

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

İlgen Şaşmaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Glükoz-6- fosfat dehidrogenaz (G6PD) tüm hücrelere redüksiyon gücünü oluşturan redükte nikotin adenin dinükleotid fosfatı sağlayan pentoz fosfat yolunun ilk enzimidir. G6PD eksikliği dünyada en sık rastlanan eritrosit enzim eksikliğidir ve 400 milyondan fazla insanı etkilemektedir. G6PD eksikliği X'e bağlı geçiş gösteren G6PD genindeki mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır. Klinik bulgular ekzojen ajanlarla tetiklenen akut hemolitik anemi, kronik hemolitik anemi, yenidoğan sarılığı ve favizmdir. (*Türk Ped Arş 2009; 44 Özel Sayı: 35-8*)

Anahtar kelimeler: Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz, hemolitik anemi, pediatrik, tanı, tedavi

Summary

Glucose-6- phosphate dehydrogenase (G6PD) is the first enzyme of the pentose phosphate pathway, providing reducing power to all cells in the form of reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. G6PD deficiency is the most common human enzyme defect, being present in more than 400 million people worldwide. G6PD deficiency is an X-linked, hereditary genetic defect caused by mutations in the G6PD gene. Clinical presentations include acute hemolytic anemia, chronic hemolytic anemia, neonatal jaundice, and favism, which is usually triggered by an exogenous agent. (*Turk Arch Ped 2009; 44 Suppl: 35-8*)

Key words: Diagnosis, glucose-6-phosphate dehydrogenase, hemolytic anemia, childhood, treatment

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz, (G6PD) pentoz fosfat yolunun ilk ve hız sınırlayan enzimidir. Pentoz fosfat yolunun temel görevi organizmaya nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve riboz fosfatları sağlamaktır. NADPH proteinleri ve diğer molekülleri oksidatif hasardan korumakta önemli rol oynamaktadır. Redükte glütasyon, eritrositler oksidatif etkenler ile karşılaştığı zaman glütasyon peroksidaz enzimi aracılığı ile okside glütasyon haline geçerek hücreyi oksidatif etkenlerden korur. Okside glütasyonun redükte hale gelmesi için gerekli olan NADPH pentoz fosfat yolundan sağlanır. Sitozolda gerçekleşen pentoz fosfat yolunda her bir glükoz-6-fosfata karşılık 2 mol NADPH üretilir (1-3).

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, dünyada en sık rastlanan eritrosit enzim eksikliğidir ve 400 milyondan fazla insanı etkilemektedir (4). İlk olarak 1950'li yılların başında sıtma ilacı olan primakin alımından sonra hemolitik kriz geçiren hasta grubunda tanımlanmıştır (5). Bu enzim eksikliği sıklığı Akdeniz ülkelerinde, Afrika'da ve Çin'de daha yüksek olmakla birlikte bütün ırklarda ve etnik gruplarda tanımlanmıştır (6,7). Türkiye genelinde enzim eksik-

liği %0,5, Çukurova bölgesinde %8,2 olarak saptanmıştır. Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ise sıklık %10,5-22,1 olarak bildirilmiştir (8-12).

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz geni (Gd) X kromozomunun subtelomerik yöresinde q28 lokusunda yerleşmiştir. G6PD geni, 18,5 kb uzunluğunda olup 13 ekson ve 12 introndan oluşur. Enzimin işlevini belirleyen bu genin kodladığı mRNA amino asit dizisi ve büyüklüğüdür. Bu genin kodladığı mRNA 2269 baz çifti uzunluğundadır. Yapılan çalışmalarda bu gen bölgesinde 140'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (13,14).

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği X'e bağlı çekinik (resesif) geçiş gösterir. Buna bağlı olarak ciddi eksiklik erkeklerde kızlardan çok daha fazla görülür. Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz enziminin tam eksikliği yaşam ile bağdaşmaz. Başlangıçta G6PD eksikliği biyokimyasal olarak enzim aktivitesi ölçülmesi ve elektroforetik hareketliliğine göre sınıflandırılmıştır. Günümüzde fizikokimyasal özelliklerine, ve kinetik değişikliklerine göre 400'den fazla sıra dışı tipi saptanmıştır (4).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), G6PD enzim eksikliklerini enzim aktivite düzeyi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır (15).

