603.

114. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database. Eur J Endocrinol. 2012;166(2):269-279.

115. Shiroky JS, Lerner-Ellis JP, Govindarajan A, Urbach DR, Devon KM. Characteristics of Adrenal Masses in Familial Adenomatous Polyposis. Dis Colon Rectum. 2018;61(6):679-685.

116. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, et al. Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. J Urol. 2013;189(2):430-435.

117. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(4):1508-1515.

118. Libé R, Coste J, Guignat L, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2010;163(1):129-138.

119. St-Jean M, Ghorayeb NE, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant G-protein coupled hormone receptor in adrenal diseases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(2):165-187.

120. Assié G, Libé R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. N Engl J Med. 2013;369(22):2105-2114.

121. Espiard S, Drougat L, Libé R, et al. ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):E926-35.

122. Drougat L, Espiard S, Bertherat J. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? Eur J Endocrinol. 2015;173(4):M121-31.

123. Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, et al. ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(8):E1501-1509.

124. Elbelt U, Trovato A, Kloth M, et al. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(1):E119-128.

125. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. Endocr Relat Cancer. 2019;26(10):R567-R581.

126. Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, et al. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(8):2930-2937.

127. Doppman JL, Chrousos GP, Papanicolaou DA, et al. Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: an uncommon cause of primary adrenal hypercortisolism. Radiology. 2000;216(3):797-802.

128. Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(2):245-259.

129. Sasano H, Suzuki T, Nagura H. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical and in situ hybridization studies of steroidogenic enzymes. Mod Pathol. 1994;7(2):215-219.

130. Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, et al. Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Dec;100(12):4417-4424.

131. Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, et al. Long-Term Outcome of Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia After Unilateral Adrenalectomy. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(7):2985-2993.

132. Cohan P, East HE, Galati SJ, et al. Mifepristone Treatment in Four Cases of Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia (BMAH). J Clin Endocrinol Metab. 2019 Dec 1;104(12):6279-6290.

133. Albiger NM, Ceccato F, Zilio M, et al. An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a single-centre experience. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(6):808-815.

134. Chevalier B, Vantyghem MC, Espiard S. Bilateral Adrenal Hyperplasia: Pathogenesis and Treatment. Biomedicines. 2021;9(10):1397.

135. Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. Ann Endocrinol (Paris). 2018;79(3):125-131.

136. Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(11):748-757.

137. Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. Am J Surg Pathol. 1984;8(5):335-44.

138. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):2085-2091.

139. Maillet M, Bourdeau I, Lacroix A. Update on primary micronodular bilateral adrenocortical diseases. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020;27(3):132-139.

140. Carney JA, Young Jr WF. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. The endocrinologist. 1992;2(1):6-21.

141. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med. 1994;331(10):629-636.

142. Groussin L, Jullian E, Perlemoine K, et al. Mutations of the PRKAR1A gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(9):4324-4329.

143. Cyranska-Chyrek E, Filipowicz D, Szczepanek-Parulska E, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) as an underlying cause of symptoms in a patient presenting with

hirsutism and secondary amenorrhea: case report and literature review. Gynecol Endocrinol. 2018;34(12):1022-1026.

144. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. Ann Intern Med. 1999;131(8):585-91.

145. Chen S, Li R, Lu L, et al. Efficacy of dexamethasone suppression test during the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease in Chinese adrenocorticotropic hormone-independent Cushing syndrome. Endocrine. 2018;59(1):183-190.

146. Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(2-03):156-164.

147. Courcoutsakis NA, Tatsi C, Patronas NJ, Lee CC, Prassopoulos PK, Stratakis CA. The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (Carney complex): imaging findings with clinical and pathological correlation. Insights Imaging. 2013;4(1):119-133.

148. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Medicine (Baltimore). 1985;64(4):270-283.

149. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4041-4046.

150. Casey M, Mah C, Merliss AD, et al. Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. Circulation. 1998;98(23):2560-2566.

151. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nat Genet. 2000;26(1):89-92.

152. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):3939-3948.

153. Meloche-Dumas L, Mercier F, Lacroix A. Role of unilateral adrenalectomy in bilateral adrenal hyperplasias with Cushing's syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35(2):101486.

154. Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ, er al. Operative management of Cushing syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. Surgery. 2008;143(6):750-758.

3B: ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLER VE ENDOKRİN HİPERTANSİYON

3B.1. ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLER

Giriş: Adrenal korteksten köken alan tümörler (AT) çocukluk çağında nadir görülür ve iyi huylu adrenokortikal adenomları (AA) ve patogenezi tam olarak anlaşılmayan, yüksek oranda malign adrenokortikal karsinomları (AKK) içerir. İkisin ayrımı çok zordur ve olguların %80 gibi büyük kısmı karsinom özelliği gösterir (1)

Pediatrik AT'lerin tüm çocukluk çağı kanser vakalarının yaklaşık %0,38'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) kanser kayıtlarına göre yaklaşık %0.2 sıklıkta rapor edilmiştir. İnsidansı yaklaşık her bir milyon çocukta 0.2 yeni vakadır. Karekteristik olarak 4 yaş altı ve adolesan dönemi olmak üzere iki yaşta pik yapar (1, 2).

Genel olarak, patogenez tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak pediatrik olguların yarısından fazlasında tümör supresyon geni olup ve ailesel kanser sendromlarından biri olan Li Fraumeni sendromuna neden olan TP53 geni mutasyonu vardır. Çocuklar için diğer olası genetik durumlar; Beckwith-Wiedeman sendromu, konjenital hemihipertrofi, konjenital adrenal hiperplazi, Carney kompleksi ve multipl endokrin neoplazi-1 (MEN-1)'i içerir. Çevresel etkenlerin AKK gelişiminde rolü için kanıt bildirilmemiştir (1, 3).

Öneri: AKT düşünülen tüm olgularda klinik bulgular olsun veya olmasin mutlaka tüm olgulara ayrintili hormonal değerlendirme yapilmalidir (⊕⊕⊕o).

Kanıt:

AKK'li olgular çok nadiren kitlenin oluşturduğu bası hissi, karın ağrısı gibi bulgularla başvurular veya başka bir nedenle bakılan görüntüleme yöntemiyle tesadüfen tespit edilirler.

Çocuklarda tümörlerin %90'ından fazlası hormon salgıladığı yani fonksiyonel olduğu için tanıya kadar geçen süre ortalama 6 ay gibi nispeten kısadır (1, 3). Klinik bulgular daha çok salgılanan hormonların etkisine göredir. Genellikle adrenal androjenler ve daha az sıklıkla kortizol

sentezlenir. Nadiren sadece estrojen veya aldosteron ve bazen de miks hormon sentezi olur. Sentezlenen hormona göre klinik bulgular (1-3);

- ***Androjenlerin fazlalığı bağlı virilizasyon***: Hızlı ve gürültülü bir şekilde gelişen pubik ve/veya aksiller kıllanma, ses kalınlaşması, penis veya klitoriste büyüme, akne, hızlı uzama ve hirşutizm
- ***Kortizol yüksekliğine bağlı Cushing sendromu bulguları:*** Hızlı kilo artışıyla eş zamanlı büyümede yavaşlama, ay dede yüzü, pletore, mor renkli stiralar, hirşutizm ve hipertansiyon
- ***Aldosteron yüksekliğine bağlı Conn sendromu bulguları:*** Hipertansiyon, kas ağrısı, güçsüzlük, kas krampları
- ***Estrojen yüksekliğine bağlı:*** Kızlarda puberte prekoks, vajinal kanama, her iki cinsiyette memelerde büyüme.

Hormonal değerlendirme hem tanıda hem de özellikle cerrahi ve medikal tedavinin etkinliğini değerlendirmede faydalıdırlar. Relaps ve rekürrenslerin takibi için de kullanılırlar. Glukokortikoidler için bazal adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, 21 saatlik idrar kortizolu, tükrük kortizolü ve dexametazon supresyon testi; seks steroidleri ve steroid öncüleri için dehidroepiandrostenedion sulfat (DHEASO4), 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), androstenedion, testosteron, 17-beta estradiol, 11-dekosikortizol, estron ve estradion; mineralokortikoid fazlalığı için aldosteron, potasyum, aldosteron/renin oranı değerlendirilmelidir. Tüm olgularda feokromasitomayı değerlendirmek için idrar katekolamin ve metanefrin düzeyleri de bakılması uygundur (1, 2).

Kaynaklar:

1. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu, Adrenokortikal Karsinom Tanı ve Tedavi Rehberi (TPOG-AKK 2021-VERSİYON 2) KASIM 2021.
2. Virgone C, Roganovic J, Vorwerk P, et al. Adrenocortical tumours in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. Pediatr Blood Cancer. 2021;68 Suppl 4:e29025.
3. Riedmeier M, Decarolis B, Haubitz I, et al. Adrenocortical Carcinoma in Childhood: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2021;13(21):5266.

3B.2. ADRENOKORTİKAL KARSİNOM KLİNİK ÖZELLİKLER VE LABORATUVAR

Adrenokortikal karsinom (AKK), çocukluk çağında oldukça nadirdir. Çocukluk çağı ve adölesan dönemde görülen malignitelerin yaklaşık % 0,2'sini oluşturur ve dünyada yıllık insidansı Brezilya da 10-15 kat daha sık olmak üzere 0,2-0,3/milyon olgu olarak bildirilmiştir (1-2). Brezilya'da görülen bu sıklık artışının nedeni olarak TP53 (R337H) germline mutasyonunun özellikle ülkenin güneyinde sık olarak bulunması gösterilmiştir (3).

Adrenal karsinom tanı yaşı ve yanı bulguları:

AKK küçük yaşlarda ve adolesan dönem olmak üzere çocukluk çağı boyunca iki yaşta pik yapar. Genellikle tümörler hormon salgılayan fonksiyonel tümör olduğu için çocuklukta klinik bulgu erişkine göre daha belirgin olarak görülür. Bir-dört yaş arası çocuklarda insidansı pik yapmaktadır (4). Üç yaşından küçük ve 13 yaşından büyük hasta gruplarında daha belirgin olmak üzere kız çocuklarında görülme sıklığı daha fazladır (5). Son 70 yılın olgularının bildirildiği yaklaşık 3680 hasta sayısına ulaşan ve 137 makaleyi kapsayan bir sistematik derlemede olguların yaklaşık yarısını Brezilya kohortu oluşturmuş, % 64-70 oranında kız hasta görülmüş; olguların %50-55'i androjen yüksekliği, %26-30'u mikst adrenal hormon fazlalığı, %3-14'ü glukokortikoid yüksekliği bulguları göstermiştir. Bu çalışmada, Brezilya kökenli hastalarda tanı yaşı ortalama 3,3, Brezilya dışı kohortta 5 olarak bildirilmiştir (6)

Hastalığın son derece nadir olması nedeniyle yeterli tecrübe elde edilemediğinden uzun yıllar erişkin verileri ve rehberleri kullanılmıştır. Ancak pediatrik ve erişkin AKK, klinik bulgular, histopatoloji, moleküler değişiklikler ve prognoz açısından birbirinden farklılıklar göstermektedir (6-10). Dört yaş altındaki çocuklarda prognoz erişkinlere göre oldukça iyidir (6). Bazı yazarlar bu durumu erişkin için kullanılan histopatolojik tanı skorlarının çocuklar için uygun olmayışı nedeniyle "abartılı" AKK tanısına bağlamakta; bir grup çalışmacı ise pediatrik AKK'un farklı patogenezi olduğunu düşünmektedir (11). Küçük çocuklarda klinik bulguların erken ortaya çıkması, virilizan tümörlerin sıklığı, tümörün histopatolojik özellikleri, adrenokortikal tümörlerin fetal adrenal zondan kaynaklandığını düşündürmektedir. Fetal zon intrauterin gelişim süresince adrenal korteksin % 85'ini oluşturmaktadır ve temel olarak dehidroepiandrosteron (DHEA)

üretmektedir. Adölesan ve yetişkinlerde görülen adrenokortikal tümörler ise genellikle definitif adrenal korteks kaynaklıdır (12).

Genetik özellikler:

Öneri: Çocukluk döneminde görülen adrenokortikal kanserlerinde tümör supresör genlerde meydana gelen mutasyonlar araştırılmalıdır (1⊕⊕⊕O).

Kanıt: İnsanlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık yarısında p53 geni fonksiyonunda bozukluklar saptanmıştır (13,14). Somatik TP53 mutasyonları sporadik kanserlere neden olabilirken, germline mutasyonları Li-Fraumeni sendromu (LFS) 'na yol açmaktadır. Bu sendrom yaşamın erken yıllarında sarkom insidansının artması ve en az 2 birinci derece akrabada 45 yaşından önce meme kanseri, beyin tümörü, lösemi, osteosarkom AKK gibi malignitelerin saptanması ile karakterizedir. Akciğer, pankreas, prostat kanserleri, melanom, gonadal germ hücreli tümörler de bu sendroma eşlik edebilir (15). Güney Brezilya da kanser predispozisyonu olan ailelerde sıklıkla TP53 p.R337H germline mutasyonu saptanmıştır (3, 16). Bu mutasyon pediatrik AKK'da sık görülmekle birlikte, çocuklarda kötü prognozla ilgili prediktif değeri gösterilememiştir. Erişkin adrenokortikal tümörlerde ise sıklıkla somatik TP53 mutasyonu gözlenmektedir (16-18). AKK tanısı almış her çocuk olguya, yaş, cinsiyet, aile öyküsüne bakılmaksızın p53 mutasyon analizi yapılması uygundur (13-19).

Beckwith-Wiedemann sendromu sıklıkla sporadik olmakla birlikte %15 olguda otozomal dominant (OD) kalıtım gösterilmiştir. Etiyolojisinde 11p15 mutasyonları, genomik imprinting ve epigenetik mekanizmaların rol oynadığı bildirilmiştir (1, 20). Bu sendroma sahip olan çocuklarda Wilm's tümörü, AKK, hepatoblastom, nöroblastom ve rabdomyosarkom gibi tümörler sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık % 15'inde AKK görülmektedir (21).

Otozomal dominant kalıtımlı nadir görülen bir ailesel kanser yatkınlığı sendromu olan Carney kompleksi 2p16 ve 17q22-24 genleri ile ilişkili bulunmuştur (22-24). Primer pigmente adrenokortikal nodüller hastaların yaklaşık %25'inde saptanırken, gerçek bir malignensi olduğu tartışmalıdır, birçok olguda PRKAR1A geni heterozigosite kaybı gözlenmiştir (24,25).

Aksini iddia eden yazarlar olsa da pediatrik AKK tümörlerde IGF2 ekspresyonu genellikle artmıştır (26-29). SF1 gen amplifikasyou ve proteinin aşırı ekspresyonunun pediatrik AKK'de arttığı bilinmektedir (30). Erişkinden farklı olarak bu hastalarda ayrıca kök hücre gelişiminde önemli rolü olan DAX1 ekspresyonunun protein ve mRNA düzeyinde arttığı bildirilmiştir. DAX1 ve SF1 ekspresyonları arasında saptanan pozitif korelasyonun prognozdan bağımsız olarak tümör oluşumunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (31).

Adrekokortikal tümör saptanan hastalarda hormonal değerlendirme:

Öneri: AKK şüphesi olan hastalarda rutin hormon profili değerlendirmesinde serum kortizol, serum testosteron, dhea-s, androstenedion, 17-OH progesteron, aldosteron ve PRA düzeyleri çalışılmalı, gereken olgularda incelemeler ayrıntılandırılmalıdır (1 (1 ⊕⊕OO)

Öneri: Hiçbir klinik bulgu olmasa bile adrenal kitle saptanan tüm hastalarda hormonal değerlendirme yapmak gerekir (1⊕⊕⊕O).

Öneri: Tedavi edilen tüm hastalarda düzenli araliklarla hormonal değerlendirmenin tekrarlanmasi önerilir (2⊕OOO).

Kanıt: Pediatrik AKK'lar sıklıkla fonksiyonel tümörlerdir (32). Bugüne kadar tek merkezden bildirilmiş en geniş serilerden birinde (41 olgu), %85 hastada tümör hormon salgılamaktadır (33). Uluslararası bir kohort çalışmasında ise (228 olgu), hastaların %90'ında endokrin bulgular saptanmıştır. Sıklıkla virilizasyon ve Cushing sendromu, nadiren hiperestrojenizm (feminizasyon), hiperaldosteronizm ve diğer adrenal hormonların artışına bağlı bulgular ortaya çıkabilmektedir. Virilizasyon en sık görülen bulgudur (% 84), Virilizasyon olmaksızın görülen Cushing sendromu nadir olarak raporlanmıştır. Bu hastalarda pubertal bulgular, akne, klitoriste büyüme, kilo artışı, ses değişiklikleri, kas kitlesinde artış, büyüme hızlanması, abdominal ağrı ve ateş bildirilmiştir (3,12). Birden fazla adrenokortikal hormonun aşırı üretimine bağlı mikst sendromlar da görülebilir (2). Tanı anında hipertansiyon sıklıkla (% 43) görülür ve bazen ensefalopatiye yol açacak kadar belirgin olabilir. Tümörün glukokortikoid/mineralokortikoid salgılamasına, aldosteron salgısının artışına ya da renal artere bası yapmasına bağlı hipertansiyon görülebilir (12). Tümörün tam rezeksiyonundan sonra tansiyon yüksekliği 3-4 hafta devam edebilir (3).

Birçok hastanın tanı anında bir endokrin bulgusu olduğundan; kanda ya da idrarda saptanan yüksek hormon düzeyleri ve suprarenal kitle varlığında AKK tanısı koymak genellikle kolaydır (2). Ancak hastalığın nadir görülmesi, bulguların bazen silik olabilmesi gibi nedenlerle ilk bulguların ortaya çıkışı ile tanı arasında geçen zaman ortalama 7 ayı bulmaktadır (3, 6, 34). Adrenal tümörler sıklıkla unilateraldir; ancak hastaların %2-10'unda bilateral olarak ortaya çıkabilir. Küçük çocuklarda Cushing sendromu ile prezente olan unilateral adrenal tümörler 70 %'den fazla sıklıkla malignndir (35). Birçok hasta lokalize hastalık ile tanı alırken, hastaların yaklaşık % 23'ünde tanı anında metastataz saptanmaktadır. Metastazlar sıklıkla lenf nodu, karaciğer, akciğer, iskelet/ kemik iliği, böbrek, pankreas ve merkezi sinir sistemine olmaktadır (6).

Klinik fenotipten bağımsız olarak AKK şüphesi olan tüm hastalarda cerrahi öncesi tam bir hormonal değerlendirme yapmak uygundur. Adrenokortikal kanserler mineralokortikoidler, glukokortikoidler, cinsiyet steroidleri ve adrenokortikal hormon prekürsörleri salgılayabilir. Hastada ağır hiperkortizolizm varsa, bu hastaların operasyon sonrası hidrokortizon tedavisi ihtiyacı olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca bazı hastalarda nadiren de olsa feokromositoma ile birliktelik görülmesi girişim sırasında komplikasyonlara yol açabileceğinden bu durum dışlanmalıdır. Preoperatif yüksek bulunan hormon düzeyleri, operasyon sonrası izlemde biyobelirteç olarak kullanılabilir (36,37). Tümörün tam rezeksiyonundan yaklaşık 1 hafta sonra plazma hormonları normale döner. Hormon düzeylerinin düzenli aralıklarla izlenmesi gereklidir, Erişkin çalışmalarında 3 ay aralıklarla hormon düzeyleri ölçümünün en az 2 yıl süreyle devam etmesi önerilmiştir (37) Bir başka öneriye göre ise çocukluk çağında relapsların en sık olduğu ilk yıl boyunca adrenal korteks hormon düzeyleri aylık olarak değerlendirilmeli, daha sonra 2 yıl süresince 3-4 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir (38). Normal aralıkta olsa da hormon düzeylerinde progresif artış gözlendiğinde tümör rekürrensinden şüphelenilmelidir. Bu olgularda eşlik edebilecek hızlı büyüme, kilo artışı, pubik kıllanma gibi klinik bulgular gözden kaçırılmamalıdır (38).

Wang ve arkadaşları tek merkezli retrospektif çalışmalarında hastaların yaklaşık %85'inde testosteron ve DHEA-SO4 düzeylerinin yüksek bulunduğu, %88 hastada laktat dehidrogenaz düzeylerinin üst limiti aştığı, 17-OH progesteron düzeylerinde yükselme gözlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada FSH, LH, E2, ACTH, Progesteron düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir (7). AKK

şüphesi olan hastalarda rutin hormon profili değerlendirmesinde serum kortizol (08.00, 23.00), testosteron, DHEA-S, androstenedion, 17-OH progesteron, aldosteron ve PRA düzeyleri çalışılması önerilmektedir (2,5,12,39)

Serum kortizolu normal bulunsa da hemen hemen tüm hastalarda Cushing sendromunun klinik bulguları vardır (3). Bu nedenle idrarda 24 saatlik serbest kortizol düzeyi ve düşük doz deksametazon testi ile hiperkortizolizmin değerlendirilmesi önerilmektedir (19, 40).

Kaynaklar:

1. Figueiredo B, Ribeiro RC. Childhood adrenocortical tumours. Eur J Cancer 2004; 40: 1117-1126.

2. Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. Pediatr Blood Cancer. 2005;45:265-273.

3. Monteiro NML, Rodrigues KES, Vidigal PVT, Oliveira BM. Adrenal Carcinoma in Children: Longitudinal Study in Minas Gerais, Brazil. Rev Paul Pediatr. 2019 Jan-Mar;37(1):20-26. doi: 10.1590/1984-0462/;2019;37;1;00002. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30066822; PMCID: PMC6362376.

4- Pinto EM et al.Pediatric adrenocortical tumours, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101448

5-Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The international pediatric adrenocortical tumor registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. Mol Cell Endocrinol. 2012;351:37-43.

6-Riedmeier, M.; Decarolis, B.; Haubitz, I.; Müller, S.; Uttinger, K.; Börner, K.; Reibetanz, J.; Wiegering, A.; Härtel, C.; Schlegel, P.-G.; et al. Adrenocortical Carcinoma in Childhood: A Systematic Review. Cancers 2021, 13, 5266. https:// doi.org/10.3390/cancers13215266

7-Wang, Z.; Liu, G.; Sun, H.; Li, K.; Dong, K.; Ma, Y.; Zheng, S. Clinical characteristics and prognosis of adrenocortical tumors in children. Pediatr. Surg. Int. 2019, 35, 365-371.

8-Faria, A.M.; Almeida, M.Q. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. Mol. Cell. Endocrinol. 2012, 351, 52-57.

9-Sedaghati, M.; Lin, D.T.; Cisco, R.M.; Kebebew, E. Pediatric vs Adult Adrenocortical Carcinoma: Different Rate of Surgical Treatment and Patient Outcome. J. Am. Coll. Surg. 2019, 229, S81-S82.

10-Almeida, M.Q., Latronico, A.C., 2007. The molecular pathogenesis of childhood adrenocortical tumors. Horm. Metab. Res. 39, 461-466.

11-Dehner, L.P.; Hill, D.A. Adrenal cortical neoplasms in children: Why so many carcinomas and yet so many survivors? Pediatr. Dev. Pathol. 2009, 12, 284-291.

12-Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MA, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol. 2004 Mar 1;22(5):838-45. doi: 10.1200/JCO.2004.08.085. PMID: 14990639.

13-Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B. & Harris, C. C. p53 mutations in human cancers. Science 253, 49-53 (1991)

14-Brosh, R., Rotter, V., 2009. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field. Nat. Rev. Cancer 9, 701-713

15-Malkin, D., Li, F.P., Strong, L.C., Fraumeni Jr., J.F., Nelson, C.E., Kim, D.H., Kassel, J., Gryka, M.A., Bischoff, F.Z., Tainsky, M.A., et al., 1990. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 250, 1233-1238.

16-Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, Olivier M, Martel-Planche G, Le Calvez-Kelm F, Brugiéres L, Vargas FR, Brentani RR, Ashton-Prolla P, Landi S, Tavtigian SV, Hainaut P, Achatz MI. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. Hum Mutat. 2010 Feb;31(2):143-150. doi: 10.1002/humu.21151. PMID: 19877175.

17-Latronico, A.C., Pinto, E.M., Domenice, S., Fragoso, M.C., Martin, R.M., Zerbini, M.C., Lucon, A.M., Mendonca, B.B., 2001. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 4970-4973.

18-Ragazzon, B., Libe, R., Gaujoux, S., Assie, G., Fratticci, A., Launay, P., Clauser, E., Bertagna, X., Tissier, F., de Reynies, A., Bertherat, J., 2010. Transcriptome analysis reveals that p53 and {beta}-catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers. Cancer Res. 70, 8276-8281

19-Wasserman JD, Zambetti GP, Malkin D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis. Mol Cell Endocrinol. 2012;351(1):101-110. doi:10.1016/j.mce.2011.09.010

20-Koufos A, Hansen MF, Copeland NG, Jenkins NA, Lampkin BC, Cavenee WK. Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism. Nature. 1985 Jul 25-31;316(6026):330-334. doi: 10.1038/316330a0. PMID: 2991766.

21-Wiedemann, H.R. Tumours and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome. Eur J Pediatr 141, 129, 1983. https://doi.org/10.1007/BF00496807

22-Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Mayo Clin Proc. 1986 Mar;61(3):165-172. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61843-6. PMID: 3945116.

23-Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, et al.. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. J Clin Invest 1996, 97, 699-705.

24-Stratakis CA. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit (PRKAR1A) in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas" (Carney complex). Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun,968:3-21. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04323.x. PMID: 12119264.

25-Groussin L, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, et al.. Molecular analysis ofthe cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1A (PRKAR1A) gene in patients with Carney complex and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) reveals novel mutations and clues for pathophysiology: augmented PKA signaling is associated with adrenal tumorigenesis in PPNAD. Am J Hum Genet 2002, 71, 1433-1442.

26-Pinto, Emilia M et al. “Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours.” Nature communications vol. 6 6302. 6 Mar, 2015, doi:10.1038/ncomms7302

27-Coralie Drelon, Annabel Berthon, Pierre Val, Adrenocortical Cancer and IGF2: Is the Game Over or Our Experimental Models Limited?, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 2, 1 Feb, 2013, 505-507, https://doi.org/10.1210/jc.2012-3310

28-Gicquel C, Bertagna X, Schneid H, Francillard-Leblond M, Luton JP, Girard F, Le Bouc Y. Rearrangements at the 11p15 locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Jun;78(6):1444-53. doi: 10.1210/jcem.78.6.7911125. PMID: 7911125.

29-Pinto EM, Rodriguez-Galindo C, Lam CG, Ruiz RE, Zambetti GP and Ribeiro RC (2021) Adrenocortical Tumors in Children With Constitutive Chromosome 11p15 Paternal Uniparental Disomy: Implications for Diagnosis and Treatment. Front. Endocrinol. 12:756523. doi: 10.3389/fendo.2021.756523

30-Almeida MQ, Soares IC, Ribeiro TC, Fragoso MC, Marins LV, Wakamatsu A, Ressio RA, Nishi MY, Jorge AA, Lerario AM, Alves VA, Mendonca BB, Latronico AC. Steroidogenic factor 1 overexpression and gene amplification are more frequent in adrenocortical tumors from children than from adults. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1458-1462.

31-de Sousa GR, Soares IC, Faria AM, Domingues VB, Wakamatsu A, Lerario AM, Alves VA, Zerbini MC, Mendonca BB, Fragoso MC, Latronico AC, Almeida MQ. DAX1 Overexpression in Pediatric Adrenocortical Tumors: A Synergic Role with SF1 in Tumorigenesis. Horm Metab Res. 2015 Aug;47(9):656-61. doi: 10.1055/s-0034-1398560. Epub 2015 May 18. PMID: 25985323.

32-Lam AK. Adrenocortical Carcinoma: Updates of Clinical and Pathological Features after Renewed World Health Organisation Classification and Pathology Staging. Biomedicines. 2021 Feb 10;9(2):175. doi: 10.3390/biomedicines9020175. PMID: 33578929; PMCID: PMC7916702.

33-Gupta N, Rivera M, Novotny P, Rodriguez V, Bancos I, Lteif A. Adrenocortical Carcinoma in Children: A Clinicopathological Analysis of 41 Patients at the Mayo Clinic from 1950 to 2017. Horm Res Paediatr. 2018;90(1):8-18. doi: 10.1159/000488855. Epub 2018 May 25. PMID: 29804118.

34-Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. Urol Clin North Am. 2000 Aug;27(3):403-21. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70089-6. PMID: 10985141.

35-Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41:793-803.

36-Viëtor CL, Creemers SG, van Kemenade FJ, van Ginhoven TM, Hofland LJ, Feelders RA. How to Differentiate Benign from Malignant Adrenocortical Tumors? Cancers. 2021; 13(17):4383. https://doi.org/10.3390/cancers13174383

37-Fassnacht, M.; Allolio, B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009, 23, 273-289

38-Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. Eur J Cancer. 2004 May;40(8):1117-26. doi: 10.1016/j.ejca.2004.01.031. PMID: 15110875.

39-Marques-Pereira R, Delacerda L, Lacerda HM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Sandrini R. Childhood adrenocortical tumours: a review. Hered Cancer Clin Pract. 2006;4(2):81-89. Published 2006 May 15. doi:10.1186/1897-4287-4-2-81

40-Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(5):1526-40.

3B.3. ADRENOKORTİKAL KANSERLERDE GÖRÜNTÜLEME, EVRELEME VE PATOLOJİ

Giriş: Tüm yaş gruplarında oldukça nadir görülen görülen adrenokortikal tümörler (AT); benign karakterde olan adrenokortikal adenom (AA) ya da malign davranış gösteren adrenokortikal karsinomlar (AKK) olarak adlandırılır. Bir bireyde saptanan adrenokortikal tümörün, adrenokortikal adenom (AA) ya da adrenokortikal karsinom (AKK) mu olduğunu ayırt etmek, deneyimli merkezlerde dahi zorlu bir süreçtir. Primer tedavi yaklaşımı büyük oranda cerrahi rezeksiyon olan AKK'ların,operasyon öncesi ve sonrası radyolojik ve histopatolojik değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Elimizde bulunan çalışmaların çoğu erişkinlerde yapılan ve retrospektif vaka serileri şeklindedir(1,2). Çocuk hastaların değerlendirildiği çoğu çalışmalarda erişkin ağırlıklı karma hasta grupları alınmıştır, uzlaşı raporlarında önerilerin kanıt derecesi düşüktür (3-5).

Adrenokortikal kitle saptanan bir olguda görüntüleme yaklaşımı nasıl olmalıdır?

Öneri: Adrenal bölgede yer kaplayici lezyonu olan hastalarda uygun görüntüleme yönteminin seçilmesi, tedavi planlanmasi ve takipte önemlidir. Çocuklarda ilk tercih edilen yöntem manyetik rezonans görüntülemedir (1⊕⊕OO).

Kanıt:

Adrenal bölgede yer kaplayıcı lezyonu olan hastalarda seçilen görüntüleme yöntemi; korteks kaynaklı kitlelerin mümkün olduğu kadar ayrıntılı tanımlanmasını ve AKK ve AA ayırımının yapılabilmesini sağlamalıdır. Tümörün lokal yayılımının mümkün olan en iyi şekilde değerlendirilmesi ve uzak metastazların varlığının ve lokalizasyonun saptanması ile hastalığın doğru evrelemesi yapılabilir. Tüm bu bilgilere ulaşmak için diğer vücut bölgeleri de taranmalıdır. Tedavi sonrası takipte de uygun görüntüleme yöntemlerinin seçilmesi gereklidir (5, 6).

Çocukluk çağında tümörün klinik bulguları, evrelemesi, histopatolojik bulguları ve biyomoleküler belirteçler erişkinlere göre farklılık gösterir. Görüntüleme bulgularında da farklılık olmasına rağmen yine de diğer parametrelere göre daha fazla benzerlik gösterir. Erişkinlerde primer

tümörün görüntülenmesinde kontrastlı ve kontrastsız yapılan bilgisayarlı tomografi çalışmaları daha fazla orandadır. Çocuklarda ise rakyoaktivite maruziyetinden sakınabilmek için ilk tercih edilen yöntem manyetik rezonans görüntüleme olmaktadır (3).

Ultrasonografi taramada kullanılabilir. Kitle varlığı saptandığında bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile ayrıntılı inceleme yapılması uygun olacaktır. Kuvvetli klinik ve laboratuvar şüphe olan hastalarda ileri görüntüleme yöntemleri tercih edilir (6,7). Çocuklarda ileri görüntüleme için bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme; çocuklarda BT ile alınan radyoaktiviteden dolayı daha sık kullanılmaktadır. Çoğu AKK, BT de ya da MRG'de düzensiz kenarları olan, intravenöz kontrast alımı sonrası kontrastı düzensiz tutan solid komponentler barındıran ve bu yüzden homojen olmayan görüntüler veren kitleler şeklinde görünür (3).

Radyolojik olarak adrenokortikal karsinomu destekleyen bulguların incelendiği bir çalışmada; tümör boyutunun 8.5 cm üzerinde ve volümünün 212,5 ml'den fazla olması, tipik olarak içerdiği hemoraji, nekroz ve intratümöral kalsifikasyona bağlı heterojen kontrast tutulumu, lokal invazyon ve uzak metastaz olması tanıyı destekleyen bulgular olarak bulunmuştur (8). Diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme de abdomen için sık kullanılmakta ancak adenom ile karsinom ayırımında yeterli olmamaktadır (3). Erişkinlerde yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında; radyolojik olarak benign tümörün en önemli göstergesinin kontrastsız tomografide ≤10 Hounsfield ünite altında görüntü vermesi olarak belirtilmiştir (9). Bununla birlikte 10-15. dakikada kontrast verilen BT'de hızlı yıkanma, MR da karşı fazlarda sinyal yoğunluğu kaybı, [18F] FDG Pozitron Elektron Tomografi (PET)/BT'de düşük 2-Florin-18 (18F) fluoro-2-deoksi-D-glukoz tutulumu benign tümör lehinedir (3,10). Adrenokortikal karsinoma en sık akciğer, karaciğer ve lenf nodlarına metastaz yapar. Tanı anında metastaz bulunması bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilir. Tümörün lokal yayılımı ya da vena cava inferior, lenf nodları ya da akciğer ve karaciğer gibi uzak metastazlarının tespiti cerrahi planlanmadan önce yapılmalıdır (3,4). Göğüs, abdomen ve pelvisin kesitsel görüntülemesi operasyon öncesi yapılmalıdır (3,6). Çocuklarda yapılan çalışmalar kısıtlı olsa da FDG-PET CT malign adrenal tümörleri tanımada ve metastazları göstermede etkilidir (3,11).

Adrenokortikal karsinomlarda patolojik değerlendirme yaklaşımı nasıldır?

Öneri: Adrenal tümörlerin benign ve malign ayirimini histopatolojik olarak yapmak için geliştirilen skorlama sistemleri kullanılabilir (2⊕⊕OO).

Kanıt: Adrenal tümörlerin benign ve malign ayırımını histopatolojik olarak yapmak için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Erişkinlerde en sık kullanılan skorlama sistemi 1984 yılında Lawrence Weiss tarafından oluşturulan ve dokuz kriterden oluşan Weiss skorlama sistemidir (5) (Tablo 1). Bazı çalışmalarda çocuk popülasyonunda da bu skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu sistemde ≥3 skor maligniteyi düşündürür. Bu sistem erişkinlere oldukça yaygın uygulanmasına rağmen çocuklara uyarlandığında iyi sonuç alınamamıştır. Çocuklar için kullanılmak üzere daha sonra Modifiye Weiss skorlaması önerilmiştir (12) (Tablo 2).

