

## BİR ALKAPTONÜRİ VAK'ASI

Dr. Suat Efe (\*)

Laboratuarda duran koyu kahverenkli bir idrarın taze mi yoksa durmuş mu olduğunu bilmiyorsak böyle bir idrardaki patolojiyi meydana çıkarmak için izleyeceğimiz yol şu olmalıdır:

1. Önce bilirubin aranmalıdır. Negatifse hepatik ve posthepatik ikter ekarte edilmiş olur.

2. Sonra ürobilinojen ve ürcobilin aranır. Negatif çıkarsa prehepatik ve hepatik ikter ekarte edilmiş olur.

3. Üçüncü iş idrar sedimentinde eritrosit aramaktır. Hematüri bulunmazsa cerrahî ve dahilî böbrek hastalıkları olasılığı zayıflar.

4. Bundan sonra benzidin reaksiyonu ile hemoglobinin aranır. Negatifse hemoglobüri ekarte edilir.

5. Eütün bu testler negatif çıkmışsa hastane laboratuvarına başvurularak idrarda porfobilinojen ve porfirin arattırılır. Negatif çıkarsa porfirin hastalıkları tanı dışı kalır.

6. Miyoglobinin aranır. Pozitif çıkmazsa miyoglobüri hastalığı ekarte edilir.

7. Sonunda homogentizinin asit arattırılır. Negatif çıkarsa alkaptonüri olasılığı ekarte edilmiş olur.

Eğer idrarın taze olduğunu biliyorsak yukarıkilerde 5 inci ve 7 nci olasılıklar yani porfiriya ve alkaptonuria, ilk bakışta söz konusu olmaz, çünkü bu hastalıklarda taze iken açık renkli olan idrar ancak 5-10 saat durmakta koyu esmer renk kazanır. Şüphe edilen vak'alarda taze idrarda da porfobilinojen ve porfirin aranır ve pozitif çıkar. Halbuki alkaptonüride esmer rengi taze idrarda meydana çıkarabilmek için idrara alkali damlatmak gerekir.

İşte bu şekilde düşünülerek tanınmış bir klinik vak'amızı sunmakta ve alkaptonüri konusundaki bilgilerimizi tazelemekte yarar bulduk.

*Tanım:* Bekletilen ve havayla temasa gelerek okside olan idrarın koyu esmer bir renk almasıyla karakterlenen, sütçocukluğu ça-

(\*) Şişli Çocuk Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği Şefi.

ğında meydana çıkabilen, resesif geçen, 50 yaşından sonra deri ve mukozalarda esmer pigmantasyon ve eklem ağrıları meydana getirebilen bir protein metabolizması hastalığıdır.

*Tarihçe:* Bilinen en eski aminoasit metabolizması bozukluğudur. 1859'da BOEDECKER tarafından tanımlanmıştır. Kendisinin vak'ası kaşeksi halinde bulunan bir diyabetikti. İdrarına alkali damlatılınca üst tabakadan aşağıya doğru idrarın yavaş yavaş kahverengi bir renk değişikliği gösterdiğini saptamıştı. Bu vak'ada bir metabolizma bozukluğu bulunduğunu düşünmüş, fakat ne olduğunu kestiremediği için bu hastalığa nötral bir ad bulmuştu: Alkaptonüri. Yani alkalik bir madde damlatılmakla rengi değişen idrar çıkarma hali. Grekçede alkapton, alkaliyi yakalama anlamına geliyor.

1891'de BAUMANN ve WOLKOW alkaptonüriklerin idrarına bu esmer rengi veren maddenin Hidrokinonasetik asit olduğunu göstermeyi başardılar. Bu madde yalnız alkale solüsyonda ve hava ile temas gelmekle kahverengi olur. Gentizin asidinin homologu olduğu için bu maddeye Homogentizink asid adını verdiler.

*Sıklığı:* GRAFE (1) 1929 yılına kadarki literatürde sadece 130, HEGGLIN (2) ise 1972'ye kadar 200 vak'a yayınlandığını, buna karşılık KELLER ve WISKOTT (4) 1966'ya kadar 450 vak'a yayınlandığını bildirmektedirler. Türkiye'de de alkaptonüri vak'alarının arasına görüldüğüne kuşku yoktur, ancak Türkiye'de yayınlanan vak'alar konusunda bir derleme yapma olanağını bulamadık.

*Semptomatoloji:* İdrarla ıslanan arabezlerinin geç değiştirilmesi sonucu bezlerde koyu esmer lekelerin görülmesiyle hastalık daha sütçocukluk çağında dikkatli annelerin gözüne çarpabilir. Fakat tanı genellikle daha ileri yaşlarda konabilmektedir.