Sınıf I: G6PD aktivitesi normalin %10 kadar altında ve kronik hemolitik anemiye neden olanlar

Sınıf II: Şiddetli enzim eksikliği (%1-10) olan ve akut hemolitik anemi görülenler

Sınıf III: Normalin %10-60'ının altında aktiviteye sahip, ilaçlarla ve enfeksiyonla birlikte ılımlı hemoliz görülenler

Sınıf IV: Normal aktivitesi (%60-150) olan ve hemoliz görülmeyenler

Sınıf V: Enzim aktivitesi yüksek (%150 üzerinde) olanlar Sınıf IV ve V'tekiler klinik olarak bulgu vermezler. Biyologların, genetikçilerin ve antropologların ilgisini çekmiştir (4,15).

Sık görülen G6PD tipleri aşağıda gösterilmiştir.

G6PD B: Vahşi tip G6PD olarak değerlendirilir. Beyaz ırkta, Asya'da ve zencilerde görülür.

G6PD A: Tipi siyah Afrikalıların %10-20'de görülür. Bu iki tip normal fenotipe sahiptir.

G6PD A-: En sık görülen tip olup orta ve ağır hemoliz ile bağlantılıdır. Siyah Afrikalılarda ve Afrika kökenli Amerikalılarda %10-15 oranında bulunur. %10-15 enzim aktivitesine sahiptir.

G6PD Akdeniz: Beyaz ırkta en sık görülen tiptir. 563. nükleotidde tek baz yer değişimi (Ser→Phe) bu tipe yol açar. Protein sentezi ve enzimin katalitik etkisi azalır ve ağır hemoliz görülür (16-18)

Klinik bulgular

Akut hemolitik anemi

Oksidatif stres altında G6PD eksikliği olan çocuklarda akut hemoliz gelişir. Bu çocuklar stres harici diğer zamanlarda klinik olarak iyidir. Aynı tipe sahip olan bireyler bile eşit olarak etkilenmezler. Enfeksiyonlar, ilaçlar ve diğer ekzojen oksidan ajanlar en fazla tetik çekmektedir. Hemoliz ile bağlantılı olan ilaç ve kimyasallar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Bakteriyel enfeksiyonlarda bakterinin fagositozu sırasında oluşan peroksidlerin açığa çıkması hemolizi tetiklemektedir. Beta hemolitik streptokok enfeksiyonu, viral hepatit, pnömoni, E. coli enfeksiyonu ve tifo G6PD eksikliği olan çocuklarda hemolizi arttırmaktadır. Üst solunum yolları veya sindirim sistemini etkileyen viral enfeksiyonların G6PD eksikliği olan çocuklarda bakteriyel enfeksiyonlara göre daha şiddetli hemolize neden olduğu bildirilmiştir. Hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz çok zayıf olarak akut hemoliz ile bağlantılı bulunmuştur (1,4,19).

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği eksikliği olan hastalarda hemolizin şiddeti ve süresi değişkenlik göstermektedir. Oksidatif özelliği olan maddenin alımından sonra 2-3 gün içinde bulgular gelişir. Huzursuzluk ve uykuya eğilim hemolizin habercisi olabilir. Ateş ve sindirim sistemi bulguları bazen eşlik edebilir. Damar içi hemolizin sonrasında koyu renkli veya kola gibi idrar olarak tanımlanan hemoglobinüri gelişimi kaçınılmazdır. Hemoliz şiddetli ise anemiye ait solukluk, taşikardi ve şok tablosu eşlik edebilir (1,4,19).

Yenidoğan sarılığı

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riski artmıştır. Sarılık oldukça ciddidir ve eğer tedavi edilmezse kernikterus ile sonuçlanabilir. Yenidoğan sarılığı ölüme veya kalıcı nörolojik hasarlara neden olabilmektedir. Sarılık Rh izoimmunizasyonundan daha geç olarak yaşamın 2-3. günlerinde görülür. Nadiren yaşamın ilk gününden itibaren sarılık görülebilir. Hemoliz ilaçlar veya naftalin gibi oksidan ajanlara maruz kalındığında daha belirgin olabilir. Genelde anemi görülmez. Hiperbilirubinemi nedeninin karaciğer kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz Akdeniz tipi olan yenidoğanlarda üridindifosfoglükuronat glükuronil transferaz 1 (UDPGT-1) geninin "promotor" bölgesinde Gilbert hastalığında görülene benzer bir mutasyon saptanması bu düşüncüyü desteklemektedir (1,4,19-21).

