

# İleri Yaşta Tespit Edilen Glukoz-6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği

Aysun SEVÜK (\*), Ufuk BAŞAL (\*\*), Zeynep ENGİN SAÇAR (\*\*\*), Halil FEYİZOĞLU (\*\*), Figen EKENEL (\*\*), Yasemin BÖLÜKBAŞI (\*\*\*\*)

## SUMMARY

### Glucose-6 phosphate dehydrogenase (G-6PD) Deficiency at Advanced Age

*A male patient who is 64 years old, admitted to the our outpatient clinics with complaints related to anemia. In his anamnesis ingestion of soya beans was present. The table of anemia was diagnosed as hemolytic anemia related to glucose-6 phosphate dehydrogenase (G-6PD) deficiency. This type of anemia usually causes symptoms at childhood. However with the detailed anamnesis we learned that this ingestion was the first time in his life.*

**Key words:** *Soya beans, advanced age*

**Anahtar kelimeler:** *Favizm, ileri yaş*

## OLGU

64 yaşında erkek hasta. Halsizlik, iştahsızlık ve çarpıntı yakınmaları ile ilk kez 20.05.2002 tarihinde özel bir kliniğe baş vuran hasta, kan değerlerinde düşüklük ve sarılık saptanarak ileri tetkik için merkezimize sevk edilmiş. Hastanın bize baş vurusunda var olan tetkik sonuçlarında lökosit 17.000, Hb 9.4, t.bil 10.9, d.bil 1.9, ind.bil 9, TİT bol eritrosit, batın US'de hepatosplenomegali, safra cidarında kalınlaşma tespit edilmiş.

Servisimize kabulünde yapılan fizik muayenede şuur açık, oryante, koopere idi. Arter kan basıncı 120/50 mmHg, nabız taşikardik 108/dk, ateş 37.3°C, solunum sayısı 19/dk ritmik. Sistemlerin muayenesinde pozitif bulgular; sklera ve deri ikterik, konjonktivalar soluk, KVS; mitral odakta 20/6 sistolik üfürüm, abdomende epigastrik ve sağ inguinal bölgede operasyon skarları ile traube kapalılığı tespit edildi.

Laboratuvar bulguları: TİT; protein eser, glukoz, keton, bil. yok. Ürobilinojen ++, bol eritrosit (?), 1-2 lökosit. İdrarda hemoglobin benzinin metodu ile pozitif saptandı. EKG'de sinüzal taşikardi, PA akciğer grafisi doğal. Sedim 8 mm (1/2 saat), 20 mm (1 saat). Periferik yaymada % 87 PNL, % 13

lenfosit, yer yer sferositler, eritroblastlar, lunositler; kemik iliği normoselüler ve kırmızı seri oranında beyaz seriye göre kısmi artış tespit edildi. Retikülosit % 7.76 (% 0.5-1.5) [Düzeltilmiş retikülosit sayısı: % 4.88]. Haptoglobulin 15,40 (40-240) mg/dl. Direkt Coombs negatif. İndirekt Coombs negatif. Osmotik fragilite testi; Hemoliz başlangıcı NaCl konsantrasyonu % 0.45 (% 0.45), hemoliz sonu NaCl konsantrasyonu % 0.30 (% 0.30). G-6PD seviyesi 3.5 (4.5-13.6) U/gHb. Batın US'de; hepatosplenomegali, sol böbrek alt polünde 17mm çaplı anekoik kist.

Hemolitik anemi ön tanısıyla hospitalize edilerek etiyoloji araştırılan hastada hepatosplenomegali, ikter, indirekt hiperbilirubinemi, retikülositoz, serum haptoglobulin seviyesinde düşüklük, LDH artışı, direkt-indirekt Coombs negatif, osmotik fragilite normal olarak tespit edildikten sonra G-6PD enzim eksikliğinden şüphelenildi. Anamnezde ilaç ve bakla yeme öyküsü araştırılan hastada şikayetlerin başlamasından 12-24 saat önce bakla yediği öğrenildi ve G-6PD enzim seviyesinin de normalden düşük gelmesi ile tanı koyuldu.

## TARTIŞMA

Normal eritrositler dolaşımda 120 gün kalır ve yaşa bağlı mekanizmalarla parçalanır. Dolaşımdaki eritrositlerin sağ kalımıyla ilgili bilgiye gerek duyulduğunda eritrositler krom 51 ile işaretlenir ve yapılan ölçüm sonucu eritrosit yaşam yarılanma süresi elde edilir (normalde 25-27 gün). En yaygın hematopoez hızı kemik iliğinde 1-2 gün içinde yapılan retikülosit sayısından kabaca hesaplanabilir (% 0.5-1.5).