Tablo 1: Weiss histopatolojik skorlama sistemi

Yüksek çekirdek derecesi (Fuhrman çekirdek derecelendirme sistemine göre)
Her 50 büyük büyütme alanınında >5 üzeri mitoz
Atipik mitotik figür
<%25 altında tümör hücresinin berrak hücre olması
Diffiüz yapı (>33 üzeri tümör)
Nekroz
Venöz invazyon (Duvarda düz kas olduğunda)
Sinüzoidal invazyon (Duvarda düz kas olmadığında)
Kapsüler invazyon

Yukarıdaki kriterlerden ≥3 olması yüksek oranda maligniteyi düşündürür

Tablo 2: Modifiye Weiss histopatolojik skorlama sistemi

50 büyük büyütme alanında >5 üzeri mitoz
Sitoplazmada ≤%25 berrak tümör hücresi
Anormal mitoz
Nekroz
Kapsüler invazyon

Skor ≥3 ise malignite düşündürür

2003 yılında Wieneke adrenokortikal tümörlerin benign ve malign ayırımını yapabilmek için tümörün mikroskobik ve makroskopik özelliklerini kullanarak bir skorlama sistemi önermiştir. 1965 ve 1997 yılları arasında 20 yaş altındaki hastalardan 83 tümörü değerlendirmişlerdir. Tümörler benign, malign ve tanımlanamamış olarak üç kategoriye ayrılmış ve değerlendirme için dokuz kriter kullanılmıştır (Tablo 3). Bu kriterlerden 3'ün altında puan alınması benign kategoriyi %55 doğrulukta tanımlamıştır. Çalışmaya alınan 83 hastanın % 22'sinin puanı 3'tür ve tanımlamayan kategorisine alınmışlardır. Bu hastaların % 4'ünde tümör takipte malign davranmıştır. Puanı 3 ve üzerinde olan ve malign olarak sınıflanan tümörlerde %78 doğru tanımlama yapılmıştır. Retrospektif yapılan birkaç çalışma bu kriterlerin geçerliliğini göstermiş olsa da halen benign, malign tümör ayırımında zorluklar yaşanmaktadır (4,5,13-16).

Tablo 3: Wieneke Histopatolojik Skorlama Sistemi

Tümör ağırlığının >400 gram olması
Tümör boyutunun >10.5 cm olması
Adrenal etrafı yumuşak doku ve/veya çevre organlara tümör yayılımı
Vena cava tümör yayılımı
Venöz invazyon
Kapsüler invazyon
Tümör nekrozunun bulunması
Her 20 büyütme alanında >20 mitoz bulunması
Atipik mitotik figür bulunması

Kitle tespit edildiğinde ince iğne aspirasyon biopsi (İİAB) ile değerlendirme uygun mudur?

Öneri: Adrenal tümörlerde histopatolojik değerlendirme için IIAB tercih edilmez. Histopatolojik değerlendirmenin tümörün çıkarılmasından sonra yapılması önerilir (1⊕⊕⊕O).

Kanıt: Adrenal tümörlerde histopatolojik değerlendirme çok büyük oranda tümörün çıkarılmasından sonra yapılır. İnce iğne biyopsisi; tümörün dökülüp ekilme riskini taşımaktadır. Benign ve malign adrenokortikal tümörleri ayırmada yeterli bilgi sağlayamamaktadır. Feokromasitoma gibi tümörlerde ise hipertansif krizi tetikleyebilir. Herhangi bir hormon salgılamayan ve adrenal dışı bir primer tümörü olmayan hastalarda adrenal metastazı dışlamak ya da kanıtlamak için kullanılabilir (5, 14).

Histopatolojik skorlama sistemlerine ek olarak kullanılan ve proliferatif aktiviteyi gösteren Ki-67 indeksinin erişkinlerde prognozu tahmin etmede faydalı olabileceği belirtilmiştir. Çocuklarda çalışmalar yetersizdir (3,5). Çeşitli yaş gruplarında hastalardan çıkarılan 837 adrenokortikal

tümörün incelendiği retrospektif bir çalışmada; ikisi çocuk hastalardan çıkarılan 32 tümör, AKK olarak tanımlanmış ve bunların tümünde, tümörde nekrozun olması en belirgin morfolojik özellik olarak bildirilmiştir. AKK olan hastaların 1 tanesinde ise Ki-67 indexi >10 üzerinde olmamasına rağmen tümör malign davranış göstermiştir. Yazarlar çıkarılan tümör dokusunda nekrozun olmasının malign tümör ayrımında en belirleyici özellik olduğunu belirtmişlerdir (17).

Son yıllarda, adrenokortikal tümörlerde maligniteyi belirleyebilmek için moleküler tümör biyolojisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Pediatrik yaş grubunda 17 AKK hastada tümör biyolojisi için p53 ekspresyonu ve yüksek Ki 67 indeksine bakılmış her ikisi de malignite ile ilişkili bulunmuştur. Adrenokortikal neoplazmlarda tümör infiltre immün hücrelerin MHC class II varlığı; benign tümör davranışı ile ilişkili bulunmuştur (14, 18, 19).

Adrenokortikal karsinoma tanısı almış olgularda evreleme nasıl yapılır ?

Öneri: Hastalarda uygun evreleme yapılabilmesi için göğüs, abdomen ve pelvis görüntülemesi yapılmalıdır (1⊕⊕OO).

Kanıt: Hastalarda uygun evreleme yapılabilmesi için, bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme ile tarama yapılması ya da FDG/PET BT tüm doz BT ile birlikte değerlendirilmesi yararlıdır. 2021 yılında yayınlanan; 137 çalışma içinde yer alan 3680 AKK hastasının değerlendirildiği bir sistematik derlemede; hastalarda tümörün uzak metastazlarının lenf nodlarına, akciğere, karaciğere, akciğer ile birlikte karaciğere, iskelet ve kemik dokulara, böbreğe ve santral sinir sistemine olduğu görülmüştür (20). Erişkinlerde European Network for Study of Adrenal Tumors (ENSAT) TNM sınıflaması kullanılır. Evreleme boyut, ağırlık ve cerrahi ile çıkarılan tümörün büyüklüğüne göre belirlenir. Dört evreli sınıflama sistemi 1958'de MacFarlene tarafından önerilmiş ve 1978'de Sullivan tarafından modifiye edilmiştir (5,21). Evreleme boyut, ağırlık ve cerrahi ile çıkarılan tümörün büyüklüğüne göre belirlenir ve çocuklarda erişkinlerden farklılık gösterir (Tablo4).

International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry (IPACTR) çalışmasında adrenokortikal tümörü olan 254 pediatrik hasta değerlendirilmiş ve cerrahi tümör rezeksiyonu sonrası evreleme yapılmıştır (22). Çocuklar için önerilen evreleme sistemi; Sandrini ve ark (23) tarafından düzenlenen evreleme sisteminin modifikasyonu ile oluşturulmuştur. Yazarlar bu kriterlerin pediatrik yaş grubunda kullanımı ile hastalığın prognozunun daha iyi tahmin edilebileceğini ve histoloji, lenf nodu yayılımı, ameliyat sırasında kapsül yırtılması ve tümör biyolojik belirteçlerinin eklenerek yeni bir skorlama sistemi oluşturulabileceğini belirtmişlerdir.

Son olarak daha çok yetişkin olgularda kullanılan ve tümör yayılımı, lenf nodu ve uzak metastaz sistemine dayanan TNM evreleme'si Tablo 5'de verilmiştir (24).

Tablo 4: Çocuklarda ve erişkinlerde adrenokortikal kanserlerde kullanılan evreleme sistemleri (3)

	Sandrini	**Macfarlane (Sullivan tarafından modifiye edilmiş)**
Evre 1	• Tamamen çıkarılmış tümör • volüm < 200 cm³ • metastaz yok • cerrahi sonrası hormon düzeyleri normal	• tümör < 5 cm • tümör adrenalde sınırlı
Evre 2	• mikroskopik rezidüel tümör • volüm > 200 cm³ • kapsüler rüptür ve cerrahi sırasında tümörün dağılımı • cerrahi sonrası hormon düzeyleri yüksek	• tümör >5 cm • tümör adrenalde sınırlı
Evre 3	• Lokal lenf nodlarına, böbreğe ve inferior vena cavaya yayılımı	• Tümörün lokal invazyonu

	olan tümör ya da tam çıkarılamayan tümör	
Evre 4	• Akciğer ya da karaciğere ya da her ikisine birden yayılımı olan tümör	

Tablo 5: Adrenokortikal karsinomde TNM evrelemesi.

Primer tümör (T)			
T kategori	T kriteri		
TX	Primer tümör değerlendirilemez		
T0	Primer tümör kanıtı yok		
T1	Tümör en büyük boyutu ≤5 cm, adrenal dışı invazyon yok		
T2	Tümör >5 cm, adrenal dışı invazyon yok		
T3	Lokal invazyonu olan ancak komşu organları invaze etmeyen herhangi bir boyuttaki tümör		
T4	Komşu organları (böbrek, diyafram, pankreas, dalak veya karaciğer) veya büyük kan damarlarını (renal ven veya vena kava) istila eden herhangi bir boyuttaki tümör		
Bölgesel lenf nodu (N)			
N kategori	N kriteri		
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	Bölgesel lenf nodu veya nodlarında metastaz var		
Uzak metastaz (M)			
M kategori	M kriteri		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Prognostik evre grupları			
T	N	M	Evre
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III

T3	Herhangi bir N	M0	III
T4	Herhangi bir N	M0	III
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV

Kaynaklar:

1- Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2018 (TPOG & TPHD). J Clin Oncol 2019; 37 (suppl): abstr e21510.

2- Cöktü S, Spix C, Kaiser M, Beygo J, Kleinle S, Bachmann N, Kohlschmidt N, Prawitt D, Beckmann A, Klaes R, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Döhnert S, Kraus C, Kadgien G, Vater I, Biskup S, Kutsche M, Kohlhase J, Eggermann T, Zenker M, Kratz CP. Cancer incidence and spectrum among children with genetically confirmed Beckwith-Wiedemann spectrum in Germany: a retrospective cohort study. Br J Cancer. 2020 Aug;123(4):619-623. doi: 10.1038/s41416-020-0911-x. Epub 2020 May 26. PMID: 32451468; PMCID: PMC7434760.

3- Melo-Leite AF, Elias PC, Teixeira SR, Tucci S, Barros GE, Antonini SR, Muglia VF, Elias J. Adrenocortical neoplasms in adulthood and childhood: distinct presentation. Review of the clinical, pathological and imaging characteristics. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017 Mar 1;30(3):253-276. doi: 10.1515/jpem-2016-0080. PMID: 28170340.

4- Miele E, Di Giannatale A, Crocoli A, Cozza R, Serra A, Castellano A, Cacchione A, Cefalo MG, Alaggio R and De Pasquale MD (2020) Clinical, Genetic, and Prognostic Features of Adrenocortical Tumors in Children: A 10-Year Single-Center Experience. Front. Oncol. 10:554388. doi: 10.3389/fonc.2020.554388

5- Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, de Krijger R, Porpiglia F, Terzolo M, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Adrenocortical carcinomas and malignant phaeochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1476-1490. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861807.

6- Özcan HN, Tan AA, Ardıçlı B, Oguz B, Ekinci S, Kutluk T, Haliloglu M. Imaging findings of primary adrenal tumors in pediatric patients. Diagn Interv Radiol. 2021 Nov;27(6):811-815. doi: 10.5152/dir.2021.20701. PMID: 34792039; PMCID: PMC8621640.

7- Ribeiro J, Ribeiro RC, Fletcher BD. Imaging findings in pediatric adrenocortical carcinoma. Pediatr Radiol. 2000 Jan;30(1):45-51. doi: 10.1007/s002470050013. PMID: 10663510.

8- Flynt KA, Dillman JR, Davenport MS, Smith EA, Else T, Strouse PJ, Caoili EM. Pediatric adrenocortical neoplasms: can imaging reliably discriminate adenomas from carcinomas? Pediatr Radiol. 2015 Jul;45(8):1160-8. doi: 10.1007/s00247-015-3308-x. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25794486.

9- Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, Sahdev A, Guest P, Fassnacht M, Deeks JJ, Arlt W. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016 Aug;175(2):R51-64. doi: 10.1530/EJE-16-0461. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27257145; PMCID: PMC5065077.

10- Çiçekçi M, Onur MR, Aydin AM, Gül Y, Ozkan Y, Akpolat N, Kocakoç E. The role of apparent diffusion coefficient values in differentiation between adrenal masses. Clin Imaging. 2014 Mar-Apr;38(2):148-53. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.11.003. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24332557.

11- Takeuchi S, Balachandran A, Habra MA, Phan AT, Bassett RL, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT on the management of adrenocortical carcinoma: analysis of 106 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:2066–73.

12- Gundgurthi A, Kharb S, Dutta MK, Garg MK, Khare A, Jacob MJ, Bhardwaj R. Childhood adrenocortical carcinoma: Case report and review. Indian J Endocrinol Metab. 2012 May;16(3):431-5. doi: 10.4103/2230-8210.95699. PMID: 22629514; PMCID: PMC3354855.

13- Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. Am J Surg Pathol. 2003 Jul;27(7):867-81. doi: 10.1097/00000478-200307000-00001. PMID: 12826878.

14- Kastenberg ZJ, Scaife ER. Adrenocortical tumors in children. Semin Pediatr Surg. 2020 Jun;29(3):150927. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150927. Epub 2020 May 17. PMID: 32571512.

15- Chatterjee G, DasGupta S, Mukherjee G, Sengupta M, Roy P, Arun I, Datta C, Mishra PK, Banerjee S, Chatterjee U. Usefulness of Wieneke criteria in assessing morphologic

characteristics of adrenocortical tumors in children. Pediatr Surg Int. 2015 Jun;31(6):563-71. doi: 10.1007/s00383-015-3708-x. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25895073.

16- Gupta N, Rivera M, Novotny P, Rodriguez V, Bancos I, Lteif A. Adrenocortical Carcinoma in Children: A Clinicopathological Analysis of 41 Patients at the Mayo Clinic from 1950 to 2017. Horm Res Paediatr. 2018;90(1):8-18. doi: 10.1159/000488855. Epub 2018 May 25. PMID: 29804118.

17- Walz MK, Metz KA, Theurer S, Myland C, Alesina PF, Schmid KW. Differentiating Benign from Malignant Adrenocortical Tumors by a Single Morphological Parameter-a Clinicopathological Study on 837 Adrenocortical Neoplasias. Indian J Surg Oncol. 2020 Dec;11(4):705-710. doi: 10.1007/s13193-020-01205-4. Epub 2020 Sep 5. PMID: 33281410; PMCID: PMC7714795.

18- Picard C, Orbach D, Carton M, Brugieres L, Renaudin K, Aubert S, Berrebi D, Galmiche L, Dujardin F, Leblond P, Thomas-Teinturier C, Dijoud F. Revisiting the role of the pathological grading in pediatric adrenal cortical tumors: results from a national cohort study with pathological review. Mod Pathol. 2019 Apr;32(4):546-559. doi: 10.1038/s41379-018-0174-8. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401946.

19- Pinto EM, Rodriguez-Galindo C, Choi JK, Pounds S, Liu Z, Neale G, Finkelstein D, Hicks JM, Pappo AS, Figueiredo BC, Ribeiro RC, Zambetti GP. Prognostic Significance of Major Histocompatibility Complex Class II Expression in Pediatric Adrenocortical Tumors: A St. Jude and Children's Oncology Group Study. Clin Cancer Res. 2016 Dec 15;22(24):6247-6255. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2738. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307598; PMCID: PMC5159323.

20- Riedmeier M, Decarolis B, Haubitz I, Müller S, Uttinger K, Börner K, Reibetanz J, Wiegering A, Härtel C, Schlegel PG, Fassnacht M, Wiegering V. Adrenocortical Carcinoma in Childhood: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2021 Oct 20;13(21):5266. doi: 10.3390/cancers13215266. PMID: 34771430; PMCID: PMC8582500.

21- Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an

international consensus conference. Endocr Relat Cancer. 2005 Sep;12(3):667-80. doi: 10.1677/erc.1.01029. PMID: 16172199.

22- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, Marques R, Pianovski MA, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol. 2004 Mar 1;22(5):838-45. doi: 10.1200/JCO.2004.08.085. PMID: 14990639.

23- Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jul;82(7):2027-31. doi: 10.1210/jcem.82.7.4057. PMID: 9215267.

24- Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884.

3B. 4. ADRENOKORTİKAL KARSİNOM TEDAVİSİ

Adrenokortikal karsinoma tanısı almış olgularda primer tedavi yaklaşımı:

Öneri:

Adrenokortikal karsinom için tek potansiyel küratif tedavi olarak tam cerrahi rezeksiyon önerilir (1⊕⊕⊕⊕).

Kanıt:

Kanıtlar Avrupa Adrenal Tümör Çalışmaları Ağı (ENSAT) ile işbirliği içinde yayınlanan adrenokortikal kanserin yönetimine ilişkin klinik uygulama kılavuzlarına dayanmaktadır (1).

Başlangıç cerrahisi

Adrenokortikal karsinom için tek potansiyel küratif tedavi tam cerrahi rezeksiyondur (1, 2)). Potansiyel olarak rezeke edilebilir evre I-III hastalığı olan ve cerrahi adayı olan hastalar için, başlangıç tedavisi olarak tam cerrahi rezeksiyon önerilmektedir.

Cerrahi eksizyona geçmeden önce, tüm hastalar tümörün salgı aktivitesini belirlemek için tam bir hormonal değerlendirmeden geçmelidir. Kortizol üreten tümörü olan olguları belirlemek özellikle önemlidir. Bu hastalarda, hafif hiperkortizolizmi olanlarda bile, bir dereceye kadar hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen baskılanması vardır ve postoperatif gelişebilecek adrenal yetmezliği önlemek için glukokortikoid verilmesi gerekir (1, 3).

Ameliyat, kötü bir prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş tümörün cerrahi işlem sırasında dökülerek yayılmasını ve yetersiz (tam olmayan) rezeksiyonu önlemek için özel uzmanlığa sahip cerrahlardan oluşan ekipler tarafından gerçekleştirilmelidir (1, 4, 5).

Komşu organları invaze eden potansiyel olarak rezektabl tümörler için, cerrahi genellikle kapsamlı olmalı ve böbrek, karaciğer, dalak, pankreas, mide ve kolon gibi ilgili organların blok halinde

rezeksiyonu yapılmalıdır. İntrakaval yayılım veya tümör trombüsü cerrahi için bir kontrendikasyon değildir; rezeksiyon kardiyopulmoner baypas ile kolaylaştırılabilir (6).

Şüpheli lenf nodları rezeke edilmelidir, ancak rutin lenfadenektominin faydası henüz kanıtlanmamıştır. AKK'lar genellikle lenfatik drenaj yoluyla yayılır. Adrenalektomi sırasında rutin lenfadenektominin yararı, tamamen rezeke edilmiş AKK'lı 283 hastadan oluşan Alman AKK Çalışma Grubu'nun bir raporunda önerilmiştir (7). Lenfadenektomi yapılan hastalarda, yapılmayanlara kıyasla, tümör nüksü ve hastalıkla ilişkili ölüm (hazard risk [HR] 0.54, %95 GA 0.29-0.99) riski daha azdır. İkinci bir çalışmada, peritümöral lenf nodu rezeksiyonu, genel sağkalımda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (8).

Metastatik lenfatik yayılım, önceden düşünülenden daha yaygın olabilir. AKK'lı 56 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, böbrek hilusu, perirenal yağ dokusu, para-aortik, interaortokaval, parakaval gibi birçok alanda lenfatik nüks tespit edilmiştir (9).

Evre I-III hastalığı olan çoğu hasta için rezeksiyon teknik olarak mümkün olsa da, muhtemelen ilk başvuru sırasında, evre I hastalıkta bile gizli mikrometastazlar mevcut olduğundan, birçoğu için küratif değildir (10-14). Örneğin, tek merkezden bildirilen 202 AKK vakasının değerlendirildiği bir çalışmada, evre I-III hastalığı olan hastaların %40'ında tanıdan iki yıl sonra uzak metastaz gelişmiştir (15). Uzak metastaz gelişme oranı evre I, II ve III hastalığı olan hastalarda sırasıyla %27, %46 ve %63 olarak bildirilmiştir (15).

Tümör tamamen çıkarılamasa bile, bazı klinisyenler sağkalımı iyileştirmenin bir yolu olarak maksimum hacim azaltmayı (debulking) savunurlar (10, 16-19). Bazı yazarlar ise bu stratejinin sağkalımın üzerinde yararı olmadığı konusunda hemfikirdir (13). Rezeke edilemeyen tümörlerin rutin olarak çıkarılmasını (debulking) destekleyen veriler eksiktir ve bu konuda karar verme, altta yatan tümör biyolojisi, ilerleme hızı ve histolojik derece dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (1, 4). İleri evre fonksiyonel tümörleri olan hastalar için, hacim azaltma hormon hipersekresyonunu kontrol etmeye ve daha ileri tedavilerin etkinliğini artırmaya yardımcı olabilir. Bununla birlikte, genel olarak, rezeke edilemeyen hastalığı olan hastalar, özellikle yüksek dereceli hastalığı olanlar, genellikle sadece 3-9 ay süren sağkalım süresi ile kötü bir prognoza sahiptir ve bu olgularda genellikle tıbbi tedavi ile daha iyi palyasyon sağlanır (14).

Lokal ileri hastalığı olan hastalarda cerrahi öncesi neoadjuvan sistemik tedavinin rolü tanımlanmamıştır ve bu standart bir yaklaşım olarak kabul edilmemektedir. Sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapinin önemi, 21 yaşına kadar olan AKK'li bireyleri kaydeden Children's Oncology Group tarafından yürütülen bir klinik çalışmada ele alınmaktadır (20). Erişkinlerde yapılan bir retrospektif çalışma, bölgesel olarak ilerlemiş tümörleri olan hastaların sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapiden fayda görebileceğini öne sürmektedir (21). Bununla birlikte, kesin kanıtlar hala eksiktir ve terapötik kararlar bireyselleştirilmelidir.

Operasyon kararı verilmiş olgularda cerrahi yaklaşım ne olmalıdır?

Öneri:

AKK'li hastalarda laparoskopik adrenalektomi yerine açık adrenalektomi yapılması önerilmektedir (1⊕⊕OO).

Kanıt: Laparoskopik cerrahi, benign adrenal patolojinin tedavisinde açık tekniğin yerini büyük ölçüde almıştır ve büyük adrenal tümörlerin bile laparoskopik olarak çıkarılması deneyimli cerrahlar tarafından güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir (22-24). Bununla birlikte, AKK'lar için laparoskopik rezeksiyonun rolü tartışmalıdır. Avrupa klinik uygulama kılavuzu adrenal insidentaloma vakalarına yaklaşım olarak 6 cm'den küçük tümörlerde AKK'dan şüphelenildiğinde bile eğer lokal tümör invazyonu yoksa laparoskopik rezeksiyon önermektedir (25). Ancak buna rağmen açık cerrahi en azından çoğu merkezde standart yaklaşım olmaya devam etmektedir. Klinik uygulama kılavuzları, radyolojik bulguları maligniteden şüphelenilen ve lokal invazyon kanıtı olan tüm tümörler için açık cerrahi önermektedir (1). İyi huylu veya kötü huylu olup olmadığı bilinmeyen <6 cm tümörler için lokal invazyon kanıtı yoksa, cerrahın yeterli deneyimi varsa laparoskopik adrenalektomi makul bir seçenektir. Birkaç retrospektif çalışmada laparoskopi kullanıldığında daha sık veya daha erken rekürrensler ve daha kısa hastalıksız sağkalım gösterilmiştir (4, 26-28). Tersine, özellikle uzmanlaşmış merkezlerde 10 cm'ye kadar olan tümörler için laparoskopik ve açık adrenalektomi için karşılaştırılabilir sonuçlar mevcuttur (29-33). Genel yaklaşımda çoğu klinisyen boyutu ne olursa olsun, bilinen veya yüksek oranda

şüphelenilen AKK olguları için laparoskopik yerine açık rezeksiyon önermektedir (4, 26, 29, 34, 35).

Prognostik faktörler:

Evreleme ve sınır durumu: AKK'nin prognozunu belirleyen en önemli klinik faktörler, hastalığın evresi ve tam rezeksiyonun sağlanmasıdır (1, 11, 15, 16, 36-40). Fransız Endokrin Cerrahları Derneği Çalışma Grubunun yaptığı 253 hastayı içeren bir çalışmada, beş yıllık genel sağkalım, evre I, II, III ve IV (metastatik) hastalık için sırasıyla % 66, 58, 24 ve 0 olarak bulunmuştur (37).

Bununla birlikte, sağkalım, herhangi bir tümör evresi için büyük ölçüde farklılık gösterir ve diğer birçok faktör sonuçları etkiler. Evreden bağımsız olarak, yetersiz rezeksiyon kötü prognoz ile ilişkilidir ve bu durumda ortalama sağkalım genellikle bir yıldan azdır (4, 5). Cerrahi sınır durumunun prognoz üzerindeki etkisi, ABD'de de Ulusal Kanser Veritabanından elde edilen bir çalışmada incelenmiş ve cerrahi sınırda tümör tutulumu olmayan, sadece mikroskobik tutulum olan ve makroskopik tutulum olan AKK'li hastalar için beş yıllık genel sağkalım oranlarının sırasıyla %46, %21 ve %10 olduğu gösterilmiştir (41).

Histoloji: Tümörün evresi ve tam rezeksiyonunun sağlanıp sağlanamamasına ek olarak, AKK'lerin biyolojik davranışı patolojik/morfolojik faktörlerden de etkilenir. Histolojik olarak, AKK'lerin görünümü, hafif atipiden dev hücrelerden oluşan anaplastik tümörlere kadar değişir. Weiss'in histopatolojik kritlerleri hem yetişkinlerde hem de çocuklarda prognostik faktörler olarak doğrulanmıştır (11, 39, 40). Örnek olarak, AKK'li 124 hastayı kapsayan bir çalışmada, hastalık progresyonunun önemli prediktörleri arasında; tanıda görülen uzak metastaz, damarların, tümör kapsülünün veya komşu organların tümör invazyonu, tümör nekrozu, yüksek mitotik hız, atipik mitoz varlığı ve mdm-2'nin aşırı ekspresyonu saptanmıştır (11). Beş yıllık hastalıksız sağkalım, 1-2, 3-4 veya >4 olumsuz özelliği olan hastalarda önemli ölçüde farklı bulunmuştur (sırasıyla %84, %37, ve %9).

Birkaç çalışma, mitotik hız ve Ki67 ekspresyonu dahil olmak üzere proliferasyon belirteçlerinin prognostik değerini doğrulamaktadır (11, 42-46). Proliferatif hızın prognoz üzerindeki tahmini etkisini değerlendiren çalışmada beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları, tümör mitotik oranları

≤5, 6-10, 21-50 ve >50/HPF (high-power fields, maksimum büyütme gücü altındaki görüş alanı) olan olgular için sırasıyla %63, %50, %25 ve %0 olarak bildirilmiştir (11).

Prognozu değerlendirmek için tümör evresi ve mitotik hızın birlikte kullanımı, malign AKK'li 92 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ele alınmıştır (43). Bu çalışmada önemli ölçüde farklı ortalama hastalıksız sağkalım (sırasıyla 62, 17 ve 12 ay) ve genel sağkalım (sırasıyla elde edilemedi, 66 ve 26 ay) oranlarına sahip üç risk grubu (düşük [evre I/II, mitotik hız ≤9/50 HPF], orta [evre I/II ve mitotik hız >9/50 HPF] veya [evre III/IV ve mitotik hız ≤9/50 HPF], ve yüksek [evre III/IV ve mitotik hız >9/50 HPF]) belirlenmiştir. Ki67 etiketleme indeksi (LI-labeling index), mitotana ek olarak adjuvan kemoterapi için hastaları seçmek için kullanılmıştır. Bir "yüksek riskli" AKK'nin düşük veya orta riskli AKK'den farklılaşmasına izin veren Ki67 LI'nin mutlak değeri belirlenmemişken (3, 47), kısmen yüksek mitotik oran (ve/veya Ki67 skoru >%20) ile tanımlanan yüksek dereceli bir AKK, düşük dereceli bir AKK'den daha yüksek tekrarlama riski altındadır.

Diğer Faktörler: Diğer klinik faktörler, immünohistokimyasal ve moleküler belirteçler, kötü sağkalım ile ilişkilidir. Klinik faktörler arasında, tanı anında ileri yaş ve aşırı kortizol salgılanması olumsuz faktörler olarak kabul edilmiştir (15). Günümüzde malign potansiyel ve sağkalımın moleküler belirleyicileri ortaya çıkmaktadır, ancak hiçbiri klinik kullanım için hazır değildir (48-53). Bazı raporlarda, mutasyona uğramış TP53, mutasyona uğramış b-katenin, ERCC1 (eksizyon-onarım, Çin Hamster 1 geninde kusurlu tamamlayıcı), IGF2, SF1 (birleştirme faktörü-1), glikoz taşıyıcısı GLUT1, SGK1 geninin düşük ekspresyonu (serum/glukokortikoidle düzenlenen kinaz 1) ve G0S2 (G0/G1 Switch 2 geni) hipermetilasyonunun kötü prognozun belirleyicileri olduğu bildirilmiştir (11, 54-61). Küresel gen ekspresyonu profili ile yapılan çalışmalar, gen ekspresyonun spesifik paternlerinin, tümör evresi ve Weiss skoru gibi geleneksel histolojik öngörücülerden bağımsız olarak, kötü prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir (48, 49, 51, 53, 62).

Cerrahi tedavi seçeneği dışında diğer tedavi seçenekleri nelerdir?

Öneri:

Nüks riski en yüksek olan hastalar için adjuvan mitotan kullanımı önerilir (1⊕⊕OO).

Kanıt: Mitotan (o,p'-DDD, diklorodifeniltrikloroetan pestisitinin [DDT] bir türdeşi) AKK hastalarında etkinliği olan bir adrenokortikolitik ilaçtır (10, 63-65). Adjuvan olarak, tek başına veya diğer sitotoksik ajanlarla kombinasyon halinde, rezeke edilemeyen hastalığın birincil tedavisi ve hastalık nüksünün tedavisi için kullanılmıştır.

Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin AKK hakkındaki klinik kılavuzlarına göre nüks riski en yüksek olan hastalar için adjuvan mitotan kullanımı önerilmektedir. Örneğin histolojik olarak yüksek dereceli hastalığı (tümör hücrelerinin >%10 Ki67 ile pozitif boyanması, tümör boyutundan bağımsız olarak >20 mitotik figür /50 HPF olması) olanlar, intraoperatif tümör dökülmesi olanlar ve düşük dereceli ancak vasküler veya kapsüler invazyonu olan bazı büyük tümörlerde adjuvan mitotan kullanılmaktadır (1,40).

Tedavi Etkinliği: Mitotan'ın rutin postoperatif (adjuvan) uygulamasının yararını gösteren veriler, büyük ölçüde AKK'nin nadir olması ve prospektif, randomize klinik çalışmaların olmaması nedeniyle karmaşıktır. Bir dizi kontrolsüz çalışma, adjuvan mitotanın metastatik olmayan hastalık nedeniyle tam primer rezeksiyon yapılan hastalarda rekürrensi geciktirebileceğini veya önleyebileceğini öne sürerken, diğerleri hastalıksız veya genel sağ kalım açısından herhangi bir fayda gösterememiştir (5, 16, 37, 42, 66-73). Bu farklı sonuçların olası nedenleri arasında, bazı çalışmalarda yetersiz doz kullanılması ve tümörün mitotanı metabolize etme yeteneğindeki bireysel değişkenlik yer almaktadır.

Adjuvan mitotanın rezeke edilmiş evre I-III AKK hastalarında sonuçları iyileştirdiğine dair mevcut en iyi kanıt, 1985 ve 2005 yılları arasında 8 İtalyan ve 47 Alman merkezinde yapılmış makroskopik olarak tam radikal cerrahi geçiren 177 hastanın retrospektif analizinini yapıldığı çalışmadır (74). İtalyan kohortunda olguların 47'si adjuvan mitotan alırken 55'i almamıştır ve mitotan almayan olgular İtalyan kontrol grubunu oluşturmuştur. Alman kohortundaki 75 hastanın hiçbiri adjuvan mitotan almamıştır ve bu hastalar Alman kontrol grubunu oluşturmuştur. Alman kontrol grubundaki hastaların evre I veya II hastalığa sahip olma olasılığının daha yüksek olması (Alman grubundaki %84'e karşı her iki İtalyan grubunda % 67) dışında gruplar iyi eşleştirilmiştir. Üç grupta 43-68 ay arasında değişen medyan takip süresi ile aşağıdaki sonuçlar görülmüştür:

- Mitotan tedavisi, her iki kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha uzun nükssüz sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.
- Mitotan grubunda her iki kontrol grubuna göre de AKK'den ölüm oranı daha az saptanmıştır (sırasıyla %25'e karşı %55 ve % 41).
- Mitotan makul ölçüde iyi tolere edilmiştir. Daha yüksek doz mitotan rejimi alan hastaların %15-20'sinde 3. derece gastrointestinal (bulantı, kusma veya yüksek serum gama-glutamil transpeptidaz [GGT] düzeyi) veya nörolojik olaylar (konfüzyon, ataksi, vertigo) gözlenmiştir; bu sorunların hiçbiri daha düşük dozlarda ortaya çıkmamıştır.

Bu veriler, nispeten düşük dozlarda bile adjuvan mitotan tedavisinin evre I, II veya III AKK için makroskopik olarak tam radikal rezeksiyondan sonra nükssüz ve genel sağ kalımı iyileştirdiği görüşünü desteklemektedir (75). Ek dokuz yıllık takipten sonra bu kohortun başka bir raporu, adjuvan mitotanın hastalıksız sağkalım üzerindeki yararının korunduğunu göstermektedir (76).

Gösterilen bu fayda, diğer üç çalışma tarafından da desteklenmiştir (77-79). Yetişkinlerde evre II olup mitotan alan hastalarda beş yıllık sağ kalımın artığı gösterilmiştir (77). Adjuvan mitotan ile tedavi 16 yaş ve üzerinin olguların alındığı bir diğer çalışmada nüks riskini azaltmıştır, ancak genel sağkalımı iyileştirmediği görülmüştür (79). Bununla birlikte, mitotan ile tedavi edilen hastaların bir alt grubunda (evre III AKK veya yüksek Ki67 indeksi olanlar) sağkalım yararı görülmüştür.

Endikasyonlar: Geçmişte, AKK'li çoğu hasta için adjuvan tedavi önerilmiştir, çünkü radikal rezeksiyondan sonra bile %60-80'e varan nüks oranları rapor edilmekteydi (11, 70). Bununla birlikte, daha yeni raporlar, lokalize AKK'de sağ kalım oranının, muhtemelen yayınlanmış çoğu retrospektif seriden (77) çok daha iyi olduğunu öne sürmektedir ve bu durum, hangi hastaların adjuvan tedaviye ihtiyacı olduğu konusunda süregiden bir tartışmaya yol açmıştır.

Adjuvan mitotan ile ilgili kararlar, üç ana prognostik faktör olan tümör evresi, rezeksiyonun tam olarak yapılıp yapılamadığı ve proliferasyon hızı temelinde verilmektedir (43, 44, 80). Orijinal Weiss kriterlerinden prognostik faktörlere ilişkin verileri ve ENSAT AKK kaydından elde edilen verileri dahil eden çalışmalar, yüksek bir çoğalma hızının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (26, 29).

