

(1) PORFİRİALAR

Prof. Dr. Hüseyin SİPAHIOĞLU

Kayseri Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Prophyria terimi PORPHYRIA (Porphura: Purple: Mor: Violet) : Kanda Porfirin bulunması ve PORPHYRIA (Porphura: Mor, Oron: Urin) : İdrarda Porfirin Excretionu anlamlarından kaynaklanmaktadır.

Porfirin methen (-CH-) köprüleri ile birbirine bağlanmış 4 pirol halkasından oluşan bir pigmenttir. Her porfirin stereoisomer sayılar ihtiva eder.

Porfirinojen methan (-CH₂-) köprüleri ile birbirine bağlanmış 4 pirol halkasından oluşur ve renksiz bir maddedir ve porfirinin redukte formudur.

Porfirin pigmenti bitki ve hayvanlarda Klorofil, Hemoglobin, Katalas ve Sitokrom ve Peroksidaz enzimlerinin terkininde bulunur.

Porfirinüriada idrarda porfirin bulunur. Koproporfinüride ise idrarda Koproporfin mevcuttur.

PORFİRİA adı altında toplanan bir grup hastalıkta idrarda ve dışkıda Porfirin, Porfirinojen veya porfirin prokursörleri (Delta-Aminolevulinik Asid ve Porfobilinojen) iitrah olunmaktadır.

TARİHÇE : Konjenital porfiriya 1911 Günther tarafından ilk kez tarif edildi. Daha sonra 1915 Hans Fisher porfirinin kimyasal yapısını buldu (2). Daha önceleri Linser (1906 Porfiriya ile Hydroa Aestivale arasındaki ilişkiyi bildirmişti. Porfirianın tayin yöntemi 1938 de Turner ve Obermayer tarafından bulundu. Bunların arkasından İsveçten Waldenström, İngiltere'den Rimington ve Amerika'dan Watson, Schwartz ve Schmid konuyu aydınlatıcı yayınlarda bulundular.

PORFİRİADA PREVALENS : Hastalığın genel populasyondaki oranı değişiktir. İsveç'te 1.5/100.000 oranı bildirilmiştir. Buna karşın Kuzey İsveç'te bir bölgede 1/1000 oranı verilmiştir. İrlanda'da 1/80.000, Batı Avustralya'da 3/100.000 oranda bulunduğu yayınlanmıştır (24). Güney Afrika'lılar arasında Variegata Porfiria Ensidansı 3/1000 olarak saptanmıştır (4).

ETİYOLOJİ : Porfirialarda kesin etiyoloji belli değildir. Fakat çeşitli porfirinlerin değişik porfiria tiplerinin ortaya çıkmasına neden oldukları bilinmektedir. Barbitürat ve diğer toksik maddeler (Etilalkol, Sulfonamid ,Ostrojen, Griseofulvin gibi) karaciğerde Mikrosomal enzimleri indükte ederler. İlk olarak Delta-Aminolevulinik Acid Sentetaz enzimi aşırı miktarda oluşur. Aşırı derecede çoğalan enzim porfirin ve perkürsörlerinin artmasına neden olur. Hastalık deride ve idrarda artan bu porfirin ve türevlerinden ötürü manifest hale geçer.

Öte yandan Ferrous iyonu, Ostrojenler, Alkol, Hexachlorobenzen ve diğer toksik maddeler URO-D (Uroporfirinojen Dekarbomsilaz) enzimini inhibe edip fonksiyonunu bozmaktadırlar. Bunun gibi diğer enzimler de inhibe edilirler. Çeşitli kademelerde bozulan enzim fonksiyon sonucu porfiriaya sebep olan maddeler artar. Ferrous iyonu (iki değerli Demir İyonu) Uroporfirinojen III, Cosynthetase (URO-COS) enzimini inhibe eder. (12). Bu enzim Uroporfirinojen I inProporfirinojen III e dönüşümünde görevlidir. Bu görev yapılamayınca çok miktarda Uroporfirinojen I. birikmiş olur. Biriken ve Uroporfirinojen III e dönüşemeyen Uroporfirinojen I. ilgili porfirialar (Akut İntermitant ve Kutena Tarda Formları) klinik olarak ortaya çıkarlar.

Porfirin metabolizmasında görevli Delta-Aminolevulinik Acid Sentetaz, Uroporfirinojen Sentetaz, Uroporfirinojen Dekarboksilaz, Uroporfirinojen Kosentetaz, Koproporfirinojen Oksidaz, Protoporfirinojen Oksidaz, Ferroşelataz gibi enzimlerin doğuştan yokluğu veya eksikliği ya da yukarda anlatıldığı biçimde bloke veya indükte edilecek çeşitli porfirin türevlerinin dokularda (Karaciğer, Deri, Böbrek), idrarda ve dışkıda artması sonucu porfirianın kliniği oluşmaktadır.

Flebotominin Porfiria Kutenea Tarda bugün dahi seçkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılması karaciğerdeki fazla demir iyonunun depleasyonu tarzındaki izah edilmektedir. Bu sonuç Porfiria Kutenea Tarda da yüksek kan demir düzeyinin tetiği çeken önemli etkenlerden birisi olduğunun kanıtıdır.

PORFİRİNİN BIOSENTEZİ

Vücutta porfirinin ön maddesi acetata ve glycine dir. Bilindiği gibi KREBS TRİCARBOXYLIC ACİD siklusuna giren acetate orada succinate çevrilir. Succinate Mg iyonu, Adenosine Triphosphate ve Co-enzyme A (CoA) nın yardımı ile aktif Succinate (Succinyl CoA) a dönüşür. Aktive form Succinate de (Glycine-PE) Pyridoxal Phosphate -Glycine enzimi yardımı ile 5 karbonlu bir terkibe ve Delta-Aminolevulinik Acid'e çevrilir. Bu esnada Glycine'in dekarboksilasyonu ile karbon dioksit de teşekkül eder. Bu kademeler Aminolevulinic Acid Synthetase enzimi tarafından yürütülür. 2 Molekül Delta-Aminolevulinic Acid Glutathion (GSH) ve Delta-Aminolevulinic Acid Dehydrase enzimi yardımı ile Monopyrrol, Porphobilinojen (ki bu Acetik Acid ve Prophionic Acid (A ve P) zincirleri ihtiva eder) e çevrilir. Bundan sonraki basamakta HEM senteze edilir. 4 Molekül Porphobilinojen redukte tetrapyrrolic yapıda olan PROPORPHYRİNOJEN'i oluşturur. Bu basamak UROPORHYRİNOJEN SYNTHETASE (US) ve UROPORHYRİNOJEN COSYNTHETASE (UC) enzimleri tarafından katalize edilir. Bu şekilde Uroporphobilinojen ve Uroporphyrinojen Tip I ve III e çevrilir. Uroporphyrin III Hem sentezinde direkt yol değildir. Uroporphyrinojen III (Redukte Uroporphyrine) Uroporphyrinojen Decarboxilase (UD) enzimi yardımı ile COPROPORPHYRİNOGENE dönüşür. Coproporphyrinogene II, Coproporphyrinogene Oxydase enzimi yardımı ile PROTOPORPHYRİNE III e dönüşür (3, 4). PROTOPORPHYRİNE III de Demir, Glutathion Globin ve Hem Synthetase Enzimi yardımı ile HEMOGLOBİN'e çevrilir.

Son yıllarda bu son kademede 5-CARBOXYL PORPHYRİNOGEN III'ün :

Uroporphyrinogene Decarboxylase (UD) enzimi yardımı ile COPROPORPHYRİNE III e dönüştüğü ve bunun Coproporphyrinogene Oxidase enzimi yardımı ile HABDEROPORPHYRİNGEN ve bu basamaktan HEME teşekkül ettiği ve ayrıca 5-Carboxyl Porpyrinogen III. ün Coproporphyrinogene Oxidase enzimi ile DEHYDROISOCOPROPORPHYRİNOGEN ve bunun da ISOCOPROPORPHYRİN e çevrildiği ve yine bir kısım DEHYDROISOCOPROPORPHYRİNOGEN'in Uroporphyrinogene Decarboxylase (UD) enzimi yardımı ile HERDEROPORPHYRİNOGEN'e ve bunu da HEME'e dönüştüğü bildirilmiştir (3).

Acetic Acid

TCA Cycle

Succinily CoA

Glycine

B₆ PO₄

Delta ALA Synthetase

Pirol yapısı

Porfirinojen

Urol Synthetase

UROJEN I

URO III COSYNTHETASE

Urojen III

URODSCARBOXYLASE

COPROJEN III

COPROJEN OKSİDASE

PROTOJEN III

PROTOJEN OKSİDASE

PROTO IX (III)

FERROCHELATASE

HEM

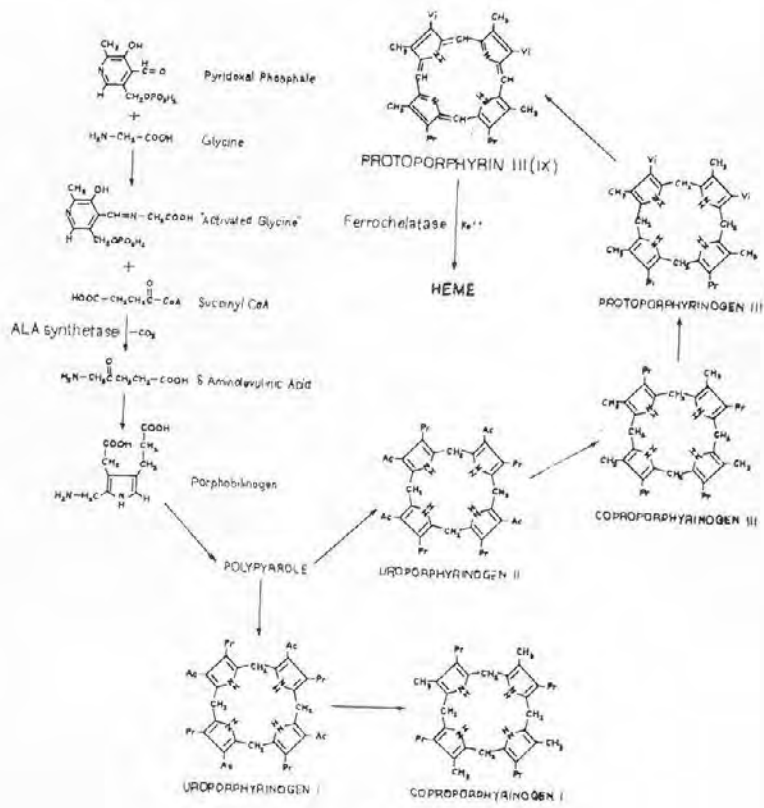
A : Acetik Acid (Ac)

