



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÇOCUK HEMATOLOJİ SERVİSİ

OLGU SUNUMU

07.12.2018

İNT. DR. MEHMET ALI KESKİNKİLİNÇ



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Servisi
Olgu Sunumu

07/12/2018

İnt. Dr. Mehmet Ali KESKİNKILINÇ

Olgu 1

10 aylık erkek hasta

Yakınması: Sarılık

Olgu 1

- ❑ **Hikaye:** Daha öncesinden herhangi bir şikayeti olmayan hastanın 19.11.2018 Pazartesi günü hafif ateşi ve öksürüğü başlamış annesi tarafından parasetamol (Calpol) verilmiş.
- ❑ Bir gün sonra sararmaya başlamış.
- ❑ 2. gün iyice sarılığı artmış ve halsiz kalmış.
- ❑ Aile dış merkeze başvurmuş: Hg:4.1 g/dL MCV:84.4 fL olan hasta tarafımıza yönlendirildi.

Olgu 1

Özgeçmiş

- ❑ Prenatal:Özellik yok
- ❑ Natal:38 GH. C/S
- ❑ Postnatal:Anne yanına verilmiş. Oksijen ,küvoz ihtiyacı olmamış.
- ❑ Beslenme: Doğumdan itibaren mama vermiş sütü yetmemiş.yoğurt 4. ay başlanmıştır. Günde 1 yumurta sarısı yiyor
- ❑ Aşılar : Tam

Olgu 1

Soygeçmiş

- ❑ Anne ,43 yaş ,sağ,
- ❑ Baba, 47 yaş, sağ,sağlıklı
- ❑ 1.çocuk ,19 yaşında,kız, sağ,sağlıklı
- ❑ 2.çocuk,16 yaşında,kız,sağ,sağlıklı
- ❑ 3.çocuk,16yaşında,erkek,sağ,sağlıklı
- ❑ 4.çocuk,hastamız

Olgu 1

Fizik Muayene:

☐ Ateş: 36 °C

☐ Nabız: 200/dk

☐ Solunum Sayısı: 40/dk

☐ Tansiyon: 80/50 mmHg

☐ Boy : 73 (50p)

☐ Kilo: 10 (75-90p)

Olgu 1

Fizik muayene

- ❑ **Genel Durum:** İyi ,Bilinç açık,çevre ile ilgili
- ❑ **Cilt:**Rengi sarı, soluk, döküntü,peteşi yok, skleralar ikterik
- ❑ **Baş Boyun:** Boyunda kitle ve LAP yok.
- ❑ **Kardiyovasküler Sistem:**Kalp sesleri S1, S2 doğal ,ek ses yok, taşikardik
- ❑ **Solunum sistemi:**Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Solunum sesleri doğal, ral yok,ronküs yok
- ❑ **Gastrointestinal sistem:**Karaciğer kosta altı 3 cm ele yumuşak geliyor, splenomegali yok ,defans, rebound yok.
- ❑ **Genitoüriner sistem:**Haricen erkek, anomali yok
- ❑ **Sinir Sistemi:**Kas gücü tonusu normal. Derin tendon refleksleri doğal. Yüzeyel refleksleri doğal

Olgu 2

16 aylık kız hasta

Yakınması :Sarılık, iştahta azalma, zayıflama

Olgu 2

- ❑ **Hikaye:**20.11.2018 tarihinde sarılık,iştahta azalma ve kilo kaybı şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu son birkaç aydır kusmaları olmuş iştahı git gide azalmış ve kilo kaybı yaşamış.
- ❑ Birkaç ay öncesine kadar hiçbir problemi yokmuş.
- ❑ Ailenin sosyoekonomik durumu çok kötüymüş hayvansal gıdalara kırmızı ete ulaşamıyorlarmış.

Olgu 2

Özgeçmiş

- ☐ Prenatal:Özellik yok
- ☐ Natal:Term 3500 gr olarak NSVY ile doğmuş
- ☐ Postnatal: Küvoz ve oksijen ihtiyacı olmamış
- ☐ Beslenme:Kötü sadece anne sütü içiyor başka bir şey yemiyor eve et girmiyormuş
- ☐ Aşı: Tam?

