

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin gebelik yaşı ile ilişkisi

Hasan Kılıçdağ¹, Birgin Törer¹, Hande Gülcan²

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Neonatoloji Uzmanı,² Pediatri Doçenti

SUMMARY: Kılıçdağ H, Törer B, Gülcan H. (Department of Pediatrics, Başkent University Faculty of Medicine, Adana, Turkey). Relationship between glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and gestational age. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 200-203.

The aim of this study was to investigate the relationship between glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity and gestational age in infants with neonatal hyperbilirubinemia. This study included 520 term (290 male, 230 female) and 122 preterm (71 male, 51 female) neonates with indirect hyperbilirubinemia over a five-year period. Because of only two newborn <29 week statistically analysis couldn't performed in this group. The analysis of the results showed that in both genders, the G6PD activity was similar between newborns with gestational ages of 29-32 weeks (n: 30), 33-36 weeks (n: 90) and ≥37 weeks (n: 520).

Key words: glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity, gestational age.

ÖZET: İndirekt hiperbilirübinemi tanısı alan yenidoğanlarda G6PD aktivitesinin gebelik yaşına göre farklılık gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan Ünitesine beş yıl boyunca indirekt hiperbilirübinemi tanısı alan 122 prematüre (71 erkek, 51 kız) ve 520 zamanında doğmuş (290 erkek, 230 kız) yenidoğan bebekte yapıldı. Yirmidokuz hafta altı sadece iki hasta olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Her iki cinsiyette de gebelik yaşı 29-32 hafta (n: 30), 33-36 hafta (n: 90) ve 37 hafta ve üzeri (n: 520) yenidoğanlarda G6PD aktivitesi arasında istatistiksel öneme sahip farklılık bulunmadı.

Anahtar kelimeler: G6PD aktivitesi, gebelik yaşı.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği dünyada 400 milyondan fazla insanı etkilediği tahmin edilen ve en sık görülen eritrosit enzim defektidir.¹ G6PD dehidrogenaz oksidatif yol olarak da adlandırılan, beş karbonlu pentoz şekerinin ve NADPH molekülünün sentez edildiği pentoz fosfat yolunun ilk enzimidir. Pentoz fosfat yolu eritrositler tarafından kullanılan glukozun %5-10 kadarını metabolize eder ve bu eritrositlerin oksidatif zedelenmeye karşı korunmasında kritik rol oynar.²

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan yenidoğanlarda daha çok neonatal hiperbilirübinemi geliştiği (rölatif risk 3.27) ve fototerapiye daha çok ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (rölatif risk 3.53).^{3,4} G6PD eksikliği hayatı tehdit eden akut hemolitik krizin yanı sıra kernikterusa yol açabilecek

ciddi yenidoğan sarılığı ile de ilişkilidir.^{5,6} Kernikterusla hastaneye başvuran hastalarda G6PD eksikliği %21 oranında bildirilmiştir.⁷ Yenidoğan döneminde oksidatif stres fazla ve antioksidan fonksiyonun düşük olduğu bilinmektedir. Eritrositlerde oluşan NADPH miktarı doğrudan G6PD düzeyi ile ilişkilidir. Yenidoğana özgü bu fizyolojik dönemde enzim aktivitesi erişkin döneme göre çok daha önemli olabilir.

Zamanında doğan yenidoğanların erişkinlere göre daha yüksek G6PD aktivitesine sahip oldukları gösterilmiştir.⁸⁻¹¹ Bazı çalışmalarda da prematür bebeklerin zamanında doğanlara göre daha da yüksek enzim aktivitesine sahip oldukları ileri sürülmüştür.¹²⁻¹⁵ Bilirübin düzeylerine daha hassas olan prematürlerde bu tabloya G6PD aktivitesinin düzeyinin ne kadar

etkili olduğu bilinmemektedir. Bu çalışmamızda hiperbilirubinemi tanısıyla hastanede izlenen zamanında veya prematüre doğan bebeklerde G6PD aktivitesinin dağılımının farklı olup olmadığını araştırmak istedik.

