

# iç hastalıkları

## Porfirialar

*Selahattin ERİKÇİ\**  
*Uğur ORDULU\*\**

Porfiria; hem biosentezindeki kalıtsal veya edinilmiş enzimatik defektler sebebiyle fazla miktarda yapılan porfirin prokürsörlerinin irreversibl oksidasyonu ile oluşan porfirinlerin vücut hücrelerinde birikmeleri ve/veya feçes ve idrarla atılan miktarlarındaki artışa bağlı çeşitli semptomlarla karakterize bir sendromdur. Hemoglobin gibi hemoproteinlerin, mikrozomal ve mitokondrial sitokromların (P450)' katalaz, triptofan oksijenaz ve diğerleri için prostetik grup olarak fonksiyon gören hem; ihtiyacı olan bütün vücut hücrelerinde endojen olarak sentez edilir (4,5). Porfirialarda spesifik genetik defektin bütün vücut hücrelerinde varolduğu, kemik iliği ve karaciğer dışındaki dokuların yaptığı hem prokürsörlerinin total katkılarının çok az olması nedeniyle ihmal edilebileceği kabul edilerek porfirialar hepatik ve eritropoetik orijinli oluşlarına göre incelenirler.

Bir eritrositin % 35'i hemoglobindir. Hemoglobinin % 96'sı globin, % 4'ü hemden meydana gelmiştir. Bir hemoglobin molekülünde dört hem grubu vardır. Hem ise merkezinde iki değerli bir demir iyonu bulunan, dört pirol halkasından meydana gelen bir protoporfirin halkasından ibarettir. Kemik iliğinde günde 300 mg. hem sentez edilir. Hem biosentezinde oluşan ve atılması gereken porfirinler, normal olarak hem sentezinin % 1'inden azdır (5). Hem biosentezi ve metabolitlerin kimyasal yapıları ile enzim eksikliklerinde oluşan porfiria tipleri Şekil-1'de gösterilmiştir. Reaksiyon zincirinde dört mitokondrial ve dört sitozolik enzim rol oynar. Porfirinlerin redükte şekli olan porfirinojenler, Porfibilinojen (PBG) ve protoporfirin arasında metabolit olarak görev yaparlar, renksiz ve nonfloresandır. Porfirinojenlerin irreversibl oksidasyonu ile meydana gelen porfirinler; biosentez yolundan ayrılırlar; fizyolojik olarak nonfonksiyonel olmalarına karşın, floresan verme ve renk koyulaşması (pembe-kırmızıdan, kahverengi siyaha kadar) özellikleri vardır (4). İdrardaki porfirin sekiz karboksil grubuna sahip olan üroporfirindir ve normal idrar değeri 10-

60 /tg/g Kreatinin'dir (2,3). Feçeste bulunan ve dört karboksil grubu ihtiva eden koproporfirinin normal değeri feçes kuru ağırlığının 50 /<g/g'dir; ayrıca, indirgenmiş ve renk koyulaşması yapmayan şekilde normalde 50-250 ^g/g Kreatinin miktarında idrarla da atılır (2,3). İki karboksil grubu olan protoporfirin idrarda yoktur, normalde kuru ağırlığının 120 /Mg'i miktarında feçeste bulunur (2). Suda eriyen Amino Levulinik Asit (ALA) ve PBG'de idrarla atılır, normal değerleri ALA: 3 mg./g. Kreatinin, PBG: 2.5 mg./g. Kreatinin'dir (2,5). Porfiriaların laboratuvar incelemelerinde; idrar, feçes ve eritrositlerdeki ALA, PBG ve porfirinlerin patolojik ve normal değerleri Tablo — II'de gösterilmiştir.

### SINIFLAMA

- A) Eritropoetik porfirialar:
- Konjenital eritropoetik porfiria
  - Eritropoetik koproporfiria
  - Protoporfiria (?)
- B. Eritrohepatik porfirialar:
- Protoporfiria
  - Hepatoeritropoetik porfiria
- C. Hepatik porfirialar:
- Akut:
    - Akut intermittent porfiria
    - Hereditör koproporfiria
    - Variegate porfiria
    - delta-Amino levulinik asit dehidraz enzimi eksikliğine bağlı porfiria
  - Kronik (edinsel):
    - Porfiria cutenea tarda
- Porfirialara ilişkin özellikler, Tablo - I'de gösterilmiştir.

\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı

**Tablo - 1**  
Porfirialara İlişkin Özellikler:

	KONJENİTAL ERİTROPOETİK PORFİRİA	PROTOPOR- FİRİA	AKUT İNTERMİTTENT PORFİRİA	HEREDİTER KOPROPOR- FİRİA	VARİEGATE PORFİRİA	PORFİRİA CUTENEA (ARDA
DOKU TİPİ	Eritropoetik	Eritropoetik ve/veya hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik	Hepatik
DİĞER İSİMLER	Günther Hastalığı	Eritrohepatik porfiria, Eritropoetik porfiria	PiroJoporfiria, İsveç tipi porfiria	Güney	Güney Afri- ka tipi porfiria, Protokopro- porfiria	Kronik hepatik porfiria Tip D, Edinilmiş (Scmptomatik) porfiria
KALITIM	Otozomal resesif	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Otozomal dominant
PRİMER ENZİM EKSİKLİĞİ	Uroporfirinojen III kösen ta taz	Ferrochelataze	Porfoböllinojen deaminaz	Kop rop or- firinojen oksidaz	Protoporfiri- nojen oksidaz (Ferrochelataze)	Uroporfirino- jen dekarbok- silaz
FOTOSENSİTİF CİLT LEZYONU	Evet	Evet	Hayır	Nadir	Evet	Evet
ABDOMİNAL NÖROLOJİK BELİRTİLER	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır
İDRAR RENGİ	Kırmızı	Normal	Bekledikçe koyulaşır	Normal (kırmızı)	Normal (kırmızı)	Kırmızı
DİĞER ÖZELLİKLER	Hemolitik anemi Eritrodonti	Biliyer ve hepatik hastalık				Hepatik hastalık
İLAÇLA ETKİLENME	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Evet

## KONJENİTAL ERİTROPOETİK PORFİRİA

Günther hastalığı ve eritropoetik üroporfiria olarak da bilinir. Schultz (1874) porfiria sendromları üzerine çalışmışsa da, Günther (1911) mükemmel olarak tarif etmiştir. Konjenital ve otozomal resesif geçişli olduğu ve homozigot şahıslarda görüldüğü için çok az rastlanır, sadece 70 kadar olgu bildirilmiştir (1). Heterozigotlarda porfirin metabolizma-

sındaki anomali nadiren gösterilebilir ve bu şahıslar normal görünümdeyler (4). Fenotip olarak hastaların ailesi taşıyıcı olarak kabul edilir (2). Görülme sıklığı erkek ve kadınlarda eşittir. İspanyol, İtalyan, Alman, Polonya'lı ve Norveç'li beyazlar kadar; Japon ve Hintlilerle Bantulan içeren geniş bir ırk grubunda görülmüştür (1).

**KLİNİK:** Hastalık genellikle süt çocukluğu döneminde, nadiren hayatın daha sonraki dönemlerinde teşhis edilir. İlk belirti bebeğin idrarının pembe renkli olması ve bezlerini, yatağını pembeden kırmızıya kadar değişen renklerde boyamasıdır. Bebeğin idrarı ve dışkısı güneş ışığına bırakılırsa siyah renge kadar koyulaşır. Güneşe maraz kalmayı takiben porfirinden zengin bir sıvı içeren veziküller veya büllöz lezyonlar meydana gelir (cilt fotosensitivitesi). Bu lezyonlar, pigmente skar bırakarak yavaş yavaş iyileşirler. Işığa maruz kalmayan deri etkilenmez. Büllöz lezyonlar sıklıkla enfekte olurlar; yıllar süren periyottan sonra el parmaklarında, burunda, göz kapaklarında, kulaklarda doku kaybına bağlı şekil bozukluklarına sebep olurlar ve hastanın görünümünü çüzzamlıya benzeyebilir. Genellikle vücudun ışığa maruz kalan yerlerinde bilhassa yüzde lanugo gibi hipertrikozis oldukça sıktır. Porfirinin dentinde birikmesiyle dişlerde parlak kırmızı, kahverengi veya sarımsı renk meydana gelir (Eritrodonti). Hastaların büyük çoğunluğunda hemolitik anemi ve beraberinde splenomegali vardır (1). Muhtemelen demir absorpsiyonunun artmasına bağlı olarak hemosiderin içeriğinin fazlaşması nedeniyle karaciğer büyüyebilir. 27 yaşındaki bir olguda yapılan otopside makronüodüler siroz bulunmasına rağmen, karaciğerde nekroz, inflamasyon ve fibrozis görülmemiştir (2). Eğer yeterince güçlü bir ultraviyole ışık kaynağı kullanılırsa, dişlerde ve ellerdeki falangial kemiklerde kırmızı floresans görülebilir (1).

