

Glukokortikoidlerin Hücresel Etki Mekanizmaları ve Glukokortikoid Rezistansı

THE MECHANISMS OF CELLULAR EFFECTS OF GLUCOCORTICOIDS AND GLUCOCORTICOID RESISTANCE

Dr.Ayşenur ÖKTEN*, Dr.Mukaddes KALYONCU**

* Prof., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Endokrinoloji BD,
** Yrd.Doç., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, TRABZON

Özet

Steroid hormonlar hücresel düzeyde etkilerini D vitamini, retinoik asit ve tiroid hormonlar gibi hücre içi reseptörler üzerinden gerçekleştirirler.

İnsan glukokortikoid reseptörünün (hGR) hGR- α ve hGR- β olmak üzere iki yapısal izoformu vardır. Her iki izoform 5. kromozomun uzun kolunda kodlanan tek bir genden üretilir; bunlardan sadece hGR- α hormona bağlanma özelliği gösterir. Kortizolün hücresel etki yapabilmesi için hücre içine difüzyonla girdikten sonra kortizona dönüşmesi gerekir. Kortizon inaktif haldeki reseptöre bağlanarak reseptörü aktif hale getirir. Aktif hormon-reseptör kompleksi nükleusa geçerek DNA'ya bağlanır. Bundan sonra transkripsiyon kompleksi oluşur ve hedef genden mRNA, ardından da istenilen protein sentezlenir. Sayısal ya da fonksiyonel olarak yetersiz reseptörler, insensitivite sendromlarına neden olurlar. Glukokortikoid rezistansı Cushing sendromunun klinik bulguları olmadığı halde biyokimyasal olarak hiperkortizolizm gösteren, glukokortikoidlere karşı endorgan duyarlılığının azaldığı vakalar olarak tanımlanır. Glukokortikoid rezistansı asemptomatik olabileceği gibi hipertansiyon, hipokalemik alkaloz, hiperandrojenizm (hirsütizm, infertilite, puberte prekoks vb.) bulguları ile karşımıza çıkabilir. Diurnal ritmin bozulmamış olmasına karşın artmış kortizol sekresyonu ve deksametazonla ACTH ve kortizol süpresyonunun sağlanamaması tanı koydurucudur. Mineralokortikoidlerin ve adrenal androjenlerin de artışı söz konusudur. Bir çok vakada hGR'nde değişik mutasyonlar tanımlanmıştır. Akkiz jeneralize glukokortikoid rezistansı uzun süre steroid kullanan kişilerde yüksek glukokortikoid düzeylerinin, hGR'nün mRNA'sı üzerine yaptığı "down regülasyon" ile açıklanır. Konjenital glukokortikoid rezistansının tedavisinde yüksek doz deksametazon kullanılması hipertansiyon, hirsütizm gibi belirtileri kontrol altına alabilir.

Anahtar Kelimeler: İnsan glukokortikoid reseptörü,
Glukokortikoid rezistansı

T Klin Pediatri 2003, 12:132-137

Summary

Steroid hormones use intracellular receptors for their effects. Human glucocorticoid receptor (hGR) has two structural isoform, hGR-alpha (hGR- α) and hGR-beta (hGR- β). Only hGR- α may be bound to hormone. Cortisol change into cortisone, after it enter a cell by diffusion. Inactive receptor is activated by binding of cortisone. Active hormone-receptor complex passes through nucleus and binds to DNA. Then, transcription complex occurs, and mRNA and needed protein are synthesized, respectively. Inadequate receptors as qualitatively and quantitatively cause insensitivity syndromes. Glucocorticoid resistance is described as a case who has biochemically hypercortisolism, but no clinical findings of Cushing syndrome, and decreases sensitivity of end-organ to glucocorticoid. It may be asymptomatic, but may have findings of hypertension, hypokalemic alkalosis, hyperandrogenism (hirsutism, infertility, puberte precoc). It is diagnosed by increased cortisol secretion, but its normal diurnal rhythm, and not androgen suppression to dexamethasone. Mineralocorticoids and adrenal androgens also increased. Various mutations of hGR are described in many cases. Acquired generalized glucocorticoid resistance is explained by down regulation of high glucocorticoid levels on mRNA of hGR in patients using long-term steroid. Congenital glucocorticoid resistance therapy with high dose dexamethasone may control some symptoms like hypertension and hirsutism.

