

Favizm Sonucu Gelişen Akut Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu Ve Literatür Derlemesi

ACUTE RENAL FAILURE OCCURRING RESULT OF FAVISM: CASE REPORT AND
REVIEW OF THE LITERATURE

Tülay AKMAN¹, Caner ÇAVDAR², Mehmet Ali ÖZCAN³, Özden PİŞKİN³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

ÖZET

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir ve X'e bağlı kalıtsal geçiş gösterir. G6PD enzimi bütün dokularda bulunur. Pentoz Fosfat Yolunun (PFY) ilk basamağını katalize eden bu enzimin eksikliğinde; enfeksiyon, bazı ilaçların kullanımı veya bakla yenmesi sonrasında neonatal sarılık veya akut hemolitik anemi gelişebilir. Özellikle mitokondriyal yapıları olmayan eritrositler için PFY'ü NADPH üretimi için tek kaynaktır. G6PD eksikliği olan eritrositlerde NADP'den NADPH'e dönüşüm normal düzeyde olmadığı için oksidatif hasara yatkınlık meydana gelir ve hemoliz oluşur. Oksidatif hasara uğramış olan eritrositlerde, hemolize artmış duyarlılığın nedeni tam bilinmemektedir. G6PD eksikliğine bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilecek olan bir komplikasyondur. Makalemizde fava yeme öyküsü sonrasında hemoliz ve akut böbrek yetmezliği gelişen; takibinde G6PD enzim eksikliği saptadığımız olgumuzu sunduk.

Anahtar sözcükler: G6PD enzim eksikliği, favizm, hemoliz, akut böbrek yetmezliği

SUMMARY

Glucose 6 phosphate dehydrogenase enzyme deficiency is the most common hereditary disease and is inherited by recessive X linked. G6PD enzyme exists in all tissues. It catalyses the first step of penthose phosphate pathway. In this enzyme deficiency, neonatal jaundice and acute hemolytic anemia may occur after infection, use of some drugs or favism. Especially the erythrocytes that do not acquire mitochondria, penthose phosphate pathway is the only resource for NADPH production. Because of the transformation of NADP to NADPH is not normal level in the erythrocytes with G6PD deficiency, the susceptibility of oxidative damage increases and hemolysis occurs. In the erythrocytes exposed to oxidative injury, the reason of increased sensitivity to hemolysis is not well known. The occurring of acute renal failure in the adult with G6PD deficiency is a well known complication. We presented in our case report, a case whom hemolysis and acute renal failure developed after favism and the follow ups G6PD enzyme deficiency is determined.

Key words: G6PD enzyme deficiency, favism, hemolysis, acute renal failure

Tülay AKMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
35340 İnciraltı, İZMİR

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir ve X'e bağlı kalıtsal geçiş gösterir. Bu enzim eksikliğinin ilk tanımlanması,

1950'lerde antimalaryal bir ilaç olan primakinin hemolitik etkisinin, bu enzim eksikliğine bağlı olduğunun tanımlanması ile olmuştur (1). Dünyada dört yüz milyondan

fazla hasta mevcuttur. Hastaların çoğu bulgu vermeden seyretse de; bazı ilaçların kullanımı, enfeksiyonlar sırasında ve bakla yenmesi sonrasında ciddi akut hemolitik anemi, sarılık ve nadir olarak böbrek yetmezliği gelişebilir (1).

G6PD eksikliği, biyokimyasal ve genetik özelliklerine göre çok sayıda çeşitleri tanımlanmıştır. Ayrıca tekrarlayan mutasyonların neden olduğu düşünülen nonsferositik hemolitik anemi ile beraber olan ciddi ve nadir görülen formu da vardır (2).

Bu vaka sunumunda hayatında ilk defa bakla yiyen erişkin bir hastada gelişen intravasküler hemoliz ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği oluşan G6PD enzim eksikliği olan bir hasta sunulacaktır.

OLGU

Otuz üç yaşındaki erkek hasta, acil servise halsizlik, bulantı, deri renginde sararma, idrar renginde koyulaşma yanında bilinç bulanıklığı nedeniyle getirildi.

Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik bakıda; konjunktivalar soluk, skleralar ikterik ve deri renginde sarılık izlendi. Hepatosplenomegali ve lenfadenomegali yoktu. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımında; lökosit: 29,6 u/L (%75 nötrofil) [normal, 4,0 - 10,3], hemoglobin: 3,8 g/dl [normal, 13,5 - 17], hemotokrit %9,4 [normal, 36 - 46, trombosit: 170 u/L [normal, 156 - 373], MCV: 85,8 fL [normal, 80,7 - 95,5], RDW: %18,0 [normal, 11,8 - 14,3]; rutin biyokimya incelemesinde Aspartattransaminaz (AST): 52U/L [normal, 1-32], Alanintransaminaz (ALT): 31U/L [normal, 1 - 31], Kan üre - nitrojeni (BUN): 26 mg/dL [normal, 6,0 - 20], Kreatinin: 0,79 mg/dL [normal, 0,8 - 1,4], Total bilirubin: 9,1 mg/dL [normal, 4,0 - 10,3], indirekt bilirubin: 8,5 mg/Dl [normal, 4,0 - 10,3], Potasyum (K): 4,8 mg/dl, Laktatdehidrogenaz (LDH): 2078 [normal, 4,0 - 10,3] idi. Diğer biyokimya değerleri normal sınırlarda idi. Akut faz reaktanlarından; sedimentasyon 36mm/h, C-reaktif protein 141[normal, 4,0 - 10,3] idi. Periferik kan yaymasında; gözyaşı hücreleri, eritrositlerde fragmentasyon, poikilositoz, anizositoz ve nötrofillerde hipersegmentasyon gözlemlendi.

Ciddi intravasküler hemoliz kliniği olan hastanın, etyolojiye yönelik incelemesinde retikülosit 4,03 [normal, 1 - 3,5], haptoglobulin 1,99 g/L [normal, 0,3 -2,0], ferritin

1358 ng/ml [normal, 28 - 365], direkt coombs IgG bir pozitif, indirekt coombs testi negatif, sukroz hemoliz ve asit-ham testi negatif, CD55, CD58, CD59 düzeyleri normal bulundu. Anamnez derinleştirildiğinde, iki gün önce bakla yediği öğrenilen hastada ilk sırada G6PD eksikliğine bağlı hemolitik anemi düşünüldü. Akut dönemde yanlış sonuç vermesi nedeniyle G6PD enzim düzeyi gönderilmedi.

Hastanın izleminin 4. gününde akut böbrek yetmezliğini destekleyen, kan üre-nitrojeni (50 mg/dL) ve kreatininde (4,3 mg/dl) yükseklik saptandı. Hastanın idrar miktarını ve akım hızını arttırmak amacıyla intravenöz %0,9 NaCl ile hidrasyon sağlandı. Ayrıca intravenöz sodyum bikarbonat ile zorlu alkalem diürez sağlandı. Tedavisinin 20. gününde biyokimya ve tam kan sayımı normal sınırlara gerileyen hastanın izleminde diyaliz ihtiyacı olmadı.

Üç ay sonraki kontrolümüzde; Motulsky ve Campbell-Kraut 'un geliştirdiği brilliant cresyl blue indikatörü kullanılarak kalitatif olarak G6PD eksikliği saptandı. Kanititatif olarak ölçümde G6PD enzim düzeyi 0,5 U/gHb [normal, 4,6 - 13,5] olarak normalden düşük olduğu görüldü.

TARTIŞMA

G6PD eksikliği, en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir. Enzimin biyokimyasal özelliklerine göre 387 çeşidi tanımlanmıştır (3). Tanımlanan çeşitlerin sayısı genetik özellikler göz önüne alındığında daha azdır. Bu enzim eksikliği olan hastalar genellikle bulgu vermezler. Bazı ilaçların kullanımı sırasında, enfeksiyonlarda ve bakla yenmesi sonrasında sarılık veya ciddi hemolitik anemi gelişebilir.

