

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliğine Bağlı Hemolitik Anemi

Hemolytic Anemia Due To Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Defect

Mehmet Fatih Orhan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, 54100 Adapazarı/Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mehmet Fatih Orhan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Kliniği 54290 Korucuk, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 888 40 00 E-mail: forhan@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 08.08.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 18.06.2021

Orcid:

Mehmet Fatih Orhan <https://orcid.org/0000-0001-8081-6760>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2021, 11(3):727-733) DOI: 10.31832/smj.778283

Öz

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, dünya çapında 500 milyon insanı etkileyen en yaygın kalıtsal kırmızı kan hücresi (RBC) enzimatik kusurudur. G6PD eksikliği, X'e bağlı bir hastalıktır. Erkeklerin etkilenme olasılığı daha yüksektir ve heterozigot kadınlar tipik olarak etkilenmeyen taşıyıcılardır. Ancak homozigot, bileşik heterozigot veya X inaktivasyonuna sahip heterozigot olan kadınlar klinik olarak anlamlı hemolize neden olabilir. En yaygın G6PD varyantları Akdeniz ülkelerinde (Akdeniz tipi), Afrika'nın bazı kısımlarında (Afrika tipi; G6PD A) ve Hindistan ile Güney Doğu Asya'nın bazı bölgelerindedir. Akut hemoliz ortamında bireylerde yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir, çünkü en ciddi G6PD eksikliği olan hücreler yok edilmiştir. Bu gibi durumlarda testler, hemolitik atak iyileştikten üç ay sonra tekrarlanmalıdır. G6PD eksikliğinin teşhisi ve yönetimi; çocuk doktoru, iç hastalıkları uzmanı, genetik uzmanı, laboratuvar uzmanı, çocuk hemşireleri ve hematolog'tan oluşan bir ekiple yapılabilir. Tedavi öncelikle genel klinik tabloya bağlıdır. Destekleyici bakım ve indükleyici ajanların kesilmesi ve önlenmesi ile yönetilebilir.

Anahtar Kelimeler Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz; Hemolitik Anemi; Bakla; Favizm; Oksidatif Stres

Abstract

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency; is the enzyme deficiency of erythrocytes affecting 500 million people globally. It is a genetic disease that inherits the X chromosome. Therefore, while men are more frequently affected, heterozygous women are usually unaffected carriers. However, women who are homozygous, compound heterozygous, or heterozygous with X inactivation can cause clinically significant hemolysis. The most common G6PD variants are in Mediterranean countries, parts of Africa, and India and South-East Asia. In the case of acute hemolysis, false-negative results may occur in individuals because the cells with the most severe G6PD deficiency have been destroyed. In such cases, the tests should be repeated three months after the hemolytic attack. Diagnosis and management of G6PD deficiency; Pediatrician, internal medicine specialist, geneticist, laboratory specialist, pediatric nurses and haematologist. Treatment primarily depends on the general clinical picture. It can be managed by supportive care and interruption and prevention of inducing agents.

Keywords Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase; Hemolytic Anemia; Fava Bean; Favism; Oxidative Stress

GİRİŞ

Hemolitik anemi, alyuvarların normal ömürlerini tamamlamadan yıkıma uğrayarak kan dolaşımından uzaklaşması durumudur. Hemolitik anemilerin pek çok nedeni vardır. Bu durumlar kalıtsal ya da edinsele olabilir. Kalıtsal olanların sık nedenlerinden biri Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olup, NADPH üreten ve eritrositleri oksidatif hasardan koruyan G6PD'de genetik bir kusurun neden olduğu kalıtsal bir hastalıktır. G6PD eksikliği, eritrositlerin en yaygın enzimatik bozukluğudur. Enzim tüm hücrelerde bulunmasına rağmen, eritrositler bu eksiklikten en çok etkilenen hücrelerdir.

