

BİR FAVİZM OLGUSU

(A Case of Favism)

Çiğdem Kutlu*, Vecihi Kasım Memili*, Rümeyza Kazancıoğlu*, Fuat Şar*

Özet

Altmış iki yaşında bayan hasta sarılık ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Daha öncesine ait sarılık atakları tarif eden hastanın fizik muayenesinde ikteri ve konjunktiva solukluğu mevcuttu. Laboratuvar bulgularında hematokrit düşüklüğü, retikülositoz, indirekt hakimiyetinde bilirubin yüksekliği saptandı. Hemolitik anemi yapabilecek nedenler araştırıldı ancak herhangi bir neden saptanmayınca anamnez derinleştirildi ve bakla yeme sonrasında sarılığın ortaya çıktığı öğrenildi. Bunun üzerine bakılan glikoz-6-fosfat dehidrojenaz düzeyi düşük bulundu ve hastaya glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği tanısı kondu.

Anahtar kelimeler: Hemolitik anemi, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, favizm

Summary

Sixty-two year old woman presented with jaundice and weakness. She had a previous history of jaundice relapses. She was icteric and her conjunctivas were pale. Laboratory test results showed low hematocrit levels, reticulocytosis and elevation of the indirect bilirubine levels. Since no definitive cause of hemolytic anemia was found, a thorough history was taken and it became clear that her jaundice had begun right after eating broad bean. Then the patient's glucose-6-phosphate dehydrogenase level was determined to be low and glucose-6-phosphate deficiency was diagnosed.

Key words: Hemolytic anemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, favism

GİRİŞ

Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, pentoz fosfat yolunun ilk basamağını katalizleyen bir enzimdir ve eritrositleri oksidatif hasardan korur. Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz geni X kromozomunda bulunduğu için cinsiyete bağlı geçiş gösterir. Kadınlar heterozigot veya homozigot olabilirler. Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, tüm dünyada yaygın olmakla beraber genellikle Akdeniz çev-

resinde, Orta Doğu toplumlarında ve Afrika siyahlarında görülür.

Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğindeki hemoliz, eritrositlerin içinde denatüre hemoglobin ve stroma proteininden oluşan Heinz cisimciklerinin gelişmesiyle karakterizedir. Bazı ilaçlar ve oksidan maddeler hemoglobin üzerinde direkt bir oksidan etkiye sahiptirler. Bu tip oksidasyon meydana geldiği zaman hemoglobinin irreversibl bir

* Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. Dahiliye Kliniği, Haseki, İstanbul

şekilde denatüre olur ve Heinz cisimcikleri gelişir (1-5).

Çoğunlukla etkilenen bireylerde tablo asemptomatiktir. Semptomatik hale getiren etkenler arasında en sık bakteriyel ve viral infeksiyonlar yer alır (4,5). İlaça bağlı hemoliz, neonatal sarılık, kronik nonsferositik hemolitik anemi, başka bir hastalığın seyriinde oluşan hemoliz ve favizm de hemolitik krizi tetikleyebilir (1-3). İlaça bağlı hemolizde tablo enzim eksikliğinin derecesine, ilacın cinsine ve miktarına bağlı olarak değişir. Favizm, bakla alımı sonrası glikoz-6- fosfat dehidrojenaz eksikliği olan bireylerde akut hemolitik sendrom ile seyreder. Patogenezi iyi bilinmemekle beraber ayrı bir genle ilgili olduğu düşünülmektedir (1). Burada bakla alımı sonrası sarılık atağı ile seyreden bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Altmış iki yaşında bayan hasta sarılık, halsizlik, karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Yirmi yıldır sarılık atakları tarif eden hastada safra kesesinde taş tespit edilmiş ve operasyon önerilmiş. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde bir özellik saptanmadı. Sigara, alkol alışkanlığı yoktu ve herhangi bir ilaç anamnezi bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde ikteri mevcuttu. Konjunktivaları soluktu. Tansiyon arteriyeli 120/75 mmHg, nabızı 82/dakika ritmik idi. Servikal, aksiller, inguinal lenfadenomegali saptanmadı. Gastrointestinal sistem muayenesinde batin rahattı, hepatomegali ve splenomegali yoktu. Diğer sistem muayenelerinde bir özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8.1 g/dl, hematokrit %24.5, retikülosit %10, LDH 729 IU/L, total bilirubin 3.8 mg/dl, indirekt bilirubin 3.45 mg/dl idi. İdrar incelemesinde ürobilinojen pozitif, bilirubin negatif olarak saptandı. Periferik yaymasında hafif bir hipokromi ve hafif bir makrositoz görüldü. Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri normal, coombs testleri negatifti. Batın ultrasonografisinde, safra kesesinde safra çamuru, intrahepatik safra yollarında genişleme dışında bir patoloji yoktu.