Belirtildiği gibi, nüks için en yüksek riske sahip hastaların histolojik olarak yüksek dereceli hastalığı olanlar (tümör hücrelerinin >%10'unda Ki67 boyaması olması, tümör boyutundan bağımsız olarak 50 HPF'de >20 mitotik figür görülmesi), intraoperatif tümör dökülmesi veya düşük dereceli ancak vasküler veya kapsüler invazyonu olan bazı büyük tümörler olduğu düşünülmektedir (1). Bu kriterleri karşılayan tüm hastalar için adjuvan mitotan kullanımı önerilmektedir.

Uluslararası bir konsensüs panelinde ise bu önerilerden farklı olarak potansiyel olarak tamamlanmamış rezeksiyonlu hastalar (komplet olmayan rezeksiyon) ve yüksek proliferatif oranı (hücrelerin > %10'unun Ki67 boyaması) olan tüm hastalar için adjuvan mitotanın endike olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak yine bu panelde, adjuvan mitotanın evre I veya II hastalık, histolojik olarak kanıtlanmış tam (R0) rezeksiyon ve hücrelerin ≤ %10'unun Ki67 boyaması durumunda zorunlu olmadığı sonucuna varmışlardır.

Açık rezeksiyon yapılan ve cerrahi sırasında tümör parçalanması veya dökülmesi olmayan düşük dereceli AKK hastalarında adjuvan mitotan tedavisinin rolü belirsizdir. Alman AKK kayıtlarından elde edilen verilere dayanarak, bazıları, yukarıdaki kriterlere (evre I veya II hastalık, histolojik olarak tam [R0] rezeksiyon ve hücrelerin ≤ %10'unun Ki67 boyaması) ek olarak hastaların tümör boyutunun <8 cm olması ve kan damarlarının veya tümör kapsülünün invazyonuna dair mikroskobik kanıt bulunmaması durumunda tek başına gözlemin uygun olduğunu öne sürmektedir (81). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) yönergeleri, mitotanın evre veya tümör boyutundan bağımsız olarak rezeke edilmiş düşük veya yüksek dereceli lokalize AKK'si olan tüm hastalar için kullanılmasını dikkate almayı önerir (kategori 3 tavsiyesi) (82).

Alternatif olarak, adjuvan mitotan, düşük riskli hastalık kriterlerini karşılayan ancak aynı zamanda rekürrens için potansiyel bir risk düşündüren bazı özellikler taşıyan seçilmiş hastalar için uygun olabilir. Örneğin, evre III düşük dereceli hastalığı veya sınırda mitotik hızı veya Ki67 skoru olan büyük [>20 cm] evre II tümörü olanlar. Eğer bu hastalar tedavi edilecekse tedavi süresinin 2 yıldan daha az (kısa tedavi süresi) olması ve yan etkilerin yönetilmesi zorsa ilacın bırakılması önerilmektedir.

Tedavi Süresi: AKK'li bir hastada tümörün 4-5 yıl sonra tekrarlamasının çok atipik olduğu varsayımıyla, evreden bağımsız olarak yüksek riskli AKK'li hastalarda beş yıl boyunca adjuvan mitotan tedavisine devam etmek hedeflenmelidir. Düşük riskli AKK hastaları için en az 2-3 yıl süre ile tedavi verilmesi hedeflenmeli ve ilaç iyi tolere edilirse 5 yıl kadar devam edilebilir. Bununla birlikte, özellikle düşük riskli hastalığı olan hastalarda adjuvan mitotanın optimal süresi bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda, adjuvan mitotanın medyan süresi 21 ila 29 ay arasında değişmektedir (74).

Önerilen tedavi rejimi: Göreceli olarak düşük dozlar (günde 1-3 gram) kullanılarak adjuvan uygulamasında mitotanın yararı bildirilmiş olsa da, mevcut tedavi protokolleri terapötik serum mitotan seviyelerine ulaşılmasına dayanmaktadır. Mitotan alan tüm hastaların (ileri hastalık için tedavi edilenler dahil) her 4-6 haftada bir plazma mitotan seviye ölçümü ile terapötik açıdan izlenmesi önerilmektedir (41).

Mitotan ile tedaviyi yönetme yaklaşımları aşağıda verilmiştir:

- Adjuvan tedaviye ameliyattan sonra mümkün olan en kısa sürede (üç ay içinde) başlamak önerilmektedir
- Mitotan günde iki kez 0.5 g ile başlatılır ve her 2-3 haftada bir mitotan seviyesini izleyerek, tolere edildiği şekilde 4-12 hafta boyunca günde 6 g'a çıkarılır.
- Uzun serum yarılanma ömrü ve yağ dokusunda birikmesi nedeniyle, serum mitotan düzeylerini hedeflenen 14-20 mcg/mL seviyesine çıkarmak için birkaç hafta gerekebilir (72, 83).
- Serum mitotan düzeyinin izlemesi mümkün olmadığında, yüksek riskli hastalığı olan hastalar için dozu toksisiteye kadar (günde 6-8 g'a kadar) zorlamak ve tolere edilebilirliğe göre ayarlamak önerilmektedir. Bazı hastalar günde 2 gramdan fazlasını tolere edemeyebilir.
- Bazı merkezlerde mitotan, yüksek dozlara hızlı bir şekilde çıkılarak tüm hastalara uygulanır (4 g/gün hızla yükselterek iki hafta içinde terapötik dozlara çıkılır) (84). Bu rejim, terapötik mitotan seviyelerine ulaşmak için gereken süreyi kısaltabilir, ancak daha yakın klinik takip ve mitotan seviyesini yakın izlemeyi gerektirir ve daha sık yan etkilerle karşılaşılabilinir.
- Bulantı metoklopramid veya ondansetron gibi bir serotonin (5-HT3) reseptör antagonisti kullanılarak tedavi edilmelidir.

Serum mitotan düzeyinin 14-20 mcg/mL aralığında hedeflenmesi, toksisiteyi en aza indirirken terapötik yanıtla ilişkili olarak birçok çalışmada doğrulanmıştır (68, 72, 83, 85-89). Bu çalışmalara aşağıdaki örnekler verilebilir:

- Onsekiz yaş üzeri, rezeke edilemeyen veya metastatik AKK nedeniyle mitotan alan retrospektif bir seride; mitotan düzeyleri >14 mcg/mL olan hastalarda sağkalım anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (ölüm için hazard oranı [HR] 0.52, %95 GA 0.28-0.97) (53).
- Prospektif bir çalışmada, terapötik olarak yakın izlem yapılması ile daha az yan etki görülmüştür ve adjuvan mitotan tedavisine daha iyi tolerans sağlanmıştır (86).
- AKK için cerrahi tedavi uygulanan ve mitotan uygulanan yetişkin grupta terapotik mitotan düzeyleri olan hastalar için sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (85). AKK'den ölüm için HR, yüksek mitotan düzeyleri olan hastalar ile daha düşük dozlar alan veya mitotan tedavisi almayan hastalar arasında zaman içinde karşılaştırıldığında, mitotanın ameliyattan sonra dört yıla kadar devam eden pozitif bir sağkalım etkisi görülmüştür.

Her hasta mitotanı farklı derecelerde metabolize eder ve bu nedenle terapötik kan seviyelerine ulaşmak için farklı dozlar gerektirir. Terapötik serum seviyeleri bazen düşük dozlarda mitotan ile elde edilebilir, bu nedenle ilaç düzey takibi önerilir (90). Bireysel yanıtı tahmin edebilen, ilacı metabolize edici enzimlerdeki kalıtsal polimorfizmler tanımlanmış olsa da tedavi öncesi genotipleme önerilmemektedir (56).

Mitotan Tedavisine Yanıtı İzleme:

Görüntüleme: Adjuvan mitotanın etkinliği, tedavi sırasında aşağıdaki tekniklerle periyodik olarak değerlendirilebilir:

- Hastalığın nüksetmesi için sürveyans, 2-3 yıl boyunca her 3 ayda bir, ardından 5 yıl boyunca her 4-6 ayda bir toraks, batın ve pelvisin kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) (veya manyetik rezonans görüntüleme [MRI]) taramalarını içermelidir.
- Florodeoksiglukoz (FDG)-pozitron emisyon tomografisinin (PET) tedavi sonrası izlemdeki rolü henüz belirlenmemiş olsa da, bazı merkezler tedavi sonrası takip stratejisine 6 aylık aralıklarla entegre edilmiş FDG-PET/BT eklemektedir (29). Entegre PET/BT taramaları kontrastlı BT veya MRG'yi tamamlayıcı bir inceleme olarak düşünülebilir. PET lokal nüksü

saptamada BT'den daha duyarlıyken, BT küçük akciğer veya peritoneal metastazları saptamada daha duyarlı saptanmıştır (91).

Bununla birlikte, birincil tedavi ortamında PET'in faydası tartışmalıdır. Bazı merkezler PET'i rutin olarak uygulamamakta iken bazı merkezler ise şüpheli bir AKK için ameliyattan önce rutin olarak PET uygular ve ameliyat öncesi FDG tutulumu olduğu gösterilen yüksek riskli hastalığı olan hastalar için tedavi sonrası takip stratejisine altı aylık aralıklarla entegre FDG-PET/BT eklemektedir. Ayrıca, daha ileri hastalıkta, kemoterapötik yanıtın değerlendirilmesi için PET/BT tercih edilebilir; bir çalışmada hastaların küçük bir kısmında, PET/BT'nin BT'de anatomik değişiklikler saptanmadan önce tedavi yanıtını öngördüğü gösterilmiştir (92).

Biyokimyasal yanıt: Tamamen rezeke edilmiş, steroid üreten AKK'li hastalar için, bazı gruplar ilk tümördeki steroid profiline dayalı olarak steroid tümör belirteçleri ile (kortizol, dehidroepiandrosteron sülfat, androstenedion, testosteron, estradiol veya mineralokortikoid gibi) iki yıl boyunca her üç ayda bir tekrarlayan hormon fazlalığını izlemeyi önermektedir. Diğer gruplar ise, tekrarlayan hastalık kanıtı olmadıkça rutin olarak tekrarlayan hormon fazlalığı taraması yapmazlar.

Kortikosteroid bağlayıcı globulinin (CBG) serum düzeylerini artıran mitotan, kortikotropinde (ACTH) önemli değişiklikler olmaksızın yapay olarak yükselen serum kortizol değerlerine neden olabilir (93). Mitotan tarafından indüklenen kortizol metabolizmasındaki değişikliklere rağmen, 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı, şu anda mevcut olan en iyi kortizol üretimi indeksi olmaya devam etmektedir (Tablo 1) (93).

İdrar kortizol ve metabolitleri için sıvı kromatografi-kütle spektroskopisi tahlillerinin kullanılması, mitotan alan AKK hastalarında steroid hormon üretimini değerlendirmek için daha iyi bir seçenek olabilir (94).

Tablo 1. Mitotan tedavisi sırasında önerilen izleme*

Parametre	**Aralık**	**Yorum**
Mitotan kan seviyesi	Her 4-6 haftada bir	Hedef: 14-20 mcg/ml (mg/L) İlk 3 ayda mitotan kan düzeyleri 2-3 haftada bir

		kontrol edilmelidir. Bir platoya ulaştıktan sonra aralık uzatılabilir.
Yan etkiler	Her kontrolde (başlangıçta 4 haftada bir, 6 aydan sonra 8 haftada bir)	Gastrointestinal yan etkiler: Antiemetikler (örn. metoklopramid veya 5-HT3 bloker) veya loperamid kullanılmalıdır.
ACTH	Şüpheli glukokortikoid eksikliği veya fazlalığı	Santral sinir sistemi (SSS) yan etkileri (ataksi, kafa karışıklığı, konuşma veya görme sorunları): Tedavi durdurulmalı veya doz azaltılmalıdır. Glukokortikoid durumunu belirlemek genellikle zordur. Hedef: ACTH'yı normal aralıkta veya biraz üzerinde tutmaktır. Artmış glukortikoid klirensi nedeniyle, yüksek doz glukokortikoid replasmanı gerekir (çoğu erişkin hasta günde en az 50 mg hidrokortizon gerektirir)
Serum sodyum ve potasyum düzeyi	Her kontrolde	
24 saat idrarda serbest kortizol	Her kontrolde	Orta-normal aralık hedeflenmelidir
ALT, AST, bilirubin, GGT	Başlangıçta her 4 haftada bir, 6 aydan sonra her 8 haftada bir	GGT, klinik sonuçlar olmaksızın her zaman yükselir. Diğer karaciğer enzimleri hızla artıyorsa (bazalin üç katından fazla), karaciğer yetmezliği riski vardır. Bu durumda mitotan kullanımı durdurulmalıdır.

TSH, serbest T4, serbest T3	Her 3-4 ayda bir	Tiroid hormonlarının bozulması sıktır. Klinik hipotiroidi semptomları olan ve sT4 değerleri düşük olan hastalarda tiroid hormon replasmanı önerilir.
Testosteron	Her 3-4 ayda bir	Hipogonadizm sıklıkla oluşur. Hipogonadizm semptomları olan erkeklerde testosteron replasmanı başlanmalıdır.
Renin	Her 6 ayda bir	Renin yükselirse, fludrokortizon tedaviye eklenmelidir.
Kolesterol (HDL, LDL), trigliseridler	Her 3-4 ayda bir (adjuvan tedavi sırasında)	LDL veya HDL kolesterol çok yüksekse, statinlerle tedavi düşünülmelidir.
Kan sayımı	Her 3-4 ayda bir	Lökopeni, trombositopeni ve anemi (nadir) kontrol edilmelidir

* Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: Proposal for a revised TNM classification. Cancer 2009; 115:243.

Yan Etkiler:

En sık görülen yan etkiler yorgunluk, bulantı, kusma ve iştahsızlıktır, ancak deri döküntüsü, ishal, uyuşukluk, sedasyon, konfüzyon, baş dönmesi, ataksi, jinekomasti, artralji, lökopeni, uzamış kanama zamanı, hematüri ve çocuklarda geri dönüşümlü büyüme duraklamasıdır (14, 95). Diğer yan etkiler arasında hiperkolesterolemi (yüksek LDL), hipoürisemi ve hepatotoksisite bulunur. Dislipidemi için statinler kullanılıyorsa, mitotan ile daha az ilaç etkileşimi olduğu için pravastatin ve rosuvastatin tercih edilmelidir. Artmış serum GGT ve alkalin fosfataz düzeyleri hemen hemen her zaman gözlenirken, transaminazlarda veya bilirubinde önemli bir artış nadiren görülür.

Adrenal yetmezlik: Mitotan kullanımı rutin olarak normal adrenal bezlerin atrofisini ve/veya steroidojenik inhibisyonunu indükler, böylece kortizol eksikliğine neden olur. Zona glomerulosa, mitotanın adrenolitik etkisine daha dirençlidir ve aldosteron eksikliği birkaç aylık tedavi sonrasına kadar ortaya çıkmayabilir. Mitotan ile tedavi edilen hastalar için glukokortikoid replasman tedavisi gereklidir. Mitotan tedavisine başlandığında birlikte glukokortikoid tedavisine başlanması da önerilmektedir çünkü bir hastanın ne zaman hipokortizolemik hale geleceği tahmin edilemez. Çocuklar için mitotan alan hastalarda kullanılması önerilen hidrokortizon dozu için literatürde kesin bir öneri olmamakla birlikte idame dozda başlanması önerilmektedir (15-20 mg/m^2/gün). Mitotan ayrıca zamanla aldosteron eksikliğine neden olabilir. Glukokortikoid replasmanının aksine, mineralokortikoid replasmanına hemen başlanmamaktadır. Bunun yerine, her kontrolde kan basıncını, üç ayda bir serum potasyumunu ve altı ayda bir plazma renin düzeyini izlemek önerilmektedir. Aldosteron eksikliğinin klinik ve biyokimyasal belirtileri ortaya çıktığında, klinik ve biyokimyasal parametreleri eski normal haline getirmek için fludrokortizon (günde 0.1-0.3 mg) başlanması önerilmektedir.

Üreme sorunları: Mitotan tedavisi alan erkeklerde hipogonadizm yaygındır ve sıklıkla testosteron replasman tedavisi gerektirir. CBG üzerindeki etkisine ek olarak mitotan, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) dahil olmak üzere diğer bağlayıcı globulinlerin serum düzeylerinin arttırır (14, 86). Serbest testosteron seviyelerindeki potansiyel düşüşlere ek olarak, mitotan, sistemik 5-alfa-redüktaz aktivitesinin inhibisyonunu güçlü bir şekilde indükler. Bu durum, mitotan ile tedavi edilen erkeklerde testosteron replasmanının göreceli etkisizliğini açıklayabilir (96). Mitotanın kadınlarda üreme işlevi üzerindeki etkisi daha az açıktır. Hem lüteinize edici hormon (LH) hem de folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyelerinde artış gözlemlenmiştir.

Hipotiroidizm: CBG üzerindeki etkisine ek olarak mitotan, tiroid hormonu bağlayıcı globülin (TBG) dahil olmak üzere diğer bağlayıcı globulinlerin serum düzeylerini arttırır. Bu nedenle, serum serbest tiroksin (T4) düzeyleri azalabilir (14, 86). Ek olarak, daha yeni çalışmalar, mitotanın tiroid stimulan hormonun (TSH) salgılanması üzerinde doğrudan bir inhibitör etkisi olduğunu göstermektedir (86).

İlaç etkileşimleri: Mitotan, CYP3A4 metabolizmasının güçlü bir indükleyicisidir. Sınırlı veriler, bunun önemli ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabileceğini düşündürmektedir (97).

Mitotanlı veya mitotansız adjuvan kemoterapi:

Tek başına veya mitotan ile kombinasyon halinde sitotoksik kemoterapinin tek başına adjuvan mitotandan daha etkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bu uygulamayı destekleyecek yüksek kaliteli veriler olmamasına rağmen, erken nüks açısından yüksek risk altında olduğu düşünülen hastalarda (örneğin, çok yüksek Ki67 boyaması (>%20) ve geniş vasküler invazyon/vena kava trombüsü) mitotan ile birlikte sisplatin bazlı bir adjuvan rejimi düşünülebilir.

Adjuvan olarak sitotoksik kemoterapinin etkinliği hakkında çok az veri mevcuttur:

- Cisplatin ve etoposid kombinasyonu, adjuvan olarak, yaşları 1.2-21 arasında değişen beş kişiden oluşan küçük bir seride araştırılmıştır (98). Olguların hepsi, cerrahi rezeksiyondan kısa bir süre sonra başlayarak, en az altı siklus boyunca her 3-4 haftada bir etoposid 165 mg/m^2 ve sisplatin 90 mg/m^2 almıştır ve yine hepsi 29-109 ay boyunca remisyonda kalmıştır. Bununla birlikte, çocuklarda AKK'nin yetişkinlerde ortaya çıkandan farklı bir seyri vardır. AKK'li erişkinlerde adjuvan sisplatin ve etoposidin yararını gösteren hiçbir veri yoktur.
- Adjuvan tedavi olarak mitotan ve streptozotosin kombinasyonu, tam tümör rezeksiyonu geçirmiş 17 hastada randomize olmayan bir faz II çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastalıksız sağkalım, tam rezeksiyondan sonra adjuvan tedavi almayan 11 hastadan oluşan ayrı bir kohortla karşılaştırıldığında, daha sonra mitotan-streptozotosin kombinasyonunu adjuvan tedavi olarak alan hastalarda önemli ölçüde daha iyi bulunmuştur (49 aya karşı 12 ay) (99). Bununla birlikte, tek başına mitotan alan bir karşılaştırıcı grubun yokluğunda, kombine tedavinin daha üstün olduğu sonucuna varılamaz. Bu yaklaşım, bir klinik araştırma bağlamı dışında AKK'nin tam rezeksiyonu sonrasında adjuvan tedavi için düşünülmemelidir.
- Adjuvan kemoterapi için hastaları seçmek için mitotana ek olarak Ki67 LI kullanılması önerilmiştir (80, 81). AKK'nin tam rezeksiyonu sonrasında Ki67 LI için potansiyel bir prognostik rol, rezeke edilmiş 319 ENSAT evre I-III AKK hastanın analizinde gösterilmiştir (47). Çok değişkenli analizde, yaş, tümör boyutu, venöz tümör trombüsü ve Ki67 LI'nin hepsi, nükssüz ve genel sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur; ancak Ki67 LI en önemli

prognostik faktör olarak saptanmıştır. Ki67 LI <%10, %10-19 ve ≥ %20 olan hastalarda medyan nükssüz sağkalım süreleri sırasıyla 53, 32 ve 9 aydı. Medyan genel sağkalım için karşılık gelen değerler ise sırasıyla 181, 114 ve 42 aydı. Bu çalışmada önemli olarak, Ki67 LI'nin prediktif değeri (örneğin sitotoksik kemoterapiden faydayı öngörme yeteneği) ele alınmamıştır.

Adjuvan radyasyon tedavisi:

Cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan radyasyon tedavisinin yararlılığına ilişkin veriler, az sayıda hastayla yapılması ve çalışmaların retrospektif yapısı nedeniyle sınırlıdır. Avrupa Endokrinoloji Derneği klinik uygulama kılavuzları paneli, evre I-II ve R0 rezeksiyonlu hastalarda radyasyon tedavisinin rutin kullanımını önermemektedir. Bununla birlikte, R1 veya Rx rezeksiyonu olan veya evre III olan hastalarda mitotan tedavisine ek olarak radyasyon tedavisinin düşünülmesini önerilmektedir (1).

Genel olarak tam olarak rezeke edilmemiş AKK'li olgular, evre III hastalığı olanlar, rezeksiyon sırasında tümör dökülmesi olan tüm hastalarda ve yüksek dereceli AKK'si olan (>20 mitotik şekil/50 HPF) tüm hastalarda postoperatif radyasyon tedavisinin (RT) eklenmesi önerilmektedir. Adjuvan RT'nin faydası, gelişmiş lokal kontrol ile sınırlıdır; net bir sağkalım yararı ise gösterilememiştir. Ameliyattan sonra mümkün olan en kısa sürede ideal olarak 12 hafta içinde RT'ye başlaması önerilmektedir.

Geçmişte, AKK'nin nispeten radyoterapiye dirençli bir tümör olduğu düşünülmekteydi. Ancak, bu düşünce modern RT teknikleri nedeniyle aslında doğru değildir (100). Rezeke edilmiş AKK'li hastalarda adjuvan RT'nin etkinliğini test eden randomize çalışmalar bulunmamakla birlikte, çalışmaların tümü olmasa da bazıları, lokal nüks açısından yüksek risk altında olan belirli hastalarda faydalı olduğunu desteklemektedir (100-105).

- Adjuvan RT'nin yararını ele alan bir retrospektif çalışma, Alman AKK kayıtlarından elde edilmiştir (101). Makroskopik rezidüel hastalığı olmayan ve postoperatif RT alan 14 hastanın (sırasıyla evre I, II ve III için 7, 3 ve 3 hasta) sonuçları, RT almayan ve rezeksiyon durumu, adjuvan mitotan kullanımı, evre ve tümör boyutu açısından eşleşen 14 diğer hastayla karşılaştırılmıştır. Radyoterapi almayan 14 hastanın 11'ine kıyasla radyoterapi almış 14

hastanın 2'sinde lokal nüks gelişmiştir. Bununla birlikte, bu belirgin faydaya rağmen, radyoterapi almış hastalarda ne hastalıksız ne de genel sağkalım önemli ölçüde daha iyi saptanmamıştır. Bu hastalardaki başarısızlık paternlerinin daha sonraki bir analizi, rekürrenslerin çoğunun inter-aortokaval bölgede geliştiğini göstermiştir (100). Bu gözlem, adjuvan RT planlanıyorsa, bu alanın radyasyon verilecek alana eklenmesini ve ayrıca ipsilateral lenfatik drenaj yatağının da radyasyon alanının içinde olması gerektiğinin önemini vurgulamaktadır.

- Michigan Üniversitesi'nden yapılan retrospektif bir çalışma, R0/R1 rezeksiyonu ve ardından postoperatif RT (ortalama doz 55 Gy) uygulanan lokalize AKK'li 20 hastanın sonuçlarını, eş zamanlı olarak sadece cerrahi ile tedavi edilen, evre, cerrahi sınır durumu, tümör derecesi ve adjuvan mitotan kullanımı yönünden eşleştirilmiş 20 hasta ile karşılaştırmıştır (103). Ortalama 34 aylık bir takipte, RT almayanlarda lokal nüks anlamlı olarak daha sık saptanmış, lokal nüks 12 hastaya karşı 1 hastada görülmüştür (%60'a karşı %5, HR 12.59, 95% CI 1.62-97.88). Alman AKK kayıt analizinde görüldüğü gibi, bu fayda, nükssüz veya genel sağkalımda bir iyileşmeye dönüşmemiştir.
- Buna karşılık, cerrahiyi takiben adjuvan RT (n = 16) veya yalnızca cerrahi (n = 32) geçiren AKK'li 16 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, adjuvan RT ile lokal nüks oranı önemli ölçüde azalmamıştır. (RT ve kontrol gruplarında sırasıyla 7/16 [%44] ve 10/32 [%31.3]) (106).
- En çok vaka içeren bir tek merkez çalışmasında (39 hasta), AKK'nin gross cerrahi rezeksiyonunun, lokal nükssüz sağkalımı, tüm nükssüz sağkalımı ve genel sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür. Bu nedenle, adjuvan RT'nin AKK'li hastalar için multidisipliner yönetimin bir parçası olarak düşünülmesi gerektiği önerilmektedir (107).

AKK rezeksiyonundan sonra adjuvan RT'nin rolünü daha iyi tanımlamak, özellikle lokal nüks oranındaki düşüşün herhangi bir genel sağkalım yararı sağlayıp sağlamadığını doğrulamak için daha büyük, ileriye dönük, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Adjuvan RT konusuna genel yaklaşım, mikroskobik olarak cerrahi sınırda tümör gösterilen (R1 veya R2) veya belirsiz (Rx) sınır durumu olan tüm hastalar ve rezeksiyon tamamlanmış olsa bile evre III hastalığı (ENSAT kriterlerine göre) olanlar için adjuvan RT öneren Alman AKK kayıtlarını değerlendiren araştırmacılarınkine benzer olmalıdır (2, 100). Alman araştırmacılar

adjuvan RT'nin, kan damarlarına tümör invazyonu (ancak vena kavada büyük tümör trombüsü olmayan) ve Ki67 proliferatif indeksi >%10 olan ve >8 cm boyutunda bir tümörün tam (R0) rezeksiyonu olan hastalarda ve tümör kapsülünün intraoperatif ihlali, tümör dökülmesi veya "nekrotik" sıvının yayılması olan hastalarda düşünülmesini önermektedirler. Lokal nüks riski ilk iki yılda en yüksek olduğundan, ameliyattan en geç üç ay sonra RT'ye başlamayı önermektedirler.

Açık rezeksiyon yerine laparoskopik uygulanan hastalarda adjuvan RT'nin rolü konusunda anlaşmazlık vardır ve bu noktanın çözülmesine yardımcı olacak yayınlanmış veri yoktur. Primer AKK'nin laparoskopik rezeksiyonunun güvenliği ve etkinliği konusunda farklı görüşler vardır. Bu nedenle, adjuvan RT için yukarıda açıklanan kriterleri (rezeksiyon sırasında tümör dökülmesi, tam olarak rezeke edilmemiş tümör, yüksek dereceli lezyon gibi) karşılamayan laparoskopik cerrahi ile rezeke edilmiş bir AKK için adjuvan RT kullanımına ilişkin farklı görüşlerin olması da anlaşılabilir bir durumdur. Alman AKK grubu bu durumda adjuvan RT önermemektedir. Michigan Üniversitesi'ndeki Adrenal Kanser Programı, AKK için laparoskopik adrenalektomiyi önermemektedir ve bu nedenle, yeterli bir onkolojik rezeksiyon yapılmamış olması endişesi varsa, AKK'nin laparoskopik rezeksiyonu sonrasında adjuvan RT önermede daha agresif bir tutum içindedirler. Başka bir grup yazar da laparoskopik cerrahi uzman bir cerrah tarafından yapıldığı sürece laparoskopik rezeksiyondan sonra (patolojide, preoperatif inceleme ile ve yukarıda açıklanan Alman AKK kriterleri ile düşük AKK riski ile uyumlu ise) adjuvan RT uygulanmasını önermemektedir. Uzman bir cerrah; minimal invaziv endokrin veya onkoloji cerrahisi konusunda uzmanlaşmış ve bu konuda eğitim almış, büyük bir akademik sevk merkezinde çalışan ve her hafta adrenal cerrahi yapan biri olarak tanımlanmıştır.

TEKRARLAYAN VEYA İLERİ EVRE ADRENOKORTİKAL KANSER

Metastatik veya tekrarlayan adrenokortikal karsinom (AKK) için küratif bir tedavi yoktur. Ancak steroid fazlalığına bağlı semptomlar medikal tedavi ile kontrol altına alınabilir. Mitotanlı veya mitotansız kemoterapiye atfedilen nadir uzun vadeli yanıtlar olmasına rağmen, çoğu durumda metastatik hastalık bir yıl içinde ölümcüldür (1, 95, 108, 109).

Lokal tedavi

Cerrahi: Cerrahi olarak erişilebilen izole, lokal olarak tekrarlayan AKK'li hastalar için tam cerrahi rezeksiyon ve ardından mitotan tedavisi önerilmektedir. Cerrahi olarak tam çıkarmanın mümkün olduğu durumlarda, negatif cerrahi sınırlar elde etmek amacıyla lokal olarak tekrarlayan hastalığın agresif cerrahi rezeksiyonu yapılmalıdır (74, 110-113). En iyi adaylar, ilk tedaviden sonra en az bir yıl hastalıksız bir süre geçiren ve potansiyel olarak cerrahi olarak çıkartılabilir hastalığı olanlardır.

Sınırlı, potansiyel olarak rezektabl hepatik veya pulmoner metastazları olan nadir hastada da rezeksiyon düşünülebilir (114)). Lokal olarak tekrarlayan hastalığın rezeksiyonu, cerrahinin tümör yükünün çoğunu çıkarabileceği veya aksi takdirde kontrol edilmesi zor olan şiddetli hiperkortizolizmi azaltabileceği hastalarda da endike olabilir; ancak cerrahiden iyileşme yavaş olabilir ve sistemik tedavinin uygulanmasını geciktirebilir (4). Bu nedenle, bu yaklaşım, kontrol edilemeyen semptomatik hormon fazlalığı olan veya organ invazyonu veya bası nedeniyle tehlike altında olan seçilmiş hastalarla sınırlandırılmalıdır.

Lokal olarak tekrarlayan veya uzak hastalığın agresif rezeksiyonu bazı hastalarda sağkalımı uzatabilir (4, 5, 111-113, 115, 116), ve en azından bazı raporlar, uzun süreli sağkalım oranlarının, rezeksiyon geçiren hastalarda, yapılmayanlara göre daha yüksek olduğunu öne sürmektedir (70, 111, 114, 117).

- Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde (MSKCC) lokal olarak nükseden veya uzak metastatik hastalık nedeniyle rezeksiyon uygulanan AKK'li 47 hastadan oluşan bir seride, tamamen rezeke edilmiş ve tam olarak rezeke edilmemiş lokal nükseden hastalığı olan hastalar için beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %57 ve %0 bulunmuştur (111).
- Tekrarlayan veya metastatik AKK için 116 prosedür (karaciğer metastazları için 23, pulmoner metastazlar için 48, diğer bölgelerdeki metastazlar için 13, lokal nüksler dahil abdominal hastalık için 22) uygulanan 57 hastadan oluşan bir seride benzer sonuçlar bildirilmiştir (117). Beş yıllık sağkalım %41'dir ve medyan sağkalım, hastalıksız dönemi >12 ay olanlar için önemli ölçüde daha uzun bulunmuştur (6.6 yıla karşı 1.7 yıl). Kemoterapi ve mitotan kullanımının sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır.

- Karaciğer metastazları için rezeksiyon uygulanan AKK'li 28 hastayı içeren başka bir çalışmada (25 izole karaciğer metastazı, üç ekstrahepatik metastazlı), beş yıllık sağkalım oranı %39 saptanmıştır (116).

Neoadjuvan kemoterapiye yanıt, hangi hastaların cerrahi müdahaleden fayda görebileceğini belirlemede faydalı olabilir. Radyofrekans ablasyon (RFA) bu hastalar için alternatif bir yaklaşımdır.

Radyasyon tedavisi: Lokal olarak ilerlemiş veya uzak metastatik hastalıktan (örneğin kemik metastazı) kaynaklanan semptomların hafifletilmesi için palyatif radyasyon tedavisi (RT) kullanılmaktadır. Mevcut veriler, lokal semptomlara neden olan rezeke edilemeyen lokal tümör veya kemikte olduğu gibi uzak semptomatik metastazlar için RT'nin palyatif faydasını desteklemektedir (4, 100, 110, 118-120). Alman AKK kayıtlarından elde edilen ileri AKK için palyatif RT alan toplam 91 hastayı değerlendiren bir çalışmada, klinik fayda (örneğin ağrının giderilmesi, parestezi veya felçte azalma) olguların %57'sinde gözlemlenmiştir (100). Stereotaktik radyocerrahi, performans durumu iyi olan ve beyin, akciğer veya karaciğere sınırlı metastazları olan hastalar için faydalı olabilir.

Radyofrekans ablasyonu (RFA): Perkütan RFA, özellikle çapı < 5 cm olan rezeke edilemeyen bir primer tümörün kısa süreli lokal kontrolünü sağlayabilir (4). Hayatta kalma üzerindeki uzun vadeli etkisi bilinmemektedir. RFA, küçük karaciğer metastazlarını tedavi etmek için de kullanılmıştır (121-123).

Sistemik tedavi

Mitotan monoterapisi: Mitotan ile birincil tedavi, komplet rezeksiyonun yapılamadığı, ameliyatın uygulanabilir olmadığı veya kontrendike olduğu histolojik olarak kanıtlanmış AKK'si olan hastalarda endike olabilir.

Sitotoksik kemoterapi:

İlerlemiş AKK hastalarında tek başına veya mitotan ile kombinasyon halinde birçok sitotoksik ilaç incelenmiştir. Sık kullanılmalarına rağmen, sisplatin veya doksorubisin gibi tek ajanlar, genellikle

%30'dan az ve kısa süreli yanıt oranları ile ilişkilidir (124-126). Mitotan ile kombine edilmediğinde kemoterapi kombinasyonları için sonuçlar hayal kırıklığı yaratmaktadır (127-132).

Kemoterapi ve mitotan birlikteliği: Kemoterapi ve mitotan birlikteliğinin tek başına mitotandan daha iyi sonuçlar verdiği kanıtlanmasa da genel olarak kabul edilir. Bu nedenle, yaygın (çok sayıda tümör içeren organ), hızlı ilerleyen, yüksek dereceli hastalık ortamında, mitotan hemen hemen her zaman sitotoksik kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulanır. Kombine tedavi alan hastalar için, mitotan ile etoposid, doksorubisin ve sisplatin (EDP) kombinasyonunu birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Daha yeni araştırma yaklaşımları: İleri AKK tedavisi için pek çoğu moleküler olarak hedeflenen tedavileri temsil eden birkaç yeni yaklaşım araştırılmaktadır. Bu tedaviler, genellikle standart tedavilerde (örneğin mitotan veya EDP-mitotan) hastalığın ilerlemesinden sonra, yalnızca klinik denemeler bağlamında değerlendirilmiştir. Pembrolizumab gibi immunoterapi, IGF1R inhibitörleri, VEGF inhibitörleri, EGFR inhibitörleri diğer yeni araştırılan tedavi yaklaşımlarıdır.

