

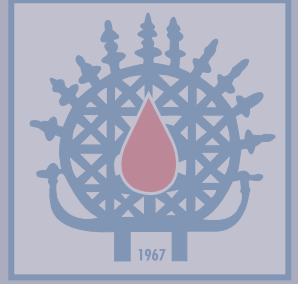
ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

GLUKOZ 6 FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

IV. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





GLUKOZ 6 FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Eritrositlerin normal yaşamlarını devam ettirebilmek için enerjiye gereksinimleri vardır. Eritrositlerde mitokondri bulunmadığından, gerekli enerjiyi **Emden Meyerhof yolu** denilen anaerobik glikolizden elde ederler. Eritrositlerin yaşamlarını sürdürmeleri için enerji gereksinimlerini karşılamalarına ek olarak, hemoglobinin ve hücredeki proteinleri oksidan etkilerden korumaları gerekir. Eritrositlerde **pentozmonofosfat yolunda** bulunan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi hücreyi oksidan hasardan korumak amacıyla görev yapar.

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği:

En sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir ve X'e bağlı resesif kalıtım gösterir. Görülme sıklığı Akdeniz ülkeleri, Afrika ve Çin'de fazla olmakla birlikte tüm etnik gruplarda tanımlanmıştır. G6PD enzim eksikliği Türkiye genelinde %0.5, Çukurova bölgesinde % 8.2 oranında görülmektedir.

G6PD geni X kromozomunun subtelomerik yöresinde q28 lokusunda yerleşmiştir. Bu gen 18.5 kb uzunluğunda olup 13 ekson ve 12 introndan oluşur. Normal gen G6PD B olarak tanımlanırken; çoğunluğu nokta mutasyonlara nadiren de delesyonlara bağlı gelişen 400'den fazla varyant saptanmıştır.

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

Sınıf-I= Enzim aktivitesi normalin %10'undan daha düşüktür ve kronik hemolitik anemi görülür.

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

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



Sınıf-IV=Enzim eksikliği ve hemoliz yoktur.

Sınıf-V=Enzim aktivitesi yüksektir.

Sık görülen G6PD varyantları şu şekildedir;

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

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

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

G6PD Akdeniz: Beyaz ırkta en sık görülen varyanttır. Ağır hemolize yol açar. Ülkemizde görülen formdur (Tablo 11).

Tablo 11. En sık görülen iki enzim eksikliği ile birlikte olan G6PD varyantının karşılaştırılması

	G6PD Akdeniz	G6PD A-
WHO'ya göre sınıflama	Sınıf II	Sınıf III
En sık görüldüğü toplum	Akdeniz bölgesi	Siyah Afrikalılarda ve Afrika kökenli Amerikalılarda
Yenidoğan sarılığı	Evet, hatta çok ciddi olabilir	Evet
Favizm	Sıklıkla	Daha nadir
Oksidasyona yol açan ilaçlarla hemoliz	Evet	Evet

Klinik bulgular

Hastalık farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir.

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 (Tablo 12).



2. **Yenidoğan sarılığı:** Genellikle doğumdan sonraki 2-3. günlerde sarılık ortaya çıkar ve kan değişimi yapılmasını gerektirecek ve hatta tedavi edilmezse kernikterusa yol açabilecek kadar ağır düzeyde sarılık saptanabilir. Sarılık yanı sıra genellikle anemi görülmez ya da hafif düzeyde olabilir. Hemoliz, ilaçlar veya naftalin gibi oksidan ajanlara maruz kalındığında daha belirgin olabilir. Hiperbilirubinemi nedeninin karaciğer kaynaklı olduğu düşünülmektedir.
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 yetersizliği bile gelişebilir. Bakla polenlerinin solunması ya da süt veren annenin bakla yemesi de bebekte klinik bulgulara neden olabilir.
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 düzeydedir ve çoğunlukla hemoglobin düzeyleri 8-10 g/dl arasında saptanır.

