



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”
<http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>



Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği; Tanı ve Tedavi

Glucose-6 phosphate dehydrogenase Deficiency: Diagnosis and Treatment

Şevkinaz Konak¹, Mümin Polat¹

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, BURDUR, TÜRKİYE

Abstract: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is the most common genetic diseases in which enzyme activity or decreased stability. It is a key enzyme glucose 6-phosphate dehydrogenase catalyzes the first step of hexose monophosphate way. G6PD enzyme activity is proportional to the formation of antioxidants that protect cells from oxidative damage. The main reason for the lack of enzymes is a recessive gene located on the X sex chromosome. This condition usually passes from the Mother which is seen in males' hemizygous for a boy or a girl. This situation in the world approximately 400 million people is affected. Prognosed without the disease symptoms, some drugs (prism, aspirin, sulfonamides), chemicals (methylene blue, naphthalene), and aged by exposure to Fava beans hemolysis in erythrocytes occur. This condition, anemia, hemoglobine, from, back pain, jaundice, and causes the development retikulositoz. Generally, diagnosis, assessment of clinical signs and issues with making the enzyme assays. Treatment depends on the symptoms and course of the disease.

Key words: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency, The lack of enzyme, favism.

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Şevkinaz KONAK
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, 15030, BURDUR
E-posta: skonak@mehmetakif.edu.tr
Tel: 0248 213 35 25

Öz: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği en sık görülen enzim aktivitesinin ya da stabilitesinin azaldığı genetik bir hastalıktır. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz heksoz mono fosfat yolunun ilk adımını katalizleyen kilit bir enzimdir. G6PD enzim aktivitesi, hücreleri oksidatif hasardan koruyan antioksidanların oluşumu ile orantılıdır. Enzim eksikliğinin başlıca sebebi, X cinsiyet kromozomunda bulunan çekinik gendir. Genellikle hemizigot erkeklerde görülen bu durum anneden kız veya erkek çocuğa geçmektedir. Bu durumdan dünyada yaklaşık 400 milyon kişi etkilenmektedir. Hastalık belirti vermeden seyretse de; bazı ilaçlara (primakin, aspirin, sulfonamidler), kimyasal maddelere (metilen mavisi, naftalen) ve fava fasulyesine maruz kalındığında yaşlı eritrositlerde hemoliz meydana gelir. Bu durum anemi, hemoglobinemi, hemoglobinüri, sırt ağrısı, sarılık ve retikülositoz gelişmesine neden olur. Genellikle tanı, klinik bulguların değerlendirilmesi ve enzim sayım testlerinin yapılması ile konur. Tedavisi bulgulara ve hastalığın seyrine göre değişir.

Anahtar sözcükler: Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, enzim eksikliği, favism.

Geliş Tarihi: 25.11.2015

Kabul Tarihi: 29.12.2015

Kaynak göstermek için: Konak Ş, Polat M. 2015. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği; tanı ve tedavi. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 3(2): 77-83.

Giriş

Enzimler, canlı dokuların bileşiminde az miktarda bulunan, fakat çok önemli rolleri olan organik katalizörlerdir. Yapılarını esas olarak proteinler oluşturduğu için, enzimlere metabolik proteinler de denmektedir. Canlı hücrenin bütün fonksiyonları enzimlerle sağlandığından; yaşama, bir anlamda bir anlamda birbirini izleyen enzimatik tepkimeler bütünü de denilebilir Enzimler, vücut içerisinde meydana gelen binlerce kimyasal reaksiyonun gerçekleşmesini sağlarlar. Bazı insanlarda, kalıtsal hastalıklar sebebiyle bazı enzimlerin miktarları az olabilmektedir. Dünyada en sık görülen enzim eksikliği 'Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzimi Eksikliği' dir. Bu hastalık favizm hastalığı olarak da isimlendirilir. Dünyada yaklaşık 400 milyon kişide glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksik olduğu düşünülmektedir (Salvati ve ark. 1999; Tandoğan, 2004).

