



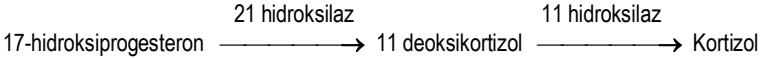
11-DEOKSİKORTİZOL

Diğer adı: Spesifik compound S.

Kullanım amacı: Konjenital adrenal hiperplazi olasılığının araştırılması sırasında enzim defektinin hangi aşamada bulunduğu belirlenmesi amacıyla kullanılır. Metirapon uyarı testi sırasında kullanılır.

Genel bilgiler:

- 11-deoksikortizol (compound S), böbreküstü bezinde kortizol sentezi sırasında kortizol'den hemen önceki aşamada yer alır. 11-deoksikortizolün kortizole dönüşmesi reaksiyonu 11-hidroksilaz enzimi tarafından katalizlenir. 11-deoksikortizol üretimi ise 17 hidroksiprogesterondan 21 hidroksilaz enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda gerçekleşir.



- **Konjenital adrenal hiperplazi:** Kolesterolde, kortizol üretimini katalizleyen reaksiyonlar zincirinin belirli aşamalarını katalizleyen, bazı enzimlerin aktivitesinin yetersizliğine bağlı olarak üretimin aksaması, hipofizer ACTH uyarısını artırır. Sonuçta, defekt öncesi ara ürünlerin üretiminde ve dolayısıyla plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelir. Çoğu zaman olduğu gibi, artan ara ürünlerin aşırı miktarda androjen üretimine sebep olması halinde, virilizasyona sebep olan konjenital adrenal hiperplazi tablosu gelişir. Konjenital adrenal hiperplazi tablolarına sebep olan enzim defektlerinin tamamı otozomal resesif bir kalıtım paterni gösterir. Defektler ilgili enzimlerin aktivitelerini değişen derecelerde etkilediğinden, ortaya çıkan hastalık tablolarında bulgu ve belirtilerin şiddeti değişiklik gösterir. Enzim defekti taşıyan bebekler bazen hastalığın bulgu ve belirtilerini taşıyarak doğabildiği gibi, bazen de klinik tablo geç çocukluk ve delikanlılık döneminde kendini gösterebilir.

Konjenital adrenal hiperplazi vakalarının yaklaşık %95 kadarı **21-hidroksilaz** enzim defektine bağlı olarak meydana gelir. Bu enzim defektinden hem kortizol, hem de aldosteron sentezi beraberce etkilenir. Farklı mutasyonlar, enzim aktivitesini değişen derecelerde düşürdüğünden, ortaya çıkan klinik tabloların şiddeti de farklılıklar gösterir. 21 hidroksilazın en şiddetli formu olan, klasik tuz kaybettiren formunda yaşamın çok erken döneminde şiddetli elektrolit denge bozukluğu ve virilizasyon görülür. Daha hafif formu olan klasik tuz kaybettirmeyen



formunda, elektrolit dengesizliği yalnızca stres dönemlerinde şok tablosuna sebep olabilir. Virilizasyon görülmesinin sebebi, enzim defektinden önceki ara ürün olan 17 hidroksiprogesteron'un androjen sentezine yönlendirmesidir. Enzim defektinin çok hafif derecede olması halinde, yalnızca adolesan veya yetişkin döneminde ortaya çıkan hirsutizm bulgusuyla karakterize bir hastalık tablosu meydana gelir. 21-hidroksilaz eksikliğinin en karakteristik laboratuvar bulgusu, serum 17-hidroksiprogesteron konsantrasyonu yüksekliğidir.

Konjenital adrenal hiperplazi tablosuna yol açan ikinci önemli sebep **11-beta hidroksilaz** enzim defektidir. Bu defekt sonucunda, kortizol sentezini sağlayan reaksiyonlar zincirinin son aşamasında aksama meydana gelir. Sonuç olarak 11-deoksikortizolden kortizol üretiminde aksama meydana gelir. 11-deoksikortizol'ün, androjenlerin ve deoksikortikosteron'un (DOC) artışı ile birlikte, virilizasyon, sodyum retansiyonu, hipokalemi ve alkaloz gelişir. Bu enzim defektinden etkilenen kız çocuklarında, genital organ yapısında tereddüt ve hatta karışıklık yaratacak derecede, erkeğin genital organına benzerlik ve hipertansiyon görülür. Bazen bu kız çocukları yanlışlıkla erkek olarak kabul edilip bu şekilde yetiştirilebilirler. 11-beta hidroksilaz defektinden etkilenen erkek çocuklar ise doğduklarında çoğunlukla normal bir görünüme sahiptir. Ancak kısa bir zaman sonra virilizasyon ve hipertansiyon varlığı dikkat çekmeye başlar. İlerleyen dönemde ise jinekomasti gelişir.

