

Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 151-156

G6PD enzim eksikliği olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

 Feryal Karahan¹,  Banu İnce Durhan²,  Selma Ünal²

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji, Mersin, Türkiye ²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği en sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir. G6PD enziminin, varyant tiplerine göre aktivite düzeyi değişkenlik gösterdiği için, klinik tablo bireyler arasında hatta aynı aile bireyleri arasında dahi farklı seyredebilmektedir. Çalışmamızın amacı, G6PD enzim eksikliği olan olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi ve ilk tanı anında tedavi gereksinimlerini (fototerapi, kan transfüzyonu ve kan değişimi) belirlemektir. **Yöntem:** Ocak 2010–Ocak 2022 yılları arasında hastanemiz pediatrik hematoloji polikliniğinde G6PD eksikliği tanısı alan 56 hastanın laboratuvar parametreleri retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** 56 hastanın 44'ü (%78.5) erkek, 12'si (%21.5) kız, yaş ortalaması 33.46±40.56 (1-180) aydı(Tablo 1). Olguların en sık başvuru şikayeti sarılık iken (29 hasta, %51.8), 10'unda anemi, 5'inde ateş, 4'ünde uzamış sarılık ve 4'ünde hematüri tespit edildi. İlk başvuruda hastaların 45'inin tedavi ihtiyacının olduğu ve 32'sine eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon, 9'una fototerapi, 4'üne fototerapi ve kan değişimi uygulandığı tespit edildi. Bir olguda kernikterus sekeli mevcuttu. **Sonuç:** Enzim eksikliğinde olguların klinik başvuruları, laboratuvar bulguları ve tedavi ihtiyaçları birbirinden farklıdır. Bu nedenle G6PD eksikliğinden şüphelenilen olgularda eritrosit enzim aktivitesi kantitatif spektrofotometrik ölçümlerle mutlaka değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, klinik tablolar, laboratuvar bulguları, tedavi

Yazının geliş tarihi: 26.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

Sorumlu Yazar: Feryal Karahan, Uzman Doktor, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Mersin Tel: +90 324 2251000-3145, drferyalkarahan@gmail.com

Evaluation of clinical and laboratory findings of patients with g6pd enzyme deficiency: A single center experience

Abstract

Aim: Glucose 6 phosphate dehydrogenase enzyme (G6PD) deficiency is the most common erythrocyte enzyme deficiency. Since the enzyme activity level of the G6PD enzyme varies according to variant types, the clinical picture may vary between individuals and even among members of the same family. The aim of our study was to determine the treatment needs (phototherapy, blood transfusion and exchange transfusion) at the time of first diagnosis by examining the clinical and laboratory features of cases with G6PD enzyme deficiency. **Method:** In our study, the laboratory parameters of 56 patients diagnosed with G6PD deficiency in the pediatric hematology outpatient clinic of our hospital between 2010 and 2022 were retrospectively analyzed. **Results:** 56 patients were diagnosed with G6PD enzyme deficiency, 44 (78.5%) were male and 12 (21.5%) were female, with a mean age of 33.46±40.56 (1-180) months. Considering the most common complaint of the cases, 29 (51.8%) were jaundiced. Among other complaints, anemia was found in 10, fever in 5, and prolonged jaundice in 4 and hematuria in 4 cases. At the first admission, it was determined that 45 of the patients needed treatment, 32 of them were transfusion with erythrocyte suspension, 9 of them were phototherapy, 4 of them were phototherapy and exchange transfusion. One case had sequelae of kernicterus. **Conclusion:** Clinical applications, laboratory findings and treatment needs of cases with enzyme deficiency are different from each other. Therefore, in cases with suspected G6PD deficiency, erythrocyte enzyme activity should be evaluated with quantitative spectrophotometric measurements.

Keywords: Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency, clinical pictures, laboratory findings, treatment

Giriş

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz, heksoz monofosfat (HMP) yolunun ilk ve hız sınırlayıcı enzimi olup temel görevi organizmaya nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve riboz fosfatları sağlamaktır.¹ Bu yolda üretilen NADPH, okside glutatyonun redükte hale gelmesini sağlayarak hücreleri oksidatif hasardan sonuçlanabileceği gibi kişiler asemptomatik olup kronik nonsferositik anemi ile de başvurabilirler.³ Hastalığın ağırlığı hemolizi başlatan etkene, alınma miktarına ve hastadaki enzim aktivitesine göre değişkenlik gösterir ve tüm bu etkenler farklı klinik tablolara yol açar. Bu çalışmada G6PD enzim eksikliği olan olguların başvuru şikayetleri ile klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2010 - Ocak 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bilim dalında G6PD enzim eksikliği tanısı alan 56 hastanın laboratuvar parametreleri incelendi. Bu inceleme

sırasında hastaların tanı yaşı, başvuru mevsimi, klinik tip (yenidoğan sarılığı, akut hemolitik anemi, favizm, kronik nonsferositik hemolitik anemi), tanı sırasındaki tam kan sayımı, retikülosit, haptoglobulin, LDH, bilirubin değerleri, G6PD düzeyi (tanı sırasında), yenidoğan dönemi ile daha sonraki dönemlerdeki sarılık, hemoglobinüri, eritrosit transfüzyonu, yenidoğan döneminde fototerapi ve kan değişimi öyküleri hasta dosyalarından kaydedildi. Hastaların G6PD düzeyi kantitatif spektrofotometrik analiz metodu ile çalışıldı. G6PD düzeyinin normal değerleri 7-13.5 U/gHb arasında idi.