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzimi

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi, kırmızı kan hücrelerinde bulunan önemli bir enzimdir. Bu enzim kan hücrelerini oksidasyon reaksiyonlarından korur. Oksidasyon, ayrışma esnasında mineral atomların bileşiminde bulunan elektronların eksilmesi veya kaybedilmesiyle meydana gelen kimyasal olaylardır. Oksidasyon molekülleri yoran bir durumdur. Kırmızı kan hücreleri de her tür oksidasyondan, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi sayesinde korunurlar (Tandoğan, 2004; Wood, 1986).

Enzim eksiklikleri içinde en yüksek insidansı gösterdiği bilinen glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) glutatyonun hücre içi seviyesinin korunmasında gerekli olan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat'ın (NADPH) yapımında rol almaktadır. Glutatyon ise dış faktörlerin etkisiyle eritrositler içinde meydana gelen oksidan maddelerin yok edilmesinden sorumludur. G6PD eksikliğinde eritrositler oksitleyici bir strese uğradıklarında glutatyonu indirgenmiş durumda tutamadıkları için hemoliz gelişir. Eritrositlerde oksidatif hasara karşı gelişen savunma, mevcut enzim aktivasyonu ile orantılıdır (Glader, 2008).

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği, kalıtsal hastalıklar arasında en sık görülen bir hastalıktır ve X'e bağlı kalıtsal geçiş özelliği taşımaktadır. Bu nedenle erkekler çok daha fazla etkilenmektedir (Reclos ve ark., 2000). G6PD eksikliği, enzim aktivitesinin ya da stabilitesinin azaldığı genetik bir hastalıktır. Enzim tüm hücrelerde bulunmasına rağmen, eritrositler bu eksiklikten en çok etkilenen hücrelerdir (De Angioletti ve ark., 2001). G6PD geni X kromozomunun üzerinde q28 lokusunda yerleşmiştir. Bu gen 18.5

kb uzunluğunda olup 13 ekzon ve 12 introndan oluşur. Genin kodladığı mRNA 2,269 baz çifti uzunluğundadır (Cheney ve Lee, 1991).

G6PD eksikliği yaygın olarak Akdeniz ülkeleri, Afrika ve Çin'de fazla olmakla birlikte tüm etnik gruplarda görülmektedir. Yaklaşık olarak 400 milyondan fazla sayıda insanı etkilediği bilinmektedir (Saunders, 2009; Salvati ve ark. 1999). Akdeniz bölgesini çevreleyen bütün ülkelerde, Türkiye dâhil olmak üzere dağılım polimorfiktir. Ülkemiz görülme sıklığı açısından erkek defektli ve kadın heterozigotlar birlikte % 3,2-4,5'dir (Beutler, 1973). G6PD enzim eksikliği Türkiye genelinde %0.5, Çukurova bölgesinde % 8.2 oranında görülmektedir (Beutler, 2008).

G6PD eksikliği, Neonatal sarılık, ilaç hassasiyeti ve enfeksiyonlar sırasında hemolitik anemi, favizm ve kronik nonsferositik hemolitik anemi gibi hastalık bulguları ile yakından ilişkilidir (Beutler, 1973). Eksiklik favizm olarak da bilinmektedir. Fava alımından 24 saat sonra hemoliz başlar ve hemoglobinüri günlerce devam eder. Hemoliz, bazı durumlarda ilaca bağlı gelişen hemolizden daha şiddetli bir şekilde olmaktadır. G6PD eksikliğinde favizmin görülmesi bireyin genetik özelliği ve favanın içeriğinin metabolizmasıyla ilişkilidir. Favizmi olan bireylerde her zaman G6PD eksikliği vardır, fakat G6PD eksikliği olanların hepsinde favizme rastlanmamaktadır. G6PD eksikliği aşırı olan bireylerde favizm görülüyorsa da, bazen hafif olan eksiklik durumlarında da ortaya çıkmaktadır. Fava fasulyesi özellikle Akdeniz havzasında yetiştirilip tüketilmekte olup, bu bölge halklarında daha sık görülmektedir. Fava fasulyesinin tüketilmesine bağlı akut ve çok şiddetli hemolitik kriz görülmekte ve hatta ölüme dahi neden olmaktadır (Fairbanks ve Klee, 1994; Rang ve ark., 1999).