Periferik kandaki hemoglobin konsantrasyonunun normalden düşük olması anemi olarak adlandırılır, bu açıdan bakıldığında, anemi tanıdan çok semptomdur. Hasta anemikse, retikülosit sayısı artmışsa ve yakın zamanda kan kaybı veya eritropoetik baskılanmaya dair öykü yoksa aneminin hemolizden kaynaklandığı düşünülür. Hemolize ait diğer kanıtlar:

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 4. Dahiliye Servisi Uz. Dr.\*; Asist. Dr.\*\*; Şef Muavini\*\*\*; SSK Süreyyapaşa Hastanesi Asist. Dr.\*\*\*\*

\*Hemoglobininin hem kısmının parçalanmasıyla serumda indirekt bilirubin seviyesinde artış,

\*Hemoglobini bağlayan bir protein olan haptoglobinin serumdaki düzeyinde azalma,

\*İntravasküler hemoliz bulgularına rastlanması [*hemoglobinemi, hemoglobinüri, hemosiderinüri, methemoglobinemi, serum hemopeksin düzeyinde azalma, LDH ve SGOT düzeylerinde artış (SGPT artmaz çünkü eritrositte bu enzim yoktur)*]<sup>(1)</sup>.

Hemolitik anemiler iki büyük kategoride toplanabilir:

**1) Konjenital nedenler** (eritrositler defektlidir ve dolaşımdaki ömürleri kısadır):

A. *Membran anormallikleri*

1. Kalıtsal sferositoz
2. Kalıtsal eliptositoz
3. Yapı anormallikleri (orak hücre hastalığı, hemoglobin C hastalığı)
4. Üretim defektleri (a,b talasemi)

B. *Enzim anormallikleri*

1. Embdem Meyerhof yolu (pirüvat kinaz ve diğerleri)
2. Heksozmonofosfat şantı (Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve diğerleri)
3. Nükleotid katabolizması yolu

**2) Edinsel nedenler** (normal eritrositleri etkileyen yıkıcı faktörlere bağlı nedenler)

A. *Displastik hematopoez* (paroksizmal noktürnal hemoglobinüri)

B. *İmmün yıkım*

1. Sıcak antikor
2. Soğuk antikor (soğuk aglütininin hastalığı, paroksizmal hemoglobinürisi)
3. İlaça bağlı immün hemoliz

C. *Travmatik hemoliz*

D. *Hemolizin toksik nedenleri*

E. *Tutulma nedeniyle oluşan hemoliz* (splenomegali, hemofagositik sendromlar)

Bizim olgumuzda anemi, retikülositoz, indirekt hiperbilirubinemi bulguları ile hemolitik anemi tanısı kondu. Haptoglobulin seviyesi normalden düşük, laktat dehidrogenaz enzimi ise yüksekti. Direkt ve indirekt Coombs testlerinin negatif oluşu immünolojik etiyojili otoimmün hemolitik anemilerden uzaklaştırdı. Periferik yayma bulguları ve osmotik frajilite testinin negatif gelmesi ile konjenital nedenli eritrosit membran defektlerinden uzaklaştık. Yine, yaymada orak hücrelerin olmayışı, klinik uyumsuzluk nedeni ile hemoglobin yapısal nedenli konjenital hemolitik anemilerden uzaklaştık. Has-

tada herhangi bir toksik maddeye maruziyet öykü-sünün olmayışı ile toksik nedenli edinsel hemolitik anemiden uzaklaştık. Koagülasyon defektinin olmayışı ve klinik uyumsuzluk nedeni ile DIC, TTP nedenli mikrovasküler hemolitik anemiden, kapak protezinin olmayışı ile makrovasküler travmatik hemolizden uzaklaştık. Hastanın kullandığı ilaçlar kesilerek ayrıntılı anamnez alındığında şikayetlerinden önce hayatında ilk kez bakla yediği anlaşıldı ve G-6PD enzim seviyesi istendi. Enzim seviyesinin normalden düşük gelmesi ve diğer hemolitik anemi nedenleri ekarte edilerek olgu favizm olarak kabul edildi.