Materyal ve Metot

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan Ünitesi'ne beş yıl boyunca indirekt hiperbilirubinemi tanısı alan 693 yenidoğan bebekte yapıldı. Sepsis, konjenital anomali, konjenital hipotiroidi, dirençli hipoglisemi, anemi, lökositoz tanısı alan 51 hasta çalışmadan çıkarıldı. G6PD aktivitesini belirlemek üzere indirekt hiperbilirubinemi tanısı alan 281 kız ve 361 erkek olmak üzere toplam 642 yenidoğanın G6PD değerleri kullanıldı. Gebelik yaşları 29 hafta altı iki hasta, 29–32 hafta arası 30 hasta, 33–37 hafta arası 90 hasta 37 hafta üzeri 520 hasta olmak üzere toplam 642 hasta çalışmaya alındı. Hepsinde tam kan sayımı, serum total bilirubin (STB) düzeyi, direkt bilirubin, direkt Coombs, bebek ve anne kan grubu bakıldı. Ayrıca G6PD enzim aktivitesi ölçümü için EDTA'lı tüpe 0.5 cc kan alındı.

Eritrosit G6PD, tam kan içinde 2–8 °C de bir hafta stabil olarak kalabilmektedir. Bu enzim hemolizatta dayanıklı olmadığından dondurulmuş kan ile çalışılması uygun değildir. Enzim aktivitesi eritrosit sayısına ya da hemoglobin düzeyine göre belirlenebilir. Eritrosit sayısına göre hesaplanan aktivitenin doğruluk payı diğer ölçümlere göre daha iyidir. Asit sitratlı tüplere alınan kan örnekleri uzun süre saklanabilir ve eritrosit sayımı doğru olarak yapılabilir.

Retikülositler eritrositlere göre daha yüksek G6PD aktivisine sahiptir. Bu nedenle G6PD aktivitesinin doğru ölçümü için ciddi hemolitik krizden sonra aktivite ölçümü yapılmamalıdır. Lökositler ve trombositler enzim aktivitesine az

miktarda katkıda bulunurlar. Anemik koşullarda ve lökositoz varlığında ya da G6PD aktivitesinin çok düşük olduğu durumlarda bu katkı önemli olabilmektedir. Bu nedenle anemisi (<12 gr/dl) ve lökositozu ($\geq 25000/\text{mm}^3$) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

G6PD aktivitesi ölçümü için spektrofotometrik yöntem kullanıldı (Kornberg ve Horacker ile Lohr ve Waller tarafından geliştirilen Trinity Biotech firmasının 345 UV). Enzim aktivite birimi olarak gram hemoglobinde uluslararası ünite (IU/gHb) kullanıldı.

İstatistiksel incelemeler SPSS 11 paket programı ile yapıldı. İki cinsiyet arasındaki karşılaştırma Studentt testi ile, gebelik yaşları arası karşılaştırma için Oneway Anova testi kullanıldı.

Bulgular

Gebelik yaşları ve cinsiyetlere göre G6PD aktivitesinin dağılımı ve demografik veriler Tablo I ve Tablo II'de verilmiştir. Gebelik haftası 29 hafta altı sadece iki hasta olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Bu grupta bir kız ve bir erkek yenidoğan vardı ve G6PD değerleri 16.7 ve 8.5 UI/gHb olarak bulundu. Diğer gruplarda cinsiyetler ve gebelik haftalarına göre G6PD enzim aktivitesi farklı bulunmadı (Şekil 1). Çalışma grubunda G6PD eksikliği ortalama %5.8 olmak üzere kızlarda %2, erkeklerde %8.6 oranında tespit edildi. Cinsiyetlere göre gebelik yaşına göre G6PD ortalamaları farklı olmamakla beraber G6PD eksikliği oranlarının erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek oluşu dikkat çekici idi.

Tartışma

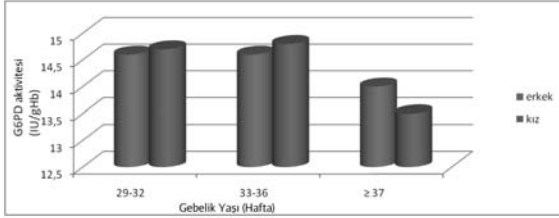
Bu çalışmada zamanında ve prematüre doğan bebeklerin G6PD aktivitesi arasında fark bulunamadı. Zamanında doğan bebeklerin erişkinlere göre daha yüksek G6PD aktivitesine

Tablo I. Erkek yenidoğanlarda gebelik haftasına göre G6PD dağılımı ve demografik veriler.