**PATOGENEZ:** Hastalarda Uroporfirinojen III kosen-tetaz enzimi eksiktir (1,2). Bu yüzden, Uroporfirinojen III sentezinde kullanılan PBG'in büyük bir kısmı Urobilinojen I'e çevrilir. Ürobilinojen I, hem yapımında kullanılmayan ve atılması gereken bir izomerdir. Diğer bir alternatif hipotez de primer defektin delta-ALA yapımında artışa yol açtığı ve enzim kapasitesinin aşılmasıyla fazla miktarda Uroporfirinojen Tin yapılmasıdır; hatta bu fazla artışın Uroporfirinojen III kosen-tetaz enziminin inaktivasyonuna sebep olduğu ileri sürülmüştür (1,2). Floresan mikroskopuyla yapılan çalışmalarda kemik iliğinde iki normoblast popülasyonu olduğu, anormal olan grubun eritrosit prokürsörlerinde aşırı uroporfirin yapıldığı görülmüştür (1). Normoblastlar ultraviyole ışığında kuvvetli floresans gösterirler. Karaciğer floresansı zayıftır. Kalsiyum fosfata afinitesi olan kandaki uroporfirinin uptae'ine bağlı olarak böreklerde ve özellikle dişlerde ve kemiklerde, hatta vezikül ve büllerdeki sıvıda kuvvetli floresans görülür. Bu yerlerde porfirinler fetal gelişme boyunca birikirler (2). Uroporfirin ve koproporfirin ultraviyole ışığına maruz bırakılırsa enerji boşalması olur ve bu olay floresansa, hasar yapıcı fotokimyasal reaksiyonlara sebep olur. Cilt lezyonları şüphesiz sirküle eden, floresans gösteren porfirinler tarafından oluşturulmaktadır (3).

**LABORATUVAR BULGULARI:** Orta derecede normokrom normositer anemi vardır. Kan transfüzyonu gerektiren ciddi anemi nadirdir. Anemi eritrositlerin aşırı yıkımına bağlıdır. Ancak, hemolizin şiddeti hastadan hastaya değişir ve aynı hastada değişik zamanlarda farklı olabilir. Hemoliz ciddi-leştirken retikülositozis, kemik iliği hiperplazisi, safra pigmentleri atılımında artış, eritrosit yaşam süresinde kısalma eklenir. (1) Belirgin inefektif eritropoezise rağmen hemoglobin konsantrasyonu normaldir (2).

Uroporfirin I idrarla çok miktarda atılır. Daha az oranda Uroporfirin III ve Koproporfirin I atılımı da artabilir. Feçesle atılan Koproporfirin I'in miktarı artmıştır. Plazma ve eritrositlerde Uroporfirin I miktarı artmıştır (1). Deride melaninde artma, fibroblastik proliferasyon ve bubepidermal bül görülür (2).

**TEDAVİ:** Kısmi veya total splenektomi hemolitik anemiyi ortadan kaldırır, eritrosit yaşam süresini uzatır ve porfirin atılımını azaltır. Aynı zamanda ışığa duyarlılığı azaltır. Ancak, splenomegali ve hemolitik anemili hastalar dışında splenektomi her zaman gerekli değildir. Hipertransfüzyon eritropoezi supresse ederek porfirin atılımını azaltır; fakat uzun süre uygulanması pratik değildir (1). Intravenöz hematin infüzyonu ve oral beta-karoten kullanımının idrar, plazma ve eritrositlerde porfirini azalttığı ileri sürülmüştür (2,4).

Hastaların birçoğu güneş ışığından korunmakla iyileşeceklerini ümit ederler. Bunlara özel koruyucu giysiler, gözlükler, geniş kenarlı şapkalar giymeleri, çinko oksit ve titanyum dioksit ihtiva eden topiklerin derinin üstünde görülecek şekilde sürülmesi gerektiği öğütlenmelidir (1).

### ERİTROPOETİK KOPROPORFİRİA

Bu hastalığa uzun zamandan beri tek bir olguda rastlanmıştır. Genç bir kızda 10 yaşlarında fotosensitivite ile başlayan hastalıkta deri lezyonları vezikülsüz ve bülsüz olarak ürtiker, kaşıntı, yanma ile karakterizedir. Majör kimyasal bulgu eritrositlerdeki Koproporfirin IH'deki belirgin artıştır. Uroporfirin ve protoporfirindeki artma ise daha azdır. İdrar ve feçesteki porfirinlerin miktarı normaldir. Hastanın annesinin eritrositlerindeki Koproporfirin miktarı belirgin olarak artmıştır.

### PKOTOPORFİRİA

Eritropoetik protoporfiria veya eritrohepatik protoporfiria olarak da bilinir. Magnus ve arkadaşları tarafından 1961'de tanımlandıktan sonra ilk 5 yılda 65 hasta bildirilmiştir; şimdiye kadar birkaç yüz olgu yayınlanmıştır. Hastalık konjenital olup, otozomal dominant geçişlidir; genellikle latenttir. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla görülür (1,2).

**KLİNİK:** İlk belirtiler genellikle çocukluk veya adolesans çağında görülür. Bu hastalar fotosensitiviteye bağlı sübjektif yakınmalarla müracaat ederler. Güneşe maruz kalmayı takiben, birkaç dakikadan birkaç saate kadar değişen süre içinde lokal kaşıntı, yanma, iğnelenme hissinden rahatsız olurlar (Fotoparestezi). Hastaların çoğunda objektif bulgular da vardır. Güneş ışığına maruz kalmayı takiben eriteni ve 2-3 saat içinde gelişen ödem (Solar ürtiker) yarım saat kadar devam edebilir. Nadiren bu erken reaksiyonları 1-2 gün sonra egzamatöz lezyonlar takip eder ve birkaç haftada kabuk bağlarlar. Hastalarda büllöz lezyonlar, skar dokusu, hiperpigmentasyon hipertrikozis ve akut abdominal ve nörolojik semptomlar olmaz (1). Hayatın erken dönemlerinde kolelitiazis gelişmesine meyil vardır. Çocuklarda hepatik fibroz ve siroz görülebilir. Splenomegali ile birlikte asit, ödem, hepatomegali, sarılık, ensefalopati görülebilir. Karaciğer yetmezliği ve massif üst gastrointestinal sistem kanamaları ölüme sebep olabilir (2).

**PATOGENEZ:** Protoporfirin IX'un heme dönüşümünde bir bozukluk olduğu, bunun sebebinin de Ferrochelataze (Hem sentetaz) enziminin aktivitesindeki yetmezlik olduğu kabul edilmektedir (1,2). Başlangıçta orijinal olarak eritrositlerde gösterilmesi nedeniyle protoporfirininde sadece eritropoetik sistemde olduğuna inanılmıştı (1). Bazı hastalarda eritrosit konsantrasyonu artmaksızın protoporfirininde feçestesi atılımının artması ile bunun karaciğer orijini olabileceği ileri sürülmüştür (2). Protoporfirin vücuttan atılımından sorumlu organ karaciğerdir. Hepatik porfirin üretiminin ekskresyon kapasitesini aşması halinde, geriye doğru atılır, yani plazma ve eritrositlerde birikir (2).