B : Propionik Acid (Pr)

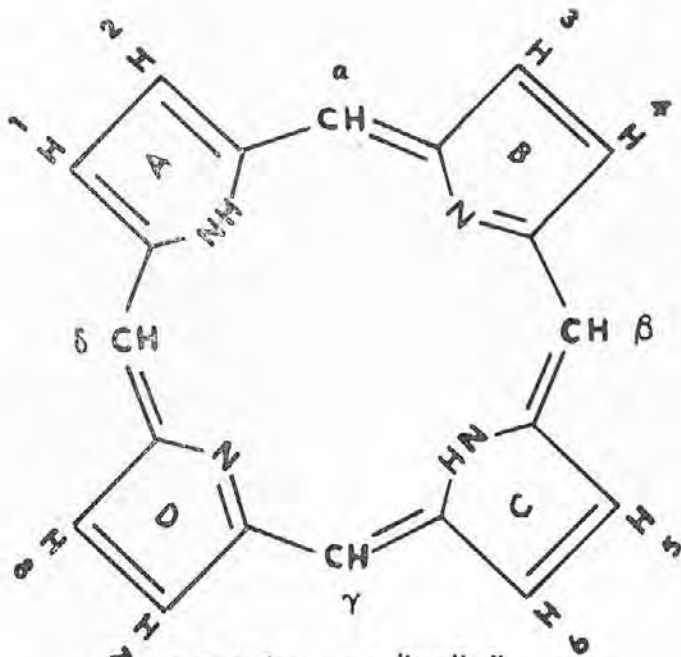
C : Methyl

V : Vinil (Vi)

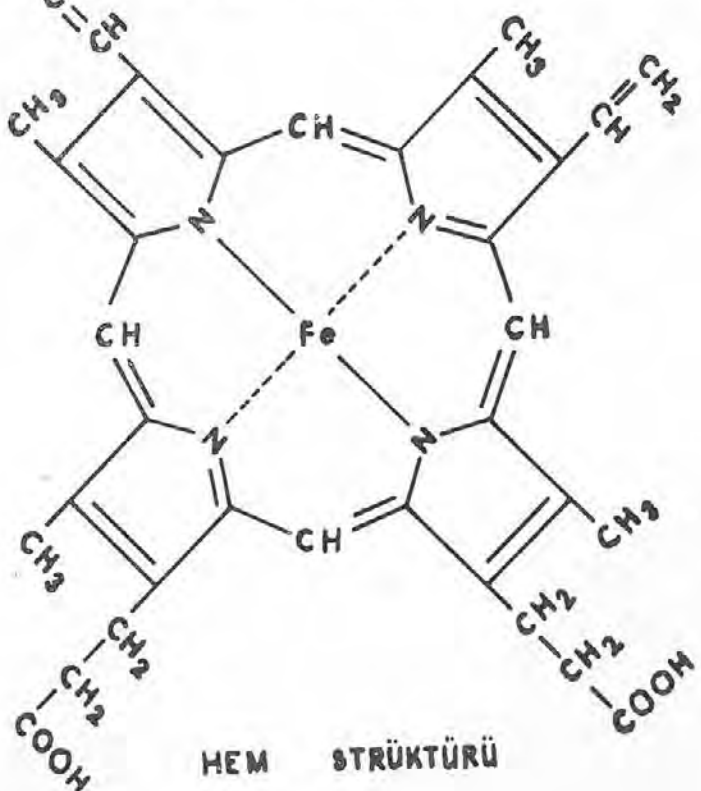
Hem sentezinde çeşitli kademelerde görev alan enzim ve maddeler



HEM BIOSENTEZİ



PORPHIN STRÜKTÜRÜ



HEM STRÜKTÜRÜ

(2) PROFİRİNİN METABOLİZMASI

En önemli Porfirin deriveleri Uroporfirin (İsomer Tip I ve III), Coproporfirin (Tip I ve III) ve Protoporfirin (Tip III) tür.

PROTOPORFİRİN III. Hemoglobinde bulunan en önemli porfirindir.

Protoporfirin III. İdrarda yoktur. Fekal Protoporfirin gastrointestinal traktüste kan bulunmasına ve fekal bakterilerle Protoporfirin'in serbest hale getirilmesine ve karaciğerden Protoporfirin excretion'una bağlıdır.

Coproporfirin normal koşullarda dışkı ve idrarda bulunur.

Hodgkin Hastalığı, Kurşun zehirlenmesi, Poliomyelitis, Akut Alkolizm, Karaciğer hastalıkları, Hemolitik anemiler gibi hastalıklarda **KOPROPORFİRİNÜRİ** artmış olarak saptanabilir.

Artmış fekal Koproporfirine sıklıkla hemolitik anemi ve karaciğer hastalıklarında rastlanır.

Uroporfirin normalde eser miktarlarda idrarda bulunabilir.

Çeşitli zehirlenmelerde (organik ve inorganik) idrarda porfirin itrahi saptanır. Ayrıca Eritropoetik Uroporfiriada, Hepatik Akut İntermitant Porfiriada, Hepatik Kutenea Tarda Hereditarianın akut formlarında ve yine Herediter Koproporfiranın akut formlarında idrarda **UROPORFİRİN** düzeyi artar.

PORFİRİADA KLASİFİKASYON

1 — ERİTROPOETİK PORFİRİA

- A : Konjenital Eritropoetik Porfira, Eritropoetik Uroporfiria (Günther Hast.) Autosomal Resesiftir. Uroporfirinojen I. Synthetase veya Uroporfirinojen III. Cosymhetase Enzimleri yoktur.
- B : Eritropoetik Protoporfiria. (Autosomal Dominanttır). Ferroc-helatase Enzimi yoktur.
- C : Eritropoetik Koproporfiria (Autosomal Dominant).

2 — HEPATİK PORFİRİA

- A : Akut İntermitant Porfiria. (Autosomal Dominanttır). (İsveç Genetik Porfiria)
1 — Latent 2 — Manifest formları vardır. (Uroporfirinojen I. Synthetase yok.)
- B : Variegate Porfiria. Mikst Porfiria. Güney Afrika Genetik Porfiria. Proto - Koproporfiria (Autosomal Dominant). (Protoporfirinojen Oxidase veya Ferrochelataase Enzimleri yok.)
1 — Latent 2 — Manifest formu vardır.
- C : Herediter Koproporfiria (Autosomal Dominant). (Koproporfirinojen Oxidase enzimi yoktur.)
1 — Latent 2 — Akut Manifest formları vardır.
- D : Porfiria Kutenea Tarda Hereditaria (Autosomal Dominant). (Uroporfirinojen Decarboxylase enzimi yoktur.)
1 — Latent 2 — Akut Manifest formları vardır.
- E : Porfiria Kutenea Tarda Semptomatika.
Alkol, Karaciğer hastalıkları, aşırı demir alınması, Hexachlorobenzen ve diğer toksik ajanlar hastalığın ortaya çıkmasına (URO-D Enzimi İnhibe ederek) neden olurlar.

ERİTROPOETİK PORFİRİALARDA ÖNEMLİ BULGULAR

	CO..E.Uroporfiria	E. Protoporfiria	E. Koproporfiria
Enzim eksikliği	Uroporfirinojen I. Synthetase veya Uroporfirinojen III. Cosynthetase	Ferrochelataze	
Kalıtım	Autosomal Recessive	Autosomal Dominant	Autosomal Dominant
Metabolik bozukluk	Eritroid hücrelerde	Eritroid hücrelerde ve karaciğerde	
Başlangıç yaşı	0 - 5	0 - 5	
Cins	Her ikisinde	Her ikisinde	
Fotosensitivite ve deri lezyonu	++++	++	++
Abdominal, psişik ve Nörolojik Semptomlar	0	0	0
ERİTROSİTLERDE			
Uroporfirin	++++	++	++
Koproporfirin	+++	++	++++
Protoporfirin	++	++++	+
IDRARDA			
Renk	Kırmızı	N	N
Delta - ALA	N	N	N
Porfobilinojen	N	N	N
Üroporfirin	++++	N	N
Koproporfirin	++	N	N
DIŞKIDA			
Koproporfirin	++	N	N
Protoporfirin	++	N veya ++	N

O : Yok, N : Normal, + : Artmış, ++++ : Çok artmış
Co : Kongenital

HEPATİK PORFİRALARDA ÖNEMLİ BULGULAR (2) (17) (20)

Enzim Eksikliği	AKUT İNTERMITANT UROPORFİRİNOJEN		KUTANEA TARDA VARIEGATE HEREDITERİA		K.TARDA SEMPTOMA.		HEREDİTER KOPROPORFİRİA	
	Uroporfirinojen I.Synthetase		Uroporfirinojen Decarboxylase		Protoporfirinojen Oxidase veya Ferrochelatase		Coproprophyrinogen Oxidase	
Kalıtım Cins	Dominant Her İkisinde		Dominant Her İkinde		Dominant Her İkisinde		Akiz Her İkisinde	Dominant Her İkisinde
Yaş	15-40		10-30		10-30		Her Yaşta	Her Yaşta
Potosensitivite ve Deri Lezyonu	Latent 0	Akut 0	Latent 0	Akut +,0	Latent 0	Akut +,0	++	Latent 0
Abdominal, Psikiş ve Nörolojik Semptomlar	0	++	0	+	0	+	0	0
ERİTROSİTLERDE								
Uroporfirin	N	N	N	N	N	N	N	N
Koproporfirin	N	N	N	N	N	N	N	N
Protoporfirin	N	N	N	N	N	N	N	N
İDRARDA								
Renk	N ⁺	Kırmızı	N ⁺	N veya Kırmızı	N ⁺	N, Kırmızı	Kırmızı	N ⁺
Delta-Aminolevulinik Asid	+	++	+	++	N	++	N	+
Porfobilinojen	++	++	N	++	N	++	N	+
Uroporfirin	++	++	N	+++	N	+++	++++	N
Koproporfirin	++	++	N	+++	N	+++	++	N,+
DIŞKIDA								
Koproporfirin	N	+	++++	+++	++++	+++	+++	++
Protoporfirin	N	+	++++	+++	++++	+++	++	N

O:Yok,N:Normal,+:Artmış,++++:Çok Artmış.