Hastalarda çoğunlukla hiçbir şikâyet bulunmaz. Bazı hastalar vücutlarının çeşitli yerlerinde gelip geçici yanmalardan yakınır. Bu nedenle alkaptonüri genellikle zararsız bir hastalık sayılabilir.

Komplikasyon olarak 50 yaştan sonra bu hastaların eklem kırıklarında, periostta, veterlerde, ligamanlarda, kaburgalarda, disk pulpalarında, larinkste ve damar intimalarında homogentizink asidin olması ve oksidasyonu sonucu ochronosis denen bir tablo meydana gelir ve bu kısımlar esmer sarı bir renk kazanırlar. Okronoz, toprak boyası, aşı boyası demek olan Ockerfarben sözcüğünden türetilmiştir. Virchow tarafından otopsilerde saptanarak ortaya atılmış bir deyimdir. Sarımsı hastalık anlamına gelir. Kulak ve burun kırık-

daklarında, konjonktivada, sklerada mavimsi siyah renkteki değişiklikler estetik yönden pek de zararsız sayılmazlar. Kulak sayvanı mavimsi siyah bir refle verir ve sanki kulak grafitle boyanmış gibidir. (HOFF). Fakat homogentizinin asidin gut hastalığında olduğu gibi eklemlerde oturması sonucu deformant artrozların ve Bechterew tipinde değişikliklerin ortaya çıkması ile bu hastalarda ağrılar olur. Bu tabloya Osteoarthritis alkaptonurica (HOFF), Arthritis alkaptonurica (REISERT) ve Arthrosis ochronotica (KELLER ve WISKOTT) gibi adlar verilmiştir. Okronozlu hastalarda meydana gelen fraklürler geç kaynaşır (GRAFE). Aksiller ve genital bölgelerde homogentizinin asit oturması sonucu ileri derecede esmerleşmeler dikkati çeker. Aksiller bölgede ter bezlerinin bu maddeyi tuttuğu kabul ediliyor. Serumenin de bazı vak'alarda siyah renkte geldiği göze çarpar.

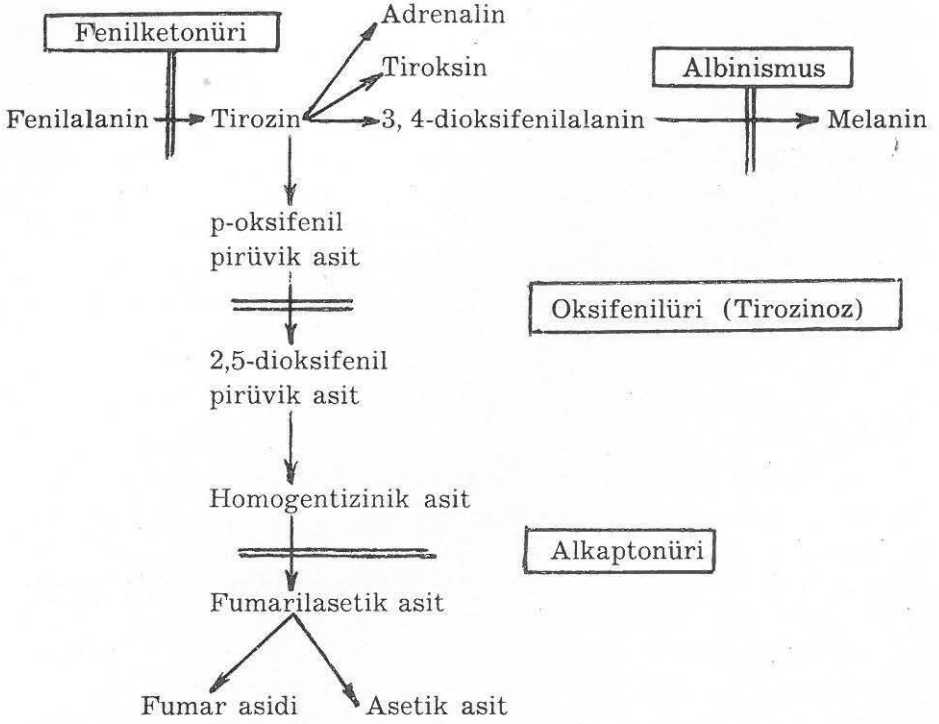
*Etiyoloji:* Genetik incelemelere göre alkaptonürinin 2 ayrı formu söz konusudur: Bu anenzimi a) otozomal-resesif, b) yahut ta dominant geçer.

Alkaptonürlü ailelerin diğer bireylerinde başka metabolizma hastalıklarının bulunuşu dikkati çeker.