Olgu 2

Soygeçmiş

- ❑ Anne, sağ, sağlıklı
- ❑ Baba, sağ, sağlıklı
- ❑ 3 çocuklu ailenin 3. çocuğu

Olgu 2

Fizik Muayene:

- ☐ Ateş: 36.5 °C
- ☐ Nabız: 100/dk
- ☐ Solunum Sayısı: 20/dk
- ☐ Tansiyon: 90/60 mmHg
- ☐ Boy : 76 cm (21p)
- ☐ Kilo: 8.6 kg (10p)

Olgu 2

Fizik muayene

- ❑ **Genel Durum:** İyi ,Bilinç açık, **apatik**
- ❑ **Cilt:** **Gövdede ,parmak uçlarında, eklemlerin ektansör yüzlerinde hiperpigmentasyon**, döküntü,peteşi yok **skleralar ikterik dil papillası atrofik**
- ❑ **Baş Boyun:** Boyunda kitle ve LAP yok.
- ❑ **Kardiyovasküler Sistem:** Kalp sesleri S1, S2 doğal ,ek ses yok, ritmik
- ❑ **Solunum sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Solunum sesleri doğal, ral yok,ronküs yok
- ❑ **Gastrointestinal sistem:** **Karaciğer kosta altı 1-2 cm ele geliyor**, splenomegali yok ,defans, rebaund yok.
- ❑ **Genitoüriner sistem:** Haricen kız, anomali yok
- ❑ **Sinir Sistemi:** **hipotonik, yürümede gecikme**, derin tendon refleksleri doğal, yüzeysel refleksleri doğal



Laboratuvar Sonuçları

OLGU 1

Hg:4,1g/dL	Total bil.:4,0 mg/dL
MCV:84,4 fL	Direkt bil.:0,55 mg/dL
WBC:13.700/mm ³	LDH:602 U/L
ANC:7.000/mm ³	AST:56 U/L
Lenf:5.000/mm ³	ALT:18 U/L
PLT:383.000/mm ³	

OLGU 2

Hg:5,4 g/dl	Total bil.:4,04 mg/dL
MCV:88,5 fL	Direkt bil.:0,3 mg/dL
WBC:5.800/mm ³	LDH: 4796 U/L
ANC:1.405/mm ³	AST:148 U/L
Lenf:3.800/mm ³	ALT: 71 U/L
PLT:258.000/mm ³	

Patolojik bulgular

OLGU 1, 10 AY ERKEK

- ❑ **Öykü:**Üst solunum yolu enfeksiyonu ve ilaç kullanımı sonrası sarılık ve anemi
- ❑ **FM:**Taşikardik,
- ❑ Skleralar ikterik
- ❑ hepatomegali
- ❑ **Lab:**Anemi,LDH, AST yüksekliği,indirekt bilirubin hakimiyeti

OLGU 2, 16 AY KIZ

- ❑ **Öykü:**Birkaç aydır süren kilo kaybı,iştahsızlık,sarılık ,kötü beslenme öyküsü
- ❑ **FM:** apatik
- ❑ Skleralar ikterik,gövdede ,parmak uçlarında, eklemlerin ektansör yüzlerinde hiperpigmentasyon ,
- ❑ Hepatomegali
- ❑ Hipotonik,yürümede gecikme
- ❑ **Lab:**Anemi,nötropeni ,AST ,ALT ,LDH yüksekliği,indirekt bilirubin hakimiyeti

Ön tanınız nedir?

Tanı için başka bilgiye ihtiyacınız var mı?