N⁺:İdrar Taze iken renksiz,Bekletilmekle Koyu Kahverengi Kırmızı veya Siyah Olur.

PORFİRİADA TANI TESTLERİ

1 — İdrarda Watson - Schwartz testi : Bu test idrarda Porfobilinojen aramak için kullanılır. Yapılışı :

2 ml. taze idrara 2 ml. Erlich Miyarı (0.7 g paradimethylaminobenzaldehyde, 150 ml. konsantre Hydrochloric Acid ve 100 ml. su) ilave edilir. 30 saniye çalkanır. Üzerine suda satüre sodium acetate solusyonundan 4 ml. ilave edilir. Karıştırılır. Üzerine 4 ml. Kloroform ilave edilir. Tekrar çalkanır. Renk Kloroforma geçerse (Kloroform tabakası kırmızılaşırsa) Urobilinojendir. Renk kloroforma geçmemişse (Renk kızıl kalırsa) Porfobilinojendir. Bu takdirde test pozitif sayılır.

Akut İntermitant Porfiriada bu test Pozitifdir.

Watson - Schwartz testinin Modifiye şeklinde : (16, 31)

5 ml. taze idrar 5 ml. Erlich miyarı ile karıştırılır. Üzerine 10 ml. suda satüre sodium acetate ilave edilir. Solusyon daha sonra 10 ml. Kloroform ve 10 ml. n-butanol ile ekstraksiyona tabi tutulur. Porfobilinojenin pozitif olduğu durumlarda su tabakasında koyu kırmızı renk görülür. Bu test **Akut İntermitant Porfiriada pozitif olurken**, Eritropoetik Porfiriada ve Porfiria Kutena Tarda Semptomatikada negatif olur.

Bu test **Porfiria Kutena Tarda Hereditaria'nın Akut Ataklarında pozitif** bulunur ve fakat episodlar arasında negatif saptanır.

2 — İdrarda PORFİRİN bulunduğu zaman KIRMIZI veya KAHVERENGİ renkte görülür. İdrar karanlıkta WOOD lambası ile muayene edilirse (Wood lambası maximal emisyonu 365 nanometre olan bir Ultraviyole lambasıdır) porfirin ihtiva ediyorsa pembe floresans verir. İdrarın asetik asid veya hidroklorik asid ile asidifikasyonu ile renk daha da şiddetlenir. Eğer idrarın N-Amyl Alkol veya ethyl asetat ile ekstraksiyonu yapılırsa daha konsantre bir renk elde edilir.

Aynı muayene dışkıda da yapılır. 2 ml. test solusyonu (eşit miktarlarda asetik asit (glasial), amyl alkol ve ether karıştırılarak elde edilen) içersine bir küçük miktar dışkı konulup karıştırılıp 1.5 N HCL ile ekstrakte edilir. WOOD lambası ile bakılırsa pozitif durumlarda asid tabakasında Porfirin mevcudiyetini gösteren KIRMIZI floresans görülür. Bu test PORFİRİA KUTANEA TARDA olgularında pozitif bulunur.

3 — Karaciğer biopsisinde elde edilen materyalda :

A — FLORESANS muayenesi B - UROPORFİRİNOJEN DEKARBOKSİLASE (UD) tayini yapılır.

4 — Gaitada PORFİRİN (İsokopropofirin) bakılır.

5 — İdrarda Kantitatif ve Kromtografik PORFİRİN tayini yapılır (23).

6 — Plazmada PORFİRİN aranır (15).

7 — Eritrositlerde UROPORFİRİNOJEN DEKARBOKSİLAZ (UD) enzimi ölçülür ve Eritrosit porfirini tayin edilir (10, 11, 27).

**HEPATİK PORFİRİADA BİYOKİMYASAL (16)
BULGULAR**

	Olguların %
Abnormal Bromsulphalein Clearance	63
Yükselmiş Serum Demiri	62
Yükselmiş SGOT	60
Yükselmiş SGPT	61
Abnormal Glukoz Tolarans Testi (Diabetik Tip)	60
Antinuklear Antikorlar	38
Serum Gamma Glutamyl Transpeptidase	36
Serum Alkalın Fosfataz	35
Serum Laktik Dehidrogenaz	33
Serum Bilirubin	13
Yükselmiş PBI (Normal BM, Tİ Uptake)	
Hiponatremi, Hipo - Osmolalite	
Hipomagnesemi	

İdiopatik Gurup Hepatik Porfirialarda HİPERSİDEREMİA, Östrojen alımının neden olduğu Porfirialarda ise Abnormal BROMSULPHALEİN Retansiyonu daha sıklıkla görülmektedir.

ÇEŞİTLİ PORFİRİALARDA (16)

İZOTONİK SODİUM KLORÜRDE 1/10 FOSFAT TAMPONU (pH: 7.4) ile DİLUE EDİLMİŞ PLAZMADA PORFİRİNİN MAKSİMUM FLORESANS EMİSYON ve EKSİTASYONU.

	Eksitasyon (\pm NM)	Emission (\pm 1NM)
Variagate Porfiria	405	626
Porfiria Kutenea Tarda	398	626
Eritropoetik Protoporfiria	409	634
Eritropoetik Porfiria	398	619
Akut İntermitant Porfiria	398	619
Hereditör Koproporfiria	398	619
Uroporfirinli Normal Plazma	398	618
Koproporfirinli Plazma (Normal)	397	618
Protoporfirinli Normal Plazma	409	634

ÇEŞİTLİ PORFİRİALARDA PATOLOJİK BULGULAR (6, 31)

1 — ERİTROPOETİK PORFİRİADA

1. Işığa hassas Lipoid Proteinosis
2. Üst papilla (Deri) damarlarında Amorf bazofilik Hiyalen birikimi
3. Dermal papillalarının irregüler çıkıntılar göstermesi
4. Safra yollarında Proliferasyon
5. Hepatik Dejenerasans
6. Portal ve periportal aralıklarda fibrosis

2 — HEPATİK AKUT İNTERMITANT PORFİRİADA

1. Delta - Aminolevulinik Asid, Synthetase, Delta - Aminolevulinik Acid Dehidraze, Uroporfirinojen I Synthetase ve Uroporfirinojen III. Cosynthetase enzimlerinde eksiklik, İndüksiyon veya inhibisyon şeklinde defekt vardır.
2. ADH'nin İncappropriate sekresyonu vardır.
3. Galaktosorrihea vardır.
4. Vajinal mukozada östrojen sekresyonu artışı vardır.
5. Sekretuar nöronlarda Vakualuzasyon vardır.
6. Proliferatif endometritis vardır.
7. Nöron dejenerasyonu ve segmental demiyelinizasyon vardır.
8. Hipotalamusta nöron ve supraoptik nukleus kaybı ve vakualuzasyon vardır.
9. Adrenalde lipid artışı vardır.
10. Karaciğerde Taransaminazlar artmıştır.
11. Hem sütrüktürü bozulmuştur.
12. Hipomagnesemi vardır, Glukoz tolerans testi bozulmuştur.

3 — HEPATİK KUTENEA TARDA HEREDİTERİA

1. Hepatik Siderosis
2. Periportal fibrosis ve nekroz
3. Damar duvarında periodik Acid Schif Pozitif Diastas rezistans material
4. Dermal papillalarda irregüler çıkıntılar.

ERYTHROİETİK PORFİRİA

Eritropoiteh Porfiria ERİTROPOETEK UROPORFİRİA, ERİTROPO-ETİK PROTOPORFİRİA ve ERİTROPOETİK KOPROPORFİRİA olarak üç ayrı formda ortaya çıkmaktadır.

ERİTROPOETİK UROPORFİRİA : Bu tür porfiria çok ender görülür ve Resesif Mendelian karakterde tevarüs eder. ERİTROPOETİK UROPORFİRİA (KONJENİTAL ERİTROPOETİK PORFİRİA, GUNTHER HASTALIĞI).

Bu hastalıkta Uroporfirinojen I Synthetase veya Uroporfirinojen III Cosynthetase enzimi yada her iki enzim birden eksik bulunur. Ayrıca Aminolevulinic acid synthetase enzimi artmış ve Ferrochelatare enzimi azalmıştır (6, 16).

Hastalık ya doğumdan bir kaç gün sonra yada doğumdan bir - iki yıl sonra ortaya çıkar. Hastalık organlarda porfirin deposisyonuna sebep olur ve Fotosensitizasyon gösterir. Güneşe ve ışığa maruz kalan el ve yüzde kabarcıklar ve Hyodroa Vacciniforme belirir. Deride bozukluk ve nedbeleşme oluşur. Uzun süren fotosensitivite sonucu olarak parmak ve kulak uçları kopabilir ve çenede ve ağızda nedbeler, Eckropion ve Symblepheron görülebilir. Hemolitik Anemi ve Splenomegali vardır. Eritrodontia görülür. Dişlerde porfirin deposisyonu sonucu kırmızı veya kırmızı kahverengi bir renk oluşur, kemik iliğinde normoblasturda Uroporfirin ve Koproporfirin miktarlarının arttığı saptanır. Bu tip Porfiriada: Abdominal Kolik ve Nörolojik bulgular gelişmez. İdrarın rengi pembeden kırmızıya değişik bir renk gösterir.