Cinse bağımlılık yoksa da hastalığın erkeklerde görülme oranı 2/3 kadardır.

*Patogenez:* Bu hastalıkta bir enzim eksikliği söz konusudur. Homogentizinaze (HOFF) veya Homogentizinin asit oksidazı (PETZOLD ve SCHÖFFLING) denen bu ferment karaciğerde ve böbreklerde bulunur ve benzol halkasının parçalanmasını sağlar. Normal olarak fumaril asetik aside ve daha sonra fumar asidine ve asetoasetik aside parçalanması gereken dioksifenilasetik asit yani homogentizinin asit söz konusu anenzimi nedeniyle parçalanamadığından, bol miktarda idrara geçer. İdrarın uzun zaman beklemesiyle okside ve polimerize olarak esmer bir renk alır. Taze idrara alkali damlatılırsa esmer renk çabuk teşekkül eder. Yahut ta durmuş idrarda amonyak teşekkül ederek oksidasyonu kolaylaştırır.

Alkaptonüri de fenilketonürik oligofreni, albinismus, tirozinuz gibi tirozin metabolizması ile ilgili hastalıklardan biridir. Şemada görüldüğü üzere tirozin, fenilalaninden teşekkül eder. Bunu katalize eden fenilalanin oksidaze eksikse tirozin teşekkül edemez ve vücutta fenilalanin birikerek Fenilketonüri dediğimiz metabolik-genetik hastalık ortaya çıkar. Keza tirozinden 3, 4-dioksifenilalanin ve ondan da feniloksidaze fermenti yardımıyla melanin teşekkül eder. Fenilok-



sidaze eksikliğinde melanin teşekkül edemez ve Albinismus hastalığı ortaya çıkar. Tirozinden beta-fenil-pirüvik asit teşekkülünü katalize eden hidroksi-fenil-pirüvik asit hidrolaze fermentinin eksikliğinde oksifenilüri denen bir başka metabolizma hastalığı ortaya çıkar. Nihayet homogentizinik asidin parçalanmasını sağlayan oksidazenin eksikliğinden de Alkaptonüri meydana gelir.

*Diyagnoz:* Klinik teşhis için şu triaz gözönünde tutulmalıdır. Esmer renkte idrar, deride pigmantasyon ve artritis.

Tanıyı doğrulamak için şu testlerden yararlanılır:

1. Taze alınmış idrar, ağzı açık kavanozda bekletilirse yüzeyden içeriye doğru koyulaşır.

3. İdrar Benedict reaktifiyle ısıtılacak olursa üstteki kısım esmerleşir ve sarı CuOH çökeltisi teşekkül eder. Keza idrara Fehling reaktifi konursa yine koyu esmer bir renk husule gelir ve pozitif şeker reaksiyonuyla karışmalara neden olur. Trommer reaktifiyle de

aynı sonuç alınır. Ancak Nylander reaktifi bu yalancı pozitif şeker reaksiyonunu vermez.

4. Işığa bırakılan fotoğraf kâğıdı böyle bir hastanın idrarından bir damla konmasıyla siyahlaşır. Çünkü homogentizinin asidin, fotoğraf banyosunda bulunan kimyasal sübstanslarla yakınlığı vardır. Buna Fishberg testi denir ve patognomoniktir.

5. İdrara  $H_2O_2$  ve asetik asitli ortamda dilüe edilmiş  $Cu SO_4$  ilâve edilirse idrar esmerleşir. Buna Sigg probesi denir.

6. Demir 3 klorür testi: % 10 luk ( $Fe Cl_3 \cdot 6H_2O$ ) 0,1 n  $CHI$  ile hazırlanmış çözeltisi bir tüpte 7-8 cc taze idrarın üzerine damla damla ilâve edilirse geçici mavi bir renk husule gelir.

7. Redüksiyon testi: Homogentizinin asit  $AgNO_3$  ün amonyaklı solüsyonunu çok çabuk redükte eder. 0.5 cc idrara 5 cc % 3 lük gümüş nitrat ve % 10 luk amonyaktan damla damla ilâve edilirse kahverengiden siyaha kadar değişen bir çökelti meydana gelir.

8. Kromatografik inceleme: İdrardaki homogentizinin asidin kâğıt kromatografisiyle idantifikasyonu yapılır. Kesin tanı metodu sayılır.

9. Yüksek ateş ve glükokortikosteroidler homogentizinin asit itrahını artırır.

10. Röntgen muayenesi: Kolumna vertebralisin okronozunda intervertebral diskusların ileri derecede daralması ve kalsifikasyonu saptanır.