Tablo 12. Akut hemolitik anemisi ve G6PD eksikliği olan hastalardaki klinik ve laboratuvar bulgular

Klinik Bulgular	<ul style="list-style-type: none"> • Sırt ağrısı, • Karın ağrısı, • Sarılık, • Geçici splenomegali, • Hemoglobinüri, • Skleralarda sarılık
Yapılması Gereken Laboratuvar Testleri ve Sonuçları	<ul style="list-style-type: none"> • Tam kan sayımı: Hafif yada ağır anemi • Retikülosit düzeyi: Hemolizden sonraki 4-7 gün içinde artış • Periferik yayma: Anizositoz, poikilositoz, polikromazi, ısırılmış elma benzeri eritrositler • Heinz cisimciği: Periferik yaymanın metilen veya kristal viole ile boyanması sonucu görülür (ilk 3-4 günde görülür) • Haptoglobin: Azalmış • Karaciğer fonksiyon testleri: İndirek bilirübinde artış • D. Coomb's testi: Negatif



TANI

- İmmün olmayan hemolitik anemi ayırıcı tanısında G6PD enzim eksikliği düşünülmelidir.
- Genellikle tanı; enfeksiyonlar, ilaçlar ya da bakla yenmesinden sonra ortaya çıkan klinik bulgular sonrasında konur.
- Kesin tanı için enzimin yokluğunun gösterilmesi gerekir. Enzim eksikliği kalitatif; **floresan spot testi** veya kantitatif olarak; **spektrofotometrik ölçüm** ile gösterilmelidir.
- 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.

TEDAVİ

- G6PD eksikliğinin ana tedavisi; ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmaktır (Tablo 13).
- Genellikle hemoliz kısa süreli ve geçici olup özel bir tedavi gerektirmez.
- Nadiren kan transfüzyonu gerektirecek kadar ağır anemi gelişebilir. Kesin kural olmamakla birlikte Hb 7g/dl altında olduğunda ya da Hb 7-9g/dl ve hemoglobinüri devam ediyorsa transfüzyon önerilmektedir.
- Splenektominin faydalı olmadığı bildirilmekteyken, E vitamini, selenyum gibi antioksidan ajanların kullanımı tartışmalıdır.

TARAMA

G6PD eksikliği yönünden yenidoğan bebekler ve kan donörlerinin taraması önerilmemektedir. Ancak Sınıf-II varyant



sık görülen bölgelerde prematüre bebeklere kan verilmeden önce tarama yapılmasının gerektiği ileri sürülmektedir. Prenatal tanı için moleküler tetkikler geliştirilmemiştir.

Tablo 13. G6PD eksikliğinde hemoliz nedenleri

<p>1. İlaçlar</p> <p>Antimalarial</p> <p>Primakin</p> <p>Pamakin</p> <p>Antibakteriyel</p> <p>Sulfametoksazol</p> <p>Sulfasalazin</p> <p>Kloramfenikol</p> <p>Siprofloksasin</p> <p>Nitrofurantoin</p> <p>Nalidiksik asit</p> <p>Paro-aminosalisilik asit</p> <p>Analjezikler</p> <p>Asetinalid</p> <p>Kemoterapi ilaçları</p> <p>Dokсорubisin</p> <p>Antidiyabetik ilaçlar</p> <p>Glibenklamid</p> <p>Diğerleri</p> <p>K vitamini analogları</p> <p>Metilen mavisi</p> <p>Naftalin</p> <p>Benzen</p>	<p>2. Yiyecek</p> <p>Bakla</p> <p>3. Hastalık</p> <p>Hepatit</p> <p>Diyabetik asidoz</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------



Yararlanılan Kaynaklar

1. Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. Am Fam Physic, 2005, 72.
2. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood 2008; 11: 16-24.
3. 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: W. B. Saunders, 2009: 883-900.