Key Words: Human glucocorticoid receptor,
Glucocorticoid resistance

T Klin J Pediatr 2003, 12:132-137

Filogenetik hiyerarji içinde hücre içi reseptör ailesini kullanan hormonlar dört grupta toplanır ve steroid hormonlar ilk grupta yer alır. Steroid hor-

monların yanısıra D vitamini, retinoik asit ve tiroid hormonlar da hücresel düzeydeki etkilerini, hücre içi reseptörler üzerinden gerçekleştirirler.

Glukokortikoid reseptörünün yapısı

Bütün hücre içi reseptörlerde olduğu gibi glukokortikoid reseptörlerinde de, amino terminalinde değişken transaktivasyon bölgesi, iki adet “zinc finger” taşıyan DNA’ya bağlanma bölgesi ve karboksil terminalinde ligand bağlayan bölge olmak üzere üç fonksiyonel kısım (domain) bulunur. Transaktivasyon bölgesi reseptör cinsine göre değişir ve görevi tam olarak bilinmemekle birlikte transkripsiyon regülasyonunda rol aldığı düşünülür. DNA bağlayan bölge bütün hücre içi reseptör ailesinde birbirine benzer ve DNA’nın hormona yanıtı elemanına (HRE-hormone responsive element) bağlanır. Reseptörün karboksil ucunda bulunan ligand bağlayan bölge inaktif formda şaperon proteinler de denilen 90 kDa “heat shock protein” (hsp), p23 ve doku spesifik protein gibi proteinlerle, aktif formda ise hormonla etkileşen kısımdır (1-7).

İnsan glukokortikoid reseptörünün (hGR) hGR- α ve hGR- β olmak üzere iki yapısal izoformu vardır. Her iki izoform 5. kromozomun uzun kolunda (Lifshitz-5q31-q32) kodlanan tek bir genden “alternatif splicing” yöntemi ile üretilir (8). Ancak bunlardan sadece hGR-alfa hormona bağlanma özelliği gösterir iken hGR- β ’nin fonksiyonu henüz anlaşılammamıştır (6,9).

İnsan glukokortikoid reseptörünün cDNA’sı minimum 80 kilobazlık ve 10 ekson içeren bir genidir. Birinci akson “untranslated sequence” reseptör proteininde temsil edilmez. İkinci ekson reseptörün transaktivasyon bölgesini, 3. ve 4. eksonlar her biri ayrı ayrı “zinc finger”ı kodlayarak reseptörün DNA’ya bağlanma bölgesini, 5-9. eksonlar ise ortaklaşa ligand bağlayan bölgesini kodlarlar. İnsan glukokortikoid reseptörü- β ’nin yapısındaki tek farklılık reseptör proteininde 9. ekson yerine 10. eksonun temsil edilmiş olmasıdır. İnsan glukokortikoid reseptörü- α toplam 777 amino asitten (481 aminoasit transaktivasyonda rol alır, 66 amino asit DNA bağlar, 230 amino asit ligand bağlar), hGR- β ise 742 amino asitten oluşur. Her iki reseptörün de 727 amino asidi ortak olmasına karşın hGR- β ’nin hormon bağlama özelliği bulunmaz (2,3).