Hidroklorik acid ile asitlendirilmiş idrarda Spektroskopik olarak 552 - 596 nm dalga boyunda koyu bir bant saptanır. Bu tip porfiriada Deltaaminolevulinic acid ve Porfobilinojen bulunmaz. Hastalık yavaş olarak ilerler ve şiddetli hemolitik anemi veya araya giren enfeksiyonlarla hasta kaybedilir. Otopside iskelette ve kemiklerde aşırı derecede kırmızı renkte Uroporfirin bulunur. Kemik iliğinde eritroid heperplazi vardır. Splenomegali meydana çıkar. Hastalarda Hipertrikosis ve Melanosis görülebilir.

ERİTPOROETİK UROPORFİRİA

- Resesif olarak tevarüs eder
- Her iki cinstе görölür
- 0 - 5 yaşları arasında ortaya çıkar
- Fotosensitivite ve deri lezyonları şiddetli olarak ortaya çıkar
- Abdominal kolik yoktur
- Psşik bozukluk yoktur
- Nörolojik bozukluk yoktur

ERİTROSİTLERDE

- Uroporfirin artmıştır (XXXX)
- Koproporfirin artmıştır (XXX)
- Protoporfirin artmıştır (XX)

İDRARDA

- Renk : Kırmızı
- Delta - Aminolevulinik asid normaldir
- Porfobilinojen normaldir
- Uroporfirin artmıştır (XXXX)
- Koproporfirin artmıştır (XX)

DIŞKIDA

- Koproporfirin artmıştır (XX)
- Protoporfirin artmıştır (XX)

TEDAVİ

- Güneş ışığından korunulur
- % 10 Paraaminobenzoik Asidli pomad ve % 1 Hidrokortison Asetatlı pomad cildi korumak için kullanılır.
- Splenektomi yapılır.
- Oral Beta - Caroten (Solaten : 15 - 180 mg günde) verilir.
- Ayrıca Hematin (3 - 4 mg/Kg İntravenöz) yapılabilir.

ERİTROPOETİK (ERİTROHEPATİK) PROTOPORFİRİA

Bu tip porfiria eritrosit, plazma dışkıda yüksek konsantrasyonda protoporfirin, orta şiddette deri fotosensitivitesi (Solar Urtiker ve Solar ekzama) ile karakterizedir. Bazı olgularda protoporfirin karaciğerde birikimi sağlandığı için bu porfiriya ERİTROHEPATİK porfiria da denilmektedir. Bu tip porfiriada metabolik defekt PERROCHELATASE eksikliğidir. Çocuklukta başlayan bu tip porfiriada yaz aylarında güneş karşısında puriritis, eritem ve bazen ödem (Solar Urtiker) ortaya çıkar. Bu porfiria türünde eritrodontia, hirsutizm, hiperpigmentasyon ve nörolojik belirtiler görülmez. Bazı olgularda karaciğer, safra yolları bozuklukları ve anemi saptanmıştır. Safra taşında yüksek miktarda protoporfirin ihtiva eden KOLELİTHİASİS'e sık rastlanılır.

Hastalık Autosomal Dominant olarak tevarüs eder ve bu nedenle pek çok genetik defekti olan taşıyıcılar klinik ve kimyasal olarak asemptomatik kalır. Bu hastalarda üriner Porphirin, Porfobilinojen ve Delta - Aminolevulinik asid düzeyleri normaldir.

TEDAVİ : Topikal güneş kremleri etkisizdir. Ağızdan günde 15-180 mg dozda Beta - Caroten (SOLATEN) kullanılır. Cholestyramin ve Cant-haxanthine in etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca antihistaminikler, küçük dozda antimalarik ilaçlar, Vit C, Adenosin monofostat, Topical Lawson ve dihidroxyaseton da kısmen yararlı olmaktadır (25).

ERİTROPOETİK PROTOPORFİRİA

Dominant olarak tevarus eder, FERROCHELATASE enzimi eksiktir.

Her iki cinstе görölür

0 - 5 yaşları arasında ortaya çıkar

Fotosensitivite ve deri lezyonları orta şiddette görölür (XX)

Abdominal kolik yoktur

Psişik bozukluk yoktur

Nörolojik bozukluk yoktur.

ERİTROSİTLERDE

Uroporfirin artmıştır (XX)

Koproporfirin artmıştır (XX)

Protoporfirin artmıştır (XXXX)

İDRARDA

Renk taze iken açık. Durmakla kahverengi yada siyah olur

Delta - Aminolevulinik asid normaldir

Porfobilinojen normaldir

Uroporfirin normaldir

Koproporfirin normaldir

DIŞKIDA

Koproporfirin normaldir

Protoporfirin normal veya artmıştır (XX)

TEDAVİ

Güneş ışını ve Ultraviyole ışına karşı protektif olarak Beta - Carotene (SOLATENE) oral olarak günde 15 - 180 mg. olarak kullanılır.

Hemolizle seyreden olgularda SPLENEKTOMİ yararlı olur.

ERİTROPOETİK KOPROPORFİRİA

Bu tür Eritropoitek Porfiria da ender görülür. Hastalarda güneş ışını ile deride kaşıntı ve şişme husule gelir. Eritrositler fazla miktarda Koproporfirin III. ihtiva ederler. İdrar ve dışkıda porfirin düzeyleri normal sınırlarda bulunur. Porfirin prokürsörleri de yükselmez.

ERİTROPOETİK KOPROPORFİRİA

Dominant olarak tevarus eder
Fotosensitivite ve deri lezyonları orta şiddette görülür (XX)
Abdominal kolik yoktur
Psişik bozukluk yoktur
Nörolojik bozukluk yoktur

ERİTROSİTLERDE

Uroporfirin artmıştır (XX)
Koproporfirin artmıştır (XXXX)
Protoporfirin az artmıştır (X)

İDRARDA

Renk taze iken açık. Durmakla kahverengi yada siyah olur
Delta - Aminolevulinik asid normaldir
Porfobilinojen normaldir
Uroporfirin normaldir
Koproporfirin normaldir

DIŞKIDA

Koproporfirin normaldir
Protoporfirin normaldir

TEDAVİ

Bu tip Eritropoetik Porfiria çok nadir görülür.
Tedavisi diğerleri gibi yapılır.

HEPATİK AKUT İNTERMITANT PORFİRİA (2, 31)

Hastalık Autosomal Dominant olarak tevarus eder. 15 - 50 yaşları arasında ortaya çıkar. Her iki cinste görülmekle beraber kadınlarda daha sıklıkla rastlanır.

Hastalık kusma, karın ağrısı, batında gerginlik ,bazen kabız ve bazen de ishal ile ortaya çıkar. Hastalık lökositos gösterir ve akut abdomen tablosunu taklit eder. Tansiyon yükselebilir veya değişik bulunur. Taşikardi görülebilir. Kadınlarda menstrasyonların başlaması ile nöbetlerinde ortaya çıktığı saptanır. Bu hastalarda FOTOSENSİTİVİTE yoktur. Nöritis ve psişik bozukluklar vardır. Hipoestesi parestesi, bacaklarda nevritik ağrılar ortaya çıkabilir. Polimiyelitis'i Ensefaliti, arsenik ve kurşun zehirlenmesini taklit edebilen parapleji veya quadriplejiler üst motor nöron bulguları ani olarak ortaya çıkabilir. Konvulsiyon görülebilir. Respiratuvar ve bulber paraliziler ani olarak belirebilir. Landry tipi yukarı çıkan paralizi çok görülmez. Hastalık akut ataklar dışında sessiz ve latent olarak seyreder. Akut atakta idrar kırmızıdır. Abdominal kolik vardır. Bu abdominal kolik akut kolesistit, akut pankreatit, barsak ve mide spazmları, akut apandisit, kurşun kolikleri ve FMF'in akut peritoneal krizlerden ayrılmalıdır. Latent formda idrar önce renksiz olup ışıpta durmakta kırmızı ve kahverengi ve siyahlaşır.

Latent form porfira barbitüratlar, östrojenin alkol, enfeksiyon, gebelik ve adet sikluslarında krizler halinde ortaya çıkabilir. İdrarda çıkan porfobilinojen renksizdir. Uroporfirin halinde redukte olursa renk kırmızılaşır. Porfobilinojen asid bir ortamda ısıtılırsa koyu kahverengi veya kırmızı kahverengi UROPORFİRİN ortaya çıkar. Latent dönemde dışkıda koproporfirin ve protoporfirin normal düzeylerde bulunurken akut atak döneminde bu maddeler artmış bulunur. Barbitüratlar, etilalkol, sulfınamid, östrojen ve diğerleri karaciğerde mikrozomal enzim induksiyonuna neden olurlar. En başta Delta - Aminolevülinik acid aşırı derecede artar. Bunun sonucu olarak porfobilinojen çoğalır ve düzeyi yükselir. Bundan Uroporfirinojen husule gelir. Hepatik Akut İntermitant Porfirada Uroporfirinojen I Synthetase enzim defekti bulunduğundan aşırı artmış olan Uroporfirinojen hastalığın belirmesine sebep olur.

HEPATİK AKUT İNTERMITANT PORFİRİA

Dominant olarak tevarus eder, UROPORPHYRİNOGEN I. SYNTHETASE enzimi eksiktir. Her iki cinste görülür. Kadınlarda saha sıklıkla rastlanır. 15 - 40 yaşları arasında ortaya çıkar.