Eritrositin en önemli işlevlerinden biri, hücre oksidatif bir ortamda bulunduğu sırada hemoglobinin demirini indirgenmiş durumda tutmaktır. Bu, esas olarak G-6P metabolizmasından gelen protonlarla sağlanır. Bu sistemin çalışmaması, oksidatif radikallerin hemoglobini ve membran proteinlerini okside etmesine yol açar ve sonuçta hücre hemolize uğrar. Heksoz mono fosfat şantının ilk aşaması, G-6P'ın G-6PD enzimiyle dehidrogenasyonudur. Geni X kromozomu üzerinde bulunan bu enzim sıtmaya maruz kalan popülasyonlarda eksiktir. Erkek homozigotlar kadın heterozigotlara kıyasla daha çok etkilenir; homozigotluk nadirdir. Bir çoğu DNA düzeyinde olmak üzere, 400 farklı defekt tanımlanmıştır ve eksikliğin derecesi sıfırdan ağır kayba kadar değişir. Afrikalılar'ın yaklaşık % 30'unda aktif varyant (A+), % 10'unda defektli varyant (A-) vardır; oksidatif ortamla (ilaç kullanımı, infeksiyon) karşılaştıklarında bu insanlarda hemolitik anemi gelişir. Akdeniz ırkından olan bireylerde defektli bir varyanta rastlanır ve bunlar çoğu zaman hemolitik anemiye yakalanır<sup>(2)</sup>. Bu bireylerin bazıları bakla yedikten sonra ağır hemolize uğrarlar (favizm). Hemolize yol açtığı düşünülen birçok ilaç vardır, fakat orta derecede eksiklik olan hücrelerde çok azı hemoliz yapar<sup>(3)</sup>. G-6PD eksikliği olan hastalarda hemolize neden olduğu bilinen ilaçlar; sıtma ilaçları (primaquine, paramaquine), sülfonamidler ve sülfonlar (sulfonilamide, sulfapyridine, sulfadimidine, dapson, sulfoxone, septrin), diğerleridir (nitrofuranlar, K vitamini analogları, probenosoid, metilen mavisi)<sup>(4)</sup>. Favizm ilk kez İtalya'da Montano tarafından tanımlanmıştır<sup>(5)</sup>. Bakla (*vicia faba*)'ya duyarlı kişiler bakla yedikleri zaman ya da çiçeklerini koklayınca ağır hemolitik anemi oluşur. Genel olarak ilkbaharda görülür. Bakla yedikten birkaç dakika veya 5-24 saat sonra hemoliz belirtileri ortaya çıkar. Hemoliz hastayı öldürecek kadar ağır olabilir. Hastada akut hemolitik anemi bulguları vardır:

Bulantı-kusma, mide-barsak belirtileri, yorgunluk, ikter, şiddetli karın-bel ağrısı apati, yüksek ateş taşıkardi olur. Favizm daha çok çocukluk yaşlarında (2-6 yaş) görülür. İleri yaşlarda seyrekdir. Erkeklerde daha sıktır (6,7).

Sonuç olarak, olgunun orijinalliği genellikle çocukluk çağında tespit edilen G-6PD enzim düşüklüğüne bağlı gelişen hemolitik anemi tanısının hastaya 64 yaşında konmuş olması idi. Bu sonuçla, ileri yaşlarda da hemolitik aneminin ayırıcı tanısında favizmin de göz önüne alınması gerekliliğini hatırlamış olduk. Takiplerinde semptomatik yaklaşım dışında herhangi bir tedavi verilmeyen hasta tamamen normale dönerek düzelme ile taburcu edildi.

## KAYNAKLAR

1. **Dacie JV:** The Haemolytic Anaemias. Churchill-Livingstone 1997, New York Parts 1-5.
2. **Mason PJ:** New insights into G-6PD deficiency. Br J Haematology 94:585-591.
3. **Chang JG, Liu TC:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Crit Rev Oncol Hematol 20:1, 1995.
4. **Beutler E:** Hemolytic anemia due to chemical and physical agents. Beutler E, Lichtman MA, cooler BS, Kipps TJ (Ed.): Williams Hematology. McGraw-Hill, New York, 674-676, 1995.
5. **Montano G:** Del favismo o intossicazione fabacea, IX Congr Medico Internazionale Roma (1894).
6. **Aksoy M, Erdem Ş ve ark:** G-6PD ve pirüvat kinaz problemleri, İstanbul Tıp Fak Mecm 31:39, 1968.
7. **Atabey T:** Akut hemolitik anemiler, Dirim IIXI:69, 1966.