Eritrositlerin normal yaşamlarını devam ettirebilmek için enerjiye gereksinimleri vardır. 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 pentoz monofosfat yolunda bulunan G6PD enzimi, hücreyi oksidan hasardan korumak amacıyla görev yapar.¹ G6PD, nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADP) indirgenmiş formuna (NADPH) dönüştürmek için glukoz-6-fosfat kullanan pentoz fosfat yolunun hız sınırlayıcı ilk aşamasında katalizördür.²

Hemolitik aneminin şiddeti, G6PD eksikliği olan kişiler arasında değişir. Güvenli ve güvenli olmayan ilaçlar ve gıdalarla ilgili hasta eğitimi, hemoliz ataklarını önlemek için önemlidir. Eritrosit enzimopatileri heterojen bir grup olup, sebebi belirlenemeyen kronik hemolitik anemilerde veya herhangi bir oksidan ilaç alımı sonrası gelişen akut hemoliz olaylarında düşünülmesi gereken hastalıklardan biridir.

Epidemiyoloji

Dünyadaki en yaygın enzimopati olma özelliğini gösteren G6PD enzim eksikliği, hemoglobinopatilerden sonra ikinci sıklıkta görülen kalıtsal bir hastalıktır. G6PD eksikliği;

dünya çapında 500 milyon kişiyi etkileyen eritrositlerin en sık görülen enzimatik bozukluğudur.³ İlk olarak 1950'nin başlarında, Amerikalı zencilerde antimalaryal ilaçların araştırılması sırasında ortaya çıkan hemolitik tablolar ile G6PD yetmezliği tanımlanmış ve daha sonra ilerleyen çalışmalarla Akdeniz yöresinde yaygın olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Enzim yetmezliğinin en sık görüldüğü bölgeler, ekvatoryal kuşakta bulunan tropikal nitelikli bölgelerdir. En fazla Afrika'da (%20) olmakla birlikte Akdeniz (%4-30) ve Güneydoğu Asya'da yaygındır.⁴ Bu gezegendeki coğrafik dağılım, sıtmanın bir zamanlar endemik olduğu bölgelerle yüksek oranda ilişkilidir. Bu dağılım da G6PD eksikliğinin, Plasmodium falciparum enfeksiyonuna karşı seçici bir avantaj sağlayabileceği hipotezine yol açmıştır.³ İlginç bir şekilde, G6PD eksikliğinin komplikasyonsuz sıtmaya karşı koruyucu olduğunu, ancak ciddi sıtma vakalarına karşı koruyucu olmadığını gösteren kanıtlar vardır.²

Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü tarafından enzim eksikliğinin büyüklüğüne ve hemolizin şiddetine göre sınıflandırılmıştır.⁵ Bu sınıflandırma, kişinin oksidatif strese maruz kaldığında olabilecek hemolizin ciddiyeti konusunda fikir verir. Sınıf I, II ve III klinik öneme sahip iken diğerleri klinik olarak önemli değildir (Tablo 1).

Tablo 1. G6PD Varyantlarına göre WHO Sınıflaması	
SINIFLANDIRMA	G6PD ¹ VARYANTLARI
Sınıf I	Normal aktivitenin %1'inden az/saptanamayan ciddi enzim eksikliği, kronik hemoliz
Sınıf II	<%10 aktiviteye sahip şiddetli enzim eksikliği, aralıklı hemoliz; ilaç kaynaklı
Sınıf III	%10-60 aktivite ile hafif ila orta dereceli enzim eksikliği, aralıklı hemoliz ortaya çıkar
Sınıf IV	Klinik problem olmaksızın %60-90 aktivite ile çok hafif enzim eksikliği
Sınıf V	Klinik problem olmadan > %110 aktivite ile çok hafif enzim eksikliği

¹ Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz

Cinsiyetin Önemi

Genetik olarak G6PD eksikliği, X'e bağlı bir hastalıktır. G6PD geni, X kromozomunun uzun kolu üzerinde Xq28 bölgesinde lokalizedir. Bilinen 217 mutasyonu vardır.⁶ Ve bunların yaklaşık yarısı sporadiktir.³ G6PD gen anomalilerinin en çok görüleni tek bir amino asit değişikliğine neden olan nokta mutasyonlarıdır. X'e bağlı olarak, erkekler hemizigot normal veya hemizigot hasta olabilirken, dişiler homozigot normal, homozigot hasta veya heterozigot olabilir.¹ G6PD mutasyonu taşıyan erkekler bu hastalık için hemizigottur; tüm eritrositleri etkilenir. Heterozigot bir G6PD mutasyonu taşıyan kadınlar ise genellikle ciddi hemolitik anemi yaşamazlar. Çünkü eritrositlerinin yarısı normal G6PD içermektedir. X-inaktivasyonu veya birleşik heterozigot olduğunda problem yaşayabilirler. Bu kadınlar, erkekler gibi ciddi oranda etkilenebilir. Bir çalışmada, çocuk doktorlarının çoğunun G6PD eksikliğinin sadece erkek bir hastalık olduğunu düşündüğünü göstermekte ve bu nedenle, bazı kadın hastalara tanı konmamış olabileceği vurgulanmıştır.⁷ Bu yüzden X'e bağlı resesif geçiş gösteren hastalıkların geçiş paterni iyi bilinmelidir.⁸