Yaşa göre MCV

<10 yaş:70+yaş (alt limiti)

>6 ay: 84+0,6x yaş(yıl) üst limit

Erişkin üst limit: 96fL

Olgu 1:84 fL

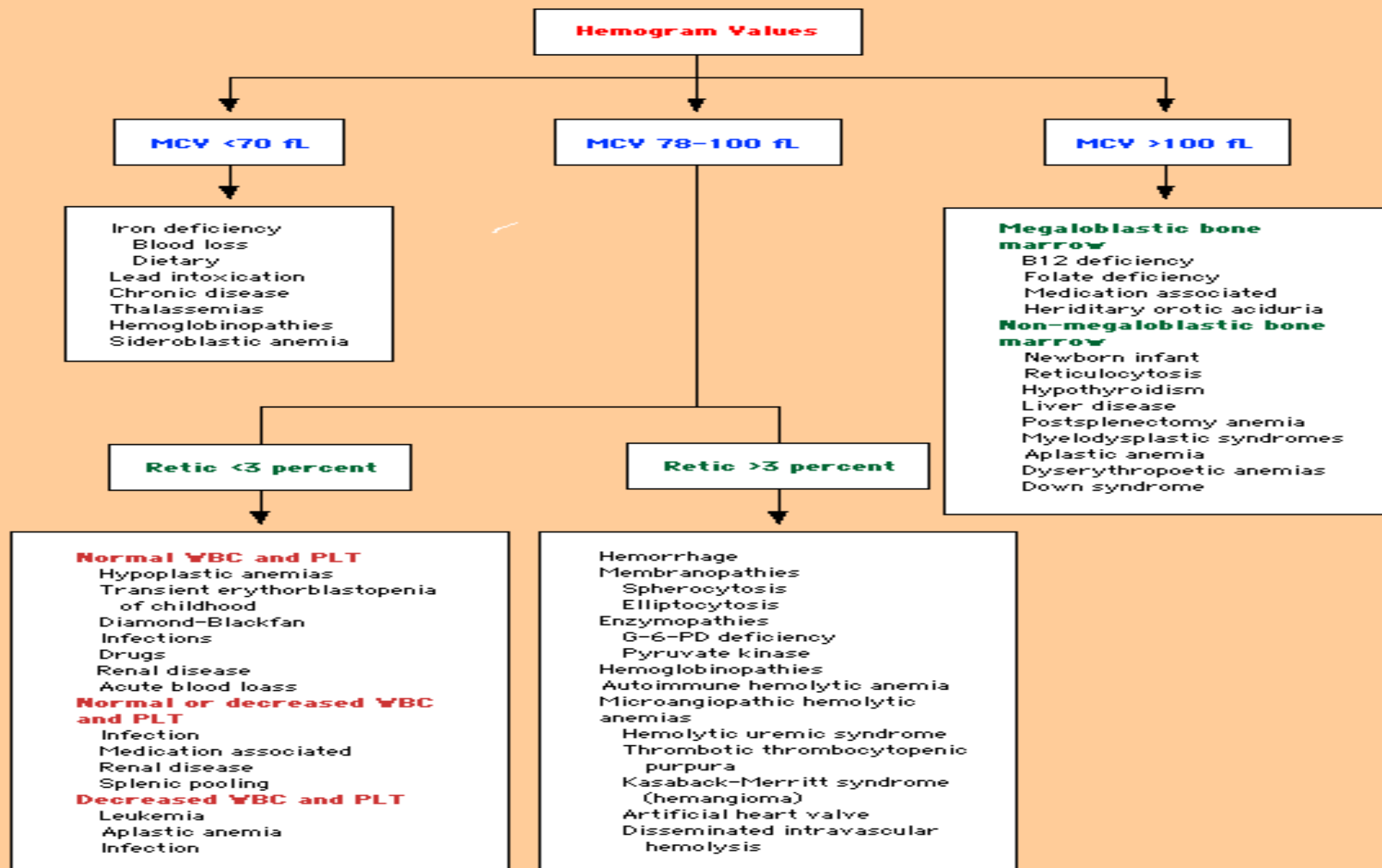
Olgu 2:88 fL

Normal hematologic values in children†

Red cell

Age	Hemoglobin (g/dL)		Hematocrit (percent)		Count (10 ¹² /L)		MCV (L)		MCH (pg)		MCHC (g/dL)	
	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD
26-30 week gestation	13.4	13.4	41.5	34.9			118.2	106.7			37.9	30.6
28 week	14.5		45				120		31			
32 week	15		47				118		32			
Birth (cord blood)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 days (capillary)	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 week	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 weeks	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 month	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 months	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 months	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 years	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2-6 years	12.5	11.5	40	35	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 years	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
Male	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18-49 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
Male	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

†Data from Nathan, DG, Oski, FA. Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia, PA 1993, p .352 and The Harriet Lane Handbook, Mosby, St Louis 1993, p. 231.