Radionüklid tedavisi: AKK, terapötik radyonüklidlerle de hedeflenebilir. Dirençli/ileri AKK'li 11 hastada iyot-131-metomidat'ın etkinliğini test eden bir çalışmada, yalnızca tek bir hastada kısmi yanıt görülmüş; ancak beş hastada uzun süreli hastalık stabilizasyonu sağlanmıştır (133).

PROGNOZ:

Genel olarak, adrenokortikal karsinom (AKK) için sağkalım kötüdür (15, 16, 37, 41, 42, 74, 110, 111, 134-136). Beş yıllık sağkalım, erken evre hastalık için yaklaşık %45-60 ve ileri evre hastalık için %10-25'tir (1). Geçmiş veriler, erken evre hastalığı olan hastalar için bile kötü bir prognoz önermekteydi (10, 16, 36). Bununla birlikte, bazı yeni seriler, aşağıdaki verilerle gösterildiği gibi, sonuçların iyileştiğini ve bu tümörlere sahip hastaların daha uzun yaşadığını öne sürmektedir (37, 42, 111, 134):

- MD Anderson Kanser Merkezi'nde 20 yıllık bir süre içinde AKK tedavisi gören 139 yetişkin arasında, 47'sinin (%34) tanı anında uzak metastazı olmasına rağmen, beş yıllık sağkalım oranı %60 saptanmıştır (42).

- Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde (MSKCC) tedavi edilen 113 hastadan oluşan ikinci bir seride, primer (nüks olmayan) hastalığı olanlardan tam rezeksiyon uygulananların (n = 68) beş yıllık sağkalımları %55 saptanmıştır (medyan 74 ay) (111).
- Uzmanlaşmış merkezlerde evre II AKK ameliyatından sonra yakından takip edilen ve adjuvan mitotan alan hastaların, bu evre için daha önce bildirilenden çok daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (77).
- Yeni çalışmalarda göze çarpan tedavi ile daha iyi prognoz sağlanması, Fransız Endokrin Cerrahisi Derneği'nin 1978 ve 1997 yılları arasında yaptığı bir çalışma ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışma yaşları 5-81 yaş arası (ortalama 47 yaş) değişen 253 AKK'li hastayı içermekteydi (37). Evrelere göre hasta dağılımı şu şekildeydi: Evre I, 16 hasta; Evre II, 126 hasta; evre III (bölgesel olarak ilerlemiş hastalık), 57 hasta; Evre IV (sadece uzak metastazlar), 54 hasta. Olguların 182'sine (%72) küratif cerrahi, 135'ine (%54) postoperatif mitotan uygulanmıştı. Beş yıllık sağkalım oranları genel olarak %38 ve küratif olarak tedavi edilen grupta %50 saptanmıştı. Hastalık evresine göre sınıflandırılmış, beş yıllık sağkalım oranları evre I, II, III ve IV (metastatik) hastalık için sırasıyla %66, %58, %24 ve %0 saptanmıştı. Potansiyel olarak küratif cerrahi geçiren hasta sayısında önemli bir fark olmamasına rağmen, 1988'den sonra tedavi edilenler arasında sonuçların önemli ölçüde daha iyi olduğu görülmüştür.

AKK tedavisinden zamanla elde edilen iyileştirilmiş sonuçların nedenleri açık değildir. Mitotan kullanımı 20 yıllık zaman periyodunda artmasına rağmen, bunun sadece potansiyel olarak küratif rezeksiyon yapılmayan hastalarda çok değişkenli analizde prognoz üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görüldü.

Pediatrik hastalarda dikkat edilmesi gereken durumlar:

Adrenokortikal karsinomalı (AKK) pediyatrik hastalar, klinikopatolojik özellikler, prognoz ve yönetim açısından yetişkinlerden farklıdır.

Klinikopatolojik özellikler

Ailesel kanser sendromları: Adrenokortikal tümörlü çocukların çoğunda ailesel kanser sendromları vardır (başlıca Beckwith-Wiedemann sendromu ve Li-Fraumeni sendromu).

Histopatoloji: Yetişkinlerin aksine, çocuklarda yüksek Weiss skoru gibi ciddi histopatolojik özellikler, kötü prognozun güvenilir belirleyicileri değildir (54).

TP53 germline mutasyonları: Kuzey Amerika'da AKK'li pediyatrik hastaların yaklaşık %50'si veya daha fazlası, TP53 geninde (p53 tümör proteinini kodlayan) germline mutasyonlarına sahiptir (137-139). Buna karşılık, yetişkinlerin yaklaşık % 8'i bu mutasyonlara sahiptir (140). 17p13 (TP53 geninin sitogenetik lokasyonu) için heterozigotluk kaybı, sporadik AKK'lerin % 25-70'inde meydana gelir (140-143).

Prognoz: AKK'li çocuklarda prognoz, özellikle erken evre hastalığı olanlar için yetişkinlerden daha iyidir (38, 136, 144-147):

- AKK'li 20 yaşın altındaki 228 çocuk ve ergenden oluşan bir gözlemsel seride, tahmini beş yıllık olaysız sağkalım oranı genel olarak %54; ve evre I veya II hastalığı olanlar için sırasıyla % 91 ve % 53 saptanmıştır (38). Evre I hastalık (tamamen eksize edilmiş metastatik olmayan ≤200 g ağırlığında olan tümörler), tek başına virilizasyon belirtileri gösterme ve üç yaşından küçük başvuru önemli ölçüde daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, metastatik veya rezidüel hastalığı veya daha büyük rezeke edilmiş tümörleri (200 gramdan fazla) olan hastalarda prognoz kötü saptanmıştır.
- 1973 ve 2008 yılları arasında Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanına rapor edilen 20 yaşın altındaki 85 AKK hastasının analizinde benzer sonuçlar görülmüştür (148). Daha küçük çocukların (≤4 yaş), daha büyük çocuklara kıyasla (4-19 yaş) daha olumlu özelliklere sahip olma olasılığı daha yüksek saptanmıştır. Küçük çocuklarda lokal hastalık (%76'ya karşı % 31), tümör boyutu <10 cm (% 69'a karşı %31) ve beş yıllık sağkalım (% 91'e karşı %30) daha fazla saptanmıştır. Çok değişkenli analizde, hastalığa özgü ölümün en önemli bağımsız belirleyicileri, dört yaşından büyük yaş ve uzak hastalık olarak bulunmuştur. Tümör boyutunu hesaba kattıktan sonra, kansere özgü ölümün tek önemli belirleyicisi ise tanı yaşının 5 -19 yaş arası olması olarak saptanmıştır.

Tedavi yaklaşımı: Pediatrik hastalarda AKK'nin klinikopatolojik özellikleri ve prognozu yetişkinlerden farklı olduğundan, mümkünse pediatrik AKK olguları multidisipliner uzmanlığa sahip bir merkezde yönetilmelidirler. Bu nadir pediatrik tümörlerin veri toplamasını, çalışmasını

ve tedavisini kolaylaştırmak için Uluslararası Pediatrik Adrenokortikal Tümör Kayıt Grubu kurulmuştur (145). AKK'li pediyatrik hastalar için yönetim stratejilerini değerlendiren sınırlı prospektif çalışma vardır. Çocuk Onkoloji Grubu'nun yaptığı (ARAR0332) prospektif, tek kollu bir çalışma, hastalık evresine göre farklı tedavi stratejileri alan 78 pediatrik AKK hastasının sağkalım sonuçlarını aşağıdaki gibi bildirmiştir (139):

- Evre I hastalık: Yalnızca adrenalektomi
- Evre II hastalık: Adrenalektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu
- Evre III veya IV (metastatik) hastalık: Mitotan artı kemoterapi (etoposid, doksorubisin ve sisplatin [EDP]), ardından klinik olarak endike ise primer tümör ve metastaz cerrahisi

60 aylık medyan takipte, beş yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım sonuçları ise şu şekilde saptanmıştır:

- Tüm hastalar: %63 ve % 77
- Evre I: %86 ve %95
- Evre II: %53 ve %79
- Evre III: %81 ve %95
- Evre IV: %7 ve %16

Mitotan artı kemoterapi alan hastaların yaklaşık üçte biri (%32) tedaviyle ilgili önemli toksisite yaşamıştır ve planlanmış tedaviyi tamamlayamamıştır. Bu nedenle, metastatik hastalığı olmayan ve kemoterapi alan hastalar (evre III hastalık), adrenalektomi ve tek başına lenf nodu diseksiyonu (evre II hastalık) ile tedavi edilenlere kıyasla daha iyi sağkalım gösterse de, kemoterapi toleransını iyileştirmek için daha fazla tedavi modifikasyonu gerekli olabilir. Sağkalımdaki bu farklılık, lenf nodu diseksiyonunun tüm mikrometastazları çıkarmak için yeterli olmayabileceğini de düşündürmektedir. Diğer olası açıklamalar, evre III tümörlerde mikrometastazları tedavi etmek için kemoterapinin artan etkinliğini veya evre II tümörlerde daha agresif biyolojiyi içermektedir.

Kaynaklar:

1. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(4):G1-G46.

2. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60(3):273-87.

3. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4551-64.

4. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer. 2005;12(3):667-80.

5. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. Surgery. 1996;119(2):161-70.

6. Harrison LE, Gaudin PB, Brennan MF. Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection. Arch Surg. 1999;134(2):181-5.

7. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg. 2012;255(2):363-9.

8. Gerry JM, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Prescott JD, Wang TS, et al. Lymphadenectomy for Adrenocortical Carcinoma: Is There a Therapeutic Benefit? Ann Surg Oncol. 2016;23(Suppl 5):708-13.

9. Reibetanz J, Rinn B, Kunz AS, Flemming S, Ronchi CL, Kroiss M, et al. Patterns of Lymph Node Recurrence in Adrenocortical Carcinoma: Possible Implications for Primary Surgical Treatment. Ann Surg Oncol. 2019;26(2):531-8.

10. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). Am J Med. 1981;71(5):855-75.

11. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. J Clin Oncol. 2002;20(4):941-50.

12. Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data. Am J Clin Pathol. 1979;72(3):390-9.

13. Schteingart DE, Motazedi A, Noonan RA, Thompson NW. Treatment of adrenal carcinomas. Arch Surg. 1982;117(9):1142-6.

14. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(6):2027-37.

15. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(7):2650-5.

16. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med. 1990;322(17):1195-201.

17. Grondal S, Cedermark B, Eriksson B, Grimelius L, Harach R, Kristoffersson A, et al. Adrenocortical carcinoma. A retrospective study of a rare tumor with a poor prognosis. Eur J Surg Oncol. 1990;16(6):500-6.

18. Macfarlane DA. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. Ann R Coll Surg Engl. 1958;23(3):155-86.

19. Thompson NW, Cheung PS. Diagnosis and treatment of functioning and nonfunctioning adrenocortical neoplasms including incidentalomas. Surg Clin North Am. 1987;67(2):423-36.

20. Information on Children's Oncology group NCT00304070 protocol available online at http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00304070?term=adrenocortical+cancer&type=Intr&age=0&rank=1 (Accessed on July 23,2012).

21. Bednarski BK, Habra MA, Phan A, Milton DR, Wood C, Vauthey N, et al. Borderline resectable adrenal cortical carcinoma: a potential role for preoperative chemotherapy. World J Surg. 2014;38(6):1318-27.

22. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. World J Surg. 2002;26(8):1043-7.

23. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. Arch Surg. 2002;137(8):948-51; discussion 52-3.

24. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Bellantone R. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. J Surg Oncol. 2006;94(2):128-31.

25. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1-G34.

26. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Broome JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. World J Surg. 2010;34(6):1380-5.

27. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Applicability of laparoscopic adrenalectomy in a prospective study in 150 consecutive patients. Arch Surg. 2004;139(1):46-9.

28. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. Surgery. 2005;138(6):1078-85; discussion 85-6.

29. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary management of adrenocortical carcinoma. Eur Urol. 2011;60(5):1055-65.

30. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. Eur Urol. 2010;58(4):609-15.

31. McCauley LR, Nguyen MM. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes. Curr Opin Urol. 2008;18(2):134-8.

32. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. Eur Urol. 2010;57(5):873-8.

33. Sgourakis G, Lanitis S, Kouloura A, Zaphiriadou P, Karkoulias K, Raptis D, et al. Laparoscopic versus Open Adrenalectomy for Stage I/II Adrenocortical Carcinoma: Meta-Analysis of Outcomes. J Invest Surg. 2015;28(3):145-52.

34. Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M, Fiori C, Doherty GM. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. Horm Cancer. 2011;2(6):372-7.

35. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. Endocr Rev. 2014;35(2):282-326.

36. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J Urol. 2003;169(1):5-11.

37. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. World J Surg. 2001;25(7):891-7.

38. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol. 2004;22(5):838-45.

39. Lucon AM, Pereira MA, Mendonca BB, Zerbini MC, Saldanha LB, Arap S. Adrenocortical tumors: results of treatment and study of Weiss's score as a prognostic factor. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2002;57(6):251-6.

40. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. Am J Surg Pathol. 2003;27(7):867-81.

41. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. Cancer. 2008;113(11):3130-6.

42. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. Cancer. 2001;92(5):1113-21.

43. Volante M, Bollito E, Sperone P, Tavaglione V, Daffara F, Porpiglia F, et al. Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. Histopathology. 2009;55(5):535-43.

44. Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, Hammer G, Haak H, Leboulleux S, et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. J Clin Oncol. 2010;28(23):e401-2; author reply e3.

45. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. Endocr J. 2008;55(1):49-55.

46. Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(1):148-54.

47. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(3):841-9.

48. de Reynies A, Assie G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, Rene-Corail F, et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. J Clin Oncol. 2009;27(7):1108-15.

49. Giordano TJ, Kuick R, Else T, Gauger PG, Vinco M, Bauersfeld J, et al. Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling. Clin Cancer Res. 2009;15(2):668-76.

50. Fragoso MC, Almeida MQ, Mazzuco TL, Mariani BM, Brito LP, Goncalves TC, et al. Combined expression of BUB1B, DLGAP5, and PINK1 as predictors of poor outcome in adrenocortical tumors: validation in a Brazilian cohort of adult and pediatric patients. Eur J Endocrinol. 2012;166(1):61-7.

51. Assie G, Letouze E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. Nat Genet. 2014;46(6):607-12.

52. Ross JS, Wang K, Rand JV, Gay L, Presta MJ, Sheehan CE, et al. Next-generation sequencing of adrenocortical carcinoma reveals new routes to targeted therapies. J Clin Pathol. 2014;67(11):968-73.

53. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, Murray BA, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. Cancer Cell. 2016;30(2):363.

54. Faria AM, Almeida MQ. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. Mol Cell Endocrinol. 2012;351(1):52-7.

55. Ronchi CL, Sbiera S, Leich E, Tissier F, Steinhauer S, Deutschbein T, et al. Low SGK1 expression in human adrenocortical tumors is associated with ACTH-independent glucocorticoid secretion and poor prognosis. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):E2251-60.

56. Gaujoux S, Grabar S, Fassnacht M, Ragazzon B, Launay P, Libe R, et al. beta-catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. Clin Cancer Res. 2011;17(2):328-36.

57. Ragazzon B, Libe R, Gaujoux S, Assie G, Fratticci A, Launay P, et al. Transcriptome analysis reveals that p53 and {beta}-catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers. Cancer Res. 2010;70(21):8276-81.

58. Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R, Lizyness M, Misek DE, Smith AL, et al. Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. Am J Pathol. 2003;162(2):521-31.

59. Sbiera S, Schmull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(10):E161-71.

60. Heaton JH, Wood MA, Kim AC, Lima LO, Barlaskar FM, Almeida MQ, et al. Progression to adrenocortical tumorigenesis in mice and humans through insulin-like growth factor 2 and beta-catenin. Am J Pathol. 2012;181(3):1017-33.

61. Mohan DR, Lerario AM, Else T, Mukherjee B, Almeida MQ, Vinco M, et al. Targeted Assessment of G0S2 Methylation Identifies a Rapidly Recurrent, Routinely Fatal Molecular Subtype of Adrenocortical Carcinoma. Clin Cancer Res. 2019;25(11):3276-88.

62. Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. Endocr Relat Cancer. 2007;14(1):13-28.

63. Henley DJ, van Heerden JA, Grant CS, Carney JA, Carpenter PC. Adrenal cortical carcinoma--a continuing challenge. Surgery. 1983;94(6):926-31.

64. Hutter AM, Jr., Kayhoe DE. Adrenal cortical carcinoma. Clinical features of 138 patients. Am J Med. 1966;41(4):572-80.

65. Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. A study of 77 cases. Cancer. 1983;52(4):707-11.

66. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. Cancer. 2000;88(4):711-36.

67. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, Taylor SH, Hess KR, Schultz PN, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer. 1993;71(10):3119-23.

68. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. Cancer. 2001;92(6):1385-92.

69. Bodie B, Novick AC, Pontes JE, Straffon RA, Montie JE, Babiak T, et al. The Cleveland Clinic experience with adrenal cortical carcinoma. J Urol. 1989;141(2):257-60.

70. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. Surgery. 1992;112(6):963-70; discussion 70-1.

71. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O, Boscaro M. Adrenocortical carcinoma: experience in 45 patients. Oncology. 1997;54(6):490-6.

72. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. Br J Cancer. 1994;69(5):947-51.

73. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O, Boscaro M. Comment--Is there a role for low doses of mitotane (o,p'-DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(4):1488-9.

74. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(23):2372-80.

75. Schteingart DE. Adjuvant mitotane therapy of adrenal cancer - use and controversy. N Engl J Med. 2007;356(23):2415-8.

76. Berruti A, Grisanti S, Pulzer A, Claps M, Daffara F, Loli P, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Mitotane Therapy in Patients With Radically Resected Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(4):1358-65.

77. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W, Weismann D, Agha A, Beuschlein F, et al. Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):4925-32.

78. Else T, Williams AR, Sabolch A, Jolly S, Miller BS, Hammer GD. Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(2):455-61.

79. Calabrese A, Basile V, Puglisi S, Perotti P, Pia A, Saba L, et al. Adjuvant mitotane therapy is beneficial in non-metastatic adrenocortical carcinoma at high risk of recurrence. Eur J Endocrinol. 2019;180(6):387-96.

80. Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? Clin Endocrinol (Oxf). 2010;73(5):561-5.

81. Fassnacht M, Libe R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(6):323-35.

82. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on November 09,2021).

83. van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. Eur J Cancer Clin Oncol. 1984;20(1):47-53.

84. Mauclere-Denost S, Leboulleux S, Borget I, Paci A, Young J, Al Ghuzlan A, et al. High-dose mitotane strategy in adrenocortical carcinoma: prospective analysis of plasma mitotane measurement during the first 3 months of follow-up. Eur J Endocrinol. 2012;166(2):261-8.

85. Wangberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, Nilsson B, Nilsson O, Jakobsson CE, et al. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. Endocr Relat Cancer. 2010;17(1):265-72.

86. Daffara F, De Francia S, Reimondo G, Zaggia B, Aroasio E, Porpiglia F, et al. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. Endocr Relat Cancer. 2008;15(4):1043-53.

87. Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M, Houterman S, den Hartigh J, Leboulleux S, et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1844-51.

88. Kasperlik-Zaluska AA, Cichocki A. Clinical role of determination of plasma mitotane and its metabolites levels in patients with adrenal cancer: results of a long-term follow-up. J Exp Ther Oncol. 2005;5(2):125-32.

89. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. Eur J Endocrinol. 2013;169(3):263-70.

90. Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V, et al. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(6):2234-8.

91. Deandreis D, Leboulleux S, Caramella C, Schlumberger M, Baudin E. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. Horm Cancer. 2011;2(6):354-62.

92. Takeuchi S, Balachandran A, Habra MA, Phan AT, Bassett RL, Jr., Macapinlac HA, et al. Impact of (1)(8)F-FDG PET/CT on the management of adrenocortical carcinoma: analysis of 106 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(11):2066-73.

93. van Seters AP, Moolenaar AJ. Mitotane increases the blood levels of hormone-binding proteins. Acta Endocrinol (Copenh). 1991;124(5):526-33.

94. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libe R, Hughes BA, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3775-84.

95. De Leon DD, Lange BJ, Walterhouse D, Moshang T. Long-term (15 years) outcome in an infant with metastatic adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(10):4452-6.

96. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, Tomlinson JW, Hughes BA, O'Neil DM, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5alpha-reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):161-71.

97. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, Allolio B, Fassnacht M. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75(5):585-91.

98. Hovi L, Wikstrom S, Vettenranta K, Heikkila P, Saarinen-Pihkala UM. Adrenocortical carcinoma in children: a role for etoposide and cisplatin adjuvant therapy? Preliminary report. Med Pediatr Oncol. 2003;40(5):324-6.

99. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Grondal S, Tibblin S, et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. Ann Oncol. 2000;11(10):1281-7.

100. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. Cancer. 2009;115(13):2816-23.

101. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4501-4.

102. Markoe AM, Serber W, Micaily B, Brady LW. Radiation therapy for adjunctive treatment of adrenal cortical carcinoma. Am J Clin Oncol. 1991;14(2):170-4.

103. Sabolch A, Else T, Griffith KA, Ben-Josef E, Williams A, Miller BS, et al. Adjuvant radiation therapy improves local control after surgical resection in patients with localized adrenocortical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(2):252-9.

104. Nelson DW, Chang SC, Bandera BC, Fischer TD, Wollman R, Goldfarb M. Adjuvant Radiation is Associated with Improved Survival for Select Patients with Non-metastatic Adrenocortical Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2018;25(7):2060-6.

105. Viani GA, Viana BS. Adjuvant radiotherapy after surgical resection for adrenocortical carcinoma: A systematic review of observational studies and meta-analysis. J Cancer Res Ther. 2019;15(Supplement):S20-S6.

106. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, et al. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):192-7.

107. Gharzai LA, Green MD, Griffith KA, Else T, Mayo CS, Hesseltine E, et al. Adjuvant Radiation Improves Recurrence-Free Survival and Overall Survival in Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(9):3743-50.

108. Fujii Y, Kageyama Y, Kawakami S, Masuda H, Arisawa C, Akamatsu H, et al. Successful long-term disease-free survival following multimodal treatments in a patient with a repeatedly recurrent refractory adrenal cortical carcinoma. Int J Urol. 2003;10(8):445-8.

109. Sperone P, Berruti A, Gorzegno G, Paccotti P, Terzolo M, Porpiglia F, et al. Long-term disease free survival in a patient with metastatic adreno-cortical carcinoma after complete pathological response to chemotherapy plus mitotane. J Endocrinol Invest. 2006;29(6):560-2.

110. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. J Cancer Res Clin Oncol. 2001;127(3):143-55.

111. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg Oncol. 1999;6(8):719-26.

112. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti P, Crucitti F, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. Surgery. 1997;122(6):1212-8.

113. Meyer A, Niemann U, Behrend M. Experience with the surgical treatment of adrenal cortical carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2004;30(4):444-9.

114. Dy BM, Strajina V, Cayo AK, Richards ML, Farley DR, Grant CS, et al. Surgical resection of synchronously metastatic adrenocortical cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22(1):146-51.

115. Kemp CD, Ripley RT, Mathur A, Steinberg SM, Nguyen DM, Fojo T, et al. Pulmonary resection for metastatic adrenocortical carcinoma: the National Cancer Institute experience. Ann Thorac Surg. 2011;92(4):1195-200.

116. Gaujoux S, Al-Ahmadie H, Allen PJ, Gonen M, Shia J, D'Angelica M, et al. Resection of adrenocortical carcinoma liver metastasis: is it justified? Ann Surg Oncol. 2012;19(8):2643-51.

117. Datrice NM, Langan RC, Ripley RT, Kemp CD, Steinberg SM, Wood BJ, et al. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. J Surg Oncol. 2012;105(7):709-13.

118. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, Ben-Josef E. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(5):1477-84.

119. Magee BJ, Gattamaneni HR, Pearson D. Adrenal cortical carcinoma: survival after radiotherapy. Clin Radiol. 1987;38(6):587-8.

120. Percarpio B, Knowlton AH. Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma. Acta Radiol Ther Phys Biol. 1976;15(4):288-92.

121. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. Cancer. 2003;97(3):554-60.

122. Bauditz J, Quinkler M, Wermke W. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases of adrenocortical cancer--a case report and review of the literature. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009;117(7):316-9.

123. Veltri A, Basile D, Calandri M, Bertaggia C, Volante M, Porpiglia F, et al. Oligometastatic adrenocortical carcinoma: the role of image-guided thermal ablation. Eur Radiol. 2020;30(12):6958-64.

124. Tattersall MH, Lander H, Bain B, Stocks AE, Woods RL, Fox RM, et al. Cis-platinum treatment of metastatic adrenal carcinoma. Med J Aust. 1980;1(9):419-21.

125. Chun HG, Yagoda A, Kemeny N, Watson RC. Cisplatin for adrenal cortical carcinoma. Cancer Treat Rep. 1983;67(5):513-4.

126. Haq MM, Legha SS, Samaan NA, Bodey GP, Burgess MA. Cytotoxic chemotherapy in adrenal cortical carcinoma. Cancer Treat Rep. 1980;64(8-9):909-13.

127. van Slooten H, van Oosterom AT. CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) regimen in adrenal cortical carcinoma. Cancer Treat Rep. 1983;67(4):377-9.

128. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH, Crawford ED. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with

locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. Cancer. 2000;88(5):1159-65.

129. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, Wilander E, Oberg K, Eriksson B. Vincristine, cisplatin, teniposide, and cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastatic adrenocortical cancer. Med Oncol. 2004;21(2):167-77.

130. Johnson DH, Greco FA. Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with cisplatin and etoposide (VP-16). Cancer. 1986;58(10):2198-202.

131. Schlumberger M, Brugieres L, Gicquel C, Travagli JP, Droz JP, Parmentier C. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma. Cancer. 1991;67(12):2997-3000.

132. Urup T, Pawlak WZ, Petersen PM, Pappot H, Rorth M, Daugaard G. Treatment with docetaxel and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma, a phase II study. Br J Cancer. 2013;108(10):1994-7.

133. Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenscheid H, Knoedler P, Lang K, et al. [131I]iodometomidate for targeted radionuclide therapy of advanced adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):914-22.

134. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? Arch Surg. 2001;136(5):543-9.

135. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer. 2009;115(2):243-50.

136. Paton BL, Novitsky YW, Zerey M, Harrell AG, Norton HJ, Asbun H, et al. Outcomes of adrenal cortical carcinoma in the United States. Surgery. 2006;140(6):914-20; discussion 9-20.

137. Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, et al. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. J Clin Oncol. 2015;33(6):602-9.

138. Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. Nat Commun. 2015;6:6302.

139. Rodriguez-Galindo C, Krailo MD, Pinto EM, Pashankar F, Weldon CB, Huang L, et al. Treatment of Pediatric Adrenocortical Carcinoma With Surgery, Retroperitoneal Lymph Node Dissection, and Chemotherapy: The Children's Oncology Group ARAR0332 Protocol. J Clin Oncol. 2021;39(22):2463-73.

140. Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):E119-25.

141. Libe R, Groussin L, Tissier F, Elie C, Rene-Corail F, Fratticci A, et al. Somatic TP53 mutations are relatively rare among adrenocortical cancers with the frequent 17p13 loss of heterozygosity. Clin Cancer Res. 2007;13(3):844-50.

142. Reincke M, Karl M, Travis WH, Mastorakos G, Allolio B, Linehan HM, et al. p53 mutations in human adrenocortical neoplasms: immunohistochemical and molecular studies. J Clin Endocrinol Metab. 1994;78(3):790-4.

143. Sidhu S, Martin E, Gicquel C, Melki J, Clark SJ, Campbell P, et al. Mutation and methylation analysis of TP53 in adrenal carcinogenesis. Eur J Surg Oncol. 2005;31(5):549-54.

144. Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CA, Saldanha LB, Latronico AC, Zerbini C, et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. J Urol. 1995;154(6):2004-9.

145. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. Mol Cell Endocrinol. 2012;351(1):37-43.

146. Lack EE, Mulvihill JJ, Travis WD, Kozakewich HP. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group. Clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors. Pathol Annu. 1992;27 Pt 1:1-53.

147. Dehner LP, Hill DA. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? Pediatr Dev Pathol. 2009;12(4):284-91.

148. McAteer JP, Huaco JA, Gow KW. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. J Pediatr Surg. 2013;48(5):1025-31.

3B.5. ADRENAL İNSİDENTALOMA

Giriş:

Adrenal hastalık dışında bir nedenle yapılan görüntülemede adrenal bezde rastlantısal olarak saptanan ve çapı ≥1 cm kitlelere adrenal insidentaloma adı verilir (1). Adrenal hastalığa ait herhangi bir klinik bulgu için yapılan görüntülemeler, kalıtsal prekanseröz bir hastalık için yapılan taramalar ve adrenal-dışı bir tümörün tanı evrelemesi sırasında tespit edilen adrenal lezyonlar bu tanımın dışındadır (1). Son zamanlarda adrenal görüntüleme sayılarındaki artış ve görüntüleme teknolojilerindeki gelişmelere paralel olarak adrenal insidentomaların sıklığı artmıştır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artan ve en sık yaşamın beş ile yedinci dekatları arasında görülen adrenal insidentalomaların erişkinlerdeki prevalansı %1-6'dır (1). Çocuklarda ise adrenal insidentaloma oldukça nadir olarak görülmektedir ve tüm adrenal tümörlerin sadece %1'i 18 yaşın altında tanı almaktadır (1,2).

Etiyoloji

Erişkinlerde adrenal kitlelerin en sık nedeni adenom gibi benign lezyonlar iken, çocuklarda en sık neden nöroblastoma'dır. Adrenal kitlenin nedenleri Tablo 1'de verilmiştir (2,3).

Tablo 1. Adrenal Kitlelerin Etiyolojisi (2,3)

Adrenokortikal adenoma
Fonksiyonel olmayan
Kortizol-üreten
Aldosteron-üreten
Nöroblastoma
Feokromositoma

Adrenokortikal karsinom

Metastaz

Adrenal hiperplazi

Miyelolipoma

Kist

Ganglionöroma

Hemanjioma

Kanama*

Konjenital adrenal hiperplazi*

Granülom*

İnfiltratif hastalıklar*

Masif makronodüler adrenal hastalık*

---

*Bilateral hastalıklar

Yaklaşım ve Değerlendirme

Öneri: Adrenal kitle saptanan çocuklar klinik ve laboratuvar olarak ayrintili değerlendirilmeli, kitlenin fonksiyonel olup olmadiği denetlenmeli ve malignite ayirt edilmeye çalişilmalidir (1⊕⊕⊕O)

Kanıt:

Erişkinlerde adrenal insidentalomaya yaklaşım ile ilgili çok sayıda rehber bulunmaktadır (1, 2, 4, 5). Erişkinlerde insidental adrenal kitlelerin en sık nedeni benign adenomalar olduğundan adrenal insidentalomalı birçok erişkin hastada izlem yeterli olmaktadır (1). Ancak, çocuklarda vaka

sayısının oldukça az olması nedeni ile adrenal insidentalomaların yönetimi ile ilgili spesifik ve genel kabul gören bir rehber yoktur ve bu konu tartışmalıdır (6,7).

Adrenal kitle saptanan çocuklarda detaylı bir öykü alınmalı, vital bulgular kaydedilmeli ve adrenal hormonların artışına ait bulgular (kortizol, aldosteron, androjen, katekolamin) aranmalıdır. Ayrıca adrenal yetmezlik ve adrenal tümörlere eşlik edebilecek genetik sendromun bulguları açısından da hasta değerlendirilmelidir (2).

Çocuklarda adrenal kitlelerin malign olma olasılığı daha yüksektir. Erişkinde insidental adrenal kitlelerin en sık nedeni olan benign adenomalar çocuklarda bu grubun sadece %0,5'ini oluşturur (8). Özellikle 3-4 yaş altı tespit edilen kitlelerde nöral krest hücrelerinden köken alan nöroblastomun mutlaka dışlanması gerekir. Perinatal-neonatal tespit edilen adrenal lezyonlarda en sık görülen benign lezyon adrenal hemorajiler iken, malign olarak en sık görülen etiyoloji nöroblastomdur. Bununla birlikte, çocuklarda adrenal bezde çok sayıda benign lezyonlar görülebilmekte ve ayırıcı tanıda zorluklar yaşanabilmektedir (9).

Adrenal insidentaloma saptanması durumunda fonksiyonel olup olmadığı ve malign olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Kitle fonksiyon görüyor mu?

Öneri: Hiçbir hormon fazlaliğinin klinik bulgusu olmasa bile kitlenin fonsiyonel olup-olmadiğini anlamak için biyokimyasal ve hormonal değerlendirmelerin yapilmasi gerekir (1⊕⊕⊕O).

Kanıt*:*

Adrenal insidentaloma saptanan erişkinlerde kitlenin hormon üretip üretmediğinin rutin olarak denetlenmesi önerilmektedir (1, 2). Bu nedenle hafif otonom kortizol sekresyonunu (subklinik Cushing sendromu) dışlamak amacı ile 1 mg deksametazon supresyon testinin yapılması; feokromositoma açısından plazma serbest metanefrin veya 24 saatlik idrarda fraksiyone metanefrin düzeyinin ölçülmesi; hipertansiyon veya hipokalemi varlığında ise plazma aldosteron düzeyi ve renin aktivitesinin ölçülmesi önerilmektedir (1, 2, 5). Çocuklarda en sık görülen adrenal malignite nöroblastoma olduğundan bu hastalarda nöron spesifik enolaz, homovanillik asit, vanil

mandelik asit ölçümü de yapılmalıdır. Adrenal bezlerde iki taraflı büyüme/kitle durumunda ayırıcı tanıda konjenital adrenal hiperplazi de düşünülmeli ve 17-OH progesteron başta olmak üzere adrenal androjenler ve ara ürünler de ölçülmelidir (2). Ayrıca adrenokortikal tümörü olan çocuklarda klinik bulgular ile laboratuvar parametreleri tam korelasyon göstermeyebilir. Adrenokortikal tümörü olan 18 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada sadece Cushing sendromu bulguları ile başvuran çocuklarda androjen düzeylerinin; hiperandrojenizm bulguları ile başvuran çocuklarda ise kortizol düzeylerinin de yüksek saptanabildiği rapor edilmiş ve bu hastalarda tam bir hormonal değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır (10).

Kitle malign mi?

Öneri: Çocuklarda malignite ihtimali erişkine göre daha yüksek olsa da hiçbir kesin ayrım kriteri bulunmamaktadir (2⊕⊕⊕O).

Kanıt:

Çocuklarda multimodal kesitsel görüntüleme yöntemleri ile adrenal kitlelerin özellikleri ve çevre yapılarla ilişkisi gösterilebilir, ayrıca tedavi yöntemi ile ilgili de fikir sahibi olunabilir. Çocuklarda bu amaçla en sık kullanılan yöntemler ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), iyot 123 metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi ve pozitron emisyon tomorafisi-BT'dir (PET-BT) (9, 11). Çocuklarda iyonize radyasyon içermediği için son yıllarda BT yerine MRG önerilmektedir (5). MRG aynı zamanda kitlenin çevre dokularla ilişkisi ve spinal kanala uzanımı konusunda daha ayrıntılı bilgi sağlamaktadır. PET-BT birçok solid tümör tanı evrelemesinde önemli bir tetkik olsa da; özellikle nöroblastom için evrelemede öncelik MIBG sintigrafisindedir.

