



SAKARYA
ÜNİVERSİTESİ

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ
OLAN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Olena ERKUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI

NİSAN 2021

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ
OLAN OLGULARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Olena ERKUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI

NİSAN 2021

BEYAN

Bu çalışma, T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05/03/2020-03 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tez, benim kendi çalışmam olup, tüm aşamalarda etik dışı davranmadığımı, çalışmamdaki bütün bilgileri ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, bütün bilgileri yazım sırasında akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal etmediğimi beyan ederim.

Tarih:

Adı-Soyadı: Olena ERKUN

İmza:

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana büyük katkıları olan ve örnek aldığım, başta tezimin tüm basamaklarında vaktini ayırıp, her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR, Sayın Doç. Dr. Bahri ELMAS, Sayın Doç. Dr. İbrahim CANER, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih ORHAN, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem KARABAY, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince gece gündüz omuz omuza beraber çalıştığım, sevinci, yorgunluğu bazen üzüntüyü paylaşmaktan mutluluk duyduğum asistan ve hemşire arkadaşlarıma, tüm diğer sağlık personeline, sekreterlere, eğitim dönemimde zaman zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım Uzman Doktor ve Yan Dal Asistan arkadaşlarıma,

Ayrıca desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim, mutluluk ve motivasyon kaynağım, bana sürekli destek veren, her konuda beni yüreklendiren sevgili eşim Şadan Erkun, çocuklarım Vladyslav ve Tetyana'ya

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Olena ERKUN

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. HEMOLİTİK ANEMİLER.....	2
2.1.1. Sınıflama.....	3
2.1.2. Klinik prezentasyon.....	5
2.1.2.1. Doğumsal hemolitik anemiler.....	6
2.1.2.2. Edinsel hemolitik anemiler.....	7
2.1.3. Laboratuvar bulguları.....	8
2.2. GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ.....	10
2.2.1. Epidemiyoloji.....	10
2.2.2. G6PD enziminin genetik özellikleri.....	11
2.2.3. Sınıflandırılması.....	11
2.2.4. G6PD enzim eksikliği kalıtımı.....	12
2.2.5. Tarihçe.....	13
2.2.6. Biyokimyasal temelleri.....	14
2.2.7. Klinik bulguları.....	16
2.2.7.1. Akut hemolitik anemi.....	17
2.2.7.1.1. Enfeksiyona bağlı hemolitik anemi.....	17
2.2.7.1.2. Favizm.....	18
2.2.7.1.3. İlaçlara bağlı sekonder hemolitik anemi.....	19
2.2.7.2. Yenidoğan hiperbilirubinemisi.....	20
2.2.7.3. Kronik non-sferositik hemolitik anemi.....	21
2.2.8. Laboratuvar bulguları.....	22

2.2.9. Tedavi.....	23
2.2.9.1. Akut hemolitik anemi tedavisinin özellikleri.....	23
2.2.9.2 Yenidoğan hiperbilirubinemisine yaklaşım.....	23
2.2.10. İzlemdeki önemli noktalar.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	29
4.1. HASTALAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	29
4.2. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ YAKINMALARI.....	29
4.3. HASTALARIN ÖYKÜLERİ.....	30
4.4. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	31
4.5. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ LABORATUVAR BULGULARI.....	32
4.5.1. Akut hemolitik atakla başvuran olgular.....	32
4.5.2. Yenidoğan hiperbilirubinemisi.....	37
4.5.3. Asemptomatik vakalar.....	38
4.6. OLGULARIN KLİNİK TİPLERİ.....	43
4.7. OLGULARA UYGULANAN TEDAVİLER.....	44
5. TARTIŞMA.....	46
5.1. HASTALAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	47
5.2. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ YAKINMALARI.....	49
5.3. HASTALARIN ÖYKÜLERİ.....	50
5.4. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	52
5.5. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ LABORATUVAR BULGULARI.....	52
5.6. OLGULARIN KLİNİK TİPLERİ.....	60
5.7. OLGULARA UYGULANAN TEDAVİLER.....	61
6. SONUÇ.....	66
KAYNAKLAR.....	68
EKLER.....	78

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği dünyadaki en yaygın enzimopatilerden biridir. Amacımız kliniğimizde izlenen G6PD enzim eksikliği olgularına ait demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı tarafından G6PD enzim eksikliği tanısı ile izlenen çocuklar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların başvuru şikâyetleri, öyküleri, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile tedavi süreçleri değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 0-18 yaş arası 43 çocuk (%86 erkek, %14 kız) dâhil edildi. Klinik olarak olguların %69,8'ini akut hemolitik anemi (%67,4'ü favizm), %16,3'ünü yenidoğan hiperbilirubinemisi, %14'ünü ise asemptomatik olgular oluşturmaktaydı. Tanı sırasında en sık gözlenen yakınmalar sarılık (%86), idrar renginde koyulaşma (%62,8) ve karın ağrısı (%58,2) iken en sık saptanan fizik muayene bulguları ikter (%86), taşikardi (%44,2) ve solukluk (%39,5) idi. Akut hemolitik anemili olgularımızda başvuru sırasında ağır normokrom-normositer anemi ile birlikte LDH ve indirek bilirubin düzeylerinde artış mevcuttu. Bu olguların %80'i hastaneye yatırılarak izlenmiş ve yatırılan hastaların %95,8'ine eritrosit süspansiyonu verilmişti. Yenidoğan hiperbilirubinemili olgular erken veya uzamış sarılık nedeniyle başvurmuş olup %28,6'sına fototerapi uygulanmıştı. Asemptomatik olguların %33'ünde hafif anemi dışında bulgu yoktu. Akut hemolitik anemili olgularımızın atak sırasındaki ortalama G6PD değerleri hem diğer klinik gruplardan hem de atak dışındaki (en az 1ay sonra) değerlerden daha yüksekti. Ayrıca bu gruptaki erkek çocukların ortalama G6PD değerleri kızlardan düşüktü.

SONUÇ: G6PD eksikliği X'e bağlı bir genetik bozukluk olması sebebiyle erkek çocukların hastalığı gibi düşünülse de kliniğimize başvuran olguların %14'ünü kızlar oluşturmaktaydı. Olguların çoğunluğu favizme bağlı akut hemolitik anemili çocuklar olup %80'inin yatırılarak izlenmesi ve çoğunluğuna da kan transfüzyonu yapılması gerekmiştir.

Anahtar kelimeler: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, favizm, hemoliz, sarılık

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Cases with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is one of the most common enzymopathies in the world. Our aim is to evaluate the demographic features, clinical and laboratory findings of children with G6PD deficiency followed up in our clinic.

PATIENTS AND METHODS: Children diagnosed with G6PD deficiency, followed up by Sakarya University Faculty of Medicine Department of Pediatric Hematology-Oncology, were retrospectively analyzed. The patients' presenting complaints, medical histories, physical examination and laboratory findings, and treatment courses were evaluated.

RESULTS: 43 children (86% boys, 14% girls) aged 0-18 years were included in the study. 69.8% of the cases were diagnosed as acute hemolytic anemia (67.4% favism), 16.3% as neonatal hyperbilirubinemia, and 14% as asymptomatic. The most common complaints at admission were jaundice (86%), dark urine color (62.8%) and abdominal pain (58.2%), while the most common physical examination findings were icterus (86%), tachycardia (44.2%), and pallor (39.5%). At the time of admission patients with acute hemolytic anemia had severe normocytic normochromic anemia, and increased levels of LDH and indirect bilirubin. 80% of these cases were hospitalized and 95.8% of the hospitalized patients were given erythrocyte suspension. 28.6% of patients who applied with early or prolonged neonatal hyperbilirubinemia were treated with phototherapy. There was no clinical finding in asymptomatic cases, except for mild anemia in 33%. The mean G6PD values of the patients with acute hemolytic anemia during the attack were higher both the other clinical groups and the non-attack (at least 1 month later) values. In this group, the mean G6PD values of the boys were lower than of the girls.

CONCLUSION: Although G6PD deficiency is thought to be a male disease due to X-linked genetic inheritance pattern, 14% of our cases were female. Most of the cases are children with acute hemolytic anemia due to favism, and 80% of them required hospitalization and mostly blood transfusion.

Key words: Glucose-6-phosphate dehydrogenase, favism, hemolysis, jaundice

KISALTMALAR

AIHA	: Otoimmün hemolitik anemi
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CDA	: Konjenital diseritropoetik anemi
CO ₂	: Karbondioksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GGT	: Gama glutamil transferaz
GHTR	: Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu
G6P	: Glukoz-6-fosfat
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GSH	: Redükte glutatyon
GSSH	: Okside glutatyon
HELLP sendromu:	Hemoptizi, EL yüksek karaciğer enzimleri, LP düşük trombosit sayısı
Hgb	: Hemoglobin
HMY	: Heksoz monofosfat yolu
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IgM	: İmmünglobulin M
IgG	: İmmünglobulin G
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MCV	: Mean corpuscular volume (ortalama eritrosit hacmi)
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NADPH	: Redükte nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO	: Nitrik oksit
PK	: Piruvat kinaz
PNH	: Paroksizmal nöktürnal hemoglobinüri
PY	: Periferik kan yayması
RBC	: Red blood cell (Kırmızı kan hücreleri)

RES	: Retikuloendotelial sistem
RDW	: Red Cell Distribution Width (kırmızı hücre dağılım genişliği)
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
UDPGT-1	: Üridindifosfoglukuronat glukuronil transferaz-1
YDP	: Yaygın damar içi pıhtılaşması
WBC	: White blood cell (Beyaz kan hücreleri)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hemolitik hastalıklar için tanısal akış şeması

Şekil 2: G6PD eksikliğinin biyokimyasal temelleri

Şekil 3: Akut hemolitik atakla başvuran olguların 1., 3. ve 5. günlerdeki ortalama hemoglobin (Hgb), total bilirubin (TB) ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri

Şekil 4: Akut hemolitik anemi ile başvuran erkeklerde atak sırası ve atak dışındaki G6PD değerlerinin dağılımı

Şekil 5: Akut hemolitik anemi ile başvuran olguların tanı sırasındaki G6PD değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Şekil 6: Akut hemolitik anemi ile başvuran olguların atak dışındaki G6PD değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Şekil 7: Akut hemolitik anemili olguların atak sırası ve dışındaki retikülosit değerlerinin dağılımı

Şekil 8: Akut hemolitik anemili, yenidoğan hiperbilirubinemili ve asemptomatik erkek olguların tanı sırasındaki G6PD değerlerinin dağılımı

Şekil 9: Akut hemolitik anemili, yenidoğan hiperbilirubinemili ve asemptomatik erkek olguların izlem sırasındaki G6PD değerlerinin dağılımı

Şekil 10: Olguların klinik tiplerine göre dağılımı

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1:** Hemolitik anemilerin etiyolojik ve patogenetik sınıflaması
- Tablo 2:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde kaçınılması gereken ilaç ve kimyasal ajanlar
- Tablo 3:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde normal terapötik dozda güvenle verilebilecek ilaçlar ve kimyasal ajanlar
- Tablo 4:** Hastaların demografik özellikleri
- Tablo 5:** Hastaların tanı sırasındaki yakınmaları
- Tablo 6:** Hastaların öykülerinde pozitif saptanan bulguları
- Tablo 7:** Hastaların tanı sırasındaki fizik muayene bulguları
- Tablo 8:** Akut hemolitik atakla başvuran hastaların tanı sırasındaki laboratuvar bulguları ve seyri
- Tablo 8a.** İkili karşılaştırma sonuçları
- Tablo 9:** Yenidoğan hiperbilirubinemisi tanısı alan vakaların (n=7) tanı sırası ve izlemdeki laboratuvar parametreleri
- Tablo 10:** Asemptomatik vakaların (n=6) tanı sırasındaki laboratuvar parametreleri
- Tablo 11:** Akut hemolitik anemili, yenidoğan hiperbilirubinemili ve asemptomatik erkek olguların tanı sırasındaki G6PD değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 12:** Akut hemolitik anemili, yenidoğan hiperbilirubinemili ve asemptomatik erkek olguların izlem sırasındaki G6PD değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 13:** Olguların lenfosit alt grupları (%)
- Tablo 14:** Lenfosit alt grupları ve G6PD düzeyleri arasında korelasyon analizi sonuçları
- Tablo 15:** Olguların klinik tiplerine göre dağılımı
- Tablo 16:** Olgulara uygulanan tedaviler ve izlem
- Tablo 17:** Akut hemolitik atakla başvuran olguların demografik ve klinik bulgularının literatürle karşılaştırılması
- Tablo 18:** Akut hemolitik atakla başvuran olguların laboratuvar bulgularının literatürle karşılaştırılması
- Tablo 19:** Yenidoğan hiperbilirubinemisi olgularının demografik ve klinik bulgularının literatürle karşılaştırılması

Tablo 20: Yenidoğan hiperbilirubinemisi olgularının laboratuvar bulgularının literatürle karşılaştırılması

Tablo 21: Literatürde bildirilen olguların klinik tiplerine göre dağılımı

Tablo 22: Yenidoğan hiperbilirubinemisi olgularının tedavi süreçleri ve çeşitlerinin literatürle karşılaştırılması

Tablo 23: Akut hemolitik anemili olgularının tedavi süreçleri ve çeşitlerinin literatürle karşılaştırılması



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD), pentoz fosfat yolundaki ilk reaksiyonu katalize eden ve NADPH yapımında rol alan, hücreleri oksidatif stresten koruyan bir enzimdir. Enerjiye ihtiyaç duyan ve mitokondrisi bulunmayan eritrositler için pentoz fosfat yolu tek NADPH kaynağıdır. Dolayısıyla eritrositler oksidatif hasara karşı savunma için G6PD enzimine bağımlıdır. Enzim eksikliğinde, oksitleyici bir stres karşısında glutasyon indirgenemediği için eritrositlerde hemoliz gelişir (1,2,3).

Dünyadaki en yaygın enzimopatilerden biri olan G6PD enzim eksikliği, 400 milyon kişinin taşıdığı tahmin edilen kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık X kromozomuna bağlı resesif kalıtım gösterdiğinden dolayı erkeklerde ve homozigot kızlarda total enzim eksikliği olarak, heterozigot kızlarda ise farklı şekillerde görülmektedir. G6PD eksikliği olan kişilerde oksidatif strese maruz kalındığında (bazı ilaç ve gıdalar, enfeksiyonlar vs.) defektif eritrositler dolaşımda akut olarak yıkılır ve intravasküler hemoliz gelişir. En sık görülen prezentasyon yenidoğan döneminde sarılık ve sonraki dönemde gelişen akut hemolitik ataklardır. Özellikle Akdeniz ülkelerinde bu enzim eksikliğine daha sık rastlanmaktadır.

Biz bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve 2015-2020 tarihleri arasında G6PD enzim eksikliği tanısı almış olan 0-18 yaş arası çocukları retrospektif olarak incelemeyi amaçladık. Dosya kayıtlarından hastaların başvuru şikayetlerini, öykülerini, başvuru sırasındaki fizik muayene bulgularını, varsa immün yetmezlik düşündürülen klinik bulgularını ve başvuru sırasındaki laboratuvar bulgularını belirleyip, izlem ve tedavi süreçlerini değerlendirerek literatürle karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOLİTİK ANEMİLER

Anemi, milimetreküpte hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit ya da eritrosit sayısının azalması olarak tanımlanır. Normal koşullarda eritrositin yaşam süresi yaklaşık 120 gündür. Hemolitik anemiler ömürleri kısalmış eritrositlerin dolaşımında erken parçalanması ile oluşan anemilerdir. Pediatri pratiğinde sık karşılaşılan bir bulgu olup dokulara hemoglobin tarafından oksijenin taşınmasının yetersiz olduğu bir durumdur. Tek başına bir hastalık değil, bir bulgudur. Bu nedenle altta yatan hastalığın araştırılması tedavide çok önemlidir (Şekil 1). Eritrositlerin normal yaşam sürelerinin kısalmasına neden olan etkenleri, eritrosit dışı sebepler veya eritrositlerin kendilerine ait yapısal değişikliklere uğraması olarak özetleyebiliriz (Oneal et al. 2013).

Hemolitik anemilerde eritrositlerin yıkımının artması ve hemoglobin düzeyi azalması meydana gelir. Doku hipoksisinden dolayı böbrekler tarafından üretilen eritropoetin kemik iliğinde daha fazla eritrosit yapılmasına yol açar. Kemik iliği gerektiğinde eritrosit sayısını 6-8 kat artırabilecek güce de sahiptir. Bu sebeple eritropoezin artmasının periferik kandaki göstergesi olan retikülositoz hemolizin en önemli bulgularından birisi Eritrosit yapımındaki artışın eritrosit yıkımındaki artışı karşılayabildiği yani aneminin görülmediği bu duruma kompanse hemolitik anemi denir. Bu durum sıklıkla eşlik eden bir başka hastalığın hemolitik komponenti olarak çıkar ve hemolitik anemiler ile karıştırılabilir. Artmış eritropoez ve retikülositoz yanında indirekt bilirubinemi, LDH artışı, haptogloblin ve hemopeksinde azalma tüm hemolitik anemilerde bulunan ve yıkımın arttığını gösteren bulgulardır (Shih et al. 2014). Ayrıca intravasküler hemolizlerde hemoglobinemi, methemoglobinemi, hemoglobinüri ve hemosiderinüri bulunur. Birçok genetik ve edinsel hastalıklar da hemolitik anemiye neden olabilir ya da hemoliz ile kendini gösterebilir. Hemolizin nedenleri çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir (Oneal et al. 2013, Phillips and Henderson 2018).

2.1.1. Sınıflama

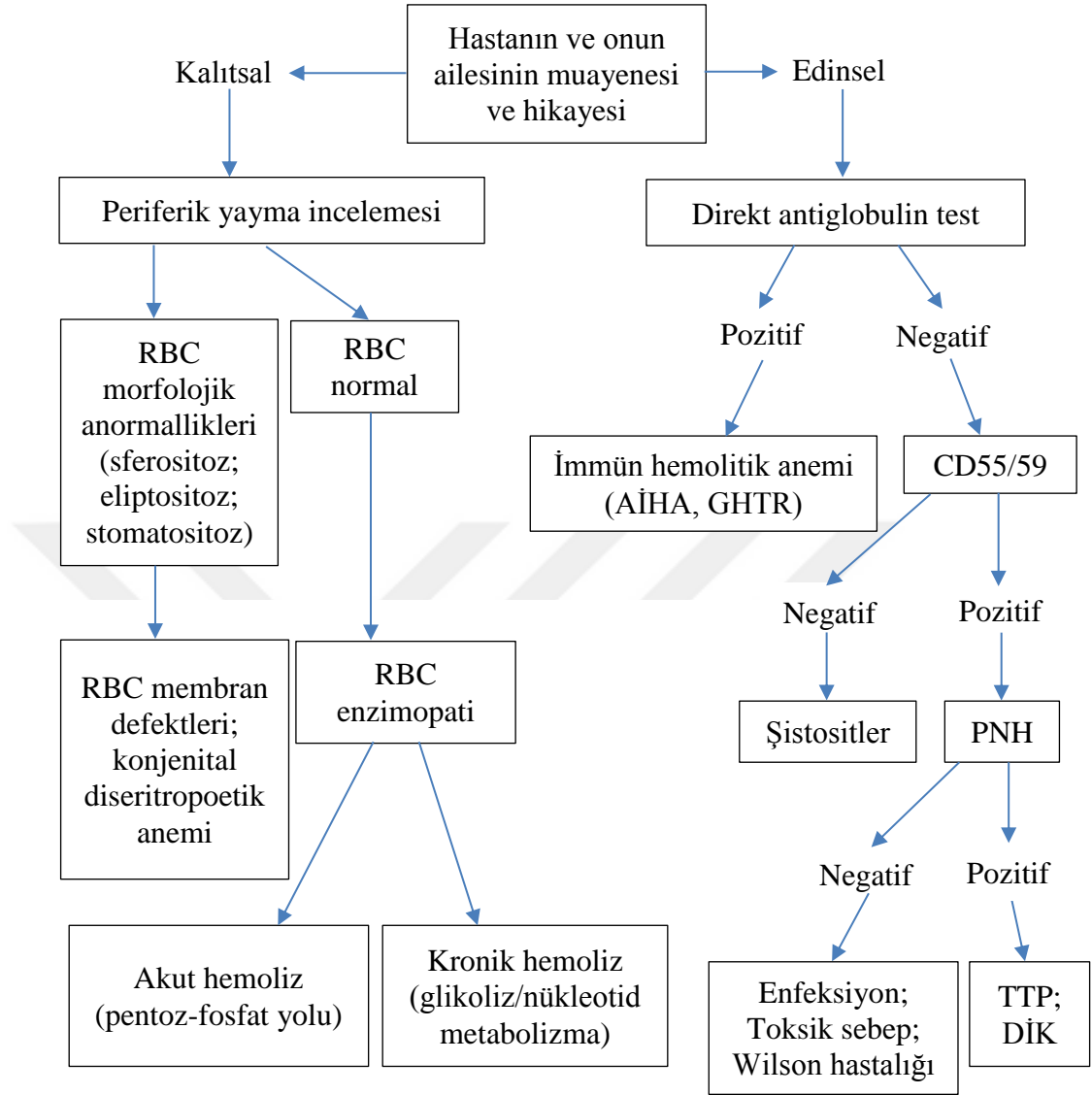
Hemolitik anemiler eritrosit içi etkenlere bağlı olarak gelişen “intrensek” ya da eritrosit dışındaki faktörlerden kaynaklanan “ekstrensek” hemolitik anemiler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1). Ayrıca kalıtsal ya da edinsel, akut ya da kronik, immün veya immün olmayan, damar içinde oluşumuna göre intravasküler ya da damar dışı dalak, karaciğer gibi retikuloendotelial sistem makrofajlarında oluşuna göre ekstravasküler olarak da sınıflandırılmaktadır. Bazılarında ise hem intrensek hem de ekstrensek faktörler hemoliz gelişiminde birlikte rol oynarlar ki bunlara örnek paroksizmal gece hemoglobinürisi (PNH) ile G6PD eksikliğidir (Oneal et al. 2013).

Tablo 1: Hemolitik anemilerin etiyolojik ve patogenetik sınıflaması (Oneal et al. 2013, Schrier and Price 2009)

İntrensek nedenlerle gelişen hemolitik anemiler	Ekstrensek nedenlerle gelişen hemolitik anemiler
<i>Eritrosit membran bozuklukları</i>	<i>İmmün hemolitik anemiler</i>
Hereditör sferositoz	İzoantikörlere bağlı olanlar
Hereditör eliptositoz	Yanlış kan transfüzyonu
Abetalipoproteinemi/akantositoz	Yenidoğanın hemolitik anemisi
Hereditör stomatositoz	Otoantikörlere bağlı olanlar
Hereditör propoikilositoz	İdyopatik
Hereditör kserositoz	Sekonder (otoimmün sendromlar)
McLeod sendromu	İlaçlara bağlı olanlar
Paroksizmal gece hemoglobinürisi (PNH)	
<i>Globin yapı ve sentezindeki bozulmalar</i>	<i>Mekanik sebeplerle oluşanlar</i>
Hemoglobin SS (orak hücre anemisi)	Kardiyak hemolitik anemi
Talasemiler	Mikroanjyopatik hemolitik anemiler
Diğer hemoglobinopatiler (CC, DD, EE, vb)	Trombotik trombositopenik purpura (TTP)

Tablo 1: Hemolitik anemilerin etiyolojik ve patogenetik sınıflaması (Oneal et al. 2013, Schrier and Price 2009) (devam)

İntrensek nedenlerle gelişen hemolitik anemiler (devam)	Ekstrensek nedenlerle gelişen hemolitik anemiler (devam)
Çift heterozigot hastalıklar (HbSC, orak hücreli- talasemi)	Hemolitik üremik sendrom (HUS)
Durağan olmayan hemoglobinler	Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC)
<i>Eritrosit enzim eksiklikleri</i>	HELP sendromu
Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz	Malign hipertansiyon
Piruvat kinaz	Hemodializ
Glikoz fosfat izomeraz	Vaskülitler
Primidin 5' nukleotidaz	Yürüme/maraton hemoglobinürisi
Adenosin deaminaz	Yanıklar
Aldolaz	Suda boğulma
2,3 difosfogliserat mutaz	<i>Enfeksiyonlar</i>
Enolaz γ -glutamil sistein sentetaz	Malarya
Glutation peroksidaz /redüktaz/ sentetaz	Babesiosis
Hem oksijenaz-1	Bartonellosis
Hekzokinaz	Clostridium Perfringens
Lesitin kolesterol asiltransferaz	<i>Kimyasal ajanlar</i>
Fosfofruktokinaz	Kurşun
Trioz fosfat izomeraz	Klorin, kloramin
	Arsin gazı
	Yılan zehiri
	<i>Karaciğer hastalıkları ve hipersplenizm</i>



Şekil 1: Hemolitik hastalıklar için tanısal akış şeması. RBC: kırmızı kan hücreleri; AIHA: otoimmün hemolitik anemi; DİK: dissemine intravasküler koagülasyon, GHTR: gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları; PNH: paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, TTP: trombotik trombositopenik purpura (Barcellini and Fattizzo 2015).

