

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Betül ORHANER

**EDİRNE İL MERKEZİNDE 7-12 YAŞ GRUBU
ÇOCUKLARDA GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ
ENZİM EKSİKLİĞİ TARAMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Behzat TELÖREN

EDİRNE - 2008

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm çok değerli hocam Prof. Dr. Betül A. ACUNAŐ'a; tezimin yürütülmesinde bana yol gösteren tez yöneticim, değerli hocam Prof. Dr. Betül ORHANER'e; ayrıca değerli hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOğLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOđLU, Prof. Dr. Özer PALA, Doç. Dr. Filiz TÛTÛNCÛLER, Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER, Doç. Dr. Naci ÖNER, Yrd. Doç. Dr. Neőe ÖZKAYIN, Yrd. Doç. Dr. Coőkun ÇELTİK, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan DURAN'a; tezime katkılarından dolayı Prof. Dr. Muzaffer DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Burcu TOKUÇ'a; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ERİTROSİTLER	3
GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİMİ	10
GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ	10
GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
BULGULAR	36
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	60
ÖZET	62
SUMMARY	64
KAYNAKLAR	66
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

FST	: Floresans spot testi
G6PD	: Glucose-6-phosphate dehydrogenase
GSH	: Redükte glutatyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HMP	: Hexose monophosphate
NADP	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NADPH	: Redükte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

GİRİŞ VE AMAÇ

“Glucose-6-phosphate dehydrogenase” (G6PD), tüm hücrelerin sitoplazmalarında bulunan bir enzimdir. Hücreye “redükte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate” (NADPH) sağlayan “hexose monophosphate” (HMP) yolunun ilk ve hız kısıtlayıcı enzimidir. Bu yol eritrositlerde NADPH oluşumu için tek kaynaktır ve eritrositler içinde redükte glutatyon (GSH) düzeyinin devamlılığını sağlar. Böylece eritrositler oksidan stres hasarından korunmuş olurlar (1).

Dünya üzerinde G6PD eksikliği en sık görülen enzimopatidir. Hemoglobinopatilerden sonra ikinci sıklıkta gözlenen kalıtsal bir hastalıktır (1). Özellikle eritrositleri etkileyen G6PD eksikliği X'e bağlı resesif geçiş gösteren kalıtım modeline sahiptir (2). Enzimin bugüne dek tanımlanmış 400'ün üzerinde farklı varyantı mevcuttur (1,3). G6PD enzim eksikliğinde esas bozukluk, aktivitesini normalden daha çabuk yitiren bir enzimin yapılmasıdır (4).

Oksidan stresle karşılaşmadıkları sürece G6PD enzim eksikliği olan bireylerin çoğu semptomsuzdur ve hayatlarının sonuna kadar bu genetik anormallikten haberdar olmadan yaşayabilirler (3). G6PD enzim eksikliğinde asıl önemli olan, enzim eksikliğine sahip kişilerin saptanması ve bu kişilerin hemolitik krizlere yol açan ajanlardan uzak tutulmalarıdır (4).

Dünya üzerinde G6PD eksikliğinin sıklığı coğrafi bölgeye ve etnik kökene göre farklılıklar göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 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 almaktadır (5). Türkiye'de 1963 yılından beri yapılan prevalans çalışmalarında en yüksek oranlar Çukurova bölgesinde ve Antalya çevresinde saptanmıştır (6).

Konuyla ilgili bugüne dek Trakya yöresinde sadece iki çalışma yapılmış olup her ikisi de yenidoğanları kapsamaktadır. Sonuçlar Trakya’da G6PD enzim eksikliğinin ülke ortalamasının çok üzerinde olduğunu göstermektedir (7,8). En son Acıpayam (8) tarafından 2003 yılında bitirilmiş olan çalışmada, Edirne’de 1015 yenidoğan bebeğın kordon kanında G6PD enzim düzeyi çalışılmış, eksik olanların oranı %24.5 bulunmuştur. Bu oran bugüne dek Türkiye’de G6PD enzim eksikliği araştırmalarında saptanan en yüksek oranlardan biridir.