Etki mekanizması

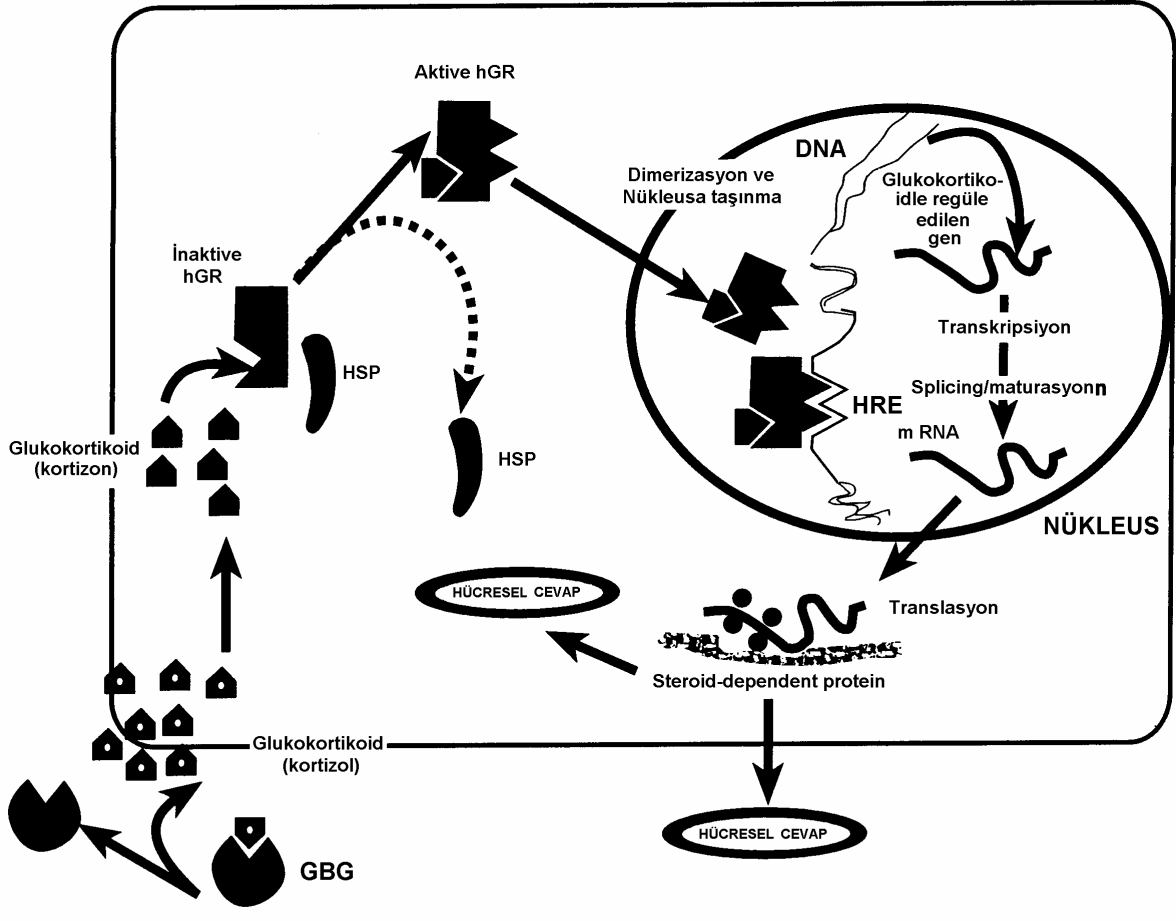
Steroid hormonlar membrandan diffüze olarak hücre içine girerler. Kortizol intrasitozolik taşınma sırasında 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi aracılığıyla kortizona dönüştürülür. Transformasyona uğrayan ya da aktive edilen hormon, kendisine spesifik 8S oligomerik reseptörle etkileşir. Hücre içinde inaktif halde olan reseptörün ligand bağlayan kısmına iki adet 90 kDa hsp ve dokuya spesifik proteinler bağlıdır (4). Kortizon, reseptörün ligand bağlayan kısmına bağlandığında bu proteinler reseptörden ayrılır. Aktif hale geçen reseptör-hormon kompleksi nükleusa taşınarak DNA’ya bağlanır; hormona bağlı reseptör 4S formundadır. Steroid hormon reseptörünün DNA bağlayan kısmında iki “zinc finger” vardır. Hormon-reseptör kompleksinin DNA’nın hormona yanıtı elemanına (HRE-“hormone responsive element”) bağlanabilmesi için dimer oluşturması gerekir. İlk “zinc finger” hedef gen spesifikliğini sağlarken ikincisi dimerizasyonda önemlidir. Reseptör-hormon dimerinin DNA’ya bağlanması genin transaktivasyonu için yeterli olmamakla birlikte ön koşuldur. Bu bağlanmadan sonra transkripsiyon kompleksi oluşur ve hedef genin mRNA sentezi başlar. İntrasellüler reseptörü olan hormonlar bir çok hücrede hücre bölünmesi ve diferansiasyonu regüle ederler (Şekil 1). Dimerize olmayan monomer reseptör-hormon kompleksi ise hücre içi diğer sinyal ileti sistemlerini kullanarak (STAT-JAK kinazlar) DNA’nın cAMP’ye duyarlı kısmını etkiler ve transkripsiyonda düzenleyici rol oynar. Reseptörün bu görevini, aminoasit ucunda bulunan transaktivasyon bölgesi üzerinden yaptığı düşünülmektedir (1,6,7,10).