2.1.2. Klinik prezentasyon

Hemolizli hastaya yaklaşım iyi bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hastanın yakınmaları, yorgunluk gibi anemiye bağlı semptomlar, karın ağrısı, sarılık ve safra taşı öyküsünün varlığı, hastanın kullandığı ilaçlar, özellikle bakla gibi oksidan

gıdaların alınmasını takiben oluşan hemolizler, hastanın endemik enfeksiyon alanlarına yaptığı seyahatler, geçirdiği enfeksiyonlar; ailede sarılık, safra taşı ve splenektomi gibi öyküler etiyojisi hakkında fikir verebilir. Hastanın kökeni, özellikle bazı doğumsal hemolitik anemiler için önemlidir. Ülkemiz açısından bakarsak talasemiler ve orak hücre anemileri Ege ve Akdeniz Bölgelerinde sıklıkla görülmektedir. Solukluk, ikter, ateş, taşikardi, splenomegali hemen her hemolitik anemili hastada saptanabilecek fizik bulgulardır. Özellikle bazı hemolitik anemilere özgü fizik bulgular da mevcuttur: Sferositozda kule kafa; beta-talasemi majörde gelişme geriliği, mongoloid yüz yapısı, hepatosplenomegali; kardiyak hemolitik anemide metalik kapak sesleri gibi (Oneal et al. 2013).

2.1.2.1. Doğumsal hemolitik anemiler

Doğumsal hemolitik anemilerde en sık olarak görülen klinik bulgular sarılık, hemolitik krizler, splenomegali ve safra kesesi taşları oluşumudur. Nadiren kronik bacak ülserleri ve kemik anomalileri de görülebilir. Genellikle hafif-orta derecede bir anemi vardır ve hastalar bu anemiye uyum sağladığı için belirgin bir klinik semptomlar göstermediğinden ancak ileri yaşlarda tesadüfen tanı konabilir. Hemolitik süreçte hemolize bağlı artmış bilirubin ve LDH, azalmış haptoglobin ortaya çıkar. Eşlik eden herhangi bir karaciğer hastalığı yoksa total bilirubin düzeyi nadiren 5mg/dl'nin üzerine çıkar. Hafif skleral ikter hemolitik aneminin tek bulgusu olabilir. Kronik doğumsal hemolitik anemilerde uzun asemptomatik dönemleri takiben eritrosit yıkımında artışlar görülebilir. Kemik iliğinde eritropoezin artışı anemiyi düzeltmeye yetmez. Yapım-yıkım dengesindeki bu bozukluk, "aplastik kriz" olarak isimlendirilen hemoglobin seviyesinde hızlı ve dramatik düşüşlere neden olabilir. Parvovirus B19 enfeksiyonları aplastik anemi ile saf eritroid dizi aplazilerine neden olabilir. Virüs çoğalabilen eritroid dizi hücrelerini enfekte ederek etkili olur. Kronik hemolitik anemili hastaların aktif kemik ilikleri, Parvovirus B19 replikasyonu için ideal bir ortam sağlar. Orak hücreli anemi dışındaki doğumsal hemolitik anemili hastalarda, dalağın hafif-orta derecede büyüdüğü görülür. Dalağın ileri derecede büyüdüğü nadir olgularda ise, hasta karın sol tarafındaki dolgunluktan ve ağrıdan yakınabilir. Yaşla ve hemolizin şiddetiyle orantılı olarak safra taşı görülme sıklığı artar. Çocukluk çağında kronik hemolize bağlı daha çok siyah pigment taşları gelişir ve hemolitik anemili

hastaların tanısında önemli bir klinik bulgudur. Kronik hemolitik aneminin ayrııcı tanısında belirtilerin görülme zamanı ve şiddeti önemlidir. Herediter sferositoz, alfa talasemi, G6PD ve PK eksikliğinde hastalar yenidoğan döneminde sarılık ile başvururken, beta talasemi hastalığında genellikle ilk bulgular 4-6. aydan sonra ortaya çıkar. Talasemi majörlü olan büyüme gelişme dönemindeki çocuklarda, ağır hemolitik anemi geliştiğinde kemik iliğindeki eritroid dizinin proliferasyonuna bağlı olarak iskelet sisteminde değişiklikler, diş anomalileri ve büyüme gelişme gerilikleri görülebilir (Özlu 2007, Oneal et al. 2013, Tüysüz et al. 2014).

2.1.2.2. Edinsel hemolitik anemiler

Farklı sebepler ile (uygunsuz kan transfüzyonu sonrası, G6PD eksikliği olan hastaların oksidan ilaç kullanımı gibi) hemolitik anemi akut olarak gelişirse, semptomlar akut febril hastalık olarak meydana gelir. Otoimmün hemolitik aneminin bazı tiplerinde, trombotik trombositopenik purpurada ya da diğer hemolitik hastalıklarda klinik başlangıç hızlı olabilir. Sıklıkla sırt, karın ve ekstremitelerde ağrıları, baş ağrısı, halsizlik, kusma, üşüme, titreme ve ateş görülür. Bazen akut batın sendromu benzeri şiddetli karın ağrısı ile ona eşlik eden kas spazmı ve rijiditesi görülebilir. Oligüri ya da anüriyi takiben şok gelişebilir. Solukluk, sarılık, taşikardi ve aneminin ağır diğer semptomları belirgin olabilir. Daha az sıklıkla, edinsel hemolitik anemi haftalar ya da aylar süren bir periyodu takiben yavaş gidişli bir seyir izleyebilir. Bu durumda kardiyovasküler kompensasyon oluşmuştur ve semptomlar siliktir. Klinik tablo doğumsal hemolitik anemideki gibi olabilir. Solukluk, skleral ikter ya da sarılık hastalığın ilk bulgusu olabilir. Bu durum hastadan önce sıklıkla etrafındaki insanlar ya da arkadaşları tarafından fark edilir. Anemi daha da ağırlaştığı zaman hasta, halsizlik, güçsüzlük, dispne ya da diğer kardiyovasküler semptomlardan şikayet edebilir. Doğumsal hemolitik anemide olduğu gibi aplastik krizler de görülebilir. Bir başka hastalığa bağlı olarak gelişen edinsel tipte hemolitik anemilerde hastanın klinik tablosu yanında altta yatan hastalığın bulguları da ortaya çıkar. Lenfoma, SLE ya da mikoplazma pnömonisinin neden olduğu hemolitik proses ile ilgili semptom ve bulguları daha belirgindir (Schrier and Price 2009, Oneal et al. 2013).

2.1.3. Laboratuvar bulguları

Hemolitik anemi tanısını koymak için laboratuvar bulguları çok önemlidir. Spesifik bir test maalesef yoktur. En önemli laboratuvar tetkikleri hemogram, retikülosit sayısı, haptoglobin, LDH, bilirubin, direkt Coombs testi ve periferik kan yaymasıdır (Kline 1996, Barcellini and Fattizzo 2015, Lanzkowsky 2016).

Hemogram: Öncelikle anemi tanısı için tam kan sayımına ihtiyaç vardır. Talasemiler hariç, hemolitik anemiler normokrom normositer anemilerdir. Hemoglobin 8-10gr/dl ise hafif anemi, hemoglobin 6-8gr/dl ise orta şiddetli anemi, hemoglobin <6gr/dl ise ağır anemi olarak sınıflandırılır.

Akut hemoglobin düşüklükleri; sıklıkla eritrosit pentoz fosfat şantını içeren enzimopatilerde (özellikle G6PD eksikliği), lenfositik aktivasyonunu içeren otoimmün hemolitik anemilerde ve paroksizmal noktürnal hemoglobinüride (PNH) görülür. Bu durum akut hemolitik anemi ayırıcı tanısı için önemlidir.

Kronik hemoglobin düşüklükleri; sıklıkla eritrosit membran defektlerinde (herediter sferositoz, herediter stomasitoz), nükleotid ve glikolitik metabolizmanın enzimopatilerinde (piruvat kinaz eksikliğinde), soğuk otoimmün hemolitik anemilerde ve prostetik kalp kapak sorunlarında görülür. Hemoglobinin hızlı düşüşlerinde asteni, taşikardi ve dispne gibi semptomlar olurken kronik ve progresif düşüklüklerde ise iyi tolere edilebildiğini görmekteyiz (Barcellini and Fattizzo 2015). Hemolitik anemilerin çoğunda beyaz küre (WBC) ve trombosit sayıları normal seviyelerde iken sıklıkla lökositoz da görülebilir. Hemoliz ile birlikte trombositopeni varlığı trombotik mikroanjyopatileri veya Evans sendromunu düşündürülebilir (Miano 2016). PNH'de ise CD55/59 moleküllerinin eksikliğine bağlı kompleman aktivasyonu ile lökosit ve trombositler parçalanarak şiddetli olmayan düzeyde bir lökopeni ve trombositopeni tablosu oluşabilir. PNH'ye eşlik eden bir kemik iliği yetmezliği durumu varsa lökopeni ve trombositopeni daha belirgin olarak görülecektir (Parker 2016). Konjenital membran ya da enzim defektlerinde hafif seviyelerde görülen trombositopeni'ye neden olanın hipersplenizm olabileceği ihtimali düşünülmelidir.

Retikülositoz: Retikülosit sayısının artması hızlanmış kemik iliği üretiminin bulgusudur. Hemolitik anemilerin tipik bulgusudur. Ayrıca kanamalarda, anemi nedeniyle demir, B12 vitamini veya folat tedavileri sırasında ve eritropoetin uygulamasında da retikülositoz ortaya çıkar. Kemik iliği baskılanmış olanlarda

retikülositoz hemolitik anemiye eşlik etmeyebilir. Düzeltilmiş retikülosit sayısı esas alınmalıdır. Normal koşullarda düzeltilmiş retikülosit sayısı 25000-75000/mm³ dür. Hemolizde bu sayı >100000/mm³ olur. Hemolitik anemi tanısında kemik iliği incelemesine çok nadir gerek olabilir. Bununla birlikte periferik kanın morfolojik değerlendirilmesi önem arz eder. Retikülositler PY'da Wright boyalar ile boyandığında pembe-mor renkli hücreler halinde görülürler. Buna polikromazi denir. Mevcut polikromazi miktarı PY'da retikülositozun hangi derecede olduğuna dair bir fikir verebilir. Periferik yaymada görülebilen patolojik hücrelerden sferositler, eliptositler, akantositler, stomatositler, hemoglobin S'in orak hücreleri, hedef hücreleri, bazofilik noktalanma, Heinz cisimcikleri ve şistositlerin tesbiti hemolize neden olan asıl hastalık hakkında ipuçları verir (Schrier and Price 2009, Barcellini and Fattizzo 2015).

Haptoglobin: İnvasküler hemolizde açığa çıkan hemoglobin, karaciğerde sentezlenen bir glikoprotein olan haptoglobine bağlanır ve bu kompleks karaciğerde fagositik hücreler tarafından yıkılır. Bu sebeple hemolitik olaylarda serum haptoglobin düzeyi sifıra kadar düşer (Oneal et al. 2013, Shih et al. 2014).

Laktat dehidrogenaz: Çeşitli organlarda bulunan, hücre sitoplazma içine yerleşmiş bir enzimdir. Eğer hücre bozulursa serumda açığa çıkan miktarının ölçülmesi hücre döngüsü hakkında bize değerli bir fikir verir. Eritrositlerde özellikle LDH-1 ve LDH-2 izo-enzimleri bulunur. LDH hemolitik anemilerde artış göstermektedir. Ekstravasküler ve intravasküler hemolizin ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Ama B12 vitamini ve folat eksikliği gibi diğer hastalıklarda da inefektif eritropoez ve eritrositlerin prematür ölümleri nedeni ile değerler yükselebilir. Malignitelere, tümör lizis sendromunda ise değerler çok yüksek olmaktadır (Barcellini and Fattizzo 2015).

Bilirubin: Bilirubin hemin katabolizması sonucu oluşan bir üründür. Bilirubin özellikle ekstravasküler hemolizin ve daha az da intravasküler hemoliz olduğunun iyi bir göstergesidir. Periferde oluştuktan sonra albümin ile bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde mikrozomal enzim bilirubin UDP-glukuronil transferaz ile bilirubin mono-ve diglukuronidlere çevrilir ve safra içinde konjuge bilirubin olarak atılır. Bu nedenle artan bilirubin seviyeleri, artan hemoglobin katabolizması sonucu olabileceği gibi (konjuge olamamış, indirekt hiperbilirubinemi) azalmış hepatik temizlenme

sonucu da olabilir (konjuge olmuş, direkt hiperbilirubinemi) (Barcellini and Fattizzo 2015).

2.2. GLUKOZ -6- FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ

2.2.1. Epidemiyoloji

G6PD enzim eksikliği dünyada en sık görülen, hemolitik anemiye yol açan, en yaygın enzimopatilerden biridir. G6PD eksikliği ilk olarak ‘primakine duyarlılığı’ şeklinde isimlendirilmiştir. Fava fasulyesi (fava beans, Vicia fava) yenildiği zaman ortaya çıktığı için bu hastalığa Favizm adı da verilmektedir (Luzzatto and Arese 2018).

Enzim eksikliğinin sıtmaya karşı koruyucu özelliği olduğu için, günümüzde subtropikal bölgelerde daha çok oranda rastlanılmaktadır. Dünyada ve Türkiye’de bugüne kadar yapılan çalışmalarda değişik oranlar bildirilmiştir. Tüm dünya nüfusunun %4,9’unda G6PD eksikliği olduğu ve yaklaşık 400 milyon kişinin etkilendiği düşünülmektedir. Özellikle Afrika, Akdeniz Bölgesi, Orta Doğu, Güneydoğu Asya, Kafkas halkları ve onların soylarından gelenlerde görülmektedir (Büyükokuroğlu ve Süleyman 2001). G6PD eksikliğinin coğrafik dağılımı ile *Plasmodium falciparum* malaryasının endemik olduğu bölgelerdeki dağılımı arasında ilginç bir benzerlik bulunmaktadır. G6PD eksikliği olan eritrositlerdeki malarya parazitinin gelişimi, sağlıklı insan eritrositlerinin içindeki malarya parazitinin gelişimine göre oldukça yavaştır (Büyükokuroğlu ve Süleyman 2001, Frank 2005, Beutler 2008). Antimalaryal olarak kullanılan ilaçlar, G6PD eksikliği bulunan kişilerde aynı zamanda eritrosit içindeki oksijen radikallerini arttırarak oksidatif strese duyarlı olan parazitin yok edilmesine de katkıda bulunmaktadır (Cappellini and Fiorelli 2008, Albayrak et al. 2015). Doğu Akdeniz bölgesinde erkeklerin %50’sinde G6PD eksikliği tespit edilmiştir. Özellikle Irak’ta ve Irak asıllılarda yüksek orandadır (Büyükokuroğlu ve Süleyman 2001). Suudiler ve ABD’deki zenci nüfusta %10-13 civarında, Kuzey Amerika’daki Güney Doğu Asyalı göçmen kadınların ise %35’inin taşıyıcı olduğu belirlenmiştir. Türkiye’deki sıklığı ise %0,5-%20 arasındadır. G6PD eksikliği oranları Çukurova bölgesinde %8,2, Tarsus ve Hatay yöresinde %11,4, Antalya’da %5,4, Ankara ve Erzurum’da <%1, Diyarbakır’da %18, Kıbrıs’ta %12,4, Güneydoğu Anadolu’da %5-20, Türkiye’nin batısında %6,9, kuzeyinde %5 olarak

bildirilmektedir (Keskin 2002, Turan 2006, Altay ve Gümruk 2008, Albayrak et al. 2015).

2.2.2. G6PD enziminin genetik özellikleri

G6PD geni 1986 yılında klonlanmıştır. G6PD geni X kromozomunun uzun kolu subtelomerik yöresinde q28 lokusunda hemofili A, diskeratozis konjenita ve renk körlüğü ile yakın lokasyonda yerleşmiştir. Bu gen 18 kilobaz ağırlığında ve 20114 baz çifti uzunluğunda olup 13 ekson ve 12 introndan oluşur. 515 aminoasit ile kodlanır GC (guanin ve sitozin) den zengindir (Mehta et al. 2000, Cappellini and Fiorelli 2008, Menziletoglu Yildiz et al. 2011). Çoğunluğu nokta mutasyonlara nadiren de delesyonlara bağlı gelişen 400'den fazla varyant ve yaklaşık 170 mutasyonu saptanmıştır (Büyükokuroğlu ve Süleyman 2001). Enzimin genellikle dimerik ve tetramerik yapısı aktiftir. Aktif formunu sıcaklık, NADP+, NADPH konsantrasyonu gibi çeşitli faktörler etkilemektedir. Yüksek pH ve iyonik kuvvet dimer, düşük pH ve iyonik kuvvet ise tetramer oluşumuna neden olur (Doğan 2007, Cappellini and Fiorelli 2008).

2.2.3. Sınıflandırılması

G6PD enzim eksikliği için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ilk olarak 1967'de G6PD enzim aktivitesi ve elektroforetik hareketliliğine dayanan biyokimyasal bir sınıflandırma yapmıştır. Ancak zamanla çoğunluğu nokta mutasyonlara nadiren de delesyonlara bağlı 400'den fazla varyantın gösterilmiş olması nedeniyle güncelleme yapılmış, enzim aktivitesi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır (Belfield and Tichy 2018, Harcke et al. 2019).

Sınıf 1 Ağır enzim eksikliği (<%10) ve kronik hemolitik anemiye neden olan varyantlar

Sınıf 2 Ağır enzim eksikliği (<%10) ve intermittan hemoliz atakları (G6PD Akdeniz ve Asya varyantları)

Sınıf 3 Orta derecede enzim eksikliği (%10-60) ve aralıklı hemoliz atakları (G6PD A-varyantı, Afrika kökenli Amerikalı)

Sınıf 4 Normal enzim aktivitesi (%60-100) (G6PD A+, G6PD B+ varyantı)

Sınıf 5 Enzim aktivitesi yüksektir (>%150).

Normalde insanlarda elektroforetik olarak 3 ayrı G6PD tipi vardır. Bazı kişilerde tek bir B bandı vardır. Diğer bir grupta A bandı mevcut iken, bir kısmında da A ve B bandları beraber bulunmaktadır (Büyükkuroğlu ve Süleyman 2001).

Afrika'da sık görülen 'G6PD A-varyantı' dünyada en sık görülen varyant olup sınıf 3 özelliğindedir ve G6PD eksikliğini yaklaşık %90'ını oluşturur. En az 400 genetik varyantı ve çok çeşitli mutasyonlarından dolayı G6PD eksikliğini çoğunda klinik bozukluk veya hemolitik anemi görülmez. Klinik bakımdan önemli hemolize neden olan önemli iki varyant ise G6PD A- ve G6PD Akdeniz'dir. A- tipi Amerikalı siyahların %10'unda bulunur. Bu kişilerde orta derecede eksiklik olup, enzim aktivitesi %10-60 arasındadır. Akdeniz tipi Ortadoğu'da yaygın olarak bulunmaktadır ve bu tipte enzim aktivitesi %10'dan daha azdır. Sınıf 4 ve 5 varyantları klinik olarak belirti vermezler. Bunun için daha çok biyologların, genetikçilerin ve antropologların ilgisini çekmiştir (Cappellini and Fiorelli 2008, Belfield and Tichy 2018, Harcke et al. 2019).

2.2.4. G6PD enzim eksikliği kalıtımı

G6PD enzim eksikliği, X'e bağlı olarak taşınan ve resesif karakterde olup, hemizigot erkeklerde ve homozigot kadınlarda tam eksiklik olarak, heterozigot kadınlarda ise farklı şekillerde görülmektedir. Ülkemizde görülen G6PD enzim eksikliği varyantı ağır hemolize yol açmaktadır. Bu varyantın homozigot kadınlarında ve hemizigot erkeklerinde enzim aktivitesi normalin %10'un altındadır. Bilindiği gibi X kromozomuna bağlı resesif hastalıklar genellikle erkeklerde görülür. Bu erkeklerin anneleri taşıyıcı ya da hastadır. Hasta bir baba erkek çocuklarına sadece Y kromozomunu vereceğinden dolayı hastalığı oğullarına geçiremez. Fakat hasta erkekler tüm kız çocuklara mutant geni geçirirler. Kız çocuklarının hasta olabilmesi için mutant geni hem anneden hem de babadan alması bunun için de babanın hasta, annenin hasta ya da taşıyıcı olması gereklidir. Bazı durumlarda heterozigot kızlar, normal aktiviteye sahip bir G6PD enzimini kodlayan bir allel ve G6PD eksikliği olan aktiviteye sahip bir enzimi kodlayan bir allel taşır. X kromozomuna bağlı resesif hastalığın kız çocuklarında görülmesini açıklayan diğer bir durum ise Lyon hipotezidir. Lyon hipotezine göre, sağlam olan X kromozomunun inaktivasyonu

sonucunda heterozigot kadınlar semptomatik olabilir (Cappellini and Fiorelli 2008, van den Broek et al. 2016, Roper et al. 2020).

Erken embriyonal döneminde iki adet X kromozomundan birisi inaktif duruma gelir. Heterozigot kadınlar az veya çok enzim eksikliği olan hücrelere sahiptirler ve klinik olarak değişik şiddetlerde yetmezlik gösterirler. Bireyin her hücresinde enzim aktivitesi eşit derecede azalmış olarak bulunamaz. Kadınlarda, tüm hücrelerde yalnızca bir X kromozomu aktif olduğundan, kadın heterozigotlar normal (sağlıklı) ve enzim defektli olmak üzere iki eritrosit popülasyonuna sahiptir (Doğan 2007, Beutler 2008, Chu et al. 2018, Domingo et al. 2019).