Bu çalışma, önceki araştırmalarla yenidoğanlarda çok yüksek enzim eksikliği oranlarının açıklandığı, ancak yenidoğan yaş grubu haricinde bu konuda daha önce kapsamlı bir çalışma yapılmamış olan Edirne ilinde G6PD enziminin eşik değerlerini belirlemek, enzim eksikliğinin görülme sıklığını saptamak, yöremiz için önemli bir sağlık sorunu olup olmadığını anlamak amacıyla yapılmıştır. Ayrıca, enzim eksikliği olan risk altındaki bireyleri bulmak, tespit edilen kişilere, ailesine ve öğretmenlerine, kısaca tarama sayesinde ulaşılan herkese söz konusu hastalıkla ilgili kolay anlaşılır bilgiler sunmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

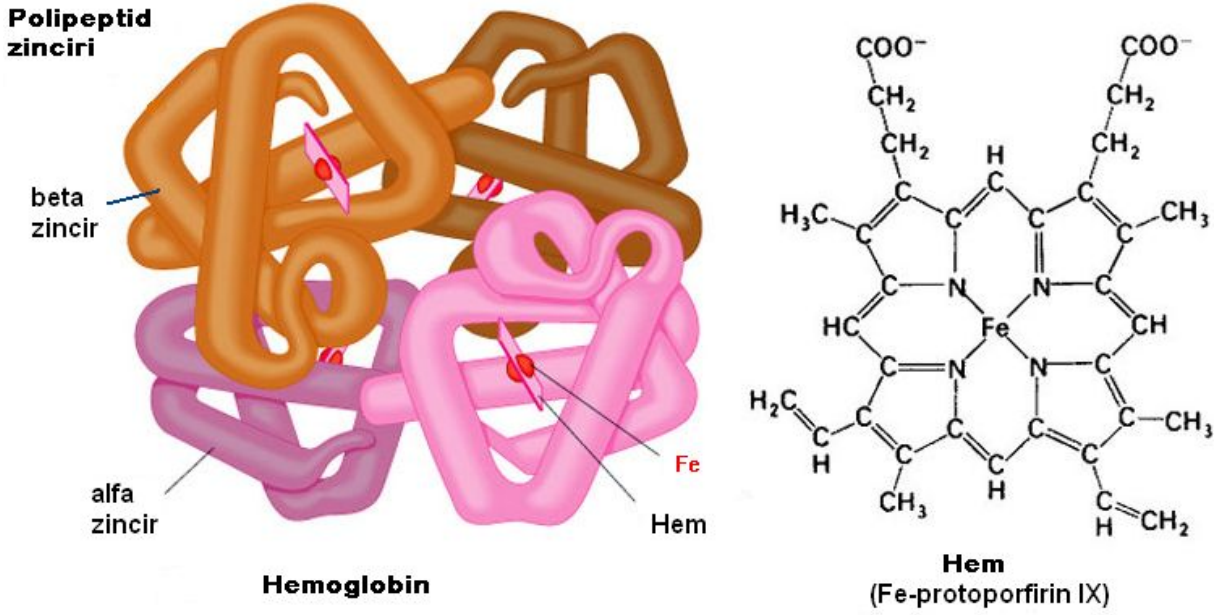
ERİTROSİTLER

Eritrositler, içerdikleri hemoglobin sayesinde dokular arasında oksijen ve karbondioksit transferini gerçekleştiren kan hücreleridir. Bu hücreler öncüllerinde üretilen hemoglobini taşırlar ve hemoglobinin işlev görmesi için uygun ortamı sağlarlar (9). Normal koşullarda ortalama yaşam süreleri 100-120 gündür (4).

Eritrositlerin Yapısı ve Fonksiyonu

Bikonkav disk şekilli hücreler olan eritrositlerin çapları 6-9µm, kalınlıkları merkezi kısımlarında 1µm, en kalın oldukları perifer kısımlarında ise 2-2.5µm'dir (9). İnsan eritrositleri çekirdek, mitokondri, ribozom, endoplazmik retikulum ve diğer iç zar sistemlerini içermeyen hücrelerdir. Bu nedenle nükleik asit, protein, fosfolipid veya karbonhidrat sentezleyemezler. En önemli bileşenleri homojen dağılım gösteren, kuru ağırlığının %90'ını oluşturan hemoglobindir (10).