	LATENT FORM	AKUT FORM
Fotosensitivite	Yoktur	Yoktur
Deri Lezyonu	Yoktur	Yoktur
Abdominal Kolik	Yoktur	Vardır (XX)
Psşik Bozukluk	Yoktur	Vardır (XX)
Nörolojik Bozukluk	Yoktur	Vardır (XX)
ERİTROSİTLERDE		
Uroporfirin	Normaldir	Normaldir
Koproporfirin	Normaldir	Normaldir
Protoporfirin	Normaldir	Normaldir
İDRARDA		
Renk	Taze iken açık, durmakla kırmızı kahverengi veya siyah olur.	Kırmızı
Delta-Aminolevulinik Asid		
Porfobilinojen	Artmıştır (X)	Artmıştır (XX)
Uroporfirin	Artmıştır (XX)	Artmıştır (XXXX)
Koproporfirin	Artmıştır	Artmıştır (XX)
Protoporfirin	Artmıştır (XX)	Artmıştır (XX)
DIŞKIDA		
Koproporfirin	Normaldir	Artmıştır (X)
Protoporfirin	Normaldir	Artmıştır (X)

TEDAVİ

Barbutirat ve Östrojenler Delta - Aminolevulinik Asid Sentetazi artırdıklarından sakıncalıdır. Akut ataklarda : Demerol, 50-100 mg. Chlorpromazine verilir. Rauwolfia alkaloidleri (Reserpin 1-5 mg. gün Oral).

Yüksek karbonhidrad ve protein ihtiva eden bir diyet uygulanır. Bunlar Üriner Porfobilinojen ve Aminolevulinik Asid miktarını azaltırlar. Küçük dozlarda Meperidin, Kodein, Chloral Hydrate kullanılabilir. Kranial sinirler tutulmuşsa Mekanik Respiratuvar (Solunum Paralizisi

için) Apareyi kullanılır. Hiponatremi ve Hipokloremi varsa düzeltilir. Bu son durum bazı akut ataklarda İnappropriate ADH Sekresyonu sonucu gelişir. Semptomların çıkışının Menstrual Siklusla ilgili bulunduğu bazı kadın olgularda ORAL KONTRASEPTİV lerle tedavide iyi sonuçlar alınmıştır. İyi tedavi edilemeyen olgularda Akut Ataklarda görülen Motor Paralizisi nedeni ile % 15-20 oranında ölüm görülür. Son yıllarda hastalığın tedavisinde : Yüksek doz PROPANOLOL, 3-4 mg/kg. İ. Venöz Hematin) ve 400-500 mg. İ. Venöz LEVÜLOZ verilerak çok iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

Hematin ve yüksek oranda kullanılan karbonhidratların delta - Aminolevulinik asid synthetase'ı supprese ettikleri ve bu yolla delta aminolevulinik asit ve porfobilinojen düzeyinin düşürüldüğü görüşü savunulmaktadır.

BİR HEPATİK AKUT İNTERMITANT PORFİRİA OLGUSU

Adı Soyadı : Naile Köseoğlu

Yaşı : 32, 14 senelik evli. 13 yaşında bir kız çocuğu mevcut.

Doğum Yeri : Alanya İşi : Ev kadını

Şikâyeti : Kollarının ve bacaklarının tutmamasından ve nöbetleşe gelen karın ağrıları, kusma ve idrarının kırmızı çıkmasından.

Öyküsü : 1970 yılı Eylül ayının sonlarında Antalyada karın ağrısı ve adet görmemesi nedeni ile müracaat ettiği hekim tarafından Östrojenin iğneleri, Taenifuge (Erce) isimli Tenya ilacı ve Liferon (Demir Dextran) Ampul. şeklinde ilaçlar verilmiş. Bu ilaçlardan bir hafta kadar sonra hastanın karın ağrısı başlamış. Genel durum bozulmuş. Hasta uyuyamadığı için lüminalli kaşeler verilmiş. Daha sonra kansız diye Jectofer iğneleri yapılmış. Hastalığı gittikçe ilerlemiş. Karın ağrılarına ilaveten kol ve bacakları da tutmaz olmuş. Geceleri rahat uyusun diye Mogadon almış. Hastanın idrarı kırmızı imiş, hastaya Poliradikülonevrit ve Quadripleji tanısı konulmuş. Tedavisi için İstanbul Amiral Bristol Hastanesine yatırılmış. Orada iken İstanbul Üniversitesi Biokimya Enstitüsünde (770 ml. idrarda 700 Gama Koproporfirin) idrarda Koproporfirin ve eser miktarda Uroporfirin bulunmuş. Hasta çocukluğunda kızamık geçirmiş. 10 yaşında iken 15 gün süren şiddetli kol ve bacak ağrıları çekmiş.

Hasta. Sy ve Gonore tarif etmiyor.

Ailesinde belirli bir hastalık yok. Ailesinde kendisine benzer hastalık çeken olmamış.

Hastada mevcut flask Quadripleji ve solunum kaslarındaki zaafiyet nedeni ile Ankara Üniversitesi Nöroloji Kliniğine sevk olunmuş. Orada yapılan tetkiklerde : İdrarda çeşitli zamanlarda yapılan idrar tahlillerinde UROPORFİRİN pozitif bulunmuş. Ta: 160/100, Na: 130, EKG normal. Sedim : 1 saatte: 20 mm, Hb : 10 gm %, Lökosit : 8000, AKŞ : 92 mg %, Üre : % 60 mg, Hematokrit : % 38. Hastaya : Antibiotik, Polivitamin ve Fizikoterapi uygulanmış. Hasta salah ile 18.11. 1970 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinden taburcu edilmiştir. Hastanın 25.12.1970 tarihinde tarafımdan görüldüğünde :

Her aybaşı sırasında karın ağrıları olup idrarın kırmızı olduğunu el ve ayaklarında zayıflama ve halsizlik bulunduğunu beyan ediyordu. Hastada Flask Quadripleji mevcuttu. Erlich miyarı ile yapılan Watson-Schwartz testi pozitif bulundu. Hastanın koliklerine karşı verilen LARGACTİL den çok iyi sonuç alındı. Hasta daha sonra bir nisaiyeci tarafından tavsiye edilen Oral Kontraseptivi (LYNDİOL) üç yıl süre ile kullanmıştır. O zamandan beri (1974) krizlerinin olmadığı bugün ifade edilmektedir. Hasta halen sıhhati olup iş ve gücündedir.

Bu hastanın gözlem ve hikayesinden de anlaşılacağı gibi Östrojenin, Luminal, Mogadon ve Parenteral Demir preparatları hastalığın ortaya çıkmasında etkendirler. Hastanın ağrılarının Largaktile cevap vermesi ve ayrıca oral kontraseptivlerle hastalığın durdurulması ilginçtir. Çünkü her vak'ada oral kontraseptivlerle iyi sonuç alınamamaktadır.

Hastanın ailesinin üç ferdinde (anne, baba ve bir kız kardeşinde) idrarda Porfirin aranmış ve negatif sonuç elde edilmiştir. Soyunda başka vak'aya rastlanmamıştır.

HEPATİK PORFİRİA KUTENEA TARDA HEREDİTERİA (15)

H.P.K. Tarda Hereditaria Autosomal dominant olarak tevarus eder. Orta yaşlarda (10-30) ortaya çıkar. Her iki cinste de görülür. Hastalığın Latent formu kesinlikle asemptomatiktir. Akut atakta idrarda Prokürsörler (Delta - Aminolevulinik asid) ve Porfobilinojen artmıştır. Uroporfirin ve Koproporfirin ise daha çok artmıştır. Dışkıda ise hem Latent dönemde ve hem de Akut atak döneminde Koproporfirin ve Protoporfirin artmış bulunur.

Hastalığın Fotosensitivite, Hirsutizm, Hiperpigmentasyon ve Sklerodermal bozukluklar gibi Akut Ataklarda ortaya çıkan KARDİNAL SEMPTOMLARI vardır. Akut Atakta abdominal kolik ve sarılık ve psikotik manifestasyonlar belirebilir. Derinin ışığa olan hassasiyeti erkeklerden kadınlardan daha çok bulunmuştur. Erkeklerde hastalık sıklıkla 40-60 yaşlarında belirir. Hepatik Porfira Kutenea Tarda Hereditarianın bir formu da VARIEGATE PORFİRİA olarak ortaya çıkar. Bu formda Fotosensitivite Paroksizmal Ataklar tarzında ortaya çıkar. Variegata porfiriya mixt form bir porfiriadır.

Hepatik Porfira Kutenea Tarda Hereditariada **UROPORPHRİNOGEN DECDARBOXYLASE enzimi eksiktir.** Klinik ve Kimikal olarak Latent seyreden olgularda Eritrosit ve Hepatik Uroporfirinojen Dekarboksilas enzim defekti bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca Akkiz ya da Tokis olarak ta Hepatik Üroporfirinojen Dekarsoksilaz azlığı da kanıtlanmıştır. Bu enzim Uroporfirinojen'in Koproporfirinojene dönüşünü katalize eder. Böylece HEM sentezi bozulur ve müteakiben Fotosensitivite ortaya çıkar.

Hepatoksik ilaçlar, Üstrojenler, Oral Kontraseptivler, Alkol, Aşırı Demir verilmesi, veya Hepatik Siderosis hastalığın ortaya çıkmasını hızlandırır. Diabetes Mellitus olgularında, Sistemik Lupus Eritematosus da ve diğer Otoimmün Hastalıklarda Porfiriya Kutenea Tarda insidansı artmış olarak bulunur.

HEPATİK PORFİRİA KUTENEA TARDA HEREDİTERİA

Dominant olarak tevarus eder
Her iki cinste görülür
10 - 30 yaşları arasında ortaya çıkar.