2.2.5. Tarihçe

1932'de Otto Warburg ve Walter Christian tarafından G6PD, biyokimyasal olarak mayada ve kırmızı hücrelerde redoks işlevli bir enzim olarak tespit edildi. Warburg bu durumun glukoz metabolizması enzimlerinden biri aracılığıyla olduğunu, sonradan yaptığı araştırmalara göre G6PD 'ın bu mekanizmada rol aldığını anladı. On dokuzuncu yüzyılda Yunanistan, Portekiz ve İtalya'da çocuk doktorları çocuklarda bakla fasulyesi yedikten sonra şiddetli anemi ve hemoglobinüri ortaya çıktığını gözlemlediler ve bunu favizm olarak adlandırdılar. Favizm aynı kişide tekrarlanma eğiliminde olduğu gibi, aynı zamanda bu ailelerde farklı zaman ve kuşaklarda zaman zaman aniden ortaya çıktığı da fark edildi. 1920'den itibaren sıtma için kullanılan primakin adlı ilacın yan etkisinin akut hemolitik anemi olduğu fark edildi ve buna Primakin'e duyarlı sendrom adı verildi. Ancak favizm ile ilişkisi bulunamadı. 1956 yılında Paul Carson ve arkadaşları Şikago'da primakine duyarlı insanların kırmızı kan hücrelerinde G6PD eksikliği (<%15) olduğunu buldular. 1958 yılında İtalya'da (Genoa) Gennaro Sansone ve arkadaşları favizm gözlenen çocuklarda G6PD enzim eksikliği saptadılar. Ayrıca G6PD eksikliğinin kalıtımının X'e bağlı olduğunu kanıtladılar. Mary Lyon, yaptığı X-kromozomu inaktivasyon fenomenini hemen hemen tüm fare çalışmalarında tespit etti ve eritrositlerde ifade edilen bu kalıtsal anormallik, oluşan ilk hemolitik anemi örneği oldu. Aynı tarihlerde, Tony Allison ve Arno Motulsky, sıtma geçiren hasta grubunda G6PD eksikliğine daha sık rastladı. Bu durumun pek çok ülkede sıklığını tespit etmek için çalıştılar. G6PD eksikliğinin, tüm kıtalarda insan popülasyonunda yaygınlaştığı, 1966 tarihinde David Livingstone

tarafından istatistikleştirilen epidemiyolojik veriler ile ortaya kondu. (Cappellini and Fiorelli 2008, Luzzatto et al. 2016).

G6PD enzim eksikliğinde önemli tarihler:

1956: G6PD eksikliği keşfi;

1966: G6PD eksikliğinin araştırılması için prosedürlerin standardizasyonu (WHO bilimsel grubu);

1966-1986: G6PD eksikliğine neden yaklaşık 400 biyokimyasal varyantın bulunması;

1986: G6PD geninin klonlanması ve dizilenmesi;

1986-2006: G6PD geninin 170 moleküler varyantının tanımlanması;

1994: G6PD proteinin *Leuconostoc mesenteroides* bakterisi kullanımıyla kristalizasyonu;

1995: G6PD geninin analiz amacıyla parçalanması;

1996: İnsan G6PD proteinin üç boyutlu bir yapısının yayınlanması (Cappellini and Fiorelli 2008).

2.2.6. Biyokimyasal temelleri

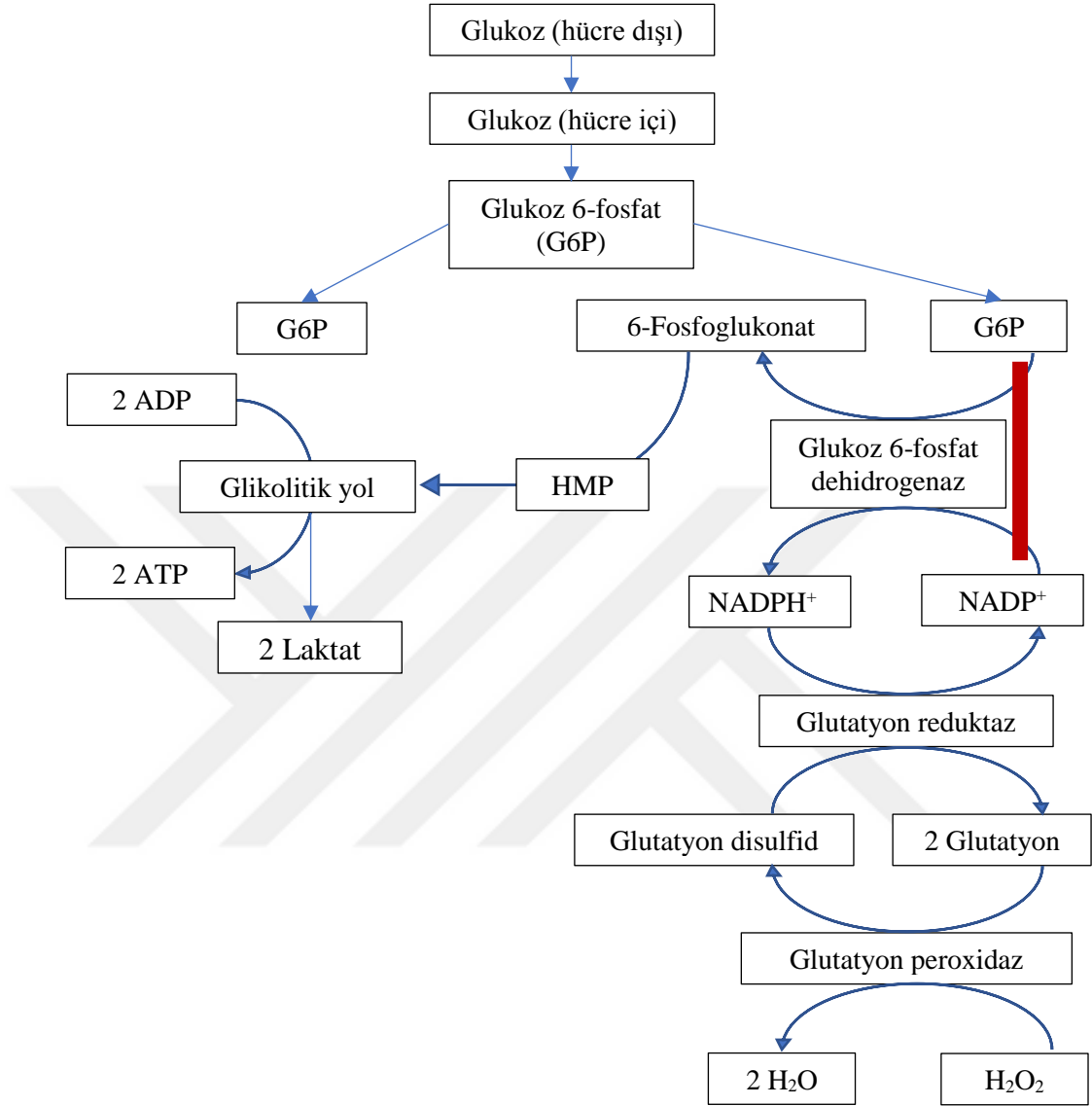
Eritrositlerin temel enerji kaynağı glukozdur. Glukoz heksokinaz ile fosfatlanıp glukoz-6-fosfatı oluşturduktan sonra iki metabolik yoldan birini seçer:

1. Embden Meyerhof yolu

2. Pentoz Fosfat yolu (heksoz monofosfat yolu)

Pentoz fosfat yolunun temel görevi organizmaya Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH) ve riboz fosfatları sağlamaktır. Bu metabolik yolda ATP ne üretilir ne de kullanılır. Sitozolda gerçekleşen pentoz fosfat yolunda her bir glukoz-6-fosfata karşılık 2 mol NADPH üretilir. G6PD enzimi bütün dokularda bulunur. Pentoz Fosfat Yolunun (PFY) ilk adımını katalize eden bir enzimdir. G6PD enzimi tüm hücrelerde bulunmasına rağmen, mitokondriyal yapıları olmayan eritrositler bu eksiklikten en çok etkilenen hücrelerdir. G6PD enzimi PFY'ü NADPH üretimi için tek kaynaktır. G6PD eksikliği olan eritrositlerde NADP'den NADPH' e dönüşüm normal düzeyde olmadığı için oksidatif hasara yatkınlık meydana gelir. Glukoz-6-fosfatdehidrogenaz pentoz fosfat yolunun ilk ve kilit enzimi olarak bakteri, mantar, sinek, balık ve memelileri içeren geniş bir canlı topluluğunda bulunmaktadır. Bu nedenle her canlıda var olan ve

yaşam için gerekli olan anlamında “housekeeper” enzim olarak da isimlendirilmektedir. Pentoz fosfat yolu sitozolde gerçekleşir ve biyokimyasal reaksiyonlarda redükten olarak görev yapan NADPH'nin hücredeki ihtiyacını karşılar. Bu yolda ayrıca nükleotid sentezi için gerekli olan riboz-fosfatlar üretilir ve üç ile yedi karbonlu şekerlerin metabolik kullanımını sağlar. Bazı ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidatif ajanlara karşı korunmak için eritrositler redükte glutatyonlardan (GSH) yararlanır. GSH yolunun ko-faktörü olarak kullanılan NADPH, pentoz fosfat yolundan üretilmektedir. Bu yolda ATP sentezi veya tüketimi yoktur. Pentoz fosfat yolu primer olarak G6PD basamağı ile düzenlenir ve NADPH enzimin potent konpetitif inhibitörüdür. NADPH ihtiyacı arttıkça G6PD enziminin hızı artmaktadır. Normal hücrelerde, oksida ajanların varlığında PFY'ü 2-3 kat fazla çalışır ve GSH ile NADPH düzeyleri değişmez. Azalmış G6PD aktivitesinde, hücre içinde oluşan serbest radikaller ve peroksidlerin detoksifikasyonu için gerekli NADPH üretiminin. Pentoz fosfat yolu çalışmadığından azalmasıyla eritrositlerde en ağır biçimde hemoliz oluşur. Diğer dokular ise glutatyonu indirgenmiş halde tutabilmek için NADP+ bağımlı malat dehidrojenaz (Malik enzim) gibi alternatif NADPH üretim kaynaklarına sahiptir. Eritrositte nukleus ve ribozom bulunmadığından enzimi tekrar elde edemez, böylece eritrositler enzim eksikliğine karşı özellikle savunmasızdır. G6PD, glukoz 6-fosfatı irreversibl bir reaksiyonla 6-fosfoglukonolaktona okside eder ve bu reaksiyonda koenzim olarak NADP+ kullanılıp reaksiyon esnasında NADPH sentezlenir. 6-fosfoglukonolakton dehidrojenaz ile katalizlene bir reaksiyonla oksidatif dekarboksilasyona uğrar. İrreversibl olan bu reaksiyon ile bir pentoz-fosfat olan ribuloz 5-fosfat, CO₂ ve ikinci bir NADPH molekülü sentezlenmiş olur (Mehta et al. 2000).



Şekil 2: G6PD eksikliğinin biyokimyasal temelleri (G6P: glukoz 6 fosfat, ADP: adenosin difosfat, ATP: adenosin trifosfat, HMP: heksoz monofosfat yolu, NADP: nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, NADPH+H nikotinamid adenin dinükleotid fosfat indirgenmiş, H₂O₂: hidrojen peroksit).

2.2.7. Klinik bulguları

G6PD eksikliği olan birçok olgu yaşamları boyunca asemptomatiktir. İlaçlar, bazı gıdalar ve enfeksiyonlar tarafından hemoliz atakları tetiklenmektedir. Hastalığın

ağırlığı, hemolitik atak sırasındaki hemolizin seviyeleri, yenidoğan dönemindeki hiperbilirubinemi düzeyi ya da kronik non-sferositik anemi gelişmesi enzim eksikliğinin derecesine bağlıdır. Tanı için altın standart G6PD enzim aktivitesinin spektrofotometrik yöntem ile ölçülmesidir. Moleküler ve genetik çalışmalar yardımcı olmaktadır.

2.2.7.1. Akut hemolitik anemi

G6PD eksikliğinin en klasik bulgusu akut hemolitik anemidir. Genellikle ilaç, bakla veya infeksiyon kaynaklı oldukça dramatik, aniden ağır bir hemolitik anemi tablosu gelişebilir. Ayrıca diyabet ve ağır fiziksel egzersizin hemolizi hızlandıran bir faktör olabileceği bildirilmiştir. Akut hemolizin nedeni ne olursa olsun, klinik olarak yorgunluk, sırt ağrısı, anemi, karın ağrısı, bulantı ve kusma, ateş, sarılık, solukluk, taşikardi ve taşipne gibi bulgularla ortaya çıkar (Kline 1996, Mehta et al. 2000). Hemoglobin ya da ürobilinogen miktarının arttığı koyu renkli bir idrar ve splenomegali olabilmektedir.

Klinikte akut hemolitik atak genelde kendini sınırlar ve 3-6 hafta içinde hemoglobin düzeyi normale döner. Bununla birlikte bazı olgularda, hemoglobin düşüşü eritrosit transfüzyonu yapılmasını gerektirmektedir. Eritrositlerdeki G6PD aktivitesi çok belirgin olarak eritrositin yaşına bağlıdır. Retikülositler, olgun eritrositlerden yaklaşık beş kat fazla enzim aktivitesine sahiptir. En düşük G6PD düzeyi en yaşlı eritrositlerde olacağından ilk hemoliz olan hücreler bu yaşlı eritrositlerdir. Hemoliz sonrası artan retikülositler ve genç eritrositler daha yüksek G6PD seviyelerine sahip olacağından hemoliz sınırlanır (Mehta et al. 2000, Nkhoma et al. 2009). Eritrositlerde denatüre hemoglobin çökeltilerinin göstergesi olan Heinz cisimleri bu hastalık için tipik bir bulgudur.

2.2.7.1.1. Enfeksiyona bağlı hemolitik anemi

G6PD eksikliğinde sadece eritrositlerin değil lökositlerin de savunma mekanizmaları azalmakta ve mikrobisidal aktivitesi düşmektedir. G6PD eksikliği nedeniyle serbest O₂ ve NADPH sentezi azalır, nötrofillerin fagositoz yetenekleri düşer ve dolayısıyla antibakteriyel aktivite sekteye uğrar. Diğer bir hipoteze göre ise hemolitik bir olay sonrası artmış serum demir konsantrasyonu ile ciddi enfeksiyonlar arasında bir

ilişkinin varlığıdır. Bazı çalışmalarda ise, hemoliz sırasında periferik kanda olgunlaşmamış, normal fagositik aktivitesi olmayan nötrofillerin sayılarının artmasının kanıt olarak sunulmasıdır. Dolayısıyla G6PD eksikliği olan olguların, bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha yüksek oranda yatkın olabilmeleri mümkündür (Wilmanski et al. 2007, Zareifar et al. 2013, Rostami-Far et al. 2016, Zhong and Yazdanbakhsh 2018, Zekavat et al. 2019, Harcke et al. 2019, Uyoga et al. 2020).

G6PD eksikliği olan olgularda hemolizi en sık tetikleyenler sitomegalovirüs, influenza A, hepatit A veya B, salmonella, E. coli, beta-hemolitik streptokok ve riketsia enfeksiyonlarıdır. Ayrıca hipertermi, hipoksemi, asidoz ve diabetik ketoasidoz da hemolize neden olabilmektedir. Bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyon sırasında enflamatuvar yanıt nedeniyle reaktif oksijen türleri üretilerek bu olgularda hemolizi artırmaktadır (Frank 2005, Harcke et al. 2019).

2.2.7.1.2. Favizm

Bakla (*vicia faba*) bitkisinin neden olduğu hemolitik anemi favizm olarak adlandırılır ve G6PD eksikliği olan bireylerde hemolitik anemiye yol açar. Favizm oluşumuna özellikle ilkbaharda Akdeniz ülkelerinde rastlanmaktadır. Süt veren annelerin bebeklerinde de hemoliz rapor edilmiştir (Luzzatto and Arese 2018). Favizmi olan kişilerde her zaman G6PD eksikliği vardır, fakat G6PD eksikliği olanların hepsinde favizm görülmeyebilir (Büyükokuroğlu ve Süleyman 2001, Frank 2005, Menziletoglu Yıldız et al. 2011). Hemolitik krize neden olan G6PD enzim eksikliği ile birlikte genetik faktörlerin varlığı da söz konusudur. Favizm sadece Akdeniz tipini etkiler, Afrika tipi genelde etkilenmez. Yetişkinlere göre çocuklarda daha sık favizm olgusuna rastlanmaktadır. Bakla, kuru ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturan iki glikozidik bileşik olan visin ve konvisinden zengindir. Bakla yenilmesinden sonra glikozidler enzimatik olarak hidroliz olur, pirimidin aglikon, divisin ve izouramil oluşur. Favizm nedeni olarak öne sürülen mekanizmada bu yeni bileşikler redoks siklusüne girip redükte glutasyonu tüketir, bu sayede serbest radikal ve H₂O₂ oluşumuna yol açar (Frank 2005, Özlü 2007, Luzzatto and Arese 2018).

Bakla yenmesini takiben bir süre sonra çocukta huzursuzluk ve halsizliği takiben 24-48 saat içinde hafif ateş, mide bulantısı, karın ağrısı, diyare ve bazen kusma gelişir. Bu süreçte hem giderek artan bir sarılık hem de hemoglobinuri nedeniyle idrar rengi koyu

kırmızı veya siyaha yakın renklerde olur. Ağır hemolize bağlı sekonder kalp yetmezliği ve hipovolemik şok bulguları ile splenomegali gözlenebilir (Harcke et al. 2019).

2.2.7.1.3. İlaçlara bağlı sekonder hemolitik anemi

İlaça bağlı hemolitik aneminin klinik tablosu favizmdekine benzerdir. İlk olarak primakin alan ve hemoliz gelişen hastalar araştırılırken tanımlanmıştır. Daha sonra farklı ilaçların da G6PD eksikliğinde akut hemolitik krize neden oldukları görüldü. Bu ilaçlar iki ana grupta incelenmektedir.

- 1) Normal kullanılan dozlarda bile klinik olarak anlamlı hemolitik anemi oluşturabilen ilaçlar (Tablo 2).
- 2) Yüksek dozlarda verildiğinde eritrosit ömründe hafif bir azalma ile beraber hemolitik anemi oluşturan, normal dozlarda güvenle kullanılabilen ilaçlar (Tablo 3) (Beutler 2008, Harcke et al. 2019).

Tablo 2: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde kaçınılması gereken ilaç ve kimyasal ajanlar

Asetanilid	Primakin
Diaminodifenil sulfon	Sulfasetamid
Furazolidon	Sulfanilamid
Glibenklamid	Sulfapiridin
İsobutil nitrite	Tiazolesulfon
Metilen mavisi	Trinitrotoluen
Niridazol	Urat oksidaz
Nitrofurantoin	Kına
Fenazopiridin	Naftalin
Fenilhidrazin	Bakla

Tablo 3: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde normal terapötik dozda güvenle verilebilecek ilaçlar ve kimyasal ajanlar

Asetaminofen	Fenilbutazon
Asetofenetidin	Fenitoin
Asetil salisilik asit	Probenecid
Aminopirin	Prokainamid hidroklorid
Antazolin	Pirimetamin
Antipirin	Kinin
Askorbik asit	Streptomisin
Benzheksol	Sulfasitine
Kloramfenikol	Sulfadiazin
Klorguanidin	Sulfaguanidin
Klorokin	Sulfamerazin
Kolşisin	Sulfamethoksazol
Difenilhidramin	Sulfamethoksipiridazin
İzoniazid	Sulfisoksazol
L-Dopa	Tiaprofenik asit
Menadion sodyum bisulfit	Trimetoprim
p-Aminobenzoik asit	Tripeleennamin
p-Aminosalisilik asit	Vitamin K

Ayrıca bireyler arası farmakokinetik farklılıklar nedeni ile aynı ilacın benzer dozlarda etkinliği değişebilir. Alta yatan infeksiyon, egzersiz ve birden fazla ilaç kullanımı gibi sekonder nedenler klinik farklılıklara neden olabilir. Klinik olarak hemoliz, sarılık ve hemoglobinuri tipik olarak ilaç alımını takiben 24-72 saat içinde ortaya çıkar. Anemi 7-8. günlere kadar devam edebilmekte olup, ilaç kesildikten sonra 8-10. günlerde hemoglobin konsantrasyonları düzelmeye başlar.

2.2.7.2. Yenidoğan hiperbilirubinemisi

Bebeklerde önemli klinik bulguya neden olan başka bir durum ise yenidoğan sarılığıdır. Yenidoğanda G6PD eksikliğine bağlı hiperbilirubineminin farklı mekanizmaları vardır. Yenidoğan döneminde karaciğer, hemoliz sonucu oluşan ürünleri konjuge etmede yetersiz kalmaktadır (Bizzarro et al. 2004, Atay et al. 2006). Hemolizi arttıran herhangi bir faktör bu dengeyi kırabilir ve hiperbilirubinemi

meydana çıkabilir. G6PD enzim eksikliği, yenidoğan eritrositlerini hemolize karşı daha eğilimli hale getirir ve hiperbilirubinemiye yol açar.

Fakat G6PD eksikliği olan bazı bebeklerde hemoliz çok belirgin değildir, anemi ve retikülositoz gelişmeyebilir. Bu duruma genetik veya çevresel faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Belirgin sarılık 1-4 günlük bebeklerde genellikle fizyolojik sarılığa çok benzer. Yenidoğan döneminde ağır kernikterus riski taşıyan indirekt hiperbilirubineminin önemli nedenlerinden birisi G6PD enzim eksikliğidir. Kernikterus nadir olmasına rağmen bazen kalıcı nörolojik hasarlar gelişebilir. Bu nedenle sarılık gelişen ve nedeni belli olmayan yenidoğan olgularında G6PD eksikliği mutlaka düşünülmelidir (Katar 2007). Hemolizin tetiklenmesine neden olabilecek olgularda, bebek ve annenin oksidan stres yaratan ilaçlara maruziyeti, asidoz, hipoksi, naftalin kullanımı, aile öyküsü, kültürel ve çevresel faktörlerin etkileri bulunabilir. Yenidoğan döneminde sarılık, G6PD eksikliği bulunan prematüre bebeklerde daha tipik ve şiddetlidir (Kaplan et al. 2016). Yenidoğan sarılığı nedeni ile fototerapi gören, aile öyküsü ya da etnik veya coğrafik kökeni G6PD eksikliği ihtimalini düşündüren olgularda mutlak G6PD ölçümü önerilir. Kernikterus olgularının %30'unda G6PD eksikliği olduğu bildirilmektedir (Maisels 2006, Cunningham et al. 2016). Yenidoğan sarılığı G6PD Akdeniz gibi ağır formlarda, Afrika tipi olarak bilinen G6PD A- 'e göre daha sık görülür. G6PD eksikliği ile birlikte Gilbert sendromu varsa sarılık riski daha fazladır (Nicolaidou et al. 2005).

2.2.7.3. Kronik non-sferositik hemolitik anemi

Kronik non-sferositik hemolitik anemi G6PD eksikliğinin çok daha nadir bir durumu olup hemolizin ömür boyu sürdüğü bir şeklidir (Mehta et al. 2000). Hemolitik anemi yaşam boyu devam eden hafif ya da orta düzeyde ekstravasküler hemoliz ile karakterizedir. Özgün bir morfolojik bulgusu olmayıp yapılan incelemede kanda polikromatofili, poikilositoz, anizositoz ve çekirdekli eritrositler görülebilir. Genellikle bebeklik veya çocukluk döneminde bulgular verebilir. Ciddi neonatal sarılık öyküsü, oksidatif stresle artan kronik anemi ve aralıklı eritrosit transfüzyonu gerekliliği gibi semptomlar meydana çıkabilir. Laboratuvar tetkiklerinde retikülositoz, bilirubin ve LDH değerlerinde yükselme ile safra taşı veya splenomegali tespit edilebilir. Akut hemolitik aneminin aksine hemolizin ekstravasküler karakterde

olduğunu bize gösterir. Oksidan maddelerde karşılaşma sonrası akut intravasküler hemoliz de bu hastalık tablosuna eklenebilir (Mehta et al. 2000, Fiorelli et al. 2000).