Eritrosit hücre zarı, diğer hücre zarlarına benzer şekilde iki sıralı lipid matriks ve bunun içinde ya da sitoplazmik yüzünde yerleşmiş çeşitli proteinlerden oluşmaktadır. Zarın dış yüzeyi ise karbonhidrat birimlerini içerir (11). Spektrin, eritrosit membranının protein iskeletini oluşturur. Çift tabakalı lipid membranın sitoplazmik yüzünde yer alan bu protein hücrenin yapısal bütünlüğünün ve bikonkav şeklinin sürdürülmesini sağlar. Spektrin molekülleri biri birine kısa aktin filamanları, plazma membranına ise ankirin köprüleri ile tutunmaktadır. Deformabilitesi yüksek membran protein iskeletinin yapısına katkıda bulunan diğer proteinler band 3 proteini ve band 4.1 proteinleridir (Şekil 1). Eritrosit membranı



Şekil 2. Hemoglobin molekülünün yapısı (13)
(Fe: Demir)

Eritrositlerde Enerji Sağlanması

Glukoz, eritrositlerin gereksinim duyduğu ana metabolizma yakıtıdır. İnsülden bağımsız hücreler olan eritrositlere glukoz girişi hücre membranında yer alan glukoz taşıyıcı moleküller (Glu T-1 ve Glu T-3) aracılığı ile gerçekleşir. Bu taşıyıcılar düşük kan insülin ve glukoz düzeylerinde de hücreye glukoz girişine olanak tanırırlar (15).

Eritrosit içine alınan glukoz; glikoliz ve HMP yollarıyla metabolize edilir. Mitokondri ve diğer sitoplazmik organelleri olmayan eritrositlerde Krebs siklusu ve oksidatif fosforilasyon gerçekleşemez. Bu hücreler 120 günlük ömürlerini idame ettirebilmek için gerekli enerjiyi glukozun aerobik koşullarda bile laktik aside kadar yıkılmasını sağlayan glikoliz yoluyla sağlarlar. Normal şartlarda eritrositteki glukozun %90'ı glikoliz (Embden-Meyerhof yolu) ile kullanılır. HMP yolu (pentoz fosfat şantı, fosfoglukonat yolu) glukozun oksidasyonu için ikinci bir yoldur ve eritrosite alınan glukozun %10 kadarı bu yolda kullanılarak NADPH elde edilir (16,17).

Glikoliz: Olgun eritrositlerde “adenosine triphosphate” (ATP) sentezi için kullanılacak tek yol glikolizdir. Hücrenin sitozolünde gerçekleşen glikoliz ile 1 molekül glukoz, 2 molekül piruvata dönüşürken net 2 molekül ATP sentezlenir. Eritrositlerde piruvatın oksidasyonu için gerekli enzim sistemlerini içeren mitokondri olmadığı için piruvat, laktat dehidrogenaz (LDH) enziminin katalizlediği reaksiyonla laktata dönüşür (17).

Glikolizden sağlanan ATP hücrenin bikonkav şeklinin korunması, membran deformabilitesinin sürdürülmesi, aktif sodyum ve potasyum transportu, hücre içinde kalsiyumun düşük seviyede tutulması, membran proteinlerinin fosforilasyonu gibi enerji gerektiren reaksiyonlarda kullanılır (9,10).

Eritrositlerde glikolizin diğer fonksiyonu da “2,3 diphosphoglycerate” (2,3-DPG) sentezidir. Rapaport Luebering şantı olarak isimlendirilen ve glikolizde bir ara yolla sentezlenen 2,3-DPG hemoglobine bağlandığında oksijene olan afinitesini azaltarak dokuların daha rahat oksijenlenmesini sağlar. Eritrosit 2,3-DPG düzeyinin azalması durumunda ise hemoglobinin oksijene afinitesi artar, periferik dokulara oksijen salınımı azalır. Eritrosit 2,3-DPG konsantrasyonu kan hemoglobin düzeyiyle ters orantılı olarak değişir ve anemilerde önemli bir adaptasyon mekanizmasıdır (16).

