

# Orijinal Soru: Klinik Bilimler 177

177.Burkitt lenfoma tanılı 10 yaşındaki hastada tümör lizis sendromu geliyor. Allopurinol tedavisi başlanmasına rağmen ürik asit düzeyleri 8-10 mg/dL aralığında yüksek seviyede izlenmeye devam ediyor.

**Bu hastada yüksek ürik asit seviyesini düşürmek için aşağıdakilerden hangisinin kullanılması en uygundur?**

- A) İnsülin
- B) Kayexalat
- C) Kalsiyum glukonat
- D) Rasburikaz
- E) Asparajinaz

Doğru Cevap:D

## KAMP NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

## İLGİLİ NOTLAR

Klinik Bilimler 177. soru  
Pediatri Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 229

Tedavisinde,

- Acil iv hidrasyon başlanır.
- Allopurinol
- Rasburicase (rekombinan urat oksidaz preparatı)
- Gerekirse kalsiyum verilir ve fosfor bağlayan ilaçlar eklenebilir.

## SANTRAL SİNİR SİSTEMİ (SSS) TÜMÖRLERİ

### YAŞ VE SIKLIKLARI

- **0-1 yaş:** En sık supratentorial yerleşirler. En sık tümör tipi koroid pleksus tümörleridir; daha sonra teratomdur.
- **1-14 yaş:** En sık infratentorial yerleşirler. İlk bulgu: KIBAS; En sık tümör tipleri, juvenil pilositik astrositom ve medulloblastomdur.
- **> 14 yaş:** En sık supratentoriyal yerleşirler. En sık tümör tipi Pilositik astrositom ve Hipofiz tümörleridir.

Medulloblastom:

- En sık görülen malign (yüksek grade'li) SSS tümörüdür
- Çocukluk çağına has tümördür.
- 17. Kromozomda delesyon tanısaldır
- Ekstranöral metastazı en sık olan SSS tümörüdür (kemik metastazı).
- Patolojik olarak Homer-Wright rozetleri yapar.

Pilositik astrositom:

- Hem çocuk hem erişkinlerde görülür.
- Kontrast tutan kistik nodüller ile Rosenthal fibrilleri karakteristiktir.

Koroid pleksus tümörü:

- Tanısında transtiretin (prealbümin) pozitifliği önemlidir
- Simian virüs SV-40 ile ilişkilidir.

### NÖROBLASTOM

- Süt çocukluğu döneminde en sık görülen malignitedir.
- Nöral krestten köken alır. Sıklıkla 2 yaş altında görülür.

Herediter nöroblastoma genleri

- ALK (Anaplastik lenfoma kinaz) geni
- PHOX 2B (Paired-like HomeoBox 2B ) geni
- BARD1 geni

### Klinik Özellikleri:

- Abdominal kitle (En sık yerleşim; orta hattı geçen kitle)
- Torakal kitle (2. Sık: posterior kitle ; Arka mediasten)
- Servikal kitle (en sık solda; Horner sendromu)
- Orbital ekimoz (rakun/panda gözü)
- Subkutan nodüller (blueberry muffin)
- Hipertansiyon ve terleme (katekolaminlere bağlı)
- Kemik ağrısı (kemik-kemik iliği metastazı; Hutchinson sendromu)
- Spinal kord basısı
- Kanama, infeksiyon, DİK
- Hepatomegali (karaciğer metastazı; Pepper sendromu)

- **Sekonder gut:** Lösemi, maligniteler, kronik nefrit veya polisitemi gibi **hastalıklara sekonder** olarak gelişir.
  - ✓ Bu tip hiperürisemi genellikle **pürin nükleotit turnover hızı artışına** bağlıdır.
  - ✓ Adölesan ve çocukta seyrekte olsa görülen gut bu tiptir.
- **Von Gierke: Glukoz-6-fosfataz eksikliğine** bağlı olan bu tabloda, hastalarda infant dönemden itibaren **hiperürisemi** görülür.
  - ✓ Bu hastalarda artan **laktik asit**, tübüler sekresyonu azaltarak, **ürik asidin renal klirensini azaltır**.
  - ✓ Glukoz-6-fosfataz eksikliğinde, hücrede artan glukoz-6-P, **pentoz fosfat yoluna** girişi artırır. Bu durum **Riboz-5- fosfatın** ve **pürin nükleotit sentezinin** artmasına yol açar. Dolayısıyla pürinlerin yıkım ürünü olan **ürik asitte** artar.
- **İV fruktoz uygulanması, besinlerle aşırı fruktoz** alımı da **hiperürisemi** ve **guta** neden olur.
- **Atılım bozuklukları:** Üratın renal atılımı kompleks bir süreçtir ve glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyonu içerir.
  - ✓ İdrarda izlenen **ürat** genelde **tübüler sekresyonla atılan** üratdır.
  - ✓ **Organik asitlerin** fazla üretimide **ürik asidin yüksekliğine** yol açar.
  - ✓ Laktat, asetoasetat ve  $\beta$ -OH bütirat, ürik asidin böbrek tübüllerinden sekresyonu için yarışır.
  - ✓ Laktik asidemi, glukoz-6-fosfataz eksikliğinde, alkol toksisitesinde, ketonemi ve ketonüride, tedavi edilmemiş diyabet, açlık ve diğer bazı nedenlere bağlı olarak oluşmaktadır. Sonuçta bu tip durumlarda hiperürisemi gelişebilir.