	LATENT FORM	AKUT FORM
Fotosensitivite	Yoktur	Vardır (X), olmayabilir
Deri Lezyonu	Yoktur	Vardır (X), olmayabilir
Abdominal Kolik	Yoktur	Vardır (X)
Psikişik Bozukluk	Yoktur	Vardır (X)
Nörolojik Bozukluk	Yoktur	Vardır (X)

ERİTROSİTLERDE

Uroporfirin	Normaldir	Normaldir
Koproporfirin	Normaldir	Normaldir
Protoporfirin	Normaldir	Normaldir

İDRARDA

Renk	Taze iken açık, durmakla kırmızı kahverengi veya siyah olur.	Normaldir veya kırmızı
------	--	------------------------

Delta-Aminolevulinik Asid	Normaldir	Artmıştır (XX)
Porobilinojen	Normaldir	Artmıştır (XX)
Uroporfirin	Normaldir	Artmıştır (XXX)
Koproporfirin	Normaldir	Artmıştır (XXX)

DIŞKIDA

Koproporfirin	Artmıştır (XXXX)	Artmıştır (XXX)
Protoporfirin	Artmıştır (XXXX)	Artmıştır (XXX)

TEDAVİ

Hastaların alkol, östrojen ve demir preparatları almaları önlenmelidir. Hastalardan 3 - 12 ay süre ile haftada 500 ml. kan alınmalıdır. Flebotomiden 3 - 6 ay sonra klinik iyileşme görülür. Son yıllarda H.P.K.T. Hereditaria tedavisinde Chlestyramine, Vitamin E, Metabolik Alkalinizasyon, Adenosine — 5 — Monophosphoric Acid, Pyridoxal — 5 — Phosphate, Demir Chelator Ajanlar ve Antimalarik ilaçlar (Chloroquine) kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan bilhassa günde 500 mg. gibi küçük doz Chloroquine Tedavisinin Yararı üzerinde

durulmaktadır. Anemilerde, Koroner Arter Hastalığı ve Ağır Akciğer Hastalığı bulunanlarda Flebotomi Kontrendikedir. H.P.K.T. Hereditaria Karaciğer Tümörlerinin ve Hemochromatosis'in Klinik Manifestasyonu olarak ortaya çıkabilir. Bu bulgu Hepatomalarda % 40 - 50 ve Hemochromatosis'te % 5 - 25 oranında görülür (16).

EDTA (Disodium Ethylenediamine Tetraacetic Acid) Tedavisinin Faydası üzerinde de durulmaktadır. 1 gm. EDTA 500 ml % 5 Dexprase içersinde verilir. Antihistaministlerde kullanılabilir.

SEKONDER (SEMPATOMATİK) (ACQUIRED) PORFİRİNÜRİLER (16, 18)

Sekonder Porfirilerde idrarda bol miktarda **COPROPORFİRİN** bulunur. Bu tip porfiriler daha ziyade kurşun ve diğer ağır metallerle, organik ve inorganik maddeler ve Hexachlorobenzen gibi fungicidlerle, klorlu hidrokarbonlarla, Dichlorophenol ve Trichlorophenol gibi herbisitlerle zehirlenmelerde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca Hemolitik ve Pernisiöz Anemilerin seyri esnasında, Parankimal Karaciğer Hastalığı, Obstruktif Sarılık, Kollojen Hastalıklar ve Santral Sinir Sistemi Hastalıklarında da görülebilir.

Sekonder Porfirialı hastalarda Hiperpigmentasyon, yaygın Hipertrikosis görülür ve bunlara görünümülerinden dolayı Maymun Çocuklar da demişlerdir. 1956 - 1961 yılları arasında yurdumuzda Hepatotoksik Aromatik Hidrokarbonlardan Fungicide HEXACHLOROBENZEN li buğdayların yenilmesi ile 4000 den fazla zehirlenme olayı görülmüştür. Bu hastalarda zehirli buğdayın yenilmesinden 6 ay sonra iştahsızlık, halsizlik, fotosensitivite, Buller ile yaralar, Hiperpigmentasyon görülmüştür. Bu çocuklarda PEMBE YARA (TURKISH PINK SORE) adı ile söylenen yeni bir antite Morbid tarif edilmiştir (7, 16, 18, 26, 28).

Sonu fatal olan olgularda konvulsiyon ve deride Anuler Eritem görülmüştür. 20 yıl gözlenmiş olan 32 Hexachlorbenzene maruz kalmış Türk hastada klinik olarak hiperpigmentasyon, hipertrikosis, boy kısalığı, distal falankslarda deformite, buruşuk yüz, yara izleri ve Thyromegali saptanmıştır (16). Bu olguların bazılarında Üriner Porfirin hala yüksek bulunmuştur. Son yıllarda Lynch ve arkadaşları klorlu fenol deriveleri dezenfekten temizleyicilerin etken olduğu (o - benzyl - P - Chloro - Phenol Hydrochloric Acid ve Sodium Hypochloride) Porfiria Cutena Tarda vak'aları bildirilmiştir (16).

PORFİRİA CUTENA TARDA Benigne, Maligne ve metastatik Karaciğer tümörlerinin ilk habercisi olabilmektedir. Ayrıca Hemokramatoz ve alkolik sirotik süreçlerde Porfirinin cild bulgularına rastlanmaktadır.

Öte yandan bir sebebe bağlanamayan uzun sürmüş Porfiria Cutena Tarda bulgusu gelişmekte olan karaciğer tümörünün ilk habercisi olabilmektedir. Hemodialise tabi tutulan **Kronik Üremili** böbrek

hastalarında % 1.2 - 18 oranında idrar, dışkı ve plazmada yüksek porfirin düzeyleri ile birlikte bullöz Dermatosis görüldüğü saptanmıştır. **Yine bunun gibi Nalidixic Acid ve Furosemide** ile tedavi edilen hastalarda Bullöz Erüpsiyon, Dermatöz ve Porfiria Kutenea Tarda da görülen benzer deri tezahürlerinin ortaya çıktığı ve bu esnada Porfirin düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (16).

Diğer taraftan güneş ışığının hastalığın deri belirtilerinin artırması, Östrojen ve Oral Kontraseptivlerin kullanılmasının hastalığı şiddetlendirmesi ve bu sırada üriner Porfirin düzeylerinin yükselmesi nedeni ile Sistemik Lupus Eritamatosus ile Porfiria Kutenea Tarda arasında bir etiolojik benzerlik olduğu düşünülmektedir (16).

HEPATİK PORFİRİA KUTENEA TARDA SEMPTOMATİKA

Acquired (Kazanılmış) olarak ortaya çıkar.

Kurşun, Alkolizim, Östrojenler ve Oral Kontraseptivler, yüksek doz Antimalarik İlaçlar (Chloroquine), Organik ve İnorganik Zehirler, Hexaclorobenzene, 2, 4 - Dichlorophenol, 2, 4, 5 - Trichlorophenol, O - Benzyl P - Chlorophenol, 2 - Benzyl, 4, 6 - Dichlorophenol, 2, 3, 6, 7, - Tetrachlorobenzodioxine, Sdium Hypochloride etken olurlar.

Her iki cinste görülür.

Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir.

Fotosensitivite	Vardır (XX)
Deri Lezyonu	Vardır (XX)
Abdominal Kolik	Yoktur
Psşik Bozukluk	Yoktur
Nörolojik Bozukluk	Yoktur

ERTİROSİTLERDE

Uroporfirin	Normaldir
Koproporfirin	Normaldir
Protoporfirin	Normaldir

İDRARDA

Renk	Kırmızıdır
Delta - Aminolevulinik Asid	Normaldir
Porfobilinojen	Normaldir
Uroporfirin	Artmıştır (XXXX)
Koproporfirin	Artmıştır (XX)

DIŞKIDA

Koproporfirin	Artmıştır (XXX)
Protoporfirin	Artmıştır (XX)

TEDAVİ

Tedavisi H.P.K. TARDA HEREDİTERİA gibi yapılır. Östrojenler, Alkol ve Demir Preparatları URO-D Enzim Aktivitesini İnhibe ettikleri için yasaklanır. **Klorobenzen Deriveleri Delta - Aminolevulinik Asid Sentezini Arttırlar.** Klorofenol Deriveleri Porfirinojenik Etki Gösterirler.

Hastalar Güneş Işını ve Ultraviyolenden korunur. Oral Kontraseptiv, Östrojenler ve Antimalarik İlaçlar (Chloroquine) Sistemik Lupus Eritamatosus ve Porfiria Kutenea Tarda da Hastalığın ortaya çıkması ve Ekzaserbasyonuna sebep olurlar. Anemi ve Lökopenisi olmayan hastalarda H.P.K. Tarda Olgularında FLEBOTOMİ, PLAZMAFEREZ ve SİSTEMİK STERODİD tedavisi yararlı olabilir. (16).

(GÜNEY AFRİKA GENETİK PORFİRİA

VARIEGATE PORPHYRIA

Hastalık ilk kez Güney Afrika'da görülmüştür. Fakat daha sonra İsveç, Hollanda, İngiltere ve Amerika'dan vak'alar bildirilmiştir.

Variegate Porfiria intermitant olarak gelişen abdominal ağrı, nörolojik manifestesüyon ve fotosensitivite ile seyreden değişik form bir Porfiriadır. Akut İntermittan porfiria ile aynı herediter orijin gösterir. Fotosensitivite hastanın hayatında paroksizmal olarak ortaya çıkması ile karakterlenir. İdrar normal ya da kırmızı renkte olabilir, Akut atak seyrinde idrarda UROPORFİRİN, COPOPORFİRİN ve PORFOBİLİNOJENE rastlanılır. Bu hastalarda COPROPORFİRİN bazı kez aşırı derecede yükselmiş bulunur. Hastalardaki deri lezyonları sıklıkla Porfiria Cutena Tardadan tefrik olunamaz.

Hastalıkta PROTOPORPHYRİNOGEN OXIDASE veya FERROCHELATASE enzimi eksiktir. Hastalık Autosomal Dominant olarak geçer. Hastalığın ensidansı 1/400 olarak veya 3/1000 olarak bildirilmektedir. Hastalık 10 — 30 yaşları arasında ortaya çıkar. Hastalığın Latent fazında idrarda Porfobilinojen, Koproporfirin, Uroporfirin ve Delta-Aminolevulinik Acid düzeyleri artmamış ya da çok az artmış olabilir. Hastalarda dışkıda Protoporfirin ve Koproporfirin artmış, Uroporfirin ve Delta-Aminolevulinik Acid düzeyleri artmamış ya da çok az artmış olabilir. Hastalarda dışkıda Protoporfirin artmış bulunur.