Bazı adrenal kitlelerin radyolojik görünümü tipiktir ve görüntüleme yöntemi ile kitlenin benign mi malign mi olma konusunda bir fikir sahibi olunabilir ancak bu her zaman olası değildir (9,11). Çocuklarda adrenal tümörlerin klinik ve görüntüleme özellikleri Tablo 2'de verilmiştir (11).

Tablo 2. Çocuklarda Adrenal Tümörlerin Klinik ve Görüntüleme Özellikleri (11)

Tümör	Özellik	Klinik Özellikler	Görüntüleme Özellikleri
Feokromositoma	Çoğunlukla benign	• Yaklaşık %80'i sendromlarla ilişkili • %20–40'ı bilateral • Katekolamin üretimi ile hipertansiyon, baş ağrısı, aritmi ve terleme • Plazma/idrar metanefrin/normetanefrin artışı tanısal	• BT: Homojen (>3 cm ise heterojen olabilir), yoğun kanlanan ve kontrast tutan • MR: T1 kesitlerde düşük sinyal, T2 kesitlerde yüksek sinyal • MR veya BT'de gösterilemeyen kitleler için 68 Ga-DOTATATE PET/BT
Adrenokortikal tümör	Benign veya malign	• Çocuklarda adenomu karsinomdan ayıracak histolojik veya radyolojik kriter yoktur • Yaklaşık yarısı hormon aktiftir (kortizol veya androjen üretimi) • Başta Li-Fraumeni sendromu olmak üzere çeşitli kalıtsal sendromlarla ilişkili	• Karsinom lehine olan bulgular: Tümörün >8.5 cm, tümör hacminin> 212.5 ml olması, heterojen görünüm, heterojen kontrastlanma, lokal invazyon ve uzak metastaz • Malign potansiyel tayininde FDG-PET/CT iyi bir yöntem olabilir
Miyelolipoma	Benign	• Yağ dokusu ve hematopoietik doku içeren tümör • Çoğu hasta asemptomatik	• USG: Yağ dokusu hiperekoik, miyeloid doku ise hipoekoik görünür

		• > 7 cm kitlelerde komplikasyon oranı arttığı için çıkarılması önerilir	• BT: Psödokapsülü olan iyi sınırlı kitle (tipik olarak 20-100 HU değerlere sahiptir, ayırıcı tanıda teratoma düşünülmelidir)
Ganglionöroma	Benign	• Matür veya benign nöral krest tümörleri içinde en sık görüleni	• Görünüm olarak malign formu olan nöroblastoma'ya benzer, ayırım ancak histolojik inceleme ile mümkündür
Ganglionöroblastoma	Ara form	• Malign davranış potansiyeli taşır	• Nöroblastoma'dan daha küçük ve sınırları daha düzenli olma eğiliminde
Nöroblastoma	Malign	• Çocuklarda en sık görülen ekstrakraniyal solid tümör • %90'ı yaşamın ilk 5 yılında • Semptomlar genellikle lokal etkilere bağlı • Olgular çoğunlukla ileri evrede olduğu için ek klinik bulgular görülür.	• USG: Kalsifikasyon, hemoraji ve nekrotik değişikliklere bağlı heterojen görünüm • BT veya MRG: Orta hattı geçebilen, kan damarlarını iten (nadiren invaze eder) büyük, heterojen kitle • MRG: T1'de düşük heterojen sinyal, T2'de yüksek sinyal, heterojen kontrast tutulumu • MIBG sintigrafisi

Adrenal kitlelerin görüntüleme özellikleri ile benign mi malign mi olduğu konusunda fikir yürütülürken çeşitli kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterler arasında kitlenin boyutu, sınırlarının düzenli olup olmadığı, yoğunluğu, yağ içeriği, kontrasttan temizlenme durumu bazı özel MRG yöntemleri ile sinyal kaybının olup olmaması ve PET-BT'deki SUV oranları sayılabilir. Örneğin erişkinlerde adrenal insidentalomanın en sık nedeni olan adrenal adenomların %60'ı yağdan zengindir, bu nedenle de BT'de düşük Hounsfield Unit'e (HU) sahiptir ve kontrasttan hızlı temizlenme (*washout*) gösterirler (9).

Adrenal insidentalomalı erişkinlerde kitlenin benign olduğunu düşündüren özellikler şunlardır: (a) kitlenin 4 cm'den küçük olması, (b) BT'de ≤10 HU olması, (c) BT'de kontrasttan temizlenmenin> %40-60 olması, (d) kimyasal şift MRG'de sinyal kaybının olması, (e) 18F-FDG PET-BT'de SUVmax <5 olması veya adrenal-dalak ya da adrenal-karaciğer sinyal intensite oranının <1 olması (1). Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin uzlaşı rehberinin önerilerine göre erişkinlerde adrenal kitle tipik adenom görünümünde ise, fonksiyon görmüyor ise, boyutu 4 cm'den küçük ise ve BT'de <10 HU ise benign olarak kabul edilmekte ve kitlenin görüntüleme yöntemleri ile rutin izlemi önerilmemektedir (5). Ancak çocuklarda görülen adrenokortikal adenomlar klinik ve histolojik olarak erişkin dönemdeki adenomlardan farklıdır ve çocuklarda adrenal adenom ile karsinomu ayırabilecek görüntüleme kriterleri yoktur (11, 12). Bu nedenle de erişkinlerde tanımlanan kriterlerin çocuklar için tam anlamı ile uygulanabilmesi mümkün değildir ve çocuklarda adrenokortikal adenom/karsinom yerine adrenokortikal tümör terminolojisi tercih edilmektedir (11). Erişkinlerde görüntüleme tetkikleri ile benign olduğundan emin olunan adrenal hemoraji, basit kistler ve küçük miyelolipomalarda da görüntüleme yöntemleri ile rutin izlem önerilmemektedir (2).

Adrenal insidentalomalı çocuklarda erişkinlerdeki gibi iyi tanımlanmış kriterler bulunmamaktadır. İnsidental olarak saptanmış adrenal kitlelerin değerlendirildiği bir çocukluk çağı çalışmasında benign (n=18) ve malign (n=8) kitlelerin boyutu arasında fark olmadığı bildirilmiştir (ortalama boyut sırası ile 4,8 cm ve 4,3 cm, p=0,57) (6). Ayrıca nöral krestin en sık görülen benign tümörü olan ganglionöroma, malign olan nöroblastoma'ya benzer radyolojik bulgular (BT'de >10 HU, heterojen görünüm, orta hattı geçme, kalsifikasyon vd) gösterebilir (11).

Tüm bu nedenlerle, adrenal insidentalomalara yaklaşımda erişkin uzlaşı rehberlerinin çocuklarda kullanılması uygun değildir ve çocuklarda yaş gruplarına göre özelleştirilmiş yaklaşımı barındıran rehberlere gereksinim vardır.

Adrenal kitlede tedavi yaklaşımı ne olmalıdır ?

Öneri: Çocuklarda adrenal kitle saptanmasi durumunda hizla değerlendirilmesi ve malign olduğu düşünülen olgularda kitlenin cerrahi olarak çikarilmasi önerilmektedir (1⊕⊕oo).

Kanıt: Erişkinlerde adrenal insidentaloma fonksiyonel ise veya kitlenin malign olduğu düşünülüyorsa hasta cerrahiye yönlendirilmekte, benign olduğu düşünülen ve fonksiyon görmeyen kitleler ise izleme alınmaktadır (2). Çocuklarda ise, gerek adrenal kitlelerin malign olma olasılığının daha yüksek olması gerekse de radyolojinin benign ve malign ayrımını kesin olarak yapamaması nedeni ile adrenal kitle saptanması durumunda çocuğun hızlıca değerlendirilmesi ve kitlenin cerrahi olarak çıkarılması önerilmektedir (6). Yaşamın ilk 3 ayında küçük adrenal kitlesi olan bebekler bu duruma istisna oluşturabilir. Spontan iyileşme olasılığına karşı bu bebeklerin görüntüleme yöntemleri ile yakın izlenmesi yeterli olabilir (8, 13). Ülkemizde perinatal veya neonatal dönemde tespit edilen adrenal lezyonlar Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun infant sürrenal kitle izlem protokolüne (TPOG-İSKİP) göre izlenmektedir. Bu yaş grubunda izlem sırasında kitle boyutunda %50'den fazla artış olması veya tümör belirteçlerinde (vanil mandelik asit) artış olması durumunda cerrahi eksizyon önerilmektedir (14).

Laparoskopik adrenalektominin çocuklarda yaygın olarak kullanılması ile -açık cerrahi ile karşılaştırıldığında- çocukların hastaneye yatış süresi kısalmış ve ağrılarında azalma olmuştur (15).

Adrenelektomiye bağlı komplikasyonların da nadir görüldüğü göz önüne alındığında adrenal insidentaloma saptanan çocuklarda cerrahi girişim ile kitlenin çıkarılarak doku tanısının yapılması yeni rehberler oluşturuluncaya kadar en uygun yaklaşım olarak gözükmektedir (5, 6, 15).

Teşekkür: Yazıya olan katkıları nedeni ile Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğretim Üyesi Mediha Akcan'a teşekkür ederim.

Kaynaklar:

1. Kebebew E. Adrenal Incidentaloma. N Engl J Med. 2021;384(16):1542-1551.

2. Bancos I, Prete A. Approach to the Patient With Adrenal Incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(11):3331-3353.

3. Sharma SG, Levine SN, Gu X. Adrenal Ganglioneuroma Presenting as an Incidentaloma in an Adolescent Patient. AACE Clin Case Rep. 2020;7(1):61-64. Published 2020 Dec 28.

4. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(9):4106-4113.

5. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1-G34.

6. Masiakos PT, Gerstle JT, Cheang T, Viero S, Kim PC, Wales P. Is surgery necessary for incidentally discovered adrenal masses in children?. J Pediatr Surg. 2004;39(5):754-758.

7. International Pediatric Endosurgery Group. IPEG guidelines for the surgical treatment of adrenal masses in children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2010;20(2):vii-ix.

8. Balassy C, Navarro OM, Daneman A. Adrenal masses in children. Radiol Clin North Am. 2011;49(4):711-vi.

9. Sargar KM, Khanna G, Hulett Bowling R. Imaging of Nonmalignant Adrenal Lesions in Children. Radiographics. 2017;37(6):1648-1664.

10. Gönç EN, Özön ZA, Cakır MD, Alikaşifoğlu A, Kandemir N. Need for comprehensive hormonal workup in the management of adrenocortical tumors in children. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(2):68-73.

11. Hanafy AK, Mujtaba B, Roman-Colon AM, et al. Imaging features of adrenal gland masses in the pediatric population. Abdom Radiol (NY). 2020;45(4):964-981.

12. Melo-Leite AF, Elias PC, Teixeira SR, et al. Adrenocortical neoplasms in adulthood and childhood: distinct presentation. Review of the clinical, pathological and imaging characteristics. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017;30(3):253-276.

13. Emre Ş, Özcan R, Bakır AC, et al. Adrenal masses in children: Imaging, surgical treatment and outcome. Asian J Surg. 2020;43(1):207-212.

14. Mutafoğlu K, Olgun N. Perinatal sürrenal kitleler için tedavisiz izlem protokolü. TPOG İnfant Sürrenal Kitle İzlem Protokolü (TPOG-İSKİP), 2011.

15. Dokumcu Z, Divarci E, Ertan Y, Celik A. Laparoscopic adrenalectomy in children: A 25-case series and review of the literature. J Pediatr Surg. 2018;53(9):1800-1805.

3B.6. PRİMER HİPERALDOSTERONİZM:

Giriş:

Primer hiperaldosteronizm, renin-anjiotensin sisteminden bağımsız olarak aşırı aldosteron salgılanmasının neden olduğu, hipertansiyon ve hipokalemi ile karakterize bozuklukları kapsamaktadır. Primer aldosteronizm Conn sendromu olarak da bilinir (1).

Aldosteron üreten adenom (AÜA)'lardan somatik mutasyonlar sorumlu olup potasyum kanalı (KCNJ5)'in Kir 3.4 (GIRK4) alt komponenti, sodyum/potasyum ve kalsiyum ATPazları (ATP1A1 ve ATP2B3), voltaja bağlı bir C tipi kalsiyum kanalı (CACNA1D) ve β-katenin aktive edici mutasyonları (CTNNB1) sonucu oluşur. Daha az olan tek taraflı hiperplazi veya primer adrenal hiperplazi (PAH), ağırlıklı olarak bir adrenal bezin zona glomerülozasının mikronodüler veya makronodüler hiperplazisinden kaynaklanır. Ailesel hiperaldosteronizm (AH) de nadirdir ve dört tipi tanımlanmıştır (Tablo1) (1).

Tablo1. PRİMER ALDOSTERONİZM
Aldosteron üreten adenom (AÜA)—vakaların %30'u
Bilateral idiyopatik hiperplazi (BİH)—vakaların %60'ı
Primer (tek taraflı) adrenal hiperplazi (PAH)—vakaların %2'si
Aldosteron üreten adrenokortikal karsinom—vakaların <%1'i
Ailesel hiperaldosteronizm (AH) - AH tip I (CYP11B1/CYP11B2 germ line kimerik geni)—vakaların <%1'i - AH tip II (AÜA veya BİH; germline CLCN2 mutasyonları—vakaların <%6'sı - AH tip III (germline KCNJ5 mutasyonları)—vakaların <%1'i - AH tip IV (germline CACNA1H mutasyonları)—vakaların <%0,1'i

Ektopik aldosteron üreten adenom veya karsinom - <%0,1

Aldosteron salgılayan adenomlar genellikle tek taraflıdır. Çok nadiren malignderler. Bilateral mikronodüler adrenokortikal hiperplazi daha ileri yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir (2).

Çocuklarda nadir olmakla birlikte, yetişkinlerdeki hipertansiyon vakalarının %5-10'undan sorumludur (1,3).

Primer aldosteronizm tanısı nasıl konulur?

Öneri: Çocuk vakalar nadirdir ve genellikle öneriler erişkinlerde kullanılan tanı kriterleri şeklinde verilmiştir (1⊕⊕OO).

Kanıt:

Etkilenen bazı çocuklarda hiçbir semptomu olmayıp, tanı orta derecede hipertansiyonun tesadüfen saptanmasından sonra konulur. Diğer olgular baş ağrısı, baş dönmesi ve görme bozuklukları ile birlikte şiddetli hipertansiyona (240/150 mm Hg'ye kadar) sahiptir. Kronik hipokalemi varsa poliüri, noktüri, enürezis ve polidipsiye yol açabilir. Şiddetli hipokalemisi olan çocuklarda kas zayıflığı, tetani, aralıklı paralizi, yorgunluk ve büyüme geriliği görülebilir (2).

Primer aldosteronizmde klasik olarak hipertansiyon, hipokalemik alkaloz ve aldosteronun otonom üretimi nedeniyle plazma renin aktivitesi (PRA) baskılanması görülür. Plazma renin seviyeleri her zaman düşüktür. Aldosteronun plazma seviyeleri normal veya yüksek olabilir. Yirmidört saatlik idrarda aldosteron konsantrasyonları her zaman yüksektir. İdrar nötr veya alkalidir ve idrar potasyum atılımı yüksektir (2).

Primer aldosteronizmli hastaların sadece %9-37'sinde hipokalemi vardır (4,5). Bu nedenle, normokalemik hipertansiyon, hastalığın en yaygın klinik bulgusunu oluşturur. Hipokalemi muhtemelen yalnızca daha şiddetli vakalarda bulunur. Ozmostat ayar noktasının dünzenlenmesi nedeniyle, serum sodyum konsantrasyonu yüksek-normal veya normalin üst sınırının biraz üzerinde olma eğilimindedir. Bu klinik ipucu, potansiyel primer aldosteronizm için ilk değerlendirmede faydalı olabilir (1).

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar yüksek riskli olup Primer aldosteronizm açısından tetkik edilmesi uygundur:

- Üç geleneksel antihipertansif ilaca dirençli hipertansiyon,
- Dört veya daha fazla antihipertansif ilaçla kontrollü kan basıncı,
- Hipertansiyon ve spontan veya diüretik kaynaklı hipokalemi,
- Hipertansiyon ve adrenal insidentaloma,
- Hipertansiyon ve uyku apnesi,
- Hipertansiyon ve ailede erken başlangıçlı hipertansiyon veya genç yaşta serebrovasküler olay öyküsü (1,3,6,7).

Ayrıca Primer aldosteronizmli hastalarda aynı yaş ve cinsiyetteki esansiyel hipertansiyonlu hastalara göre atrial fibrilasyon, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve inme riski artmıştır. Bu nedenle yapısal kalp defekti veya hipertiroidi gibi diğer durumların saptanmadığı atrial fibrilasyon durumlarında Primer aldosteronizm akılda tutulmalıdır (3,6).

Primeral aldosteronizme tanısal yaklaşım üç aşamada ele alınabilir (1,3,6,7);

1- Tarama testleri
2- Doğrulama testleri
3- Alt tip değerlendirme testleri

1- Tarama Testleri:

Plazma Aldosteron/ plazma renin aktivitesi (PA/PRA) oranı ölçümü günümüzde primer aldosteronizm için en popüler tarama yöntemidir (1,3,6)**.**

Sabah oturur pozisyonda (tercihen sabah 08:00 ile 10:00 arasında) alınan kan örneğinde PA ve PRA'nın ölçümleriyle hesaplanır.

Hipokalemi aldosteron sekresyonunu azaltır ve testler yapılmadan önce serum potasyum seviyesi normale getirilmelidir.Mineralokortikoid reseptör antagonisti spironolakton ve eplerenon aldosteronun reseptörü aktive etmesini önleyerek sırasıyla sodyum kaybına, plazma

hacminde azalmaya ve renin yükselmesine yol açarak yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle spironolakton ve eplerenon değerlendirme tamamlanana ve tedavi ile ilgili nihai kararlar alınana kadar kullanılmamalıdır.

Spironolakton veya eplerenon tedavisine rağmen hasta hipokalemik ise mineralokortikoid reseptörleri tam bloke olmamıştır ve primer aldosteronizmi olan böyle bir hastada PRA veya plazma renin konsantrasyonu (PRK) baskılanmıştır. Bu nedenle, bu ilaçlar kesilmeden primer aldosteronizm değerlendirmesi (tarama, doğrulama testi ve adrenal venöz örnekleme) devam edebilir. Mineralokortikoid antagonisti ile tedavi edilen bir hastada renin baskılanmamışsa, yeniden test yapılmadan önce en az 4 -6 hafta tedavi kesilmelidir (1,3,6).

β-blokerler, klonidin, α-metildopa ve steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar PA/PRA oranında yanlış pozitiflere neden olma eğilimindedir. Östrojen ve hormon tedavisi içeren oral kontraseptifler, PA/PRA hesabında doğrudan renin konsantrasyonu (ancak PRA değil) kullanılıyorsa yanlış pozitifliğe neden olabilir. Diüretikler (potasyum tutucu olanlar dahil), anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ve seçici serotonin reseptör inhibitörleri yanlış negatiflere neden olabilir (6). Amilorid ve triamteren gibi diğer potasyum tutucu diüretikler, yüksek dozda olmadıkça genellikle test sonuçlarını etkilemez (1).

Beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ve diüretikler için 2 - 4 hafta ve spironolakton veya eplerenon için 4-6 hafta önce tedaviler kesilmelidir. Tüm antihipertansif ilaçların tamamen kesilmesi mümkün olmadığında, hasta PA/PRA üzerinde çok az etkisi olan ilaçlarla (dihidropiridin olmayan verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri, hidralazin, α1-antagonistleri ve moksonidin) tedavi edilmelidir (7).

ACE inhibitörleri ve ARB'ler, primer aldosteronizmi olan hastalarda renin seviyesini yükseltme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, bu ilaçlardan birini alan bir hastada saptanabilir renin bulunması, primer aldosteronizm tanısını dışlamaz. Bununla birlikte, ACE inhibitörü veya ARB alan bir hastada PRA seviyesinin saatte 1 ng/ml'den az olması veya PRK'nin referans aralığının altında olması primer aldosteronizmi olası kılar (1).

Hipertansif hipokalemik bir hastada, hem PRA hem de PA yüksek ve PA/PRA oranı 10'dan azsa sekonder hiperaldosteronizm (örn., renovasküler hastalık) olasılığı yüksektir. Hem PRA hem de PA baskılanmışsa alternatif bir mineralokortikoid reseptör agonizmi kaynağı (örn.

hiperkortizolizm) düşünülmelidir. PRA baskılanırsa (örneğin saatte <1.0 ng/mL) ve PA yükselirse (>10 ng/dL) primer aldosteronizmden şüphelenilmelidir (1).

Aldosteron ng/dl cinsinden ve PRA ng/ml/saat cinsinden ölçülür (1,3,7). En yaygın olarak kabul edilen eşik değerleri, konvansiyonel birimlerde PA/PRA için 30'dur (3,7). Plazma aldosteron, uluslararası birimler sistemi (SI) birimlerinde ifade edildiğinde ise 750'dir (3) (Tablo2).

Tablo 2. Ölçüm yöntemlerine göre PA/PRA eşik Değerleri (3)				
	PRA (ng/ml/saat)	PRA, (pmol/L/dk)	(Direkt renin Konsantrasyonu) DRK (mU/l)	DRK, (ng/L)
PA (ng/dl)	20	1.6	2.4	3.8
	30	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
PA (pmol/l)	750	60	91	144
	1000	80	122	192

LC-MS/MS ile ölçülen aldosteron aralığı radyoimmunoassay ile ölçülenden %30 daha düşüktür. Bu nedenle PA LC-MS/MS ile ölçülürse primer aldosteronizm teşhis testi için mevcut eşik değer yeniden düzenlenmelidir (7).

PA/PRA ölçümünü yalnızca bir tarama testi olup, tedaviye başlamadan önce otonom aldosteron üretimini doğrulamak için aldosteron supresyon testi yapılması gereklidir. İstisna olarak hipertansiyonu, hipokalemisi ve belirgin primer aldosteronizmi (PA >20 ng/dL ve PRA <1.0 ng/mL/saat) olan hastalarda aldosteron süpresyon testi yapmaya gerek yoktur (1,3,7).

2- Doğrulama Testleri:

- Oral sodyum klorür verilmesi sonrası üriner aldosteron ölçümü veya intravenöz

sodyum klorür yüklemesi ve PA ölçümü

- Fludrokortizon supresyon testi,

- Kaptorpril challenge testi yoluyla gerçekleştirilebilir (6).

- **Oral Tuz Yükleme Testi**

Hipertansiyon ve hipokalemi kontrol altına alındıktan sonra 3 gün boyunca >200 mmol (6 g)/gün sodyum alımı sağlanır (3,7). Yeterli sodyum replasmanını belgelemek için 24 saatlik idrar sodyum atılımı 200 mEq'yi geçmelidir (1)

Diyet sodyumu arttırılırken şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Yüksek sodyumlu diyet kaliürezi ve hipokalemiyi artırabileceğinden, potasyum klorür replasmanı gerekebilir ve serum potasyum düzeyi günlük olarak izlenmelidir.

Üçüncü günün sabahından 4. günün sabahına kadar 24 saatlik idrar toplanarak aldosteron, sodyum ve kreatinin ölçülür.İdrar Aldosteron düzeyi <10 µg/24 st ise primer aldosteronizm olası değildir. İdrar aldosteron düzeyi >12µg/24st olması otonom aldosteron salınımı ile uyumludur. Oral sodyum yükleme testinin duyarlılığı %96, özgüllüğü %93'tür (8).

- **İntravenöz Salin İnfüzyon Testi**

Sağlıklı bireyler, izotonik salinle hacim genişlemesinden sonra PA'da baskılanma gösterir; primer aldosteronizmde ise bu baskılanma görülmez. Test, gece boyunca aç kaldıktan sonra oturur pozisyonda yapılır. Hastalar sabah 8 – 9.30'dan başlayarak 2 L %0.9 salin iv 4 saat boyunca verilir. İnfüzyon öncesinde en az 1 saat ve infüzyon sırasında uzanmış pozisyonda olmalıdır. Duyarlılığı yüksek diğer yöntemde ise infüzyondan 30 dk önce ve test sırasında oturur pozisyonda olunur (3). İnfüzyon sırasında kan basıncı ve kalp hızı izlenir. Renin, aldosteron, kortizol ve serum potasyumu için kan örnekleri sıfır ve 4. saatte alınır.

Yatar pozisyonda infüzyon sonrası plazma aldosteron seviyeleri <5 ng/dL (140 pmol/L) ise primer aldosteronizm tanısını olası değildir. Düzey >10 ng/dL (280 nmol/L)ise yüksek olasılıkla primer aldosteronizm düşündürür. Ara değerler (5-10 arası)bilateral idyopatik hipeplazili hastalarda saptanabilir(3).

Oturur pozisyonda infüzyon sonrası alınan aldosteron değerleri için >6 ng/dl (3,7) ve >16ng/dl (7) gibi farklı değerler primer hiperaldosteronizm tanısını için verilmiştir.

- **Fludrokortizon Supresyon Testi**

Fludrokortizon asetat 4 gün süreyle (6 saatte bir 0.1 mg), sodyum klorür tabletleri (günde üç kez 2 g) ile birlikte verilir. Kan basıncı ve serum potasyum seviyeleri günlük olarak izlenmelidir. Dördüncü günde PA ve PRA düzeyleri sabah 10:00'da dik oturur pozisyonda ölçülür. Düşük PRA (PRA <1 ng/ml/st), PA düzeyinin 6 ng/dL'nin altına baskılanmaması primer aldosteronizm için tanısaldır (3,7). Fludrokortizon supresyon testleri sırasında QT aralığı uzaması ve sol ventrikül fonksiyonunda bozulma bildirilmiştir (9). Çoğu merkez artık bu testi kullanmamaktadır (1).

- **Kaptopril challenge test**

En az 1 saat oturduktan sonra ağızdan 25-50 mg kaptopril verilir, 2 saat sonra PA konsantrasyonu ve PRA ölçülür. PA > 11 ng/dl ve PRA baskılanmış veya PA/PRA> 20 ng/dL/ng/ml/st durumunda primer aldosteronizm tanısı doğrulanır (7).

3- Alt Tiplerin Belirlenmesi

Tarama ve doğrulama testlerinden sonra, Aldosteron üreten adenom ve Primer Adrenal Hiperplaziyi'yi Bilateral hiperplazi ve glukokortikoid ile düzeltilebilir aldosteronizmden (GDA) ayırt etmek gereklidir. Aldosteron üreten adenom veya Primer hiperplazi hastalarında tek taraflı adrenalektomi tüm vakalarda hipokaleminin normalleşmesiyle sonuçlanır; hipertansiyon tüm vakalarda düzelip, %30 ila %60 oranında tamamen iyileşir. Bilateral idiopatik hiperplazi'de tek taraflı veya çift taraflı adrenalektomi nadiren hipertansiyonu düzeltir. Bilateral idiopatik hiperplazi'de ve GDA medikal olarak tedavi edilmelidir. Aldosteron üreten adenom olguların yaklaşık %35'ini ve BİH yaklaşık %60'ını oluşturur. Aldosteron üreten adenomlar bilgisayarlı tomografi (BT)'de genellikle küçük hipodens adrenal nodüllerdir (çapı <2 cm) ve çıkarıldığında altın sarısı renktedir. Bilateral idiopatik hiperplazide adrenal bezler BT'de normal olabilir veya nodüler değişiklikler gösterebilir. Aldosteron üreten adrenal karsinomların neredeyse her zaman çapı 4 cm'den büyüktür ve BT'de homojen olmayan bir görünüme sahiptir (1).

Adrenal BT, AÜA ve BİH'yi ayırt etmede yeterli değildir. Yalnızca BT/manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tedavi kararı vermek primer aldosteronizmi olan hastaların uygunsuz tedavisine yol açabilir. PA'nın alt tip değerlendirmesinde MRG'nin BT'ye göre bir avantajı yoktur (3).

Dokuzyüz elli hasta ve 38 çalışmayı içeren meta analizde hastaların %37,8' inde (950'den 359'u), BT/MRG sonuçları adrenal venöz örnekleme (AVÖ) sonuçlarıyla uyuşmamıştır. Adrenal patolojinin lateralizasyonunu belirlemek için yalnızca BT/MRG sonuçları kullanılmış olsaydı, AVÖ'nin bilateral bir sorun gösterdiği hastaların %14,6'sında uygunsuz adrenalektomi yapılabileceği, AVÖ'nün unilateral sekresyon gösterdiği olguların %19,1'inde ise () adrenalektomi yapılmayacağı belirtilmiştir. Ayrıca hastaların %3.9'unda AVÖ'de karşı tarafta aldosteron sekresyonu saptanmasına rağmen, yanlış tarafta adrenalektomi uygulanabileceği vurgulanmıştır (10).

Aldosteron üreten adenom olasılığı yüksek olan ve potansiyel küratif bir cerrahi düşünülebilecek primeral aldosteronizmli hastalarda uygun tedaviyi kararı için AVÖ çok önemlidir (1).

Tek taraflı aldosteron yüksekliğini tespit etmede AVÖ'nin duyarlılığı ve özgüllüğü (sırasıyla %95 ve %100), adrenal BT' ye göre (sırasıyla %78 ve %75) daha fazladır (11-13). Daha da önemlisi, BT bilateral hastalığı olan olgularda tek taraflı adrenal nodülleri göstererek yanıltıcı olma ve böylece uygunsuz cerrahiye yol açma potansiyeline sahiptir (3).

Bununla birlikte, belirgin primer aldosteronizm ve BT taramasında soliter tek taraflı belirgin adenomu olan 35 yaşından genç hastalarda, AVÖ olmadan doğrudan tek taraflı adrenalektomi yapılabilir (1, 3).

Adrenal venöz örnekleme uyarı verilmeden veya bolus/sürekli kositropin verilerek yapılabilir. Sıklıkla AVÖ sırasında sürekli kosintropin infüzyonu (örneklemeden 30 dakika önce başlayıp, işlem boyunca devam eden 50 µg/saat) verilerek adrenal venlerden örnekleme yapılması tercih edilmektedir. Kositropin verimesinin amacı hemeş zamanlı olmayan AVÖ sırasında aldosteron sekresyonunda stresin neden olduğu dalgalanmaları en aza indirmek, hem adrenal venden vena kava inferior (İVK)'e olan kortizoldeki farkını arttırmak ve böylece adrenal venlerden başarılı örneklemeyi doğrulamak, ayrıcabir Aldosteron üreten adenomdan aldosteronun salgılanmasını maksimize etmektir (1,3).

Adrenal venlerden ve İVK'dan gelen kortizol konsantrasyonları, başarılı kateterizasyonu doğrulamak için kullanılır. Adrenal venden/İVK'ye minimum kortizol oranı 5:1 veya daha fazla ise kateterizasyon başarılıdır (14).

Sağ ve sol adrenal ven PA değerlerinin kendi kortizol konsantrasyonlarına bölünmesi, inferior frenik ven akışının sol adrenal vene seyreltme etkisini düzeltir. Bu ‘’kortizole göre düzeltilmiş aldosteron oranı’’olarak adlandırılır. Tek taraflı aldosteron fazlalığı için bu oran (yani, AÜA tarafındaki PA/kortizolün normal taraftakine oranı) eşik değeri 4:1’dir. Bu nedenle, tek taraflı bir aldosteron kaynağı olan hastaların çoğunda kortizole göre düzeltilmiş aldosteron lateralizasyon oranları 4'ten yüksektir. Üç-4 arasındaki oranlar bir overlap bölgesidir. Oran 3'ten küçük ise bilateral aldosteron hipersekresyonu ile uyumludur. Bu eşik değerlerle, tek taraflı aldosteron aşırı üretimini (adenom veya unilateral hiperplazi) saptamak için AVÖ'nün duyarlılığı %95.2 ve özgüllüğü %100'dür (14).

Aldosteron sekresyonunun karşı tarafta baskılanması, unilateral primer aldosteronizm tanısında yardımcı olabilir. Baskın olmayan adrenal venden aldosteron/kortizol oranı, İVK'deki aldosteron/kortizol oranına bölünmesiyle bir kontralateral baskılanma indeksi hesaplanabilir: Kontralateral baskılanma indeksinin < 1.0 olması aldosteron üreten adenomu öngörmede duyarlılığı %93.4 ve tek taraflı adrenal hiperplaziyi öngörmede %100’dür (14).

$^{(11)}$C-Metomidat pozitron emisyonu tomografi: Metomidat, adrenal steroidojenik enzimlerin güçlü bir inhibitörüdür. $^{(11)}$C-metomidat (bir pozitron emisyon tomografi radyo izleyicisi) kullanan PA'lı 25 hasta üzerinde yapılan bir çalışma, ailesel primer aldosteronizm (APA) için %87'lik bir özgüllük ve %76'lık bir duyarlılık bildirmiştir (15).

AİLESEL HİPERALDOSTERONİZM:

Öneri: Yirmi yaşindan önce primer aldosteronizm başlangici doğrulanmış olan hastalarda ve aile öyküsünde genç yaşta (<40 yaşında) primer aldosteronizm veya inme öyküsü olan hastalarda AH tip I (GDA) için genetik test yapılması, primer aldosteronizmli çok genç hastalarda, AH tip III’e neden olan KCNJ5’te germ line mutasyonlarin araştırılmasi önerilmektedir (⊕⊕OO).

Kanıt: Aldosteron, hipovolemiye (renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu) ve hiperkalemiye (serum potasyum K+ konsantrasyonunda artış) yanıt olarak adrenal bezlerin zona glomerüloza tabakasında sentezlenir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) akut ve geçici olarak Aldosteron salgılanmasını uyarır. Anjiyotensin II, zona glomerüloza hücreleri üzerindeki reseptörüne bağlanır, potasyum akışını azaltır, hücre depolarizasyonu oluşur, voltaj kapılı kalsiyum

kanallarını aktive eder ve kalsiyum girişine izin verir. Yükselen kalsiyum konsantrasyonları, kalmodulin bağımlı protein kinazı (CAMK) ve NURR1/NGFIB, CREB ve ATF-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu uyarır. Bu faktörlerin aktivasyonu, hücre çoğalmasının yanı sıra aldosteron sentezini ve salgılanmasını uyaran CYP11B2'nin ekspresyon seviyesini yükseltir.

Zona glomerulozadaki izoenzim (CYP11B2, aldosteron sentaz, P450as), deoksikortikosteronun kortikosterona ve 18 hidroksikortikosteronun aldosterona dönüşümünü katalize eder. Zona fasciculata'daki izoenzim (CYP11B1, P450c11), 11-deoksikortizolün kortizole dönüşümünü katalize eder. Sağlıklı bireylerde zona glomerulosa'da aldosteron sentezlenir, ancak ACTH'ye duyarlı zona fasciculata'da sentezlemez (17).

