

GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA G6PD S218F AKDENİZ MUTASYONU SIKLIĞI

*Engin TETİK¹, Yusuf Ziya ARAL², Münevver KAYNAK TÜRKMEN³,
Gökay BOZKURT⁴*

ÖZET

AMAÇ: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olan çocuklarda G6PD S218F Akdeniz mutasyonunun görülme sıklığını belirlemek.

GEREÇ ve YÖNTEM: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Neonatoloji Bilim Dallarında 2004-2012 yılları arasında G6PD enzim eksikliği tanısı alan, enzim düzeyi düşük saptanan (<6 U/grHb) ve mutasyon çalışması yapılmış olan hastalar dahil edildi. Enzim düzeyi kantitatif spektrofotometri yöntemi ile, mutasyon analizi lightcycler 1.5 real-time PCR cihazında melting-curve analizi ile yapıldı.

BULGULAR: G6PD enzim eksikliği anemisi konulan 60 hastanın, 29'u yenidoğan sarılığı (YDS), 31'i favizm nedeniyle başvurdu. Hastaların 44'ü erkek (%73,3), 16'sı (%26,7) kız; favizm tanısı konulan olguların 27'si (%87) erkek, 4'ü (%13) kız; yenidoğan sarılığı olgularının 17'si (%58) erkek, 12'si (%41,3) kız idi. Favizm tanısı konulan 31 olgunun 30'unda halsizlik, 28'inde sarılık ve 22'sinde kusma yakınması mevcuttu. Bakla yedikten sonra semptomların görülmesi arasında geçen süre ortalama 6 saat (dağılım, 2-24 saat) idi. Yenidoğan döneminde sarılık ile başvuran olguların üçünde patolojik sarılık, 16'sında uzamış sarılık öyküsü mevcuttu. Dört bebeğe hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapıldı. G6PD eksikliği saptanan 60 olgunun 15'inde (%25) homozigot, 6'sında (%10) heterozigot olmak üzere 21 hastada (%35) G6PD S218F Akdeniz mutasyonu tespit edildi. Mutasyon saptanan olguların 13'ünde (%42) favizm, 8'inde (%27) yenidoğan sarılığı mevcuttu. Homozigot mutasyon saptanan 15 hastanın 1'si (%6,6) kız, 14'ü (%93) erkekti (p<0.001). G6PD S218F heterozigot mutasyonu saptanan 6 hastanın hepsi kızdı. Homozigot mutasyon saptanan olguların 4'ü YDS, 11'i bakla yeme sonrası sarılık; heterozigot mutasyon saptanan olguların ise 4'ü YDS, ikisi bakla yeme sonrası sarılık yakınmasıyla başvurdu. G6PD S218F mutasyon görülme sıklığı açısından favizm ve yenidoğan sarılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P=0.130).

SONUÇ: Çalışmamızda G6PD S218F Akdeniz mutasyonu sıklığını %35 olarak saptadık. Bu oran ülkemizdeki diğer çalışmalarda belirtilen oranlardan (%53-80) düşüktü. Bu durum bölgesel farklılıklara bağlı olabileceği gibi çalışmalardaki olgu sayılarının ve olgu özelliklerinin farklılığından da kaynaklanabilir. Akdeniz mutasyonu dışındaki diğer mutasyonların DNA dizi analizi ile saptanması bölgemizin özelliklerini daha iyi yansıtacaktır.

Anahtar sözcükler: G6PD S218F mutasyonu, akdeniz mutasyonu, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, yenidoğan sarılığı, favizm

G6PD S218F Mediterranean Mutation Frequency in Children with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the incidence of Mediterranean glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) S218F mutation.

MATERIALS and METHODS: Were included G6 PD deficiency cases whose enzyme level <6 with mutation analysis, and diagnosed between 2004-2012 at neonatology and pediatric hematology department in Adnan Menderes University Hospital. G6PD activity was determined by quantitative spectrophotometry and mutations were analyzed with LightCycler 5.1 real-time PCR melting-curve analysis.

RESULTS: Totaly 60 patients with the diagnosis of G6PD deficiency anemia admitted to hospital; 29 have neonatal jaundice and 31 have favizm. 44 patients (73.3%) were male, 16(26.7%) were female; favizm cases diagnosed 27(87%) patients were male and 4 (13%) were females. 17 cases of neonatal jaundice(58%) were male and 12(41.3%) were female. In 28 of 31 patients diagnosed with favizm have fatigue, 30 patients have jaundice and 22 have vomiting. The average time between the occurrence of symptoms after eating fava is 6 hours (range, 2-24 hours). Three patients who presented with jaundice in neonatal period had pathological jaundice, 16 patients had a history of prolonged jaundice. Exchange transfusion was applicated to 4 patients with hyperbilirubinemia. Totaly in 21 patients (35%) G6PD deficiency has been detected; 15 patients (25%) were homozygous, 6(10%) patient were heterozygous of G6PD Mediterranean S218F mutation was detected. Mutations detected in 13(42%) favizm, 8(27%) patients had neonatal jaundice. 1 of 15 patients with homozygous mutation (6.6%) were female and 14(93%) were male (p<0.001). All 6 patients with G6PD mutation S218F heterozygous were female. 4 of homozygous mutation detected patients had neonatal jaundice, 11 had jaundice after eating beans, 4 of patients with heterozygous mutations had neonatal jaundice, and 2 had jaundice after eating bean. There is nostatistically difference between G6PD S218F mutation incidence of favizm and neonatal jaundice in the newborns (p=0.13)

CONCLUSION: We determined the incidence of mutations in G6PD Mediterranean S218F as 35%. This ratio is lower than the other investigations in our country with the ratio of 53-80%. This situation may be due to regional differences in the number of cases and case studies, such as caused by differences in characteristics. DNA

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, AYDIN, TÜRKİYE

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi BD, AYDIN, TÜRKİYE

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji BD, AYDIN, TÜRKİYE

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, AYDIN, TÜRKİYE

sequence analysis of mutations other than the detection of mutations in the mediterranean region determination better reflect the characteristics of our region.