2.2.8. Laboratuvar bulguları

G6PD enzim eksikliğine bağlı hemolitik anemilerde spesifik ek bir test yoktur. Akut, immun olmayan hemolitik anemi ayırıcı tanısında G6PD eksikliği düşünülmelidir. Enfeksiyonlar, ilaçlar ya da bakla yenmesinden sonra klinik bulguların ortaya çıkması yanında kanda eritrosit morfolojisindeki değişikliklerin varlığı tanı için son derece önemlidir. Anemi normokrom normositer olup orta-ciddi seviyededir. Periferik kan yaymasında polikromazi, poikilositoz, anizositoz, sferositler ve ısırılmış gibi görünen eritrositler dikkat çekicidir. Retikülositoz çok belirgindir. Ayrıca denatüre hemoglobin çökeltilerinden oluşan ve oksidatif hasarın bir göstergesi olan eritrosit içi inklüzyon cisimciği (Heinz cisimciği) görülebilir. Ancak hasarlı eritrositler dalak tarafından sirkülasyondan hızlıca uzaklaştırıldığından dolayı Heinz cisimciği geçici olarak kısa bir süre görünür. Haptoglobulin düzeyi çok düşerken, ağır hemolizlerde plazmada serbest hemoglobulinler gözlenebilir. Hemolizin belirgin bulgusu olarak indirekt hiperbilirubinemi görülür ama karaciğer fonksiyon testleri normal, LDH yüksektir. Otoimmün aneminin ayırıcı tanısında Direkt Coombs testinin negatif olması büyük önem taşır. İdrar incelemesinde hemoglobinüri ve ürobilinojen pozitif olması ihtimali yüksektir. Çocuklarda nadir olsa da akut böbrek yetmezliği yetişkinlerde iyi bilinen bir komplikasyondur. Böbrek fonksiyon testleri genellikle normaldir. Tanısal test G6PD enzim aktivitesinin nicel olarak spektrofotometrik ölçüm ya da nitel olarak floresan spot testi ile değerlendirilmesidir. Hemolitik atak sırasında en yaşlı eritrositler en erken parçalandığından dolaşımdaki eritrositlerde (özellikle retikülositlerde) göreceli olarak daha yüksek G6PD aktivitesi vardır. Bu nedenle akut dönem sırasında G6PD enzim aktivitesi normal sınırlar içerisinde çıkabilir (Mehta et al. 2000, Lanzkowsky 2016). Heterozigot kadınların teşhisi zordur. Özellikle G6PD'nin yüksek prevalansa sahip olduğu bölgelerde aile taraması ve DNA analizleri ile heterozigotlar belirlenebilir (Cappellini and Fiorelli 2008).

2.2.9. Tedavi

2.2.9.1. Akut hemolitik anemi tedavisinin özellikleri

G6PD eksikliğinin yönetiminde en önemli nokta tanı almış bireylerde eritrositlerin oksidatif stresle karşılaşmasının engellenmesidir. G6PD enzim eksikliği olan hastalarda akut atak olduğunda hemoliz genelde çok ciddi düzeyde olmadığından zamanla kendini sınırlayacaktır. Henüz tanı almamış kişilerde ya da tanılı olup bunun önlenemediği durumlarda hemolizin ve aneminin şiddetine, hastanın yaşına ve komorbiditelerine bağlı olarak destek tedavisi gerekebilir. Çocuklarda nadir görülmesine karşın G6PD enzim eksikliği hemolitik anemisinin en önemli komplikasyonu akut böbrek yetmezliğidir. Bu nedenle ağır olgularda böbrek fonksiyonları açısından hastalar gözlem altında tutulmalıdır. Hemoglobüriye bağlı olarak gelişen akut tübüler nekrozda ağır anemi nedeni ile oluşan doku hipoksisi sonrası, metabolik asidoz ortaya çıkar. Akut böbrek yetmezliği ciddi hemolizin önemli bir komplikasyonu iken diğer organ yetmezliği belirtilerinin olmaması tipiktir. Hemolize bağlı böbrek yetmezliğini önlemek ve tedavi etmek için hidrasyon ve alkalizasyon uygulanmalıdır. Burada idrar pH'ı 6,5'in üzerinde tutulmaya çalışılmalıdır. Oligoüri olan hastalarda furosemid ve mannitol ilavesi endikedir. Belirgin semptomatik anemisi olan olgular dışında tranfüzyon önerilmemektedir. Genel yaklaşım hemoglobin değeri 7 g/dl'nin altında ise hemen, hemoglobin değeri 7-9 g/dl ve hemoglobüri varsa transfüzyon uygulanması gerekir. Hemoglobin değeri 9 g/dl'den yüksek olup aynı zamanda hemoglobüri bulgusu da olan olgular ile hemoglobin değeri 7-9 g/dl olmasına karşın hemoglobürisi olmayan olgular en az 48 saat yakın gözlem altında tutulmalıdır (Schuurman et al. 2009, Akman et al.2012, Luzzatto and Seneca 2014, Belfield and Tichy 2018).

2.2.9.2. Yenidoğan hiperbilirubinemisine yaklaşım

G6PD eksikliğine bağlı yenidoğan hiperbilirubinemisi ve yenidoğan sarılığında yaklaşım genellikle aynıdır. Olgular tedavi gerektirmeyecek düzeyde olabilir ya da fototerapiden eritrosit transfüzyonuna kadar farklı tedavi yöntemleri gerekebilir. G6PD eksikliği olan yenidoğanların G6PD eksikliği olmayanlara göre hiperbilirubinemi insidansı iki kat daha fazladır. Prematüre bebeklerde daha hızlı ve

ağır bir klinik tablo ile karşımıza çıkar. Ağır olgularda kernikterus gelişimi önemli bir komplikasyon olduğundan, çok sratlı bir yaklaşım ve yakın gözlem önem arz eder. Yenidoğan hemolizinde ise nörolojik hastalığı önlemek için fototerapi veya kan değişimi gibi acil tedavilere gereksinim olabilir (Cunningham et al. 2016, Anderle et al. 2018). Ayrıca, G6PD eksikliği olan yenidoğan hiperbilirubinemili bebeklerde sepsis gelişimi riski de daha yüksektir (Harcke et al. 2019).

Kronik non-sferositik hemolitik anemi tedavisinde folik asit ilavesi, gerekli durumlarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, demir birikimi durumunda demir şelatörleri kullanılır. şiddetli olgularda splenektomiden yararlanır (Hamilton et al. 2004).

2.2.10. İzlemedeki önemli noktalar

G6PD enzim eksikliği genel olarak yaşam beklentisini, yaşam kalitesini veya kişilerin aktivitesini etkileyen bir durum değildir. G6PD enzim eksikliğinde asemptomatik olgulardan, hayatı tehdit eden ağır hemolitik anemili olgulara kadar çok çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları vermektedirler. Bu açıdan izlemede G6PD eksikliği olan hastaların potansiyel olarak hemolitik krize neden olabilecek gıda ve ilaçlardan kaçınmaları mutlaka önerilmelidir. Yenidoğan hiperbilirubinemili olgularda yakın izlem önemlidir. Hafif sarılık, emmeme, halsizlik, letarji ve kusma bulguları yenidoğanlarda kernikterusun ilk semptomları olabileceği için yakın takip olmalıdır. Bakla yiyip sonra çocuklarını emziren anneler nedeniyle yenidoğanlarda G6PD eksikliğine bağlı hemolitik anemi ve sarılık olguları da vardır. Kronik non-sferositik hemolitik anemi G6PD eksikliğinin çok daha nadir bir durumu olup ömür boyu süren hemoliz nedeniyle kan transfüzyonu gerekmektedir. İzlemede splenomegali, safra taşları, retikülositoz mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Yenidoğan hiperbilirubinemisi nedeniyle fototerapi uygulanan, aile öyküsü, etnik ya da coğrafik kökeni G6PD eksikliği yüksek ihtimal dahilinde olan olgularda, G6PD lm ve G6PD eksikliği olan hastanın aile taramalarının yapılması faydalıdır. Çeşitli çalışmalarda erkeklerde G6PD eksikliği sıklığı >%3-%5 görülen toplumlarda yenidoğanların taranması önerilmektedir (Atay et al. 2005, Katar 2007, Cunningham et al. 2016, Anderle et al. 2018, Belfield and Tichy 2018, Harcke et al. 2019). G6PD eksikliği tanısı konulabilmesi için G6PD düzeyine bakılması yeterlidir. Eritrosit transfüzyonu

uygulanmayan hastalarda klinik tablo tam düzeldikten sonra, transfüzyon yapılan hastalarda ise en az 3 ay sonra test yenilenmelidir. Ancak heterozigot kızlarda genetik inceleme yapılması gerekmektedir (Cappellini and Fiorelli 2008, Lanzkowsky 2016).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı tarafından izlenen ve 2015-2020 tarihleri arasında G6PD enzim eksikliği tanısı almış 0-18 yaş arası 43 çocuğun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Onay tarihi: 05.03.20. Sayı: 71522473/050.01.04/60 (Ek-2).

Çalışmaya G6PD enzim düzeyi düşük saptanan olgularla birlikte, G6PD enzim düzeyi normal sınırlarda olmasına rağmen favizm öyküsü olan hastalar dahil edildi. G6PD aktivitesinin bazı hastalarda gram hemoglobin başına uluslararası ünite (IU/g Hb) bazılarında ise eritrosit sayısı başına uluslararası miliünite (mU /10⁹ RBC) olarak ifade edildiği gözlemlendi. G6PD enzim düzeyi 6,97 IU/gr Hb (Normal: 6,97-20,5 IU/gr Hb) ya da 178 mU/10⁹ RBC (Normal:178-354 mU/10⁹ RBC) altındaki değerler düşük olarak kabul edildi.

Aşağıda belirtilen parametreler dosya kayıtlarından alınarak Ek-1'deki forma eklendi:

a-Hastaların tanı sırasındaki yaşları

b-Başvuru şikayetleri (sarılık, ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, idrar renginde koyulaşma, halsizlik, vb)

c-Öyküleri (yakında geçirilmiş enfeksiyon, ilaç kullanma, fava fasulyesi yeme ve yenidoğan dönemlerindeki sarılık öyküsü), öyküde immun yetmezlik düşündürülen bulgular (bir yıl içinde 4 den fazla otit, yılda ikiden fazla sinüzit veya pnömoni, büyüme geriliği, menenjit ve sepsis gibi ciddi enfeksiyon, rekurren derin doku ya da organ apseleri, persistan oral ya da cilt moniliyazisi, iv antibiyotik tedavi gereksinimi, aile öyküsü)

d-Fizik inceleme bulguları (ikter, solukluk, hepatosplenomegali, taşikardi, taşipne, vb)

e-Tanı sırasındaki laboratuvar bulguları (hemoglobin, eritrosit sayısı, retikülosit sayısı, total ve indirekt bilirubin, LDH, ALT, AST, ALP, GGT, üre, kreatinin, Direkt Coombs, G6PD enzim seviyesi, lenfosit alt grupları)

f-Hastaların izlem ve tedavileri (hidrasyon, kan transfüzyon ihtiyacı ve miktarı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ihtiyacı; yenidoğan hiperbilirubinemi döneminde tanı konulan olgularda fototerapi, hidrasyon, kan değişimi, transfüzyon ihtiyacı)

h- Hemoglobin, eritrosit ve retikülosit sayısı, total ve indirekt bilirubin, LDH, ALT, AST, GGT, ALP, üre ve kreatinin düzeyi gibi laboratuvar parametrelerinin seyri. Tanı sırasında tespit edilen G6PD düzeyi artmış retikülosit sayısından dolayı geçici olarak yükselmiş olabileceğinden, akut dönem dışında (en az 1ay sonra) saptanan enzim düzeyleri de kaydedildi.

G6PD eksikliğinin klinik tipleri aşağıdaki tanımlara göre belirlendi:

1) Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi: Yenidoğan döneminde patolojik sarılık nedeniyle yapılan araştırma sırasında bakılan G6PD enzim düzeyi düşük saptanan olgular.

2) Akut hemolitik anemi atağı: Enfeksiyon sırasında, ilaç alımı veya bakla (fava) yeme sonrasında cilt ve mukozalarda belirgin solukluk, sarılık, taşikardi veya taşipne gibi bulgularla başvuran; laboratuvar incelemede hemoglobin değerinde belirgin düşüklük, serum bilirubin ve LDH değerlerinde artış, haptoglobin seviyesinde düşme gibi hemolize ait bulgular; 1-2 gün sonra belirgin retikulositoz izlenen olgular.

3) Kronik nonsferositik hemolitik anemi: Uzun süreli sarılık, solukluk gibi yakınmalarla başvuran ve laboratuvar incelemede hafif-orta düzeyde anemi, bilirubin artışı ve retikulositoz gibi hemolize ait bulgular saptanan olgular.

4) Asemptomatik: Kardeşinde G6PD enzim eksikliği öyküsü nedeniyle yapılan tarama sırasında saptanan ancak kendisinde inceleme tarihine kadar herhangi bir semptom gözlenmeyen olgular (Nelson Texbook of Pediatrics 2016, Lanzkowsky 2016, Roper et al. 2020).

İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada kullanılan sayısal değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma sahip sayısal değişkenler yönünden 4 ölçüm periyodu arasında yapılan karşılaştırmalarda tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanıldı (tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi sonucuna göre önemli fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni testi kullanıldı). Normal dağılıma sahip olmayan ya da örneklerin hacmi az olan sayısal değişkenler yönünden

2 ölçüm periyodu arasında yapılan karşılaştırmalarda Wilcoxon testi, 4 ölçüm periyodu arasında yapılan karşılaştırmalarda ise Friedman testi kullanıldı (Friedman testi sonucuna göre önemli fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni testi kullanıldı). Akut hemolitik anemi, yenidoğan hiperbillirubinemi ve asemptomatik vaka grupları arasında G6PD yönünden yapılan karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı (Kruskal Wallis testi sonucuna göre önemli fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Dunn testi kullanıldı). G6PD ile lenfosit alt grupları arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Normal dağılıma sahip sayısal değişkenler aritmetik ortalama ve \pm standart sapma biçiminde, normal dağılıma sahip olmayan sayısal değişkenler ise ortanca değer ve çeyreklikler arası genişlik biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Çalışmada tip I hata (α) 0.05 olarak öngörülmüş olup test sonucu hesaplanan p değerleri 0.05'in altında olduğunda istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile gerçekleştirilmiştir (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

4. BULGULAR

4.1. HASTALAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğu beklendiği gibi erkek çocuklardan oluşmaktaydı. Favizm veya enfeksiyona bağlı akut hemolitik anemili olguların tanı sırasındaki ortalama yaşları 33,5 ay, yenidoğan hiperbilirubinemili olguların 31 gün, asemptomatik olguların ise 58,5 ay idi (Tablo 4). Olguların hemen hepsinin vücut ağırlığı ve boyları 3-97 persentil arasında olup ortalama vücut ağırlığı persentil değeri 25-50, ortalama boy persentil değeri ise 50-75 idi. Boyu 97 persentil üstünde olan bir hasta, vücut ağırlığı 97 persentil üstünde olan iki hasta mevcuttu.

Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri

Özellikler		
Cinsiyet	Erkek	37 (86) ^a
	Kız	6 (14) ^a
Uyruk	TC	24 (55,8) ^a
	Yabancı	19 (44,2) ^a
Tanı yaşı	Yenidoğan hiperbilirubinemisi (n=7)	31 gün [21-38] ^b
	Akut hemolitik anemi (n=30)	33,5 ay [22-63] ^b
	Asemptomatik olgular (n=6)	58,5 ay [23-96] ^b

İstatistikler sayı (%)^a ve ortalama [çeyreklikler arası genişlik]^b biçiminde gösterilmiştir.

4.2. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ YAKINMALARI

Asemptomatik olan 6 hastaya, kardeşinde ya da annesinde G6PD enzim eksikliği olması nedeniyle yapılan taramalar sonucunda tanı konuldu. Diğer 37 olgunun hepsinde tanı sırasında ikter mevcuttu. Bunların 7 (%16,3) tanesi yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi nedeniyle inceleme sırasında tanı alırken, 30 (%69,8) tanesi hemolitik atak nedeniyle hastanemize başvurmuştu. Sarılık bazı çocuklarda sadece skleralarla sınırlı iken, bazılarında cilt ve mukozaların da olaya dahil olduğu

saptanmıştı. Sarılık dışında en sık rastlanan yakınmalar idrar renginde koyulaşma ve karın ağrısı idi (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların tanı sırasındaki yakınmaları

	n (%)
Yakınma yok	6 (14)
Sarılık	37 (86)
İdrar renginde koyulaşma	27 (62,8)
Karın ağrısı	25 (58,2)
Halsizlik	14 (32,6)
Ateş	10 (23,3)
Bulantı	10 (23,3)
Kusma	9 (20,9)
Çarpıntı	1 (2,3)
Uykuya meyil	3 (7)

4.3. HASTALARIN ÖYKÜLERİ

Olguların %67,4'ünde yakınmalar başlamadan 24-48 saat önce fava fasulyesi yeme öyküsü mevcuttu. Toplam 29 çocuktan 26'sı (%89,7) fava fasulyesini kendisi yemişken, 3 (%10,3) olguda emziren annenin fava fasulyesi yemesi sonrası bulgular ortaya çıkmıştı.

Olguların yaklaşık yarısında yenidoğan döneminde sarılık geçirme öyküsü vardı. Bu 24 çocuğun 13'üne fototerapi verilmesi gerekmişti. Ancak tüm hastalar içinde sadece 7 (%16,3) tanesine yenidoğan döneminde G6PD enzim eksikliği tanısı konulmuştu. Bu 7 çocuktan 5'i hiperbilirubinemi nedeniyle yatarak tedavi olmuştu. Kalan 2 olgu, uzamış sarılık sebebiyle G6PD seviyesine bakılarak tanı almıştı.

Enfeksiyon sonrası hemoliz atağı gelişerek tanı alan 1 hasta vardı.

Toplam 5 hastanın öyküsünde bir yılda dörtten fazla geçirilmiş otit (1 olgu), bir yılda ikiden fazla geçirilmiş sinüzit (2 olgu) ve enfeksiyon nedeniyle intravenöz antibiyotik tedavi gereksinimi (3 olgu) gibi immün yetmezlik düşündürülen bulgular vardı.

Bunlardan birisi hem yılda ikiden fazla sinüzit geçirmiş hem de enfeksiyon nedeniyle intravenöz antibiyotik tedavisi almıştı (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların öykülerinde pozitif saptanan bulguları

Öykü	n (%)
Fava fasulyesi yeme	29 (67,4)
Yenidoğan döneminde sarılık	24 (55,8)
Yenidoğan döneminde fototerapi	13 (30,2)
Yakında geçirilmiş enfeksiyon	1 (2,3)
İlaç kullanma	0 (0)
İmmün yetmezlik düşündürülen bulgular	5 (11,6)

On (%25,6) çocuğun soy geçmişinde G6PD enzim eksikliği olan birey mevcuttu. Bunlardan 5 tanesinin kardeşinde, 3 tanesinin annesinde, birinin babasında ve birinin de teyzesinde enzim eksikliği olduğu ifade edilmişti. Bu olgulardan 6 tanesi pozitif aile öyküsü sebebiyle yapılan tarama sırasında tanı almıştı. Diğer çocuklardan 3'ü bakla yedikten sonra akut hemolizle başvurmuş, biri ise yenidoğan hiperbilirubinemisi nedeniyle yapılan araştırma sonucunda tanı almıştı.

4.4. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI

Olguların tanı sırasındaki fizik muayenelerinde en sık ikter, taşikardi ve solukluk saptanmıştı. Asemptomatik olanlar dışındaki tüm olguların muayenesinde çoğunlukla ikter saptanırken ancak yarısında taşikardi veya solukluk tespit edilmişti (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların tanı sırasındaki fizik muayene bulguları

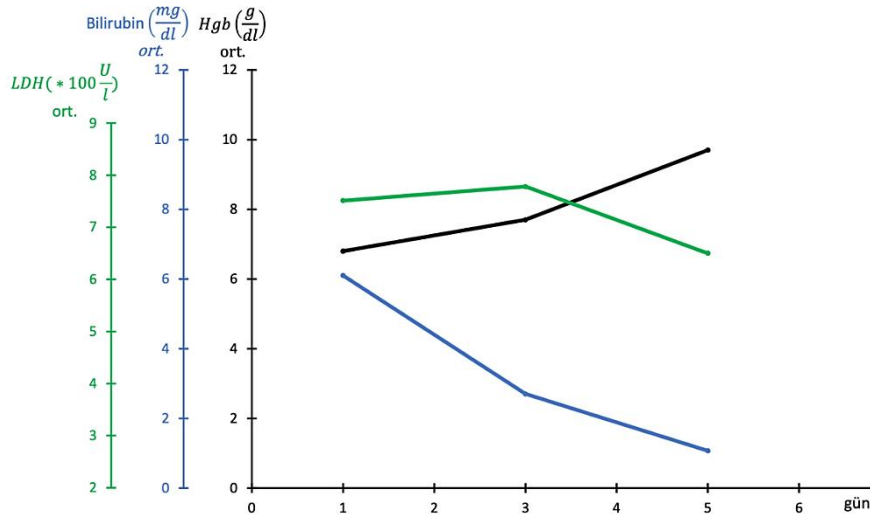
Muayene bulguları	n (%)
Yok (Asemptomatik)	6 (14)
İkter	37 (86)
Taşikardi	19 (44,2)
Solukluk	17 (39,5)
Taşipne	7 (16,3)
Splenomegali	1(3,3)

4.5. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların tanı sırasındaki laboratuvar bulguları klinik tiplerine göre ayrı ayrı değerlendirildi.

4.5.1. Akut hemolitik atakla başvuran olgular

Bu olgularda başvuru sırasında ciddi normokrom-normositer anemi vardı. Ancak sonraki 3-5. günlerde hemoglobin değerlerinin yükselmeye başladığı gözlemlendi. Başvuru sırasında normalden yüksek olan serum total ve indirekt bilirubin değerlerinin de aynı günlerde düştüğü izlendi. Serum LDH değerlerindeki yükseklik ise daha uzun sürerek 5. günden sonra düşmeye başlamıştı (Tablo 8, Şekil 3).



Şekil 3: Akut hemolitik atakla başvuran olguların 1., 3. ve 5. günlerdeki ortalama hemoglobin (Hgb), total bilirubin (TB) ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri.

Karaciğer fonksiyon testleri açısından, atak sırasında bazı hastaların serum AST değerleri artarken ALT, GGT ve ALP değerlerinde değişiklik izlenmedi. Bazı olguların serum üre değerlerinde yükselme gözlenirken serum kreatinin değerleri tüm olgularda normal sınırlarda seyretmişti. Tam idrar tahlili yapılan 25 hastanın 10 (%40) tanesinde ürobilinojen pozitif, 7'sinde (%29) kan pozitif bulundu.

Her iki cinsiyette de atak sırasındaki G6PD düzeylerinin atak dışına göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 8, Şekil 4). Ancak kızlarda yeterli sayıda değer olmadığından bu fark istatistik olarak değerlendirilemedi. G6PD düzeyi hem atak sırasında hem de atak dışında erkeklerde kızlara göre daha düşük düzeyde idi (Tablo 8, Şekil 5, 6). Hastaların atak sırasındaki retikülosit sayıları beklendiği gibi yüksekti. Atak sırasındaki ortalama retikülosit değerleri atak dışındaki değerlerden daha yüksekti (Tablo 8, Şekil 7). Ayrıca tanı sırasında bakılan tüm hastaların direkt antiglobulin testleri negatif saptanmıştı.