| Gebelik yaşı | 29–32 hafta (n: 22) | 33–36 hafta (n: 48) | ≥ 37 hafta (n: 290) |
|--------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| G6PD aktivitesi (IU/gHb) | 14.6 \pm 3.5 | 14.6 \pm 5.7 | 14 \pm 4.9 |
| Hemoglobin (gr/dl) | 15.6 \pm 2.6 | 16.9 \pm 2.0 | 16.9 \pm 2.2 |
| Doğum ağırlığı (gr) | 2033 \pm 262 | 2384 \pm 458 | 3144 \pm 451 |

Tablo II. Kız yenidoğanlarda gebelik haftasına göre G6PD dağılımı ve demografik veriler.

| Gebelik yaşı | 29–32 hafta (n: 8) | 33–36 hafta (n: 42) | ≥ 37 hafta (n: 230) |
|--------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| G6PD aktivitesi (IU/gHb) | 14.7±3.8 | 14.8±6.31 | 13.5±5.4 |
| Hemoglobin (gr/dl) | 15.6±3.6 | 16.9±2.0 | 16.9±2.2 |
| Doğum ağırlığı (gr) | 1813±465 | 2473±423 | 3363±481 |



Şekil 1. Gebelik haftasına ve cinsiyete göre G6PD aktivitesinin dağılımı.

sahip oldukları bilinmektedir.⁸⁻¹⁰ Bu yüksekliğin prematür yenidoğanlarda daha fazla olduğunu ileri süren yayınlar vardır.¹²⁻¹⁴

Marks ve Gross¹² prematür ve zamanında doğan bebekleri erişkinlerle karşılaştırmışlar ve prematürelere G6PD aktivitesinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada prematürelere doğum ağırlıkları ve gebelik yaşları konusunda veri olmadığı ve prematüre grupta test yapma zamanının doğum sonrası iki gün ile bir yıl gibi çok geniş aralıkta yapıldığı dikkati çekmektedir.¹² Stewart ve arkadaşları¹³ prematürelere aktivitenin zamanında doğanlardan ve erişkinlerden yüksek olduğunu ve gebelik haftası düştükçe aktivitenin arttığını bulmuşlardır. Ancak yazarların serisinde 28 hafta altı ve 1000 gr altı bebek bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da 29 hafta altı sadece iki hastamız olup, 29 hafta üzeri prematürelere G6PD aktivitesi farklı bulunmamıştır.

Daha büyük hasta grubunun olduğu bir çalışmada prematürelere yaşamın ilk 48 saatinde aktivitenin erişkinlerden yüksek, ancak zamanında doğanlardan farklı olmadığını göstermiştir.¹⁶ Prematüre ve zamanında doğan bebeklerde G6PD aktivitesinin doğumdan hemen sonra prospektif olarak çalışıldığı bir yayında 29-32 haftalar arası doğan erkek pretemlerde enzim aktivitesinin zamanında ve zamanına yakın doğan bebeklere göre yüksek olduğu; bu haftalardan daha önce

doğanlarda enzim aktivitesinin zamanında doğan bebeklerle benzer olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada prematürelere yüksek G6PD enzim aktivitesinin G6PD eksikliği tanısını etkilemediği vurgulanmıştır.¹⁷ Prematürelere aktivitenin yüksek olmasının nedenini immatür eritrosit ve retikülosit sayısının fazlalığına bağlı olabileceği iddia edilmiştir. Ancak Konrad ve arkadaşları⁹ retikülosit sayısına göre düzeltme yapıldığında bu hücrelerin varlığının G6PD aktivitesindeki yüksekliği açıklayamayacağını göstermiştir. Güncel bir çalışmada 113 prematüre ve 100 zamanında doğan bebekte G6PD aktivitesi ile gebelik yaşı arasında negatif korelasyon bulunmuştur.¹⁸ Bizim çalışmamızda 120 prematürenin G6PD aktivitesinin zamanında doğan 520 bebeğin G6PD enzim aktivitesinden farklı olmadığı gösterilmiştir.