Bugüne kadar, hepsi otozomal dominant kalıtımla dört tip AH rapor edilmiştir (1,3, 17)

Glukokortikoide cevaplı aldosteronizm; Ailesel Hiperaldosteronizm Tip I—CYP11B1/CYP11B2 Germline Kimerik Gen

Aldosteronun aşırı salgılanmasının fizyolojik dozlarda glukokortikoid ile tedavi edilebildiği bir hiperaldosteronizm şeklidir GDA'lı hastalardaki mutasyon, CYP11B1 geninin düzenleyici bölgesinin ve CYP11B2'nin kodlama dizilerinin(aldosteron aktivitesine sahip) füzyonu sonucu kimerik bir enzim ortaya çıkar. Kimerik gen, ACTH'nin kontrolü altında zona fasikülatada aldosteron üretebilir(1,17). Genellikle şiddetli ve geleneksel antihipertansif tedavilere dirençli, erken başlangıçlı hipertansiyon, aldosteron fazlalığı, PRA'nın baskılı olması ve aşırı 18-hidroksikortizol ve 18-oksokortizol üretimi ile karakterizedir. Mineralokortikoid üretimi, normal salgılatıcı anjiyotensin II yerine ACTH tarafından düzenlenir. Bu nedenle aldosteron sekresyonu glukokortikoid tedavisi ile baskılanabilir. Glukokortikoid tedavisinin yokluğunda, bu mutasyon aldosteronun ve hibrid steroidler 18-hidroksikortizol ve 18-oksokortizolün aşırı üretimine neden olur. Bunlar tanı için idrarda veya plazmada ölçülebilir (1,17).

Klinik olarak, pozitif aile öyküsü, 20 yaşından önce hipertansiyon başlangıcı ve tiyazid diüretik uygulamasından sonra belirgin hipokalemi gelişen olgularda şüphelenilmelidir. Plazma K+ vakaların yarısında normaldir. Teşhis için, plazma aldosteron konsantrasyonu yükselir ve plazma renin aktivitesi baskılanır, ancak aldosteron-renin oranı tipik olarak Aldosteron üreten adenomdaki kadar yüksek değildir (17)

Tanıda 18-oksokortizol ve 18-hidroksikortizolün idrar seviyeleri veya deksametazon supresyon testi yanıltıcı olabilir. Altta yatan hibrit CYP11B1/CYP11B2 mutasyonu için Southern blot veya uzun PCR teknikleriyle yapılan genetik test GDA için daha duyarlı ve spesifiktir (3,18) Primer aldosteronizmli 117 hastanın hiçbiri kimerik gene sahip olmamasına rağmen 6'sında (1 adenomlu ve 5idiyopatik hiperaldosteronizmli) deksametazon supresyon testi yanlış pozitif olarak saptanmıştır (18).

GDA, erken başlangıçlı hemorajik inme ve kafa içi anevrizmalarının rüptüründen kaynaklanan yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Genetik olarak kanıtlanmış GDA'lı tüm hastaların pubertede ve sonrasında beş yılda bir MR anjiyografisi ile taranması önerilmektedir (19).

Ailesel Hiperaldosteronizm Tip II—CLCN2 Klorür Kanal Germline Mutasyonları

Ailesel hiperaldosteronizm tip II otozomal dominant kalıtılır ve hiperaldosteronizm deksametazon ile baskılanmaz. AH tip II, AH tip I'den daha yaygındır, ancak yine de primer aldosteronizmi olan tüm hastaların % 6'sından daha azını oluşturur. Klorür voltaj kapılı kanal-2 (*CLCN2*) geni, adrenal glomerüloza hücrelerinde eksprese edilen voltaj bağlı bir klorür kanalını kodlar (1). AH tip II'de, ailesel aldosteron üreten adenom, bilateral idiyopatik hiperplazi veya her ikisi aynı ailede olabilir. Biyokimyasal , FH tip II, görünüşte ailesel olmayan primer hiperaldosteronizmden ayırt edilemez (3,17).

Ailesel Hiperaldosteronizm Tip III—Germline KCNJ5 Mutasyonlar

Adrenal bezler masif hiperplazi gösterir. KCNJ5 mutasyonu sodyum girişine ve hücre depolarizasyonuna neden olur, glomeruloza hücrelerin kalsiyum girişi tetiklenerek aldosteron üretimi ve hücre proliferasyonu ortaya çıkar. Bu güne kadar 12 ailede 6 farklı KCNJ5 mutasyonu (p.Thr158Ala, p.Gly151Glu, p.Gly151Arg, p. Ile157Ser, p.Tyr152Cys, and p.Glu145Gln) saptanmıştır (1,17).

KCNJ5 mutasyonlarının tahmini prevalansı, primer aldosteronizmi olan hastalarda %0.3 ve ailesel primer aldosteronizmi olan hastalarda % 8'dir. Germline KCNJ5 mutasyonları olan çoğu hasta, çocukluk çağında poliüri, polidipsi ve refrakter hipertansiyon ile başvurur. Olgularda belirgin hipokalemi ve belirgin primer aldosteronizm tespit edilir(1). Adrenal BT masif veya daha hafif bilateral hiperplazi gösterebilir. Adrenal venöz örnekleme yapılırsa bilateral aldosteron hipersekresyonu gösterir (17). Çoğu vakada aldosteron hipersekresyonunun derecesi bilateral adrenalektomi gerektirecek kadar belirgindir. Bununla birlikte, başvuru yaşında

heterojenite gözlenebilir..Bazı hastalarda hipertansiyon ve hipokalemi minerolokortikoid reseptör antagonistleri ile kontrol edilebilir (1).

Ailesel Hiperaldosteronizm Tip IV—Germline CACNA1H Gen Mutasyonları

L tipi voltaj bağlı bir kalsiyum kanalının (Cav3.2) Alfa-alt birimini kodlayan CACNA1H genindeki mutasyonlar otozomal dominant kalıtılır (1). CACNA1H'deki mutasyonlar (daha sık p.Met1549Val), aldosteron üretimi için sinyal olan hücre içi Ca2+ artışına neden olur. Klinik olarak <10 yaşındaki çocuklarda sporadik Primer Aldosteronizme benzer.Adrenal bilgisayarlı tomografide belirgin bir adenom, bilateral hiperplazi veya normal görünüm olabilir. Adrenal venöz örnekleme bilateral aldosteron hipersekresyonu gösterir. Tedavi sporadik Primer Hiperaldosteronizme ile aynı olmalı, ancak masif bilateral hiperplaziye bağlı refrakter hastalık varsa bilateral laparoskopik adrenalektomi düşünülebilir(17)

Nöbetler ve Nörolojik Anormalliklerle Birlikte Primer Aldosteronizm (PASNA)—Germline CACNA1D Mutasyonu

PASNA, CACNA1D'deki de- novo germline mutasyonlarından kaynaklanır. CACNA1D, L tipi voltaj bağlı bir kalsiyum kanalının α1D alt birimini kodlar. Ek olarak, otizm ve epilepsili bir hastada missens bir *CACNA1D* germline mutasyonu rapor edilmiştir (1,3,17).

Primer Aldosteronizm ve *ARMC5* Mutasyonları

Armadillo tekrar içeren 5 (ARMC5) heterozigot germline mutasyonları, en yaygın olarak subklinik glukokortikoid salgı otonomisi veya bilateral makronodüler adrenal hiperplazisi (BMAH) olan Cushing sendromu ile bağlantılıdır. Bununla birlikte, hem primer aldosteronizm hem de BMAH'a bağlı Cushing sendromu olan hastalarda ARMC5 mutasyonları bildirilmiştir. Bu, Afrika kökenli Amerikalı hastalarda daha sık görülen bir birlikteliktir (1).

Multiple Endokrin Neoplazi Tip1

Aldosteron üreten adenomlar çok nadiren MEN-1'li hastalarında da görülebilir (3).

EŞ ZAMANLI KORTİZOL SEKRESYONU:

Primer aldosteronizmi olan hastaların insülin direnci ve metabolik sendrom, depresyon ve osteoporotik kırıklar açısından yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir. Bu birliktelikler daha çok otonom glukokortikoid salgısı veya hipersekresyonu ile ilişkilidir (1).

Primer aldosteronizm (AÜA ve BİH) hastalarında, kontrollere ve subklinik Cushing sendromlu hastalara kıyasla kortizol ve toplam glukokortikoid metabolit atılımı önemli ölçüde artmıştır. Tek taraflı adenomu olan hastalarda adenomun çıkarılması sonrası minerolokortikoid ve glukokortikoid fazlalığı düzelmiştir. Cerrahi sonrası bu hastalarda hipotalamik-hipofiz-adrenal aks baskılanmamıştır. Cerrahi olarak tedavi edilen AÜA'larda adrenal kriz veya steroid yoksunluk belirtisi ortaya çıkmamıştır(16).

Ayrı ve daha az yaygın bir sorun, perioperatif yönetim için klinik olarak önemli olabilecek kortizol salgılayan AÜA'lardır. Genel olarak, bir adrenal adenomdan klinik olarak önemli kortizol salgılanması, tümör boyutu ile ilişkilidir. Bir adenomdan aldosteron salgılanmasının aksine, klinik olarak önemli kortizol salgılanması, tipik olarak 2 cm'den büyük çapı olan bir kortikal adenom gerektirir. Bu nedenle, adrenal adenomun çapı 1.5 cm'den büyük olduğunda, primer aldosteronizmli hastalarda kortizol birlikte salgılanması için test etmek mantıklıdır.Test, temel dehidroepiandrosteron-sülfat ve gecelik 1 mg deksametazon supresyon testini içermelidir (1).

TEDAVİ:

Öneri: Primer hiperaldosteronizmde tedavi cerrahi ve farmakolojik tedaviyi içermelidir (1 ⊕⊕⊕O)

Kanıt:

Tek taraflı laparoskopik adrenalektomi, AÜA veya tek taraflı hiperplazili hastalar için en iyi tedavi seçeneği cerrahidir (1,3).Uzman bir adrenal cerrah ile laparoskopik adrenalektomi tercih edilen cerrahi yaklaşımdır. AÜA'lar küçük olduğundan ve çok sayıda olabileceğinden, adrenal bezin tamamı çıkarılmalıdır. Cerrahi riski azaltmak için, hipokalemi ameliyattan önce potasyum takviyeleri ile veya bir mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanarak veya her ikisi ile düzeltilmeli ve ameliyattan hemen sonra da kesilmelidir. Plazma aldosteron konsantrasyonu, biyokimyasal iyileşmeyi doğrulamak için ameliyattan 1 ila 2 gün sonra yapılmalıdır. Genel olarak, antihipertansif ilaçların sayısı ve dozları, postoperatif dönemde %50 oranında azaltılabilir. Ameliyatın hipertansiyon üzerindeki tam etkisi 3 aya kadar uzayabilir. Renin anjiotensin ekseninin kronik baskılanması nedeniyle geçici hipoaldosteronizm riski nedeniyle, ameliyattan sonra 4 hafta boyunca haftalık olarak serum potasyum seviyeleri izlenmeli ve bol sodyumlu bir diyet verilmesi uygundur (1,3).

Ameliyat sonrası hastaların neredeyse %100'ünde kan basıncı kontrolü iyileşmesine rağmen, AÜA için tek taraflı adrenalektomi sonrası hipertansiyonun ortalama uzun vadeli tamamen iyileşme oranları %30 ila %60 arasında değişmektedir (1).

Farmakolojik Tedavi:

Bilateral idiopatik ve GDA medikal olarak tedavi edilmelidir. Sodyumdan kısıtlı bir diyet (günde <100 mEq sodyum), ideal vücut ağırlığının korunması, tütünden kaçınma ve düzenli egzersiz, farmakolojik tedavinin başarısına önemli ölçüde katkıda bulunur.

Primer aldosteronizmi olan bazı hastalarda eşlik eden düşük reninli esansiyel hipertansiyon nedeniyle, PRA ölçümü için uygun değildir. Bunun yerine, pratik bir tedavi hedefi, etkili mineralokortikoid blokajını belgelemek için, oral potasyum takviyelerinin yardımı olmaksızın yüksek normal serum potasyumudur.

Spironolakton, primer aldosteronizmi tedavi etmek için tercih edilen ilaçtır. Hipokalemi hemen yanıt verir, ancak hipertansiyonun düzeltilmesi 4 ila 8 hafta kadar sürebilir. Doz ayarlaması, yüksek-normal aralıktaki bir hedef serum potasyum düzeyine dayalıdır. Tedavinin ilk 4 ila 6 haftasında serum potasyum ve kreatinin sık izlenmelidir. Bununla birlikte, spironolakton mineralokortikoid için selektif değildir.

Örneğin, androjen reseptöründeki antagonizm ve progesteron reseptöründe agonist aktiviteye bağlı yan etkiler çıkabilir.

Eplerenon, kompetetif ve seçici bir mineralokortikoid reseptör antagonisti olarak işlev gören steroid bazlı bir anti mineralokortikoid'dir. Spironolakton ile karşılaştırılınca Eplerenon, androjen reseptörlerine bağlanma afinitesinin % 0.1'ine ve progesteron reseptörlerine bağlanma afinitesinin % 1'inden daha azına sahiptir.

GDA tedavisine başlanmadan önce tanı genetik testler ile doğrulanmalıdır. GDA'da, glukokortikoidin fizyolojik dozlarıyla kan basıncını normalleşir ve hipokalemi düzelir.Hidrokortizon, vücut yüzey alanına göre en düşük etkili doz kullanılarak verilmelidir. (örn. hidrokortizon,10–12 mg/m2/gün) (1,17).

Kaynaklar:

1. William F. Young, JR Primary Aldosteronism Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Philadelphia, PA: Elsevier.(2020).
2. Perrin C. White Primary aldosteronism in Nelsons Text Book of st Pediatrics 21 edition ed. Kliegman et al. Saunders Elsevier, 2020, 1784. Chapter 598
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1889-916.
4. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2006;48:2293–23
5. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89: 1045–1050
6. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:876-892.
7. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, Beuschlein F, Rossi GP, Nishikawa T, Morganti A, Seccia TM, Lin YH, Fallo F, Widimsky J. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. J Hypertens. 2020;38:1919-1928
8. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, et al. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. Am J Med. 1983;74:641–651
9. Lim PO, Farquharson CA, Shiels P, Jung RT, Struthers AD, MacDonald TM. Adverse cardiac effects of salt with fludrocortisone in hypertension. Hypertension. 2001;37:856–861.
10. Kempers MJ, Lenders JW, vanOutheusden L, van der Wilt GJ, SchultzeKool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematicreview: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. AnnInternMed. 2009;151:329-37.
11. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery. 2004;136:1227–1235.

12. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, et al. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. Arch Surg. 2006;141:497–502; discussion 502–503.
13. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. Radiographics. 2005;25(suppl 1):S143–S158
14. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, vanHeerden JA. Role for adrenal venoussampling in primaryaldosteronism. Surgery. 2004;136:1227-35.
15. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of thesensitivityandspecificity of $^{(11)}$C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn'sadenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:100–109
16. Arlt W, Lang K, Sitch AJ, et al. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. JCI Insight. 2017;2(817.
17. Pons Fernández N, Moreno F, Morata J, Moriano A, León S, De Mingo C, Zuñiga Á, Calvo F. Familial hyperaldosteronism type III a novel case and review of literature. Rev Endocr Metab Disord. 2019 ;20:27-36.
18. Mulatero P, Veglio F, Pilon C, Rabbia F, Zocchi C, Limone P, Boscaro M, Sonino N, Fallo F. Diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism in primary aldosteronism: aldosterone response to dexamethasone and long polymerase chain reaction for chimeric gene. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jul;83(7):2573-5
19. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. Hypertension. 1998 Jan;31(1 Pt 2):445-50.

3B.7. BELİRGİN MİNERALOKORTİKOİD FAZLALIĞI SENDROMU

Giriş:

Belirgin mineralokortikoid fazlalığı sendromu (Apparent Mineralocorticoid Excess) (AME), monogenik hipertansiyonun nadir nedenlerinden biridir. *11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2* (*11β-HSD2)* genindeki (*kromozom 16q22.1*) patojenik varyantların neden olduğu, kortizolün inaktif metaboliti olan kortizona dönüşümünü katalize eden 11β-HSD2 enziminin eksikliğine bağlı gelişir. Genellikle otozomal resesif kalıtılan AME, erken çocukluk döneminde tanı alır. İlk olarak 1977'de New ve ark. tarafından 3 yaşında bir olguda tanımlanmış olup, genetik mutasyonu 1995 yılında Wilson ve ark. tarafından tespit edilmiştir (1, 2). Düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliği, şiddetli hipertansiyon, hiperkalsiüri-nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Primer hiperaldosteronizmin tüm bulguları (hipertansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz ve düşük plazma renin aktivitesi) görülmesine rağmen, plazma aldosteron düzeyi düşüktür (3,4). Nadir görülmesine karşılık erken teşhisi çok önemlidir. Erken başlangıçlı şiddetli hipertansiyonun tedavisi ve uç organ hasarların önlenmesi hayati önem taşımaktadır.

Epidemiyoloji

Çocuklarda sekonder hipertansiyon nedenleri arasında endokrinolojik nedenler oldukça nadirdir (~%0,05-%6) (5). Belirgin mineralokortikoid fazlalığı sendromunun gerçek prevalansını tahmin etmek zordur (milyonda birden az) ve akraba evliliği sıklığına bağlı olarak popülasyonlar arasında değişir. Şimdiye kadar literatürde ~100 vaka bildirilmiştir (6).

Patofizyoloji ve Genetik

Adrenal korteksde üretilen 11β-HSD2 enzimi, beyin, plasenta, böbrek ve kolon gibi çeşitli dokularda yaygın olarak bulunur ve aktif kortizolün inaktif metaboliti olan kortizona dönüşümünü sağlar. Özellikle böbrekte distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda mineralokortikoid reseptörleri (MR) ile ko-lokalizedir. Hem kortizol hem de aldosteron tarafından uyarılabilen MR'ne, kortizon çok zayıf bağlanır. Böylece 11β-HSD2 enzimi, MR'nin kortizol tarafından aktivasyonunu önler, öyle ki distal nefrondaki MR neredeyse sadece aldosterona yanıt verir (7). Normalde dolaşımdaki kortizol seviyeleri, özellikle sabahları aldosteronunkinden 100-1000 kat daha yüksektir. 11β-HSD2'de tam veya kısmi bir

aktivite kaybı sürekli kortizol birikimine ve MR'nin kortizol tarafından aşırı uyarılmasına yol açar. Böbrekte Epitelyal Sodyum Kanalı ve Renal Dış Medüller K Kanalı yoluyla, Na geri emilimi ve K ekspresyonu artar. İntratübüler elektrik potansiyelinde ortaya çıkan değişiklik sonucunda, komşu α-interkaler hücreler tarafından H^+ sekresyonu ve bikarbonat geri emilimi artar. Sonuç olarak renin ve aldosteron seviyeleri baskılanan bu olgularda, hiperaldosteronizmin klinik bulguları olan volüm artışına bağlı hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz gelişir (8). Ayrıca kortizol ve metabolitleri olan tetrahidrokortizol ve allo-tetrahidrokortizolün idrarla atılımı artarken, kortizon ve metaboliti olan tetrahidrokortizonun idrarla atılımı azalır (9).

AME sendromuna, *16q22* kromozomunda bulunan ve 5 ekzondan oluşan *11β-HSD2* genindeki inaktive edici patojenik varyantlar neden olur. Çoğunlukla otozomal resesif kalıtılır. İlk *11β-HSD2* mutasyonu (*p.Arg337Cys*) tanımlanmasından itibaren, toplam 51 patojenik varyant bildirilmiştir. Bunların çoğu, 3 ve 5. ekzonda meydana gelen homozigot veya bileşik heterozigot fonksiyon kaybı (en sık yanlış anlamlı) mutasyonlardan oluşur (10). Ayrıca polimorfizmler, mikrosatellit bölgelerindeki varyasyonlar ve epigenetik modifikasyonlar ile genin ekspresyonunun etkilendiği bilinmektedir. Bu patojenik varyantların neden olduğu enzimatik defektin şiddetine bağlı olarak klinik oldukça heterojen olabilmektedir (11).

Genetik nedenlere bağlı AME, fenotipik şiddetine göre iki gruba ayrılmaktadır. Daha ağır klinik bulgulara ve enzimatik etkilenmeye sahip olan Tip1 (klasik) AME ve daha hafif klinik bulguları ve enzimatik etkilenmesi olan Tip 2 (klasik olmayan) AME.

Edinilmiş AME ise, 11β-HSD2 enzimini inhibe eden glisiretinik asit içeren meyan kökü aşırı tüketiminden; sistemik azol grubu antifungal (posakonazol ve itrakonazolden) kullanımından; gossypol, fitalat, organofosfat, alkilfenol, perflorlu madde, karbenoksolon, ditiyokarbamat, bütillenmiş hidroksianisol (BHA), perfloroalkil madde, bisfenol A (BPA), zearalenon, 2-bis(p-hidroksifenil)-1,1,1-trikloroetan, bortezomib, glisirizin, fluoksimesteron ve ağır metal (kurşun vb.) maruziyetinden kaynaklanmaktadır (4,12).

Belirgin mineralokortikoid fazlalığı sendromunun klinik bulguları nelerdir?

Öneri: Enzim defektininin şiddetine bağli olarak klinik bulgular geniş heterojenite gösterir (⊕⊕oo).

Kanıt:

Klinik Bulgular: Klasik AME, genellikle infantil dönem veya erken çocukluk döneminde bulgu verir ve tipik olarak düşük doğum ağırlığı, dirençli hipertansiyon, büyüme-gelişme geriliği, hipotoni, poliüri ve polidipsi şeklinde kendini gösterir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, muhtemelen kronik hipokalemiye bağlı geliştiği düşünülen nefrokalsinoz, renal kistler ve böbrek yetmezliği görülür. Hipertansiyon, erken dönemde yaygın hedef organ hasarı ile sonuçlanabilir. Biyokimyasal olarak belirgin hipokalemi, metabolik alkaloz, baskılanmış plazma renin aktivitesi, düşük aldosteron seviyeleri, artmış idrar veya serum kortizol/kortizon ve artmış idrar [(tetrahidrokortizol +allo-tetrahidrokortizol) / tetrahidrokortizon] oranları ile karakterizedir (13,14). Kortizol metabolizması bozulmasına rağmen, serum kortizol konsantrasyonları normaldir ve Cushing sendromu veya Addison hastalığının klinik özellikleri görülmez. Uzayan kortizol yarılanma ömrüne rağmen, hipotalamik-hipofiz-adrenal aks normal çalışmaktadır (4,15). *11β-HSD2* genindeki homozigot veya bileşik heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonlar sonucu enzimde tam veya şiddetli fonksiyon kaybı gelişir. Bu olgularda enzim aktivitesi yaklaşık %1-6 kadardır (4).

Klasik olmayan AME, Ulick ve arkadaşları tarafından kortizol klirens oranındaki azalmanın neden olduğu, daha hafif hipertansiyon ve biyokimyasal bozuklukların görüldüğü tip olarak tanımlanmıştır (16). Literatürde bildirilen olgular daha çok geç adolesan veya yetişkin dönemdedir. Bu hastalar genellikle fark edilmez veya geç tanı alırlar. Tip 2 AME klasik olmayan bulgular ile başvurur. Kan basıncı seviyesi normaldir veya hafif yüksektir. Elektrolit anormallikleri, nefrokalsinozis, renal kistler gibi renal bulgular yoktur veya oldukça nadirdir. Tipik olarak idrarda kortizon seviyesi düşüktür ve kortizol/kortizon, [(tetrahidrokortizol +allo-tetrahidrokortizol) / tetrahidrokortizon] oranı artmıştır. Zamanla daha heterojen klinik bulgulara sahip (orta-ağır) olgular olduğu fark edilmiş ve *11β-HSD2* geninin değişen ekspresyon oranı ile ilişkilendirilmiştir (3, 10, 17). Bu olgularda enzim aktivitesi yaklaşık %40-60 kadardır (4).

Son yıllarda Tapia-Castillo ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, Tip 2 AME‘de inflamatuar belirteçlerin (C-reaktif protein, plazminojen aktivatör inhibitörü-1) yükseldiğini ve mikroalbüminüri görüldüğünü tespit etmişler. Ayrıca hastalık için gamma-L-glutamil-L-

metiyonin sülfoksit ve 5-sülfoksimetil furfural'ın duyarlı biyobelirteçler olabileceğini bildirmişlerdir (18, 19).

Tip 2 AME'nin polimorfizmlere, mikrosatellit bölgelerindeki varyasyonlara, epigenetik modifikasyonlara (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikro RNA'lar) ve eksojen/endojen kimyasal inhibitörlere (yani meyan kökü, greyfurt veya glisiretinik asit) bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. Ancak küçük bir yüzdesinde genetik varyasyonlar saptanan hastalığın, kesin etiyolojisi hala belirsizdir (4). Her iki tipin klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Mineralokortikoid fazlalığı sendromu düşünülen olgularda tanı kriterleri nelerdir?

Öneri: Şüphelenilen olgularda laboratuar değerlendirme ile tanı desteklenir ancak kesin tanı genetik testler ile konulur (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt:

AME'nin tanısı, erken dönemde gelişen hipertansif retinopati, hipertansif miyokard hipertrofisi, renal fonksiyonun bozulması ve inmeye bağlı beyin hasarı gibi uç organ hasarlarının önlenmesi açısından çok önemlidir. Aile öyküsünde benzer vakalar sorgulanmalıdır. Ayrıca klinik bulguları heterojen olabileceği için şüphe duyulan tüm olgulardan tarama testleri yapılmalıdır.

Biyokimyasal tanı için açlık plazma kortizol, aldosteron, renin aktivitesi (yatar ve dik), elektrolitler, kan gazı, 24 saatlik idrar serbest kortizol/idrar serbest kortizon ve idrar [(tetrahidrokortizol +allo-tetrahidrokortizol) / tetrahidrokortizon] oranı çalışılmalıdır. Destekleyici olarak plazma kortizol/kortizon oranı çalışılabilir (4,20).

AME'de tipik olarak, hipokalemi, metabolik alkaloz, düşük plazma renin aktivitesi, düşük plazma aldosteron seviyeleri saptanır. Yirmidört saatlik idrarda serbest kortizol/kortizon oranı hassas bir tanı testidir (21). 11β-HSD2 enzim aktivitesi normal olanlarda oran yaklaşık 0.3-0.5'tir (22). Enzim defekti olan olgularda tipik olarak 10 kattan fazla artar (23). İdrar kortizol metabolitleri olan [(tetrahidrokortizol +allo-tetrahidrokortizol) / tetrahidrokortizon] oranı normalde 1:1'dir. AME'li olgularda oran 6,7-33 arasında değişmektedir. Optimal tanı testi, 11 tritiye kortizol enjeksiyonunu takiben idrar örneklerinin ölçümüdür. AME'li hastalarda infüze edilen kortizol, sağlıklı bireylerde gözlemlenenin sadece %0-6'sı saptanabilir kortizona dönüştürülür. Ancak ulaşım zorluğu nedeniyle, yaygın kullanılabilen bir yöntem değildir (7).

11β-HSD2 genindeki varyasyonun tipi ve enzimatik etkilenme oranına göre klinik bulgular ve biyokimyasal parametreler oldukça değişken olabilmektedir. Çok ağır varyasyonlar infantil dönemde bulgu verirken, hafif formlarda erişkin dönemde hafif bulgular ile fark edilebilmektedir. Doğru ve kesin tanı için mutlaka genetik inceleme yapılmalıdır. Yeni nesil dizileme yöntemi ile pek çok yeni varyasyon tanımlanmıştır (10).

Ayırıcı tanıda, renin aktivitesi ve aldosteronun baskılandığı diğer hipertansiyon nedenlerinden Liddle sendromu, Cushing sendromu (hem ekzojen hem de endojen), mineralokortikoid reseptörünün aktive edici mutasyonları ve glukokortikoid direnci yer alır. Cushing sendromunda yüksek kortizol seviyesi, renal 11β-HSD2 enzim sistemini baskılar. Liddle sendromu, erken başlangıçlı şiddetli hipertansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz ve güçlü aile öyküsü ile AME ile benzer klinik özelliklere sahiptir. Böbrek epitel hücrelerinde sodyum kanal hiperaktivitesine neden olan mutasyonlar sonucu oluşur (24).

Mineralokortikoid fazlalığı sendromu düşünülen olguların tedavi yönetimi nasıldır?

Öneri: Tedavi primer olarak kan basinci kontrolüne yönelik planlanir (1⊕⊕OO).

Kanıt:

Tedavinin amacı normal kan basıncını ve serum potasyum seviyelerini korumaktır. Kontrolsüz hipertansiyon ve derin hipokalemi, özellikle beyin, kalp, retina ve böbrekler için hedef organ hasarına neden olur. Bu olgular tuz kısıtlayıcı ve yüksek potasyumlu diyet, mineralokortikoid reseptör antagonisti (spiranolakton, eplerenon) ve potasyum tutucu diüretik (amilorid, triamteren) kombinasyonu ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir (10).

Spironolakton tedavisiyle uzun dönemde kan basıncının normalleştiği, hipertansif retinopatinin, sol ventrikül hipertrofisi ve nefrokalsinozisin gerilediği, morbidite ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (25). Ancak erkek olgularda antiandrojenik etkileri nedeniyle dikkatli olmak gerekmektedir. Genellikle önerilen doz Tip 1 AME için 2-10 mg/kg/gün, Tip 2 AME için ise daha düşük; 12.5-25 mg/gün'dür (26, 27). Eplerenon kullanımı çocukluk çağında onaylanmamıştır, ancak alternatif tedavi olarak kullanılabilir (24).

Endojen kortizol üretiminin baskılanması için deksametazon tedavisi kullanılabilmektedir. Özellikle erişkin olgularda 0,5-2 mg/gün deksametazon kan basıncını normalleştirmede

başarılıdır. Ancak uzun süreli kullanımı tartışmalıdır (24). Kan basıncını kötüleştirdiği bazı olgular bildirilmiştir (1, 28). Yan etkileri nedeniyle çocuklarda daha az tercih edilmektedir.

Hiperkalsiüri veya nefrokalsinoz varsa tiazid diüretikler kullanılabilir (29).

Ayrıca tip 1 AME'de böbrek nakli ile hastalığın iyileştiği gösterilen olgular bulunmaktadır (30,31).

Kaynaklar:

1. New MI, et al. Evidence for an unidentified steroid in a child with apparent mineralocorticoid hypertension. J Clin Endocrinol Metab. 1977;44(5):924–33.
2. Wilson RC, et al. A mutation in the HSD11B2 gene in a family with apparent mineralocorticoid excess. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(7):2263–6.
3. Morineau G, Sulmont V, Salomon R, et al. Apparent mineralocorticoid excess: report of six new cases and extensive personal experience. J Am Soc Nephrol. 2006;17(11):3176-3184. doi:10.1681/ASN.2006060570
4. Carvajal CA, Tapia-Castillo A, Vecchiola A, Baudrand R, Fardella CE. Classic and Nonclassic Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome [published correction appears in J Clin Endocrinol Metab. 2021 Mar 25;106(4):e1934]. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(4):dgz315. doi:10.1210/clinem/dgz315
5. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents [published correction appears in Pediatrics. 2017 Nov 30;:] [published correction appears in Pediatrics. 2018 Sep;142(3):]. Pediatrics. 2017;140(3):e20171904. doi:10.1542/peds.2017-1904
6. Fan P, Lu YT, Yang KQ, et al. Apparent mineralocorticoid excess caused by novel compound heterozygous mutations in HSD11B2 and characterized by early-onset hypertension and hypokalemia. Endocrine. 2020;70(3):607-615. doi:10.1007/s12020-020-02460-9
7. Levanovich PE, Diaczok A, Rossi NF. Clinical and Molecular Perspectives of Monogenic Hypertension. Curr Hypertens Rev. 2020;16(2):91-107. doi:10.2174/1573402115666190409115330
8. Gaeggeler HP, Gonzalez-Rodriguez E, Jaeger NF, et al. Mineralocorticoid versus glucocorticoid receptor occupancy mediating aldosterone-stimulated sodium transport in a novel renal cell line. J Am Soc Nephrol 2005; 16(4): 878-91.
9. Nimkarn S. Apparent mineralocorticoid excess-update. Adv Exp Med Biol. 2011;707:47–8.
10. Lu YT, Zhang D, Zhang QY, et al. Apparent mineralocorticoid excess: comprehensive overview of molecular genetics. J Transl Med. 2022;20(1):500. Published 2022 Nov 3. doi:10.1186/s12967-022-03698-9

11. Pizzolo F, Friso S, Morandini F, Antoniazzi F, Zaltron C, Udali S, Gandini A, Cavarzere P, Salvagno G, Giorgetti A, Speziali G, Choi SW, Olivieri O. Apparent Mineralocorticoid Excess by a Novel Mutation and Epigenetic Modulation by HSD11B2 Promoter Methylation. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(9):E1234-1241.
12. Inderbinen SG, Zogg M, Kley M, Smieško M, Odermatt A. Species-specific differences in the inhibition of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 by itraconazole and posaconazole. Toxicol Appl Pharmacol. 2021;412:115387. doi:10.1016/j.taap.2020.115387
13. Funder JW. Apparent mineralocorticoid excess. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;165(Pt A):151-153.
14. Kosicka K, Cymerys M, Majchrzak-Celinska A, Chuchracki M, Glowka FK. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in hypertension: comparison of phenotype and genotype analysis. J Hum Hypertens. 2013;27(8):510-515.
15. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. Endocr Rev. 1997;18(1):135–56.
16. Ulick S, Chan CK, Rao KN, Edassery J, Mantero F. A new form of the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. J Steroid Biochem. 1989;32(1B):209-212. doi:10.1016/0022-4731(89)90166-0
17. Lavery GG, et al. Late-onset apparent mineralocorticoid excess caused by novel compound heterozygous mutations in the HSD11B2 gene. Hyperten¬sion. 2003;42(2):123–9.
18. Tapia-Castillo A, et al. Novel metabolomic profile of subjects with non-classic apparent mineralocorticoid excess. Sci Rep. 2021;11(1):17156.
19. Tapia-Castillo A, et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Characteristics of “Nonclassic” Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(2):595–603
20. Ferrari P. The role of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. Biochim Biophys Acta. 2010;1802(12):1178-1187. doi:10.1016/j.bbadis.2009.10.017
21. Palermo M, Delitala G, Mantero F, et al. Congenital deficiency of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase (apparent mineralocorticoid excess syndrome): diagnostic value of urinary free cortisol and cortisone. J Endocrinol Invest 2001; 24:17

22. Palermo M, Shackleton CH, Mantero F, Stewart PM. Urinary free cortisone and the assessment of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 45:605
23. Al-Harbi T, Al-Shaikh A (2012) Apparent mineralocorticoid excess syndrome: report of one family with three affected children. J Pediatr Endocrinol Metab 25:1083–1088
24. Limumpornpetch, Padiporn. Apparent Mineralocorticoid Excess. Encyclopedia of Endocrine Diseases. 2019;642, 683-643. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.64338-6

25. Dave-Sharma, S., Wilson, R.C., Harbison, M.D., Newfield, R., Azar, M.R., Krozowski, Z.S., Funder, J.W., Shackleton, C.H., Bradlow, H.L., Wei, J.Q., Hertecant, J., Moran, A., Neiberger, R.E., Balfe, J.W., Fattah, A., Daneman, D., Akkurt, H.I., De Santis, C., New, M.I., 1998. Examination of genotype and phenotype relationships in 14 patients with apparent mineralocorticoid excess. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 83 (7), 2244–2254
26. Tapia-Castillo A, et al. Hypertensive Patients That Respond to Aldosterone Antagonists May Have a Nonclassical 11beta-HSD2 Deficiency. Am J Hypertens. 2017;30(8):e6
27. Parvez Y, Sayed OE. Apparent mineralocorticoid excess (AME) syndrome. Indian Pediatr. 2013;50(4):416–8
28. Lan, N.C., Baxter, J.D., 1982. A radioreceptor assay for direct measurement of plasma free glucocorticoid activity. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 55 (3), 516–523.
29. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2384
30. Palermo M, Cossu M, Shackleton CH. Cure of apparent mineralocorticoid excess by kidney transplantation. N Engl J Med. 1998;339(24):1787–8
31. Razzaghy-Azar M, et al. Apparent mineralocorticoid excess and the long term treatment of genetic hypertension. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;165(PtA):145–50

Tablo 1. Tip 1 ve Tip 2 AME'nin fenotipik özellikleri

Fenotip	**AME Tip 1**	**AME Tip 2**
Tanı Yaşı	Yenidoğan - Çocuk	Adolesan - Yetişkin
Sistolik kan basıncı	Yüksek	Normal - Yüksek
Diyastolik kan basıncı	Yüksek	Normal - Yüksek
Nefrokalsinozis	Var	Yok
Sol ventrikül hipertrofisi	Var	Bilinmiyor
Büyüme hızı	-2 to -3 SD (<5 persentil)	Genellikle normal
Serum potasyum	Çok düşük	Normal/Düşük
İdrar Na^+/K^+	Çok düşük	Düşük
Tubuler potasyum kaybı	Yüksek	Normal/Yüksek
Serum Hormonları		
Serum aldosteron	Çok düşük	Normal/Düşük
Plasma renin activitesi	Çok düşük – ölçülemez	Düşük
Kortizol	Normal	Normal
Kortizon	Çok düşük (<2.5 persentil)	Düşük (<25 persentil)
Kortizol / Kortizon	Çok yüksek (>97.5 persentil)	Yüksek (>75 persentil)
İdrar Hormonları		
Kortizol	Normal	Normal
Kortizon	Çok düşük	Düşük
Kortizol/Kortizon	Çok yüksek	Yüksek
Tetrahidrokortizol	Normal	Normal
Tetrahidrokortizon	Çok düşük	Normal/Düşük

Tetrahidrokortizol + allo-tetrahidrokortizol/Tetrahidrokortizon	Çok yüksek	Normal/Yüksek
11BHSD2 enzim aktivitesi	Çok düşük (1-6%)	Hafif düşük (40-60%)
Etiyoloji	1. *HSD11B2* genindeki Patojenik varyasyonlar (homozigot resessif veya compound heterozigot)	1. *HSD11B2* genindeki varyasyonlar (heterozigot) 2. Epigenetic değişiklikler, miRNA aktivitesi 3. Eksojen/endojen kimyasal inhinbitörler 4. *11BHSD2* düzenleyicileri: Glukokortikoid reseptörü, RAC1-GTPase, SUMOylation, Hedgehog sinyali

3B.8. PRİMER GLUKOKORTİKOİD DİRENCİ

Giriş:

Primer jeneralize glukokortikoid direnci, glukokortikoid reseptörünü (GR) kodlayan *NR3C1* genindeki *(kromozom 5q31-q32)* fonksiyon kaybı mutasyonlarının neden olduğu oldukça nadir görülen bir endokrin bozukluktur. Ailesel veya kazanılmış, kısmi veya tam, jeneralize veya dokuya özgü olabilen, glukokortikoidlere karşı azalmış duyarlılıkla karakterizedir (1). İlk defa 1976'da tanımlanan Chrousos sendromu olarak da bilinen hastalık, glukokortikoidlerin hipotalamus ve hipofiz bezi dahil olmak üzere hedef dokular üzerindeki etkilerini gösterememesinden kaynaklanır (2). Sporadik vakalar heterozigot mutasyonlarla ilişkilendirilirken, ailesel vakalar otozomal dominant veya resesif olarak kalıtılabilir.