17-alfa hidroksilaz enzim yetersizliği, konjenital adrenal hiperplazi vakalarının yalnızca %1 kadarından sorumludur. Bu enzim defekti kortizol'ün ve seks steroidlerinin sentezini azalttığı halde, aldosteron üretimini bozmadığı için, bu sebeple kortizol düşüklüğüne bağlı olarak ortaya çıkan ACTH uyarı artışı, aldosteron sentezinde artışına, dolayısıyla da hipertansiyon ve hipokalemiye sebep olabilir. Puberte öncesi dönemdeki kız çocuklarında, östrojenlerin kaynağı böbreküstü bezinde üretilen androjenler olduğundan, 17-alfa hidroksilaz yetersizliği olan kız çocuklarında sekonder seks karakteristiklerinin gelişimi aksar. Erkeklerde ise psödohermafroditizm görülebilir.

Steroid hormon sentezinin erken bir aşamasında, pregnenolondan progesteron üretimini sağlayan **3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz** enzimi ile ilişkili defektlerde, glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezi beraberce etkilenir. Sonuçta, plazma DHEA ve DHEA-SO₄, konsantrasyonları ile birlikte idrarla 17-ketosteroid atılımında artış olur. 17-hidroksiprogesteron konsantrasyonu ise düşük bulunur. Plazma DHEA



ve DHEA-SO₄, konsantrasyonlarını en fazla yükselten enzim defekti budur. Bu enzim defektinden etkilenen kız çocuklarında genital organların görünümü normal olabileceği gibi, parsiyel labial yapışıklık ile birlikte kliteromegali ve hatta psödohermafroditizm görülebilir. Erkek çocuklarda ise, hipospadias ve labioskrotal füzyon eksikliğinin sebep olduğu genital organ defektleri görülebilir. Erkeklerde erken dönemde maskülinizasyon, kızlarda amenore görülür. Bazı vakalarda tuz kaybı, doğumdan hemen sonra yaşamı tehdit edecek boyutta etkili olabilir.

Test sonucunun yorumu:

- Adrenogenital sendromun sebebi **11-hidroksilaz enzimi yetersizliği** ise 11-deoksikortizol konsantrasyonu yüksek; **18 hidroksilaz enzimi yetersizliği** ise 11-deoksikortizol konsantrasyonu düşük bulunur.
- Cushing sendromunda ve ACTH üreten tümörler de dahil olmak üzere ACTH düzeyinin primer olarak artışına neden olan bütün durumlarda kandaki 11-deoksikortizol konsantrasyonu yüksek bulunmakla birlikte klinik uygulamada 11-deoksikortizol ölçümüne en çok konjenital adrenokortikal hiperplazi olasılığının değerlendirilmesi ve etkilenen enzimin belirlenmesi amacıyla kullanılır.
- **Metirapon uyarı testi:** Metirapon, 11-beta hidroksilaz enzimini inhibe ederek, kortizol sentezini bloke eden bir maddedir. Sonuçta, ACTH sekresyonunu uyararak, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı sağlıklı durumda olan kişilerde plazma 11-deoksikortizol konsantrasyonunda yükselme meydana gelmesini sağlar. Metirapon uyarı testi, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının kontrolü, primer adrenal yetersizlik yani Addison hastalığının teşhisi, Cushing sendromu ile Cushing hastalığının ayırıcı tanısı ve ACTH yüksekliğine sebep olan ektoptik bir odak bulunup bulunmadığının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Test uygulanırken, emilimini yavaşlatmak amacıyla süt veya küçük bir öğün ile birlikte şaşa, gece saat 24.00 civarında, oral olarak kg başına 30 mg metirapon verilir. Sabah 8.00'de kan alınarak 11-deoksikortizol, kortizol ve ACTH ölçümleri yapılır.

HPA aksı normal çalışan sağlıklı bireylerde, metirapon uyarısı ile ACTH konsantrasyonu 150 pg/mL'nin üzerine çıkarken, 11-deoksikortizol konsantrasyonu da çok belirgin bir şekilde yükselir.

Adrenal yetersizliği olan kişilerde ACTH'da beklenen artışın meydana gelmiş olmasına karşın 11-deoksikortizol seviyesinde beklenen ölçüde artma meydana gelmez.



Hipofizer ACTH salgılanmasının fazlalığına bağlı olarak gelişen *Cushing hastalığı*nda zaten yüksek olan ACTH konsantrasyonu, test sonunda daha da yükselir. 11-deoksikortizolde de benzer şekilde artış görülür. Buna karşılık primer olarak böbreküstü bezinde kortikosteroid üretim fazlalığına bağlı olarak gelişen bir tablo olan *Cushing sendromunda* ise hipofizer ACTH baskılanması devam ederken, 11-deoksikortizol seviyesinde de artış olmaz.

Metirapon uyarı testinin, Cushing hastalığının ayırıcı tanısında, sensitivite ve spesifite açısından **deksametazon supresyon testine** benzer performansa sahip olduğu bildirilmektedir. 11-deoksikortizol test hizmetine ulaşmanın zorluğu nedeniyle günümüzde daha çok deksametazon baskılama testi tercih edilmektedir.

Numune: Serum (kırmızı veya sarı kapaklı tüp). Minimum 500 µL.

Çalışma yöntemi: LC/MS-MS.

Referans aralığı:

Referans aralıklar, puberte dönemine göre farklılık gösterir.

Puberte dönemi	Erkek (ng/mL)	Kız (ng/mL)
1	<1.05	<0.94
2	<1.08	<1.36
3	<1.11	<0.99
4-5	<0.83	<0.50