Öykü ve fizik muayene ile ayırıcı tanı

Olgu 1:

9 aylık, erkek.

Beslenme öyküsü: anne sütü yetmediğinden yaşına uygun mama uygun dozda başlanmış.

4 aylıkken ek gıdalardan yoğurt, 7 aylıkken yumurta hergün başlamış.

Öyküde: 2 gün önce ÜSYE ve antipiretik parasetamol kullanımı başlanması mevcut.

Anne de favizm öyküsü var.

FM: Nöromotor gelişimi, persantilleri normal

sarıklık, solukluk, taşikardi, idrar renginde koyulaşma mevcut

Olgu 2

16 aylık, kız

SES düşük,

Beslenme öyküsü: Beslenme kötü sadece anne sütü alıyor

Besin reddi: Son birkaç aydır iştahı gitgide azalmış

Hipotonik, apatik

Stomatit mevcut

Ciltte parmak üstleri, dizlerde, bez bölgesinde hiperpigmentasyon

Malnutrisyonu mevcut (ağırlık düşük)

Ek tetkikler

1. olgu

- ❑ Retikulosit:176.000/mm³
- ❑ B12:389 ng/mL
- ❑ Ferritin:1095,8 ng/mL
- ❑ G6PDH:4,08(düşük)
- ❑ Anne G6PDH:3,44(düşük)
- ❑ Direkt coombs:Negatif

2. olgu

- ❑ Retikulosit:43.000/mm³
- ❑ B12:<50 ng/mL
- ❑ Ferritin:11.4 ng/mL
- ❑ Folik asit:23 ng/mL

Tanı

1. olgu: G6PDH eksikliği

2. olgu: Nutrisyonel B12 eksikliği

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği

- ❑ X-bağılı resesif geçişli hastalıktır.
- ❑ En sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir.
- ❑ Görülme sıklığı Akdeniz ülkeleri, Afrika ve Çin'de fazla olmakla birlikte tüm etnik gruplarda tanımlanmıştır. Türkiye genelinde %0.5, Çukurova bölgesinde % 8.2 oranında görülmektedir.(Türk Hematoloji Derneği)
- ❑ Eritrositlerde mitokondri bulunmadığından, gerekli enerjiyi Embden Meyerhof yolu denilen anaerobik glikolizden elde ederler. Eritrositlerin yaşamlarını sürdürmeleri için enerji gereksinimlerini karşılamalarına ek olarak, hemoglobin ve hücredeki proteinleri oksidan etkilerden korumaları gerekir. Eritrositlerde pentozmonofosfat yolunda bulunan glukoz-6- fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi hücreyi oksidan hasardan korumak amacıyla görev yapar.
- ❑ G6PD eksikliğinde hücre oksidan madde ile karşılaşınca hemoglobin okside olur heinz cisimcikleri halinde çöker, membrana yapışarak membran stabilitesini bozar ve hemolize yol açar.
- ❑ Oksidan madde ile temas ettikten 2-3 gün sonra hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hematokrit düşmesi ile karakterize intravasküler hemoliz meydana gelir

Klinik Bulgular

- ❑ Hastalık farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir.
- ❑ **Akut Hemolitik Anemi:** Normal koşullarda klinik bulgu saptanmazken, oksidatif stres yapan durumlarda (ilaçlar, enfeksiyonlar, kimyasallar) hemoliz gerçekleşir. Hemolizin şiddeti ve süresi değişkenlik göstermektedir
- ❑ **Yenidoğan Sarılığı:** Genellikle doğumdan sonraki 2-3. günlerde sarılık ortaya çıkar ve kan değişimi yapılmasını gerektirecek ve hatta tedavi edilmezse kernikterusa yol açabilecek kadar ağır düzeyde sarılık saptanabilir
- ❑ **Favizm:** Klinik bulgular bakla yenmesinden 5-24 saat sonra ortaya çıkar. Hemoliz sonucu gelişen anemi genellikle ani ve çok ağırdır.
- ❑ **Kalıtsal Sferositik Olmayan Hemolitik Anemi:** Oksidan maddelere maruz kalmadan bile hayat boyu devam eden hemolitik anemi görülür. Anemi hafif ya da orta düzeydedir ve çoğunlukla hemoglobin düzeyleri 8-10 gr/dl arasında saptanır.