Semptomlar

- Cilt ve mukozalarda sarılık
- Koyu sarı-turuncu idrar
- Solukluk, yorgunluk
- Hızlı nefes alma
- Zayıf ve hızlı nabız

Klinik Bulgular

Yenidoğan Sarılığı: G6PD eksikliğinin klinik olarak en önemli komplikasyonlarından biri, doğumdan 2-3 gün sonra zirve yapan yenidoğan sarılığıdır.¹ Yeni doğan bebeklerin G6PD eksikliğinde, doğumun ilk günlerinde karaciğer fonksiyonlarının tam çalışır düzeyde olmaması ve ciddi enzim eksikliği nedeniyle bilirubin yeterli hızda metabolize edilemez, böylece sarılığa yol açar. G6PD eksikliği olan yenidoğanların genel nüfusa göre hiperbilirubinemi gelişme olasılığı iki kat daha fazladır ve kernikterus vakalarının yaklaşık % 20'si G6PD eksikliği ile ilişkilidir.² Em-

ziren annelerin bakla yemesi sonrasında G6PD eksikliği olan bebeklerinde de hemoliz bildirilmiştir.

Kernikterus: Yenidoğan eritrositlerinin, glutatyon peroksidaz, katalaz ve vitamin eksikliği sonucu ortaya çıkan oksidatif stresle başa çıkma kapasiteleri düşük olduğundan, hemolitik anemi oluşma riski, yetişkinlerden daha fazladır. Anemi ve sarılık; ilk olarak ciddi G6PD eksikliği olan bireylerde (Sınıf I varyantları) yenidoğan döneminde sıklıkla görülür. Sarılık derecesi oldukça değişkendir. Sınıf II veya III G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda sarılık nadiren doğumda bulunur; başlangıçtaki zirve doğumdan 2-3 gün sonrasındadır. Ağır vakalarda, hasta agresif olarak tedavi edilmezse bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon ve kernikterus riski vardır.⁹ Kanda yükselen bilirubin kan beyin bariyerini geçerek beynin bazı çekirdeklerine zarar verir, çocukta zeka geriliği ve serebral palsiye neden olabilir.¹⁰

Kronik Hemoliz

Şiddetli hastalığı (Sınıf I varyant) olan nadir kişilerde kronik hemoliz görülür. Enzim eksikliğinin derecesine bağlıdır.

Bakla

Bazı yiyecekler, G6PD eksikliği olan kişilerde hemoliz ataklarını tetikleyebilir. Baklanın yenmesi klasik örnektir. Baklanın adı değişik dillerde farklı kelimelerle ifade edilmiştir. (Tablo 2).¹⁹ En sık 1-5 yaş arasındaki erkek çocuklarda görülür. Semptomlar, bakla yendikten 5-24 saat sonra başlar. Baş ağrısı, bulantı, sırt ağrısı, titreme ve ateş çıkabilir. Bunu hemoglobüri ve sarılık takip eder.¹¹ Hemoglobin konsantrasyonundaki düşüş akut ve genellikle transfüzyon gerektirecek kadar şiddetlidir. Fava fasülyesi polenlerinin solunması ya da süt veren annenin bakla yemesi de bebeklerde klinik bulgulara neden olabilir. Bir Ortadoğu yemeği olan falafel'in güvenliği de içeriği ile ilgilidir. Bazı yerlerde fava fasülyesinden yapılırken, başka yerlerde G6PD eksikliği olan insanlar için güvenli kabul edilen nohuttan yapılır.