**LABORATUVAR BULGULARI:** Semptomatik hastalarda eritrosit protoporfirin miktarı 300-4500 //g/dl olacak şekilde artmıştır (normali 15-60/<g/dl) (1,2). Asemptomatik hastalarda ise normalden 200 /ug/dV ye kadar değişen miktarlardadır. Semptomatik hastalarda her zaman olmamakla beraber, genellikle feçeste protoporfirin miktarı 30-300 , hatta 1400 Mg/g (kuru ağırlığının)'a kadar artabilir (normalde feçes kuru ağırlığının 120y^g/g'dır) (1,2). Floresan mikroskopuyla incelendiğinde bütün eritrositlerde değil, ancak eritrositlerin % 7-60'ında pembe floresans görülür (1). Hafif normo veya hipokromik mikrositer anemi, nadir olarak hemolitik anemi görülebilir. Cilt biopsisinde ışığa maruz kalan ve kalmayan bölgelerde dermişin kapillerlerinin içinde ve etrafında PAS pozitif madde toplanması vardır. Safra taşları protoporfirin içerir. Karaciğerde hem hepatositlerde, hem de kupfer hücrelerinde protoporfirin içeren safra pigmentleri depolanmıştır. Progressif kolesitazise bağlı olarak gelişen karaciğer yetmezliğinin derecesiyle ilişkili olarak serum trans-

aminazlarında ve alkalen fosfatazırıda artış olur. Hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, hiperglobulinemi, anemi ve protrombin zamanında uzama ortaya çıkar. Bu hastaların karaciğeri nodüler ve siyah-kahverengi olup, ultraviyole ışığında kırmızı iloresans verir (2).

**TEDAVİ:** Fotosensitiviteyi önlemek için güneş ışığından kaçınma ve koruyucu elbiseler önerilir. Ciddi vakalarda oral beta-karoten 60-180 mg/gün dozlarda verilir; optimal kan seviyesi 600-800 g/dl'dir. Cilt sarıya boyanır. Majör komplikasyon hepatik firozis ve siroz gelişmesi olduğundan hastalar bu yönden takip edilmeli ve gerektiğinde karaciğer fonksiyonları değerlendirilerek biyopsi yapılmalı, alınacak spesimen elektron mikroskopunda polarize ışık altında incelenmelidir. Bu hastalarda ferrochelataze'ı inhibe eden griseofulvin ve kolesitazise sebep olan diğer ilaçlar ;Tablo — IV) kullanılmamalı veya dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek karbonhidrat alımı (en az 300 g/gün) plazma ve feçeste protoporfirin miktarını azaltır. Ciddi karaciğer hasarı olmayan bir hastada, hematin (3.1 mg/kg 12 saatte bir) plazma ve feçes protoporfirin seviyelerini azaltmıştır; fakat eritrositlerde böyle bir etki görülmemiştir. Başka bir hastada da hematin verilmesiyle feçesteki protoporfirin seviyesi artmıştır. Protoporfiriya bağlı dekompanse sirozlu iki hastada hematin verilmesi serum transaminazlarında ve bilirubinde, feçes protoporfirin miktarında azalmaya (7.5 mg'dan 0.8 mg/gün'e) sebep olmuştur. Kısaca, Hematin infüzyonuyla protoporfirin oluşumu azaltılır ve karaciğer hasarı önlenir (2). Ayrıca cholestyramine 12-16 g/gün verilebilir (2).

## HEPATOERİTROPOETİK PORFİRİA

Konjenital eritropoetik porfiria veya protoporfiriyanın atipik formu olarak değerlendirilen ya da sınıflandırılmayan hastalarda ilk defa 1975 yılında bir antite olarak tanımlandı. Her iki cinste de görülür; nadirdir. Şimdiye kadar 8 olgu bildirilmiştir. Anne, baba ve kardeşlerin klinik ve biokimyasal olarak normal olmasına rağmen, otozomal dominant geçen konjenital bir kalıtımı olduğu düşünülmektedir (2). Yüzde çocukluk çağında başlayan trikozis, özellikle ellerde ve yüzde geç beliren skarlar, ayrıca skleroderma ve akrosklerozis oluşabilir (2).

**PATOGENEZ:** Uroporfirinojen dekarboksilaz enzimi aktivitesinde ciddi (normale göre % 7-8) eksiklik vardır. İkinci enzim eksikliği olarak ferrochelataze yetmezliği eritrositlerdeki porfirin artışını açıklamak için ileri sürülmüştür (2).

**LABORATUVAR BULGULARI:** Eritrosit porfirin seviyesi; idrar ve karaciğerde okta-(Uroporfirin), hepta—, ve penta-karboksil porfirinler artar. Adult-

**Tablo - II**  
Porfirialarda Genel Kimyasal Bulgular (2).

		İDRAR jmg/g Kreatinin)		FEÇES (ng/g'Kuru Ağırlık)		ERİTROSİTLER te/100ml)					
		ALA	PBG	URO	COPRO	UROJ	COPRO	PROTO	URO	COPRO	PROTO
		<2.5	10-60	50-250	0-5	<50	<120	0-1	0-20	15-60	
<b>NORMAL DEĞERLER</b>											
<b>AKUT İNTERMİTTENT PORFİRİA:</b>	Latent	t	t	N(l)	N(l)	N	N		N	N	N
	Manifest		t t	t	t	N(f)	N(t)	t		N	NO
<b>HEREDİTER KOPROPORFİRİA:</b>	Latent	N	N	N(l)	f	N	t	N(t)	N	N	N
	Manifest	î î	t t	t	t	N(t)	t t	t	N	N	N(t)
<b>VARİEGATE PORFİRİA:</b>	Latent	N	N	N	t	N	t	t	N	N	N
	Manifest	t t		t	t	N(t)	t	t t	N	N	N(l)
<b>AMİNOLEVULİNİK ASİT DEHİDRAZ YOKLUĞU</b>	Latent	t t	t	N(l)		N	N	N	N	N	t !
	Manifest										
<b>PORFİRİA CUTENEA TARDA:</b>	Latent	N	N "	t	N(t)	t		N	N	N	N
	Manifest	N(f)	N	t t		t	t	N	N(t)	N	N
<b>PROTOPORFİRİA:</b>	Latent	N	N	N	N	N	N	is t	N	N	t
	Manifest	N	N	N(f)	N(t)	N	N(t)	t t	N	Nffl	t t
<b>HEPATOERİTRO&lt;BO- ETİK PORFİRİA:</b>	Latent	N	N	t t	t	t	r	t	N(g)		t
	Manifest	N	N	î î	t	tt		N	t t	t	î
<b>ERİTROPOETİK KOPROPORFİRİA:</b>		N	N	N	N	-		-	t	t t	î
<b>SEKONDER PORFİRİNİ YARJLER:</b>		N(t)	N	N(f)	î	N			N	N	N(t)

ALA: Aminolevulinik asit; COPRO: Koproporfirin; PBG: Porfobilinojen; PROTO: Protoporfirin; URO: Uroporfirin;

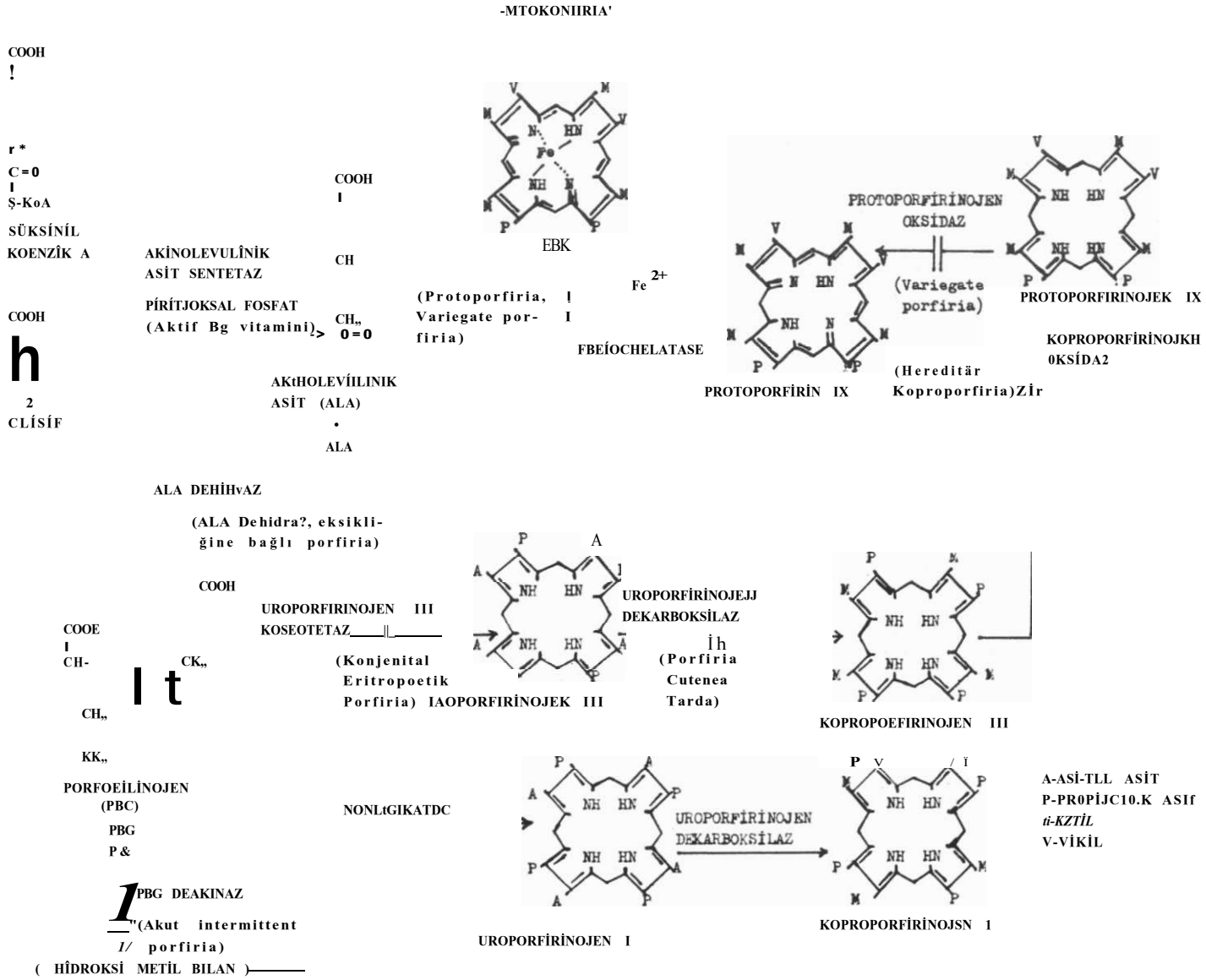
N: Normal.