Epidemiyoloji

Çocuklarda sekonder hipertansiyon nedenleri arasında endokrinolojik nedenler küçük bir oranda görülür (prevalansı %0,05 ile %6 arasında). Monogenik hipertansiyon ise oldukça nadir görülür, gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (3). Endokrin hipertansiyonun doğru ve erken teşhisi, nadir olmasına rağmen, cerrahi tedavi sağlamak veya farmakolojik tedavi ile dramatik bir yanıt elde etmek için çok önemlidir. Baskılanmış plazma renin/aldosteron düzeyleri olan hipertansif çocuklarda, eşlik eden hiperandrojenizm ve/veya hipokortizolizm bulguları ve ailede erken başlangıçlı hipertansiyon öyküsü varsa Primer Glukokortikoid Direnci Sendromu'ndan şüphelenilmelidir (1,4).

Patofizyoloji ve Genetik

İnsanlarda GR, 5. kromozomun kısa kolunda bulunan ve 10 ekzon içeren *NR3C1* geni tarafından kodlanır. Ekson 2-9, protein ekspresyonundan sorumluyken, ekson 1, transkripsiyonun başlatılmasını sağlayan çoklu dokuya özgü düzenleyici DNA bölgelerinden oluşur. 1982'den beri insanda 38 *NR3C1* gen mutasyonu tanımlanmıştır. Fonksiyon kaybına sebep olan mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır. Mutasyonların 6 tanesi homozigot olup, çoğunluğu heterozigottur. Ayrıca polimorfizme bağlı olgular da bildirilmiştir; örneğin *ER22/23EK (rs6189 ve rs6190) ve GR-9β (rs6198)*'da azalmış GR transaktivasyonu

gösterilmiştir (5, 6). Genel olarak, tanı alan hastaların yaşı 5 hafta ile 70 yıl arasındadır. Ailesel ve sporadik olarak geçiş gösteren olgularda klinik oldukça heterojendir (7).

Primer glukokortikoid direnci, bozulmuş kortizol sinyal iletiminden kaynaklanır. Hastalarda hipotalamus-hipofizde, glukokortikoidlerin negatif geri bildiriminin bozulmasıyla kortikotropin salgılayan hormon (CRH), arginin vazopressin (AVP) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) aşırı üretimi mevcuttur. Yüksek plazma ACTH konsantrasyonları adrenal hiperplaziye ve adrenal korteksde kortizolün, adrenal androjenlerin (androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA-sülfat (DHEAS)), mineralokortikoid aktiviteye sahip steroidlerin (kortikosteron ve deoksikortikosteron) aşırı salgılanmasına neden olur. Sonuçta mineralokortikoid fazlalığı (hipertansiyon/hipokalemik alkaloz) ve hiperandrojenizm bulguları görülebilir. Kortizol eksikliği bulguları oldukça nadirdir.

Primer glukokortikoid direnci olanlarda klinik bulgular nelerdir?

Öneri: Klinik bulgular epigenetik faktörler ve glukokortikoid reseptörlere duyarliliğinin bireysel farkliliğindan dolayi geniş heterojenite gösterir (⊕⊕oo).

Kanıt:

Hastalar, biyokimyasal hiperkortizolizm varlığına rağmen Cushing sendromu belirtileri göstermezler. Klinik bulgular, asemptomatik vakalardan mineralokortikoid fazlalığının (hipertansiyon ve hipokalemik alkaloz) ve/veya androjen fazlalığının belirtilerinin görüldüğü daha ağır durumlara kadar değişebilir. Heterozigot veya homozigot GR mutasyonları taşıyanlarda hiperkortizolizm (%100), hipertansiyon (%51,3), adrenal hiperplazi (%38), kronik yorgunluk (%28), anksiyete, hirsutizm (%25) ve hipokalemi (%21,6) görüldüğü bildirilmiştir (Şekil 1) (7). Gözlenen klinik heterojenite, epigenetik faktörlerin yanı sıra steroid sinyal iletiminde yer alan diğer moleküllerin katkılarından ve GR'nin doku duyarlılığındaki farklılığından kaynaklanmaktadır (8).

ACTH'nin kalıcı olarak yükselmesi, mineralokortikoid aktiviteye sahip adrenal bileşiklerin (kortikosteron, deoksikortikosteron) ve kortizol sekresyonunun artması ile mineralokortikoid reseptörünün aşırı uyarılmasına yol açar. Artmış sodyum tutulumu ve plazma hacmi ile hipertansiyon gelişir. Ayrıca 11β-HSD2 enzim aktivitesinin ve kortizol katabolizmasının azalması da hipertansiyona neden olmaktadır. Düşük renin/aldosteron seviyelerinin

görüldüğü hipertansiyona, hipokalemi ve/veya metabolik alkaloz eşlik edebilir. Çoğunluklar yetişkin dönemde tanı alırken, 2-12 yaş arası çocuklarda şiddetli hipertansiyon, değişken hipokalemi ve androjen fazlalığı olan olgular bildirilmiştir (9).

Androjen hipersekresyonu baskın olan kız olgularda kliteromegali, akne, erkek tipi saç dökülmesi, hirsutizm, düzensiz menstrüasyon, oligo/amenore, erkeklerde oligospermi ve her iki cinsiyette ambigus genitale, erken puberte, ileri kemik yaşı, hipofertilite görülebilir (8).

Nadir vakalarda glukokortikoid eksikliği tanımlanmıştır. Kronik yorgunluğu olan erişkin hastalarda; jeneralize nöbetleri, hipoglisemisi, hipokalemisi, artmış arter basıncı ve erken pubertesi olan 2 yaşındaki bir kız çocuğunda ve hipoglisemi, şiddetli hipertansiyon, beslenme ile kolay "yorgunluk" ve büyüme hormonu eksikliği olan bir yenidoğanda bildirilmiştir (10-12).

Artan CRH ve AVP konsantrasyonları, bazı hastalarda derin anksiyete ve depresyonla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu olgularda ACTH salgılayan hipofiz adenomlarının, adrenal hipertrofi ve/veya adenomlarının, intratestiküler adrenal rest tümörlerinin gelişme sıklığının arttığı belirtilmiştir (8, 13).

Primer glukokortikoid direnci düşünülen olgularda tanı kriterleri nelerdir?

Öneri: Şüphelenilen olgularda laboratuar değerlendirme ile tani desteklenir ancak kesin tani genetik testler ile konulur (2⊕⊕⊕o).

Kanıt:

Primer glukokortikoid direncinin tanısında ayrıntılı klinik değerlendirme çok önemlidir. Eksiksiz bir kişisel öykü ve aile öyküsü alınmalıdır. Klinik bulguları çok heterojen olmasına rağmen, Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal (HHA) aks aktivitesinde değişiklikleri düşündüren herhangi bir belirtiye özel önem verilmelidir. Baş ağrısı, görme bozukluğu, dirençli hipertansiyon, hipoglisemi, konvülziyon, ambigus genitale, hirsutizm, düzensiz menstrüasyon gibi bulgular açısından incelenmelidir. Büyüme hızı ve puberte gelişimi değerlendirilmelidir. Mineralokortikoid ve/veya androjen fazlalığının diğer belirtileri açısından dikkatli olunmalıdır (8, 13).

Chrousos sendromu'na sahip olduğundan şüphelenilen hastaların endokrinolojik değerlendirmesi için ilk olarak sabah 08:00'de açlık plazma kortizol, ACTH, aldosteron, renin aktivitesi (yatar ve dik), androjenler (androstenedion, testosteron, DHEA ve DHEAS) ve eş zamanlı glukoz, insülin, lipid düzeyleri çalışılmalıdır. Bu olgularda hiperkortizolizmin

herhangi bir klinik belirtisi olmaksızın sabah serum kortizol konsantrasyonları ve 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımı üst-normal aralıktan 7-50 kat artabilmektedir (14). Bu artış, glukokortikoid sinyal iletiminin farklı derecelerde bozulması nedeniyle hastalar arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle, tanının doğrulanması için en az 2 veya 3 ardışık günde 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımının belirlenmesi çok önemlidir (4).

Plazma ACTH konsantrasyonları normal veya yüksek olabilirken hem ACTH hem de kortizolün sirkadiyen ritmi ve stres yanıtları korunur (13).

Kortizol yüksekliği saptanan olgularda, HHA aksın eksojen glukokortikoidlere yanıtını değerlendirmek için mutlaka deksametazon supresyon testi yapılmalıdır. Yanlış pozitif deksametazon supresyon testi olasılığını en aza indirmek için deksametazon 0,3-0,6-1-1,5-2–2,5 ve 3 mg'lık artan dozlarda gün aşırı gece yarısı verilmeli ve ertesi sabah saat 08:00'de hem serum kortizol hem de deksametazon konsantrasyonları ölçülmelidir. Deksametazon konsantrasyonlarının ölçülmesi, önerilen tedaviye herhangi bir uyumsuzluğun önlenmesi veya uygulanan ilacın artmış metabolik klirens veya azalmış emilim olasılığının ortadan kaldırılması için önemlidir (14). Etkilenen hastalarda deksametazon supresyonuna değişen derecelerde direnç görülür. Genellikle normalde serum kortizol konsantrasyonlarını %50 oranında baskılamak için gerekenden 7,5 kat daha yüksek bir dozda uygulamak gerekmektedir (15).

Biyokimyasal bulgular da oldukça heterojen olabilmektedir. Adrenal insidentaloma ve GR mutasyonları saptanan beş hastanın dördünde yüksek UFC ile 1 mg deksametazon supresyon testine kısmi yanıt veren hafif glukokortikoid direnci ve yüksek renin seviyeleri olmaksızın, düşük potasyum ve aldosteron seviyeleri gözlenen psödohipermineralokortisizm tablosu gösterilmiştir (8, 13, 16).

Endokrinolojik değerlendirmeye ek olarak, hipofiz adenomu varlığını dışlamak için hipofiz manyetik rezonans görüntüleme taraması yapılmalıdır (4).

Chrousos sendromu tanısını doğrulamak için ex vivo yöntemlerden periferik lökositler üzerinde deksametazon bağlama ve timidin inkorporasyon testleri yapılabilir. Deksametazon bağlama testinde, kusurlu reseptörün ligand için azalmış afinitesi gösterilebilir. Timidin inkorporasyon testinde, deksametazona maruz kaldıktan sonra fitohemaglutinin ile uyarılmış timidin baskılanmasına karşı direnç görülür (1).

Son yıllarda yeni nesil dizileme yöntemleri ile genetik tanıda muazzam ilerlemeler kaydedilmiştir. *NR3C2* geninde de tüm ekzom dizileme yöntemi ile yeni mutasyonlar tespit edilmiştir. Klinik heterojenitesi çok fazla olduğu için Chrousos sendromundan şüphelenilen tüm olgulara mutlaka genetik inceleme yapılmalıdır (4).

Chrousos sendromunun hafif formlarının ayırıcı tanısı benzer bazı durumlar nedeniyle zor olabilmektedir. Örneğin; plazma ACTH konsantrasyonları normal veya hafifçe yükselmişken serum kortizol konsantrasyonlarının arttığı Cushing hastalığının hafif formları; melankolik depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu gibi Pseudo-Cushing durumları; hamilelik ve östrojenlerle terapötik tedavi gibi kortizol bağlayıcı globülin serum konsantrasyonlarının arttığı durumlar; hiperaldosteronizm, esansiyel hipertansiyon ve ayrıca mineralokortikoid kaynaklı hipertansiyon ile ilişkili diğer durumlar; polikistik over sendromu, idiyopatik hirsutizm ve konjenital adrenal hiperplazi gibi hiperandrojenizm veya virilizasyona neden olan durumlar ayırıcı tanıda yer almaktadır. Her ne kadar literatürde çok az hasta bildirilmiş olsa da hastalığın gerçek insidansının daha fazla olabileceği düşünülmektedir (8, 17).

Primer glukokortikoid direnci düşünülen olgularda tedavi yönetimi nasıldır?

Öneri: Tedavi ACTH salgısını azaltmaya ve hipertansiyon kontrolüne yönelik olarak planlanir (⊕⊕oo).

Kanıt:

Primer glukokortikoid sendromunda tedavinin amacı, mineralokortikoidlerin ve/veya adrenal androjenlerin fazla üretilmesine neden olan ACTH salgılanmasını azaltmaktır. Bu hastalar, 1-3 mg deksametazon (günde bir kez, oral) gibi yüksek dozlarda mineralokortikoid içermeyen sentetik glukokortikoidler ile tedavi edilir. Ancak deksametazon dozu, ACTH salgılayan adenomların gelişmesini önlemek için HHA aksını yeterince baskılarken, olası yan etkilerden kaçınılmalıdır. Bu nedenle hastaların klinik belirtilerine ve biyokimyasal profiline göre dikkatlice titre edilmelidir (1,4)

Klinik bulgularının farklılıklarına göre tedavi yaklaşımları oldukça değişkenlik göstermektedir. Genetik varyasyonun türüne ve fenotipe göre en uygun tedavi seçilmelidir ve bu olgular yakından izlenmelidir. Uzun dönemde hastalığın klinik bulgularında kötüleşme ve tedavi ihtiyacında artma görülebilmektedir. Tatsi ve arkadaşlarının takip ettiği, 3 yaşında hipertansiyon, hipoglisemik nöbetler ve hipokalemi ile başvuran, *NR3C1* geninde heterozigot

nokta mutasyonu *(c.2141G>A, p.R714Q)* saptanan bir kız hastada, antihipertansif ilaçlar, potasyum desteği ve 1 mg/gün deksametazon ile tedavi başlangıçta başarılı olurken; zamanla deksametazon ihtiyacı artmıştır. Hasta 11 yaş 9 aylıkken 12 mg/gün deksametazon tedavisine rağmen ciddi hipertansif ensefalopati gelişimi engellenemediği için deksametazon dozu 14 mg/gün'e çıkarılması gerekmiştir (18).

Dirençli hipertansiyonu olan olgularda tedaviye spiranolakton, eplerenon gibi mineralokortikoid reseptör antagonistleri eklenebilir (19,20).

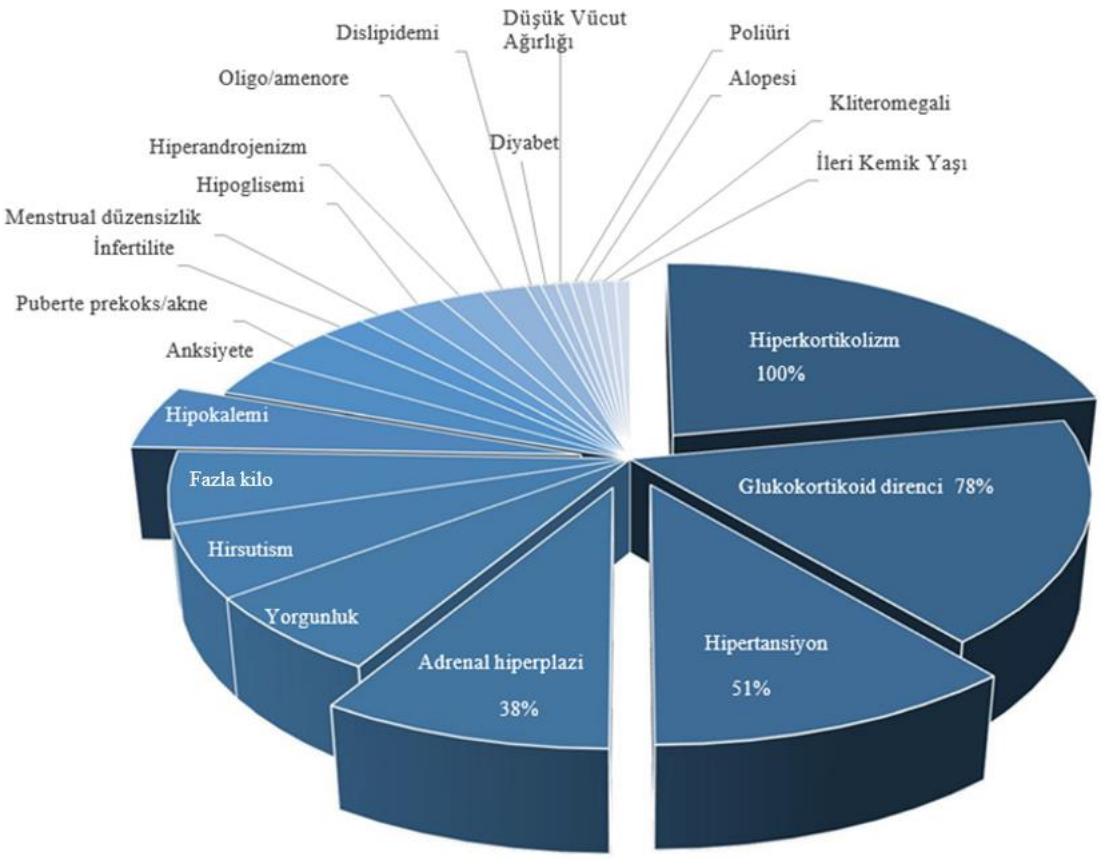
Genetik incelemelerdeki gelişmeler ve genotip-fenotip korelasyonundaki edinilen bilgiler ile daha uygun ve başarılı tedavi şansı artmaktadır.

Kaynaklar:

1. Martins CS, de Castro M. Generalized and tissue specific glucocorticoid resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;530:111277.
2. Vingerhoeds, A.C.M., Thijssen, J.H.H., Schwarz, F., 1976. Spontaneous hypercortisolism without Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 1128–1133.
3. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents [published correction appears in Pediatrics. 2017 Nov 30:] [published correction appears in Pediatrics. 2018 Sep;142(3):]. Pediatrics. 2017;140(3):e20171904.
4. Nicolaides NC, Charmandari E. Primary Generalized Glucocorticoid Resistance and Hypersensitivity Syndromes: A 2021 Update. Int J Mol Sci. 2021;22(19):10839. Published 2021 Oct 7.
5. Russcher H, Smit P, van den Akker EL, van Rossum EFC, Brinkmann AO, de Jong FH, Lamberts SWJ, Koper JW. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005 5804–5810.
6. Schaaf MJM, Cidlowski JA. AUUUA motifs in the 3′UTR of human glucocorticoid receptor alpha and beta mRNA destabilize mRNA and decrease receptor protein expression. Steroids 2002 627–636. doi:10.1016/s0039-128x(02)00015-6
7. Verouti S, Hummler E, Vanderriele PE. Role of glucocorticoid receptor mutations in hypertension and adrenal gland hyperplasia. Pflugers Arch. 2022;474(8):829-840.
8. Nicolaides NC, Charmandari E. Chrousos syndrome: from molecular pathogenesis to therapeutic management. Eur J Clin Invest. 2015;45(5):504-514.
9. Vitellius G, Lombes M. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Glucocorticoid resistance syndrome. Eur J Endocrinol. 2020;182(2):R15-R27. Published 2020 Feb 1.
10. Chrousos, G.P.; Detera-Wadleigh, S.D.; Karl, M. Syndromes of Glucocorticoid Resistance. Ann. Intern. Med. 1993, 119, 1113.
11. Nader, N.; Bachrach, B.E.; Hurt, D.E.; Gajula, S.; Pittman, A.; Lescher, R.; Kino, T. A Novel Point Mutation in Helix 10 of the Human Glucocorticoid Receptor Causes Generalized Glucocorticoid Resistance by Disrupting the Structure of the Ligand-Binding Domain. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 2281–2285.

12. McMahon SK, Pretorius CJ, Ungerer JP, 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). J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):297-302. doi:10.1210/jc.2009-1003
13. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1563–72.
14. Charmandari E. Primary generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity. Horm Res Paediatr 2011;76:145–55.
15. Chriguer, R.S., Elias, L.L., da Silva, I.M., Vieira, J.G., Moreira, A.C., de Castro, M., 2005. Glucocorticoid sensitivity in young healthy individuals: in vitro and in vivo studies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 5978–5984.
16. Nicolaides, N.C., Lamprokostopoulou, A., Sertedaki, A., Charmandari, E., 2016a. Recent advances in the molecular mechanisms causing primary generalized glucocorticoid resistance. Hormones (Basel) 15, 23–34.
17. Charmandari E, Kino T. Chrousos syndrome: a seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signaling changes. Eur J Clin Invest 2010;40:932–42.
18. Tatsi C, Xekouki P, Nioti O, et al. A novel mutation in the glucocorticoid receptor gene as a cause of severe glucocorticoid resistance complicated by hypertensive
19. Athimulam S, Lazik N, Bancos I. Low-Renin Hypertension. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(4):701-715. doi:10.1016/j.ecl.2019.08.003
20. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 2016;34(10):1887-1920.

21.



Şekil 1. Klinik bulguların oranları

3B.9. FEOKROMASİTOMA VE PARAGANGLİOMALAR

Giriş:

Feokromasitoma (FEO) ve paragangliomalar (PGL) nadir görülen nöroendokrin tümörlerdir. FEO/PGL, yıllık insidansı 300.000'de 1 olup bunların %20'sini çocuk ve adolesanlar oluşturur. Feokromastioma adrenal medulla kökenli katekolamin üreten bir paragangliomadır. Paragangliomalar adrenal dışı tümörler olup karın (en yaygın), göğüs, pelvis ve boyunda bulunur. Baş, boyun ve kranial sinirlerdeki PGL'ler parasempatik gangliyonlardan çıktıkları için katekolamin üretmezler. Sempatik paragangliomalar genellikle toraks, abdomen, pelvisdeki sempatik paravertebral gangliyonlardan kaynaklanır semptomatik olurlar. Hipertansiyonu olan çocuklar arasındaki FEO ve PGL sıklığı yaklaşık %1,7 dir (1,2). Pediatrik FEO/PGL'ler ortalama başvuru yaşı 11-13 yaşdır. Erkeklerde 2:1 oranında olmak üzere daha sık görülmektedir (3).

Patofizyoloji ve Genetik:

FEO ve PGL gelişimine katkıda bulunan mutasyonların iki genel transkripsiyon grubu vardır;

- Cluster 1: Hipoksiye hücresel yanıtta işlev gösteren proteinleri kodlayan genler
- Cluster 2: Kinaz sinyalini aktive eden proteinleri kodlayan genlerdir.

Cluster 1 tümörlerinin ortak bir özelliği, hipoksi ile indüklenebilir faktörlerin (HIF) aktivasyonudur. Bu transkripsiyon faktörleri fizyolojik olarak düşük hücresel oksijen seviyelerine yanıt olarak indüklenir. HIF yolakları yapısal olarak aktive olduğunda oksijen seviyelerinden bağımsız olarak psödohipoksi ortaya çıkar ve HIF hedef genlerinde epigenetik değişiklikler yoluyla hücresel çoğalmada değişikliklere yol açar (2-4).

Sporadik tümörler- Çocuklardaki FEO/PGL' lerin yaklaşık üçte ikisinde ailede hastalık öyküsü yoktur (5-7). Bununla birlikte, görünüşte sporadik FEO veya PGL olan hastalarda bile, %56'ya kadar varan RET, Von Hippel-Lindau (VHL), Süksinat dehidrojenaz (SDH), SDHD, SDHB, SDHC, SDHAF2 veya SDHA'nın yanı sıra transmembran protein 127 (TMEM127) veya MYC ile ilişkili faktör X (MAX) genlerinin beklenilmeyen germ line patojenik varyantlarına sahiptir (8, 9).

Familial FEO: Çocuklarda FEO/PGL % 80,4'e varan oranda kalıtsal olabilir. Çocuklarda, yetişkinlere göre daha fazla adrenal dışı (% 66,3'e karşın % 35,1), multifokal (% 32,6'ya karşı

% 13,5), metastatik (% 49,5'e karşı %29,1) ve tekrarlayan (% 29,5'e karşı % 14,2) hastalık görülür. Çocukların Cluster 1 genlerde (% 76,1'e karşı % 39,3), özellikle VHL ve SDHB'de patojenik mutasyonlar yetişkinlerden daha yüksektir; bu da onların artan multifokal, malign ve tekrarlayan hastalık prevalansını büyük ölçüde açıklar (10).

Çocuk hastalarda genetik tanı gerekli midir?

Öneri:

Hastalığa neden olan mutasyonları belirlemek için FEO/PGL'li tüm hastalarda genetik test yapılmalıdır (1⊕⊕OO).

Germ line mutasyonlarından şüphelenilen FEO/PGL hastalarında spesifik genetik testler için öncelikleri belirlemek üzere klinik özelliklere dayalı bir teşhis algoritmasının kullanılmalıdır (2⊕⊕OO).

Paragangliomalı hastalar SDH mutasyonları ve metastatik hastalığı olan hastaların SDHB mutasyonları için araştırılmalıdır (1⊕⊕OO).

FEO/PGL ile İlişkili Germline Mutasyonlar Tablo1'de verilmiştir (11).

Tablo 1: Feokromositoma ve Paraganglioma ile İlişkili Germline Mutasyonlar

Sendrom/İsim	Gen	Tümör Yerleşimi ve İlişkili Durumlar
Cluster 1:Hipoksik yol		
SDHD mutasyonu (Ailesel Paraganglioma tip 1)	SDHD	Öncelikle kafa tabanı ve boyun, nadiren adrenal medulla, mediasten, karın, pelvis, Gastrointestinal stormal tümör, olası hipofiz adenomu
SDHAF2 mutasyonu (Ailesel Paraganglioma tip 2)	SDHAF2	Öncelikle kafa tabanı ve boyun; bazen karın ve pelvis
SDHC mutasyonu (Ailesel Paraganglioma tip 3)	SDHC	Öncelikle kafa tabanı ve boyun; bazen karın, pelvis veya göğüs, Gastrointestinal stormal tümör, olası hipofiz adenomu

SDHB mutasyonu (ailesel paraganglioma tip 4)	SDHB	Karın, pelvis ve mediasten, nadiren adrenal medulla, kafa tabanı ve boyun, Gastrointestinal stormal tümör, renal hücreli karsinom; olası hipofiz adenomu
SDHA Mutasyonu	SDHA	Öncelikle kafa tabanı ve boyun, bazen karın ve pelvis, Gastrointestinal stormal tümör, olası hipofiz adenomu
Von Hippel-Lindau (VHL)	VHL	Adrenal medulla, sıklıkla bilateral ; bazen kafa tabanından pelvise lokalize olabilen paraganglioma
Kalıtsal leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom (Reed sendromu)-fumarat hidrataz mutasyonu	FH	Multifokal ve metastatik, kalıtsal leiomyomatozis, uterus fibroidleri ve renal hücreli kanser ile ilişkili
Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) 2α	*HIF2A*	PGL, polisitemi ve nadiren somatostatinoma
Ailesel eritrositoz ilişkili prolil hidroksilaz izoform 1 (PDH1) mutasyonu	*EGLN2(PDH1)*	FEO ve PGL ile ilişkili polisitemi
Ailesel eritrositoz ilişkili prolil hidroksilaz izoform 2 (PDH2) mutasyonu	*EGLN1(PDH2)*	FEO ve PGL ile ilişkili polisitemi
KIF1B	KIF1B	Nöroblastoma
Kinaz Sinyal Yolu: Cluster 2		
MEN2A ve MEN2B	RET	Adrenal medulla, sıklıkla bilateral

Nörofibromatozis 1 (NF1)	NF1	Adrenal veya periadrenal
MAX	MAX	Adrenal medulla
Ailesel Feokromasitoma	*TMEM127*	Adrenal medulla,olası renal hücreli karsinom

**Cluster 1 tümörler çoğunlukla adrenal dışı paragangliomlardır (çoğu tümörün adrenalde lokalize olduğu VHL hariç) ve neredeyse tamamı noradrenerjik biyokimyasal fenotipe sahiptirler. Cluster 2 tümörler genellikle adrenerjik biyokimyasal fenotipe sahip adrenal feokromositomalardır.*

Çocuklarda FEO/PGL bulguları nelerdir ?

Öneri:

Katekolamin fazlalığının klasik semptomları (epizodik terleme, baş ağrısı ve taşikardi), paroksismal veya sürekli bir hipertansiyon olan hastalarda; genetik yatkınlığı olan hastalarda (NF-1, VHL, MEN2A, 2B…vb) hipertansiyon saptanması durumunda FEO/PGL düşünülmeli; hatta aile öyküsü olanlarda direkt genetik test yapılmalıdır (1⊕⊕OO).

Feokromasitomada 10'lar kuralı; %10'u malign, %10'u ekstra adrenal, %10 iki taraflı, %10'u kalıtsal olarak bilinir. Fakat çocuklarda genetik mutasyonlar daha sık (%40) bildirilmektedir. Ayrıca multifokal olma olasılığı da daha yüksektir. Çocuklarda, FEO/PGL 'nin %8-66,3'ü adrenal dışı yerleşim gösterir, %19-38'i ise bilateral adrenal yerleşimlidir (1,10,12,13).

Katekolamin fazlalığının klasik semptomları, epizodik terleme, baş ağrısı ve taşikardiyi içerir. Bu üçlü FEO/PGL'li çocukların %54'e kadarında rapor edilmiştir (14). Diğer semptomlar arasında senkop, anksiyete veya panik ataklar, karın ağrısı, ishal, solgunluk, titreme ve kilo kaybı bulunur. Pediatrik vakalarda klinik prezentasyon değişkendir. Çocuk olguların yarısında paroksimal hipertansiyon görülürken, %60-90'ında sürekli olan hipertansiyon vardır (3). Semptomlar, salgılanan hormonun tipine bağlı olarak değişebilir. Epinefrin salgılayan tümörler aşırı katekolamin üretimi ve dolaşım kollapsı nedeniyle hipoglisemi ve hipotansif şok ile ortaya çıkabilirler (2).

Dopamin sekrete eden tümörlerde kan basıncı genellikle normaldir, tanı tümörün kitle etkisi görülene kadar gecikebilir. Fonksiyonel olmayan baş ve boyun paragangliomlarının kitle etkisi disfajiye, ses kısıklığına, işitme bozukluklarına ve ağrıya neden olabilir (3).

FEO/PGL'den şüphelenilen normal kan basıncına sahip hastalarda 24 saatlik ambulatuar kan basıncı izlemi maskelenmiş hipertansiyonu ve/veya anormal bir dipping paternini saptamak için faydalı olabilir. Yetişkinlerde yapılan araştırmalar, dolaşımdaki yüksek katekolamin seviyelerine bağlı olarak anormal sirkadiyen kan basıncı (özellikle non-dipping) prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir (15).

Biyokimyasal değerlendirme:

Şüphelenilen olgularda tarama testi için ne yapılmalıdır?

Öneri: İlk biyokimyasal test olarak, plazma serbest veya idrarda fraksiyone metanefrin ölçümlerini içermelidir (1⊕⊕⊕O).