*Ayrıncı tanı:* Giriş bölümünde anlattığımız gibi hemoglobinüri hematüri, bilirubinüri, miyoglobinüri, ürobinojenüri, porfirinüri gözönünde tutulur. Ayrıca melanosarkom metastazlarında idrarın durmakla koyulaştığı bilinmektedir. Keza sütçocuklarında ilk haftalarda görülen C vitamini eksikliğinde semptomatik olarak homogentizinin asit itrahi olmaktadır.

*Prognoz:* İyidir.

*Tedavi:* Yoktur. Diyetetik bakımdan bcl aminoasit içeren proteinlerden sakınmalıdır. Bol karbonhidrat, yağ, sebze, az miktarda meyve verilir. Karaciğer ekstrelerinin homogentizinin asit itrahını azalttığını ileri sürenler (GRAFE) olduğu gibi bunların bir yararı olmadığını kabul edenler de vardır. Vitamin C de yararlıdır.

*Vaka:* N. A. 29 yaşında kadın, Prot. No. 6284/290. Girişi: 18.5.1973. Çıkışı: 8.6.1973.

Şikâyetleri: Bacaklarındaki, el bileklerindeki, dirseklerindeki şişlik ve ağrılardan.

Hikâyesi: 6 ay önce son doğumunu yapmış. Gebeliği sırasında bacaklarında ödem meydana gelmiş. Bundan 1,5 ay önce de bacak ağrıları nedeniyle kaplıcaya gitmiş. 20 gün önce sol bacağına birdenbire şişme, ağrı, yanma ve morartı başlamış. Zonguldak Devlet Hastanesine yatırılmış. Bir hafta sonra el bilekleri ve dirsekleri şişmiş, ağrımış, onları hareket ettiremez olmuş. 17 gün yattıktan sonra şişlikleri geçmişse de ağrıları devam ettiğinden taburcu olarak İstanbul'a gelmiş ve servisimize başvurarak yatırılmış.

Özgeçmişi: 6 çocuklu, 11 yıl önce eklem romatizması.

Soygeçmişi: Özellik yok.

Muayene bulguları: Yürümede güçlük çekiyor. Deri ve mukozalar soluk. Sol bacak şiş, hafif siyanotik, gode bırakmayan ödem var. Sistem muayenelerinde özellik yok.

İlk tanı: Tromboflebit, anemi, eklem romatizması residivi.

Laboratuvar bulguları: ASO 250 Todd ünitesi. Latex testi: Negatif. Hb. % 10 g (% 60), eritrosit 3 620 000, R.İ. 0,8. Lökosit 6 600. Formülde çomak % 1, parçalı % 67, lenfo. 28; retikülosit % 0,7. Sedimentasyon 86-112-142 mm. İdrar: Sarı, bulanık, dansitesi 1015, albumin negatif, glükoz pozitif, bilirubin negatif, ürobilinojen negatif, ürobilin negatif. İdrar sedimentinde 3-4 lökosit, 1 lökosit kümesi, 2-3 eritrosit. 24 saatlik idrar nümunesinde renk koyu sarı esmer, berrak, dansite 1007, albumin 0, glükoz 0, safra boyları 0, benzidin reaksiyonu 0, sedimentte tektük lökosit.

Açlık kan şekeri % 108 mg. Postprandial glisemi % 122 mg. Kan üresi % 20 mg.

Röntgen bulguları: El bileklerinin kemikleri, bunların eklem aralıkları ve yüzeyleri normaldir. Lombo-sakral vertebraların grafisinde patolojik özellik yok.

EKG: Normal sinüzal ritm, sol aks deviasyonu.

Yatışının ilk günlerinde laboratuvarında duran koyu esmer renkli idrarı dikkatimizi çektiği ve bu rengi verebilecek bütün etkenler araştırılıp yukarıda bildirildiği üzere negatif çıktığı görüldüğü için bu idrarda homogentizinin asit bulunabileceği düşünülmüş ve nümune hastanemiz laboratuvarına gönderilmiştir. 3 pozitif olarak cevaplandırıldığı için klinik tanı kuvvet kazanmış ve birkaç gün sonra yeniden idrar gönderilerek taze idrarda homogentizinin asit mevcudiyeti ka-

nıtladığı için tanıda kuşku kalmamıştır. İdrarda glüköz testinin de Fehling ile pozitif reaksiyon göstermiş olması bu tanıyı desteklemektedir.

Seyir: Aspirin ve sonra da Brufen ile tedavi yapıldı. Ağrıları azal-  
lıp kayboldu. İstirahatle de tromboflebite bağlı sol bacak şişliği azaldı.