### Hiperürisemi ve Gut Tedavisinde Kullanılan İlaçlar:

#### Kolşisin:

- **Mikrotübülleri depolimerize eder.**
- Ağrının giderilmesinde ve atakların azaltılmasında etkilidir.

#### Allopurinol:

- **Hipoksantin analogudur.**
- **Ksantin oksidazı inhibe eder.**
- Ksantin ve **ürik asit oluşumunu azaltır.**

Klinik Bilimler 177. soru  
Biyokimya Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 188

#### Rasbürrikaz:

- Diğer memelilerden farklı olarak, ürik asidi suda çözünen allantoina çeviren **ürat oksidaz** (ürrikaz) enzimi **insanda yoktur.**
- **Tümör lizis sendromu tedavisinde** yeni bir strateji olarak rekombinan ürat oksidaz (rasburikaz) preparatları kullanılmaktadır.
- **Ürik asidin ölçümünde** klasik yöntem, üratın alkali ortamda **fosfotungustik asit** ile reaksiyona girerek oluşturduğu **mavi rengin** (tungsten mavi) 670 nm'de spektrofotometrede çalışılmasıdır.

### Adenozin Deaminaz (ADA) ve Pürin Nükleozit Fosforilaz (PNP) Eksikliği

- **Otozomal resesif** kalıtılan bu iki hastalık, immün sistem bozukluklarına yol açar.
- ADA eksikliğinde hem hücresel hem de hümorale immünite bozulur (**T ve B lenfosit fonksiyonu**) ve ağır **kombine immün yetmezlik** tablosu ortaya çıkar.
- ADA eksikliğinde hastalar 2 yaş altında masif infeksiyon nedeni ile kaybedilirler.
- **ADA** eksikliğinde, T-lenfositlerde **dATP** 50-100 kat artar.
- **PNP** eksikliğinde ise **dGTP artışı** izlenir.
- dATP ve dGTP **ribonükleotit redüktazı inhibe eder** ve diğer deoksiribonükleotitlerin (dCTP vb.) oluşumunu engeller. DNA sentezi ve hücre bölünmesi engellenir.
- **Pentostatin** (2-deoksikoformisin), **adenozin deaminaz** enzimini **inhibe** ederek etki gösteren kemoterapötik ajandır.

Temel bilimlerden kliniğe uzanan bir soruya referans vermenin haklı gurunu yaşıyoruz.

**Dermatolojik Paraneoplastik Sendromlar**

- **Akantozis nigrikans**
  - ✓ Alta yatan malignitelerin genel olarak %50-60'ını **GİS adenokarsinomları** oluşturur. Bu grupta olguların 2/3'ünden sorumlu olan malignite **mide adenokarsinomlarıdır**.
- **Leser-Trelat belirtisi**
  - ✓ Aniden ortaya çıkan ve hızla büyüyen çok sayıda **seboreik keratoz** lezyonlarıyla karakterizedir.
  - ✓ Leser-Trelat belirtisi en sık **mide adenokarsinomu** ile birlikte görülür.

**Romatolojik Paraneoplastik Sendromlar:**

- **Dermatomyozit ve Polimiyozit:**
  - ✓ Hem dermatomyozit hem de polimiyozit malignitelerle ilişkilidir. %70 **adenokarsinom** ile ilişkililerdir.
  - ✓ Dermatomyozit ve polimiyozit varlığında maligniteler araştırılmalıdır.
    - > **Dermatomyozit** ile en sık ilişkisi olan maligniteler nazofarenks, meme, akciğer kanseri vb.
    - > **Polimiyozit** ile en sık ilişkisi olan maligniteler Non- Hodgkin lenfoma ve mesane kanseridir.

**Böbrek ile İlgili Paraneoplastik Sendromlar:**

- **Membranöz GN**, solid tümörler (akciğer, meme, mide kanseri vb) ile en yakından ilişkili nefrotik sendromdur.
- Lenfoproliferatif hastalıklar (özellikle Hodgkin hastalığı), **minimal değişiklik hastalığına** neden olabilir.

**ONKOLOJİK ACİLLER****TÜMÖR LİZİS SENDROMU**

- ✓ **Tümör hücrelerinin aşırı yıkımı** sonucu intrasellüler metabolitlerin (**ürik asit, potasyum, magnezyum ve fosfor**) böbreklerin atma kapasitesini aşacak şekilde ekstrasellüler alanda ve serumda artmasıdır.
- ✓ Özellikle hızlı proliferasyon alan tümörlerde görülür. Sıklıkla **Burkitt's lenfoma ve ALL** ile ilişkilidir. Hızlı turnover olan lenfomalarda da görülebilir.
- ✓ **Klinik ve Laboratuvar**
  - Tümör lizis sendromunda en önemli sorun ürik asit ve diğer metabolitlere bağlı oluşan **akut tübüler nekroz**dur.