Tablo 8: Akut hemolitik atakla başvuran hastaların tanı sırasındaki laboratuvar bulguları ve seyri

	n	1.gün	3.gün	5.gün	Atak dışında	p*
Hemoglobin (g/dl)*	21	6,87±2,64	7,77±1,98	9,71±1,71	11,94±1,78	<0,001
MCV (fl)*	20	85,96±6,97	88,35±7,6	88,5±7,6	85,9±6,6	0,004
MCH (pg)*	20	29,6±3,2	29,2±2,6	29,7±2,8	28,5±2,4	0,160
RBC sayısı (x10 ⁶ /mm ³)*	21	2,44±0,97	2,7±0,79	3,32±0,76	4,11±0,71	<0,001
Total bilirubin (mg/dl)**	10	5,1 [3,2-8,7]	1,7 [1,5-3,4]	0,88 [0,5-1,3]	0,56 [0,43-0,71]	<0,001
İndirekt bilirubin (mg/dl)**	10	4,6 [2,7-7,96]	1,3 [0,97-2,25]	0,69 [0,4-0,9]	0,4 [0,12-1,15]	<0,001
LDH (IU/L)**	10	752 [464-922]	750 [453-1195]	575 [368-847]	276 [204-327]	<0,001
ALT (IU/L)**	10	16,5 [13-20]	16 [12-20]	15,9 [10,5-16]	14 [12-18]	0,824
AST (IU/L)**	10	53 [37-72]	47 [31-53]	35 [21-38]	28 [22-36]	0,032
GGT (IU/L)**	7	9,5 [8-11]	10 [7,7-11]	11,5 [8-21]	10 [8-11]	0,553
ALP (IU/L)**	10	164 [143-185]	169 [133-271]	164 [146-202]	183 [137-247]	0,337
Üre (mg/dl)*	28	32,7±12				
Kreatinin (mg/dl)*	28	0,36±0,16				
G6PD (U/g Hb)**	10	3,52 [1,3-6,51]			0,43 ^a [0,31-2]	0,005
Erkek**	9	2,98 [1,6-5,3]			0,4 ^b [0,31-0,61]	0,008
Retikülosit/mm ³ **	20	197500 [133900-271800]			72210 ^c [55880-115100]	0,002

a: Tanı sırasındaki değerlerle kıyaslandığında (Wilcoxon)

b: Tanı sırasındaki erkeklerle kıyaslandığında (Wilcoxon)

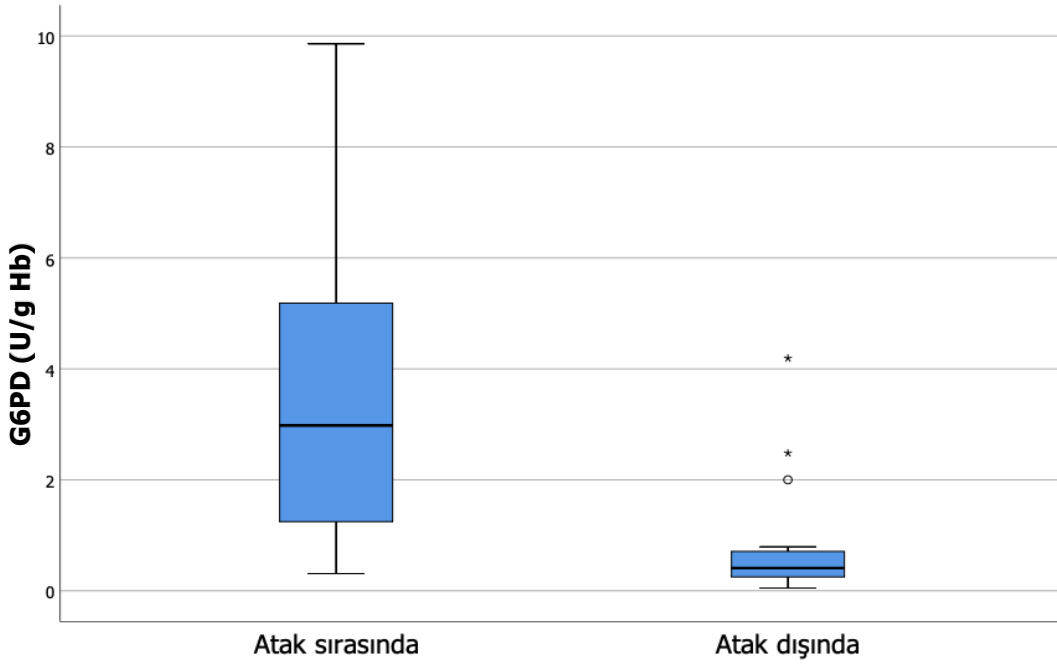
c: Atak sırasındaki değerlerle kıyaslandığında (Wilcoxon)

İstatistikler ortalama ±standart sapma* ve ortanca [çeyreklikler arası genişlik]** biçiminde gösterilmiştir.

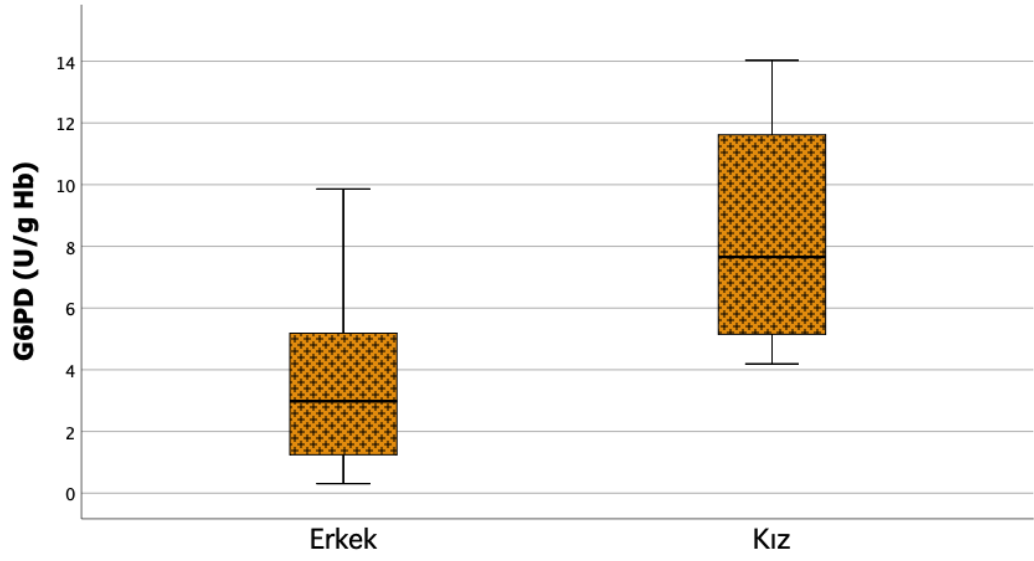
Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve Friedman testlerine ilişkin ikili karşılaştırma sonuçları tablo 8a'da verilmiştir

Tablo 8a. İkili karşılaştırma sonuçları

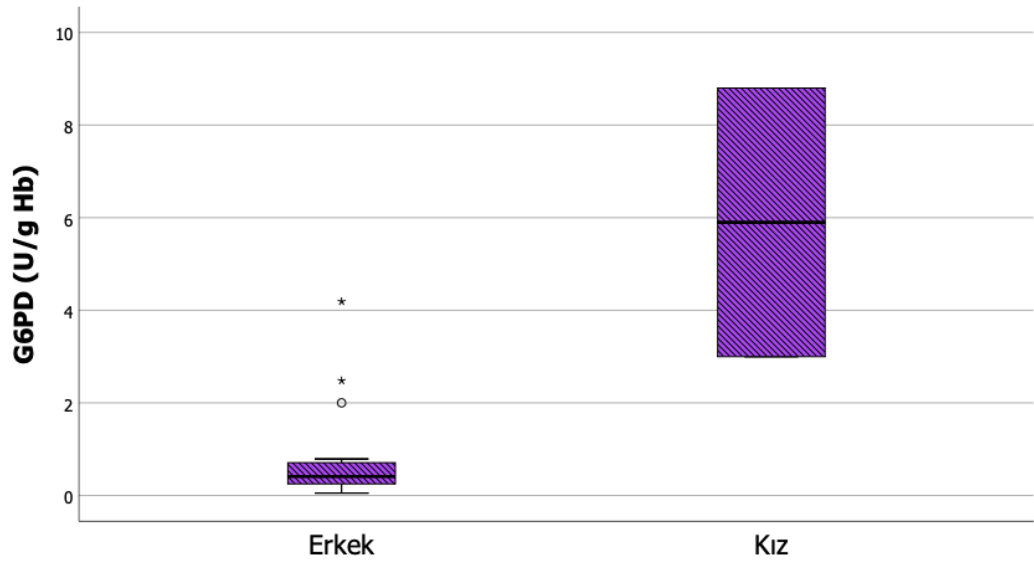
	İkili Karşılaştırma Sonuçları (p)					
	1.gün-3.gün	1.gün-5.gün	1.gün-Atak Dışı	3.gün-5.gün	3.gün-Atak Dışı	5.gün-Atak Dışı
Hemoglobin (g/dl)	0,581	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,004
MCV (fl)	0,027	0,032	1,000	1,000	0,132	0,209
RBC sayısı (x10 ⁶ /mm ³)	1,000	0,002	<0,001	0,005	0,005	0,008
Total bilirubin (mg/dl)	0,009	0,003	0,007	0,130	0,221	1,000
İndirekt bilirubin (mg/dl)	0,009	0,003	0,007	0,130	0,230	1,000
LDH (IU/L)	1,000	0,889	0,007	0,073	0,002	0,030
AST (IU/L)	1,000	0,224	0,013	1,000	0,154	1,000



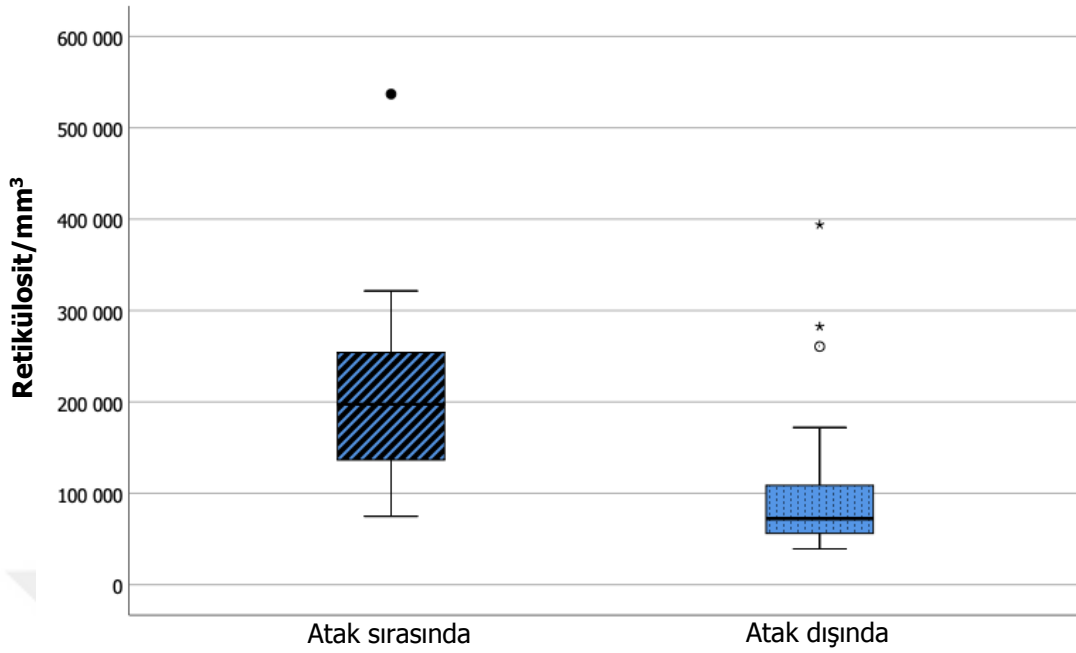
Şekil 4: Akut hemolitik anemi ile başvuran erkeklerde atak sırası ve atak dışındaki G6PD değerlerinin dağılımı: ortanca [çeyreklikler arası genişlik]



Şekil 5: Akut hemolitik anemi ile başvuran olguların tanı sırasındaki G6PD değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı: ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ($p=0,035$ Mann Whitney U)



Şekil 6: Akut hemolitik anemi ile başvuran olguların atak dışındaki G6PD değerlerinin cinsiyetlere göre dağılımı: ortanca [çeyreklikler arası genişlik] ($p=0,029$ Mann Whitney U)



Şekil 7: Akut hemolitik anemili olguların atak sırası ve dışındaki retikülosit değerlerinin dağılımı: ortanca [çeyreklikler arası genişlik]

4.5.2. Yenidoğan hiperbilirubinemisi

Yenidoğan döneminde sarılık ile başvuran 7 olgunun hepsi erkekti. İki olgu uzamış sarılık sebebiyle polikliniğe başvurmuş ve bu sırada tanı almıştı. Geriye kalan 5 hasta ise patolojik sarılık nedeniyle erken yenidoğan döneminde yatış yapılarak fototerapi almış olup onların arasından sadece 2'sinin G6PD enzim seviyesine bakılmıştı. Diğer 3 hastaya ise uzamış sarılık nedeni ile sonradan polikliniğe başvurdıklarında G6PD seviyesine bakılarak tanı konulmuştu. Hemoglobün değerleri 8,5-15 g/dl arasında değişen bu olguların serum üre, kreatinin, ALT ve AST değerleri normal aralıkta iken GGT ve ALP değerleri çoğunlukla normalden yüksekti (Tablo 9).

Tablo 9: Yenidoğan hiperbilirubinemisi tanısı alan vakaların (n=7) tanı sırası ve izlemedeki laboratuvar parametreleri

	Tanı sırasında Ort±SS	İzlemede Ort±SS
Hemoglobin (g/dl)	12,5±2,2	11,3±0,93
RBC sayısı (x10 ⁶ /mm ³)	3,87±0,78	4,32±0,29
Total bilirubin (mg/dl)	9,3±5,1	0,30±0,16
İndirekt bilirubin (mg/dl)	8,58±5,53	0,22±0,15
LDH (IU/L)	-	383±213
ALT (IU/L)	17,1±7,1	24,5±12,7
AST (IU/L)	36,3±13,9	47,0±13,2
GGT (IU/L)	99,0±36,6	-
ALP (IU/L)	261±251	-
Üre (mg/dl)	19,2±9,6	-
Kreatinin (mg/dl)	0,39±0,16	-
G6PD (U/g Hb)	1,67±2,43	0,61±0,7
Retikülosit/mm ³	145050±13222 145050	61000±7712 60950

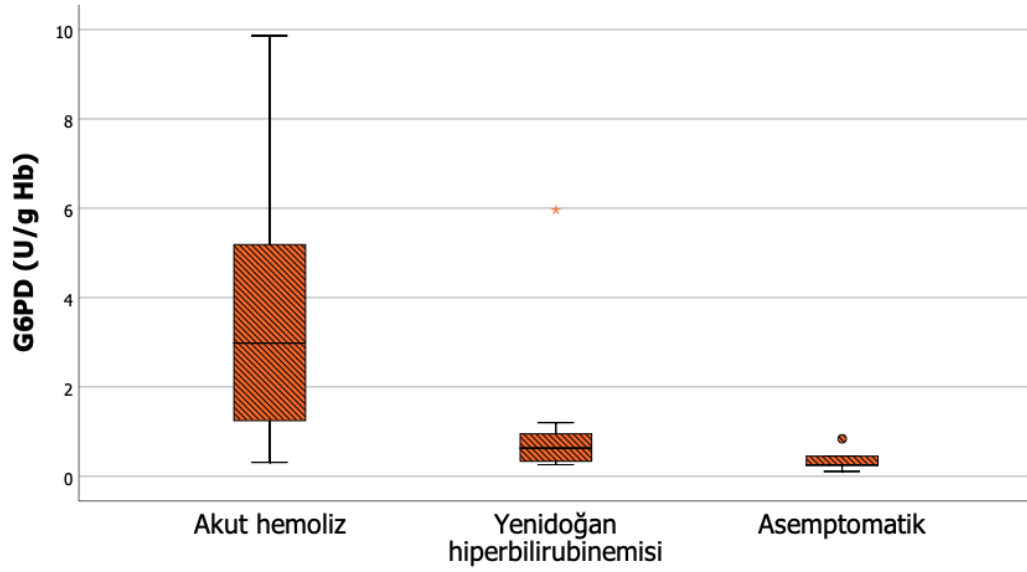
4.5.3. Asemptomatik vakalar

Asemptomatik vakalardan (5 erkek, 1 kız) 4'ünde yenidoğan döneminde sarılık geçirme öyküsü vardı ve birisine fototerapi uygulanmıştı. Ancak o dönemde G6PD düzeyi bakılmamıştı. Tanı sırasında olguların 2 tanesinde hafif düzeyde anemi (1 normokrom-normositer, 1 hipokrom-mikrositer) mevcuttu. Diğer bakılan parametreler normal referans aralıkta bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: Asemptomatik vakaların (n=6) tanı sırasındaki laboratuvar parametreleri

	Ort±SS
Hemoglobin (g/dl)	12,4±1,1
MCV (fl)	80,9±6,3
MCH (pg)	26,9±2,8
RBC sayısı (x10 ⁶ /mm ³)	4,6±0,5
Total bilirubin (mg/dl)	0,75±0,33
İndirekt bilirubin (mg/dl)	0,58±0,26
LDH (IU/L)	255±66
ALT (IU/L)	16,0±5,8
AST (IU/L)	27,5±9,2
G6PD (U/g Hb)	1,1±1,9
Retikülosit/mm ³	87498±22484

Erkek olguların tanı sırasındaki G6PD değerleri karşılaştırıldığında akut hemolitik anemili olgular, yenidoğan hiperbilirubinemili ve asemptomatik olgulara göre daha yüksek değerlere sahipken; yenidoğan hiperbilirubinemili ve asemptomatik olgular arasında fark yoktu (Şekil 8, Tablo 11).



Şekil 8: Akut hemolitik anemili, yenidoğan hiperbilirubinemili ve aseptomatik erkek olguların tanı sırasındaki G6PD değerlerinin dağılımı: ortanca [çeyreklikler arası genişlik]

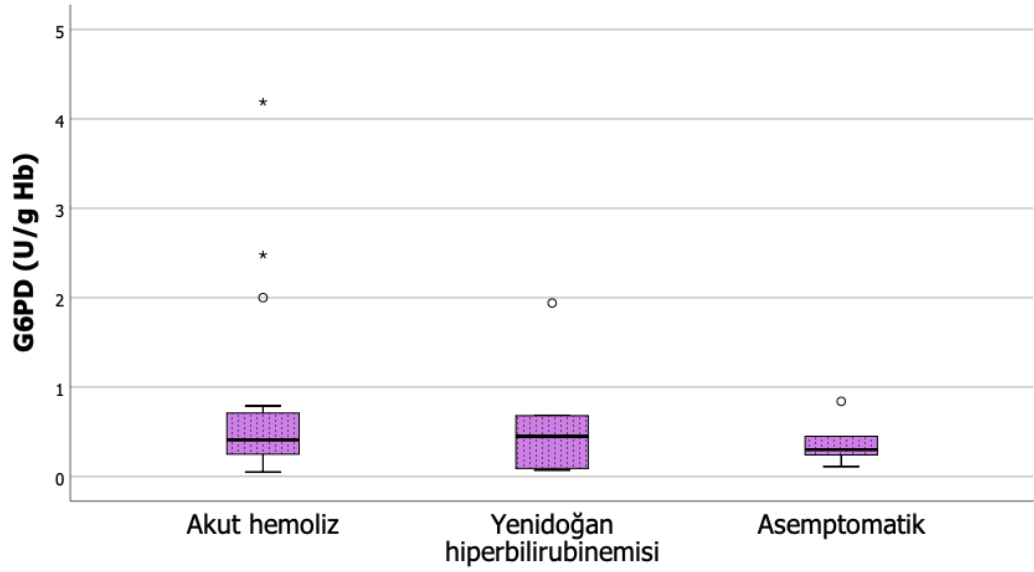
Tablo 11: Akut hemolitik anemili, yenidoğan hiperbilirubinemili ve aseptomatik erkek olguların tanı sırasındaki G6PD değerlerinin karşılaştırılması

	Akut hemolitik anemi (n=25)	Yenidoğan hiperbilirubinemisi (n=7)	Aseptomatik (n=5)	p
G6PD (U/g Hb)	2,98 [1,19-5,33]	0,63 [0,26-1,2]	0,26 [0,24-0,45]	0,001*

İstatistikler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.

**: Akut hemolitik anemi ile aseptomatik ve yenidoğan hiperbilirubinemisi grupları arasında önemli fark bulundu; diğer ikili karşılaştırmada önemli fark bulunmadı.*

Ancak erkek olguların tanıdan sonra, izlem sırasındaki G6PD değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmadı (Şekil 11, Tablo 12).



Şekil 9: Akut hemolitik anemili, yenidoğan hiperbilirubinemili ve asemptomatik erkek olguların izlem sırasındaki G6PD değerlerinin dağılımı: ortanca [çeyreklikler arası genişlik]

Tablo 12: Akut hemolitik anemili, yenidoğan hiperbilirubinemili ve asemptomatik erkek olguların izlem sırasındaki G6PD değerlerinin karşılaştırılması

	Akut hemolitik anemi n=25	Yenidoğan hiperbilirubinemisi n=7	Aseptomatik n=5	p
G6PD (U/g Hb)	0,41 [0,19-0,79]	0,45 [0,09-0,68]	0,3 [0,24-0,45]	0,864

İstatistikler ortanca [çeyreklikler arası genişlik] biçiminde gösterilmiştir.

Lenfosit alt gruplarına bakılan 16'sı favizm, 4'ü yenidoğan hiperbilirubinemisi, 1'i enfeksiyona bağlı akut hemolitik atak ve 2'si asemptomatik olmak üzere toplam 23 olgu mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13: Olguların lenfosit alt grupları (%)

	n	Ort±SS
CD3	22	69,76±10,24
CD4	23	34,24±8,58
CD8	23	26,14±9,08
CD19	22	18,68±9,6
NK	23	11,2±6,22
CD4/CD8	23	1,5±0,68

Bu olguların lenfosit alt grup düzeyleri yaşlarına uygun referans aralığına göre değerlendirildi (Comans-Bitter WM et al. 1997). Üç hastada akut hemolitik atak sırasında bakılan lenfosit alt grupları değerleri normal referans aralığındaydı. Geriye kalan 20 hastada ise değerler atak dışında bakılmıştı. Bunlardan üç hastada CD4 düşüklüğü ile birlikte CD8 yüksekliği saptanırken, 1 hastada izole CD4 düşüklüğü, 1 hastada ise izole CD8 yüksekliği saptandı. 3 hastada CD19 düşüklüğü saptandı. Akut hemolitik anemili olgulardan 1 hastada CD8, 2 hastada NK, 3 hastada da CD4/CD8 oranı normal değerlerin altında bulundu. CD4/CD8 oranı düşük olan 3 hastanın lenfosit alt gruplarına viral enfeksiyon geçirdikleri sırada bakılmıştı.