Bulgular

G6PD enzim eksikliği tanısı konulan 56 hastanın 44'ü (%78.5) erkek, 12'si (%21.5) kız, yaşları ortalama 33.46±40.56 (1-180) aydı (Tablo 1). Hastaların klinik dağılımında 19'unda yenidoğan sarılığı, 18'inde akut hemolitik anemi atağı, 15'inde favizm ve 4'ünde kronik nonsferositik anemi saptandı (Tablo 2). Yenidoğan döneminde sarılık ile başvuran 19 hastanın total bilirubin değerleri 16.76±11.67(0.37-43)arasında

olup, 13'ünün (%68) fototerapi aldığı ve bu hastaların 4'üne (%30) kan değişimi yapıldığı öğrenildi.

Akut hemolitik anemi atağı ile başvuran 18 hastanın ortalama yaşı 39.67 ± 31.69 ay (3-120), hemoglobin değeri ise 8.52 ± 2.86 g/dL (3.3-13.3) idi. Bu hastaların başvuru şikayetleri; 8'inde enfeksiyon, 5'inde solukluk, 2'sinde hematüri ve 3'ünde sarılık idi. Akut hemolitik anemili hastalarda en sık neden üst solunum yolu enfeksiyonu (%44) olarak tespit edildi.

Favizm tablosu ile başvuran 15 hastanın ortalama yaşları 51.53 ± 39.60 ay (15-156) ve hemoglobin değerleri 6.67 ± 2.42 g/dl (3.3-12.7) idi. Hastaların hepsinin 24-48 [ortalama 32 saat (24-46)] saat içinde bakla yeme öyküsü vardı ve hepsi eritrosit süspansiyonu ile transfüze edilmişti.

Hastalar; yenidoğan sarılığı, akut hemolitik anemi, favizm ve kronik non sfreositik hemolitik anemi olarak gruplandırıldığında yaş yenidoğan sarılığı grubunda diğer gruplara oranla anlamlı oranda düşüktü. Hemoglobin ortalama değeri yenidoğan sarılığı (12.29 ± 3) olanlarda akut hemolitik anemi (8.52 ± 2.86 g/dL) ve favizm (6.67 ± 2.42 g/dL) olanlara kıyasla daha yüksek saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Eritrosit transfüzyonu yapılan 32 hastanın 15'i (%47) favizm, 11'i (%34) akut hemolitik anemi, 4'ü yenidoğan sarılığı ve 2'si kronik nonsferositik anemili hastalar olarak tanı aldı. Hastalarımızın cinsiyete göre bakılan G6PD enzim düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olduğunu ($p = 0.003$), diğer laboratuvar değerleri

arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadık ($p > 0.05$) (Tablo 2). Dört grubun ortalama G6PD değerleri karşılaştırıldığında akut hemolitik anemi ve yenidoğan sarılığı ile başvuranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tablo 1. G6PD eksikliği olan hastaların demografik bulguları.

Yaş (ay) †	33.46 ± 40.56 (1-180)
Cinsiyet	
Erkek	44 (%78.5)
Kız	12 (%21.5)
Başvuru şikayetleri	
Sarılık	29 (%51.8)
Ateş	9 (%16.1)
Yenidoğan uzamış sarılığı	4 (%7.1)
Hematüri	4 (%7.1)
Anemi	10 (%8.9)
Başvuru mevsimi	
İlkbahar	17 (%30.4)
Yaz	15 (%26.8)
Sonbahar	13 (%23.2)
Kış	11 (%19.6)

†Ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)