larda normokromik hafif bir anemi görülür. Karaciğer bozukluğu nedeniyle serum transaminazları, lösin aminopeptidaz, gamma-glutamil transpeptidaz da hafif artış; bromsülfoftaleyn retansiyonu olabilir Serum albumin seviyesi düşebilir, globulin ise artabilir. Otopsi veya biopside karaciğerde kırınıcı floresans ve kemik iliğinde floresans normoblastlar görülür. Hafif non-spesifik hepatit ve portal inflamasyon bulunur (2).

**TEDAVİ:** Hasta büyüdükçe fotosensitivite azalır, fakat biyolojik ve histolojik olarak karaciğer hastalığı gelişir. Tedavi porfiria cutenea tarda ve protoporfiria'daki gibidir ve hematin infüzyonu oldukça faydalıdır; fotosensitiviteden korunmak için çeşitli lokal tedavi uygulanır. Bir olguda flebotomi kürleri ile idrar ve eritrosit porfirin miktarlarında geçici düşüş bildirilmiştir (2).

### AKUT İNTERMİTTENT PORFİRİA

Gerçekte bir pirolia olduğu için piroporfiria (3), yoğun aile çalışmalarının İsveç'te yapılması ve burada insidansın 1/13 000 olması nedeniyle de İsveç tipi porfiria olarak da bilinir. Hastaların Günther tarafından bildirilmesine rağmen, Waldenstrom ayrıntılı bilgiler vermiştir ve ilk olgu da kırmızı idrar çıkaran ve sulfonoretan aldıktan sonra ölen bir kadındır (1,2). Konjenital olduğu ve otozomal dominant geçtiği kabul edilir. Amerika'da anorma gen prevalansının 5-10/100 000, taşıyıcıların 11 500-23 000 olduğu ve hospitalize edilen psikiatrik hastalardaki prevalans ise 30/100 000 bildirilmiştir (2). Kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır (% 60-75), aynı zamanda akut atakların şiddeti ve sıklığı kadınlarda daha sıktır (1). Karakteristik semptomlar kadınlarda 20-30, erkeklerde 30-40 yaşlarda başlar (2).



r v v  
H  
2.  
o  
e o'  
C  
O  
O  
C  
r C

Şekil-1. HEM Biosentezi ve Metabolitlerin Kimyasal Yapıları ile Enzim Eksikliklerinde Oluşan Porfria Tipleri.

Tablo III

## Çeşitli İlaçların Akut Hepatik Porfiriaı Hastalara Etkisi (2):

HASTALIĞI ŞİDDETLENDİRENLER	TEORİK OLARAK RİSKLİ OLANLAR	GÜVENLE KULLANILABİLECEK İLAÇLAR
Alkol (ETANOL) Aminoprin Arsenik	Allil içeren bileşikler Kloriazepam Klonidin	Aspirin Atropin Bromidler
BARBİTÜRATLAR Kloramfenikol Klordiazopoksit Klorpropamit Kloroküin Diazepam Dilantin Ergo grubu	Hidralazin Metilklortiazid Fenoksibenzamin Spirolakton Testesteron Dietildihidrokolidin İzopropilasetilkarbamid Librium	Kalsiyum tuzlan Klorpromazin Kloralhidrat Kortikosteroidler d-Tubokürafün Siklopropan Dikumarol Droperidol
ÖSTROJENLER Glutetrimid	İzoniazid Metirapon	Eter Eter
GRİSEO EULVİN Halotan İJekzaklorobenzen	Probenesid	Furadantin Gallamin Guanetidın
HİDANTOİNLER İmipramin		Mefanimikasıit Meperidin
MEPROBAMAT Metildopa Niketamid		Metadon Morfin (ilişkili opiatlar) Petidin
ORAL KONTRASEPTİFLER Fenilbutazon Progesteronlar Fensüksimid Prazinamid Pirazolon türevleri		Ncostigmin Nitrozoksid Paraldehit Penisillin Fenotiazinler Pentame lonyum
SÜLFON AMİDLER Teofilin türevleri Tolbutamid Troksidon		Prokain Promazin Prppoksifen Propranolol Rezerpin Süksinilkolin Tetrasiklin Vitaminli (A,B,C,D,E)

**KLİNİK:** Akut nöbetler birkaç gün veya birkaç ay sürebilir. Ömür boyu üç nöbet görülebildiği gibi, yılda iki üç nöbet de görülebilir. Nöbet aralarında uzun süren ve değişken asemptomatik veya latent periyodlar vardır. Özellikle barbitüratlar, sulfonamidler, hidantoin nöbetleri presipite edebilir. Bazı kadınlarda nöbetler siklik olarak menstruasyondan

önce görülür Tablo - III'de gösterilen birçok ilaç da sorumlu tutulmuştur. Olguların % 25'inde ise herhangi bir neden bulunamamıştır (1,2).

Diğer presipite edici faktörler uzun süren açlık ve az yiyecek alımı, enfeksiyonlardır. Akut nöbetler; abdominal, nörolojik ve mental semp-

Tablo - IV  
Akut intermittent Portirialı Hastalarda Klinik Belirtiler (2):  
(Variegate porfiria ve Herediter koproporfiriada da benzerdir.)