G6PD Enzim Eksikliğinin Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) G6PD enzim eksikliğini enzim aktivite düzeyi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır (Fairbanks ve Klee, 1994);

Sınıf-I= Enzim aktivitesi normalin %10 altındadır ve kronik hemolitik anemi görülür (Şikago varyant).

Sınıf-II= Ağır enzim eksikliği vardır ve genellikle aralıklı (ilaçlar, enfeksiyon ve kimyasallara ikincil) hemolitik anemi saptanır (Akdeniz, mahidol varyant).

Sınıf-III= Orta derecede (% 10-60) hafif enzim eksikliği ve aralıklı hemolitik anemi vardır.

Sınıf-IV= Çok hafif enzim eksikliği vardır ve hemoliz yoktur.

Sınıf-V=Enzim aktivitesi yüksektir (Hektoen varyant).

Eritrosit enzim eksiklikleri içinde G6PD enzim eksikliği dünyada en sık görülen enzim eksikliğidir. Dünyada değişik ırk ve etnik gruplarda bu eritrosit enziminin 387 tane mutant tipi görülmektedir. En sık görülen genetik varyantlar şu şekildedir (Beutler, 1994):

G6PD B+: En sık görülen normal varyanttır. Beyaz ırk, Asya ve siyah ırkın büyük bir kısmında görülür (sınıf-IV).

G6PD A+: Siyah Afrikalılardan %10-20'sinde görülen normal formdur (sınıf-IV).

G6PD A-: En sık görülen enzim eksikliği varyantıdır, orta ve ağır derecede hemolize neden olur.

G6PD B-: Beyaz ırkta en sık görülen varyanttır. Ağır hemolize yol açar. Ülkemizde görülen formdur.

G6PD Enzim Eksikliğinde Görülen Klinik Tablo

1. Akut Hemolitik Anemi: Normal koşullarda klinik bulgu saptanmazken, oksidatif stres yapan durumlarda (ilaçlar, enfeksiyonlar, kimyasallar) hemoliz gerçekleşir. Hemolizin şiddeti ve süresi değişkenlik göstermektedir. Oksidatif strese yol açan maddeye maruz kaldıktan sonra, genellikle 2-3 gün içinde hemoliz oluşur (Sukumar, 2002).

2. Neonatal Sarılık: Genellikle Akdeniz ve Canton varyantlarında daha sık görülür. Genellikle doğumdan sonra 2. ve 3. günlerde sarılık ortaya çıkar ve kan değişimi yapılmasını gerektirecek ve hatta tedavi edilmezse orta derece sarılıktan kernikterusa yol açabilecek kadar ağır düzeyde sarılık saptanabilir. Sarılığın yanı sıra genellikle anemi görülmez ya da hafif düzeyde anemi olabilir. Hemoliz, ilaçlara veya oksidan ajanlara maruz kaldığında ortaya çıkar (Salvati ve ark., 1999; Frank, 2005).

3. Favizm: Klinik bulgular bakla yenmesinden 5-24 saat sonra ortaya çıkar ve sıklıkla 1- 5 yaş arasındaki erkek çocuklarda görülür. Hemoliz sonucu gelişen anemi genellikle ani ve çok ağırdır. Böbrek yetmezliği bile gelişebilir. Bakla polenlerinin solunması ya da süt veren annenin bakla yemesi de bebekte klinik bulgulara neden olabilir. Klinik sıklıkla ciddidir, hemoglobin düzeyi 3 gr / dl altına düşebilir ve ölümcül olabilir (Nathan ve Oski, 1987) .

4. Kalıtsal Sferositik Olmayan Hemolitik Anemi: Sınıf-I varyantlarda, oksidan maddelere maruz kalmadan bile hayat boyu devam eden hemolitik anemi görülür. Anemi hafif ya da orta

düzededir ve çoğunlukla hemoglobin düzeyleri 8-10 gr/dl arasında saptanır (Filosa ve ark., 1992).