Tablo 2. Hastaların cinsiyete göre klinik tablo ve laboratuvar bulguları

	Kız (n=12)	Erkek (n=44)	P değeri
Klinik tablo n (%)			0.917
Yenidoğan sarılığı	3 (%25)	16 (%36)	
Akut hemolitik anemi	7 (%58)	11 (%25)	
Favizm	2 (%17)	13 (%30)	
Kronik nonsferositik anemi	-	4 (%9)	
Laboratuvar			
Beyaz küre(μ /dL) †	9.87 \pm 4.19	12.19 \pm 7.57	0.314
Hemoglobin(g/dL) †	9.57 \pm 4.65	9.41 \pm 3.29	0.892
MCV (fL) †	13.42 \pm 74.90	10.21 \pm 80.45	0.312
MCH (pg) †	28.40 \pm 5.51	29.30 \pm 3.85	0.527
MCHC (gHb/dL) †	33.19 \pm 2.56	33.10 \pm 2.16	0,922
RDW (%)*	17.50 (15.70-19.80)	15.20 (14.22-16.40)	0.065
Trombosit(μ /dL) †	278.450 \pm 145.040	334.880 \pm 135.940	0.230
MPV(fL) †	10.24 \pm 1.59	9.89 \pm 1.26	0.593
Retikülosit*	7.74 (1.18-11.08)	5.89 (1.82-12.87)	0.251
LDH (U/L) †	524.55 \pm 267.26	601.97 \pm 365.88	0.633
Total bilirübin*	7.74 (1.18-11.08)	5.89 (1.82-12.87)	0.873
İndirekt bilirübin	6.91 (0.80-10.48)	5.40 (1.50-12.05)	0.780
G6PD (U/g Hb) †	3.69 \pm 1.86	1.90 \pm 1.74	0.003

† Ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) * Ortanca (Q1-Q3)

MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, MPV: ortalama trombosit hacmi, G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

Tablo 3. Hastaların klinik tabloya göre laboratuvar bulguları

	Yenidoğan sarılığı (N=19)	Akut hemolitik anemi (N=18)	Favizm (N=15)	Kronik nonsferositik anemi (N=4)	p
Yaş(ay)	1.32±0.95	39.67±31.69	51.53±39.6	90.5±66.35	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	12.29±3.00	8.52±2.86	6.67±2.42	10.55±3.39	<0.001
MCV (fL)	93.40±11.46	84.20±9.40	87.17±10.25	79.95±7.48	0.024
Total bilirubin (mg/dL)	16.76±11.67	4.06±3.79	4.06±3,17	1.29±1.05	<0.001
İndirekt bilirubin (mg/dL)	15.62±10.85	3.64±3.73	3.52±3.06	0.95±0.83	<0.001
G6PD(U/g Hb)	1.56±1.79	3.04±1.71	1.92±1.33	3.75±3.45	0.031

† Ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum)

MCV: ortalama eritrosit volumü, G6PD: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

Tartışma

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği dünya üzerinde 400 milyondan fazla insanı etkileyen ve en sık görülen enzimopatidir.¹ Türkiye genelinde enzim eksikliği %0.5, Çukurova bölgesinde %8.2 olarak saptanmıştır.⁴ Hastalığın Afrika (GdA-), Akdeniz (GdMed) ve Güneydoğu Asya (GdMahidol ve GdCanyon) olmak üzere üç farklı varyantı bulunmaktadır.⁵ Ülkemizde en sık görülen varyant ise ağır hemolize yol açan, beyaz ırkta en sık görülen varyant olan G6PD Akdeniz'dir. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunun yenidoğan sarılığı, akut hemolitik anemi ve favizm ile geldiğini saptadık. Beklendiği gibi akut hemolitik anemi ve favizm ile gelen hastaların hemoglobin düzeyleri diğer gruplara göre belirgin olarak düşüktü.

G6PD enzim eksikliği olan hastalarda ağır hemolitik ataklar sırasında eritrosit transfüzyonu ihtiyacının olduğu bilinmektedir.⁶ Bizim çalışmamızda da hastaların %57'sinin eritrosit transfüzyonuna ihtiyacı oldu.

Sonuç olarak; G6PD enzim eksikliği bölgemiz için önemli bir sağlık sorunudur. Hastalar farklı klinik tablolar ile başvururken özellikle akut hemolitik anemi ve favizm ile gelen hastalarda hemoglobin düşüklüğü belirgin olmakta ve sıklıkla transfüzyon ihtiyaçları olmaktadır.

Yazar katkıları: FK: Konsept, tasarım, analiz ve yorumlama, literatür araştırması, yazma ve düzenlemesi, BİD: veri toplama, SÜ: makaleye bilimsel katkı.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf.* 2010;33(9):713-26.

2. Roos D, van Zwieten R, Wijnen JT, et al. Molecular basis and enzymatic properties of glucose 6-phosphate dehydrogenase volendam, leading to chronic nonspherocytic anemia, granulocyte dysfunction, and increased susceptibility to infections. *Blood*. 1999;94(9): 2955-62.
3. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994; 84(11):3613-36.
4. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Turk J Hematol*. 2008;25(1):1-7.
5. Bunn HF, Lux SE. Hemolytic disorders of the red cell membrane and red cell metabolism. In: Bunn HF, Aster JC, eds. *Pathophysiology of Blood Disorders*. 1st ed. China: Lange; 2011. p.110-21.
6. Luzatto L, Paggi V. Glucose 6 phosphat dehydrogenase deficiency. In: Orkin SH, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's Hematology Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.883-907.
7. Kılınç Y. The incidence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in cord blood in mid-south part of Turkey. *Ç.Ü. Tıp Fak Dergisi*. 1982;3:233-6.