Lenfosit alt grupları ve G6PD düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Lenfosit alt grupları ve G6PD düzeyleri arasında korelasyon analizi sonuçları

Lenfosit alt grupları	G6PD	
	r	p
CD3	-0,167	0,495
CD4	-0,407	0,075
CD8	-0,072	0,762
CD19	0,215	0,376
NK	-0,053	0,826
CD4/CD8	-0,076	0,750

4.6. OLGULARIN KLİNİK TİPLERİ

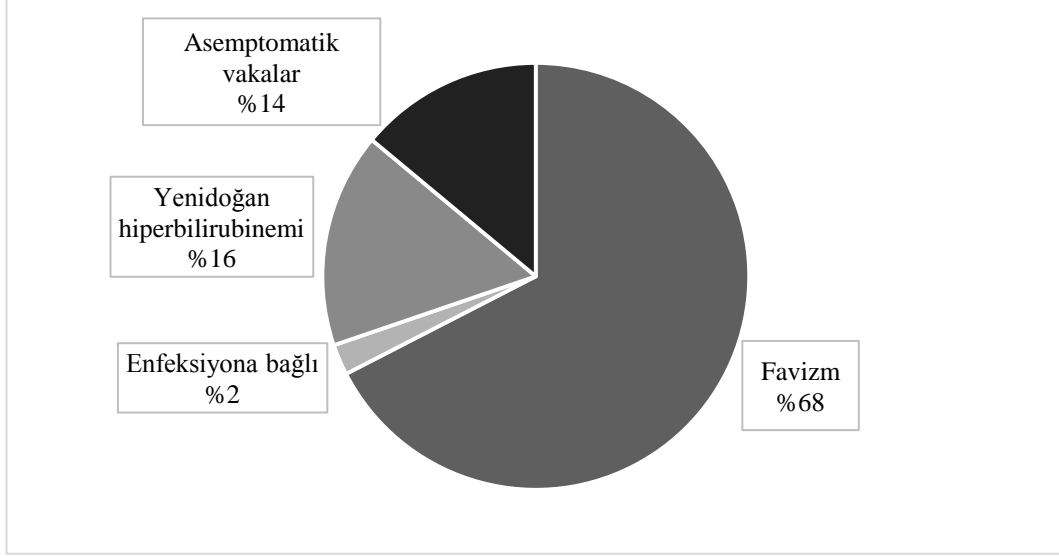
Olgularımız içinde en sık görülen klinik tip, toplamda 30 hastayla (25 erkek, 5 kız) “akut hemolitik anemi” idi. Yirmi altı hasta 24-48 saat önce fava fasulyesi yemiş, 3 hasta ise emziren annenin fava fasulyesi yemesi sonrasında hemolitik anemi tablosu ile başvurmuştu. Otuz yedi aylık bir olguda, bronşiolit nedeniyle tedavi alırken hemolitik anemi tablosu geliştiği kaydedilmişti. Aldığı tedavi değerlendirildikten sonra hemolizin enfeksiyona bağlı olabileceği düşünülmüştü. Bu hastaların ortanca yaşı 33,5 ay idi.

Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi nedeniyle izlendiği sırada tanı alan 7 olgunun hepsi de erkek çocuklardı ve ortanca yaşları 31 gün idi.

Asemptomatik seyreden 6 hastanın 5’i erkek, biri kız olup ortanca yaşları 58,5 ay idi. Kronik nonsferositik hemolitik anemi tanımına uyan hiç vaka yoktu (Tablo 15, Şekil 10).

Tablo 15: Olguların klinik tiplerine göre dağılımı

Klinik tip	n	%
Akut hemolitik anemi	30	69,8
Favizm	29	67,4
Enfeksiyona bağlı	1	2,3
İlaca bağlı	0	0
Yenidoğan hiperbilirubinemisi	7	16,3
Asemptomatik vakalar	6	14
Kronik nonsferositik hemolitik anemi	0	0



Şekil 10: Olguların klinik tiplerine göre dağılımı

4.7. OLGULARA UYGULANAN TEDAVİLER

Hemoliz bulguları ile hastaneye başvuran toplam 30 hasta (%69,8) içinde 24 (%80) hasta başvuru sonrasında hastaneye yatırılmış ve 4-14 gün (ortanca 5 gün) arasında hastanede kalmışlardı. Bunların 23 (%95,8) tanesi favizm ve 1 (%4,2) tanesi de enfeksiyona bağlı hemolitik atak tanısı alan olgulardı. Yoğun bakım ihtiyacı olan 5 (%11,6) hasta vardı. Bunlardan 4'ü fava fasulyesi yemeye bağlı, biri ise enfeksiyona bağlı hemolitik atak gelişen hasta olup hastaneye yatırılan olguların %20,8'ini oluşturmaktaydı. Favizm tanılı 6 (%14) hastayla uzamış sarılık nedeniyle başvuran yenidoğan hiperbilirubinemili 5 (%7) hasta poliklinik koşullarında izlenmişti. Yenidoğan hiperbilirubinemisi tanılı 2 (%28,6) hasta hastaneye yatarak fototerapi almıştı (Tablo 16).

Tablo 16: Olgulara uygulanan tedaviler ve izlem

Tedavi	Akut hemolitik anemi (n=30) n (%)	Yenidoğan hiperbilirubinemisi (n=7) n (%)
Poliklinik izlemi	6 (20)	5 (71,4)
Yatarak izlem	24 (80)	2 (28,6)
- Servis	19 (79,2)	2 (28,6)
- Yoğun bakım	5 (20,8)	-
Tedaviler		
- Hidrasyon	24 (100)	-
- Transfüzyon	23 (95,8)	-
- Fototerapi	-	2 (28,6)
- Antibiyotik	1 (4,2)	-

Akut hemolitik atakla başvuran ve hastaneye yatırılarak izlenen 24 olgunun hepsine intravenöz hidrasyon uygulanırken 23 hastaya eritrosit süspansiyonu verilmişti. Yedi hasta (%23,3) iki defa, 16 hasta (%53,3) ise sadece bir kez 10-20 ml/kg dozdan transfüzyon almıştı.

Yenidoğan hiperbilirubinemili olgulardan uzamış sarılık nedeniyle başvurduğu sırada tanı alan 5 hastanın 3'üne daha önce patolojik sarılık nedeniyle yatırılarak fototerapi verilmiş olup o dönem G6PD seviyelerine bakılmamıştı. Yenidoğan hiperbilirubinemisi olan olgular arasında hiç preterm bebek, kan transfüzyonu ile kan değişimi öyküsü yoktu.

5. TARTIŞMA

Bugüne kadar G6PD eksikliği ile ilgili hem ülkemiz hem de dünyada birçok çalışmalar yapılmıştır. Kalıtsal bir hastalık olan G6PD eksikliği, dünyada 400 milyon kişinin etkilendiği en yaygın enzimopatidir. Ülkemizde G6PD eksikliği prevalansı %0,5-%20 arasında değişmekle birlikte coğrafi bölgeler ve etnik gruplara göre farklılıklar gösterebilmektedir. Türkiye’de daha çok Çukurova ve Van’ın Başkale ilçesinde bulunmaktadır. En yüksek insidans Kürt asıllı Musevilerde bulunmuştur (Beutler 1994, Kaplan and Hammerman 2004, Büyükokuroğlu ve Süleyman 2001, Keskin ve ark. 2002, Altay ve Gümrük 2008, Albayrak et al. 2015).

Dünyada ve Türkiye’de G6PD eksikliği insidansına yönelik çalışmaların bir kısmında sağlıklı bireyleri de içeren toplum taraması yapılmış; bazılarında ise hemolitik anemi gibi belli tanı ya da semptomlarla başvuran hastalar içindeki sıklığı araştırılmıştır (Keskin et al. 2002, Tetik ve ark. 2014, Turan 2006, Sirdah et al. 2012, Albayrak et al. 2015, Hagag et al. 2018, Badr and Afifi 2020, Tarhani et al. 2020).

Benzer şekilde yenidoğanlarla ilgili çalışmaların bir kısmında tüm yenidoğan bebekler taranmış, bazı çalışmalarda ise sarılık, ağır sarılık veya kan değişimi ihtiyacı olan bebeklerde G6PD eksikliği araştırılarak bu gruplardaki sıklığı belirlenmiştir (Abolghasemi et al. 2004, Kaplan et al. 2004, Atay et al. 2005, Sgro et al. 2006, Katar 2007, Günay 2011, Riskin et al. 2012, Isaac et al. 2013, Alkhotani et al. 2014, Albayrak et al. 2015, Abo El Fotoh and Rizk 2016, Zahed Pasha et al. 2020).

Türkiye’nin kuzey bölgesinde, hiperbilirubinemi ve hemolitik anemi ile başvuran 976 çocuk ve erişkinin toplam %5’inde G6PD eksikliği saptanıp çocuklarda %9,2 bulunmuştur (Albayrak et al. 2015). Ancak Denizli bölgesinde yapılan ve 14-17 yaş arası 1950 sağlıklı çocuğu kapsayan diğer bir çalışmada G6PD enzim eksikliği sıklığı %1,23 olarak tespit edilmiştir (Keskin et al. 2002). Turan (2006) Türkiye’nin batısında 1421 sağlıklı kişi üzerinde yaptığı çalışmasında G6PD eksikliği insidansını %6,9 olarak vermektedir. Hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye kabul edilen yenidoğan bebekler içinde saptanan G6PD eksikliği sıklığı %3,8-%19,2 arasında değişebilmektedir (Atay et al. 2005, Katar 2007, Günay 2011). İran’da yapılan bir sistemik derleme çalışmasında 26 makale incelenmiş olup yenidoğan hiperbilirubinemisi olan 16825 bebeklerde G6PD eksikliği sıklığı %6,3 bulundu

(Zahed Pasha et al. 2020). Biz çalışmamıza sadece G6PD eksikliği olan çocukları aldığımız için sıklıkla ilgili herhangi bilgi vermedik.

5.1. HASTALAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda yer alan 43 hastanın %86'sı erkek, %14'ü kız olup %55,8'i Türk, %44,2'si ise Suriye ve Irak kökenli yabancı uyruklulardı. Akut hemolitik anemi ile başvuran çocuklarda tanı yaşı 8-194 ay arasında değişmekte olup ortanca yaş 33,5 ay [22-63 ay]; yenidoğan hiperbilirubinemi olgularında ortanca yaş 31 gün [21-38 gün]; asemptomatik olgularda ise ortanca yaş 58,5 ay [23-96 ay] idi. Erkek/ kız oranı 4,9/1 saptandı.

Bilindiği üzere G6PD enzim eksikliği X kromozomuna bağlı resesif olarak kalıtılan bir hastalık olup homozigot kadın ve hemizigot erkeklerde meydana çıkabilir (Frank 2005). Bu nedenle prevalansı erkekler arasında daha yüksektir ve etkilenmiş olan erkeklerin tüm eritrositlerinde enzim aktivitesi düşüktür. Heterozigot kızlarda Lyon hipotezinden dolayı enzim düzeyi eksik veya normal iki ayrı eritrosit topluluğu mevcut olduğundan, enzim aktivitesi bazı bireylerde normal aralıkta da olabilir. Bu nedenle ciddi hemolitik anemi oluşturmazlar ve kızlar taşıyıcıdırlar (Yıldırım ve ark. 2013, Chu et al. 2018).

Literatürde G6PD eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalarda, çalışmaya alınan hasta grupları farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalar tüm hastaları kapsarken, bazıları sadece yenidoğan dönemindeki olguları ya da sadece akut hemolitik krizle başvuran hastaları kapsamaktadır.

Albayrak ve ark. (2015), hemolitik anemi ile başvuran G6PD eksikliği olgularında erkek/kız oranını 7,2/1; yenidoğan hiperbilirubinemi olan vakalar arasında ise 10/1 olarak bildirmişlerdir. Erkek/kız oranını 1,7 gibi düşük veren çalışmaların yanı sıra çalışma grubu sadece erkeklerden oluşan çalışmalar da bulunmaktadır (Yıldırım ve ark. 2013; Keskin et al. 2002). Yıldırım ve ark. (2013) 2000-2010 yılları arasında Şişli Etfal Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde G6PD eksikliği tanısı ile izledikleri 28 erkek hastayı sundukları çalışmalarında; favizm tablosu ile başvuran olguların tanı yaşlarının 6 ay-3 yaş arasında (ortalama $1,75 \pm 1,25$ yıl), enfeksiyona bağlı gelişen hemoliz olgularının 3 ay-9 yıl (ortalama $3,91 \pm 2,94$ yıl), yenidoğan sarılığı nedeni ile

başvuran hastaların ise 1-13 gün (ortalama $5,23\pm 3,55$ gün) arasında olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda yenidoğan hiperbilirubinemili olguların ortalama yaşları $28,9\pm 11,8$ gün iken favizm ve enfeksiyona bağlı hemolitik anemili olgularımızın ortalama yaşları $4,2\pm 3,9$ idi. Sonuç olarak bahsedilen çalışmada favizm tanısı bizden daha erken konulmuşken, enfeksiyona bağlı hemolitik anemili olguların tanı yaşları bizim hastalarımıza yakındı. Tetik ve ark. (2014) çalışmalarında, Aydın'da 2004-2012 yılları arasında G6PD eksikliği tanısı ile izlenen 60 hasta (%73,3'ü erkek, %26,7 kız) sunulmuş ve erkek/kız oranı 6,8/1 olarak verilmiştir. Bu hastalardan favizimli olguların ortalama tanı yaşı $6,05\pm 3,27$ yıl (2-16 yıl), yenidoğan hiperbilirubinemisi ile başvuran olguların ise $2,17\pm 6,31$ gün (1-35 gün) olarak bildirilmektedir. Katar (2007) yenidoğan yoğun bakımda kan değişimi ihtiyacı olan 56 erkek bebekten 10 tanesinde (%18) G6PD enzim eksikliği saptamışlardır. Bu 10 bebeğin tümü term, başvurma yaşı ortalama $3,4\pm 1,0$ gün idi. Tüm yenidoğan bebeklerin hemen doğum sonrasında taranmasına dayanan çalışmalarda daha erken dönemde tanı konulması mümkün olmaktadır (Kaplan et al. 2004). Atay ve ark. (2005) indirekt hiperbilirubinemisi olan 312 yenidoğanın %3,8'inde (%75 erkek, %25 kız) G6PD eksikliği saptamışlardı.

Hagag ve ark. (2018) Mısır'da, 2011-2016 yılları arasında izledikleri toplam 1000 çocuğun (%93,2 erkek, %6,8 kız; erkek/kız oranı 13,7/1) tanı yaşlarının 6-132 ay arasında olduğunu (ortalama $22,8\pm 15,54$ ay) tespit etmişlerdi. Bu çalışmada yenidoğan döneminde tanı alan olgular bulunmamakta; tüm hastaların fava fasulyesi veya farklı tahılların yenmesiyle ilişkili olduğu, ya da enfeksiyona veya ilaca bağlı gelişen akut hemolizle başvurdukları belirtilmektedir. Aynı ülkede 2020 yılında yapılan ve acil servise başvuran 76 çocuğun (%90,8 erkek, %9,2 kız) dahil edildiği başka bir çalışmada ise yaş ortalaması $30,03\pm 30,28$ ay olarak verilmektedir (Badr and Afifi 2020). Filistin Gazze şeridinde, 2010-2011 yılları arasında akut hemoliz ile acil servise başvuran ve G6PD eksikliği tanısı alan ve yaşları 2-8 yıl arasında olan 65 hastanın %92,3'ünü erkekler, %7,7'sini kızlar oluşturmaktadır (Sirdah, et al. 2012). Riskin ve ark. (2012) yenidoğan taramalarında, özellikle Sefarad Yahudi toplumunda %10,7 ve Müslüman Araplar arasında %6,2 gibi yüksek oranda G6PD eksikliği tespit etmişlerdir. Bu olgulardan ileri derece eksikliği olanlar içindeki erkeklerin oranı (7,9

erkek/1,0 kız), orta derece eksikliği olanlara (0,2 erkek/1,0 kız) göre daha fazlaydı (Tablo 17,18).

5.2. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ YAKINMALARI

Bizim çalışmamızda G6PD eksikliği olgularını akut hemolitik anemi, yenidoğan hiperbilirubinemisi ve asemptomatik olgular olarak 3 grup altında topladık. Çünkü bu eksiklik yıllarca asemptomatik olarak fark edilmeyebilir ve taramalar sonucunda saptanabilir. Yakınma, fizik muayene ve laboratuvar bulguları çok farklı olduğu için bu grupları ayrı ayrı değerlendirdik.

Yıldırım ve ark. (2013) favizm ve enfeksiyona sekonder gelişen hemoliz vakalarında sarılık, ateş, idrar renginde koyulaşma ve karın ağrısının en sık rastlanan şikayetler olduğunu; yenidoğan döneminde tanı alan olgularda ise bizim serimizdeki gibi sarılık dışında yakınma olmadığını bildirmişlerdir. Katar ve ark. (2007) ise yenidoğan hiperbilirubinemisi olan hastaların başvurularında klinik olarak sarılığın yanı sıra hipoaktivite, letarji ve zayıf emme gibi bulgulardan da bahsetmektedir. Tetik ve ark. (2014) çalışmasında da yenidoğan hiperbilirubinemili olgularda tek yakınma sarılık iken, favizm tanılı hastalarda en sık rastlanan şikayetler halsizlik (%96,8), sarılık (%90,3) ve kusma (%71) idi. Hagag ve ark. (2018) enfeksiyona, ilaca, fava fasulyesi ve diğer tahılların yenmesine bağlı olarak gelişen akut hemolitik anemili olguların başvurusu sırasında en sık gözledikleri yakınmalar olarak solukluk (%100), koyu renk idrar (%89,6), sarılık (%87,8), halsizlik (%82,6), bulantı (%23,6), ateş (%12,4), öksürük (%4,4), ishal (%6,2) ve karın ağrısı (%2,4) rapor etmişlerdir. Sirdah ve ark. (2012) çalışmalarında da en sık rastlanılan şikayetler benzer şekilde halsizlik, baş ağrısı, solukluk ve sarılık idi. Badr ve Afifi (2020) ise başvuru sırasında en sık yakınma olarak sarılık (%82,9), idrar renginde koyulaşma (%81,6) ve ateş (%47,7) bildirmişlerdir. Bizim akut hemolitik anemili olgularımız diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında tanı sırasındaki yakınmalar benzerlik göstermektedir. En sık rastlanan yakınmalar sarılık ya da solukluk olup ülkemizde sarılık ilk sırada iken diğer ülkelerde solukluk ilk sırada olabilmektedir. Bu farkın, ülkemizde cilt rengindeki solukluğun bazen “sarılık” olarak tanımlanmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Yenidoğan hiperbilirubinemisi veya akut hemolitik anemi ile hastaneye başvuran 37

olgumuzun hepsinde farklı seviyelerde sarılık yakınmaları vardı. Sarılık dışında en sık rastlanan şikayetler sırasıyla idrar renginde koyulaşma (%62,8), karın ağrısı (%58,2), halsizlik (%32,6), ateş (%23,3), bulantı (%23,3) ve kusma (%20,9) idi (Tablo 19, 20).

5.3. HASTALARIN ÖYKÜLERİ

G6PD eksikliği olguları tanı öncesinde yakınmalarda olduğu gibi farklı öykülerle de başvurabilmektedirler. Öykülerde belirtilen ve etiyolojide rolü olabileceği düşünülen faktörler ve bunların sıklığı literatürde farklılık göstermektedir. Yıldırım ve ark. (2013) çalışmasında hemolitik anemi ile başvuran 14 olgudan 4'ü (%28,6) fava fasulyesi yeme öyküsü ile, 10'u (%71,4) enfeksiyona (9 üst solunum yolu, 1 üriner sistem enfeksiyonu) sekonder olarak gelişen hemoliz nedeniyle başvurmuştu. Tetik ve ark. (2014) olguların %51,7'sinde 2-24 saat önce fava fasulyesi yeme öyküsü bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yenidoğan döneminde tanı alan 29 bebeğin 16'sında (%55,2) iki haftadan uzun süren sarılık öyküsü mevcuttu. Hagag ve ark. (2018) izledikleri olguları 24-48 saat önce %83,4'ünde fava fasulyesi ya da diğer tahılları (nohut, mercimek vs) yeme, %12,4'ünde enfeksiyon geçirme ve %4,2'sinde ilaç kullanımı (diklofenak sodyum, ibuprofen, asetilsalisilik asit, ko-trimazol, nitrofurantoin) öyküsü bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bazı olgu gruplarında fava fasulyesi yeme öyküsü %100 olarak bildirilmektedir (Sirdah et al. 2012). Badr ve Afifi (2020) olgularının %86,8'inde fava fasulyesi yeme, %5'inde enfeksiyon geçirme öyküsü saptarken %7'sinde neden bulamadıklarını bildirmişlerdir. Katar'ın (2007) çalışmasında, G6PD enzim eksikliği tespit edilen yenidoğan hiperbilirubinemisi hastalarının %90'ında vitamin K3 ve kına kullanım öyküsü mevcuttu. Literatürde, özellikle G6PD eksikliği olan yenidoğanlardaki ağır hemolizden bazı kimyasal madde ve ilaçların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Burada annenin fava fasulyesi yemesi yanında, kıyafetlerde naftalin kullanımı, vitamin K3, mentol içeren antiseptik göbek bakım ürünleri, kına ve bazı bitkisel ilaçlar sayılabilir (Kaplan ve et al. 2004). Çalışmamızda tüm olguların %67,4'sinde yakınmalar başlamadan 24-48 saat önce fava fasulyesi yeme öyküsü mevcuttu. Yirmi dört olgumuz (%55,8) yenidoğan döneminde sarılık geçirmiş ve bunların da yarısına (%30,2) fototerapi uygulanmıştı. Ancak bu çocuklardan sadece 7 tanesi (%16,3) yenidoğan döneminde G6PD enzim

eksikliği tanısı almıştı. Yakın zamanda enfeksiyon geçiren sadece 1 hastamız vardı. Hastalarımızın hiçbirinde K vitamini gibi bir ilaç veya kına gibi bir madde kullanımı öyküsü yoktu (Tablo 17).

G6PD eksikliği sonucunda antibakteriyel aktivite için önemli olan serbest O₂ ve NADPH sentezi azalarak nötrofillerin fagositoz yeteneği zayıflar. Dolayısıyla G6PD eksikliği olan olgular bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha savunmasız olabilmektedirler. Diğer bir hipoteze göre ise hemolitik bir olay sonrası artmış serum demir konsantrasyonu ve ciddi enfeksiyonlar arasında bir ilişki bulunmaktadır (Schiliro et al. 1986, Wilmanski et al. 2007, Zareifar et al. 2014, Rostami-Far et al. 2016, Zhong and Yazdanbakhsh 2018, Zekavat et al. 2019, Uyoga et al. 2020, Ghergurovich et al. 2020, Parsanathan and Jain 2020). Biz de bu nedenle olgularımızın hikayesinde immün yetmezlik düşündüren bulguların varlığını sorguladık. Toplam 5 hastanın öyküsünde immün yetmezlik düşündüren bulgular mevcuttu. Literatürde, akut hemolitik atak sırasında lenfosit alt gruplarında değiştiği, CD4 pozitif hücrelerin oranının artarak CD8 pozitif hücrelerin azaldığı bildirilmektedir (Schiliro et al 1986). Çalışmamızda daha önce lenfosit alt grup düzeyleri istenmiş olan hastaların sonuçlarını değerlendirdik. Üç hastada akut hemolitik atak sırasında bakılan lenfosit alt grupları değerleri normal referans aralığındaydı. Geriye kalan 20 hastada ise değerler atak dışında bakılmıştı. Bunlardan üç hastada CD4 düşüklüğü ile birlikte CD8 yüksekliği saptanırken, 1 hastada izole CD4 düşüklüğü, 1 hastada ise izole CD8 yüksekliği saptandı. 3 hastada CD19 düşüklüğü saptandı. Akut hemolitik anemili olgulardan 1 hastada CD8, 2 hastada NK, 3 hastada da CD4/CD8 oranı normal değerlerin altında bulundu. CD4/CD8 oranı düşük olan 3 hastanın lenfosit alt gruplarına viral enfeksiyon geçirdikleri sırada bakılmıştı. Öyküsünde immün yetmezlik düşündüren bulgular olan 5 hastanın lenfosit alt grupları ise yaşına göre normal aralıkta idi. Lenfosit alt grupları ve G6PD düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hagag ve ark. (2018) çalışmalarında G6PD eksikliği olan olguların %63,6'sında aile içerisinde de benzer vakaların var olduğunu bildirmişlerdir. Badr ve Afifi (2020) olgularının %40,8'inde, Abo El Fotoh and Rizk (2016) yenidoğan hiperbilirubinemili olgularının %77,8'inde G6PD eksikliği olan aile bireyleri saptamışlardır. Bizim

olgularımız içinde 10 kişinin (%25,6) ailelerinde de G6PD eksikliği olan bireyler mevcuttu. Ancak çalışmamızda yer alan 43 olgunun hepsinde aile taraması yapılamamıştı. Hem anne hem de babadan geçiş olabileceği için ailede bir çocukta problem varsa öncelikle kardeşler, sonra anne ve baba tarafından akrabaların tümünde taramaların yapılması idealdir. (Gurbuz ve ark. 2005, Minucci et al. 2009, Watchko et al. 2013, Hagag et al. 2018, Chu et al. 2018).