5. *Sıtma*: Yaygın olarak görülen G6PD-A - varyantı bu alelmorfları taşıyan heterozigot enfeksiyonlara karşı korumaktadır. Enfeksiyona neden olan parazitin eritrositlerdeki normal gelişimi için gerekli olan GSH yetersizdir. Ayrıca, oksidatif hasarlara karşı daha duyarlı olan bu eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalması eritrosit düzeyinde bir koruma sağlamaktadır (Ginsburg ve Golenser, 1999; Saunders ve ark., 2002).

G6PD Enzim Eksikliğinde Tanı

G6PD eksikliği yönünden neonatal bebekler ve kan donörlerinin taranması önerilmemektedir. Ancak Sınıf-II varyant sık görülen bölgelerde prematüre bebeklere kan verilmeden önce tarama yapılmasının gerektiği ileri sürülmektedir. Prenatal tanı için moleküler tetkikler geliştirilmemiştir. Genellikle tanı; enfeksiyonlar, ilaçlar ya da bakla yenmesinden sonra ortaya çıkan klinik bulgular sonrasında konur. Kesin tanı için enzimin yokluğunun gösterilmesi gerekir (Reclos ve ark., 1999). Spesifik enzim tetkikleri en iyi tanı koyucu yöntemlerdir. Enzim eksikliği kalitatif; floresan spot testi veya kantitatif olarak; spektrofotometrik ölçüm ile gösterilir. G6PD aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan testlerden biri de metilen mavisindeki renk değişikliğine ve methemoglobinin indirgenmesine dayanır. Ayrıca PCR-tabanlı yöntemler de vardır. Hemolitik atak sırasında en yaşlı eritrositler (düşük G6PD aktivitesine sahip) ilk olarak parçalanırlar. Bundan dolayı dolaşımdaki eritrositlerde göreceli olarak yüksek G6PD aktivitesi vardır. Akut dönem sırasındaki testler yanlış olarak normal sonuç verebilir. Birkaç hafta sonra iyileşme döneminde testin tekrarlanması önerilir. Eritrosit transfüzyonu yapılan hastalarda G6PD enzim düzeyine, transfüzyondan en az 3 ay sonra tekrar bakılması önerilmektedir. İmmün olmayan hemolitik anemi ayırıcı tanısında G6PD enzim eksikliği düşünülmelidir (Akaba ve ark., 1998; Cotran ve ark., 1999).

G6PD Enzim Eksikliğinde Tedavi

G6PD eksikliğinin ana tedavisi; ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmaktır. Hemolize neden olan ajan mümkün olduğunca hızlı bir şekilde temizlenmelidir. Ancak şiddetli olmayan G-6-PD-A- gibi sınıf üçe giren varyantlarda gerekli olan ilaç tedavisine kan değerleri takip edilerek devam edilebilir (Beutler, 1994). Genellikle hemoliz kısa süreli ve geçici olup özel bir tedavi gerektirmez. Hemolizi başlatan etmenlerin anne sütü ile de geçebileceği unutulmamalıdır. Nadiren kan transfüzyonu gerektirecek kadar ağır anemi gelişebilir. Kesin kural olmamakla birlikte Hb 7gr/dl altında

olduğunda ya da Hb 7-9gr/dl ve hemoglobinüri devam ediyorsa transfüzyon önerilmektedir. Antioksidan olarak kabul edilen vitamin E, eritrositlerde GSH stabilitesine katkıda bulunarak kronik hemolitik anemiye karşı koruma sağlamaktadır. Favizm atağı gelişmişse, bu durum hastaya desferrioksamin verilerek iyileştirilebilir. Yine NADPH oluşumunu sağlamak ve hemolizi önlemek amacıyla G6PD eksikliği bulunan kişilere xylitol verilebilmektedir (Beutler, 2008, 1994). G6PD eksikliğinin en tehlikeli sonuçlarından biri olan genelde sınıf iki varyantlarının görüldüğü popülasyonlarda ortak olan kernikterusta, fototerapi uygulanarak bilirubin düzeyi düşürülebilir. Kronik şeklinde folik asit desteği ve bazı vakalarda splenektomi fayda sağlayabilir (Kaplan ve Hammerman, 2002).