Favizm

Bakla (vicia faba) bitkisinin neden olduğu hemolitik anemi favizm olarak adlandırılır ve G6PD eksikliği olan bireylerde hemolitik anemiye yol açan tek bitkidir. Herodot'un M.Ö. 2000 yıllarında yazdığına göre istenmeyen bir takım etkilerinden dolayı bakla yenilmesi Mısırlı rahipler tarafından yasaklanmıştır. Hemolitik krize neden olan G6PD enzim eksikliği ile birlikte genetik etkenlerin varlığı söz konusudur. Tüm tipler baklaya duyarlı değildir. Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz Akdeniz tipi favizm ile bağlantılıdır. Daha az olarak G6PD A- tipinde de favizm görülür. Dondurulmuş veya kurutulmuş bakla yenmesi ve bakla bitkisinin polenlerinin solunması bile bazı kişilerde hemolize yol açabilmektedir. Favizm oluşumuna özellikle ilkbaharda Akdeniz ülkelerinde rastlanmaktadır. Süt veren annelerin bebeklerinde de hemoliz bildirilmiştir. Yetişkinlere göre çocuklarda daha sık favizm olgusuna rastlanmaktadır (22,23).

Tablo 1. Hemolize yol açan sık kullanılan ilaç ve kimyasallar

Sıtma ilaçları	Sulfonamid ve sulfonlar
Primakin	Sulfanilamid
Pentaklin	Sulfasetamid
Pamaklin	Sulfapiridin
Kinin	Sulfametoksazol
	Dapson
Diğer antibakteriyeller	Analjezik ve antipiretikler
Nitrofurantoin	Asetanilid
Nalidiksik asit	Asetilsalisilik asit
Kloramfenikol	
Siprofloksasin	
Diğerleri	
Probenesid	
Dimerkaprol	
Vitamin K analogları	
Naftalin	
Metilen mavisi	
Askorbik asit	
Anilin	
Antistin	
Bakla	
Paraaminobenzoik asit	

Pirimidin aglikonlar olan divisin ve izouramil baklada bulunan favizmden sorumlu olan toksik maddelerdir. Bakla yenmesinden sonraki 24 saat içinde akut hemolitik anemi gelişmektedir. Damar içi ve damar dışı hemoliz bir aradadır. Hemoglobüri ilaç veya enfeksiyonun yol açtığı durumlara göre çok daha ağır, bilirübin düzeyi ise daha düşüktür. Anemi genellikle akut ve çok ağırdır. Bazı olgularda böbrek yetersizliği gelişebilir (4,24).

Hereditör sferositik olmayan hemolitik anemi

Hereditör sferositik olmayan hemolitik anemi, G6PD eksikliğinin oldukça nadir gözlenen bir sonucudur. Sınıf I G6PD eksikliği olan hastalarda görülür. Bu tiplerin çoğunda ekzon 10'da mutasyon olduğu gösterilmiştir. Oksidan stres olmayan durumlarda da hayat boyu devam eden kronik hemolitik anemi söz konusudur. İlk defa yenidoğan ve çocukluk çağında bildirilmiştir. Eritrosit zarının proteinlerinde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu olgular genellikle tek tükdür, coğrafik dağılım ve etnik yatkınlık göstermez. Klinik tablo "kompanse" hemolizden transfüzyon bağımlılığına kadar değişkenlik gösterir. Çoğunlukla Hb düzeyleri 8-10 g/dL düzeyindedir. Hemoliz enfeksiyonlar sırasında artar ve transfüzyon gerekebilir. Retikülositoz gözlenirken sferosite rastlanmadığı için hereditör sferositik olmayan hemolitik anemi adını almıştır.

Sınıf II ve III olan hastalarda hemolize yol açan ilaçlar bile sınıf I hastalarda güvenle kullanılabilir. Orta derecede dalak büyüklüğü görülebilir. Dengeli durumda hemoliz damar dışıdır, hemoglobüri yoktur (1,4,19,24).

Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidozun G6PD eksikliği olan bireylerdeki hemolize nadiren neden

olabileceği düşünülmektedir. Asidozun düzeltilmesi, glükoz dengesinin sağlanması hemolitik olayı düzeltmektedir. Kan pH'sı, glükoz ve piruvat düzeyinde olan değişiklikler hemolizden sorumludur. Ancak gizli enfeksiyonlar hemolizin ve ketoasidozun tetiğini çekebilir (19).

Tanı

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği tanısı genellikle enfeksiyon, ilaç alımı ya da bakla yenmesine bağlı olarak gelişen hemolitik kriz sonrasında konulur. Periferik kan yaymasında hayalet hücre veya ısırılmış hücre olarak adlandırılan eritrositler görülür. Retikülositoz belirgindir. Heinz cisimciği görülebilir. Serum haptoglobulini azalır. İdrar çay veya kola rengi olarak tanımlanır. Coombs testi negatiftir.

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinin tanısında çeşitli tarama testleri yapılmaktadır. Floresan spot testi basit, güvenilir ve duyarlı bir tarama testidir. Hazırlanmış olan hemolizata NAD ve G6P ilavesi ile oluşan NADPH floresansının ölçümü esasına dayanır. Taramalarda G6PD eksikliği tanısı alan olgularda enzim etkinliği niceliksel olarak ölçülerek de doğrulanmalıdır. Ancak hemolitik krizin hemen ardından bakılırsa genç eritrositler ağırlıklı olarak bulunduğu normal sonuç alınabilir. Bu nedenle enzim tayini retikülositozun azaldığı veya kaybolduğu dönemde yapılmalıdır (4,25-27).

Moleküler tetkikler toplum taramaları, aile çalışmaları ve doğum öncesi tanı için faydalı olabilir. Bu konuda birçok yöntem geliştirilmiştir (28)

Tedavi ve korunma

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinin ana tedavisi ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmaktır. Genellikle hemoliz kısa süreli ve geçici olup özgün tedavi gerektirmez. Ancak nadiren kan transfüzyonu gerektirecek ağır anemi gelişir. Kesin kurallar olmamakla birlikte Luzzatto tarafından düzenlenen klavuzda Hb 7 g/dL'nin altında olduğunda ve Hb 7-9 g/dL ve hemoglobüri devam ediyor ise transfüzyon önerilmektedir (1,4,24).

Yenidoğan sarılığında hiperbilirubinemi derecesi, hastanın doğum ağırlığı ve hemoliz hızına göre fototerapi veya kan değişimi yapılmaktadır. Sepsis, hipoksi ve asidoz gibi sarılığı arttıran nedenler hızla düzeltilmelidir. Tüm transfüzyonlar G6PD eksikliği olmayan vericilerden hazırlanmış kanlardan yapılmalıdır (1,4,24).

Kronik sferositik olmayan anemili çocuklarda hafif ve orta derecede anemi vardır. Bu hastalara transfüzyon anemi bulgu veriyorsa önerilmektedir. Dalağın çıkarılmasının herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Bu hastalar demir yüklenmesi açısından izlenmelidir. Kronik hemolize bağlı kolelitiazis ve kolesistit gelişen olgularda koruyucu olarak safra kesesinin çıkarılması önerilmektedir. Vitamin E ve selenyum gibi antioksidanların bazı olumlu etkileri olsa da bu ilaçların kullanımını destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır (1,4,24).

Diğer hastalıklarla birlikte G6PD eksikliği

Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği sık olan bölgelerde yaşayanlarda nadiren bu enzim eksikliği diğer hastalıklarla bir arada bulunabilir.

Orak hücreli anemi taşıyıcılığı ile birlikteliği beklendiğinden sık değildir. Orak hücreli anemi ile bir arada bulunduğu ise G6PD eksikliği olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında klinik ve hematolojik değişkenler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak bu durumda kronik ağır damar dışı hemolize akut damar içi hemoliz eklenebileceği unutulmamalıdır. Beta talasemi taşıyıcılığı ile bir arada olduğunda ortalama eritrosit hacminde anlamlı bir artış görülse de normal aralığın altında bulunur. Talasemi major ile birlikteliği bu hastalar düzenli transfüzyon aldıkları veya nakil yapıldıkları için bir soruna yol açmaz.