Kaplan ve arkadaşları¹⁹ yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında Afrika kökenli Amerikalı erkek yenidoğanlarda G6PD aktivitesinin gebelik yaşı 37 haftanın üzerinde ve altında olanlar arasında farklı olmadığını göstermiştir.¹⁹ Gebelik yaşları 34-41 hafta arasında olan yenidoğanlarla yapılan bu çalışmada enzim düzeyi normal olan yenidoğanlar ile enzim eksikliği olanlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de gebelik yaşı 37 haftanın üzerinde ve altında olanlar arasında G6PD aktivitesinin farklı olmadığını gösterilmiştir. Biz bu çalışma ile kız cinsiyette de G6PD enzim aktivitesinin zamanında ve prematüre doğanlar farklı olmadığını gösterdik. Ancak G6PD eksikliğinin X'e bağlı geçiş göstermesinden dolayı kız cinsiyete özgü heterozigosite nedeniyle fenotip ve genotip arasındaki olası uyumsuzluk nedeniyle kızlarda G6PD eksikliğini tanımlamak problemlidir. Bu bilgilerle uyumlu olarak çalışmamızda erkek yenidoğanlarda %8.6 oranında saptanan eksiklik kızlarda %2 oranında saptanmıştır.

Kaynaklarda gebelik yaşı ile G6PD aktivitesi arasındaki ilişki ile ilgili farklı görüşler olmakla

birlikte biz çalışmamızda G6PD aktivitesinin gebelik yaşına göre farklılık göstermediğini bulduk. G6PD aktivitesinin gebelik yaşıyla farklılık göstermemesi farklı gebelik yaşların da eksiklik tanısı koymada aynı eşik değerinin kullanımını sağlaması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Mason P. New insights into G6PD deficiency. *Br J Haematol* 1996; 94: 585-591.
- Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 5: 64-74.
- Glader B. Hereditary hemolytic anemias due to enzyme disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology* (2nd ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1115-1140.
- Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia among African American, glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics* 2004; 114: 213-219.
- Valaes T. Severe neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: pathogenesis and global epidemiology. *Acta Paediatr* 1994; 394: 58-76.
- Kaplan M, Hammerman C. Severe neonatal hyperbilirubinemia: a potential complication of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Perinatol* 1998; 25: 575-590.
- Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140: 396-403.
- Travis SF, Kumar SP, Paez PC, Delivoria-Papadopoulos M. Red cell metabolic alterations in postnatal life in term infants: glycolytic enzymes and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Pediatr Res* 1980; 14: 1349-1352.
- Konrad PN, Valentine WN, Paglia DE. Enzymatic activities and glutathione content of erythrocytes in the newborn: comparison with red cells of older normal subjects and those with comparable reticulocytosis. *Acta Haematol* 1972; 48: 193-201.
- Kaplan M, Leiter C, Hammerman C, Rudensky B. Enzymatic activity in glucose-6-phosphate dehydrogenase-normal and -deficient neonates measured with a commercial kit. *Clin Chem* 1995; 41: 1665-1667.
- Ciulla AP, Kaster JM, Tetlow AL. Determination of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: comparison of three methods. *Lab Med* 1983; 14: 299-302.
- Marks PA, Gross RT. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: evidence of differences between Negroes and Caucasians with respect to this genetically determined trait. *J Clin Invest* 1959; 38: 2253-2262.
- Stewart AG, Birkback JA. The activities of lactate dehydrogenase, transaminase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase in the erythrocytes and plasma of newborn infants. *J Pediatr* 1962; 61: 395-404.
- Herz F, Kaplan E, Scheye ES. A longitudinal study of red cell enzymes in infants of low birth weight. *Z Kinderheilkd* 1975; 120: 217-221.
- Mohrenweiser HW, Fielek S, Wurzinger KH. Characteristics of enzymes of erythrocytes from newborn infants and adults: activity, thermostability, and electrophoretic profile as a function of cell age. *Am J Hematol* 1981; 11: 125-136.
- Oski FA, Smith C. Red cell metabolism in the premature infant. 3. Apparent inappropriate glucose consumption for cell age. *Pediatrics* 1968; 41: 473-482.
- Mesner O, Hammerman C, Goldschmidt D, Rudensky B, Bader D, Kaplan M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in male premature and term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 555-557.
- Ko CH, Wong RP, Ng PC, et al. Oxidative challenge and glucose-6-phosphate dehydrogenase activity of preterm and term neonatal red blood cells. *Neonatology* 2009; 96: 96-101.
- Kaplan M, Hoyer JD, Herschel M, Hammerman C, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in term and near-term, male African American neonates. *Clin Chim Acta* 2005; 355: 113-117.