Klinik Bilimler 177. soru  
Dahiliye Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 062

- ✓ **Önleme ve Tedavi**
  - Tümör lizis sendromunda en önemli adım bu sendromun gelişme riskini belirlemek ve önlemektir. Bu sebeple önlemede standart yaklaşım **ksantin oksidaz inhibitörleri** (allopurinol ve febüksostat) ve **agresif intravenöz hidrasyon** uygulamasıdır.
  - Tedavide ise **hidrasyon ve ksantin oksidaz inhibitörlerine** ek olarak **rasburikaz** (ürik oksidaz) kullanılır.
  - Hiperürisemi için sodyum bikarbonat ile idrar alkalizasyonu **önerilmemektedir**.

**FEBRİL NÖTROPENİ**

- ✓ Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının **< 500 /mm<sup>3</sup>** olmasıdır.
  - Ciddi nötropeni **< 100 hücre / mm<sup>3</sup>** olmasıdır.
- ✓ Nötropenik ateş ise nötropenik hastada **1 saati aşan  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ya da tek değer  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  ateş** saptanmasıdır.



Kanser hastalarında ölümün en sık nedeni **enfeksiyonlardır**.

- ✓ **Febril Nötropenik Hastaya Yaklaşım**
  - Gerekli kültürler alınır, odak taraması yapılır.
  - Risk durumu belirlenir ve **kültür sonuçlarını beklemeden en kısa zamanda** ampirik antibiyotik başlanır.
  - Risk durumunu belirlemede en sık kullanılanı **MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)** risk skorlama sistemidir.

## GUT TEDAVİSİ

**Gut:** Ürat kristallerinin dokularda çökmesi sonucu oluşan inflamasyon tablosudur.

Gut tedavisi	
Akut atak tedavisi (İnflamasyon)	Rekürren atak tedavisi ve profilaksi (Ürik asit düzeyi)
<ul style="list-style-type: none"><li>NSAİ (Aspirin, tolmetin, apazon ve diflunisal hariç)</li><li>Glukokortikoidler</li><li>IL-1 antagonistleri (Anakinra, rilonacept, kanakinumab)</li><li>Kolşisin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ksantin oksidaz inhibitörleri</li><li>Ürikozürik ilaçlar</li><li>Rekombinant ürat oksidazlar</li><li>Kolşisin</li></ul>

### NSAİ

- Aspirin, salisilatlar ve tolmetin dışında bütün NSAİ'ler akut gut tedavisinde kullanılırlar.
- İndometasin, oksaprozin ve fenilbutazon (ürikozürik) sık kullanılır.

### İNTERLÖKİN 1 İNHİBİTÖRLERİ

- Anakinra, Kanakinumab, Rilonasept

### KOLŞİSİN

- Hem akut atakta hem de profilaksizde kullanılır.
- Ürik asit oluşumunu etkilemez ve ürikozürik etkisi yoktur.
- Lökositlerde intrasellüler protein tübüllere bağlanarak migrasyon ve fagositozu önler. Antimitotik etkilidir.

### ÜRİKOZÜRİK İLAÇLAR

- Probenesid, Sülfipirazon, Benzbromaron: Böbreklerde proksimal tübülden ürik asidin geri emilimini azaltarak ürikozürik etki gösterir. Ürik asit oluşumunu engellemez ve antiinflamatuvar etkisi yoktur.
- Lesinurad: URAT-1 ve OAT-4 transporterlarını baskılayarak böbrekten ürik asit reabsorpsiyonunu azaltır.

### KSANTİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ (ALLOPURİNOL, FEBUKSOSTAT)

Klinik Bilimler 177. soru  
Farmakoloji Kamp Notu 1. Fasikül Sayfa 145

### REKOMBİNANT ÜRAT OKSİDAZLAR (PEGLOTİKAZ, RASBURİKAZ)

- Ürik asidi solubl ve inaktif metaboliti olan ve idrarla atılan allantoine çeviren ürat oksidaz enziminin rekombinanlarıdır.

GUT hastalığı tedavisi				
Ürikozürik ilaçlar	Ürik asit sentezini Baskılayan ilaçlar	Antiinflamatuvar ilaçlar	Ürat oksidaz enzim rekombinanı	İnterlökin- 1 reseptör antagonisti
Probenesid	Allopurinol (Purin yapıda)	NSAİ (Fenilbutazon/ indometasin)	Rasburicaz	Anakinra
Benzbromaron	Febuksostat (Non- purin yapıda)	Kolşisin	Peglotikaz	Rilonacept
Sülfipirazon		Steroid		Canakinumab
Lesinurad				

Bazen öyle **kritik bir bilgi** yazarsınız ki nota... Size güvenip bu notu okuyanlar soruya baktığında **anında doğru yanıtı bulurlar** ve size **dua ederler.** İşte bu dua tüm **yorgunluğumuza değer...**