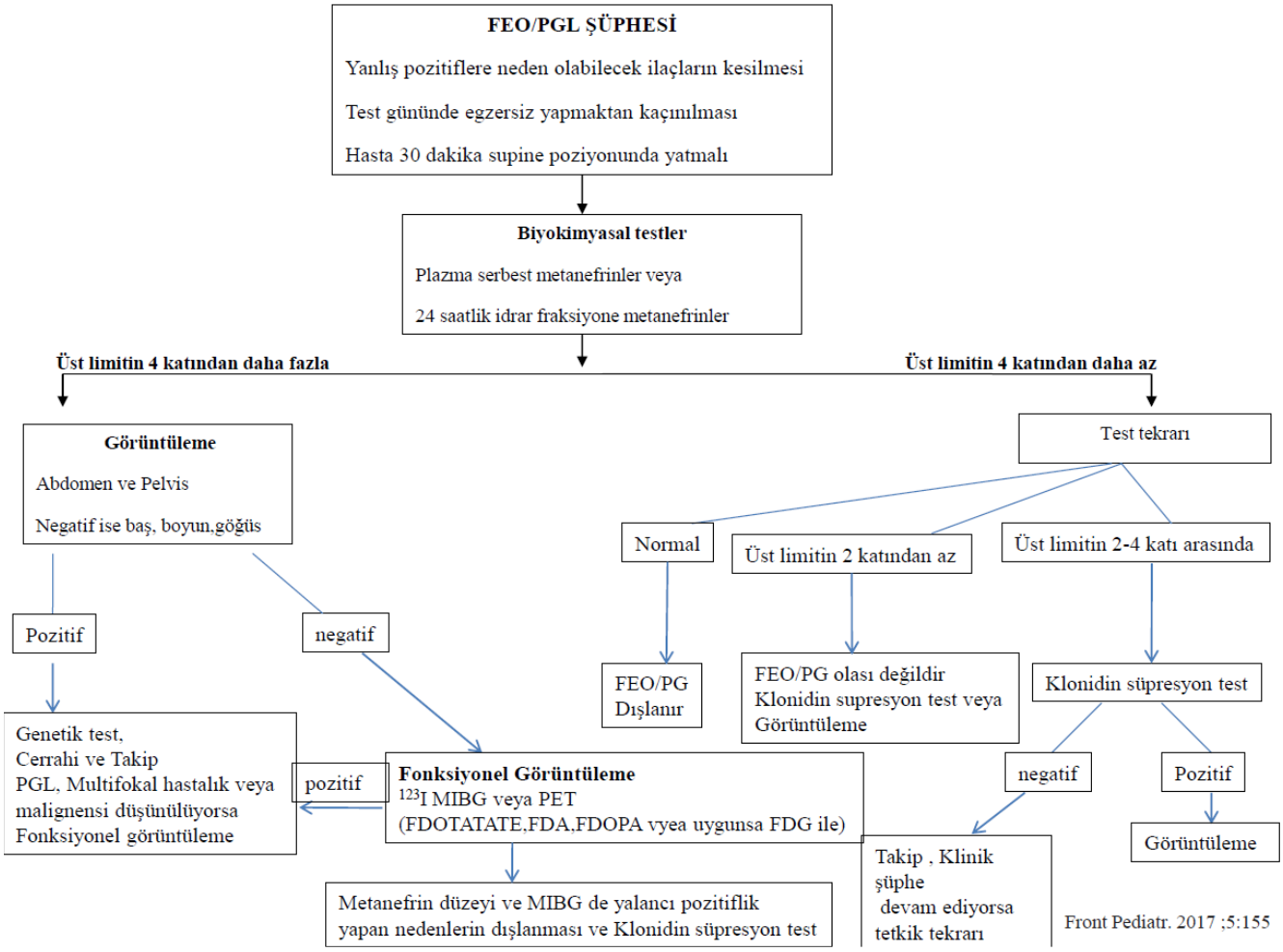
Kanıt: Laboratuvar testleri, katekolamin veya metanefrinin aşırı üretimlerinin doğrulanmasına dayanır. Plazma veya idrardaki metanefrin ölçümleri serum ve idrar katekolaminlerinden veya idrar vanililmandelik asit ve homovanilik asitten daha üstündür. Plazma ve 24 saatlik idrar katekolaminleri (epinefrin, norepinefrin ve dopamin) ve idrar vanillilmandelik asit (VMA) ölçümleri, daha düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle gözden düşmüştür (1-3) (Tablo 2). Bazı tümörler az miktarda veya epizodik olarak katekolamin üretirler. Metabolitler ise ekzositik katekolamin salınımından bağımsız olarak tümör içinde devamlı olarak üretilir ve tanıda altın standarttır (16).

Tablo 2. Pediatrik feokromasitoma tanısında kullanılan testlerin sensitivite ve spesifitesi (3).

Biyokimyasal test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Plazma Normetanefrin ve Metanefrin	100	94
Plazma Norepinefrin ve Epinefrin	92	91

İdrar Normetanefrin ve Metanefrin	100	95
İdrar Norepinefrin ve Epinefrin	100	83
İdrar Vanilmandelik Asit	75	94

İdrar metabolitlerinin ölçümü 24 saatlik idrarda yapılmalıdır. Plazma örnekleri supine pozisyonunda en az 30 dakika dinlendikten sonra alınmalıdır. Otururken alınan örnekler yanlış pozitif test sonuçlarına neden olabilir. FEO/PGL'ler için öncelikli biyokimyasal testler olarak plazma serbest veya idrar fraksiyone metanefrinleri (metanefrin, normetanefrin) ölçülmelidir. Katekolamin salgılayan tümörler değerlendirilirken katekolamin metabolitlerinin yükselme derecesi değerlendirilmelidir. Üst limitin 4 katından fazla olan değerler, yüksek oranda bir tümörü düşündürürken, 4 katından daha düşük değerlerinin daha fazla araştırılması gerekir (1-3).



Şekil 1. Feokromasitoma paraganglioma tanı algoritması (3).

Biyokimyasal test sonuçlarında yanlış pozitifliğe neden olacak ilaçlar biyokimyasal testlerden en az 2 hafta önce kesilmelidir. Kullanılan ilaçlar yanında ağır hastalık gibi fizyolojik stress idrar ve plazma ölçümlerinin yüksek çıkmasınyol açabilir (1,3) (Tablo3).

Tablo 3. Metanefrinlerin test sonuçlarını yanlış etkileyen faktörler (3).

Yanlış Pozitif
İlaçlar: • Kalsiyum Kanal Blokörleri

- Beta Blokörler
- Trisiklik Antidepresanlar,Buspirone
- Sempatomimetikler:Amfetamin Efedrin
- Stimulanlar;Nikotin,Kafein
- Dompaminerjik Ajanlar ;Levodopa,Alfa-metildopa
- Asetaminofen

Yaş:

- Yaşla birlikte plazma metanefrin düzeyi artar

Postür:

- Oturur pozisyonda supin poziyona göre metanefrin düzeyi daha yüksektir

Egzersiz

Katekolamin düzeyi yüksek diyet

Hipertansiyon

Obstruktif uyku apnesi

İnme

Böbrek yetmezliği

Yanlış Negatif

Tarama ile yeni tanı veya nüks saptanan normotansif hastalarda genellikle <2 cm boyutunda küçük tümörler

Dopamin sekrete eden tümörler

Tümörler nadiren baskın olarak dopamin üretirler. Bunlar genellikle SDHX gen mutasyonlarına sahip ekstra adrenal PGL'lerdir (17). Dopamin salgılayan tümörlere işaret eden semptomlar

bulunmadığı için tanınması zordur. Bunların tespiti dopamin metabolitleri metoksitiramin ve homovanillik asidin ölçülmesine bağlıdır (18). Metoksitiramin ayrıca metastatik FEO/PGL'lerde bir belirteç olarak kullanılabilir. Metastatik tümörlere sahip hastaların metastatik tümörlere sahip olmayanlara göre 4.7 kat daha yüksek bir plazma metoksitiramin seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir (19).

Görüntüleme:

Klinik ve/veya biyokimyasal olarak şüphelenilen olgularda ileri tanı yaklaşımı ne olmalıdır?

Öneri: BT ile radyasyona maruz kalma nedeniyle, MRG çocuklarda tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır (1⊕⊕OO).

Tesadüfen saptanan şüpheli lezyonlar, belirsiz biyokimyasal testler, bölgesel veya multifokal yayılımın değerlendirmesi ve metastazların dışlanması için ilk fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak I-123 meta-iyodobenzilguanidin sintigrafisi (MIBG) tercih edilebilir (2⊕⊕OO).

Metastatik hastalığı olan hastalarda 18F-FDG PET/CT, bilinen metastatik FEO/PGL leri olan hastalarda 123I-MIBG sintigrafisine göre tercih edilen görüntüleme yöntemidir (1 ⊕⊕OO)

FEO veya PGL olasılığı yüksek olan hastalarda MIBG ile lezyon tespit edilemezse, bir sonraki araştırma olarak (68)Ga-DOTATATE düşünülebilir. Metastatik yayılımdan şüphelenilen hastalarda özellikle kemiğe metastazda (123) I-MIBG yerine Ga-DOTATATE ilk tercih olabilir (2⊕⊕OO).

Kanıt:

Renal ultrason, %89 duyarlılık ve %61 özgüllük nedeniyle küçük adrenal tümörleri ve PGL'leri gözden kaçırabilir. Bu nedenle, karın ve pelvisin BT veya MRG'si, benzer tanısal duyarlılıklar (%90-100) nedeniyle tercih edilen görüntülemedir. Her ikisinin de özgüllüğü %70-80 civarındadır (3). Her ikisi de FEO/PGL 'yi tespit etmede benzer yüksek hassasiyete sahiptir ve 5 mm veya daha büyük tümörleri tespit edebilir (2). MRG, ekstra adrenal tümörlerin yerini belirlemede, spinal kanala invazyonun derecesini ve büyük damarların tutulumunu değerlendirilmesinde BT'den daha duyarlıdır (3). BT ile radyasyona maruz kalma nedeniyle, MRG çocuklarda tercih edilen yöntemdir (2).

Başlangıç olarak abdomen ve pelvisin görüntülemesi tümörü lokalize edilemezse, boyun ve göğüs MRG'si önerilir. Fonksiyonel görüntüleme, tesadüfen saptanan şüpheli lezyonlar ve belirsiz biyokimyasal testler, bölgesel veya multifokal yayılımın değerlendirmesi ve

metastazların dışlanması için kullanılır. Fonksiyonel görüntüleme için farklı nükleer tıp yöntemleri kullanılabilir. Bunlar arasında I-123 meta-iyodobenzilguanidin sintigrafisi (MIBG), I-131'den daha hassastır ve daha kaliteli görüntüler üretir; ancak, daha maliyetlidir (20). MIBG özellikle metastazı saptamada yardımcıdır ve FEO/PGL için çok yüksek bir özgüllüğe sahiptir. Dekonjestanlar, kalsiyum kanal blokerleri ve labetalol gibi MIBG alımına müdahale edebilecek ilaçlar tetkik öncesinde kesilmelidir (1-3,11,21).

[18F] fluorodihydroxyphenylalanine F DOPA PET, feokromositoma için oldukça spesifiktir (%95-100) ve sağlıklı adrenal doku tarafından alınmadığından, diğer radyofarmasötiklere göre avantaj sağlar (22). Aynı bezde birden fazla feokromositoma odağının (multifokal) daha iyi saptanmasını da sağlar. Fluorodeoxyglucose (FDG) PET, CT/MRI veya MIBG'ye kıyasla çok daha düşük bir özgüllüğe sahiptir. Bununla birlikte, özellikle SDHx ile ilgili ve metastatik FEO/PGL'yi lokalize etmede faydalıdır (23).

^{68}Ga-DOTATATE, tümörle fazla miktarda eksprese olan somatostatin reseptörleri tip 2 için çok yüksek ve seçici bir afiniteye sahiptir (3,22,24). Özellikle baş boyun lezyonlarında ^{68}Ga-DOTATATE, ^{123}I-MIBG ile saptanmayan lezyonları tespit edebilir. ^{123}I-MIBG, FEO veya PGL için hastalık olasılığı yüksek olan hastalarda lezyon tespit etmezse, bir sonraki araştırma olarak ^{68}Ga-DOTATATE düşünülmelidir. Metastatik yayılımdan şüphelenilen hastalarda özellikle kemiğe metastazda ^{123}I-MIBG yerine Ga-DOTATATE ilk tercih olabilir (25). ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT, SDHB ile ilişkili metastatik FEO/PGL'nin değerlendirilmesinde [18F]-florodopamin ([18F]-FDA), [18F] florodihidroksifenilalanin ([18F]-FDOPA), [18F]-floro-2-deoksi-D-glukoz ([18F]-FDG) PET/CT, BT/MRI ya göre lezyonların saptanmasında daha üstün olduğu gösterilmiştir (26). ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT, sporadik baş boyun PGL'leri özellikle de çok küçük olabilen ve yeterli [18F]-FDOPA'yı konsantre edemeyen SDHD ile ilgili tümörlerin saptanmasında çok hassastır. FEO'ların saptanmasında [18F]-FDOPA PET/CT'den daha düşük hassasiyet gösterebilir (27).

Tedavi

Öneri: Tanı konulan olgular ilk tedavi seçeneği cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır (1 ⊕⊕⊕O).

Kanıt:

FEO/PGL tedavisine primer öncelik tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Tümörün cerrahi manipülasyonu, yüksek düzey katekolamin salınımına (katekolamin fırtınası) yol açar ve

hipertansif kriz, kardiyak aritmiler, miyokardiyal iskemi, pulmoner ödem ve inmeye neden olma potansiyeline sahiptir. Perioperatif komplikasyonları önlemek için sistematik tıbbi yönetim çok önemlidir (Şekil 2). (1-3)

Preoperatif yönetim, hormonal olarak aktif tümörlerin manipülasyonu veya çıkarılması sırasında meydana gelebilecek intravasküler instabilite ve kan basıncı dalgalanmalarını önlemek amacıyla yapılır. Perioperatif antihipertansif yönetiminin iki hedefi vardır: (1) anestezi indüksiyonu ve cerrahi manipülasyon sırasında kan basıncındaki dalgalanmayı önlemek ve (2) tümörün çıkarılmasından sonra katekolamin yükündeki ani azalmadan kaynaklanan postoperatif hipotansiyonu önlemektir. Kan basıncı dalgalanmalarını önlemek için ameliyat öncesi alfa adrenerjik reseptör blokajı ve hacim genişlemesinin ardından beta blokaj kullanılması önerilir. Sıvıların ve inotropik desteğin kullanılmasıyla maksimum vazodilatasyon sağlanarak ameliyat sonrası hipotansiyondan kaçınılır (3).

Cerrahi girişim hazırlıkları:

- **Öneri: Hormonal olarak aktif FEO/PGL'si olan tüm hastalara, perioperatif kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için preoperatif blokaj uygulanmalıdır. Blokaj için ilk seçenek olarak adrenerjik reseptör blokerleri önerilmektedir (1 ⊕⊕OO)**
- **Öneri: Kan basıncını ve kalp atış hızını normale döndürmek için yeterli zamanı sağlamak üzere 7 ile 14 gün boyunca ameliyat öncesi tıbbi tedavi uygulanmalıdır. Tümörün çıkarılması sonrası şiddetli hipotansiyonu önlemek, ameliyat öncesi katekolamin kaynaklı kan hacmi daralmasını tersine çevirmek için yüksek sodyumlu diyet ve sıvı alımı sağlanmalıdır (1 ⊕⊕OO)**

Kanıt: Preoperatif dönemde beta blokajı alfa-2 reseptör blokajından sonra refleks taşikardiyi önlemek için kullanılır ve asla alfa blokajdan önce yapılmamalıdır. Bunun nedeni, karşılanmamış alfa reseptör stimülasyonunun ciddi bir hipertansif krize neden olma olasılığıdır. Preoperatif olarak kullanılan ilaçlarla hedef kan basıncının yaş ve boy için <95 persentilin altına düşürülmesidir (24).

Hastalardan 6-10 g yüksek sodyum tüketmeleri ve günlük ihtiyacın en az 1,5 katı sıvı almaları istenir. Hastada bu şekilde katekolamin fazlalılığına bağlı volüm kontraksiyonu ve alfa adrenerjik blokajın yan etkisi olarak ortaya çıkabilecek hipotansiyonu önlenmeye çalışılır.

Hastalar ortostatik hipotansiyon için takip edilmelidir. Yüksek sıvı alımı, kontrakte intravasküler hacmin genişlemesine yardımcı olarak preoperatif ortostatik hipotansiyon ve postoperatif hipotansiyonu azaltır (2,3).

Anti hipertansif tedaviye ameliyat öncesi en az 7-14 gün önce başlanmalıdır (1). Operasyon öncesi selektif (doksazosin, prazosin, terazosin) veya selektif olmayan olmayan (fenoksibenzamin) alfa adrenerjik blokerlerle antihipertansif tedaviye başlanır (2,3,28).

Fenoksibenzamin, selektif olmayan (α1 ve α2) bir alfa blokördür ve 24 saatlik uzun bir yarı ömre sahiptir. Fenoksibenzamin düşük dozda başlanır ve her 3-4 günde bir doz ayarlaması yapılır. Fenoksibenzaminin yaygın yan etkileri ortostatik hipotansiyon, burun tıkanıklığı ve refleks taşikardidir. Doksazosin, selektif alfa-1 adrenerjik reseptör blokörüdür yarı ömrü 20 saattir. Doksazosin alfa-2 reseptör blokajı yapmaz bu nedenle yan etki olarak refleks taşikardiye neden olmaz. Prazosin, 2-3 saatlik kısa bir yarı ömre sahiptir ve daha uzun etkili fenoksibenzamin ile karşılaştırıldığında, postoperatif hipotansiyon riski daha düşüktür (2,3).

Selektif olan ve olmayan alfa adrenerjik blokerlerin etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur. Bazı çalışmalarda selektif blokörlerin selektif olmayanlara göre daha düşük preoperatif kan basıncı, daha düşük intraoperatif kalp hızı ve düşük postoperatif hipotansiyon riski ve refleks taşikardi gibi faydaları gözlenmiştir (29,30). Bazı çalışmalarda ise pre-intra- ve postoperatif diğer çalışmalarda hemodinamik farklılık saptanmamıştır (1,31,32).

Beta adrenerjik blokerler, FEO/PGL'li hastalarda alfa adrenerjik blokaj ilişkili taşikardi ve katekolamin kaynaklı taşiaritmiyi önlemek için kullanılır. Kardiyoselektif beta 1 reseptör blokerler (atenolol veya metoprolol), beta 2 reseptör blokajı ile oluşacak bronkokonstrüksiyon riski nedeniyle selektif olmayan beta blokerler (propranolol) yerine tercih edilir.

Labetalol, kombine bir selektif alfa-1 ve non-selektif beta adrenerjik blokerdir. Labetalolün oral formülasyonu 1:3 alfa/beta blokaj oranına ve intravenöz formu ise 1:7 blokaj oranına sahiptir. Beta reseptör blokajına kıyasla minimum alfa reseptör blokajı göz önüne alındığında, labetalol tek başına kullanıldığında potansiyel olarak hipertansif krizi hızlandırabilir. Labetalol ile tedavi edilen FEO/PGL hastalarında değişken yanıt bildirilmiştir (33,34).

Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, kombine alfa ve beta adrenerjik blokerlere kıyasla genel olarak daha az etkili antihipertansifler oldukları için kan basıncını kontrol etmek için ikinci basamak ilaçlar olarak kullanılır. Kalsiyum kanal blokerleri (amlodipin ve nifedipin); (a) alfa ve beta adrenerjik blokerler ile kan basınçları iyi kontrol edilmediğinde ve (b) alfa

blokerlerin yan etkileri bunların kullanımını veya doz artışını engellediğinde kullanılır. Kalsiyum kanal blokerleri, vasküler düz kas hücrelerine norepinefrin aracılı kalsiyum akışını engeller ve katekolamin kaynaklı hipertansiyon, taşiaritmi ve koroner vazospazma karşı etki eder (2).

Metirosin, tirozin hidroksilazın kompetetif inhibitörüdür ve katekolamin sentezini bloke ederek etki eder. Metirozin, bir alfa adrenerjik bloker (fenoksibenzamin veya prazosin) ile kombinasyon halinde kullanılır ve ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında kan basıncının daha iyi kontrol edilmesini sağlar). Metirosinin kombinasyon tedavisi olarak kullanılması, yüksek doz alfa adrenerjik bloker ihtiyacını azaltır ve alfa adrenerjik blokerlere karşı yan etki gelişen hastalarda avantajlıdır (2). Çocuklarda metirozin dozu değişir ve her 6 saatte bir bölünerek 20 mg/kg/gün ya da her 6 saatte bir 125 mg'a şeklinde başlatılır. Doz, maksimum 2500 g/gün olmak üzere 60 mg/kg/gün arttırılabilir. Metirosin, katekolamin sentezini doğrudan inhibe eder bu nedenle ilaca yanıtın derecesini değerlendirmek için idrar ve plazma katekolaminleri ölçülebilir ve doz buna göre ayarlanabilir (2). Bu tedavinin yan etkisi ekstrapiramidal semptomlardır. Diğer yan etkiler arasında ortostatik hipotansiyon, sedasyon, yorgunluk, anksiyete, ishal, ağız kuruluğu, tükürük salgısında azalma ve çene kasılması, ellerde ince titreme ve gövdede titreme şeklinde nöromüsküler yan etkiler bulunur. Nadiren kristalüriye neden olabilir (2). Tablo 4'de. FEO/PGL'de hipertansiyonun preoperatif yönetimi için yaygın olarak kullanılan ilaçlar ve dozları özetlenmiştir.

Tablo 4. **FEO/PGL'de hipertansiyonun preoperatif yönetimi için yaygın olarak kullanılan ilaçlar (2).**

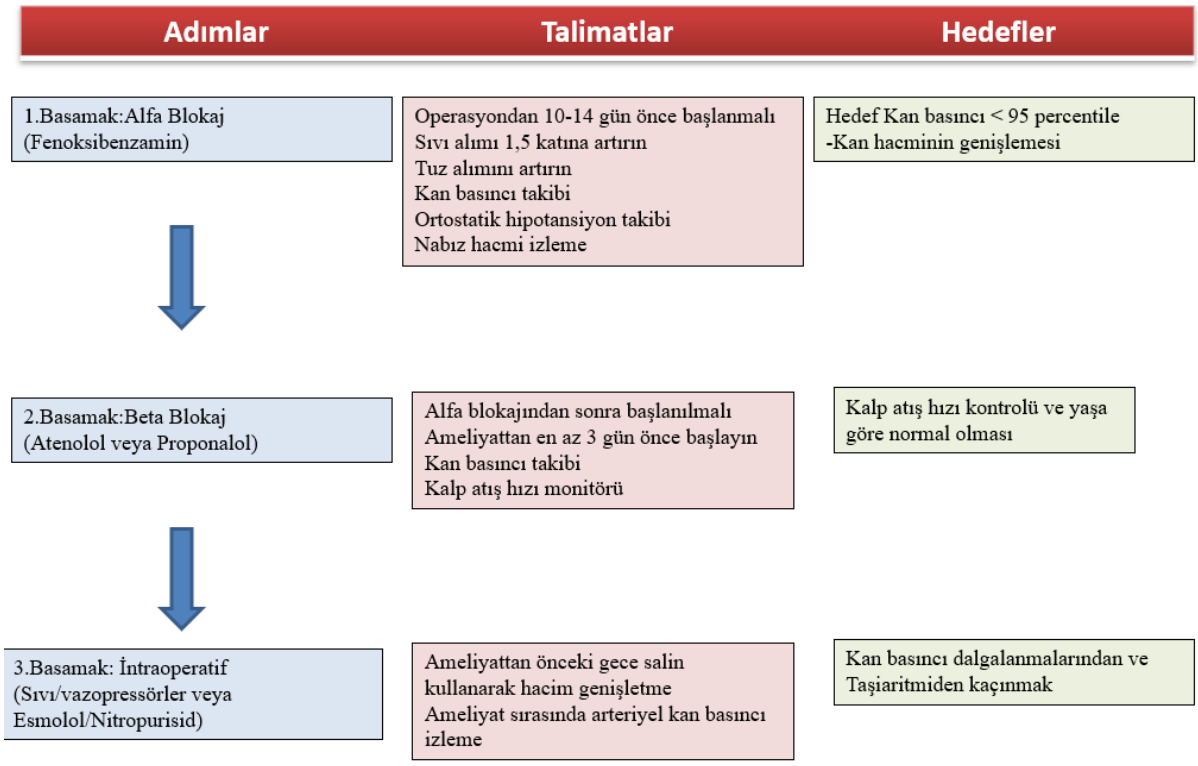
İlaç adı	**Mekanizma**	**Doz**	**Yan etki**	**Yorum**
α Adrenerjik Blokerler				
Fenoksibenzamin	Non selektif alfa 1ve alfa 2 blokerler	0.2 mg/kg/gün (max. 10 mg/doz) 0.2 mg/kg/gün her 4 günde bir arttırılabilir	Ortostatik Hipotansiyon Nazal Konjesyon RefleksTaşikardi	En sık kullanılan

		Hedef 0,4–1,2 mg/kg/gün ÷ 6–8 saatte Maks. 2-4 mg/kg/gün (60 mg/gün)		
Doksazosin	Selektif α1 bloker	1-2 mg/gün 2–4 mg/gün arttırılabilir Hedef 2–4 mg/gün ÷ 8–12 sa Maks. 4-16 mg/gün	Ortostatik Hipotansiyon Baş dönmesi	Refleks taşikardi yapmaz
Prazosin	Selektif α1 bloker	0,05–0,1 mg/kg/gün ÷ 8 sa Maks. 0,5 mg/kg/gün (20 mg/gün)	Ortostatik Hipotansiyon Baş dönmesi	Kısa etki süresi
Terazosin	Selektif α1 bloker	1 mg/gün 1–4 mg/gün artırılabilir Maks. 20 mg/gün	Ortostatik Hipotansiyon Baş dönmesi	Çocuklarda kullanımı yok
β Adrenerjik Blokerler				
Propanalol	Non selektif β 1ve β 2 bloker	1-2 mg/kg/gün ÷ 6–12 sa	Baş dönmesi Astım alevlenmesi	α blokerden önce verilmemeli

		4 mg/kg/gün ÷ 6–12 sa arttırılabilir Maks. 640 mg/gün		
Atenolol	Selektif β 1bloker	0,5–1 mg/kg/gün ÷ 12–24 sa 2 mg/kg/gün ÷ 12–24 sa arttırılabilir Maks. 100 mg/gün	Baş dönmesi Halsizilik	α blokerden önce verilmemeli
Metoprolol	Selektif β 1bloker	1-2 mg/kg/gün ÷ 12–24 sa 2 mg/kg/gün ÷ 12–24 sa arttırılabilir Maks. 200 mg/gün	Baş dönmesi Halsizilik	α blokerden önce verilmemeli
α ve β Adrenerjik Reseptör Blokerler				
Labetalol	Kombine α ve β Bloker (1:3)	1-3 mg/kg/gün ÷ 8–12 sa 10–12 mg/kg/gün ÷ 8–12 sa artırılabilir Maks. 1200 mg/gün	Baş dönmesi Halsizilik Astım alevlenmesi	α Bloker ile birlikte kullanılır

Kalsiyum Kanal Blolerkeri				
Amlodipin	Dihidropiridin Kalsiyum Kanal Blokerleri	0,05–0,1 mg/kg/gün ÷ 12–24 sa 0,3 mg/kg/gün ÷ 12–24 sa arttırılabilir Maks. 10 mg/gün	Baş ağrısı Ödem Çarpıntı	Yardımcı olarak kullanılır
Tirozin hidroksilaz inhibitörü				
Metirozin	Tirozin üretimini inhibe eder	20 mg/kg/gün ÷ 6 sa 60 mg/kg/gün ÷ 6 sa arttırılabilir Maks. 2500 mg/gün	Letarji Ekstrapiramidal etkiler İshal Nadiren kristalüri	α Bloker ile birlikte kullanılır

Kronik katekolamin maruziyeti ve buna bağlı hipermetabolik durum nedeniyle artan istirahat enerji tüketimi, FEO/PGL'de yeterli kalori alımına rağmen kilo kaybına yol açar. Ameliyattan önceki haftalarda yüksek kalori alımı, daha fazla kilo kaybını azaltabilir ve ameliyat öncesi beslenme durumunu iyileştirebilir (2).



Şekil 2: FEO/PGL sistematik yönetimi (2).

İntraoperatif yönetim:

Ameliyattan önce intravasküler hacmin optimal olduğundan emin olmak için, hastaların ameliyattan önceki gece sıvı verilmelidir. Artan kan hacmi, kan basıncının hızlı yükselmesini (katekolamin salınımı ile) veya düşmesini (katekolamin yükünün azalması ile) engeller. İntra-arteriyel kateterler aracılığıyla intraoperatif sürekli kan basıncı izlemesi önemlidir ve anestezistin kan basıncı dalgalanmalarını yönetmesine yardımcı olur.

İntraoperatif yüksek tansiyon, sodyum nitroprussid veya esmolol gibi kısa etkili intravenöz ilaçlarla kontrol edilebilir. Kan basıncı (BP) kontrolü için intravenöz magnezyum sülfat, nikardipin veya deksmedetomidin de kullanılabilir (2).

Postoperatif izlem:

Bir FEO/PGL'nin cerrahi rezeksiyonu tam iyileşmeyi garanti etmez. Rezidü tümör dokusu, başka bir FEO/PGL veya uzak metastaz olabilir. Ameliyat tam rezeksiyonla sonuçlansa bile lokal nüks, metastatik nüks veya yeni bir FEO/PGL riski devam eder. Bu nedenle, cerrahi sonrası izlem önemlidir.

Ameliyat geçirmiş hastalar için ilk konu, cerrahi rezeksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığını belirlemektir. Metanefrin, normetanefrin ve 3-metoksitiramin ölçümlerinin, ameliyattan önceki yüksek konsantrasyonlarının operasyondan 2-6 hafta sonra denetlenmesini önermektedir. Ameliyattan sonra erken ölçümler de bilgilendirici olabilir. Ameliyattan sonra normal aralıktaki metanefrinler, tam rezeksiyonu belgelemektedir ve anatomik görüntüleme gerekmemektedir. Ameliyat sonrası yüksek metanefrin veya fonksiyonel olmayan bir PPGL vakalarında, rezeksiyonun tamamlandığını belgelemek için ameliyattan 3 ve 6 ay sonra görüntüleme yapılabilir (35).

Uzun dönem takip:

Öneri: Tekrarlayan veya metastatik hastaliği değerlendirmek için ömür boyu yillik biyokimyasal testler yapilmalidir (1⊕⊕OO)

Kanıt: Büyük tümör, paraganglioma, çocukluk çağında ortaya çıkış, multifokal hastalık veya SDHB mutasyonları olan hastalarda metastatik progresyon riski yüksektir. Bu hastalarda, olası tekrarlayan hastalığı erken aşamada saptamak için plazma 3-metoksitiramin ölçümleri de dahil olmak üzere uzun vadeli yıllık izlemden fayda görebilir. VHL veya SDHx sendromu gibi kalıtsal risk altındaki tüm hastalar için, genotip-fenotip ilişkilerine ve ilave sendromik özelliklere göre bireyselleştirilebilen katekolamin O-metillenmiş metabolitlerin ölçümleriyle yıllık izleme ihtiyaç vardır (35).

Kaynaklar:

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 ;99:1915-42.
2. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma-an update on diagnosis, evaluation, and management. Pediatr Nephrol. 2020;35:581-594.
3. Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. Front Pediatr. 2017 ;5:155.
4. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. Nat Rev Cancer. 2014 ;14:108-19.
5. Pham TH, Moir C, Thompson GB, Zarroug AE, Hamner CE, Farley D, van Heerden J, Lteif AN, Young WF Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. Pediatrics. 2006 ;118:1109-17.
6. Kaufman BH, Telander RL, van Heerden JA, Zimmerman D, Sheps SG, Dawson B. Pheochromocytoma in the pediatric age group: current status. J Pediatr Surg. 1983 ;18:879-84.
7. Perel Y, Schlumberger M, Marguerite G, Alos N, Revillon Y, Sommelet D, De Lumley L, Flamant F, Dyon JF, Lutz P, Heloury H, Lemerle J. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology. Pediatr Hematol Oncol. 1997;14:413-22
8. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Altehoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peçzkowska M, Szmigielski C, Eng C; Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002 9;346(19):1459-66.
9. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of

neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. Pancreas. 2010 Aug;39(6):775-83.

10. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, Fassnacht M, Klink B, Lodish M, Stratakis CA, Huebner A, Fliedner S, Robledo M, Sinnott RO, Januszewicz A, Pacak K, Eisenhofer G. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab. 2017 1;102:1122-1132.
11. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (Eds), Williams Textbook of Endocrinology, 14th ed, Elsevier Inc, Philadelphia 2019. p.550.
12. Lefebvre M, Foulkes WD. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. Curr Oncol. 2014 Feb;21(1):e8-e17.
13. Havekes B, Romijn JA, Eisenhofer G, Adams K, Pacak K. Update on pediatric pheochromocytoma. Pediatr Nephrol. 2009 ;24:943-50
14. Mishra A, Mehrotra PK, Agarwal G, Agarwal A, Mishra SK. Pediatric and adolescent pheochromocytoma: clinical presentation and outcome of surgery. Indian Pediatr. 2014 ;51:299-302
15. Ceruti M, Petramala L, Cotesta D, Cerci S, Serra V, Caliumi C, Iorio M, De Toma G, Ciardi A, Vitolo D, Letizia C. Ambulatory blood pressure monitoring in secondary arterial hypertension due to adrenal diseases. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006 ;8:642-8.
16. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, Mezey E, Huynh TT, Hiremagalur B, Ellingson T, Duddempudi S, Eijsbouts A, Lenders JW. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1998 ;83:2175-85
17. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, Bornstein SR, Tiebel O, Adams K, Bratslavsky G, Linehan WM, Pacak K. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. Clin Chem. 2011 ;57:411-20
18. Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, Csako G, Brouwers FM, Lai EW, Adams KT, Pacak K. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. J Clin Endocrinol Metab. 2005 ;90:2068-75

19. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, Mannelli M, Linehan WM, Adams K, Timmers HJ, Pacak K. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. Eur J Cancer. 2012 ;48:1739-49
20. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, Sidhu SB. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. Oncologist. 2008 ;13:779-93
21. Shulkin BL, Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. J Nucl Med. 1998 ;39:679-88
22. Taïeb D, Pacak K. Molecular imaging and theranostic approaches in pheochromocytoma and paraganglioma. Cell Tissue Res. 2018 ;372:393-401.
23. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, King KS, Rao JU, Wesley RA, Adams KT, Pacak K. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. J Natl Cancer Inst. 2012 May 2;104:700-8.
24. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Endocrinol Metab (Seoul). 2017 Jun;32(2):152-161.
25. Maurice JB, Troke R, Win Z, Ramachandran R, Al-Nahhas A, Naji M, Dhillo W, Meeran K, Goldstone AP, Martin NM, Todd JF, Palazzo F, Tan T. A comparison of the performance of ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT and ^{123}I-MIBG SPECT in the diagnosis and follow-up of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:1266-70.
26. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, Herscovitch P, Taieb D, Kebebew E, Lehnert H, Fojo AT, Pacak K. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. Clin Cancer Res. 2015 1;21:3888-95
27. Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, Montava M, Guerin C, Gabriel S, Beschmout E, Morange I, Fakhry N, Castinetti F, Sebag F, Barlier A, Loundou A, Guillet B, Pacak K, Taïeb D. Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 ;43:1248-57

28. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet. 2005 - 26;366:665-75.
29. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, Prybilla DJ, Pike TL, Thompson GB, Grant CS, Warner DO, Bravo E, Sprung J. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. Urology. 2010 ;76:508.e6-11..
30. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. World J Surg. 2002 ;26:1037-42.
31. Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas. Int Surg. 2002 J;87:191-4..
32. Hull CJ. Phaeochromocytoma. Diagnosis, preoperative preparation and anaesthetic management. Br J Anaesth. 1986 ;58:1453-68.
33. Briggs RS, Birtwell AJ, Pohl JE. Hypertensive response to labetalol in phaeochromocytoma. Lancet. 1978 13;1:1045-6.
34. Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, Schiavon L, Montemurro D, Vescovo G, Zuin M, Chondrogiannis S, Ravenni R, Opocher G, Colletti PM, Rubello D. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features. Endocrine. 2014;45:469-78.
35. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, Pacak K, Crona J, Zelinka T, Mannelli M, Deutschbein T, Timmers HJLM, Castinetti F, Dralle H, Widimský J, Gimenez-Roqueplo AP, Eisenhofer G. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2020; 38:1443-1456.