5.4. HASTALARIN TANI SIRASINDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI

Bizim çalışmamızda akut hemolitik anemi (n=30) ve yenidoğan hiperbilirubinemi (n=7) gruplarındaki olguların hepsinde (%100) tanı sırasındaki fizik muayenelerinde ikter mevcuttu. Akut hemolitik anemi grubundaki olguların %63,3'ünde taşikardi, %56,7'sinde solukluk ve %23,3'ünde taşipne saptandı. Asemptomatik olguların fizik muayenesinde de herhangi bir anormal bulgu yoktu. Hagag ve ark. (2018) çalışmalarında %100 solukluk, %89,6 koyu renkli idrar ve %87,8 oranında sarılık bildirmişlerdir. Tarhani ve ark. (2020) çalışmalarında %82,5 oranında sarılık tespit edilmiştir. Badr ve Afifi (2020) %82,9 olguda sarılık, %81,6 olguda idrar renginde koyulaşma, %47,4 olguda ateş ve %2,6 olguda splenomegali saptamışlardır. Bazı çalışmalarda, akut hemolitik anemi vakalarında hemoglobüri, kalp ve böbrek yetmezliğine ait bulguların saptandığı da belirtilmiştir (Yıldırım ve ark. 2013, Grace and Glader 2018). Yenidoğan hiperbilirubinemi olan hastaların başvurusu sırasında sarılık, hipoaktivite, letarji ve zayıf emme gibi yakınma ve fizik muayene bulguları da saptanabilmektedir (Katar 2007). Nadiren, hiperbilirubinemiye bağlı ensefalopati ve kernikterus olan vakalarda opistotonus, apne, tiz sesli ağlama ve konvülsiyon gözlemlendiği bildirilmiştir. Kernikterus sonucu sekel oluşan hastalarda özellikle sensorinöral işitme kaybı saptanmıştır (Katar 2007, Yıldırım ve ark. 2013, Cunningham et al. 2016, DelFavero et al. 2020) (Tablo 19, 20).

5.5. TANI SIRASINDAKİ LABORATUVAR BULGULARI

Çalışmamızda olguların laboratuvar bulguları klinik gruplara göre ayrı ayrı değerlendirildi. Akut hemolitik atakla başvuran olguların hepsinde başvuru sırasında

belirgin anemi mevcuttu. Literatürde de benzer şekilde bu olguların düşük hemoglobin değerleriyle başvurdukları belirtilmekteydi. Hemolizin göstergelerinden biri olan ve bizim olgularımızda da gözlediğimiz total veya indirekt bilirubin yüksekliği, Yıldırım ve ark. (2013), Tetik ve ark. (2014), Hagag ve ark. (2018) ve Badr ve Afifi (2020) çalışmalarında da vurgulanmaktaydı. Hagag ve ark. (2018) çalışma grubundaki olguların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin çoğunlukla normal sınırlarda olduğunu rapor etmişlerdi. Bu sonuçlar da bizim bulgularımızla benzerlik göstermekteydi. G6PD enzim düzeyleri açısından Yıldırım ve ark. (2013) sonuçlarının diğer literatürler ve bizim sonuçlarımızdan belirgin şekilde düşük olduğu görülmektedir (Tablo 17, 18). Her ne kadar birimleri aynı ise de bu farklılığın çalışma tekniğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Olgularımızda başvuru sırasındaki belirgin aneminin üçüncü günden sonra düzelmeye başladığı ve 5. günde belirgin olarak arttığı gözlemlendi. Bu sonuç, 3. günden sonra hemolizin azalması ve yapılan eritrosit transfüzyonlarına bağlandı. Hemolizin azaldığını gösteren bir bulgu da serum bilirubin düzeyleri idi. Üçüncü günde hızla azalmaya başlayıp 5. günde izleme aynı sınırlara ulaşmıştı. Yine hemoliz göstergesi olarak yorumlanabilecek olan serum LDH düzeyleri 5. günde hala yüksek seyretmiş, daha sonra normal seviyelere inmişti. Ancak beşinci günden sonra kısa aralıklarla izlem yapılmadığı için LDH düzeyinin ne zaman gerilediği belirlenemedi. Benzer şekilde hemoliz sonucu yükseldiğini düşündüğümüz AST değeri 5. günde normal düzeylere inerken, ALT, GGT ve ALP gibi karaciğer enzimlerinin değerlerinde atak sırasında ve izlemde anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 17: Akut hemolitik atakla başvuran olguların demografik ve klinik bulgularının literatürle karşılaştırılması

	Sunulan çalışma n=30	Yıldırımak ve ark. (2013) n=14	Tetik ve ark. (2014) n=31	Hagag et al. (2018) n=1000	Sirdah et al. (2012) n=65	Badr and Afifi (2020) n=76	Tarhani et al. (2020) n=308
Yaş (Ort±SS)	4,2±3,9 yıl 48,6±45,2 ay	1,75±1,25 yıl ^a 3,91±2,94 yıl ^b	8,4±2,9 yıl 101±34,75 ay	1,9±1,3 yıl 22,8±15,54 ay	3,3±0,3 yıl 39,6±3,6 ay	30,03±30,28 ay	-
Cinsiyet							
Erkek	%83(25)	%100	%87,1	%93,2	%92,3(60)	%90,8(69)	%64,3
Kız	%17(5)	-	%12,9	%6,8	%7,7(5)	%9,2(7)	%35,7
Erkek/kız oranı	4,9/1	-	6,8/1	13,7/1	12/1	9,9/1	1,8/1
Öykü							
Yenidoğan döneminde sarılık	%43,3	-	%42	-	%98,5	-	-
Favizm	%96,7	%28,5	%100	%83,4	%100	%86,8	%82,5
Enfeksiyon	%3,3	%71,5	-	%12,4	-	%5	-
İlaç	-	-	-	%4,2	-	-	-
Yakınmaları ve FM bulguları							
Solukluk	%56,7	-	-	%100	-	-	-
İdrar renginde koyulaşma	%86,7	%28,6	-	%89,6	-	%81,6(62)	-
Sarılık	%100	%50	%90,3(28)	%87,8	-	%82,9(63)	%82,5
Halsizlik	%46,7	-	%96,8(30)	%82,6	-	-	-
Kusma	%30	-	%71(22)	%23,6	-	-	-
Ateş	%33,3	%21,4	-	%12,4	-	%47,4(36)	-
Karın ağrısı	%83,3	%14,2	-	%2,4	-	-	-

^a enfeksiyona bağlı hemolitik anemi, ^b favizm

Tablo 18: Akut hemolitik atakla başvuran olguların laboratuvar bulgularının literatürle karşılaştırılması

	Sunulan çalışma n=30	Yıldırım ve ark. (2013) n=14	Tetik ve ark. (2014) n=31	Hagag et al. (2018) n=1000	Sirdah et al. (2012) n=65	Badr and Afifi (2020) n=76
Laboratuvar Bulguları (Ort±SS)						
Hemoglobin (g/dl)	6,8±2,67	4,95±1,49	7,34±2,22	4,97±2,15	8,44±2,08	5,59±1,67
RBC(x10 ⁶ /mm ³)	2,39±0,98	-	-	1,86±0,79	3,65±0,98	-
MCV (fl)	85,96±6,87	-	-	81,28±6,94	74,70±10,66	-
MCH (pg)	29,7±3,2	-	-	30,07±2,91	24,51±3,68	26,09±10,25
Total bilirubin (mg/dl)	6,2±3,5	5,21±2,22	-	5,57±2,37	-	5,83±5,12
İndirekt bilirubin (mg/dl)	5,6±3,3	-	6,06±1,97	4,32±3,61	-	-
ALT (U/l)	16,5±5,3	-	-	33,74±56,38	-	-
AST (U/l)	52,8±20,6	-	-	41,06±80,97	-	-
Üre (mg/dl)	32,7±12	-	-	29,3±7,7	-	-
Kreatinin (mg/dl)	0,36±0,16	-	-	0,8±0,2	-	-
Retikülosit (%)	10,46±6,30	-	-	8,08±3,99	-	-
Retikülosit (abs)	210155±98003	-	-	-	-	-
G6PD (U/gHb):		0,19±0,23	2,23±1,58	2,9±1,03	-	-
Erkek	3,6±3,05	-	2,25±1,58	-	1,33±1,16	-
Kız	8,4±4,3	-	2,09±1,77	-	3,77±1,24	-

Yenidoğan hiperbilirubinemili olgularımızın klinik ve laboratuvar bulguları literatürle benzerlik göstermekteydi. Ancak ortalama tanı yaşının bizim olgularımızda daha geç olmasının yanı sıra, ortalama hemoglobin ve bilirubin düzeylerinin de bizim olgu grubumuzda daha düşük olduğu görülmekteydi (Tablo 19, 20). Bunun nedeninin hasta izlem protokolleriyle ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Bizim olgularımızın çoğunluğu uzamış sarılık nedeniyle yapılan değerlendirme sırasında tanı almıştı. Halbuki ikteri gözlenen bütün yenidoğan bebeklerin, semptom çıktığı sırada enzim düzeyi bakılmış olsa belki de daha çok hasta, daha erken dönemde tanı almış olurdu.

Kaplan ve ark. (2004) G6PD eksikliği olan yenidoğan bebeklerin, enzim düzeyi normal olan yaşlılarına oranla zirve total bilirubin düzeylerinin daha yüksek olduğunu; enzim eksikliği olan bebeklerin bu zirve düzeye daha erken ulaştığını bildirmişlerdir. Atay ve ark. (2004) ise hiperbilirubinemi ile başvuran yenidoğan olgularda sarılık oluşma saati, retikülosit sayısı, hematokrit ve bilirubin seviyesi, fototerapi ve hastanede yatış süresi açısından G6PD enzim düzeyi eksik olanla normal olan hastalar arasında anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir.

İncelediğimiz çalışmalar arasında en yüksek ortalama total bilirubin düzeyi ($42,1 \pm 13,7$ mg/dl), sadece exchange transfüzyon yapılan olguların dahil edildiği Katar'ın (2007) çalışmasında belirtilmektedir. En düşük ortalama G6PD enzim düzeyi de ($0,16$ U/g Hb, normal: 4,6-13,5) yine bu çalışmaya aittir (Tablo 19, 20). Transfüzyondan 3 ay sonra G6PD enzim düzeyinin ölçüldüğü belirtilen çalışmadaki bu sonuç, enzim düzeyi yüksek olan genç eritrositlerin azaldığı bir dönemde bakılmış olmasıyla açıklanabilir.

Tablo 19: Yenidoğan hiperbilirubinemisi olgularının demografik ve klinik bulgularının literatürle karşılaştırılması

	Sunulan çalışma n=7	Yıldırım ve ark. (2013) n=14	Tetik ve ark. (2014) n=29	Katar (2007) n=10	Riskin et al. (2012) n=118	Albayrak et al. (2014) n=22	Günay (2011) n=25	Atay et al. (2005) n=24	Abolghasemi et al. (2004) n=17	Kaplan et al. (2004) n=64	M Abo El Fotoh and Rizk (2016) n=18
Yaş (gün) (Ort±SS)	29,8±11,8	5,23±3,55	2,17±6,31	3,4±1,0	-	-	-	6,3±3,73	-	2,1±1,0	3,75±2,5
Cinsiyet											
Erkek	%100	%100	%58,6	%100	%60	%88	%60 (15)	%75	%85,7	-	%100
Kız	-	-	%41,4	-	%40	%12	%40 (10)	%25	%14,3	-	-
Erkek/kız ratio	-	-	1,4/1	-	1,5/1	7,3/1	1,5/1	3/1	6/1	-	-
Yakınmaları ve FM bulguları İkter	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100
Hipoaktivitesi	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Letarji	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Zayıf emme	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 20: Yenidoğan hiperbilirubinemisi olgularının laboratuvar bulgularının literatürle karşılaştırılması

	Sunulan çalışma n=7	Yıldırımak ve ark.(2013) n=14	Tetik ve ark. (2014) n=29	Katar (2007) n=10	Günay (2011) n=25	Atay et al. (2005) n=24	Abolghasemi et al. (2004) n=17	Kaplan et al. (2004) n=64	M Abo El Fotoh and Rizk (2016) n=18
Hemoglobin (g/dl)	12,5±2,2	15,37±2,71	14,43±0,85	14,7±2,0	16,5±2,8	-	15,3±1,4	-	12,55±1,6
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	3,87±0,78	-	-	-	-	-	-	-	-
Total bilirubin(mg/dl)	9,3±5,1	22,5±4,78	-	42,1±13,7	18,49±2,73	24,98±6,21	19,3±5,7	13,9±3,4	17,2±4,46
İndirekt bilirubin (mg/dl)	8,58±5,53	-	14,81±6,94	-	-	-	-	-	-
Retikülosit (%)	3,7±1,67	-	-	-	1,4±1,3	1,70±1,38	-	-	3,2±2,4
Retikülosit (abs)	145050±13222	-	-	-	-	-	-	-	-
G6PD (U/g Hb)	1,67±2,43	3,87±4,72	2,96±1,37	-	-	-	2,1±0,7	2,76±1,15	1,5-4,5
Erkek	1,67±2,43	3,87±4,72	2,65±1,46	0,16	3,6±0,8	-	-	-	1,5-4,5
Kız	-	-	3,39±1,16	-	3,7±1,1	-	-	-	-

Çalışmamızda akut hemolitik atakla başvuran olguların atak sırasındaki retikülosit sayılarının atak dışındaki değerlerden belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Hemoliz sonrasında eritrosit yapımı ve dolayısıyla dolaşıma giren genç eritrositlerin miktarı artacağı bilindiğinden bu gözlem beklenen bir sonuçtu.

Çalışmamızda atak sırasındaki G6PD düzeylerinin normal zamana kıyasla daha yüksek bulunması, daha fazla enzim içeren genç eritrositlerin hemoliz sırasında artan oranlarıyla açıklanabilir. Çünkü hemolitik atak sırasında en yaşlı eritrositler en erken parçalanmakta, dolaşımda G6PD aktivitesi daha yüksek olan genç eritrositlerin oranı artmaktadır. Bu nedenle akut atak sırasında G6PD enzim aktivitesi normal sınırlar içerisinde bulunabilir (Harcke et al. 2019, Frank 2005).

Turan (2006) 1421 bireyi taradığı çalışmasında erkekler ve kadınlar arasında G6PD aktivitesi açısından anlamlı bir fark bulunmadığını; ancak G6PD eksikliği saptanan 98 kişiden (54 erkek 44 bayan) erkeklerin hepsinde ağır eksiklik saptanırken bayanlardan sadece 3 tanesinde ağır eksiklik bulunduğunu bildirmektedir. Keskin ve ark. (2002) da benzer şekilde ağır eksiklik oranının erkeklerde çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Riskin ve ark. (2012) yaptıkları yenidoğan taramasında G6PD seviyesini düşük saptadıkları erkeklerin oranının kızlardan daha fazla olduğunu (7,9/1); ancak sınırda enzim düzeyine sahip olan olgularda ise kızların oranının daha fazla olduğunu (5/1) rapor etmektedirler. Bizim çalışmamızda olgular, G6PD düzeyine göre ileri ve orta derece eksiklik gibi bir sınıflandırmaya tabi tutulmadı. Ancak çalışmamızda G6PD düzeylerinin hem atak sırasında hem de atak dışında erkeklerde kızlara göre daha düşük olduğu gözlemlendi (Şekil 7, 8). Heterozigot kızlarda Lyon hipotezine göre enzim düzeyi eksik ve normal olan iki ayrı eritrosit topluluğu bulunmakta ve enzim aktivitesi bazen normal aralıkta olabilmektedir (Harcke et al. 2019). Özellikle G6PD'nin yüksek prevalansa sahip olduğu bölgelerde aile taraması ve DNA analizleri ile heterozigot bireyler belirlenebilir (Kaplan and Hammerman 2004, Luzzatto and Seneca 2014). Çalışmamızda bir kız hasta bakla yedikten sonra gelişen akut hemolitik atakla başvurmuştu. Atak sırasındaki ve atak dışındaki G6PD değerleri (sırasıyla 14,3 U/g Hb ve 8.8 U/g Hb) normal aralıkta olmasına rağmen genetik çalışma sonucunda heterozigot G6PD Ser 218 Phe Akdeniz mutasyonu tespit edilmişti. Bu da G6PD enzim düzeyinin heterozigot kızlarda daha yüksek ya da normal aralıkta olsa bile hemolitik atak gelişebileceğini göstermektedir. Favizm görülmesi,

etkilenen kişilerde kesin olarak G6PD enzim eksikliğinin var olduğunu göstermekle birlikte, G6PD eksikliği olan her hastanın bakla yedikten sonra akut hemolitik anemi yaşaması da söz konusu değildir (Büyükokuroğlu ve Süleyman 2001).

5.6. OLGULARIN KLİNİK TİPLERİ

G6PD enzim eksikliği olguları klinik olarak 4 ana grupta incelenmektedir: 1. Akut hemolitik anemi, 2. Yenidoğan hiperbilirubinemisi, 3. Asemptomatik vakalar, 4. Kronik nonsferositik hemolitik anemi. Bu alt grupların oranı literatürdeki çalışmalarda farklı olarak verilmektedir.

Yıldırım ve ark. (2013) izledikleri 28 vakanın %46'sının yenidoğan hiperbilirubinemisi, %35'inin enfeksiyona bağlı hemolitik anemi, %14'ünün favizm ve %3'ünün kronik nonsferositik hemolitik anemi olduğunu bildirmektedirler. Tetik ve ark. nın (2014) çalışmasında ise olguların %51,7'si favizm, %48,3'ü yenidoğan hiperbilirubinemisi olarak sınıflandırılmıştır. Hagag ve ark. nın (2018) 1000 olguluk serilerinin %83,4'ünü favizm ve diğer tahılların yenmesine bağlı akut hemolitik anemi, %12,4'ünü enfeksiyona bağlı akut hemolitik anemiler, %4,2'sini ise ilaca bağlı akut hemolitik anemiler oluşturmaktadır. Tarhani ve ark (2020) çalışmasında fava fasüyesi yemesine bağlı akut hemolitik anemi %82,5 bulunmuştur. Badr ve Afifi (2020) çalışmasında %86,8 oranında favizm, %5 oranında enfeksiyona sekonder hemoliz bildirilirken, %7 olgu herhangi bir etyolojiye bağlanamamıştı. Bunların yanı sıra sadece favizimli olguları inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır (Sirdah et al. 2012, İsaac et al.2013). Bizim olgularımız 3 grupta toplanmaktaydı: Akut hemolitik anemiler (favizm ve enfeksiyona bağlı), yenidoğan hiperbilirubinemisi ve asemptomatik olgular (Tablo 21).

Tablo 21: Literatürde bildirilen olguların klinik tiplerine göre dağılımı

Çalışma	Akut hemolitik anemi n (%)	Yenidoğan hiperbilirubinemisi n (%)	Asemptomatik vakalar n (%)	Kronik nonsferositik hemolitik anemi n (%)
Sunulan çalışma	30 (69,8)	7 (16,3)	6 (14)	-
Yıldırım ve ark. (2013)	14 (50)	13 (46,4)	-	1 (3,5)
Tetik ve ark. (2014)	31 (51,7)	29 (48,3)	-	-
Hagag et al. (2018)	1000 (100)	-	-	-
Sirdah et al. (2012)	65 (100)	-	-	-
Badr ve Afifi (2020)	76 (100)	-	-	-
Tarhani et al. (2020)	308(100)	-	-	-
Abolghasemi et al. (2004)	-	17 (100)	-	-
Katar (2005)	-	10 (100)	-	-
Riskin et al. (2012)	-	118 (100)	-	-
Albayrak et al. (2015)	-	22 (100)	-	-
Günay (2008)	-	25 (100)	-	-
Atay et al. (2005)	-	24 (100)	-	-
M Abo El Fotoh and Rizk (2016)	-	18 (100)	-	-

5.7. OLGULARA UYGULANAN TEDAVİLER

G6PD enzim eksikliği olan ve akut hemolizle başvuran hastalara genellikle destek tedavisi uygulanmaktadır. Bu olgulardaki hemoliz genellikle çok ciddi düzeyde olmayıp zamanla kendini sınırlamaktadır. En önemli nokta hastaların oksidatif stresle

karşılaşmasının önlenmesidir. Akut atak sırasında hemoglobın düşmesi sonucu oluşabilecek taşikardi, dispne ve buna bağı gelişebilecek kalp yetmezliklerini önlemek için eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Akut böbrek yetmezliğı en ciddi komplikasyon olup tedavi için hidrasyon yapılmaktadır. Çalışmamızda akut hemolitik anemi ile başvuran hastaların %80'i yatırılarak tedavi edilirken, %20'si poliklinikte takip edildi. Ağır hemolitik anemi ve kalp yetmezliğı bulgularıyla başvuran 5 (%11,6) vaka yoğun bakımda izlendi. Yatırılan tüm hastalara hidrasyon uygulandı ve %95,8'ine eritrosit süspansiyonu verildi. Yıldırım ve ark'nın (2013) çalışmasında enfeksiyona bağı hemolitik anemi olgularının %50'sine, favizm olgularının %75'ine transfüzyon yapılmıştı. Badr ve Afifi (2020) de akut hemolizle başvuran vakaların %88,2'ine eritrosit süspansiyonu verildiğini bildirmişlerdir. Tarhani ve ark. (2020) hemoliz olan çocukların %68'ine hidrasyon, %36,36'sına kan tranfüzyonu (ortalama 18,9 ml/kg) uygulamışlardır (Tablo 23). Hiperbilirubinemi gelişmiş yenidoğan olgular tedavi gerektirmeyecek düzeyde hafif seyredebileceğı gibi fototerapi, kan transfüzyonu ve kan değışimine kadar farklı şekillerde tedaviye de gerek duyulabilir. Ağır olgularda kernikterus gelişimi önemli bir komplikasyon olduğundan, çok süratli bir yaklaşım ve yakın gözlem gerektirir. Literatürde, G6PD eksikliğı olan yenidoğan bebeklerin izlemi, uygulanan tedavilerin şekli ve sıklığı çalışma gruplarına göre farklılık göstermektedir (Tablo 22). Kaplan ve ark. (2004) çalışmasında G6PD eksikliğı bulunan grupta fototerapiye ihtiyacı olan bebek oranı %20,3 iken, G6PD seviyesi normal olan grupta fototerapiye ihtiyacı olan bebek oranı %5,7 olarak bildirilmiştir. Riskin ve ark. (2012) ise ileri derecede eksikliğı olan bebeklerde %22,2, orta derece eksikliğı olan bebeklerde %25,5, G6PD düzeyi normal olan bebeklerde ise %7,6 oranında fototerapi gerektiğini belirtmişlerdir. Atay ve ark. (2005) tüm olgularına fototerapi uygularken %33,3'ünün kan değışimi ihtiyacı olduğunu; kontrol grubunda ise %15 olguda kan değışimi gerektiğini bildirmişlerdir. Albayrak ve ark. (2015) ise G6PD eksikliğı olan yenidoğan hiperbilirubinemisi olgularının %40,9'una sadece fototerapi, %9,1'ine fototerapi ve kan değışimi uygulandığını, %50 olguya ise herhangi bir tedavi uygulanmadığını rapor etmişlerdir. Tetik ve ark. (2014) çalışmasında ise %37,1 olguya fototerapi verilirken, %13,8'ine aynı zamanda kan değışimi uygulanmıştı. Çalışmamızda yenidoğan hiperbilirubinemisiyle izlenen olguların %28,6'sı hastanede yatırılarak izlenmiş ve fototerapi uygulanmış, ancak

hiçbirinde kan değişimi gerekmemişti. Kalan hastalar uzamış sarılık nedeniyle polikliniğe başvurdukları sırada tanı almışlar ve izlemleri ayakta yapılmıştı (Tablo 22). Poliklinikte tanı alan bu 5 hastanın 3'üne, daha önce patolojik sarılık nedeniyle yatırılarak fototerapi verilmiş olup o dönemde G6PD seviyelerine bakılmamıştı.