### *Metot*

Hastanemiz laboratuvarında idrarda homogentizinin asit aranma-  
sında 1) idrarın alkali ilâvesiyle koyulaşması testi, 2) demir 3 klorür  
testi ve 3) Gümüş nitrat testi kullanılmıştır.

### *Tartışma*

Genç bir kadın hasta olan vak'amızda klinik teşhis, görüldüğü  
gibi, laboratuvar tezgâhı üzerinde duran beklemiş idrarın koyu kah-  
verengi dikkatimizi çektiği için, belli bir ayırıcı tanı sırası izlenerek  
çabucak konabilmiştir. Bu hastamızda ikter yoktu. O nedenle idrar-  
daki renk değişikliği safra boyalarından ileri gelmiş olamazdı. Ka-  
rın ağrıları ve konstipasyonu olmadığı için akut porfiriya olasılığı üye-  
rinde bilerek durulmamıştır. Eklem ağrılarının bulunuşu bizi hemen  
alkaptonüri tanısına götürmüştür.

Tanıyı metot bölümünde verdiğimiz testlerle doğrulamak olanağı  
doğdu. Ancak istediğimiz halde kâğıt kromatografisi metoduyla id-  
rarda homogentizinin asidin idantifikasyonunu yaptırmak olanağını  
bulamadık.

Hastamızdaki eklem şikâyetlerini okronozis olarak kabul etmek  
doğru olur mu? Literatüre göre okronozis 50 yaşlarından sonra or-  
taya çıkar. Bizim vak'amız 29 yaşındadır. Üstelik 11 yıl önce eklem  
romatizması geçirdiğini ifade etmekteydi. Bu romatizma şekli muhte-  
melen akut romatizma olmalıdır. Ancak sedimantasyonunun çok hızlı  
olmasına karşılık ASO testinin normalin üst sınırında çıkmış olması  
akut eklem romatizmasının aktif devrede bir residiv olduğunu kesin-  
likle kabule elverişli sayılmayabilir. Biz yine de vak'adaki eklem bul-  
gularını rheumatic fever residivine bağlamak eğilimindeyiz. Sediman-  
tasyonunun çok hızlı olmasında mevcut tromboflebitin de etkisi vardır.

Semptomatoloji bölümünde söylediğimiz deri ve mukoza pigman-  
tasyonu bulguları vak'amızda yoktu. Bilindiği gibi bu bulgu da 50 yaş-  
tan sonra ortaya çıkar.

Vak'amızda ailesel inceleme yapılmamıştır. Hasta Zonguldaklı ol-  
duğu için ailenin diğer bireylerini İstanbul'a getirtmek olasılığına sa-  
hip olamadık.

Özet

29 yaşındaki bir kadın hastada beklemiş idrarın koyu esmer rengi dikkati çektiği için kısa ve çabuk bir ayırıcı tanı işlemi sonucu alkaptonüri tanısı konulabilmektedir. Hastanın alkaptonüriye bağlanabilecek şikâyeti yoktu.

Summary

A case of alcaptonuria is presented.

LİTERATÜR

- 1 — Grafe, E.: «Ernaehrungs - und Stoffwechselkrankheiten». in! Lehrbuch der inneren Medizin, Schwiegk-Jores. 6. Aufl. 2. Band. S: 192. (1949). Springer Verlag - Berlin.
- 2 — Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 12. Aufl. S: 107. (1972). Georg Thieme Verlag - Stuttgart.
- 3 — Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. 6 Aufl. S: 947. (1962). Georg Thieme Verlag - Stuttgart.
- 4 — Keller, W. ve Wiskott, A.: Lehrbuch der Kinderheilkunde. 2. Aufl. S: 346. (1966). Georg Thieme Verlag - Stuttgart.
- 5 — Petzoldt, R. ve Schöffling, K.: «Krankheiten der Eiweiss und Aminoseaure - Stoffwechsels». in: Innere Medizin, Heilmeyer/Kühn. 3. Aufl. (1971). S: 356. Springer Verlag - Berlin.
- 6 — Reiser, P.M.: «Der Stoffwechsel». in: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie, Heilmeyer. 10. Aufl. S: 480. (1960). G. Fischer Verlag - Stuttgart.
- 7 — Schreier, K.: «Die angeborenen Störungen des Eiweiss-Stoffwechsels». in: Handbuch der inneren Medizin, VII/2. 4. Aufl. (1955). Springer Verlag - Berlin.
- 8 — Tietz, F.: Fundamentals of clinical Chemistry. (1970).
- 9 — Zöllner, N.: Thannhauser's Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. 2. Aufl. S: 435. (1957). Georg Thieme Verlag - Stuttgart.