Kaynaklar

1. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. 1998. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate – glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int.* 46:21-26.
2. Beutler E. 1973. Screening for Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency. *Israel Journal of Medical Sciences* (9):9-10: 1350-1352.
3. Beutler E. 1994. G6PD deficiency. *Blood*, 81(11):3613-36.
4. Beutler E. 2008. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood*, 11: 16-24.
5. Cheney CA, Lee A. 1991. Sequence of human G-6-PD cloned in plasmids and a yeast artificial chromosome (yac). *Genomics.* 10:79-86.
6. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins, 1999: Pathological basis of diseases. USA: WB Saunders co. 601-43.
7. De Angioletti M, M, Rovira A, Notaro R, Camacho Vanegas O, Sadelain M, Luzzatto L. 2001. Glucose-6-phosphate dehydrogenase expression is less prone to variegation when driven by its own promoter. *Gene*; 267:221-231.
8. Fairbanks VF, Klee GG. 1994. Biochemical aspects of hematology. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry USA*: WB Saunders Co. 1974-9.
9. Filosa S, Calabro V, Vallone D, Poggi V, Mason P. 1992. Molecular basis of chronic nonspherocytic hemolytic anemia: a new G-6-PD variant (393 Arg-His) with abnormal KmG6P and marked in vivo instability. *Br J Haematol.* 80:11-6.
10. Frank JE, 2005. Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. *American Family Physician*, 72.
11. Ginsburg H, Golenser J. 1999. Redox metabolism in G-6-PD deficient erythrocytes and its relation to antimalarial chemotherapy. *Parasitologia.* 41:309-11.
12. Glader BE. 2008. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and related disorders of hexose monophosphate shunt and glutathione metabolism. In: *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. p. 1176-90.
13. Kaplan M, Hammerman C. 2002. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a potential source of severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *Semin Neonatal.* 7:121-8.
14. Nathan , D.G. ,Oski , F.A. 1987. *Hematology of Infancy and Childhood* . Philadelphia, W.B. Saunders Company . pp. 583 – 606.
15. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. 1999. *Pharmacology*. China: Churchill Livingstone,; 746-56.

- 16.** Reclos GJ, Hatzidakis CJ, Kruithof RA. 1999. G-6-PD Diagnosis: Modification of the standard method eliminates the need for an additional hemoglobin determination. *Pharmakeftiki* (12): 1: 25-31.
- 17.** Reclos GJ, Hatzidakis CJ, Schulpis KH. 2000. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency neonatal screening: preliminary evidence that a high percentage of partially deficient female neonates are missed during routine screening. *Journal of Medical Screening*. (7):1: 46-51.
- 18.** Saunders MA, Hammer MF, Nachman MW. 2002. Nucleotide variability at G6PD and the signature of malarial selection in humans. *Genetics* 162:1849-61.
- 19.** Saunders WB. 2009. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan DG ,Orkin SH , eds. *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. 7th ed. Philadelphia: 883-900.
- 20.** Salvati AM, Maffi D, Caprari P, Pasquino MT. 1999. G-6PD deficiency and hereditary hemolytic anemia. *Ann Ist Super Sanita*. 35:193-203.
- 21.** Sukumar S, Colah R, Mohanty D. 2002. G-6-PD gene mutations in India producing druginduced haemolytic anemia. *Br J Haematol*. 116:671-2.
- 22.** Tandoğan B. 2004. Tez danışmanı: Doç. Dr. N. Nuray Ulusu. Kuzu böbrek korteksinden, glikoz-6-fosfat dehidrogenazın saflaştırılması ve bazı özelliklerinin saptanması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Programı Yüksek Lisans Tezi. Ankara.
- 23.** Wood T. 1986. Distribution of the pentose phosphate pathway in living organisms. *Cell Biochem Funct* 4:235-40.