

G6PD eksikliği olan hastada favizme bağlı aneminin spontan düzelmesi

The anemia improved spontaneously dependent on the favism in patient with G6PD deficiency

Mahmut DEMİR¹, Ahmet GÜZELÇİÇEK¹, Hüseyin GÜMÜŞ¹, Halil KAZANASMAZ¹, Abdullah SOLMAZ¹

¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği en sık görülen enzim yetersizliğidir ve G6PD enzimi pentoz fosfat yolunun ilk basamağını katalize eden anahtar bir enzimdir. G6PD enzim eksikliği; klinik olarak yenidoğan hiperbilüribinemisi, akut veya kronik hemoliz gibi bir dizi bozukluklara neden olur. G6PD enzimi pentoz fosfat yolunda ilk adım olan yolu katalize eder ve hücreleri oksidatif hasardan koruyan antioksidanların oluşumuna neden olur. G6PD enzim eksikliği olan hastalarda bazı ilaçlar, bazı metabolik durumlar ve bazı enfeksiyonların etkileriyle kırmızı kan hücrelerinde gelişen oksidatif strese bağlı hemoliz olur. Bu yazıda, G6PD enzim eksikliği ve orak hücre anemisi taşıyıcılığı olan olgumuzda, bakla yeme sonrası gelişen hemolize bağlı oluşan aneminin bakla maruziyeti kesildikten sonra anemisi spontan düzelen bir olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, Orak hücreli anemi, Favizm, Hemolitik kriz.

Abstract

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme deficiency is the most common enzyme deficiency and the G6PD enzyme is a key enzyme catalyzing the first step of the pentose phosphate pathway. Clinically, G6PD enzyme deficiency causes a series of disorders such as newborn hyperbilirubinemia, acute or chronic hemolysis. The G6PD enzyme catalyzes the first step of the pentose phosphate pathway and leading to the formation of antioxidants that protect cells from oxidative damage. In patients with G6PD enzyme deficiency some drugs, some metabolic conditions and some infections cause oxidative stress-related hemolysis in red blood cells. In this article, we presented a case in which the anemia spontaneously regresses after the exposure of the pine to the anemia due to haemolysis after the eating of the pod in our case with G6PD enzyme deficiency and sickle cell anemia carrier.

Keywords: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Sickle cell anemia, Favism, Hemolytic crisis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mahmut DEMİR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Osmanbey kampüsü. 63300 Şanlıurfa/ Türkiye

Tel: +90 (506) 100 63 10

E-mail: mahdem81@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 10.08.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Giriş

Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği X'e bağlı ve resesif olarak geçiş gösteren (1) bir hastalık olup, G6PD enzimi heksoz mono fosfat yolunun ilk basamağını katalize eden kilit bir enzimdir. Eritrositlerde heksoz mono fosfat yolu nikotinamidadeninükleotit fosfat (NADPH)'ının üretildiği tek yer olup, G6PD enzim eksikliğinde bu yolda NADPH üretimi önemli derecede azalmaktadır (2). NADPH'nın eritrositlerdeki en önemli rolü glutatyonu indirgemektir. G6PD enzim eksikliği olanlarda hemoliz yapan maddelerin verilmesi durumunda onların kendisi veya metabolitleri hemolize karşı dayanıklılığı sağlayan redükte glutatyonu oksitleyerek inaktif hale geçirirler. Bunun sonucunda eritrositlerde hemoliz meydana gelir. Hemoliz oluşumundan hemen önce eritrositte redükte glutatyon düzeyi azalır ve okside glutatyonunda artış olur. Eritrosit membran proteinlerindeki sülfidril gruplarının oksidasyonu membran fonksiyonunu bozar ve dalakta, daha ağır durumlarda ise karaciğerde de eritrositlerin erken yıkımına neden olur (3). G6PD enzimi normal olanlarda oksidan madde ile karşılaşma sonrası NADPH aracılığı ile glutatyon metabolizması üzerinden okside glutatyon hızla redükte glutatyon haline dönerek hücreleri oksidatif strese karşı korur (1, 4-6).