Keywords: S218F mutation of G6PD, mediterranean mutation, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, neonatal jaundice, favizm

Eritrositler organizmanın yaşamı için gerekli olan O₂ temini, CO₂'nin uzaklaştırılması, kan pH'sının ayarlanması gibi hayati işlevlerde rol alırlar. Taşıdığı yüksek derişimdeki O₂'ne bağıli reaksiyonlar sırasında süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi oksidatif hasara yol açan metabolitler oluşur. Oluşan bu reaktif türevler hücre için zararlıdır. Bazı ilaçlar, bakla ve enfeksiyon gibi oksidatif ajanlara yönelik korunmada eritrositler redükte glutatyonlardan (GSH) yararlanır. GSH yolunun ko-faktörü olan Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH), pentoz fosfat yolundan elde edilir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi bu yolun birinci basamağında bulunan önemli bir enzimdir. Bu enzimdeki herhangi bir fonksiyon kaybı NADPH oluşumunun durmasına neden olarak eritrositleri oksidatif hasarlara açık bırakır¹⁻⁶.

G6PD eksikliği olan kişiler asemptomatik olabileceği gibi, yenidoğan sarılığı, kronik nonsferositik anemi, akut hemolitik anemi ile başvurulabilir⁷⁻⁹.

G6PD enzim eksikliğinde yeni doğanda, doğumdan sonraki ilk günlerde karaciğer fonksiyonlarındaki yetersizlik ve enzim eksikliği sebebiyle bilirubin gereği kadar hızlı metabolize edilemez ve yeni doğan sarılığı ortaya çıkar^{10,11}.

Dünyadaki en yaygın enzimopatilerden biri olan G6PD enzim eksikliği, 400 milyon kişinin taşıdığı tahmin edilen, kalıtsal bir hastalıktır. Enzimin, değişik özellikler gösteren 400' ün üzerinde varyantı ve yaklaşık 170 mutasyonu saptanmıştır^{12,13}.

Dünya üzerinde G6PD eksikliğinin sıklığı coğrafi bölgeye ve etnik kökene göre farklılıklar göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1989 yılında yayınlanmış olan listede Türkiye, G6PD enzim eksikliğinin en sık görüldüğü bölgeler sıralamasında İtalya, Yunanistan, Batı Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleriyle birlikte yer almaktadır⁵. Tanımlanan 400 varyanttan Dünya'da ve Türkiye'de daha çok Akdeniz yöresinde en sık görüleni G6PD G6PD Akdeniz tipidir^{14,15}.

Çalışmamızda Dünya'da ve Türkiye'de en sık rastlanan mutasyon olan G6PD Akdeniz mutasyonunun favizm ve yenidoğan sarılığı ile başvuran olgulardaki sıklığını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Neonatoloji Bilim Dalları'nda 2004-2012 yılları arasında Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği tanısı alan, enzim

düzeyi düşük saptanan (<6 U/grHb) ve mutasyon çalışması yapılmış olan hastalar dahil edildi. Hastaların başvuru yakınması ve öyküsü, fizik inceleme bulguları, laboratuvar sonuçları (tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, enzim düzeyleri, mutasyon analizi sonuçları) kaydedildi. Enzim düzeyi biyokimya laboratuvarında kantitatif spektrofotometri yöntemi ile, mutasyon analizi genetik laboratuvarında lightcycler 1.5 real-time PCR cihazında melting-curve analizi ile yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 17.0 paket programı kullanılarak nonparametrik testler (Ki-kare ve Manny Whitney U testi) uygulandı.

BULGULAR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Neonatoloji Bilim Dalları'nda 2004-2012 yılları arasında G6PD eksikliği tanısı konulan 60 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 52'si retrospektif, 8'i gözlemsel olarak çalışmaya dahil edildi. 54 (%90) hasta Aydın, 5 hasta (%8) Muğla, 1 hasta (%1.7) Denizli'de yaşıyordu. Hastaların 31'i (%51.7) favizm, 29'u (%48,3) yenidoğan sarılığı ile başvurdu.

G6PD enzim eksikliği saptanan hastaların 44'ü erkek (%73,3), 16'sı (%26,7) kız; favizm tanısı konulan olguların 27'si (%87.1) erkek, 4'ü (%12.9) kız; yenidoğan sarılığı olgularının 17'si (%58.6) erkek, 12'si (%41,4) kızdı (Tablo 1). Favizm ve yenidoğan sarılıklı olguların cinsiyet dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.011). Favizm olgularının cinsiyet dağılımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P=0.028).

Tablo 1. Cinsiyete göre favizm ve yenidoğan sarılığı olgularının dağılımı.

	Erkek	Kız	Toplam
Favizm	27 (%45)	4 (%6.7)	31 (%51,7)
Yenidoğan sarılığı	17 (%28.3)	12 (%20)	29 (%48,3)
Toplam	44 (%73,3)	16 (%26,7)	60 (%100)

Favizm ve yenidoğan sarılığı olgularının yaş, G6PD enzim aktivitesi, hemoglobin ve indirekt bilirubin düzeyleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Favizm ve yenidoğan sarılığı olgularının yaş, G6PD enzim aktivitesi, hemoglobin ve indirekt bilirubin düzeyleri.