HEPATİK VARIEGATE PORFİRİA
(GÜNEY AFRİKA GENETİK PORFİRİA)

Bu tip Porfiria değişik kombine form gösterir. Variegate Porfirianın da latent ve akut formları vardır. Hastalık Autosomal dominant olarak tevarus eder. Her iki cinste görülür.

PROTOPORPHYRİNOGEN OXIDASE veya FERROCHELATASE enzimi eksikliği vardır. Her yaşta ortaya çıkabilir.

	Latent Form	Akut Form
Fotosensitivite ve Deri Lezyonları	0	+0
Abdominal Kolik, Psişik ve Nörolojik Semptomlar	0	+
ERİTROSİTLERDE		
Uroporfirin	N	N
Koproporfirin	N	N
Protoporfirin	N	N
İDRARDA		
Renk	N+	N, Kırmızı
Porfobilinojen	N	++
Delta - Aminolevulinic Acid	N	++
Porfobilinojen	N	++
Uroporfirin	N	++
Koproporfirin	N	+++
DIŞKIDA		
Koproporfirin	++++	+++
Protoporfirin	++++	+++

0 : Yok, N : Normal, ++++ : Çok artmış, + : Artmış
N+ : Taze iken açık, Bekletilmekle koyu kahverengi veya siyah.

TEDAVİ

Yüksek Karbonhidrat ve Protein ihtiva eden bir rejim uygulanır. Deri lezyonları belirgin ise filebotomi uygulanır. HEMATİN ve LEVULOZ infüzyonu yapılır.

Güneş ve Ultraviyole ışından korunulur. Barbitürat ve östrojenler verilmez. Deterjan ve tuvalet temizleyicilerle temas ettirilmez.

HEPATİK HEREDİTER KOPROFORFİA

Herediter Koproporfiriada Koproporfirin ekskresyonu artmıştır. Yani isomer Tip III. de artma vardır. Latent fazda klinik bir bulgu mevcut değildir. Latent dönemde idrarda ve dışkıda COPROPORPHİRİN III. itrahi artmıştır. Üriner Delta Aminolevülinik asid ve porfobilinojen normal ya da hafifçe artmış bulunur. İdrar ve dışkıda KOPROPORFİRİN itrahi çok miktarda artar. Psikiatrik bozukluklar ve Fotosensitivite saptanabilir. Hastalık her iki cinste de dominant olarak seyreder.

Bu hastalıktaki primer genetik defekt COPROPORPHYRİNOGEN OXIDASE eksikliğidir. Bu eksiklik parsiyel olarak ayrıca lökosit ve deri fibroblast kültürlerinde de bildirilmiştir.

HEPATİK HEREDİTER KOPROFORFİA

Dominant olarak tevarus eder, koproporfirinojen oksidaz enzimi eksiktir. Her iki cinste görülür.

Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir.

	LATENT FORM	AKUT FORM
Fotosensitivite	Yoktur	Yok, veya var. (X)
Deri lezyonu	Yoktur	Yok, veya var. (X)
Abdominal Kolik	Yoktur	Vardır (X)
Psişik Bozukluk	Yoktur	Vardır (X)
Nörolojik Bozukluk	Yoktur	Vardır (X)
ERİTROSİTLERDE		
Uroporfirin	Normaldir	Normaldir
Koproporfirin	Normaldir	Normaldir
Protoporfirin	Normaldir	Normaldir
IDRARDA		
Renk	Taze iken açık Durmakla kırmızı kahverengi veya siyah olur.	Normal veya kırmızı
DELTA-AMİNOLEVULİNİK ASİD		
Delta-Aminolevulinik Asid	Artmıştır (X)	Artmıştır (XX)
Porfobilinojen	Artmıştır (X)	Artmıştır (XX)
Uroporfirin	Normaldir	Artmıştır (XX)
Koproporfirin	Normal veya art. (X)	Artmıştır (XXX)
DIŞKIDA		
Koproporfirin	Artmıştır (XX)	Artmıştır (XXXX)
Protoporfirin	Normaldir	Artmıştır (X)

TEDAVİ

Hastalığın Gösterdiği klinik manifestasyonlara göre önce bildirdiğimiz tedavi yöntemleri uygulanır. Daha çok hepatik akut intermitant porfiriya da uygulanan tedaviye cevap alınır.

PORFİRİALARDA KULLANILMASI YASAK OLAN İLAÇLAR

Östrojenler	Alkol, Kurşun, Arsenik,
Demir Bileşikleri	Sulfon gurupları
Barbitüratlar	Tofranil
Methyldopa (Aldomet)	Sulfomal
Meprobamatlar (Equanil, Pertranquil)	Mesanthoin
Carisoprodol (Erbasoma)	Amino-pyrene
Chlordiazepoxide (Librium)	Tolbutamide
Methsuximide (Celontin)	Sulfonamid
Chloroquine (Resochine, Aralene)	Chloral deriveleri
Kinin	Sendormid
Pyrazolon Grubu Antifilojistikler	
Grisovin (Grisofulvine)	

PORFİRİALARDA DIKKATLİ KULLANILMASI İCAP EDEN İLAÇLAR

Tolbutamide (Rastinon)
Glutethimide (Doriden)
Mephenytoin (Mesantoin)
Methyprylon (Noludar)
Chloromphenicol
Phensuximide (Milontin)

PORFİRİA TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Lagactil	Cholestyramine
Moditen	Hematin
Melleril	Levulos
Stelazine	Glukoz
Darval	Chelatör Ajanlar
Demerol	EDTA
Sosegon	Bicarbonat
Dolantin	Az Dozda Chloroquine
Morphine	Beta-Blokerler
Estigmine	

Oral Kontrapestivler (Bazı olgularda yararlı olmaktadır).

Oral Progestin

Androjenler

Gonadotropinlerin ve Over Steroidlerin salgılanmasını inhibe eden ilaçlar.

Ö Z E T

PORFİRİALAR

Prof. Dr. Hüseyin SİPAHIOĞLU

Kayseri Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Bu makalede çeşitli porfiriaların klinik bulguları, tanı testleri koruyucu önlemler ve tedavisi anlatılmıştır.

Ayrıca Largactil ve Oral Kontraseptiv tedavisine iyi cevap vermiş bir Akut İntermittant Hepatik Porfiriya olgusunun özellikleri belirtilmiştir.

Porfirialar : Eritropoetik ve Hepatik olmak üzere iki büyük grupta toplanırlar.

ERİTROPOETİK PORFİRİALAR : Ayrıca üçe ayrılırlar.

1 — Eritropoetik Uroporfiriya (Fotosensitivite, Deri Lezyonları, Eritrositlerde Uroporfirin, Koproporfirin ve Protoporfirin artmıştır. Bunlardan bu grupta bilhassa Uroporfirin çok artmıştır).

2 — Eritropoetik Protoporfirin artışı ile karakterlenir. Bu tür Porfiriada Uroporfirin ve Koproporfirin daha az olarak artar).

3 — Eritropoetik Koproporfiriya : (Foto Sensitivite, Deri Lezyonları ve eritrositlerde aşırı Koproporfirin artışı ile karakterlenir. Protoporfirin bu türde çok az artmıştır).

Her üç porfiriada da abdominal kolik, Psikik bozukluk ve Nörolojik bozukluk görülmez. Eritropoetik Porfiriya çocukluk hastalığıdır. Splenomegali ve Hemolitik Anemi çok kez birlikte bulunur. Hastalar Splenektomiye iyi cevap verirler.

HEPATİK PORFİRİALAR : 1) Hepatik Akut İntermittant 2) Hepatik Herediter Kutenea Tarda 3) Hepatik Porfiriya Kutenea Tarda Semptomatika 4) Hepatik Herediter Koproporfiriya ve 5) Hepatik Variegata Porfiriya olarak ayrılırlar. Bunlardan I, II ve V. tip porfiriaların ayrıca Latent ve Akut Formları vardır.

Hepatik Porfirialardan I, II, IV ve V. Tiplerin Latent formlarında Fotosensitivite Abdominal Kolik, Deri Lezyonu, Psikik ve Nörolojik bozukluk yoktur.

Bütün Hepatik Porfiriaların Akut formlarında Abdominal kolik bulunabilir. Latent formlarda idrarda porfobilinojen ve porfirin bulunmaz. Akut ataklarda idrarın rengi kızarır ve idrarda Porfirin artmış olarak bulunur.

Porfirialarda etiyoijisi kesin olarak bilinmemekle beraber porfirin metabolizmasında görevli çeşitli enzimlerin (Delta-Aminolevulinic Acid, Sentetaz, Uroporfirinojen Sentetaz, Uroporfirinojen Dekarboksilaz, Uroporfirinojen Kosentetaz, Koproporfirinojen Oksidaz, Ferroşelataz gibi) indüksiyonu (barbitüratların Delta-aminolevulinic Acid Sentetazı endükte etmesi) veya Demir iyonu, Östrojen, Alkol ve Hexaklorobenzen derivelereinin enzimleri inhibe etmesi ya da enzimlerin doğuştan yokluğu veya azlığı nedeni ile fonksiyon yapamaması sonucu çeşitli porfirin türevleri birikir ve bu maddelerin Karaciğer, Deri, Kan, idrar, dışkı ve sinir sisteminde toplanması ile bilinen tablolar ortaya çıkar.

Porfiriaların Tedavisinde : Önce etken olduğu bilinen alkol, östrojenin, demir preparatları, barbitüratlar yasaklanır. Hexachlorobenzen ve benzeri toksik maddeler, deterjanlarla temas önlenir.