Primakin, aspirin, sulfonamidler gibi bazı ilaçlar, hepatit gibi bazı enfeksiyonlar, metilen mavisi, naftalen gibi bazı kimyasal maddeler ve bakla tüketilmesi ile özellikle yaşlı eritrositlerde hemoliz oluşmaktadır. Hemolizin ağırlığı hastanın maruz kaldığı etken, etkene olan maruziyetin şiddeti ve hastada bulunan enzim düzeyi ile ilişkilidir (1,6). Orak hücre anemisi; β globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin S (HbS) oluşur. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalıkta HbS'i homozigot durumda taşıyan hastalar için orak hücre anemisi terimi kullanılırken, HbS'i diğer hemoglobinlerle birlikte taşıyan kişilerde görülen tabloya oraklaşma sendromları denilmektedir. Bu hastalarda, hemoliz sonucu oluşan anemiye bağlı sarılık, solukluk, hepatosplenomegali görülebilir. Klinik bulguların asıl nedeni hastalığa bağlı meydana gelen vazo - oklüzif, sekestrasyon, hiperhemolitik ve aplastik krizlerdir (7,8).

Bu çalışmada G6PD enzim aktivitesi düşüklüğü saptanan hemolitik kriz nedeniyle anemi gelişen hastanın oksidan maddeler ile teması kesildiğinde tedavi ihtiyacı duymadan spontan düzelebileceğinin vurgulanması amaçlandı.

Olgu

Dış merkeze solukluk, sarılık ve ateş nedeniyle götürülen iki yaşında erkek hastanın Hb:6.9 gr/dl, Hct: %, 23RBC:2.47, MCV:86 fL, RDW: %,24 CRP:1.4mgr/dl, ferritin:71ng/ml, vitamin B12 düzeyi: 438 pg/ml saptanması üzerine kliniğimize sevk edilmiş. Hasta öyküsünde 2 hafta önce 39°C kadar varan ateş yakınmasının başladığı, ateş düşürücülerle ateşinin geçtiği, ayrıca yemekte az

miktarda bakla yediği öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 12 kg (25-50 per), boy 84 cm (10-25 per), genel durum iyi olup, ileri derecede solukluk dışında patolojik bir bulguya rastlanmadı. Yapılan tetkiklerinde Hb:6,6 gr/dl, Hct:% 21,9 MCV:90 fL, MCHC:30.02g/dl, MCH:27.7pg, RDW: % 24,3RBC:2.37 BK:10600/mm³, Serum Demir:18 μ g/dL, TDBK:363 μ g/dL, T.BİL:0.47mgr/dl, D.BİL:0.19mgr/dl, LDH:324 U/L, Ferritin:91,3, Retikülosit: %0,75, Direk coombs testi negatif, periferik yaymada hipokrom, mikrositer, poikilositoz ve çok az sayıda orak hücreli eritrositler görüldü. Hastadan hemoglobin elektroforezi, G6PD, piruvatkinaz enzim aktivitesi ve osmotik fragilité testi istendi. Aktif hemoliz bulgusu saptanmayan, klinik olarak sorun olmayan hasta ayakta takibe alındı. Bakılan G6PDH enzim düzeyi:1 U/g Hb, piruvat kinaz:336 mU/milyoneritrosit/ml, Osmotik fragilité normal, hemoglobin elektroforezinde HbA:76,1 HbA2:2,3 HbF:1.0 HbS:20.6 olarak saptandı. Yapılan tetkik sonuçlarına göre hastanın orak hücre anemi taşıyıcısı ve beraberinde G6PDH enzim eksikliği olduğu görüldü. Hasta 2 hafta sonra kontrole getirildi. Yapılan tetkiklerinde Hb:11.8 gr/dl, MCV:92.01 fL, MCHC:30.03 g/dl, BK:5.47, Retikülosit: 0,75 % olduğu görüldü.

Tartışma

Normal HbA yapısında bulunan beta-globulin geninde 6. pozisyonunda glutamik asit yerine valin aminoasidinin yer değiştirmesi sonucu oluşan HbS ile hemoglobinin moleküller denge ve çözünürlüğünde büyük değişikliğe yol açar. Deoksi durumundaki HbS polimerize olarak, eriyebilirliği azalırken, akışkanlığıda azalır. Eritrositteki HbS yoğunluğu 30 g/dL'ye ulaştığında yarı katı hale gelerek eritrositin orak şeklini almasına neden olur. Oraklaşmış eritrositler küçük kapilleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler (7,8). Eritrosit zarının katılığı, hemoglobinin polimerizasyonu ve hücre içi hemoglobin düzeyinin artışı gibi etmenlerle kanın akışkanlığı azalır. Orak hücre anemisindeki klinik belirtilerin çoğunluğu kan akışkanlığının azalması ile ilgilidir. Oraklaşma, hücrenin damar endoteline yapışkanlığının artması, dokuların perfüzyonunda azalmaya yol açar. Bu durgunluk dokuda oksijen doygunluğunun düşmesine ve daha sonra oraklaşmaya yol açan kısır döngünün devamına neden olur (7-9). Olgumuzda HbS %20 olarak tespit edildi ve orak hücreli anemi taşıyıcısı olarak değerlendirildi. Hastanın klinik durumu orak hücre taşıyıcılığı ile açıklanamayacağı düşünülerek hastadan G6PD enzim aktivitesi çalışıldı.