Bu sonuçlarla anemi ve sarılık yapacak etyolojilerin saptanamaması üzerine anamnez derinleşti-

rildiğinde son sarılık atağının bakla alımı sonrası ortaya çıktığı öğrenildi. Bunun üzerine bakılan glikoz-6-fosfat dehidrojenaz düzeyi 24.2 IU/L olarak bulundu. Bu bulgular ışığında hastada glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği düşünüldü. Hasta sarılığa neden olabilecek ilaçlar ve gıdalar hakkında aydınlatıldı ve diyeti uygun şekilde düzenlendi.

TARTIŞMA

Glikoz-6-fosfat dehidrojenazın ilk basamakta yer aldığı pentoz fosfat yolu önemli bir enerji kaynağı değildir ancak eritrositleri oksidatif hasardan korur (2,3). Eksikliği cinsiyete bağlı geçiş gösteren bu gen defekti ülkemizi de içine alan coğrafyada özellikle de Akdeniz çevresinde sık görülür (1-5).

Eritrositler oksidatif hasara maruz kaldıklarında oksitlenmiş glutatyonun indirgenmesi nikotinamid dinükleotid fosfatın (NADP), hidrojenlenmiş formuna (NADPH) dönüşmesiyle ilgili olup bunun için gerekli H iyonu glikoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimi tarafından sağlanır. Böylece normal eritrosit oksidan strese karşı korunmuş olur (1,4,5). Bu enzim eksikliğinde oksidatif hasar sonucu membran ve membran lipidleri haraplanır (1). Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde hemoliz eritrositlerin içinde denatüre hemoglobin ve stroma proteininden oluşan Heinz cisimciklerinin gelişmesiyle karakterizedir. Bazı ilaçlar ve oksidan maddeler hemoglobin üzerine direkt bir oksidan etkiye sahiptirler. Bu tip oksidasyon meydana geldiği zaman hemoglobin irreversibl bir şekilde denatüre olur ve Heinz cisimcikleri oluşur (1-5).

Glikoz-6-fosfat dehidrojenazın 400'den fazla varyantı tanımlanmıştır (1-5). Normal tip, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz tip B olarak isimlendirilir. A+ tip, normal fonksiyonda olup elektroforetik farklılık gösteren tiptir. A- tipte, hem elektroforetik hem de fonksiyonel farklılık mevcuttur. Ancak Akdeniz çevresinde en sık rastlanan ve oldukça düşük enzim aktivitesi gösterdiğinden diğerlerine göre daha ciddi tablo oluşturan tip, Mediterranean tiptir.

Çoğunlukla etkilenen bireylerde tablo asemptomatiktir. Semptomatik hale getiren etkenler arasında en sık bakteriyel ve viral infeksiyonlar yer

alır⁽⁴⁾. İlaça bağlı hemoliz, neonatal sarılık, kronik nonsferositik hemolitik anemi, başka bir hastalığın seyriinde oluşan hemoliz ve favizm de hemolitik krizi tetikleyebilir⁽¹⁻³⁾. İlaça bağlı hemolizde tablo enzim eksikliğinin derecesine, ilacın cinsine ve miktarına bağlı olarak değişir. Hastamızda infeksiyon lehine bir bulgu olmadığı gibi hiçbir ilaç anamnezi de bulunmamaktaydı. Favizm, bakla alımı sonrası glikoz-6- fosfat dehidrojenaz eksikliği olan bireylerde akut hemolitik sendrom ile seyrederek. Hastamızda hemolitik anemiye yol açabilecek tüm nedenler ekarte edildikten sonra anamnez derinleştirildiğinde bakla yedikten sonra sarılığının ortaya çıktığı öğrenildi.