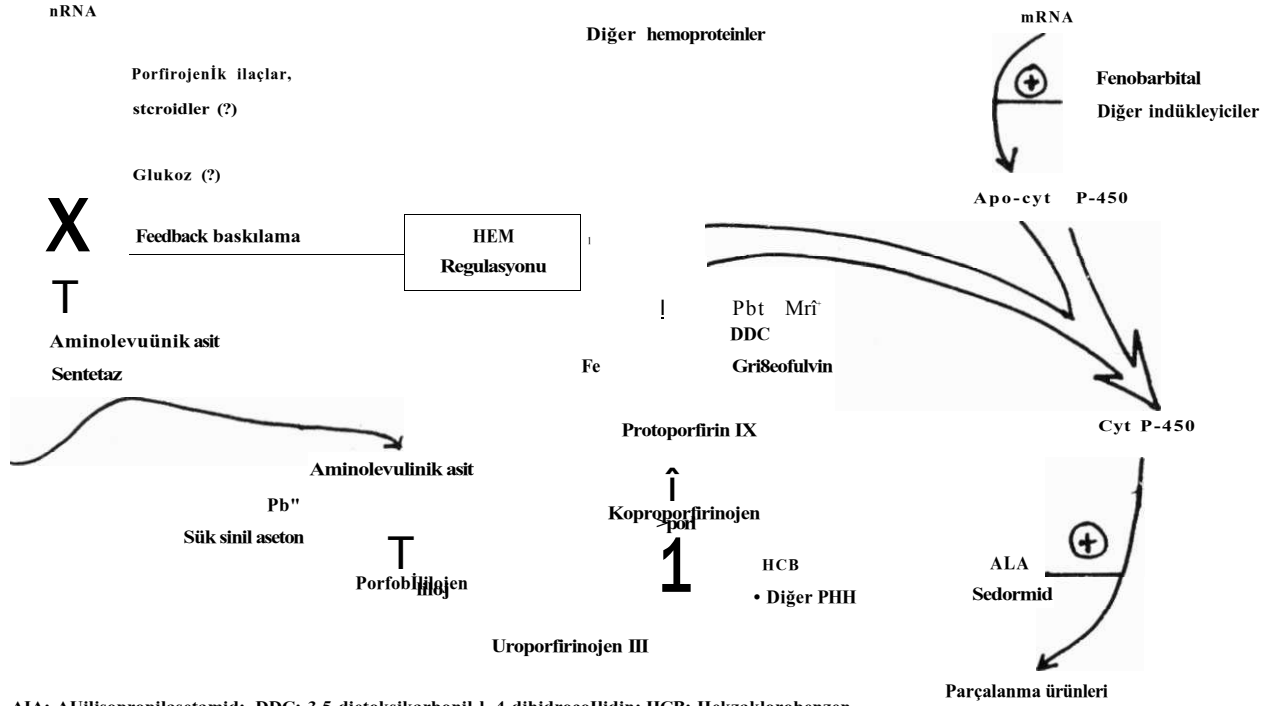
YAKINMALAR	%	BULGULAR	%
Abdominal ağrı	95	Taşikardı (kalp hızı istirahatatta dakikada 100'den fazla)	80
Ekstremitelerde ağrı/parcsteziler	50	Koyu renkli idrar	74
Konstipasyon	48	Periferik motor bozukluk	60
Bulantı, kusma	43	Bulber tutulma	46
Sırt ağrısı	29	Mental konfüzyon/halusinasyon	40
Göğüs ağrısı	12	Hipertansiyon (diastolik basınç 90 mmlg'dan yüksek)	36
Dişare	5	Reflekslerin kaybı	29
		Periferik duyu kaybı	29
		Postural ;hipotansiyon (fark 20 mmlg'dan fazla)	21
		Genişlemiş barsak luplarının palpasyonu	21
		Konvulsiyonlar	20
		Mesane distansiyonu	12
		Koma	10
		Dizhidrozis	12
		Ateş (sebepsiz)	9
		Fekal tıkaç	6

tomların oluşturduğu bir triadla karakterizedir. Yakınma ve bulgular Tablo - IV'de gösterilmiştir.

En sık görülen semptom karın ağnsıdır ve % 95 olguda vardır. Ağrı hafiften ağıra kadar değişir; kramp veya kolik tarzındadır. Periumblikal veya alt kadranda lokalize ya da karına yaygın olabilir. Genişlemiş barsak lupları palpe edilebilir; kusma ve konstipasyon da eşlik edebilir. Hafif lökositozda bulunabileceğinden, yanlışlıkla akut batın sendromu tanısı konularak hastalara gereksiz laparotomi yapılır. Son zamanlarda işveç'teki cerrahlar, ilerlemiş tanı metodlarını kullanarak her olguyu değerlendirmekte ve ameliyattan kurtulan hastaların sayısı gittikçe artmaktadır. Ayırıcı tanıda fizik muayenede batının sıklıkla yumuşak olması, muskuler defans ve diğer peritoneal irritasyon bulgularının olmayışı önemlidir

(1,3). Hastalar sıklıkla bir veya daha çok ekstremitelerindeki hafif veya orta derecedeki ağrılardan; paresteziden yakınır. Bu belirtiler flask quadropareziye ilerleyebilir. Periferik nöropati sensoriyalden çok motordur. Landry-Guillain-Barre sendromunun asendan tipinin aksine, asimetric ve küçük bölgeler şeklindedir. Ağrı ve parestezi sırtta ve göğüste de sık görülür. Daha az oranda görülen solunum felci nöropatinin en ciddi belirtisidir ve mekanik ventilasyon gerektirir. Nadir görülen diğer nörolojik bulgular fasiyal, ekstraoküler, trigeminal ve diğer kranial sinir fonksiyonlarında bozulma ile "restless legs" sendromudur. Otonomik nöropatiye bağlı olarak taşikardi, hipertansiyon, postural hipotansiyon, dizhidrozis, mesane distansiyonu bulguları ve derin tendon reflekslerinin bulunmayışı tespit edilir (1,2).





AIA: AÜlisopropilasetamid; DDC: 3,5-dietoksikarbonil-1, 4-dihidrocoolidin; HCB: Hezoklorobenzen, PHH: Polihaloenize aromatik hidrokarbonlar.

Şekil - 2. Hepatik Hem Metabolizması Regülasyonu ve Buna Porfirinojenlerin, Toksinlerin, Ağır Madenlerin Etkisi (2).

Halusinasyon, konfüzyon, akut anksiyete şeklinde toksik deliriumu andıran mental semptomlar bulunabilir. Nadiren manik-depressif veya şizofrenik davranışlar izlenir. Bir seride olguların % 20'sinde tonik-klonik konvulsiyonlar izlenmiştir. Akut nöbeti intihar eğilimini de içine alan bir depresyon hali takip edebilir (1,2). Zayıf beslenen ve uzamış solunum felci olan hastaların yutkunamaması sonucu yapılan sık aspirasyona bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar ölüme sebep olur (2). Zayıf beslenen ve uzamış solunum felci olan hastaların yutkunamaması sonucu yapılan sık aspirasyona bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar ölüme sebep olur (2).

**PATOGENEZ:** Esas metabolik defekt Porfobilinojen Deaminaz'ın azalmış aktivitesidir(2). Bu primer genetik defekt Aminolevulinik asit sentetaz enziminin aşırı yapımına (veya aktivitesinin artmasına) sebep olur (1,2). Hepatik hem metabolizması relasyonu ve buna ilaçların etki mekanizması Şekil-2'de gösterilmiştir.

Karın ağrısının ve barsak dilatasyonunun invazyon bozukluğuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Mental sendromun ise hastalığa bağlı olarak primer veya uygunsuz antidiüretikhormon salınımı sonucu oluşan hiponatremi nedeniyle sekonder olarak geliştiği ileri sürülmüştür. Presipite edici faktörlerin porfobilinojen deaminaz enziminin aktivitesini

azaltmadığı kabul edilmektedir. Presipitatör ilaçların çoğu sitokrom P450' nin indükleyicisidirler. Bu da hem miktarının azalmasına ve neticede aminolevulinik asit ve porfobilinojen miktarında artışa neden olur (2). Kaslar ve sinirler hariç, karaciğer de dahil olmak üzere, hiçbir dokuda morfolojik bozukluk yoktur. Kaslarda denervasyona ve çalışmamaya bağlı atrofi oluşur. Aminolevulinik asit ve porfobilinojen nörotoksiktir ve nöromusküler transmisyonu inhibe ettikleri gösterilmiştir (1,2).