Eritrositin Oksidasyondan Korunması

Yağlar, proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi tüm hücrenel bileşenler, reaktif oksijen metabolitlerine maruz kaldıklarında, metabolik ve hücrenel kusura yol açacak şekilde hasar görebilirler. Hidroksil ve hidroperoksil radikaller, hücre membranının önemli bileşenleri olan fosfolipidlerin ve poliansatüre yağların oksidasyonuna yol açabilmekte, sonuçta membranın yapısı ve fonksiyonları bozulmaktadır. Proteinlerin oksidasyonu ise proteolize duyarlılığı artırmaktadır (18).

Reaktif oksijen metabolitlerinin hasar yapıcı etkilerine karşı hücrenel savunma sistemleri mevcuttur. Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi enzimler ile C vitamini, ürik asit, glutatyon, taurin, E vitamini (α - tokoferol), β -karoten ve bilirubin bunlar arasında sayılabilir (18).

Hemoglobinin Hem kısmındaki iki değerlikli (ferröz) demir atomlarının üç değerlikli olan ferrik (Fe^{+3}) hale oksidasyonu ile methemoglobin oluşur. Bu haliyle hemoglobin oksijen veya CO_2 taşıyamadığından, fonksiyonel bir anemi ortaya çıkar. Bazı ilaçlar (lidokain, sülfonamidler, dapson, klorokin, primakin, fenasetin), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve serbest radikaller gibi endojen ürünler methemoglobin oluşumuna neden olurlar (14). Sağlıklı kişilerde methemoglobin oranı toplam hemoglobinin en fazla %1.5’u kadardır. Methemoglobin oluşumu belli bir seviyeye kadar geri dönüşümlü olur. Normal şartlarda methemoglobin, en önemlisi “redükte nikotinamide adenine dinucleotide” (NADH) bağımlı methemoglobin redüktaz olan sistemle (diğerleri rezerv sistemler olan; redükte glutatyon,

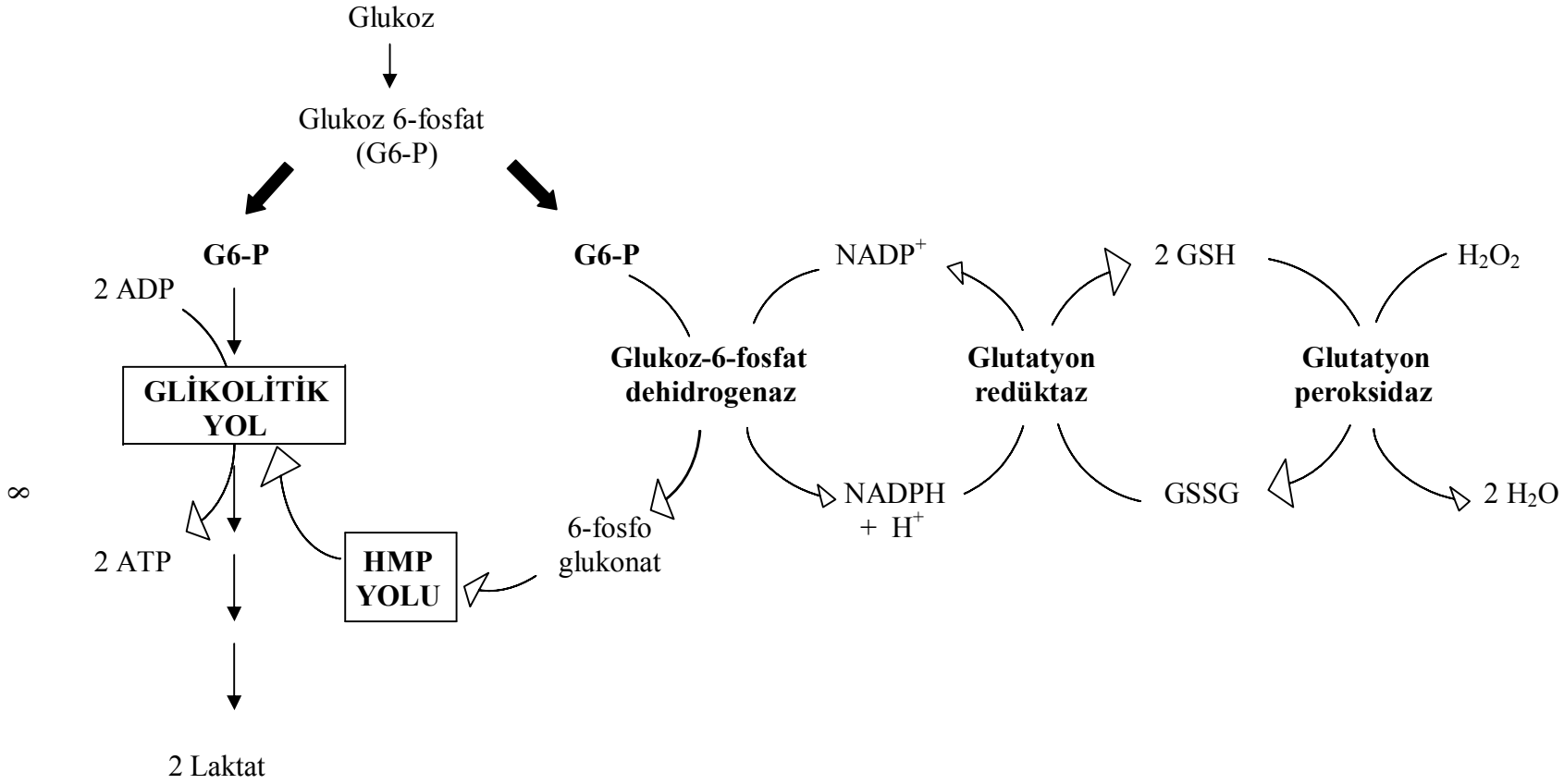
askorbik asit, NADPH bağımlı methemoglobin redüktaz) indirgenerek ferröz demirli hemoglobin haline dönüşür (9,19).