Hepatik Porfirialarda Largactil, Demerol, Oral Kontraseptivler, oral progestin Melleril, Sosesgon, Cholestyramine kullanılır. Rauwolfia Alkaloidleri (Reserpin ve diğerleri) de etkili olmaktadır. Meperidin ve Kloral Hydrate ile ağrılar kontrol altına alınır. Kranial sinirlerin tutulduğu solunum kaslarında görev yapamadığı durumlarda Mekanik Aspiratuvar apereyinden yararlanır.

Eritropoetik ve Hepatik Porfiria Kutenealarda hastalar güneş ışınından ve ultraviyole ışından korunulur. Hepatik porfiria kutenealı hastalardan 6 ay süre ile haftada 500 ml. civarında kan alınır. Flebetonininin Karaciğer demir deposunu azaltarak yararlı olduğu söylenmektedir. Ayrıca Demir Kelatör ajanlar kullanılabilir. Vit E ve Metabolik Alkalinizasyonun da faydaları üzerinde durulmaktadır. Hemolizle seyreden Eritropoetik porfirialarda splenektomi yararlı olabilir.

S U M M A R Y

THE PORPHYRIAS

Hüseyin SİPAHİOĞLU, M.D.

Professor of Medicine, Gevher Nesibe Medical Faculty,
University of Kayseri, Turkey

In this paper different porphyrias clinical findings, diagnostic tests and treatment have been described.

The porphyrias is divided into two big groups as ERYTHROPOETIC and HEPATIC. ERYTHROPOETIC PORPHYRIAS shows three subtype.

1 — Erythropoetic Uroporphyrin : Congenital Erythropoetic Porphyria. Günther's Disease. Recessive). This is a rare disease and excretion in the urine of large amount of Uroporphyrin I.

2 — Erythropoetic Protoporphyrin. (Dominant). This is a heritable error of porphyrin metabolism resulting in increased levels of protoporphyrin in red cells, plasma and feces.

3 — Erythropoetic Coproporphyrin.

In erythropoetic porphyrias there are two major clinical problems :

- a) Photosensitivity and skin lesions (vesicles, bullae, ulceration and healing with scarring).
- b) Hemolytic anemia.

HEPATIC PORPHYRIAS :

1 — Acute Intermittent Porphyria (Latent and Manifest)

2 — Variegate Porphyria (mixed porphyria, Latent and Manifest)

3 — Hereditary Coproporphyrin (Latent and Manifest)

4 — Porphyria Cutanea Tarda Hereditaria (Autosomal Dominant) (latent and Manifest). The disease is photodermatosis syndrome characterized by bulla formation, increased skin fragility, hypertrichosis, pigmentary changes and sclerodermal plaques. Biochemically, porphyria cutanea tarda is characterized by hepatic overproduction and storage of excessive amount of porphyrins, primarily uroporphyrin, 7-carboxyl-porphyrin and coproporphyrin. Primary defect is the deficiency of Uroporphyrinogen Decarboxylase enzyme.

5 — Porphyria Cutanea Tarda Symptomatica. In this disease Uroporphyrinogen Decarboxylase Enzyme activity inhibited by ferrous ions, alcohol, estrogens and environmental toxins (Hexachlorobenzene, 2,4 - Dichlorophenol, 2 - Benzyl - 4,6 - dichlorophenol)

LABORATORY DIAGNOSIS : Laboratory confirmation of the suspected diagnosis of porphyria begins with examination of urine for the presence of increased concentration of porphyrins. When porphyrins are present in large amounts in the urine may have red or brown color. When acidification of the urine with the few drops of hydrochloric acid or acetic acid is examined in dark room with Wood's light (an ultraviolet lamp with maximal emission at 365 nanometers) the urinary porphyrins often can be appreciated by the pink fluorescence.

A more sophisticated qualitative test for increased urinary porphobilinogen is the Watson-Schwartz test. The basis of this test is the reaction between porphobilinogen and Ehrlich's aldehyde reagent (P-dimethyl-amino benzaldehyde in strongly acid solution) to form a red pigment that is not extracted by chloroform or butanol.

Determination of plasma porphyrins and fecal porphyrins and red blood cell coproporphyrin and exception this red cell and liver biopsy material uroporphyrinogen decarboxylase detection must be a diagnostic value.

TREATMENT : **In erythropoietic porphyria :** The patients must be protected from sun-light exposure. Beta-caroten, antimalarial drugs, adenosine monophosphate, inosin, topical dihydroxyacetone and lawsone were used. If necessary splenectomy can be done.

In Acute Intermittent Porphyria : Abdominal pain can often be controlled by chlorpromazine or other phenothiazines, Meperidine (Demerol) can be used when necessary. Beta adrenergic blockade and intravenous hematin and high carbohydrate diet strongly suggested.

The use of barbiturates, Methyl dopa, estrogen, sulfon derivatives and alcohol. must be avoidance.

In Porphyria Cutanea Tarda : In this type of porphyria alcohol, estrogen iron ingestion and environmental toxins may have triggered the disease. Depletion of excessive hepatic iron repeated phlebotomy must be made. Lower doses of antimalarial drugs are therapeutically effective.

Plasmapheresis was recommended. Several other treatments for porphyria cutanea tarda have been described, including Vit E, Adenosine 5-Monophosphate antihistaminics, cholestyramine and iron chelators.

One case of Acute Intermittent Hepatic porphyria has been reported in this paper.

KAYNAKLAR

1. Benedetto, A.V., Kushner J.P., and Taylor, J.S.: Porphyria Cutanea Tarde In Three Generations of A Single Faml, New Engl J Med, 298 : 358, 1978.
2. Bondy and Robenberg : Duncan's Diseases of Metabolism W.B, Saunders Comp. 1974
3. Cartwright E.G.: Disorder of Porphyrin Metabolism : Principles of Internal Medicine (Harrison). Seventh Edidion. 620-625, 1974.
4. Cecil : Textbook of Medicine. 1980
5. Chisolm J Jullian : Screenig For Lead Poisoning in Chidren, Periatrics. Vol. 51, 280 : 282, 1973.
6. Deleo VA and Others : Erythropoetic Protoporphyrin : 10 Years Experience Am. J. Med. 60 : 8, 1976.
7. Dođramacı, I.: Porphyrias and Porphyrin Metabolism With Special Reference To Porphyria In Childhood. Adv. Pediatr., 13 : 11, 1974.
8. Donaldson EM et al : Erythropoetic Protoporphyrin : A Family Study. British Medical J.I : 659, 1967.
9. Elder, G.H., Lee, G.B., and Tovey, J.A.: Decreased Activity of Hepatic Uroporphyrinogen Decarboxylase In Sporadic Porhyria Cutanea Tarda. New Engl. J. Med., 299: 274, 1978.
10. Fitzpatric Poh. M.B, Piomelli Sergio, Young Patricia, Hsu Helen : Rapid Quantitative Assay for Erythrocyte Porphyrins, Arch Dermitol. 225-230, 1974.
11. Fitzpatric Poh. M.B., Lamola Angelo A.: Direct Spectrofluorometry of Diluted Erythrocytes and Plasma; J. Lap. Clin. Med. 362-370, 1976.
12. Fizzpatric Poh, M.B., Bellet. N., Deleo, V.A., et al.: Porphyria Cutanea Tarde In Two Patients Treated With Hemodialysis For Chronic Renal Failure. New Engl. J. Med., 299 : 292, 1978.
13. Fitzpatric Poh. M.B., Grossman. Marc E., Bickers David R.: Porphyria Cutanea Tarda, Clinical Features and laboratory findings in 40 Patients, the American Journal. of Med. 277 : 286, 1979.
14. Goldberg A et al : Hereditary Coproporphyrin. Lancet 1 : 632, 1967.

15. Granick S., Sassa S. Granick J.L: Assays For Porphyrins: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 2381: 2385, 1972.
16. Grossman E. Marc and Fitzpatrick P.B.M.: Porphyria Cutenea Tarda. The Medical Clinice of North America., 64: 807-827, 1980.
17. Harrison's: Principles of Internal Medicine. 1977, 1980.
18. Kantemir, I., Cam C., and Kayaalp. O.: Investigation and Observations on two Diseases Kara Yara and Pembe Yara Which Are Observed in The Southeast Part Of Turkey. Turkish Bull. Hyg. Exper. Biol., 20: 79, 1960.
19. Krupp A.M., Chatton J.M.: Current Medical Diagnosis and Treandment, 1980.
20. Levere R.D.: Stillbesterol-Induced Porphyria. Increase on Hepatic Delta-Amino levulinic Synthetase. Blood 28: 569, 1966.
22. Mathews-Roth MM and Others: Beta-Carotena As An Oral Photoprotective Agent In Erythropeotic Protoporphyria. JAMA 228: 1004, 1974.
23. Mauzerald D., Granick S: The occurrence and Determination of delta Amino-levulinic acid and porphobilinogen in Urine, J. Biol Chem. 219: 435-446, 1956.
24. Miescher PA, Jaffe ER: Porphyria and Disonders of Porphyrine Metabolism. Se min Hematologie 5: 293, 1968.
25. Nair. P.P., Mazey. E., Murty. H.S. et al. Vitamine E and Porphyrine Metabolism. In Man. Arch Intern. Med. 128: 411, 1971
26. Peters. H.A.: Hexachlorobenzene Poisoning In Turkey. Fed. Proc., 35 : 2400, 1976.
27. Piomelli Sergio: A micromethod for Pree erythrocyte Porphyrins : The FEP test: J. Lab. Clin. Med. 932: 940, 1973.
28. Schmid, R.: Cutaneous Porphyria In Turkey, New Engl. J. Med., 263: 397, 1960.
29. Sutton L. Richard. Diseases of The Skin. The C.V. Mosby Company. 1956.
30. Tio. T.H., Leijnse, B., Jarrett A., et al.: Acquired Porphyria From A Liver Tumor. Clin. Slin., 16 : 517, 1957.
31. Tschudy DP, Valsamis M. Magnussen CR: Acuts Intermittent Porphyria : Clinical and Selected Research Aspects. Ann Intern Med. 83: 851, 1975.
32. Wintrobe M.M.: Clinical Hematology. 1974.