	Favizm (n=31)	Yenidoğan sarılığı (n=29)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS
	(dağılım)	(dağılım)
Yaş	6.05±3.27yıl (2-16 yıl)	2.17±6.31gün (1-35 gün)
G6PD enzim aktivitesi (U/grHb)	2.23±1.58 (0.15-5)	2.96±1.37 (0.90-4.90)
Hemoglobin (gr/dl)	7.34±2.22 (3.5-9.8)	14.43±0.85 (13-17)
İndirekt bilirubin düzeyi (mg/dl)	6.06±1.97 (2.7-10)	14.81±6.94 (6.5-33)

Favizimli kız olguların yaş ortalaması 101±34,75 ay (dağılım 49-120 ay), G6PD enzim aktivitesi ortalaması 2,09±1,77 U/grHb (dağılım 0,47-4,20), ortalama hemoglobin değeri 7,02±2,32 gr/dl (dağılımı 4,90-8,20) ve ortalama indirekt bilirubin düzeyi 5,72±1,89 mg/dl (dağılım 4,20-8,20); erkek olguların yaş ortalaması 68,4±38,60 (dağılım 24-196 ay), G6PD enzim aktivitesi ortalaması 2,25±1,58 U/grHb (dağılım 0,15-5), ortalama hemoglobin değeri 7,38±2,32 gr/dl (dağılımı 3,50-9,80) ve ortalama indirekt bilirubin düzeyi 6,11-2,01mg/dl (dağılımı 2,70-10) bulundu. Kız ve erkek olgular arasında hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanırken (p=0,040), yaş, G6PD düzeyleri, indirekt bilirubin ortalamaları arasında fark saptanmadı.

Yenidoğan sarılığı olan kız olguların yaş ortalaması 2±1,4 gün (dağılım,1-30gün), G6PD enzim aktivitesi ortalaması 3,39±1,16 U/grHb (dağılım, 1,80-4,90), ortalama hemoglobin değeri 14,70±0,94 gr/dl (dağılımı, 13,90-17) ve ortalama indirekt bilirubin düzeyi 15,50±5,70 mg/dl (dağılımı: 8-29); erkek olguların yaş ortalaması 3±8,24 (dağılım, 1-35 gün), G6PD enzim aktivitesi ortalaması 2,65±1,46 U/grHb (dağılım, 0,90-4,90), ortalama hemoglobin değeri 14,24±0,75 gr/dl (dağılımı, 13-15,50) ve ortalama indirekt bilirubin düzeyi 14,3±7,8mg/dl (dağılımı:6,50-33) bulundu. Kız ve erkek olgular arasında yaş, G6PD, hemoglobin ve indirekt bilirubin düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Yenidoğan döneminde sarılık ile başvuran olguların üçünde patolojik sarılık (ilk 24 saat içinde başlayan sarılık), 16'sında uzamış sarılık (2 haftadan

uzun süren sarılık) öyküsü mevcuttu. Toplam 4 bebeğe yüksek indirekt hiperbilirubinemi (dağılım, 28-33 mg/dl) nedeniyle kan değişimi yapıldı. Kan değişimi yapılan 4 bebeğin üçü erkek, biri kızdı.

Favizm tanısı konulan 31 olgunun 30'unda halsizlik 28'inde sarılık ve 22'sinde kusma yakınması mevcuttu. Hiçbirinde ilaç alım öyküsü yoktu. Bakla yedikten sonra semptomların görülmesi arasında geçen süre ortalama 6 saat (dağılım (2-24 saat) idi. Favizimli olguların 13'ünde (%42), yenidoğan sarılıklı olguların 8'inde (%27) G6PD S218F mutasyonu saptandı.

Tablo 3. G6PD enzim eksikliği saptanan hastalarda G6PD S218F mutasyonlarının varlığı.

	Mutasyon		
	Var	Yok	Toplam
Favizm	13 (%21,7)	18 (%30)	31 (%51,7)
Yenidoğan sarılığı	8 (%13,3)	21 (%35)	29 (%48,3)
Toplam	21 (%35)	39 (%65)	60 (%100)

G6PD eksikliği saptanan 60 olgunun 15'inde (%25) homozigot, 6'sında (%10) heterozigot mutasyon olmak üzere 21 hastada (%35) G6PD S218F Akdeniz mutasyonu tespit edildi. G6PD S218F S28P

Tablo 4. Yenidoğan sarılığı (n=29) ve favizimli (n=31) olgularda cinsiyete göre homozigot ve heterozigot G6PD S218F mutasyonunun dağılımı.

	Mutasyon Tipi				Toplam
	Homozigot		Heterozigot		
	Kız	Erkek	Kız	Erkek	
Yenidoğan sarılığı	0	4	4	0	8
Favizm	1	10	2	0	13
Toplam	1	14	6	0	21

homozigot mutasyonu saptanan 15 hastanın 1'si (%6,6) kız, 14'ü (%93,4) erkekti Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). G6PD S218F heterozigot mutasyonu saptanan 6 hastanın hepsi kızdı (Tablo 4).

G6PD S218F mutasyon görülme sıklığı açısından favizm ve yenidoğan sarılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P=0.130$).

TARTIŞMA

Dünya'da ve Türkiye'de bugüne kadar yapılan çok sayıdaki G6PD enzim eksikliği prevalans çalışmasında değişik oranlar bildirilmiştir. Tüm dünya nüfusunun %4.9'unda G6PD eksikliği olduğu ve toplam 330 milyon kişinin etkilendiği düşünülmektedir¹⁶. Yahudi Kürtlerinde %62 gibi yüksek prevalanslar gözlenirken, Japonlarda <%0.1 gibi düşük oranlar bildirilmiştir¹⁷.

Türkiye'de de G6PD eksikliği prevalansı coğrafi bölgeler ve etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Ankara ve Erzurum'da <%1^{18,19}, Güneydoğu Anadolu'da %2.3²⁰, Güneybatı Anadolu'da %5-20²¹ oranında G6PD eksikliği bildirilmiştir. Aksu ve ark.²² Antalya yöresinde 1521 olguda yaptıkları çalışmada G6PD enzim eksikliğini erkeklerde %7.4, kızlarda %1.8 olarak bulmuşlardır. Erbağcı²³ Gaziantep'te, yaşları 1-80 arasında değişen 166'sı kadın, 140'ı erkek toplam 306 kişiyi kapsayan çalışmasında enzim eksikliği sıklığını erkeklerde %2.9, kadınlarda %1.8, erkek ve kadınlar birlikte düşünüldüğünde %2.3 olarak bulmuştur. G6PD aktivitesinin cinsiyetler arası veya yaşa bağlı olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini bildirmiştir. Özdeş²⁴, Denizli'de yaşları 14-17 arası değişen, 918'i kız, 1032'si erkek olmak üzere toplam 1950 öğrenci üzerinde yaptığı prevalans çalışmasında, G6PD eksikliğinin sıklığı erkeklerde %1.45, kızlarda %0.98, tüm olgular birlikte düşünüldüğünde %1.23 olarak bulmuştur. Kılınç²⁵ Çukurova bölgesinde 277 olguluk kordon kanı çalışmasında G6PD enzim eksikliğinin sıklığını erkeklerde %22.1, kızlarda %18.7

bulmuştur. Özlü²⁶ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptığı tez çalışmasında G6PD eksikliği sıklığını erkek bebeklerde %3 olarak bulmuştur. Menziletoğlu Yıldız ve ark.²⁶ Çukurova bölgesinde 450 klinik olarak sağlıklı kişilerde G6PD eksikliği sıklığını %7.11 bulmuşlardır. Turan²⁸, Balıkesir ve Çanakkale'de yaşayan 1421 klinik olarak sağlıklı kişide yaptıkları çalışmada G6PD eksikliği sıklığını kadınlarda %7.24, erkeklerde %6.2, tüm olgularda %6.9 bulmuştur.

Bazı çalışmalarla G6PD aktivitesinin term yenidoğan bebeklerde yetişkinlere göre, preterm doğanlarda da term doğanlara göre doğum sırasında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili olarak Mesner ve ark.²⁹ tarafından İsrail'de, sağlıklı 118 erkek bebekte, doğduktan sonraki 48 saat içinde alınan kan örnekleriyle yapılan bir çalışmada, 29-32 haftalık doğanlarda G6PD aktivitesinin 29 haftadan daha önce veya 32 haftadan daha sonra doğan pretermilere ve term doğanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. 29 haftadan önce veya 32 haftadan sonra doğan pretermiler ile term doğan yenidoğanların G6PD düzeyleri arasında ise farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda yenidoğan sarılığı olan bebeklerin 5'i premature idi ve hepsi 33 haftadan büyüktü.

Dünya'da bugüne kadar 400'ün üzerinde G6PD varyantı rapor edilmiştir^{12,13}. Akdeniz bölgesi ve Orta Doğu'da G6PD eksikliği saptanan kişilerde en sık rastlanan mutasyonun Akdeniz mutasyonu olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yunanistan'da Beutler ve ark.³⁰ %77, İtalya'da di Montemuros ve ark.³¹ %70, Ninfali ve ark.³² %66.6; Pietrapartezzo ve ark.³³ %48.3; Birleşik Arap Emirlikleri'nde Bayoumi ve ark.³⁴ %77.7; Umman'da Daar ve ark.³⁵ %75; Kuveyt'te Alfadhli ve ark.³⁶ %74.2; Suudi Arabistan'da Al-Ali ve ark.³⁷ %84; Irak Kürtlerinde Hilmi ve ark.³⁸ %54.8, Al-Allawi ve ark.³⁹ %87.8; İran'da Karimi ve ark.⁴⁰ Kuzey Fars bölgesinde 66.2%, Güney Fars bölgesinde %83.8, Noori-Dalooi ve ark.⁴¹ Gilan, Mazandaran and Golestan bölgesinde %70.8, Noori-Dalooi ve ark.⁴² Hormozgan'da %79.5, Noori-Dalooi ve ark.⁴³

Khorasan 'da %66, Mortazavi ve ark.⁴⁴ Zanjan'da %72.7, Zahedan'da %84.2 oranında Akdeniz mutasyonu saptadıklarını bildirmişlerdir.

Ülkemizde tüm Türkiye'yi içine almış geniş çaplı mutasyon analizleri bulunmamaktadır. Daha çok bölgesel ve dar kapsamlı çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda en sık rastlanan mutasyon Akdeniz mutasyonudur. Keskin ve ark.⁴⁵ Denizli'de Akdeniz mutasyonunu 24 hastanın 19'unda (%79) saptamışlardır. Tüli⁴⁶ Adana'da Mediterranean mutasyonunu %53 oranında bulmuştur. Bağcı ve ark.⁴⁷ Antalya'da 20 ailenin hepsinde Akdeniz mutasyonu saptamışlardır.

Öner ve ark.⁴⁸ Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne refere edilen 50 G6PD eksikliği olgusunda %80 oranında Akdeniz mutasyonu saptamışlardır. Ayrıca 2 olguda (%4) G6PD A- (376G/202A), bir olguda (%2) G6PD Chatam (1003A) mutasyonu bulmuşlar, 7(%14) olguda ise mutasyonu tespit edememişlerdir.

Özmen ve ark.⁴⁹ Doğu Anadolu Bölgesi'nde 1183 olgu üzerinde yaptıkları tarama çalışmasında exon 5'de 2 adet ve exon 6 ve 7'de 1 adet olmak üzere toplam 3 (%0.25) olguda tipini tanımlayamadıkları mutasyonlar bulmuşlardır.

Aksoy ve ark.⁵⁰ Çukurova bölgesinde 1987 yılında yaptıkları çalışmada G6PD Adana, G6PD Samandağ ve G6PD Balcalı varyantlarını tarif etmişlerdir. Daha sonra G6PD Adana varyantının G6PD Akdeniz ve 1311 polimorfik mutasyonu taşıdığı gösterilmiştir.^{15,50}

Açıkbaş ve ark.⁵¹ 1999 yılında Antalya yöresinde Akdeniz mutasyonunu %76 oranında saptamışlardır.

Çalışmamızda G6PD eksikliği olan çocuklarda, ülkemiz, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerindeki diğer çalışmalarda olduğu gibi en sık Akdeniz mutasyonunu bulduk. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak G6PD Akdeniz mutasyonu oranımız (%35) düşüktü. Bu durum bölgesel farklılıklara bağlı olabileceği gibi çalışmalardaki olgu sayılarının ve olgu özelliklerinin farklılığından da kaynaklanabilir.

Lyon hipotezine göre kızlarda aktive olan X'e bağlı olarak lyonizasyon derecesine göre şiddeti değişken hastalık tabloları olabilir.⁴ Çalışmamızda favizimli olguların %12,9'u, indirekt hiperbilirubinemili olguların ise %41,3'ü kızdı. Kan değişimi yapılan yenidoğan sarılıklı 4 bebeğin üçü erkek, biri kızdı. Bu sonuçlar bize G6PD eksikliğinin X'e bağlı resesif geçen bir hastalık olmasına karşın kızlarda da belirgin olarak klinik bulgu oluşturduğu ve favizm ve yenidoğan sarılıklı kız çocuklarında düşülmesi gerekliliğini düşündürdü.

G6PD eksikliği olan kişiler asemptomatik olabileceği gibi, yenidoğan sarılığı, kronik nonsferositik anemi, akut hemolitik anemi ile başvurabilir. Asya'da görülen G6PD eksikliklerine bağlı yeni doğan hemolitik anemiler erkek çocuklarda %4.47, kız çocuklarda ise %0.27 olarak tespit edilmiştir.^{4,52} Öner ve ark.⁴⁹ Hacettepe Üniversitesi Tıp

Fakültesi'ne refere edilen 50 olgunun 40'ında indirekt hiperbilirubinemi; 10'unda hemolitik kriz olduğunu bildirmişlerdir. Yıldırım ve ark.⁵³ İstanbul Şişli Etfal Hastanesi'nde 2000-2007 yılları arasında G6PD enzim eksikliği tanısı konulan 19 bebeğin 10'unun enfeksiyona sekonder akut hemolitik atak, 7'sinin yenidoğan sarılığı, ikisinin favizm nedeniyle başvurduklarını bildirmişlerdir. Özlü Adana'da yaptığı tez çalışmasında²⁶ 200 yenidoğan bebeğin 6'sında G6PD eksikliği ve bunların üçünde de Akdeniz mutasyonu saptamışlardır. Mutasyon saptanan 3 yenidoğan bebeğin ikisinde bilirubin düzeylerinin yüksek olduğunu ve kliniklerinin ağır olduğunu bildirmişlerdir. Kan değişimi yapılan bir olgu da ise Akdeniz mutasyonu saptamamışlar ve bu olguda hiperbilirubinemiye neden olan diğer bir mutasyona sahip olabileceğini düşünmüşlerdir.

Menziletoğlu Yıldız ve ark.⁵⁴ mikroarray tekniğiyle Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği saptanan 25 olgunun 13'ünde homozigot, ikisinde heterozigot Akdeniz mutasyonu saptamışlardır.

Çalışmamızda 15 homozigot 6 heterozigot G6PD S218F mutasyonu saptandı. Homozigot mutasyon saptanan olguların 4'ü YDS, 11'i bakla yeme sonrası sarılık; heterozigot mutasyon saptanan olguların ise 4'ü YDS, ikisi bakla yeme sonrası sarılık yakınmasıyla başvurdu.

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde ortaya çıkan neonatal hiperbilirubinemide hemolizden çok karaciğerdeki bozulmuş konjugasyonun rol oynadığı bildirilmiştir.^{4,55} Çalışmamızda yenidoğan sarılığı olan ve G6PD eksikliği saptanan 29 olgunun dördüne kan değişimi uygulamayı gerektiren hiperbilirubinemi olmasına karşın hiçbirisinde anemi saptanmaması konjugasyon bozukluğunun temel mekanizma olduğunu düşündürdü.

Bülbül ve ark.⁵⁶ İstanbul Şişli Etfal Hastanesi'nde 2008-2009 yılları arasında hiperbilirubinemi nedeniyle izledikleri 496 bebeğin 4'ünde G6PD enzim eksikliği saptadıklarını; bebeklerin 2, 6, 21 ve 30.gün başvurduklarını ve total bilirubin düzeylerinin sırasıyla 14, 41, 20 ve 15 mg/dl olduğunu yüksek bilirubin düzeyi olan bebeğe 2 kez kan değişimi uyguladıklarını ve kernikterus geliştiğini bildirmişlerdir.

Hiperbilirubinemili bebeklerde G6PD enzim eksikliği sıklığı farklı oranlarda bildirilmiştir. Nuchprayoon ve ark.⁵⁷ Tayland'da hiperbilirubinemili erkek bebeklerde %22.1 (n=140), kız bebeklerde ise %10.1 (n=89); Atay ve ark.⁵⁸ İstanbul Zeynep Kamil Doğumevi'nde takip ettikleri indirekt hiperbilirubinemili 330'u erkek, 294'ü kız toplam 624 term yenidoğanda %3.8; Satar ve ark.⁵⁹ Adana'da 83 infantta %10,5, Say ve ark.⁶⁰ İstanbul'da 68 yenidoğan bebekte %2.94; Tekinalp ve ark.⁶¹ Ankara'da 82 hiperbilirubinemili yenidoğanda %1.2 oranında G6PD enzim eksikliğini saptamışlardır.

G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda sarılık ciddi olabilir ve tedavi edilmezse kernikterus ile

sonuçlanabilir, ölüme veya kalıcı nörolojik hasarlara neden olabilir⁶¹⁻⁶⁴. Johnson ve ark.⁶⁴ total bilirubin düzeyi 21.5-50 arasında değişen 61 yenidoğan bebekte G6PD enzim eksikliği sıklığını %31.5 olarak saptamışlardır. Tiker ve ark. 63 Adana Başkent Üniversitesi'nde izledikleri yenidoğan sarılığı olan 774 bebeğin 93'ünde (%12) total bilirubin düzeyini 25 mg/dl ve üzerinde (ortalama 30±5.7 mg/dl, dağılım 25-57 mg/dl) saptamışlar ve bu 93 bebeğin 39'unda G6PD düzeyi bakmışlar ve ikisinde (%5) G6PD eksikliği saptamışlardır. Katar⁶⁵ Güneydoğu Anadolu bölgesinde 2005-2006 yılları arasında kan değişimi yapılan 56 bebeğin 10'unda (%18) G6PD eksikliği saptamışlar ve bunların 5'inde kernikterus geliştiğini bildirmişlerdir. Nijerya'da 1991-92 yılları arasında çok yüksek serum total bilirubin düzeyi olan bebeklerin %31'inde (14/45) G6PD enzim eksikliği saptanmıştır. Kernikterus gelişen 8 bebeğin 6'sında (%75) G6PD eksikliği saptanırken kernikterus gelişmeyen 37 bebeğin 8 inde (%22) G6PD eksikliği saptanmıştır. Ölüm G6PD eksikliği olan 14 bebeğin 5 inde (%36), G6PD eksikliği olmayan 31 bebeğin 1 inde (%3) gözlenmiştir⁶⁶. Nijeryada 2001-2004 yılları arasında bilirubin ensefalopatisi saptanan ve çoğu naftalin ve mentolle maruz kalan 115 bebeğin 42'sinin öldüğü ve 40'ında (%34,8) G6PD eksikliği saptandığı bildirilmiştir⁶⁷ Batı Nijerya'da 2001-2003 yılları arasında kan değişimi yapılan yenidoğan bebeklerin %34'ünde 11/32 G6PD eksikliği saptanmıştır⁶⁸.

Çalışmamızda ilk gün ortaya çıkan sarılık olguların 3'ünde gözlendi. Bu olguların 3'ü de term bebektir ve ortalama bilirubin düzeyleri 7.9±1.3 (dağılım 6-9) mg/dl idi. Bu bebeklere fototerapi uygulandı, kan değişimi ihtiyacı olmadı. Onbeş bebek ortalama 22.8±5.59 günde (dağılım 15-30) uzamış sarılık nedeniyle başvurdu. Bu bebeklerin ortalama bilirubin düzeyleri 13,09±4,6 (dağılım 8-16) idi. Uzamış sarılıklı bebeklerin ikisinde başka bir merkezde fototerapi alma öyküsü vardı: Bebeklerden birine 4 günlükken, diğerine bir günlükken sırasıyla 4 ve 6 gün süreyle fototerapi uygulanmıştı. Dört bebeğe kan değişimi yapıldı. Kan değişimi uygulanan bebeklerin biri 33 haftalık premature idi ve 2.gün kan değişimi öncesi indirekt bilirubin düzeyi 28 mg/dl idi. Diğer 3 bebek matürdü ve hepsi de 3 günlükken sırasıyla 28, 29 ve 33 mg/dl indirekt bilirubin değerleriyle kan değişimi uygulandı. Kan değişimi uygulanan bir bebekte heterozigot Akdeniz mutasyonu saptandı. Mutasyon saptanan bebek matürdü ve indirekt bilirubin düzeyi 29 mg/dl idi.

Pietrapertosa ve ark.³³ İtalya'da G6PD eksikliği olan 54 hastanın 32'sinde (%59.2) klinik bulgu olmadığını ve bunların 10'unda Akdeniz varyantı, 17 sinde Seattle varyantı, 2 sinde Montralbano varyantı saptandığını; Akut hemolitik kriz görülen 20 hastanın 14'ünde favizm olduğunu, favizm görülen olguların %85'inde Akdeniz varyantı saptandığını, akut hemolitik krizin Akdeniz varyantı bulunanlarda %53.8, Seattle varyantlılarda %5.5, Montalbano

varyantlılarda %0, A- varyantlılarda ise %100 oranında saptandığını, yenidoğan sarılığı görülen 2 olgunun da Akdeniz varyantı olduğu, hemolitik kriz etyolojisi saptanamayan 5 olgunun 2'sinin Akdeniz, üçünün A- varyantı olduğunu bildirmişlerdir. Ainoon O ve ark.⁶⁹ Malezya'da G6PD enzim eksikliği olan %82,6'sında yenidoğan sarılığı gözlenen 86 bebekte G6PD Viangchan, G6PD Akdeniz ve G6PD Mahidol mutasyonlarını sırasıyla %37, 2, %26,7, %15,1 oranında bulmuşlar, fototerapi ihtiyacı ve süresi, ortalama ve zirve bilirubin düzeyleri açısından üç mutasyon arasında fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda favizmlilerimizin %42, indirekt hiperbilirubinemili bebeklerin ise %27 'inde Akdeniz mutasyonu saptadık. Bu da bize bölgemizde Akdeniz mutasyonunun G6PD eksikliğine bağlı favizm ve yenidoğan sarılığının önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir. G6PD eksikliğine neden olabilecek diğer mutasyonların DNA dizi analizi ile belirlenmesi, mutasyonların favizm ve yenidoğan sarılığı ile ilişkisini daha net ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Persico MG, Viglietto G, Martini G. Isolation of human glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) cDNA clones: primary structure of the protein and unusual 5' non-coding region. *Nucleic Acids Res* 1986;14(6):2511-22.
2. Beutler E, Kuhl W, Gelbart T, Forman L. DNA sequence abnormalities of human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *J Biol Chem* 1991;266:4145-50.
3. Scott MD, Zuo L, Lubin BH, Chiu DT. NADPH, not glutathione, status modulates oxidant sensitivity in normal and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient erythrocytes. *Blood* 1991;77(9):2059-64.
4. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994;84(1):3613-36.
5. Martini G, Ursini M. A new lease of life for an old enzyme. *Bioessays* 1996;18(8):631-7.
6. Naylor CE, Rowland P, Basak AK, Gover S, Mason PJ, Bautista JM, Vulliamy TJ, Luzzatto L, Adams MJ. Glucose 6-phosphate dehydrogenase mutations causing enzyme deficiency in a mode human enzyme. *Blood* 1996;87(7):2974-82.
7. Au SW, Gover S, Lam VM, Adams MJ. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: the crystal structure reveals a structural NADP (+) molecule and provides insights into enzyme deficiency. *Structure* 2000;8(3):293-303.
8. Pietrapertosa A, Palma A, Campanale D, Delios G, Vitucci A, Tannoia N. Genotype and phenotype correlation in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Haematologica* 2001;86(1):30-35.
9. Karadsheh NS, Moses L, Ismail SI, Devaney JM, Hoffman E. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Jordan. *Haematologica* 2005;90(12):1693-4.
10. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: potential source of severe neonatal hyperbilirubinaemia and kernicterus. *Semin*