Oksidasyonun devam etmesi durumunda geri dönüşümsüz konformasyonel değişimlerle sülfhemoglobin ortaya çıkar. Hemoglobin denatüre olarak eritrosit içinde presipite olur. Sülfhemoglobin presipitatları eritrosit hücre membranındaki sülfhidril grupları ile disülfid bağları yaparlar. Membrana bağlı görülen bu presipitatlar “Heinz cisimcikleri” olarak isimlendirilir (20).

Eritrositlerde peroksitlerin artışı hemoglobinin methemoglobine dönüşümüne, membran lipidlerinin ve hücre için yaşamsal önemi olan enzim yapısındaki proteinlerin oksidasyonuna neden olur. Eritrositlerde H_2O_2 'nin yıkımında katalaz enzimi aktif rol üstlenir. Katalaz enzimi yapısında dört molekül NADPH taşımaktadır. NADPH yokluğunda bu enzim aktivite gösteremez. GSH, methemoglobinin redüksiyonu yanı sıra, katalaz enzimi ile birlikte hücre içinde H_2O_2 ve organik peroksitlerin birikimini engelleyerek de eritrositleri korumaktadır. Okside glutatyon (GSSG)'nin GSH'ye dönüşümü glutatyon redüktaz enzimi ile olmaktadır. Bu reaksiyon NADPH gerektirir (Şekil 3) (1,21,22).

Hemoglobin presipitatlarının membrana bağlanması, membran lipidlerinin oksidasyonu eritrositin stabilitesini bozar. Eritrosit membranının rijiditesi artar, deformabilitesi azalır. Damar içi hemolize ya da hasarlı hücrenin retiküloendotelyal sistem (RES) tarafından yıkılmasına neden olur (20,23,24).

Sonuç olarak eritrosit hücre bütünlüğünün ve işlevlerinin sürdürülebilmesi için GSH'ye; sürekli tüketilen GSH'nin rejenerasyonu, NADPH bağımlı methemoglobin redüktaz sisteminin ve katalaz enziminin işlevi için de NADPH'ye gereksinim vardır (19). Eritrositte NADPH oluşumu için tek kaynak ise HMP metabolik yoludur (25).