Konjenital glukokortikoid rezistansı

Hücrenin hormona yanıtı olabilmesi için spesifik reseptörü olmalıdır. Sayısal ya da fonksiyonel olarak yetersiz reseptörler, insensitivite sendromlarına neden olurlar. Vingerhoeds ve arkadaşları (11) ilk kez 1976’da Cushing sendromu olmadan spontan hiperkortizolizm gösteren bir vaka yayınladılar. İnguinal herni nedeniyle operasyona alınacak hipertansiyon ve hipokalemi gösteren bir hastada tesadüfen bakılan idrar 17-

GLUKOKORTİKÖİDLERİN HEDEF HÜCREDE ETKİ MEKANİZMASI

hGR : insan glukokortikoid reseptörü
 HSP : heat shock protein
 HRE : hormona cevaplı eleman
 GBG : glukokortikoid bağlayan globulin



Şekil 1. Kortizolün hücresel etki yapabilmesi için hücre içine diffüzyonla girdikten sonra kortizona dönüşmesi gerekir. Bu dönüşümden sonra inaktif haldeki reseptöre bağlanarak reseptörü aktif hale getirir. Aktif hormon-reseptör kompleksi nükleusa geçerek DNA'nın hormona yanıtı elemanına bağlanır. Bu bağlanmanın olabilmesi için reseptörün dimer yapması gerekir. Bundan sonra transkripsiyon kompleksi oluşur ve hedef genden mRNA, ardından da istenilen protein sentezlenir.

ketosteroidleri yüksek bulundu. Hastada Cushing sendromunun hiçbir belirtisi olmamasına karşın biyokimyasal olarak yüksek kortizol düzeyi ve diğer bulguları ile pituitier Cushing sendromuna uymaktaydı. Kaza nedeniyle ölen bir erkek kardeşinin de hipertansif olduğu biliniyordu ve oğlu da benzer şekilde hipertansif ve biyokimyasal olarak pituitier Cushing sendromu gibi bulgular veriyordu. Baba-oğul uzun yıllar boyunca klinik olarak hiç Cushing sendromu geliştirmediler. Bu raporda probandın iki kızında da sadece idrarda 17-

ketosteroid artışı gösterildi. Bu vakalar glukokortikoid reseptörleri çalışılmamış olmasına karşın literatürde kortizole karşı periferik yanıtızlığın olabileceğine dikkat çeken ilk yayındır.

Bugün kalıtsal glukokortikoid rezistansı Cushing sendromunun klinik bulguları olmadığı halde biyokimyasal olarak hiperkortizolizm gösteren, glukokortikoidlere karşı endorgan duyarlılığının azaldığı vakalar olarak tanımlanmaktadır. Kompense glukokortikoid rezistansı klinik olarak herhangi bir hipokortizolizm, hiperkortizolizm ya

da androjen ve/veya mineralokortikoid fazlalığı bulgusu olmadan kortizol sekresyonu artışı olarak tanımlanır. Komplet glukokortikoid rezistansı ise hayatla bağdaşan bir durum değildir (12-16).