Tablo 22: Yenidoğan hiperbilirubinemisi olgularının tedavi süreçleri ve çeşitlerinin literatürle karşılaştırılması

	Sunulan çalışma n=7	Yıldırımak ve ark. (2013) n=14	Tetik ve ark. (2014) n=29	Katar (2007) n=10	Riskin et al. (2012) n=118	Albayrak et al. (2014) n=22	Günay (2011) n=25	Atay et al. (2005) n=24	Abolghasemi et al. (2004) n=17	Kaplan et al. (2004) n=64
Yatarak izlem	%28,6	%100	-	%100	-	-	%100	%100	%100	%20,3
Yatış süresi (gün)	-	-	-	-	-	-	-	6,91±7,82	-	-
Poliklinik izlemi	%71,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tedavi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fototerapi	%28,6	%100	%37,1	%100	%47,7	%50	%100	%100	%100	%20,3
Fototerapi süresi (gün)	-	-	-	-	-	-	-	2,62±0,87	-	1,0±0,33
Exchange tx	-	%15,1	%13,8	%100	-	%9,1	-	%33,3	%23,5	-
Kernikterus	-	%7,1	-	%50	-	-	-	%4,2	-	-

Tablo 23: Akut hemolitik anemili olgularının tedavi süreçleri ve çeşitlerinin literatürle karşılaştırılması

	Sunulan çalışma	Yıldırım ve ark. (2013)	Tetik ve ark. (2014)	Hagag et al. (2018)	Sirdah et al. (2012)	Badr and Afifi (2020)	Tarhani et al. (2020)
	n=30	n=14	n=31	n=100	n=65	n=76	n=308
Poliklinik izlemi	6 (%20)						
Yatarak izlem	24 (%80)	%100	%100	%100	%100	-	%68
Yatış süresi	4-14 gün						
Servis	19 (%79,2)	%100	-	-	-	%3,9	%68
Yoğun bakım	5 (%20,8)	-	-	-	-	-	-
Tedavi çeşitleri							
Hidrasyon	24 (%100)	%100	-	-	-	-	%68
Transfüzyon	23 (%95,8)	%50/%75	-	-	-	%88,2	%36,36
Antibiyotik	1 (%4,2)	-	-	-	-	-	-

6. SONUÇ

1.Hastanemiz Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği tarafından G6PD eksikliği tanısıyla izlenen hastalar içerisinde beklendiği şekilde erkek çocukların oranı daha fazlaydı (%86 erkek, %14 kız). X'e bağlı resesif kalıtılan bir hastalık olmasına rağmen kızlarda da azımsanmayacak bir oranda olduğu görülmektedir.

2. Hastaların yarıya yakını (%44,2) Suriye ve Irak kökenli yabancı uyruklu çocuklardı. Bu da yine Akdeniz havzasında bulunan bu ülkelerden son yıllarda ülkemizin aldığı göçün fazlalığını ve bu ülkelerde G6PD eksikliğinin daha sık olduğunu düşündürmektedir.

3. Olgularımız içinde en sık görülen klinik tip, toplamda %69,8 hastayla favizm ve enfeksiyona bağlı “akut hemolitik anemi” idi. Olguların %16,3’sı yenidoğan sarılığı ile başvuru sırasında tanı alırken %14’ü asemptomatik olup tarama sırasında tanı almıştı. Bu oran, erken tanı ve hasta eğitimi açısından aile taramasının önemini göstermektedir. Kronik nonsferositik hemolitik anemi tanımına uyan hiç vaka yoktu.

4. Semptomatik olguların hepsi başvuru sırasında sarılıktan yakınırken çoğunda idrar renginde koyulaşma ve karın ağrısı da mevcuttu. Bu olguların tanı sırasındaki fizik muayenelerinde en sık saptanan bulgular ikter, taşikardi ve solukluk idi.

5. Akut hemolitik atakla başvuran olgularda başvuru sırasında ciddi normokrom-normositer anemi ve retikülositozla birlikte serum total ve indirekt bilirubin, LDH ve AST değerlerinde yüksekli mevcuttu.

6. G6PD düzeyi hem atak sırasında hem de atak dışında erkeklerde kızlara göre daha düşük düzeyde idi. Her iki cinsiyette de atak sırasındaki G6PD düzeylerinin atak dışına göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.

7. Beş olguda immün yetmezlik düşündürecek klinik bulgular olmasına karşın, lenfosit alt grup oranları normal aralıkta idi. Toplam 23 olgunun lenfosit alt grupları

bakılmıştı. Bunlardan üç hastada CD4 düşüklüğü ile birlikte CD8 yüksekliği, 1 hastada izole CD4 düşüklüğü, 1 hastada izole CD8 yüksekliği, 3 hastada ise izole CD19 düşüklüğü saptandı. Akut hemolitik anemili olgulardan 1 hastada CD8, 2 hastada NK, 3 hastada da CD4/CD8 oranı normal değerlerin altında bulundu. CD4/CD8 oranı düşük olan 3 hastanın lenfosit alt gruplarına viral enfeksiyon geçirdikleri sırada bakılmıştı. Lenfosit alt grupları ve G6PD düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

8. Hemoliz bulguları ile hastaneye başvuran toplam 30 hasta (%69,8) içinde 24 (%80) hasta başvuru sonrasında hastaneye yatırılmış ve 4-14 gün arasında hastanede kalmışlardı. Bu olguların hepsine intravenöz hidrasyon uygulanırken 23 hastaya eritrosit süspansiyonu verilmişti. Yedi hasta (%23,3) iki defa, 16 hasta (%53,3) ise sadece bir kez 10-20 cc/kg dozdan transfüzyon almıştı. Yoğun bakım ihtiyacı olan 5 (%11,6) hasta vardı. Bu bulgular da akut hemolitik atakla başvuran olgularda ağır anemi geliştiğini ve daha yakın izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

9. Olguların yaklaşık yarısında (%55,8) yenidoğan döneminde sarılık geçirme öyküsü varken sadece 7 tanesi bu dönemde tanı almıştı. Bu olgularımızın da çoğunluğu uzamış sarılık nedeniyle yapılan değerlendirme sırasında tanı almıştı. Halbuki ikteri gözlenen bütün yenidoğan bebeklerin, semptom çıktığı sırada enzim düzeyi bakılmış olsa belki de daha çok hasta, daha erken dönemde tanı almış olurdu. Dolayısıyla yenidoğan döneminde bir nedene bağlanamayan patolojik sarılığı ve uzamış sarılığı olan bebeklerde G6PD düzeyinin bakılmasının faydalı olacağı düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

- Abolghasemi H, Mehrani H, Amid A. (2004). An update on the prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Tehran neonates. *Clinical Biochemistry*, 37(3):241–244.
- Akman T, Çavdar C, Özcan MA, Pişkin Ö. (2012). Favizm sonucu gelişen akut böbrek yetmezliği: Olgu sunumu ve literatür derlemesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(1):45-50
- Albayrak C, Albayrak D. (2015). Red cell glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in the northern region of Turkey: Is G6PD deficiency exclusively a male disease? *Pediatric Hematology and Oncology*, 32(2):85-91.
- Alkhotani A, Eldin EE, Zaghoul A, Mujahid S. (2014). Evaluation of neonatal jaundice in the Makkah region. *Scientific Reports*, 4: 4802.
- Altay Ç, Gümrük F. (2008). Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Turkish Journal of Hematology*, 25(1):1-7.
- Anderle A, Bancone G, Domingo GJ, Gerth-Guyette E, Pal S, Satyagraha AW. (2018). Point-of-care testing for G6PD deficiency: Opportunities for screening. *International Journal of Neonatal Screening*, 4(4): 34.
- Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. (2005). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Journal of Tropical Pediatrics*, 52(1):56-58.
- Aslan KS. (2011). *Diyarbakır Bölgesinde G6PD Canton, Kaiping ve Gaohe Mutant Allellerinin Belirlenmesi*. Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Diyarbakır, (Danışman Yrd. Dr. H. Hakan İnce).

- Badr M, Afifi R. (2020). Pattern of hemolytic anemia among Egyptian pediatric emergency department patients. *Pediatric Emergency Care*, 36(3): 153–157.
- Barcellini W, Fattizzo B. (2015). Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Disease Markers*, 635670.
- Belfield KD, Tichy EM. (2018). Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 75(3):97–104.
- Beutler E. (1994). G6PD deficiency. *Blood*, 84(11):3613-3636.
- Beutler E. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A historical perspective. *Blood*, 111(1):16–24.
- Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. (2004). Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatric Clinics of North America*, 51(4):1087–xi.
- Büyükokuroğlu ME, Süleyman H. (2001). Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 21:415-419.
- Cappellini MD, Fiorelli G. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet (London, England)*, 371(9606): 64–74.
- Chu CS, Bancone G, Nosten F, White NJ, Luzzatto L. (2018). Primaquine-induced haemolysis in females heterozygous for G6PD deficiency. *Malaria Journal*, 17(1):101.
- Comans-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R, et al. (1997) Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood: Reference values for lymphocyte subpopulations. *Journal of Pediatrics*, 130(3): 388-393.

- Cunningham AD, Hwang S, Mochly-Rosen D. (2016). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the need for a novel treatment to prevent kernicterus. *Clinics in Perinatology*, 43(2):341–354.
- DelFavero JJ, Jnah, AJ, Newberry D. (2020). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the benefits of early screening. *Neonatal Network*, 39(5): 270–282.
- Doğan H, İkbāl M, PİRİM İ. (2007). G6PD enziminin hemolitik anemideki yeri. *The Eurasian Journal of Medicine*, 39:214-218.
- Doğan H. (2007). *Doğu Anadolu Bölgesinde Hemolitik Anemili Çocuklarda Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Genindeki Mutasyonların Mikroarray Sistemi ile Tesbiti*. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Erzurum, (Tez Yöneticisi Doç. Dr. Mevlit İkbāl).
- Domingo GJ, Advani N, Satyagraha AW, Sibley CH, Rowley E, Kalnoky M, Cohen J, Parker M, Kelley M. (2019). Addressing the gender-knowledge gap in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: challenges and opportunities. *International Health*, 11(1):7–14.
- Fiorelli G, Martinez di Montemuros F, Cappellini MD. (2000). Chronic non-spherocytic haemolytic disorders associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *Bailliere's best practice & research. Clinical Haematology*, 13(1):39–55.
- M Abo El Fotoh, WM, Rizk MS. (2016). Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in jaundiced Egyptian neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(23):3834–3837.
- Frank JE. (2005). Diagnosis and management of G6PD deficiency. *American Family Physician*, 72(7):1277–1282.

- Ghergurovich JM, García-Cañaveras JC, Wang J, Schmidt E, Zhang Z, TeSlaa T, Patel H, Chen L, Britt EC, Piqueras-Nebot M, Gomez-Cabrera MC, Lahoz A, Fan J, Beier UH, Kim H, Rabinowitz JD. (2020). A small molecule G6PD inhibitor reveals immune dependence on pentose phosphate pathway. *Nature Chemical Biology*, 16(7):731–739.
- Grace RF, Glader B. (2018). Red blood cell enzyme disorders. *Pediatric Clinics of North America*, 65(3):579–595.
- Gurbuz N, Aksu TA, Van Noorden CJ. (2005). Biochemical and cytochemical evaluation of heterozygote individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Histochemica*, 107(4):261–267.
- Günay İ. (2011). Yenidoğan sarılığına G6PD eksikliğinin etkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi*; 1(3):115-120.
- Hagag AA, Badraia IM, Elfaragy MS, Abd Elmageed MM, Abo-Ali EA. (2018). Study of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: 5 years retrospective egyptian study. *Endocrine, Metabolic & İmmune Disorders Drug Targets*, 18(2): 155–162.
- Hamilton JW, Jones FG, McMullin MF. (2004). Glucose-6-phosphate dehydrogenase Guadalajara--a case of chronic non-spherocytic haemolytic anaemia responding to splenectomy and the role of splenectomy in this disorder. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 9(4):307–309.
- Harcke SJ, Rizzolo D, Harcke HT. (2019). G6PD deficiency: An update. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 32(11):21–26.
- Isaac I, Mainasara A, Erhabor O, Omojuyigbe S, Dallatu M, Bilbis L, Adias, T. (2013). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among children attending the Emergency Paediatric Unit of Usmanu Danfodiyo University Teaching

Hospital, Sokoto, Nigeria. *International Journal of General Medicine*, 6:557–562.

Kaplan M. (2001). Genetic interactions in the pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia: Gilbert's syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Journal of Perinatology*, 21 Suppl 1:S30–S39.

Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Stevenson, D. K. (2004). Hyperbilirubinemia among African American, glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics*, 114(2):e213–e219.

Katar S. (2007). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and kernicterus of South-East Anatolia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 29(5):284–286.

Keskin N, Ozdes I, Keskin A, Acikbas I, Bagci H. (2002). Incidence and molecular analysis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the province of Denizli, Turkey. *Medical Science Monitor*, 8(6):CR453–CR456.

Kline NE. (1996). A practical approach to the child with anemia. *Journal of Pediatric Health Care*, 10(3):99–105.

Lanzkowsky P. (2016). General Considerations of Hemolytic Diseases, Red Cell Membrane, and Enzyme Defects. In: Lanzkowsky P, Lipton, JM, Fish, J. (eds). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed, Elsevier Inc, USA, p.151-155.

Luzzatto L, Arese P. (2018). Favism and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 378(11):1068–1069.

Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. (2016). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30(2):373–393.

- Luzzatto L, Seneca E. (2014). G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *British Journal of Haematology*, 164(4):469–480.
- Maisels MJ. (2006). Neonatal jaundice. *Pediatrics in Review*, 27(12):443–454.
- Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ. (2000). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bailliere's Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 13(1):21–38.
- Menziletoglu Yildiz S, Yuzbasioglu Ariyurek S, Tahiroglu M, Aksoy K. (2011). Detection of 1311 polymorphism in the glucose-6-phosphate dehydrogenase gene by microarray technique. *Archives of Medical Science*, 7(4):586–591.
- Miano M. (2016). How I manage Evans syndrome and AIHA cases in children. *British Journal of Haematology*, 172(4):524–534.
- Minucci A, Giardina B, Zuppi C, Capoluongo E. (2009). Glucose-6-phosphate dehydrogenase laboratory assay: How, when, and why? *International Union of Biochemistry and Molecular Biology life*, 61(1):27-34.
- Nicolaidou P, Kostaridou S, Mavri A, Galla A, Kitsiou S, Stamoulakatou A. (2005). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and Gilbert syndrome: a gene interaction underlies severe jaundice without severe hemolysis. *Pediatric Hematology and Oncology*, 22(7):561–566.
- Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. (2009). The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, 42(3):267–278.

Oneal PA, Schechter GP, Rodgers GP, Miller JL. (2013). Hemolytic anemia. In: Rodgers GP, Young NS. (eds). *The Bethesda Handbook of Clinical Hematology*, 3rd Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. (chapter 3)

Özlü F. (2007). *Çukurova Bölgesinde Kordon Kanı Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Aktivitesi, Yapısı, Moleküler Özelliği ve Yenidoğan Hiperbilirubinemi Üzerine Etkisi*. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tez, Adana, (Danışman Prof. Dr. Mehmet Satar).

Zahed Pasha Y, Alizadeh-Tabari S, Zahed Pasha E, Zamani M. (2020). Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*, 16(5):480–493.

Parker CJ. (2016). Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, (1):208–216.

Parsanathan R, Jain SK. (2020). G6PD deficiency shifts polarization of monocytes/macrophages towards a proinflammatory and profibrotic phenotype. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(3):770–772.

Phillips J, Henderson AC. (2018). Hemolytic Anemia: Evaluation and differential diagnosis. *American Family Physician*, 98(6):354–361.

Riskin A, Gery N, Kugelman A, Hemo M, Spevak I, Bader D. (2012). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline deficiency: Association with neonatal hyperbilirubinemia. *The Journal of Pediatrics*, 161(2):191–6.e1.

Roper D, Layton M, Rees D, Lambert C, Vulliamy T, De la Salle B, D'Souza C. (2020). Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology*, 189(1):24–38.

- Rostami-Far Z, Ghadiri K, Rostami-Far M, Shaveisi-Zadeh F, Amiri A, Rahimian Zarif B. (2016). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD) as a risk factor of male neonatal sepsis. *Journal of Medicine and Life*, 9(1):34–38.
- Schrier SL, Price EA. Extrinsic nonimmune hemolytic anemias. (2009). *Hoffman's Hematology Basic Principles and Practice* (5th ed). Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 659-667.
- Schuurman M, van Waardenburg D, Da Costa J, Niemarkt H, Leroy P. (2009). Severe hemolysis and methemoglobinemia following fava beans ingestion in glucose-6-phosphatase dehydrogenase deficiency: Case report and literature review. *European Journal of Pediatrics*, 168(7):779–782.
- Segel GB. (2016). Definitions and Classification of Hemolytic Anemias. In; Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Shor NF, Tasker RC, Behrman RE. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set, 20th ed*, Elsevier Inc, Philadelphia, p.2327-2357. el.
- Sgro M, Campbell D, Shah V. (2006). Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *Canadian Medical Association Journal*, 175(6): 587–590.
- Shih AW, McFarlane A, Verhovsek M. (2014). Haptoglobin testing in hemolysis: measurement and interpretation. *American Journal of Hematology*, 89(4):443–447.
- Sirdah M, Reading NS, Vankayalapati H, Perkins SL, Shubair ME, Aboud L, Roper D, Prchal JT. (2012). Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Gaza Strip Palestinians. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, 49(3-4): 152–158.

- Schilirò G, Minniti C, Sciotto A, Bellino A, Russo A. (1986). T-lymphocyte subpopulation changes during hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient children. *American Journal of Hematology*, 21(2):173–176.
- Tarhani F, Nezami A, Heidari G, Abdolkarimi B. (2020). Clinical manifestations and therapeutic findings of the children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency presenting favism. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 10.2174/1871530320999200818182905. Advance online publication. <https://doi.org/10.2174/18715303209992008181>
- Tetik E, Aral YZ, Kaynak Türkmen M, Bozkurt G. (2014). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan çocuklarda G6PD S218F akdeniz mutasyonu sıklığı. *ADÜ Tıp Dergisi* 15(1):1-8.
- Turan Y. (2006). Prevalence of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in the population of western Turkey. *Archives of Medical Research*, 37(7):880–882.
- Tüysüz G, Özdemir GN, & CelkanT. (2014). An infant with chronic hemolytic anemia. *Turk Pediatri Arsivi*, 49(3):264–268.
- Yıldırım ZY, Karaman S, Erdem E, Telhan L. (2013). Farklı klinik tablolarla başvuran glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 22(2):53-7.
- van den Broek L, Heylen E, van den Akker M. (2016). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: Not exclusively in males. *Clinical Case Reports*, 4(12):1135–1137.
- Uyoga S, Macharia AW, Ndila CM, Nyutu G, Shebe M, Awuondo KO, Mturi N, Peshu N, Tsofa B, Scott J, Maitland K, Williams TN. (2020). Glucose-6-phosphate

dehydrogenase deficiency and susceptibility to childhood diseases in Kilifi, Kenya. *Blood Advances*, 4(23):5942–5950.

Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK. (2013). Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *Journal of Perinatology*, 33(7):499-504.

Wilmanski J, Villanueva E, Deitch EA, Spolarics Z. (2007). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the inflammatory response to endotoxin and polymicrobial sepsis. *Critical Care Medicine*, 35(2):510–518.

Zareifar S, Pishva N, Farahmandfar M, Banaei S, Cohan N. (2014). Prevalence of G6PD deficiency in neonatal sepsis in Iran. *Iranian Journal of Pediatrics*, 24(1):115–116.

Zekavat OR, Makarem A, Bahrami R, Dastgheib N, Dehghani SJ. (2019). Relationship of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal sepsis: A single-center investigation on the major cause of neonatal morbidity and mortality. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 10:33–37.

Zhong H, Yazdanbakhsh K. (2018). Hemolysis and immune regulation. *Current Opinion in Hematology*, 25(3):177–182.

EKLER

EK-1: G-6-PD EKSİKLİĞİ OLAN OLGULAR HASTA TAKİBİ FORMU

Adı Soyadı:

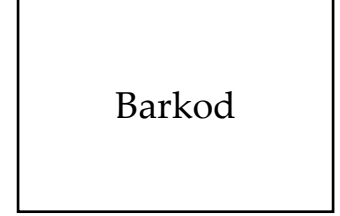
Doğum Tarihi:

TC No:

Tanı Tarihi:

Telefon:

Hastanın tanı yaşı:



VA: (per)

Boy: (per)

Tanı sırasında yakınmalar:

Sarılık

Halsizlik

İdrar renginde
koyulaşma

Bulantı

Kusma

Karın ağrısı

Ateş

Diğer

Öyküler:

Yakında geçirilmiş enfeksiyon

İlaç kullanma

Fava fasulyesi yeme

Yenidoğan dönemdeki sarılık, fototerapi, exchange tx, tranfüzyon
öyküsü

Öyküde immün yetmezlik düşündürülen bulgular:

Bir yıl içinde 4'den fazla otit

Yılda 2'den fazla sinüzit veya pnömoni

Büyüme geriliği

Menenjit ve sepsis gibi ciddi enfeksiyon

Rekurren derin doku ya da organ apseleri

Persistan oral ya da cilt moniliyazisi

IV antibiyotik tedavi gereksinimi

Ailede immün yetmezlik öyküsü

Fizik inceleme bulguları:

İkter	Taşikardi
Solukluk	Taşipne
Hepatosplenomegali	Diğer

Tanı sırasındaki laboratuvar bulguları:

	1. gün	3. gün	5. gün	Diğer
Hemoglobin				
Total bilirubin				
İndirekt bilirubin				
Eritrosit sayısı				
Retikulosit sayısı				
LDH				
ALT				
AST				
GGT				
ALP				
Üre				
Kreatinin				
TİT: Ürobilinojen				
TİT: Blood				

Klinik tip:

- 1) Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi
- 2) Akut hemolitik anemi atağı:
 - Enfeksiyona bağlı
 - İlaca bağlı
 - Favizm (bakla yemesine bağlı)
- 3) Kronik nonsferositik hemolitik anemi
- 4) Asemptomatik (aile taraması sırasında saptanan)

Uygulanan tedavi:

Hastaneye yatış: Var (süresi:), Yok

Yoğun bakıma yatış: Var (süresi:), Yok

Tedavi çeşitleri:

-Hidrasyon: Var (süresi:), Yok

-Kan transfüzyon: Var (doz: kaç kez:), Yok

-Yenidoğan hiperbilirubinemi döneminde tanı konulan olgularda:

-Fototerapi: Var (süresi:), Yok

-Kan değişimi: Var (kaç kez:), Yok

-Kan transfüzyon: Var (doz: kaç kez:),
Yok

G6PD düzeyi:

Tanı sırasında

Tanıdan sonra

Lenfosit alt grupları:

CD3

CD4

CD8

CD19

NK

CD4/CD8



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :71522473/050.01.04/60
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 10.02.2020 tarihli 60 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği Olan Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
05.10.2020

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEK4BCYDA>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr