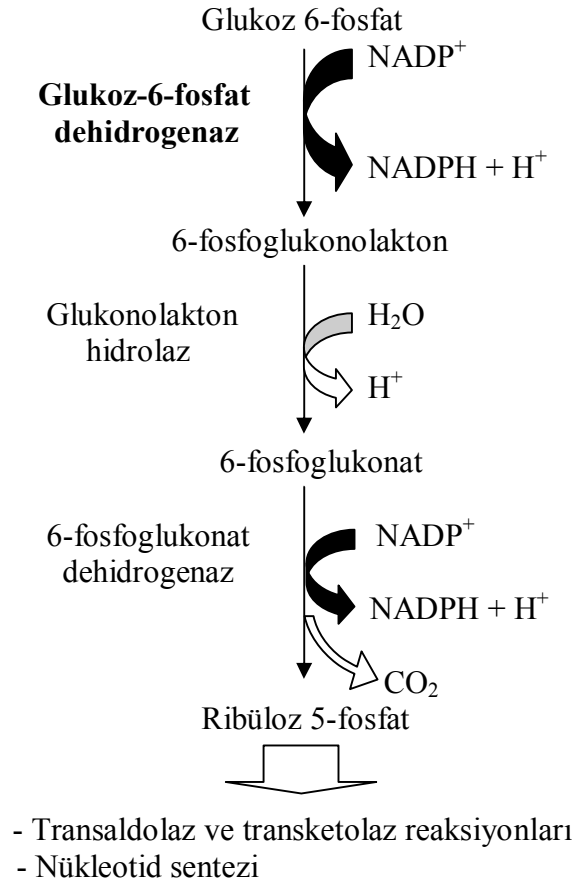


Şekil 3. HMP yolu ile glikolitik yolun bağlantısı ve hidrojen peroksidin glutatyon aracılığıyla indirgenmesi (14)

(ADP: Adenosine diphosphate; ATP: Adenosine triphosphate; HMP: Hexose monophosphate;
 NADP⁺: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH: Redükte nicotinamide adenine dinucleotide phosphate;
 GSH: Redükte glutatyon; GSSG: Okside glutatyon; H₂O₂: Hidrojen peroksit)

Heksoz Monofosfat Yolu: Glukozun oksidasyonu için ikinci bir yoldur. Memelilerde bu yol eritrositlerden başka karaciğer, yağ dokusu, adrenal korteks, testisler ve süt veren meme bezleri gibi yağ asidi ve steroid yapısındaki bileşikleri sentezleyen organlarda da yüksek aktiviteyle çalışır (17).

Heksoz monofosfat yolu oksidatif faz ve oksidatif olmayan faz olmak üzere iki basamakta işler. Oksidatif fazda glukoz 6-fosfat, ribüloz 5-fosfat'a dönüşürken "nicotinamide adenine dinucleotide phosphate" (NADP)'nin de girdiği reaksiyonlar sonucu her bir glukoz 6-fosfat için 2 NADPH sentezlenir (Şekil 4) (26). G6PD enzimi HMP yolunun ilk reaksiyonunu katalize eder. Oksidatif olmayan basamakta ise riboz 5-fosfattan çok NADPH'ye gereksinim duyulan dokularda ribüloz 5-fosfat; transaldolaz ve transketolaz reaksiyonları ile glukoz 6-fosfata geri dönüşmektedir (17). G6PD aktivitesini eritrosit içi NADPH / NADP oranı kontrol eder. Eritrosit içinde NADPH arttığında G6PD aktivitesi inhibe olur ve HMP şantı inaktif hale geçer (27).



Şekil 4. Heksoz monofosfat yolu (26)

GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİMİ

Pentoz fosfat yolunun ilk ve hız kısıtlayıcı enzimi olan G6PD (D-glukoz 6-fosfat: NADP⁺ oksido-redüktaz, EC 1.1.1.49) sitozolik bir enzimdir. İlk kez 1931 yılında Otto Warburg ve Christian tarafından keşfedilmiş, “Zwischenferment” olarak adlandırılmıştır (25,26). Prokaryotlardan mayalara, protozoalara, bitki ve hayvanlara kadar tüm canlılarda bulunan enzim, aynı monomerlerin bir araya gelmesiyle oluşan dimerik ve tetramerik yapılar şeklindedir. Monomer halde iken inaktif, polimerik halde aktiftir. Enzimin monomerleri 515 aminoasit subüniti içerirler ve 59265 Dalton molekül ağırlığına sahiptirler. Monomerler dimerleri oluştururken, her dimer iki molekül NADP⁺'yi sıkıca bağlar. Enzim hücre içerisinde çoğunlukla dimer-tetramer karışımı halinde bulunur (1,27,28).

İnsan G6PD enziminin glukoz 6-fosfat bağlayan bölgesinin merkezinde 205. amino asit olan lizin bulunmaktadır. NADP⁺'nin bağlandığı bölge ise henüz kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte 386 ve 387 numaralı amino asitler olan arginin ve lizinin bulunduğu bölge olduğu tahmin edilmektedir (27,29).

Normal eritrositlerde G6PD enziminin yarılanma ömrü 62 gündür. İlk kez 1959 yılında enzimin aktivitesinin yaşlı eritrositlerde düşük, genç eritrositlerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Retikülositlerde en yüksek (yaşlı eritrositlere göre 5 kat daha fazla) düzeydedir (28,30,31). Normal şartlarda G6PD enzimi maksimum kapasitesinin %0.1-0.2'si ile çalışırken, oksidatif stres durumu ortaya çıktığında aktivitesi çok artar (32).

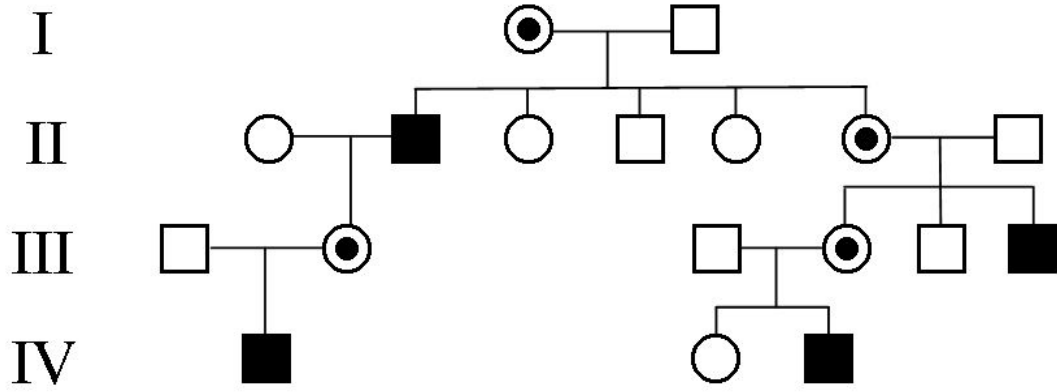
GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enziminin Genetiği

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz geni X kromozomunun uzun kolunun distalinde, 28. band bölgesinde (Xq28) kodlanmıştır (1). Genin tam dizi analizi 1991 yılında Chen ve ark. (33) tarafından tamamlanmış ve 20114 baz çiftinden meydana geldiği saptanmıştır. 13 ekson ile 12 intron içeren 18.5 kb uzunluğunda bir yapısı vardır. G6PD genomuna komşu bölgelerde Frajil X sendromu, hemofili A, manik depresif hastalık, renk körlüğü, mental retardasyon, diskeratozis konjenita ve adrenolökodistrofi ile ilgili genler bulunmaktadır (1,16,27,34).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği X'e bağlı resesif geçiş gösterir (35). Buna göre erkekler hemizigot normal (Gd^+) ya da hemizigot yetmezlikli (Gd^-); dişiler ise homozigot normal (Gd^+/Gd^+), homozigot yetmezlikli (Gd^-/Gd^-) veya heterozigot yetmezlikli (Gd^+/Gd^-) olabilirler (28). Kadınlar iki X kromozomu taşıdıklarından, hastalığın ortaya çıkabilmesi için mutant genin her iki X kromozomunda da bulunması gereklidir. Erkeklerde