Glukokortikoid rezistansı bir çok vakada asemptomatik seyrederek. Bu vakalar ancak ilk vakanın aile taraması sırasında ortaya çıkar. Aile taraması sırasında ortaya çıkan, izole kronik halsizliği olan vakalarda da konjenital glukokortikoid rezistansı tanımlanmıştır. Semptomatik vakalar ise hipertansiyon ve/veya hiperandrojenizm bulgularıyla karşımıza çıkabilirler. Hiperandrojenizm bulguları yaş ve cinsiyete göre değişik klinik bulgu verecektir. Erişkin erkekte; anormal spermatogenez, infertilite, erişkin kadında; akne, hirsütizm, erkek tipi kellik, menstrüel düzensizlik, oligoanovülasyon, infertilite, kız çocukta; heteroseksüel puberte prekoks, erkek çocukta ise izoseksüel puberte prekoks ile kendini gösterir. Bütün bu semptom ve bulgular her hastada izole ya da değişik kombinasyonlar şeklinde bulunabilir, bu vakalara hipokalemik alkaloz da eşlik edebilir; ancak hepsinde ortak özellik Cushing sendromu bulgularının olmamasıdır (17-24). Klinik tablonun bu kadar değişken olmasını açıklayan tatmin edici bir hipotez ortaya sürülmemiştir (9). Hipertansiyon, infertilite, hiperandrojenizm ve puberte prekoks neden olabilecek diğer hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılabilmesi için glukokortikoid rezistansının akla gelmesi önemlidir.

Glukokortikoid rezistansının tanısı

Tanı için diurnal ritim bozulmadan serum ve idrarda kortizol düzeyinin artması ve deksametazonla süpresyonun sağlanmadığını göstermek yeterlidir. Mineralokortikoidlerin (kortikosteron, DOC) ve adrenal androjenlerin (delta4-androstenedion, DHEA, DHEAS) de artışı söz konusudur (14,17,19). İnsan glukokortikoid reseptöründe mutasyonun gösterilmesi tanıyı destekler; ancak hGR'de herhangi bir mutasyonun tanımlanmadığı vakalar da söz konusudur. İnsan glukokortikoid reseptöründe tanımlanan mutasyonlar genellikle iki bölgede yoğunlaşmıştır. İnsan glukokortikoid reseptörü mutasyonları ya reseptör sayısında azalmaya ya da reseptörün ligand bağlama kapasitesinde, termolabilitesinde ve/veya

DNA'ya bağlanmasında anormalliğe neden olabilir. Mutasyon gösterilemeyen vakalarda ya transkripsiyon kompleksinin oluşumu, ya da mRNA'nın sentez ve olgunlaşması ya da protein sentezinde (translasyon) bir defekt vardır. İnsan glukokortikoid reseptöründe tanımlanmış mutasyonların çoğu mikrolelesyon, nokta mutasyonu, "frame shift" mutasyonu şeklindedir. İnfertil vakalarda "de novo germ line" mutasyon da gösterilebilir (25-33).

Bazen mutasyon jeneralize olmayıp tek bir dokuyu ilgilendirebilir. Örneğin Nelson sendromu kortikotropinomalı bazı hastalarda yalnız tümör hücrelerinde hGR mutasyonunun gösterilmesi negatif "feed-back" etkinin lokal olarak ortadan kalkması ile tümör oluşumu açıklanmaya çalışılmıştır. Ayrıca hipokampüse lokalize hGR mutasyonu olan deney hayvanlarında ciddi davranış bozukluklarının görülmesi ve glukokortikoidlerin apoptozisteki önemli rolü bazı otoimmün ya da enflamatuar ve psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde konjenital lokal glukokortikoid rezistansının rolüne işaret etmektedir (34-37).

Hastalığın genetik geçişi tam olarak aydınlatılmamıştır. Mutasyonun cinsine göre otozomal dominant ya da resesif özellikte olabilmektedir. Fenotip ile genotip arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (14,15).

Akkiz glukokortikoid rezistansı

Kronik glukokortikoid kullanan hastalarda bazen düşük doz almalarına rağmen yan etkiler görülürken diğer bazı vakalarda daha uzun süre ve yüksek doza rağmen etkin kontrol sağlanamamaktadır. Bu durum toplumda glukokortikoide karşı aşırı duyarlılık ya da direncin hiç de nadir olmadığını göstermektedir. Gerçekten glukokortikoid reseptörlerindeki relatif hipersensitivite %6.6 oranında görülürken relatif rezistans %2.3 oranında görülür (12).

Uzun süre steroid kullanılması gereken hastalarda akılda tutulması gereken bu özellik daha steroid tedavisinin başlangıcında bile kişilerin steroide verecekleri yanıtın farklı olabileceği ve verilecek steroid dozunun kişiden kişiye özenle ayarlanması gerektiğini vurgular. Ayrıca uzun

sürel ve yüksek doz steroid kullanımı hGR'nin mRNA'sı üzerine "down" regülatuar etki yaparak akkiz glukokortikoid rezistansına neden olur. Bu da başlangıçta iyi yanıt alınsa bile zamanla tedavide başarısızlığa uğranan vakaları açıklar (12,21). Jüvenil romatoid artrit gibi bazı hastalıklarda steroidin sistemik yan etkileri görülse bile eklemelerde hastalık devam edebilir. Bu durum da enflamasyon sırasında meydana gelen sitokinlerin neden olduğu lokal akkiz glukokortikoid rezistansı ile açıklanır (34).

Tedavi

Konjenital jeneralize glukokortikoid rezistansının tedavisinde yüksek doz deksametazon (3 mg/gün) kullanımı hipertansiyon, hipokalemi, akne ve hirsütizm gibi belirtileri kontrol altına alabilir (17,23). Akkiz glukokortikoid rezistansının tedavisinde sistemik steroidler yerine lokal steroid kullanımı ya da tedaviye immünomodülatörlerin eklenmesi düşünülmelidir (12). Konjenital lokal rezistans kavramı ise henüz teori aşamasında olup bazı hastalıkların tedavisinde yeni ufuklar açacaktır (34-37).

KAYNAKLAR

1. Guiochon-Mantel A, Milgrom E. Hormonal regulation of gene expression. In: Bertrand J, Rappoport R, Sizonenko PC, eds. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Baltimore, William and Wilkins 1993: 3-18.
2. Encio IJ, Detera-Wadleigh SD. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 1991; 266: 7182-8.
3. Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 1985; 318: 635-41.
4. Dalman FC, Scherrer LC, Taylor LP, Akil H, Pratt WB. Localization of the 90 kDa heat shock protein-binding site within the hormone-binding domain of the glucocorticoid receptor by peptide competition. *J Biol Chem* 1991; 266: 3482-90.
5. Tomita M, Brandon DD, Chrousos GP, Vingerhoeds ACM, Foster CM, Fowler D et al. Glucocorticoid receptors in Epstein-Barr virus-transformed lymphocytes from patients with glucocorticoid resistance and a glucocorticoid-resistant new world primate species. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1145-54.
6. Yudit M, Cidlowski JA. Molecular identification and characterization of A and B forms of the glucocorticoid receptor. The endocrine society's 83rd annual meeting 2001 (OR31-5): 110.
7. Senkus Melvin VM, Edwards DP. The role of the c-terminal extension from the steroid receptor binding in DNA binding affinity and binding site preference. The endocrine society's 83rd annual meeting 2001 (OR31-6): 110.
8. Francke U, Foellmer BE. The glucocorticoid receptor gene is in 5q31-q32. *Genomics* 1989; 4: 610-612.
9. Migeon CJ, Lanes RL. Adrenal cortex: hipo- and hyperfunction in pediatric endocrinology (Ed: Lifshitz F) 3rd ed. New York: Marcel Dekker 1996: 321-45.
10. Coleman KM, Smith CL. Mechanistic differences in the activation of ER α - and ER β -dependent gene expression by cAMP signaling pathway(s). The endocrine society's 83rd annual meeting 2001 (OR55-3): 142.
11. Vingerhoeds ACM, Thijssen JHH, Schwarz F. Spontaneous hypercortisolism without Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 1128-33.
12. Lamberts SWJ. The glucocorticoid insensitivity syndrome. *Horm Res* 1996; 45(suppl 1): 2-4.
13. Arai K, Chrousos GP. Hormone-nuclear receptor interactions in health and disease. Glucocorticoid resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 317-31.
14. Karl M, Chrousos GP. Familial glucocorticoid resistance: an overview. *Exp Clin Endocrinol* 1993; 101: 30-5.
15. Bronnegard M, Stierna P, Marcus C. Glucocorticoid resistant syndromes—molecular basis and clinical presentations. *J Neuroendocrinol* 1996; 8: 405-15.
16. Stratakis CA, Karl M, Schulte HM, Chrousos GP. Glucocorticosteroid resistance in humans. Elucidation of the molecular mechanism and implications for pathophysiology. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 30: 362-74.
17. Shamim W, Bakhai A, Yousufuddin M, Coats AJ. Increased urinary cortisol and androgen metabolites in a young female with hypertension: partial glucocorticoid resistance syndrome. *Cardiology* 2000; 93: 131-2.
18. Mulatero P, Panarelli M, Schiavone D, Rossi A, Mengozzi G, Kenyon CJ et al. Impaired cortisol binding to glucocorticoid receptors in hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30: 1274-8.
19. Karl M, Lamberts SW, Koper JW, Katz DA, Huizenga NE, Kino T et al. Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel, dominant-negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Physicians* 1996; 108: 296-307.
20. Chrousos GP, Detera-Wadleigh SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1113-24.
21. Lamberts SW, Koper JW, de Jong FH. Familial and iatrogenic cortisol receptor resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43: 385-8.
22. Huizenga NA, de Lange P, Koper JW, de Herder WW, Abs R, Kasteren JH et al. Five patients with biochemical and/or clinical generalized glucocorticoid resistance without alterations in the glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2076-81.