G6PD enzimi Pentoz Fosfat Yolunda (PFY), ilk reaksiyonu katalize eden enzimdir. Bu yolla glukoz, pentoz şekerlere dönüşür ve çeşitli biyosentetik reaksiyonlar için gerekli ara ürünler açığa çıkar. Ayrıca PFY'ü NADPH formunda enerji sağlanmasına yol açar. NADPH, hücrelerin oksidatif stresten korunma mekanizmasında kullanıldığı için çok önemlidir. Özellikle mitokondriyal yapıları olmayan eritrositler için PFY'ü NADPH üretimi için tek kaynaktır.

NADPH'ın en önemli rolü glutatyonun indirgenmiş formunu (redükte-GSH), okside disülfid formuna oranını (GSSG) 500:1'den fazla tutmaktır. Redükte glutatyon hidrojen peroksit ve organik peroksitlerle etkileşerek detoksifikasyonda rol oynar. Aynı zamanda hemoglobinin sistein depolarını ve diğer eritrosit proteinlerini indirgenmiş durumda tutar. Normal hücrelerde, oksidan ajanların varlığında PFY'ü 2-3 kat fazla çalışır ve NADPH ve GSH düzeyleri değişmez. Ancak G6PD eksik olan eritrositlerde glukoz dönüşümü arttırılmaz ve GSH ile NADPH düzeyleri düşer (2). Böylece, G6PD eksikliği olan eritrositlerde NADP'den NADPH'e dönüşüm normal düzeyde olmadığı için oksidatif hasara yatkınlık meydana gelir ve hemoliz oluşur.

Oksidatif hasara uğramış olan eritrositlerde, hemolize artmış duyarlılığın nedeni tam bilinmemektedir. Hemolizde en çok bilgi edinilebilen favizmdir. Baklada bulunan divicine ve isouromil bileşikleri GSH ve diğer protein bağlı SH (sülfidril) gruplarının geri dönüşümsüz oksidasyonundan sorumludur. Bunun sonucunda elektrolit dengesizliği, membranda çaprazlaşma ve eritrosit fagositozu olur. Favizmde, eritrositlerde kalsiyum (Ca) düzeyindeki artış ve bazı vakalarda eritrosit Ca-ATPase ayrışması diğer dikkat çekici bir gözlemdir. Artmış pasif geçirgenlik ve kalsiyum bağımlı pompa etkinliğinin azalması eritrositlerde kalsiyum dengesindeki bozulmayı açıklayabilir (4,5). G6PD eksikliği olan eritrositler kalsiyumla uyarılan vezikülleşmeye normal hücrelerden daha yatkındır ve bu da kompleman aracılığı ile olan hemolizle ilişkilidir (6).

Favizmde, eritrosit proteinlerinde olan anormallikler muhtemelen artmış kalsiyum düzeylerine, yüksek molekül ağırlıklı agregatların varlığına ve bant 3 proteininde azalmaya bağlıdır. Eritrosit membranındaki en belirgin hasar membrandaki çapraz bağlardaki bozulmadır. Membranda bozulma böbrekte oluşan osmotik küçülme veya divicine ile oluşan membran değişiklikleri sonrasında mikro dolaşımda sıkışma sonucu olabilir (7). Sonuçta membranın etkin yüzeyindeki azalma eritrositlerin retiküloendotelial sistemde sekestrasyonuna hatta osmotik lizise neden olur. G6PD eksikliği olan hücrelerde oksidan aracılığı ile olan membran glikoprotein değişiklikleri eritrositlerin eritrofagositoz ile dolaşımdan uzak-

laştırılması gerektiği sinyali oluşturur. Hücredeki glikoprotein değişiklikler akut olmayan hemoliz sırasında bile eritrositlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlar. Ayrıca bu hücrelerde hemoglobinin glikolizasyonunda belirgin artış gösterilmiştir (8).

G6PD eksikliği olan heterozigot kadınlarda Plazmodium falsiforum enfeksiyonuna karşı koruyuculuk saptanmıştır (9). Plazmodium falsiforum ile enfekte eritrositlerde oksidatif stres oluşur ve enfeksiyon sırasında normalde yüksek olması gereken NADPH/NADP oranı G6PD eksikliği olan eritrositlerde sağlanmadığı için parazit gerekli enerjiyi sağlayamaz ve bu hastalarda malarya enfeksiyonu daha nadir görülür. Buna ek olarak hasarlı eritrositler immün mekanizma ile daha hızlı uzaklaştırılır. Parazit ile enfekte G6PD eksikliği olan eritrositlerin, normal eritrositlere göre fagositozla daha etkin uzaklaştırıldığı gösterilmiştir (10). Enfekte eritrositlerin parazit olgunlaşmasının erken fazında uzaklaştırılmasının, parazit gelişimini etkili bir şekilde azalttığı ve direnç mekanizmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü hemolizin derecesine göre G6PD mutasyonlarını beş sınıfa ayırmıştır. Sınıf 1 mutasyonda (kronik herediter nonsferositik hemolitik anemi); enzim aktivitesi %5'in altındadır. Oksidan ilaçlarla çok ciddi hemoliz tablosu meydana gelirse de tetikleyici faktörler olmadan da hemoliz gelişebilir. Sadece splenektomi sınırlı yarar sağlar. Sınıf 2 mutasyonda; enzim aktivitesi %1-10 arasındadır. Favizm genellikle bu grupta görülür. Sınıf 3 mutasyonda (G6PD A-); enzim aktivitesi %10-60 arasındadır. En sık görülen türdür. Ciddi enfeksiyon yada oksidan ilaçlara maruz kalınmadıkça hastalar hemotolojik olarak tamamen normaldir. Sınıf 4 mutasyonda; enzim aktivitesi %60'ın üzerindedir. Sınıf 5 mutasyonda ise; artmış enzim aktivitesi vardır (>%100).

Tanıda, erkek hastalarda ucuz ve basit olan Dyedecoloration Motulsky testi ile Beutler'in florasan spot testi kullanılabilir (11). Ancak hasta çok anemik veya yüksek retikülosit sayımına sahipse yanlış olarak normal veya yüksek saptanabilir. Heterozigot kadınlarda, enzim tayininin PCR ile moleküler analizi tek güvenilir tanı yöntemidir.

Klinik olarak hastaların çoğunluğu belirti vermez. Be-

lirtiler sadece oksidan strese maruz kalınca ortaya çıkar. En sık belirtiler neonatal sarılık ve bazı ilaçlar, enfeksiyon ve bakla yenmesi sonrasında gelişen akut hemolitik anemidir. Bu enzim eksikliği, hastaların yaşam süresini etkilemez. Erkek hastalarda iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve karaciğer sirozu nedeniyle mortalitede azalma saptanmıştır (12).

Favizm; bakla yenmesi sonrasında 24-48 saat içinde gelişen akut hemolitik anemidir. Ailesel yatkınlık olan bu hastalık, en sık 2-6 yaş arasında erkeklerde gözlenir. Ancak heterozigot kadınlarda etkilenebilir (13). Anemi, sarılık ve hemoglobüri temel bulgulardır. Ayrıca baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, döküntü, ve periferik yaymada Heinz cisimcikleri karakteristiktir (13).

Hemoglobüri nedeniyle oluşan akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği erişkinlerde gelişebilir, fakat çocuklarda nadirdir. Akut tübüler nekroz gelişiminde intravasküler hemolize bağlı parçalanmış eritrositlerden salınan tromboplastik faktörlerin ve intravasküler koagülasyonun uyarılmasının rolü vardır (14). Hemoglobüri sonrasında renal lezyonların oluşum mekanizması tam olarak açık değildir. Renal patolojide pigment castlarının bulunması hemoglobinin asid idrarda presipitasyonuna bağlı intratübüler obstruksiyon hipotezini destekler. Hemoglobüriye bağlı akut böbrek yetmezliği önceden öngörülemmez. Hemoglobinin direkt nefrotoksik olmadığı düşünülmektedir ve pH <5,6 nefrotoksik ferrihemate'a dönüşmektedir. Renal biopsilerin histopatolojik incelenmesinde akut tübüler nekroz görülür. Tübüller pigmente hemoglobin castları içerebilir. Nadir vakalarda akut kortikal nekroz bildirilmiştir. Eşlik eden volüm açığı, sepsis, asidoz ya da nefrotoksik ilaçların alımı gibi durumlarda renal yetmezlik gelişme olasılığı fazladır. Erken dönemde ilk 3-6 saatte Ringer laktat ile sıvı verilmesi renal kan akımındaki düşüşü azalttığı gösterilmiştir. Yüksek idrar akım hızı için 100-200ml/h sıvı replasmanı önerilmektedir. İdrar alkalinizasyonu önerilmektedir. Çünkü hemoglobin asid idrarda nefrotoksik maddelere dönüşür. Eğer tüm bunlarla renal fonksiyonlarda iyileşme elde edilemezse diyaliz yapılabilir (15).

Favizm, sıklıkla taze bakla yenmesi sonrasında oluşsa da kuru ya da dondurulmuş bakla yenmesi sonrasında da

gelişebilir. Bütün G6PD eksikliği olan kişiler baklaya karşı duyarlı değildir. Baklanın her yenmesinde emilim veya bakla metabolitlerinin metabolizmasına bağlı olarak etkilene derecesi farklılık gösterir. Süt çocuklarında, annelerin bakla yemesi sonrasında hemoliz oluşabilir (15). Favizm sadece ciddi enzim eksikliğinin olduğu polimorfik türlerde (G6PD akdeniz tipi) gözlenirse de tipik ataklar afrikan orijinli G6PG A- türlerinde (Sınıf 2 mutasyon) bildirilmiştir (15).

Eritrosit enzim defektleri arasında G6PD eksikliği neonatal sarılık ve hemolizin en sık nedenidir. Hepsinde kern ikterus görülme riski mevcuttur (16). Enfeksiyon, G6PD eksikliği olan hastalarda hemolizin oluşmasında en sık nedendir. Çeşitli enfeksiyon nedenleri bildirilse de enfeksiyöz hepatit, pnömoni, tifoid ateş önemlidir. Gastrointestinal sistem ve üst solunum yolu viral enfeksiyonları bakteriyel enfeksiyonlara göre daha ciddi hemoliz oluştururlar (17). Çocuklarda nadir olsa da akut böbrek yetmezliği yetişkinlerde iyi bilinen bir komplikasyondur (18).

İlaça bağlı, G6PD eksikliği olan kişilerde meydana gelen hemolizin riski ve ciddiyeti ilacın dozuna ve tedavi süresine bağlıdır. Klinik olarak sarılık ve hemoliz genellikle tedavinin 2-3. günü başlar ve hemoglobin düzeyi 8-10. günlerde düzelmeye başlar.

Ayrıca diyabetik ketoasidoz, rbdomyoliz ve miyokard enfarktüsü de hemoliz nedenleri arasında bildirilmiştir (19-21).

Eritrositlerin dışında nötrofil ve trombosit fonksiyon bozuklukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22,23). Özellikle nötrofil fonksiyon bozukluğu Sınıf 1 mutasyonda bildirilmiştir (24).

Tedavide en önemli kısım hemolize neden olan tetikleyici faktörlerden kaçınılmasıdır. Ciddi anemide kan transfüzyonu gerekebilir. Tekrarlayan transfüzyon ihtiyaçları splenektomi endikasyonudur (25). Kronik hemolizli hastalarda uzun dönemde folik asid tedavisi gerekir, 5 mg/gün tedavi 2-3 hafta verilmelidir. Yapılan çalışmalarda yararlı etkisi gösterilememesine rağmen oksidan hasarı azaltmak amacıyla Vitamin E ve selenyum verilebilir. Neonatal sarılıktaki dikkatli monitorizasyon ve erken tedavi gerekir. Diğer nedenlere bağlı oluşan sarılık-

lardan (örnek:anne sütü sarılığı) daha erken zamanda tedavi başlanmalıdır (26).

KAYNAKLAR

1. Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, Alving AS. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 1956; 124: 484-485.
2. Gaetani GD, Parker JC, Kirkman HN. Intracellular restraint: a new basis for the limitation in response to oxidative stress in human erythrocytes containing low-activity variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1974; 71:3584-3587.
3. Beutler E. The genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Seminars in Hematology* 1990;27:137-164.
4. De FA, Benatti U, Guida L. Favism: disordered erythrocyte calcium homeostasis. *Blood* 1985; 66:294-297.
5. Turrini F, Naitana A, Mannuzzu L, et al. Increased red cell calcium, decreased calcium adenosinetriphosphatase, and altered membrane proteins during fava bean hemolysis in glucose – 6 – phosphatedehydrogenase - deficient (Mediterranean variant) individuals. *Blood* 1985; 66: 302-305.
6. Tsai KJ, Shih LY, Hung IJ, et al. Enhanced vesiculation exacerbates complement-dependent hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient red blood cells. *Life Sciences* 1996; 59: 867-876.
7. Fischer TM, Meloni T, Pescarmona GP, Arese P. Membrane cross bonding in red cells in favic crisis: a missing link in the mechanism of extravascular haemolysis. *British Journal of Haematology* 1985; 59:159-169.
8. Jain SK. Glutathione and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency can increase proteoglycosylation. *Free Radical Biology and Medicine* 1998; 24: 197-201.
9. Bienzle U, Ayeni O, Lucas AO, Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria: greater resistance of females heterozygous for enzyme deficiency and of males with non-deficient variant. *Lancet* 1972; 107-110.
10. Cappadoro M, Giribaldi G, O'Brien E, et al. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) - deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 1998; 92: 2527-2534.
11. Lewis SM, Sanders KL. Screening for G6PD by sigma kits [letter]. *Clinical and Laboratory Haematology* 1989; 11: 76-78.
12. Cocco P, Todde P, Fornera S, et al. Mortality in a cohort of men expressing the glucose-6-phosphatedehydrogenase deficiency. *Blood* 1998; 91: 706-709.
13. Russo G, Mollica F, Pavone L, Schiliro G. Hemolytic crises of favism in Sicilian females heterozygous for G-6-PD deficiency. *Pediatrics* 1972; 49: 854-859.
14. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008;371: 64-74.
15. Galiano S, Gaetani GF, Barabino A, et al. Favism in the African type of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *British Medical Journal* 1990; 300:232- 236.
16. Bienzle UE, Luzzatto L. Erythrocyte glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD type A_i) and neonatal jaundice. *Acta Paediatrica* 1976; 65: 701-703.
17. Shannon K, Buchanan GR. Severe hemolytic anemia in black children with glucose-6-phosphatedehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1982; 70: 364-369.
18. Angle CR. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and acute renal failure. *Lancet* 1972; 134.
19. Gellady AM, Greenwood RD. G-6-PD hemolytic anemia complicating diabetic ketoacidosis. *Journal of Pediatrics* 1972; 80: 1037-1038.
20. Lee DH, Warkentin TE, Neame PB, Ali M. Acute hemolytic-anemia precipitated by myocardial-infarction and pericardial tamponade in g6pd deficiency. *American Journal of Hematology* 1996; 51:174-175.
21. Kimmick G, Owen J. Rhabdomyolysis and hemolysis associated with sickle-cell trait and glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Southern Medical Journal* 1996; 89: 1097-1098.
22. Mordmüller B, Turrini F, Long H, et al. Neutrophils and monocytes from subjects with the Mediterranean G6PD variant: effect of *Plasmodium falciparum* hemozoin on G6PD activity, oxidative burst and cytokine production. *European Cytokine Network* 1998; 9: 239-245.
23. Schwartz JP, Cooperberg AA, Rosenberg A. Platelet function studies in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *British Journal of Haematology* 1974; 27: 273-280.
24. Vives CJ, Feliu E, Pujades MA, et al. Severe-glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency associated

- with chronic hemolytic anemia, granulocyte dysfunction, and increased susceptibility to infections: description of a new molecular variant (G6PD Barcelona). *Blood* 1982; 59: 428-434.
25. Balinsky D, Gomperts E, Cayanis E, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase Johannesburg: a new variant with reduced activity in a patient with congenital non-spherocytic haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology* 1973; 25: 385-392.
26. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809-818.