Tanı-Tedavi

- ❑ -Genellikle tanı; enfeksiyonlar, ilaçlar ya da bakla yenmesinden sonra ortaya çıkan klinik bulgular sonrasında konur.
- ❑ -Kesin tanı için enzimin yokluğunun gösterilmesi gerekir. Enzim eksikliği kalitatif; floresan spot testi veya kantitatif olarak; spektrofotometrik ölçüm ile gösterilmelidir.
- ❑ -Hemolitik atak sırasında en yaşlı eritrositler (düşük G6PD aktivitesine sahip) ilk olarak parçalanırlar. Bundan dolayı dolaşımdaki eritrositlerde göreceli olarak yüksek G6PD aktivitesi vardır. Akut dönem sırasındaki testler yanlış olarak normal sonuç verebilir. Birkaç hafta sonra iyileşme döneminde testin tekrarlanması önerilir.
- ❑ **Ama bizim hastamızda direkt düşük sonuç geldi.**
- ❑ **Tedavi:**G6PD eksikliğinin ana tedavisi; ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmaktır.
- ❑ -Genellikle hemoliz kısa süreli ve geçici olup özel bir tedavi gerektirmez. -Nadiren kan transfüzyonu gerektirecek kadar ağır anemi gelişebilir biz de hastamıza 1 ünite es verdik.

G6PD enzimopatisinde hemolize neden olan etkenler

Sıtma ilaçlar	İnfeksiyonlar
- Primakin - Kinin - Pamakin - Klorokin (siyah ırk) - Kinakrin	- Respiratuvar - İnfeksiyöz mononükleoz - Bakteriyel pnömoniler
Sülfonamidler	Diabetik asidoz
- Sülfonamid - Sülfizoksazol - Kotrimoksazol	
Antipiretik-analjezikler	Diğerleri
- Aminopirin (sadece beyaz ırkta) - Fenasetin - Asetanilid - Asetil salisilik asit (büyük doz)	- Dimerkaprol - Metilen mavisi - Naftalin - K vitamini - Bakla (FAVİZM)
- Sülfonlar	- Probenesid - Benzen
Antibakteriyel ilaçlar	Rasburicase
- Kloramfenikol (sadece beyaz ırkta) - Nalidiksik asit - Nitrofurantoin	

Kadınlarda G6PDH eksikliği

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency induced haemolysis in a woman with newly diagnosed diabetes after normalisation of hyperglycaemia.

[ALjishi F¹](#), [ALDarwish M¹](#).

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: The association between diabetes and G6PD deficiency is still a matter of debate. Hemolysis due to G6PD deficiency in people with diabetes has been reported, but is uncommon. To date, twenty-three cases have been reported from 12 different countries.

CASE REPORT: We reported a 19-year-old Saudi woman newly diagnosed with Type 1 diabetes in whom hemolytic crises occurred soon after normalization of hyperglycemia and revealed a G6PD deficiency. We reviewed the pertinent literature of this phenomenon and discussed the relevant theories.

CONCLUSION: We conclude that in order to reduce the risk of hemolysis, in an area with high incidence of G6PD deficiency, screening of the enzyme activity should be considered in newly diagnosed people with diabetes. In case of G6PD deficiency, it is advisable to correct plasma glucose level gradually in order to avoid the rapid decline in glucose availability.

© 2017 Diabetes UK.

DNA hypermethylation and X chromosome inactivation are major determinants of phenotypic variation in women heterozygous for G6PD mutations.

[Wang J¹](#), [Xiao QZ²](#), [Chen YM³](#), [Yi S¹](#), [Liu D¹](#), [Liu YH⁴](#), [Zhang CM⁵](#), [Wei XF¹](#), [Zhou YQ²](#), [Zhong XM⁶](#), [Zhao CY¹](#), [Xiong F¹](#), [Wei XC⁷](#), [Xu XM⁸](#).