**LABORATUVAR BULGULARI:** Porfobilinojen renksiz bir madde olduğundan, taze idrar normal renktedir. Işığa ve havaya bırakılırsa, saf kırmızıdan kahverengiye kadar koyulaşır. Wood ışığında kuvvetli floresans verir. İdrardaki porfobilinojen Watson-Schwartz testiyle belirlenebilir 5 cc. Ehrlich reaktifi ve 5 cc. idrar karışımına satüre pür sodyum asetat konulur. Kırmızı-pembe renk oluşursa, 3-5 cc kloroform eklenerek ağız kapaklı şişeye konarak şiddetle çalkalanır. Porfobilinojen varsa, üstteki sıvı bölümünde kalır. Yalancı pozitif sonuçları önlemek için renkli üst kısımda pipetle alınan bir miktar butanol ile bir tüpte birleştirilir. Ehrlich aldehit reaksiyonu veren bütün bileşikler ekstrakte edilir. Bu test normal kişilerde negatif sonuç verirken porfobilinojen atılımı 6-8 mg./gün'den fazla olan kişilerde pozitif

sonuç verir. Latent vakalarda bu test normal olacağı için idrarla aminolevulinik asit ve porfobilinojen atılımı kromatografik metodlarla kantitatif olarak ölçülmelidir. Akut nöbetlerde idrarla atılan aminolevulinik asit ve porfobilinojen miktarı birkaç misli artmıştır. Fekal porfirin konsantrasyonu genellikle normaldir, bazı hastalarda artmış (1,2,3,4). (Tablo-2). Akut nöbetlerde lökositozes bulunabilir ve normositik-normokromik anemi tespit edilebilir. Eritrosit ömrü normaldir, eritrosit kitlesindeki azalmanın sebebi ise efektif eritropoezin azalmasıdır. Akut nöbetlerde kan hacminde azalma kan üre azotunda hafif artış ve hiponatremi sık görülür. Serum bilirubinleri. transaminazlar, alkalen fosfatlar, protrobin zamanı ve protein elektroforezi genellikle normaldir. Ancak hepatik uptake'nin azalmasına bağlı olarak bromsulfoftaleyn retansiyonunda anormallik vardır. Serum kolesterolü ve düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) sıklıkla artmıştır. (1,2)

Antidiüretik hormon, growth hormon, adrenokosteroid hormon, tiroksin salınımında anormallikler bildirilmiştir. Genellikle kadın hastalarda bilhassa östrojen hakimiyetindeki devrede tiroksin bağlayıcı globulin konsantrasyonu artışı ile birlikte olan troksin miktarındaki artış ötiroid olmasına rağmen terleme ve taşikardinin bulunması nedeniyle yanlış tanı konulmasına sebep olur.(1,2)

Akut nöbetlerde elektroensefelogramlardaki anormallik klinik iyileşme ile düzelir. Spinal sıvıda bir patolojinin olmamasıyla, ensafaliti düşündüren durumlar ekarte edilir (4). Fakat nadiren protein miktarı hafif artabilir. (1).

Nöropatili hastalarda elektromyogramda denervasyon gösterilebilir ve kas biyopsisinde denervasyon atrofisi bulunabilir. (1)

Akut nöbetlerde glikoz ütilizasyonunda bozulma sıktır, açlık kan şekeri normal olmasına rağmen, glikoz tolerans testi bozulmuştur (1:4).

Batın röntgenlerinde genişlemiş kalın barsak lupları görülebilir (1).

Vücutta dolaşan çok az porfirin vardır, bu da bize neden fotosensitivite görülmediğini izah eder(3).

**TEDAVİ:** Akut nöbetlerin önlenmesi amacıyla hastalara sakınmaları gereken ilaçların bir listesi verilmeli ve bol karbonhidratlı, yüksek proteinli, az yağlı bir diyet önerilmelidir. Açlığın ve gereğinden fazla fizik aktivitenin, enfeksiyonların nöbeti başlatabileceği anlatılmalıdır. Ayrıca anne, baba, kardeş ve yakın akrabalarında laten durumların varlığı araştırılmalıdır.

Akut nöbet esnasında genellikle hastaneye yatırılmak gerekir. Kullandığı ilaçlar sorularak prespite edenleri alması önlenir, varsa enfeksiyonun tedavisi yapılır. Dikkatli sıvı ve elektrolit takibiyle yapılan destekleyici tedavi hiponatremi, hipomagnezemi ve azotemi sık olduğundan önemlidir. Psikoterapinin çok önemli olduğu somatik bir hastalıktır, bu nedenle hemşire bakımı samimi ve içten olmalı,

ortam hasta için olumlu şartları içermelidir. En azından 300g/gün (400-500 g/gün) glikoz verilmelidir. Hasta ağızdan alabiliyorsa glikoz bir meyve suyu içinde verilebilir. Gerekirse %10'luk glikoz intravenöz verilir, sıvı yüklenmesini önlemek amacıyla hipertonic solüsyonlar santral venöz yoldan verilebilir. Glikoz intoleransı olan hastalarda insülin gereği kadar kullanılmalıdır. Glikoz aminolevulinik asit sentetazı inhibe ederek birçok hastada 48 saatte klinik düzelmeye sağlar. Bununla birlikte spontan iyileşmeler olabilir (1,2,3,4,5).

Akut nöbetlerde ağrının hafifletilmesi ve iyi sedasyon çok önemli bir faktördür. Bu amaçla Klorpromazin 25 mg dozda ve günde 4 defadan fazla (50-400 mg/gün) verilebilir. Ağrı ciddi ise opiatlar (mepidid) verilir. Lityum karbonat depresyonu tedavide faydalı olabilir.(1,2,4).

Kullanılan ilaçların kontrendike olması nedeniyle konvülsiyonların tedavisi zordur. Bu nedenle uygun sedasyon antidiüretik hormon salınımına bağlı hiponatremiye bağlı olabileceği düşünülerek araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Konvülsiyon tedavisinde bromidler etkili ve güvenilirdir. Bir çok hastada klonazepam etkili olmuştur, fakat tehlikelidir. Sodyum valproate da kullanılmasına rağmen tehlikelidir. Konvülsiyon tedavisinde hematin kullanılması güvenilirdir, fakat iki olguda etkisiz kalmıştır.(2).

Taşikardi ve hipertansiyon tedavisinde propranolol 2x10 mg/gün kullanılabilir (2,5).

Akut nöbetleri menstrasyonla ilişkili kadınlarda androjenlerin ve östrojen-progesteron içeren preparatlarının kullanılmasıyla ovulasyon önlenerek iyileşme sağlanır, fakat daha kötü sonuçlara da sebep olur. Böyle bir olguda 6 aylık süreyle haftada bir hematin verilerek tamamen bir iyileşme sağlanmıştır. Bu tip olgularda menstrasyondan önce ayda bir hematin uygulaması daha uygundur (1,2).

Bu hastalara cerrahi girişim gerektiğinde eter anestezisini takiben kısa bir siklopropan uygulanması etkilidir ve zararsızdır. (3)

Uygulanan bu tedaviye rağmen hasta 2-3 günde iyileşmemişse, dahada kötüleşiyorsa veya durumu çok ciddi ise hematin tedavisi uygulanmalıdır (2). Nabız normal olmadan akut nöbet geçmemiş demektir, takipte bu basit klinik parametre Çok kullanışlıdır.(3). Hematin 3-5 mg/kg her 12-24 saatte bir 15 dakikanın üstünde intravenöz olarak uygulanır. Hematin solüsyonu liyofilize preparattan hazırlanır hazırlanmaz kullanılmalıdır, çünkü anstablardır. Hazırlanmış solüsyon 12 saate kadar buzdolabında bekletilebilir. Hematinin optimal dozu ve uygulama süresi hastadan hastaya değişir. Yüksek doz hematin uygulanan bir hastada (12.2 "£-/kg.), hematinüri, geçici oligüri, serum aminole-

vulnik asit ve porfobilinojen seviyelerinde geçici bir yükselme olmuştur. Hematin uygulanmasının komplikasyonları; tromboflebit (% 4), vaskülit ve trombositopeniyle birlikte olan pıhtılaşma testlerinin anormalleşmesidir. Bu komplikasyonlar, hematin infüzyonundan 10 dakika sonra başlar, 5 saat içinde azalır ve tedavinin kesilmesinden 48 saat sonra kaybolur. Hematin tedavisine başladıktan sonra klinik ve biyokimyasal cevap 72-96 saat içinde görülür; maksimum etki toplam 10-12 dozdan sonra ortaya çıkar. Tedavinin kesilmesinden sonra 3-4 gün içinde serum ve idrarda aminolevulinik asit ve porfobilinojen seviyeleri yükselir. Buna rağmen akut nöbet iyileşmiştir ve klinik durum sebat eder (2,5). Nöropati progressif ise ve solunum felci olursa, mekanik ventilasyon hayat kurtarıcıdır (1).

**PROGNOZ:** Uzun süren felçlerde ve sinir hücresi ölümü olan hastalarda klinik iyileşme olmaz. Eski serilerde mortalite oranı % 18-35'dir. Hematin tedavisinin erken başlatıldığı bir seride ise mortalite % 9'dur. Bu serinin % 59'u bir daha nöbet geçirmemiştir. Ancak, % 13'ünde tekrarlamıştır. Akut nöbetlerde görülen mental semptomlar kalıcı değildir ve ilerlemez. Uzun süren felçlerde sinir hücresi harabiyeti ve demyelinizasyon vardır; aksonların rejenerasyonu ve şifa için aylar gerekir. Düşük ayak ve düşük el durumlarında bile tam şifa mümkündür. Bu durumlardaki iyileşme hematinin hemen verilmesiyle gerçekleşir. Kalıcı sensorial kayıplar olabilir. Ölüm genellikle solunum felci ve sempatik boşalmaya bağlı kardiyak aritmiler sonucunda meydana gelir (1,2,5).