Eritrosit enzim defektleri hemolitik anemi nedeni olarak ilk kez G6PD enzim eksikliğinin tanımlanması ile gündeme gelmiştir. Eritrositlerde yaklaşık olarak 15 enzim defekti tanımlanmıştır. G6PD enzim eksikliği; dünyada en sık görülen, hemolitik anemiye neden olan ve klinik açıdan en önemli enzim defektlerindedir (10). G6PD enzimi bütün

dokularda yaygın olarak bulunurken, en ciddi problemler eritrositlerde eksiklik olması durumunda ortaya çıkmaktadır (11).

G6PD enzim eksikliği dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkilediği tahmin edilmekte, hastalık Afrika kökenli Amerikan toplumunda, Çinliler'de ve Akdeniz bölgesinde daha sık görülmektedir. Görülme sıklığı Türkiye genelinde %0,5 iken, Çukurova bölgesinde %8,2 oranında görülmektedir (12). G6PD geni X kromozomunun subtelomerik bölgesinde q28 lokusunda yerleşmiştir. Çoğunluğu nokta mutasyonları olmak üzere nadiren delesyonlara bağlı olarak gelişen 400'den fazla varyantı saptanmıştır (6,12,13). Bu nedenle farklı varyantlar ve klinik fenotipler ortaya çıkmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü G6PD enzim eksikliğini enzim aktivite düzeyi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır (14).

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

Sınıf-II: Şiddetli enzim eksikliği (%1-10) vardır ve genellikle aralıklı (ilaçlar, enfeksiyon ve kimyasallara sekonder) akut hemolitik anemi saptanır (Akdeniz, mahidol varyant).

Sınıf-III: Orta derecede (%10-60) hafif enzim eksikliği ve ilaçlarla ve enfeksiyonla birlikte ılımlı hemoliz görülenler.

Sınıf-IV: Normal aktivitesi (%60-150) Çok hafif enzim eksikliği vardır ve hemoliz görülmez.

Sınıf-V: Enzim aktivitesi yüksek (%150 üzerinde) (Hektoen varyant) olanlar.

Ülkemizde görülen G6PD enzim eksikliği; beyaz ırkta en sık görülen ve ağır hemolize yol açan Akdeniz tipidir (15). Akdeniz varyant görülen homozigot erkek ve kadın hastalarda enzim aktivitesi normalin %5'inin altındadır. Heterozigot kadınlarda enzim düzeyi normal bile saptansa lyonizasyon(X kromozomu inaktivasyonu) nedeniyle klinik bulgular görülebilmektedir (16). Sıklıkla bakla tüketimine bağlı akut ve şiddetli hemolitik kriz ve bu duruma bağlı ölüm görülebilmektedir (6).

G6PD enzim eksikliğine bağlı aneminin spesifik bir tedavisi olmayıp, genellikle hemoliz kısa süreli ve geçicidir. G6PD eksikliğinin ana tedavisi; enfeksiyonlar, birtakım ilaçlar, bakla tüketimi veya bakla polenlerinin inhale edilmesi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmaktır. Bakla (*vicia faba*) G6PD enzim eksikliği olan bireylerde hemolitik anemiye yol açan tek bitki olup, bu bitkinin neden olduğu hemolitik anemi tablosuna favizm denilmektedir. Favizmin klinik bulguları 1- 5 yaş arasındaki erkek çocuklarda, sıklıkla bakla yenmesinden 5-24 saat sonra ortaya çıkar. Hemoliz sonucu gelişen anemi genellikle ani ve çok şiddetli olabilmekte, böbrek yetmezliği bile gelişebilmektedir (6, 17). Favizm tablosu oluşan hastalar, kesin olarak G6PD eksikliğine sahiptirler. Ancak G6PD eksikliği olan her hasta, bakla yediğinde favizm tablosu gelişmeyebilir (18). Hemolitik krize neden olan G6PD enzim eksikliği ile birlikte genetik etkenlerin varlığı

söz konusudur. Tüm tipler baklaya duyarlı değildir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz Akdeniz tipi favizm ile bağlantılıdır(19).