⊕ Author information

Abstract

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is an X-linked incompletely dominant enzyme deficiency that results from G6PD gene mutations. Women heterozygous for G6PD mutations exhibit variation in the loss of enzyme activity but the cause of this phenotypic variation is unclear. We determined DNA methylation and X-inactivation patterns in 71 G6PD-deficient female heterozygotes and 68 G6PD non-deficient controls with the same missense mutations (G6PD Canton c.1376G>T or Kaiping c.1388G>A) to correlate determinants with variable phenotypes. Specific CpG methylations within the G6PD promoter were significantly higher in G6PD-deficient heterozygotes than in controls. Preferential X-inactivation of the G6PD wild-type allele was determined in heterozygotes. The incidence of preferential X-inactivation was 86.2% in the deficient heterozygote group and 31.7% in the non-deficient heterozygote group. A significant negative correlation was observed between X-inactivation ratios of the wild-type allele and G6PD/6-phosphogluconate dehydrogenase (6PGD) ratios in heterozygous G6PD Canton ($r=-0.657$, $p<0.001$) or Kaiping ($r=-0.668$, $p<0.001$). Multivariate logistic regression indicated that heterozygotes with hypermethylation of specific CpG sites in the G6PD promoter and preferential X-inactivation of the wild-type allele were at risk of enzyme deficiency.

KEYWORDS: G6PD; Methylation; Phenotypic variation; Women heterozygous; X chromosome inactivation

Nutrisyonel B12 eksikliği

- ❑ Ülkemizde çocukluk çağında B12 eksikliği en sık 3-18 ay arasında görülür ve düşük sosyoekonomik düzeydeki annelerin hayvansal proteinleri gebelik ve lohusalıkta yiyememesinden kaynaklanır.
- ❑ Çocuklarda eksikliğin en sık nedeni alım yetersizliğidir.

B12 Vitamininin rolü

- ❑ B12 vitamini metiyonin sentaz ve metilmalonil koenzim A mutaz enzimleri için kofaktördür.
- ❑ Kreb's siklusu (enerji sağlar), amino asit sentezi, DNA ve histon metilasyonunda rol oynar.
- ❑ Homosisteininin metiyonine ve metil malonil koenzim A'nın suksinil koenzim A'ya dönüşümü ve DNA, RNA ve protein sentezi gibi önemli metabolik basamaklarda B12 kofaktördür

B12 Vitamini Eksikliğinde

- ❑ B12 eksikliğinde DNA sentezi bozulur.
- ❑ Kan hücrelerinin öncüllerinde çekirdek olgunlaşmasında kusur ortaya çıkar.
- ❑ Bu durum hücre bölünmesini geciktirir ve hücreler büyür. Megaloblastik eritropoez ortaya çıkar
- ❑ Metionin sentezi de etkilendiğinden nörolojik disfonksiyonlar belirgin olur.
- ❑ Hem santral sinir sistemi hem de periferik sinirler etkilenir ve bunlara bağlı bulgular olur.Aksonal hasar özellikle spinoserebellar yollarda çok belirgindir.
- ❑ Nöro-motor gelişmede duraklama ve geriye gitme, dil gelişiminde gecikme,duysal defektler görülür.
- ❑ Pozisyon duygusu ve derin duyu kaybı, yürüme bozukluğu,piramidal belirtiler ve ayaklarda hissizlik önemlidir.

Klinik Seyir ve Öneriler

Olgu 1

- ☐ Hasta 4 gün serviste yattı
- ☐ TİT ,bk, hemogram takibi yapıldı.
- ☐ Es transfüzyonu yapıldı.
- ☐ Aileye kaçınması gereken ilaçlar ve durumlar tekrardan açıklandı.

Olgu 2

- ☐ Hasta 3 gün serviste yattı
- ☐ TİT, bk, hemogram takibi yapıldı.
- ☐ Es transfüzyonu yapıldı.
- ☐ B12 İM şekilde reçete edildi
- ☐ Ayrıca demir ilacı da reçete edildi.
- ☐ Anneye oral b12 ilacı başlandı

Teşekkürler.