23. Malchoff CD, Javier EC, Malchoff DM, Martin T, Rogol A, Brandon DL et al. Primary cortisol resistance presenting as isosexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 503-7.
24. Bronnegard M, Werner S, Gustafsson JA. Primary cortisol resistance associated with a thermolabile glucocorticoid receptor in a patient with fatigue as the only symptom. *J Clin Invest* 1986; 78: 1270-8.
25. Karl M, Lamberts SW, Detera-Wadleigh SD, Encio IJ, Stratakis CA, Hurley DM et al. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 683-9.
26. Werner S, Thoren M, Gustafsson JA, Brönnegard M. Glucocorticoid receptor abnormalities in fibroblasts from patients with idiopathic resistance to dexamethasone diagnosed when evaluated for adrenocortical disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1005-9.
27. Iida S, Fujii H, Moriwaki K. Familial cortisol resistance and mutations of the glucocorticoid receptor gene. *Nippon Rinsho* 1998; 56: 1887-91.
28. Werner S, Bronnegard M. Molecular basis of glucocorticoid-resistance syndromes. *Steroids* 1996; 61: 216-21.
29. Koper JW, Stolk RP, de Lange P, Huizenga NA, Molijn GJ, Pols HA et al. Lack of association between five polymorphism in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance. *Hum Genet* 1997; 99: 663-8.
30. Nawata H, Sekiya K, Higuchi K, Kato KI, Ibayashi H. Decreased deoxyribonucleic acid binding of glucocorticoid-receptor complex in cultured skin fibroblasts from a patient with the glucocorticoid resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 219-26.
31. Hurley DM, Accili D, Stratakis CA, Karl M, Vamvakopoulos N, Rorer E et al. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. *J Clin Invest* 1991; 87: 680-6.
32. Keighley MC, Curtis AJ, Chu S, Fuller PJ. Structural determinants of cortisol resistance in the guinea pig glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 1998; 139: 2479-85.
33. Malchoff DM, Brufsky A, Reardon G, McDermott P, Javier EC, Bergh CH et al. A mutation of the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance. *J Clin Invest* 1993; 91: 1918-25.
34. Miller AH, Pariante CM, Pearce BD. Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression. *Adv Exp Med Biol* 1999; 461: 107-16.
35. Purton JF, Boyd RL, Cole TJ, Godfrey DI. Intrathymic T cell development and selection proceeds normally in the absence of glucocorticoid receptor signaling. *Immunity* 2000; 13: 179-86.
36. Brooke SM, Haas-Johnson AM, Kaplan JR, Manuck SB, Sapolsky RM. Dexamethasone resistance among nonhuman primates associated with a selective decrease of glucocorticoid receptors in the hippocampus and a history of social instability. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 134-40.
37. Karl M, Von Wichert G, Kempter E, Katz DA, Reincke M, Honig H et al. Nelson's syndrome associated with a somatic frame shift mutation in the glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 124-9.

Geliş Tarihi: 05.11.2001

Yazışma adresi: Dr. Ayşenur ÖKTEN
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Pediatri AD,
61080 TRABZON
aokten@meds.ktu.edu.tr