Olgumuzda 2 haftadır devam eden enfeksiyon bulgusu ve yemekte az miktarda bakla yeme öyküsü mevcut. Buna bağlı olarak hastada hemoliz oluşmuş olabileceği düşünüldü. Hemolize bağlı hastanın gelişte kırmızı küre sayısında ve hemoglobinde belirgin düşme saptandı. Bu durum enzim aktivitesi düşük olan yaşlanmış eritrositlerin hemolize olmasına bağlandı. İki hafta sonra herhangi bir tedavi verilmeden hastanın kırmızı küre sayısında ve hemoglobinde düzelme olması ise; enfeksiyon ve bakla yeme gibi oksidan durumların sonlanması, okside hemoglobinin yok olması ve eritrositlerde hemolizin son bulmasıyla hastalığın bulguları kendiliğinden sonlandı.

Sonuç olarak; G6PD enzim eksikliği olan hastalar hiperhemolitik veya aplastik krizde iken hemoglobin seviyelerindeki düşüş, krizin son bulmasıyla normale gelebileceği ve gereksiz kan transfüzyonunu önleyebileceği bilinmelidir.

Kaynaklar

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371(9606):64- 74.
2. Telefoncu A, Telefoncu F. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesine primaquine'nin etkisi. *Tr J MedicalSci* 1989; 14:57-63.
3. Sodeman WA Jr, Sodeman TM. Sodeman's Pathologic Physiology Mechanism of Disease, 1985. Çev: kurul, Fizyopatoloji cilt-2, Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1991:720-724.
4. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık 2000:155-156.
5. Weksler BB, Moore A, Tepler J. Hematology. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH Jreds. *Cecil Essentials of Medicine*. USA: WB SaundersCo., 1990:342-403.
6. Nathan DG, Orkin SH. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2009: 883-900.
7. Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al. In: *Hematology Basic PrinciplesandPractise*. 5th ed. Churchill LivingstoneElsevier 2009: 565-602.
8. Wang WC. Sick cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2009: 1038-82.
9. Philip Lanzkowsky. Hemolyticanemia. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th ed. Amsterdam: ElsevierAcademicPress, 2005: 136-98.
10. Sodeman WA Jr, Sodeman TM. Sodeman's Pathologic Physiology Mechanism of Disease, 1985. Çev: kurul, Fizyopatoloji cilt-2, Ankara:Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1991:720-724.
11. Tamer I, Ünal B, Aksoy K. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği gözlenen olgularda eritrosit zarı Na⁺ K⁺/Mg⁺⁺ adenozin 5'-trifosfataz, eritrosit süperoksiddismutaz ve plazma malondialdehid düzeyleri. *Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 1998; 23:114-118.
12. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Turk J Hematol* 2008; 25:1-7.
13. Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the "old" and update of the new

- mutations. *Blood Cells Mol Dis* 2012;48:154-65.
14. 14. Glucose-6-phosphate dehydrogenase defic ency. WHO working group. *Bull World Health Organ* 1989; 67: 601-11.
 15. 15. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: The genotypephenotype association. *Blood Rev* 2007;21:267-83.
 17. 16. Manco L, Pereira J, Relvas L, Rebelo U, Crisóstomo AI, Bento C, Ribeiro ML. Chronic hemolytic anemia is associated with a new glucose-6-phosphate dehydrogenase in-frame deletion in an older woman. *Blood Cells Mol Dis* 2011;15:288-93.
 18. 17) Wolfe L, Manley PE. Disorders of erythrocyte metabolism including porphyria. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). *Pediatric Hematology*. Third ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006: 171-212.
 19. 18) G6PD Enzym in Hemolytic Anemia. H.Doęan, M. İkbal, İ. Pırım. *EAJM*: 39, Aralık 2007, 214 – 218.
 20. 19) İlgen Şaşmaz. Glüköz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği. *Türk Ped Arş*. 2009; 44 Özel Sayı: 35-38.