Viral hepatitler G6PD eksikliği olan çocuklarda hemolizi arttırabilir. Hepatit tedavisinde kullanılan ribavirin G6PD eksikliğinden bağımsız hemolitik anemiye yol açabilir. Ancak ribavirin ve interferon G6PD eksikliği olan hepatit-C'li hastalarda güvenle kullanılabilenliği gösterilmiştir (1).

Kaynaklar

1. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate deficiency. In: Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2009: 883-907.

2. Beutler E. The red cell. In: Hemolytic Anemia in Disorders of Red Cell Metabolism. New York: Plenum, 1978: 1-21.
3. Beutler E. Red cell metabolism: a manual of biochemical methods. 3rd ed. New York: Grune and Stratton, 1984.
4. 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.
5. Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. Science 1956; 124: 84-5.
6. Beutler E, Westwood B, Prchal JT, Vaca G, Bartsocas CS, Baronciani L. New glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations from various ethnic groups. Blood. 1992; 1;80: 255-6.
7. Calabrò V, Giacobbe A, Vallone D, et al. Genetic heterogeneity at the glucose-6-phosphate dehydrogenase locus in southern Italy: a study on a population from the Matera district. Hum Genet 1990; 86: 49-53.
8. Say S, Özand P, Berkel İ. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Acta Paediat Scand 1965; 54: 320-5.
9. Yüreğir GT, İsbir T. Çukurova'da HbS ve G6PD enzim eksikliği ve aralarındaki ilişki. Doğa Tıp Ecz 1984; 8: 232-44.
10. Kılınç Y. The incidence of glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency in cord blood in midsouth part of Turkey. Ç.Ü Tıp Fak Dergisi, 1982; 3: 229-32.
11. Satar M, Atici A, Oktay R. The influence of clinical status on total bilirubin binding capacity in newborn infants. J Trop Pediatr 1996; 42: 43-5.
12. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey Turk J Hematol 2008; 25: 1-7
13. Luzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: Genetic hematological aspects. Cell Bio Fun 1987; 5: 101-7.
14. Beutler E. The genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Semin Hematol 1990; 27: 137-64.
15. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficy. WHO working group. Bull World Health Organ 1989; 67: 601-11.
16. Vulliamy TJ, D'urso M, Battistuzzi G, et al. Diverse point mutations in the human glucose-6-phosphate dehydrogenase gene cause enzyme deficiency and mild or severe hemolytic anemia. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 5171-5.
17. Ruwende C, Hill A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. J Mol Med 1998; 76: 581-8.
18. Piomelli S, Corash LM, Davenport DD, Miraglia J, Amorosi EL. In vivo lability of glucose-6-phosphate dehydrogenase in GdA- and Gd Mediterranean deficiency. J Clin Invest 1968; 47: 940-8.
19. Glader B. Hereditary hemolytic anemias due to red blood cell enzyme disorders. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009; 933-55.
20. Satar M, Kılınç Y, Tanyeli A, Tok M, Etiz L. Yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi ile glüköz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği arasındaki ilişki. Cerrahpaşa Tıp Fak Derg 1990; 21: 51-4.
21. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Stevenson DK, Beutler E. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose 6 phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. J Pediatr 2001; 139: 137-40.
22. Beutler E. G6PD deficiency. Blood 1994; 84: 3613-36.
23. Galiano S, Gaetani GF, Barabino A, et al. Favism in the African type of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (A-) Br M J 1990; 300: 236.
24. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008; 371: 64-74.
25. Beutler E, Mitchell M. Special modifications of the fluorescent screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Blood 1968; 32: 816-8.
26. Tantular IS, Kawamatol F. An improved, simple screening method for detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Trop Med Inter Health 2003; 8: 569-74.
27. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. Am Fam Physician 2005; 72: 1277-82.
28. Minucci A, Giardina B, Zuppi C, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate Dehydrogenase laboratory assay: how, when, and why? IUBMB Life 2009; 61: 27-34.