Almanca	Favabohnen	İtalyanca	Fava
Arapça	Foolle	Katalanca	Fava
Çince	Tzan-Doo	Kürtçe	Paqla
Farsça	Ba-ghe-Leh	Macarca	Lóbab
Felemenkçe	Tuinboon	Malaya Dili	Kacang Parang
Fransızca	Fève	Tai Dili	two-ah pak-ah
İbranice	Polle	Türkçe	Bakla
İngilizce	Fava/Broad Bean	Urduca	Lobhiya, Rajma, Jheam
İspanyolca	Haba	Yunanca	Koukia

İlaç

Çoğu asemptomatiktir ve uyaran yok iken hemoliz yoktur. Hemolizin şiddeti ve potansiyel klinik komplikasyonları anemi ile kabaca orantılıdır. G6PD eksikliği olan bazı kişilerde; ilaçlar, akut hastalıklar ve bazı gıdalardan sonra oksidan hasar ortaya çıkar. Bunun sonucunda akut hemoliz atakları görülür. G6PD Afrika tipinde ilaç devam etse bile, Hb düzelmeye eğilimine girer. G6PD Akdenizli bireylerde anemi daha şiddetlidir, çünkü dolaşımdaki eritrositler hemolize karşı savunmasızdır. Bu bireylerde hemoliz, ilaç kesildikten sonra bile devam edebilir. COVID-19 pandemisinde daha sık kullanmaya başladığımız klorokin ve hidroksiklorokin normal terapötik dozlarda kullanıldığında muhtemelen güvenlidir. RBC ömrünü hafifçe kısaltan ilaçlar gibi bazı ilaçlar hakkında çelişkili bilgiler bulunabilir. Bunlar bazı listelerde “güvenli”, bazılarında “güvensiz” olarak görünebilir.¹² COVID-19 enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılacak bazı ilaçlar G6PD eksikliği olan bireylerde hemolitik krize neden olabilir, bu açıdan tarama yapmak da gerekli olabilir.¹³⁻¹⁶

Kına ve Naftalin

Saç boyaları ve dövmelelerde kullanılan kına bileşikleri^{17,18} ve naftalin (güve topları ve lavabo deodorantlarında bulunan) gibi kimyasallar da hemolize neden olabilir. Avrupa Birliği'nde naftalin içeren ürünler, 2008'den sonra yasaklandığı için artık daha az yaygındır.¹

Enfeksiyon

Hemoliz mekanizması iyi tanımlanmamış olmasına rağmen, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar G6PD eksikliği olan bireylerde akut hemolitik anemi tetikleyicileri olarak bilinir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) birçok enfeksiyonun patogeneğinde rol oynadığı ve bunların oksidatif hasara neden olduğu bilinmektedir.¹ Enfeksiyon sırasında G6PD eksikliği olan eritrositlerin hızla yıkılmasından sorumlu faktörler bilinmemektedir.

Tanı

İlaç veya gıda alımından 2-4 gün sonra, hemoglobin konsantrasyonunda 3-4 g/dL arasında ani bir düşüşle birlikte sarılık, solukluk ve koyu idrar vardır. Periferik kan yaymasında: mikrosferositler, bite hücreleri ve blister hücreleri görülebilir.¹¹ Hemoliz hem ekstrasvasküler hem de intravaskülerdir. Anemi, eritropoez stimülasyonunu indükler. Bu retikülositler ve daha genç eritrositler, yüksek G6PD aktivitesine sahiptir.

En yaygın tarama yöntemi, NADP'den NADPH oluşumunu tespit etmek için hızlı bir floresan nokta testi içerir.² Tarama, ayrıca nicel bir spektrofotometrik analizle de gerçekleştirilebilir. G6PD enzim düzeyi testi şu durumlarda istenebilir:¹