Amerika'da insan eritrositlerinden kristleştirilerek hazırlanan insan hemi tedavide kullanılmaktadır. Kızılhaç porfirialı hastalarda kullanılmak üzere hem hazırlamaya karar vermiştir. Bu kaynak yakında ihtiyacı karşılayacaktır (2).

### HEREDİTER KOPROPORFİRİA

İlk tanımlama Berger ve Goldberg tarafından yapılmıştır. Hastalık konjenital olup otozomal dominanttır. Hastaların % 60'mda semptom yoktur; başlama yaşı 28'dir. 40'ın üzerinde olgu bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla 2.5 kez fazla görülür; çoğu hastalar heterozigottur (1,2). Bu hastalardaki akut nöbetlerdeki yakınmalar ve klinik bulgular akut intermitten porfiriadaki gibi abdominal, nörolojik, mental belirtilerdir (1,2). Tablo — IH'deki ilaçlar akut nöbeti presipite ederler. Fotosensitif cilt lezyonları, veziküller ve büller güneşe maruz kalan yüzde ve ellerde olur, skarlaşarak iyileşir. Boyun ve göz çevresinde belirgin olmak üzere trikozis, Hipo-hiperpigmentasyon vardır (1,2).

Koproporfirinojen oksidaz enzimi aktivitesindeki defekt primerdir. Bununla birlikte aminolevulinik asit sentetaz enzimi aktivitesinde de artış vardır

(2). Akut nöbetlerde daha fazla olmak üzere feçeste ve az miktarda idrarda koproporfirin III miktarı artmıştır (Tablo — II). Akut nöbette idrarda porfobilinojen ve ondan daha fazla olmak üzere aminolevulinik asit atılımı da artar (1,2). Akut nöbetlerin tedavisi aynen akut intermitten porfiriadaki gibidir. Güneş ışığından korunarak ve lokal önlemlerle birlikte oral kolestiramin ve beta karoten uygulamaları ile fotosensitivite tedavi edilmelidir (1,2,3).

### VARİEGATE PORFİRİA

Güney Afrika genetik porfiriası, mikst porfiria, protokoproporfiria, porfiria cutenea herediteriya gibi çeşitli isimler verilen bu hastalık konjenitaldır ve otozomal dominant geçişlidir. Hastalık Güney Afrika dışında oldukça az görülür, fakat buradaki prevalansı 1/250'dir. 1688'de Hollanda'dan Cape Town'a göç eden bir tek çiftin soyundan olan 13 ailede, 236 hasta belirlenmiştir. Dean ve Barnes hastalık hakkında en doğru bilgileri burada yaptıkları araştırmalar sonucu vermişlerdir. İngiliz Kralı George III, Stuart-Eanover-Prusya kraliyet ailelerinin fertlerinin bu hastalığa uygun şikayetlerinin olduğu bilinmektedir (1,2).

**KLİNİK:** Hastaların yansında deri belirtileri tek bulgudur. Lezyonlar özellikle güneşe maruz kalan yüz ve ellerde; sıynklar ve önemsiz mekanik travmalar sonucu oluşan 2-3 mm. çapındaki büllerdir. Büllöz sıvı seröz veya kan renginde olup, porfirinden fakirdir. Büller rüptüre olarak sekonder enfeksiyonlar nedeniyle, geç iyileşen ve skarlar oluşturan ülserler oluşturma eğilimindedirler. Yüz ve ellerde hiperpigmentasyon, fasial trikozis mevcuttur. Deri belirtileri erkeklerde daha fazladır ve güneşe maruz kalmaları sonucuna bağlıdır. Akut intermitten porfiriada anlatılan abdominal, nörolojik, mental semptomlarla beraber olan ve aynı faktörlerle presipite olan akut nöbetler az sıklıkla görülür. Bu akut nöbetler genellikle Tablo — IH'de bildirilen ilaçların alımını takiben ortaya çıkarlar ve fazla ilaç kullanmalarına bağlı olarak kadınlarda sıktır. Bütün bu klinik bulgular geç puberte ve erken erişkin döneminde (20-40 yaşlarda) görülür (1,2,4).

### PATOGENEZ

Hem sentezindeki primer defektin protoporfirinojen oksidaz enziminde olduğu bildirilmiştir, fakat ferrochelataze enzimindeki defektin de sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (2,4). Ayrıca aminolevulinik asit sentetaz aktivitesinde artma vardır.

**LABORATUVAR BULGULARI:** Feçeste atılan koproporfirin (70 - 1000/t<sup>g</sup>/g kuru ağırlığının) (Normalde 50/<sup>g</sup>/g kuru ağırlığının altındadır) ve protoporfirin artar, uroporfirin atılımı da artabilir. Akut nöbetlerde idrarla atılan aminolevulinik asit ve porfobilinojen miktarı artar, birkaç hafta sonra normale

döner. Eritrositlerde porfirin konsantrasyonları normaldir. Ek olarak bu hastaların feçeslerinde X - poüin atı\vd\ğ\ da tespit edilmiştir (1,2,4).

**TEDAVİ:** Korunma, akut nöbetlerin önlenmesi ve tedavisi akut intermittent porfiriadaki gibidir. Fotosensitit cilt belirtilerinin tedavisinde konjenital eritropoetik porfiriada bildirilen önlemler ve ilaçlarla yapılır.

#### **DELTA AMİNOLEVULİNİK ASİT DEHİDRAZ ENZİMİ EKSİKLİĞİNE BAĞLI PORFİRİA**

Doss ve arkadaşları akut hepatik porfiriadaki gibi abdominal ve diğer semptomları olan iki batı Alman hasta bildirmişlerdir. İkisinde de tekrarlayan akut nöbet vardı ve birinde bulbus ve solunum felci gelişti. İki yıl süresince takip edilen hastaların aminolevulinik asit, koproporfirin III, porfobilinojen ve diğer porfirinlerin atılan miktarları artmış olarak bulundu. Fekal porfirinler normaldi, eritrositlerdeki protoporfirin miktarı üç kat artmıştı. Hemolizatlardaki porfobilinojen deaminaz ve uroporfirinojen dekarboksilaz aktiviteleri normaldi, fakat aminolevulinik asit dehidraz enzimi aktivitesi normalden %1 daha azdı. Hastalarda kurşun ve diğer maden zehirlenmesi, alkol alımı, tirozinemi yoktu. Kemik iliği ve demir metabolizması normaldi ve anemi yoktu. Konjenital olduğu ve otozomal dominant geçişli olduğu ileri sürülmüştür (2).

#### **PORFİRİA CUTENEA TARDA**

Kronik hepatik porfiriya, semptomatik porfiri, edinilmiş porfiriya, idiosinkratik idiopatik veya konstitüsyonel porfiriya gibi çeşitli isimler verilmesine rağmen Waldenstrom tarafından konulan porfiriya cutenea tarda tercih edilmiştir. En sık rastlanan porfiriya tipidir. Özellikle güney Afrika'daki Bantu'lar da alkolik içki tüketiminin fazla olması ve aşırı hepatik demir birikimiyle birlikte oldukça sık görülür. Otozomal dominant geçen konjenital ve edinilmiş sporadik (Nonfamilyal) olmak üzere iki ayrı tipinin olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde kadınlardan daha siktir. Hastaların %70'dan fazlası 40 yaşın üzerindedir, Dr.Cihat Çam tarafından Türkiye'de Diyarbakır bölgesinde bir fungusit olan hezkoklorobenzenle ilaçlanmış olan tohumluk bağdayın yenmesiyle, her iki cinsin de etkilendiği ve çoğunluğunu çocukların oluşturduğu. 3000 den fazla olgunun tespit edildiği bir epidemi bildirilmiştir (1956 - 1961), porfiriya TURCICA ismiyle de anılır. Porfiriya cutenea tarda daima alkolik veya toksik orijinli karaciğer hastalığı ile beraberdir. Alkolik hastalığın nadir bir komplikasyonudur, 360 alkolik sirozlu olgunun bulunduğu bir seride sadece 7 olguda porfiriya tespit edilmiştir. Çeşitli nedenlerle uzun süre östrojen kullananlarda, aşın demir yüklenmesi olanlarda (Hemokro-

matozis, hepatik hemosiderozis) latent hastalığın belirgin hale geçtiği görülmüştür. Patogenezi aydlatılmayan ve renal yetmezlik nedeniyle hemodializ uygulanan birkaç hastada da gözlenmiştir. Porfiriya ile birlikte görülen diğer hastalıklar da şunlardır: Diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus başta olmak üzere diğer konnektif doku hastalıkları, benign hepatoma, primer hepatik karsinoma, malign hepatik metastazlar, kronik myelositik lösemi, pernisiyöz ve hemolitik anemiler (Tablo - 5) (1,2,3,4,5).