Hemolitik atak dışında bireyler klinik ve laboratuvar bulguları olarak normaldirler. Periferik yayma tanı koydurucu değildir. Olgumuzun periferik yaymasında hafif hipokromi, retikülositoz, makroovalositler ve nötrofillerde kısmen hipersegmentasyon mevcuttu. Megaloblastik anemi açısından bakılan vitamin B12 ve folik asit düzeyi normal bulundu. Kriz esnasında eritrositlerde kristal viyole boyası ile Heinz cisimcikleri tespit edilebilir. Ancak dalaktan hızla uzaklaştırıldıklarından ilk günden sonra görülmeyebilirler⁽²⁻⁴⁾. Olgumuzda Heinz cisimcikleri gözlenmedi. Hematokrit düşebilir, indirekt bilirubin artar, haptoglobulin azalır ve hemoglobinüri olur. Bizim hastamızda da hematokrit düşüklüğü ve indirekt bilirubin hakimiyetinde bilirubin yüksekliği tespit edildi. Kesin tanı glikoz-6- fosfat dehidrojenaz enzim düzeyi tayini ile konulur. Glikoz-6- fosfat dehidrojenaz eksikliğinin bazı tiplerinde enzim seviyesi her zaman düşük olmasına rağmen bazen aşırı retikülositozu olan vakalarda, kriz esnasında enzim düzeyi normal bulunabilir. Bu nedenle atak geçtikten sonra enzim düzeyi tayini tekrarlanmalıdır. Hastamızın yatışından birkaç gün sonra bakılan glikoz-6- fosfat dehidrojenaz enzim düzeyi düşük (24.2 IU/L) olarak bulundu.

Bakla yendikten sonra gelişen şiddetli hemoliz genellikle Akdeniz ülkeleri ve Orta Doğu toplumlarında görülür. Bakla, ootoksidize olduğunda serbest oksijen radikalleri üreten ve ağıkon içeren bir 2-β-glikoziddir⁽⁴⁾. Favizm insidansı ağıkonların konsantrasyonu, emilimi veya metabolizmasındaki farklılıklar nedeniyle oldukça değişkendir⁽⁴⁾. Patogenezi iyi bilinmemekle beraber ayrı bir genle ilgili olduğu düşünülmektedir⁽¹⁾. Özellikle sarılık atakları olan hastalarda, yaşadıkları bölge de göz önüne alındığında glikoz-6- fosfat dehidrojenaz eksikliği düşünülmelidir. İlaç alımı ve infeksiyon yanı sıra gıda alımı, özellikle de ülkemizde bakla alımı dikkatlice sorgulanmalıdır⁽¹⁾.

Hafif hemolitik krizler kendiliğinden geçebilirken ağır krizlerde eritrosit transfüzyonu yapmak gerekebilir⁽¹⁻⁵⁾.

Prognozu iyi olan bu hastalıkta oksidan ilaçlardan ve maddelerden kaçınılmalı, hasta bilgilendirilmelidir⁽¹⁻⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargin D, Nalçacı M, Aktan M, Beşişik S. Klinik Hematoloji, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nobel Tıp Kitabevleri; 2003
2. Mehta A et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bailiers Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:21
3. LM Tierney, SJ McPhee, MA Papadakis. Current Medical Diagnosis and Treatment. 43th Edition. McGraw Hill, 2004
4. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. McGraw Hill, 2001
5. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH. Cecil Essentials of Medicine. 13th Edition. W.B. Saunders Company, 2005