- Bazı antimalaryal veya diğer “oksidan” ilaçlarla tedaviden önce
- Yenidoğanda hemolitik anemi (immün olmayan)
- Uzun süren veya şiddetli olan yenidoğan sarılığı
- “Oksidan” ilaçlarla veya enfeksiyon ilişkili hemoliz
- Favizm
- Erkeklerde ve kadınlarda konjenital non-sferositik hemolitik anemi
- Hemoglobinüri
- Orak hücre hastalığı
- Talasemik hastalıklar
- Ailede G6PD eksikliği öyküsü
- Lösemi, lenfoma veya diğer maligniteleri olanlarda rasburikaza ihtiyacı duyan hastalar
- Donör G6PD eksikliği veya durumu bilinmiyor iken

hematopoetik kök hücre nakli sonrasında görülen akut hemoliz

Akut hemolitik atak durumunda, azalmış G6PD aktivitesine sahip olan eritrositler hemoliz olacaktır ve bu nedenle G6PD testi sağlam kalan eritrositlerin düzeyini ölçecektir. Bu durumda eksiklik olmasına rağmen, G6PD düzeyi normal çıkacaktır. Bu nedenle, ilk test normale ve G6PD eksikliği şüphesi devam ediyorsa, test hemolitik atak geçtikten yaklaşık üç ay sonra tekrarlanmalıdır. O zaman yeni üretilen eritrositlerin düzeyi ölçülmüş olacak ve daha doğru bir fikir verecektir. Sonuçlar, hemoglobun gramı başına enzim aktivitesi birimleri olarak ifade edilir. Normal aralıklar kullanılan yöntem ve test sıcaklığına bağlı olarak değişebilir.

- 25 ° C'de tipik normal aralık: 5.5 ila 8.8 birim / gram hemoglobun
- 37 ° C'de tipik normal aralık: 8.0 ila 13.5 ünite / gram hemoglobun

G6PD düzeyleri yenidoğanda, erişkinlere göre daha yüksektir. Laboratuvar çalışmaları; tam kan sayımı, bilirubin seviyeleri, retikülosit sayımı, serum aminotransferazlar ve laktat dehidrojenazı içerir. Periferik kan yayması, şistositler gibi hemoliz belirtileri gösterebilir.² G6PD eksikliği ile ilişkili hemolitik anemide, diğer hemolitik anemilerde olduğu gibi, artan eritrosit turnoveri nedeniyle HbA1c seviyesi yanlış bir şekilde düşük ölçülebilir. Diyabet hastası olan kişilerde bu göz önüne alınmalıdır.

Ayırıcı Tanı

G6PD eksikliğinin ayırıcı tanısı; hemolitik aneminin ve yenidoğan sarılığının diğer nedenlerini içerir:

- Otoimmün hemolitik anemi
- Bilirubin konjugasyon bozuklukları (örn. Gilbert sendromu)¹⁹
- Yenidoğanın hemolitik hastalığı
- Herediter sferositoz
- Orak hücre anemisi
- Talasemi

Tedavi

G6PD eksikliğinin yönetiminin temel amacı, eritrositlere oksidatif stresin önlenmesidir.

G6PD eksikliğine bağlı yenidoğan sarılığı tedavisi, diğer nedenlerden kaynaklanan yenidoğan sarılığı için önerilenlerden farklı değildir. Yenidoğanlarda tedavi, sarılık tedavisine ve kernikterusu önlemeye odaklanır.²⁰ Bunun için erken taburculuklarda aile eğitimi ihmal edilmemelidir.²¹ Kronik hemolizli bireyler için günde 1 mg folik asit takviyesi yapmak gereklidir.

Enfeksiyon var ise tedavi edilmelidir. Daha ciddi vakalarda transfüzyon gerekebilir.²

G6PD eksikliği olan bireylerde hemolizi azaltmak için temel müdahale, hemolizi tetiklediği bilinen ilaçlara maruz kalmaktan kaçınmaktır. Tümör lizis sendromu için rasburikaz uygulanması gibi hayati ilaçlar verilmek zorunda kalındığında hemoliz yakın takip edilmelidir. COVID-19 hastalığının tedavisinde klorokin ve hidroklorokin kullanılmaktadır. Bu ilaçların her ikisi de G6PD eksikliğinde "kaçınılması gereken ilaçlar" listesinde yer almıştır. Bununla birlikte, birçok uzman bu ilaçların normal terapötik dozlarda kullanıldığında muhtemelen güvenli olduğunu düşünmektedir.¹²

Bağışlanan kan; G6PD eksikliği açısından taranmaz. G6PD eksikliği olan kişiler, anemisi olmadığı sürece kan bağıışı yapabilirler. Bunun nedeni, transfüze edilen G6PD eksikliği olan eritrositlerin tipik ömrünün nispeten normal olduğunun düşünülmesidir.