**KLİNİK:** Bütün hastalar idrarlarının rengindeki değişikliği (kırmızı, portakal rengi, kahverengi) belirtirler.

Güneşe maruz kalan yüz, eller, kollar, diz ve ayaklarda eritem, vezikül ve büller oluşur. Cilt frajilitesi travmaya karşı artmıştır ve acıyla rüptüre olur. Bunlar skarlaşarak iyileşir, sklerodermatöz değişiklikler, hipertrikozis (Alında, malar bölgede ve ön kolda) oluşur. Abdominal, nörolojik, mental semptomların bulunduğu akut nöbetler yoktur (1,2,3,4,5).

**PATOGENEZ:** Hastalığın oluşmasında hepatik uroporfirinojen dekarboksilaz eniminin aktivitesinde konjenital veya edinilmiş eksiklik ileri sürülmüştür (1,2).

**LABORATUVAR BULGULARI:** İdrarla atılan uroporfirin miktardan çok yüksektir; koproporfirin atılımı da artabilir. Aminolevulinik asit ve porfobilinojen atılımı normaldir (Negatif Watson-Schwartz testi). Feçesle atılan uroporfirin normaldir veya hafif artmıştır; yalnızca artmış X-porfirin saptanır (Tablo—II) (1,2,4). Serum demir konsantrasyonu (% 25 olguda) sıklıkla artmıştır ve 300 g/dl'den fazladır. Transferrin saturasyonu % 70'den fazladır (1). Serum transaminazlarında, bromsulfoftaleyn retansiyonunda hafif veya orta derecede artış olur, alkalen fosfatazadaki artış daha azdır. Serum bilirubin! ve protein elektroforezi genellikle normaldir (2). Glikoz intoleransında bozulma ve hiperinsülinemi görülebilir. Karaciğer ultraviyole ışığında kuvvetli kırmızı floresans gösterir; karaciğer biopsisinde genellikle portal fibrozis ve karaciğer hücre nekrozu ile çeşitli derecelerde demir yüklenmesi (Siderozis) görülür (1,2).

**TEDAVİ:** Öncelikle Tablo - V'de belirtilen toksik maddeler (alkol, östrojenler, demir alımı, polihalojenize aromatik hidrokarbonlar, hezkaklorobenzen)'in alımı yasaklanmalıdır. Hastanın akrabalarında taşıyıcı olmaları veya latent olan hastalığın belirlenmesi de önemlidir. Cilt lezyonları için kullanılan lokal topiklerin ve beta-karotenlerin etkisi azdır, hatta yoktur; fakat patojenik çevre şartları elimine edilmelidir.

Flebotomi ile remisyon sağlanabilir; bu amaçla ayda 1-2 defa 500-1000 ml. (genellikle 2 hafta ara ile 500 ml.) kan alınır. Bu işlem sırasında hastanın hemoglobini takip edilmeli, 3-8.5 aylık sürede

Tablo - 5

**Edinilmiş Porfirialarda Etyolojik Faktörler****I. İlaçlar:**

Östrojenler  
 Busulfan  
 Sulfonal  
 Fenobarbiton  
 Tolbutamid  
 Klorpropamid  
 Dilantin

**II. Zehirler:**

Hekzaklorobenzen  
 Fenoller (çok klor içerenler)  
 Kurşun ve ağır metal zehirlenmeleri

**III. Birlikte olduğu hastalıklar:**

Alkolik siroz  
 Primer hepatik karsinoma  
 Malign hepatik metastazlar  
 Benign hepatoma  
 Hepatik siderozis  
 Refrakter (Pernisiyöz) anemi  
 Hemolitik anemi  
 Hemokromatozis  
 Kronik myelositik lösemi  
 Diabetes mellitus  
 Sistemik lupus Eritematozus

2.5-8.5 litre kan (3.5 g. civarında demir) uzaklaştırılmalıdır. Relapslar flebotomiyle başarılı bir şekilde tedavi edilebilir; remisyon süresince kanın periyodik olarak alınması relapsı önlemek için daha uygundur.

Başlangıçta düşük dozda (125 mg./haftada iki defa veya daha az) Kloroquin kullanımı daha

etkilidir; porfirinle suda eriyen bieleşikler oluşturarak hızla uzaklaştırılır. Kloroquinin 0.5-1 g. dozlarda birkaç gün verilmesi ile karaciğerde depolanan uroporfirin büyük bir kısmı idrarla atılır. Fakat iştahsızlık, ateş, düşük dozlarda bile serum transaminazlarında artış, yüksek dozlarda ise uroporfirin hızla uzaklaştırılmasına bağlı olarak oluşan hepatik sentri-lobuler hasar, hatta hemolitik anemi ve asit gibi önemli komplikasyonlara sebep olur. Bu reaksiyonlar genellikle geçicidir ve hasta birkaç günde iyileşir. Bu nedenlerle, hastalarda flebotomi tercih edilmeli ve Kloroquin seçilmiş olgularda dikkatle uygulanmalıdır. Diğer bir tedavi şekli de, günde 3 kere 1.3 g. Sodyumbikarbonat verilerek idrarın alkalileştirilmesidir. Plazma ferezis dolaşan uroporfirinlerin uzaklaştırılmasında yararlı olabilir. Lekzaklorobenzenle oluşan 8 porfirialı olguda şelasyon yapıcı disodyum etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) kullanılarak tedavi sağlanmıştır; fakat bu ajanın sürekli kullanılması gereksizdir. Fazla miktarda uroporfirin yapan hepatik tümörü olan hastalarda tedavi porfirinle dolu tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır (1,2,5).

**SEKONDER PORFİRİNÜRİLER**

Bunların önemi gerçek porfirialar ile kanştırılması ve tedavileri esas hastalığa göre yapılması gerektiğinden, ayırıcı tanıları yapılmalıdır. Bunlarda porfirialara ait klinik semptom ve bulgular yoktur. Özellikle koproporfirinlerin arttığı sekonder porfirinüriler: aplastik-pernisiyöz-hemolitik anemiler, lösemi, hodgkin, alkol zehirlenmesi, ağır maden (kurşun, altın, arsenik) ve karbontetraklorür, benzen zehirlenmesi, akut hepatit, karaciğer sirozu, hemakromatoz, tıkanma sarılığı, alkolik siroz, alkalozme bağlı karaciğer yağlanması, herediter konjuge hiperbilirubinemiler (Rotor ve Dubin-Johnson sendromu), akut poliomyelit, hamilelik ve doğum, açlık, diabetes mellitus ve myokart infarktüsüdür (2).

**KAYNAKLAR**

1. wintrobe, M.M., et al.: The Porphyrias; Clinical Hematology, 8th ed., Lea and Febiger, Philadelphia, pp.: 1021-1042, 1981.
2. Bonkowsky, ILL.: Porphyrin and Heme Metabolism an the Porphyrias; in Hepatology a Textbook of Liver Disease, edited by Zakim D. and Boyer, T.D., W.B., Saunders Company, Philadelphia, pp.: 351-393, 1982.
3. Waldenstrom, J.G.: The Porphyrias; in Hematology, edited by Williams, W.J. et al.; McGraw Hill Book Company, Nov York, pp.: 451-459. 1977.
4. Meyer, A.U.: Porphyrias; in Harrison's Principles of Internal Medicine, edited by Petersdorf, R.G., et al.; 10th ed., McGraw Hill Book Company, New. 533, 539-1983.
5. Bisell, M.: Porphyria; in Cecil Textbook of Medicine, edited by Wyngarden, J.B. and Smith, L.IL., 17th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp.: 1153-1158, 1985