- Neonatal 2002;7(2):121-8.
11. Köksal N. Hemolitik anemi. Türkiye Klinikleri J Ped 2004;2(1):747-53.
 12. Vulliamy TJ, Urso MD, Battistuzzi G, Estrada M, Foulkes NS, Martini G, Calabro V, Poggi V, Giordano R, Town M. Diverse point mutations in the human glucose-6-phosphate dehydrogenase gene cause enzyme deficiency and mild or severe hemolytic anemia. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:5171-5.
 13. "http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php" Human Gene Mutation Database (HGMD). 30.08.2012.
 14. Aksoy M, Dincol G, Erdem S. Survey on haemoglobin variants, beta-thalassaemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and haptoglobin types in Turkish people living in Manavgat, Serik and Boztepe (Antalya). Hum Hered 1980;30(1):3-6.
 15. Yalın S, Yalın E, Ünlükurt İ, Aksoy K. Çukurova bölgesinde saptanan G6PD varyantlarının kinetik özellikleri. Türk Biyokimya Dergisi 2001;26(2):83-9.
 16. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis 2009;42(3):267-78.
 17. Sodeinde O. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bailliere's Clin Haematol 1992;5(2):367-82.
 18. Say B, Ozand P, Berkel İ, Cevik N. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Acta Paediatr Scand 1965;54(2):319-24.
 19. Aksu TA, Yanarates E. A preliminary study over glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in eastern Anatolia. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1972;4(1):313-6.
 20. Erbagci AB, Yilmaz N. Erythrocyte glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency in Gaziantep, Turkey. Eastern J Med 2002;7:15-8.
 21. Aksoy M, Dincol G, Erdem S. Survey on haemoglobin variants, beta-thalassaemia, glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency and haptoglobin types in Turkish people living in Manavgat, Serik and Boztepe (Antalya). Hum Hered 1980;30(1):3-6.
 22. Aksu TA, Esen F, Dolunay S, Alıncıgüzel Y, Yücel G, Çalı Ş. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Antalya Province, Turkey: an epidemiologic and biochemical study. Am J Epidemiol 1990;131(6):1094-7.
 23. Erbağcı AB. Gaziantep il merkezinde eritrosit G6PD referans sınırları ve G6PD eksikliği sıklığının araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997.
 24. Özdeş İ. Denizli yöresinde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim yetmezliği sıklığının araştırılması. Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 2001.
 25. Kılınç Y. The incidence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in cord blood in mid-south part of Turkey. Ç.Ü. Tıp Fak Dergisi 1982;3:233-6.
 26. Özlü F. Çukurova bölgesinde kordon kanı glukoz 6 fosfat dehidrogenaz aktivitesi, yapısı, moleküler özelliği ve yenidoğan hiperbilirubinemisi üzerine etkisi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, 2007.
 27. Menziletoğlu Yıldız S, Yuzbasioglu Ariyurek S, Tahiroğlu M, Aksoy K. Detection of 1311 polymorphism in the glucose-6-phosphate dehydrogenase gene by microarray technique. Arch Med Sci 2011;7(4):586-91.
 28. Turan Y. Prevalence of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in the population of western Turkey. Arch Med Res 2006; 37(7): 880-2.
 29. 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(6):555-7.
 30. Beutler E, Kuhl W, Gelbart T, Forman L. DNA sequence abnormalities of human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. J Biol Chem 1991; 266:4145-50.
 31. Martinez di Montemuros F, Dotti C, Tavazzi D, Fiorelli G, Cappellini MD. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in Italy. Haematologica 1997;82(4):440-5.
 32. Ninfali P, Baroncian L. Molecular analysis of G6PD variants in northern Italy: study on the population from the Ferrara district. Hum Genet 1993;92:139-42.
 33. Anna P, Antonio P, Daniela C, Grazia D, Angelantonio V, Nunzia T. Haematologica 2001;86(1):30-5.
 34. Bayoumi RA, Nur M, Kamal S, Tadayyon M. Molecular characterization of erythrocyte glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency in Al Ain District, United Arab Emirates. Hum Hered 1996;46:136-41.
 35. Daar S, Vulliamy TJ, Kaeda J. Molecular characterization of G6PD deficiency in Oman. Hum Hered 1996;46(2):172-6.
 36. Alfadhli S, Kaaba S, Elshafey A. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase gene defect in the Kuwaiti population. Arch Pathol Lab Med 2005;129:1144-7.
 37. Al-Ali AK, Al-Mustafa ZH, Al-Madan M. Molecular characterization of glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency in the Eastern Province of Saudi Arabia. Clin Chem Lab Med 2002;40(4):814-6.
 38. Hilmi FA, Al-Allawi NA, Rassam M. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase phenotypes in Iraq. East Mediterr Health J 2002;8(1):42-8.
 39. Al-Allawi N, Eissa AA, Jubrael JM. Prevalence and molecular characterization of Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficient variants among the Kurdish population of Northern Iraq. BMC Blood Disord 2010;10(1):6.
 40. Karimi M, Martinez di Montemuros F, Danielli MG, Farjadian S, Afrasiabi A, Fiorelli G, Cappellini MD. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Fars province of Iran. Hematologica 2003;88(3):346-7.
 41. Noori Dalooi MR, Hajebrahimi Z, Najafi L, Mesbah N, Mawjoodi A, Ganji M, Yekaninejed S, Sanati M. A comprehensive study on 2007. The major mutations in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency polymorphic variants identified in the coastal provinces of Caspian Sea in the north of Iran. 2007;40(9-10):699-704.
 42. Noori-Dalooi MR, Hejazi SH, Yousefi A, Mohammad S, Soltani S, Javadi KR, Sanati MH. Identification of mutations in G6PD gene in patients in Hormozgan province of Iran. J Sci I R Iran 2006;17(4):313-6.
 43. Noori-Dalooi MR, Soltanian S, Ganji SM. Molecular identification of the most prevalent mutation of glucose