Etik Kurul Onayı

Derleme olduğu için Etik Kurul onayına gerek yoktur.

Çıkar Çatışması

Yazarın herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir- MFO; Denetim- MFO; Yazıyı yazan - MFO.

Akran gözlem ve değerlendirme

Akran gözlemi ve değerlendirmesi harici olarak yapıldı.

Kaynaklar

1. Roper D, Layton M, Rees D, et al. Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2020;189(1):24-38. doi:10.1111/bjh.16366
2. S. Russ Richardson; Gerald F. O'Malley. Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency - StatPearls - NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL); 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470315/>.
3. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Blood.* July 2020. doi:10.1182/blood.2019000944
4. What is G6PD Deficiency. <https://www.g6pd.org/en/G6PDDeficiency.aspx>. Accessed July 26, 2020.
5. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. *Bull World Health Organ.* 1989;67(6):601-611. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2633878>. Accessed July 26, 2020.
6. Martínez-Rosas V, Juárez-Cruz MV, Ramírez-Nava EJ, et al. Effects of single and double mutants in human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants present in the Mexican population: Biochemical and structural analysis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8). doi:10.3390/ijms21082732
7. Albayrak C, Albayrak D. Red Cell Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in the Northern Region of Turkey: Is G6PD Deficiency Exclusively a Male Disease? *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(2):85-91. doi:10.3109/08880018.2014.940074
8. X-linked recessive inheritance - Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/X-linked_recessive_inheritance. Accessed July 27, 2020.
9. Kılıçdag H, Gökmen Z, Ozkiraz S, Gulcan H, Tarcan A. Is it accurate to separate glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in neonatal hyperbilirubinemia as deficient and normal? *Pediatr Neonatol.* 2014;55(3):202-207. doi:10.1016/j.pedneo.2013.10.006
10. Katar S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and kernicterus of South-East Anatolia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(5):284-286. doi:10.1097/MPH.0b013e31805180dc
11. Luzzatto L, Aresè P. Favism and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med.* 2018;378(1):60-71. doi:10.1056/NEJMra1708111
12. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: An evidence-based review. *Drug Saf.* 2010;33(9):713-726. doi:10.2165/11536520-000000000-00000
13. Jamerson BD, Haryadi TH, Bohannon A. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: An Actionable Risk Factor for Patients with COVID-19? *Arch Med Res.* 2020. doi:10.1016/j.arcmed.2020.06.006
14. Maillart E, Leemans S, Van Noten H, et al. A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine. *Infect Dis (Auckl).* 2020;52(9). doi:10.1080/23744235.2020.1774644
15. Oymak Y, Karapinar TH, Devrim I. Why g6PD Deficiency Should Be Screened before COVID-19 Treatment with Hydroxychloroquine? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020. doi:10.1097/MPH.0000000000001864
16. Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol.* 2020. doi:10.1111/ejh.13432
17. Katar S, Devecioglu C, Özbek MN, Ecer S. Henna causes life-threatening hyperbilirubinaemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(2):235-236. doi:10.1111/j.1365-2230.2006.02306.x
18. Kök AN, Ertekin M V, Ertekin V, Avci B. Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) induced haemolytic anaemia in siblings. *Int J Clin Pract.* 2004;58(5):530-532. doi:10.1111/j.1368-5031.2004.00048.x
19. Oner R, Acar C, Öner C, et al. Chronic hemolytic anemia associated with glucose 6-phosphate dehydrogenase (Guadalajara)1159 C → T (387 Arg → Cys) deficiency associated with Gilbert syndrome in a Turkish patient. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19(1):39-44. doi:10.1080/088800102753356176
20. Çelik HT, Günbey C, Ünal Ş, Gümrük F, Yurdakök M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal hyperbilirubinaemia: Hacettepe experbox drawings light down and leftence. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(5):399-402. doi:10.1111/jpc.12193
21. Bozkurt Ö, Yücesoy E, Oğuz B, Akinel Ö, Palalı MF, Ataş N. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the southern region of turkey. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(1):103-109. doi:10.3906/sag-1906-22