- 6 phosphate dehydrogenase gene in deficient patients in Khorasan province of Iran. *J Sci IR Iran* 2006; 17(2): 103-106.
44. Mortazavi Y, Mirzamohammedi F, Ardestani MT. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Tehran, Zanjan and Sistan-Balouchestan provinces: prevalence and frequency of mediterranean variant of g6pd. *Iran J Biotechnol* 2010; 8(4): 229-233.
45. Keskin N, Ozdes I, Keskin A, Acikbas I, Bagci H. Incidence and molecular analysis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the province of Denizli, Turkey. *Med Sci Monit* 2002;8(6):453-6.
46. Tüli A. Adana ve yöresinde G6PD yetmezliği. Uzmanlık tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 1994
47. Bagci H, Canatan D, Samakoğlu S. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Antalya, Turkey. A study on the 563 mutation of G6PD gene. *Br J Haematol* 1998;102:297.
48. Reyhan Ö, Fatma G, Ceren A, Cihan Ö, Aytemiz G, Çigdem A. Molecular characterization of glucose-6-phosphatedehydrogenase deficiency in Turkey. *Haematologica* 2000;85(3):320-1.
49. Özmen İ. Erzurum yöresinde yaşayan glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği tespit edilen şahıslarda glukoz 6-fosfat dehidrogenaz kinetiğinin incelenmesi ve mutasyon noktalarının moleküler tekniklerle taranması. Doktora Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 2002.
50. Aksoy K, Yuregir GT, Dikmen N, Unlukurt I. Three new G6PD variants, G6PD Adana, G6PD Samandag, and G6PD Balcali in Cukurova, Turkey. *Hum Genet* 1987;76(2):199-201.
51. Açıkbaç İ. Antalya yöresinde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinin genetiği üzerine araştırmalar. Doktora Tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1999.
52. Au WY, Ma SK, Lie AK, Liang R, Cheng T, Kwong YL. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:399-402.
53. Yıldırım Yıldız, Uslu S, Telhan L, Salihoğlu Ö, Nuhoglu A. Farklı klinik tablolarla başvuran glukoz 6 fosfat dehidrogenaz olguları. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2010;4(1):9.
54. Yıldız Ş, Arıyürek S, Aksoy K. Glukoz-6-Fosfat dehidrogenaz genindeki Akdeniz mutasyonunun mikroarray tekniğiyle saptanması. *Türk Biyokimya Dergisi* 2010;35 (1);63-6.
55. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Heller GZ, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia in African American males: the importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2006;149:83-8.
56. Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Karaman S, Can E, Arslan S, Nuhoglu A. Indirekt hiperbilirubinemi nedeni: glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2010;4(1):7.
57. Nuchprayoon I, Sanpavat S, Nuchprayoon S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Thailand g6pd Viangchan (871G>A) is the most common deficiency variant in the Thai population. *Hum Mutat* 2002;19:185.
58. Atay E, Bozaykut A, Ipek I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2006;52(1):56-8.
59. Satar M, Atici A, Oktay R. The influence of clinical status on total bilirubin binding capacity in newborn infants. *J Trop Pediatr* 1996;42:43-5.
60. Say A, İnan S, Acunaş B, Yıldız F. Yenidoğan sarılıklarında G6PD enzim düzeyi. *Haseki Tıp Bülteni* 1991;29(2):139-43.
61. Tekinalp G, Ergin H, Erdem G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan döneminde uzamış sarılıklar: 82 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39(3):441-8.
62. Au WY, Ma SK, Lie AK, Liang R, Cheng T, Kwong YL. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(5):399-402.
63. Tiker F, Gulcan H, Kilicdag H, Tarcan A, Gurakan B. Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45(3):257-61.
64. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140(4):396-403.
65. Katar S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and kernicterus of south east anatolia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(5):284-6.
66. Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr* 1995;126(1):102-8.
67. Ogunlesi TA, Dedeke IO, Adekanmbi AF, Fetuga MB, Ogunfowora OB. The incidence and outcome of bilirubin encephalopathy in Nigeria: a-bi centre study. *Niger J Med* 2007;16(1):354-9.
68. Owa JA, Ogunlesi TA. Why we are still doing so many exchange blood transfusions for neonatal jaundice in Nigeria. *World J Pediatr* 2009;5(2):51-5.
69. Ainoon O, Yu YH, Amir Muhriz AL, Boo NY, Cheong SK, Hamidah NH. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Malaysian Malays. *Hum Mutat* 2003;21:101.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Yusuf Ziya ARAL
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematolojisi BD, Aydın, Türkiye

E-Posta : yuziar_12@yahoo.com