ise tek X kromozomu olduğundan resesif karakterli mutasyon fenotipik olarak kendini gösterebilmektedir. Bu nedenle X'e bağlı resesif hastalıklar genellikle erkeklerde görülür. Bu erkeklerin anneleri taşıyıcıdır. Hasta bir baba erkek çocuklarına sadece Y kromozomunu vereceğinden, hastalığı erkek çocuklarına geçirmez. Ancak kız çocuklarına zorunlu olarak mutant geni taşıyan X kromozomunu vereceğinden, böyle bir babadan doğacak tüm kız çocukları taşıyıcı olacaklardır. Bu kız çocukları ise taşımakta oldukları mutant geni kendi erkek çocuklarına %50 olasılıkla geçirecekler, kız çocukları ise %50 olasılıkla normal, %50 olasılıkla taşıyıcı olacaklardır (36). X'e bağlı resesif kalıtımı gösteren bir aile ağacı örneği Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. X'e bağlı resesif kalıtıma ait bir aile ağacı örneği (36)

X'e bağlı resesif kalıtımda kız çocuklarının hasta olabilmesi için, mutant geni hem anneden hem de babadan alması, bunun için de babanın hasta, annenin ise taşıyıcı olması gereklidir. Bu nadir durum daha çok akraba evliliklerinde görülebildiği gibi 46,XY kromozom yapısındaki erkek psödohermafrodit ya da 45,X kromozom yapısındaki Turner Sendromu'nda da ortaya çıkabilmektedir. X'e bağlı resesif hastalığın kızlarda görülmesini açıklayan diğer bir durum ise Lyon hipotezidir (36). Bu hipoteze göre herhangi bir somatik hücrede sadece bir X kromozomu aktiftir. Diğerleri inaktif olup "Barr cisimciği" olarak adlandırılır. X kromozomunun inaktivasyon işlemi embriyonik hayatın erken dönemlerinde tamamen rasgele olmaktadır ve kalıcıdır. G6PD eksikliği açısından heterozigot olan dişiler, enzim eksikliği gösteren eritrositler (ki bu hücreler hemolize, erkeklerdeki eksik enzime sahip hücreler kadar duyarlıdırlar) ve normal eritrositler olmak üzere iki çeşit eritrosit

popülasyonuna sahiptirler. İki değişik enzim tipine sahip olsalar da her bir eritrositte G6PD enziminin sadece bir tipi bulunur. Bu iki tip eritrosit popülasyonunun her birinin olabilme şansı teorik olarak %50'dir. Fakat bazen bu kişilerde enzim eksikliği gösteren hücrelerin normal hücrelere oranı yüksek olmaktadır. Bu durum "Aşırı Lyonizasyon" olarak ifade edilir. Sonuçta, eksik enzim taşıyan eritrosit popülasyonunu daha fazla içeren dişi heterozigotlarda hastalık görülecek, normal eritrosit popülasyonunun daha baskın olduğu dişi heterozigotlarda ise normal fenotip söz konusu olacaktır (20,37-39). Heterozigot bireylerin fenotipik özellikleri, varyantı taşıyan eritrositlerin oranının yanı sıra, taşınan varyantın özelliklerine göre de değişmektedir (40).

Sonuç olarak, G6PD eksikliği erkek hemizigotlarda kadın heterozigotlara kıyasla daha sık görülür (39).

Varyantların Sınıflandırılması

Eritrositlere ait çok değişik enzim eksiklikleri bilinmesine rağmen, bunlar içerisinde G6PD eksikliği klinik olarak en sık ve en şiddetli enzim eksikliğidir (41). G6PD monomerini oluşturan polipeptid subünitindeki amino asitlerden biri veya bir kaçındaki mutasyon sonucu farklı bir mutant enzim ortaya çıkar. Bu varyantlar elektroforetik, kinetik, fizikokimyasal özellikleriyle birbirinden ayrılır (42). G6PD enziminin 400'ün üzerinde varyantı belirlenmiştir. G6PD varyantları klinik görünümüne ve aktivitelerine göre 5 sınıfa ayrılırlar (1,2,16,20,30,43).

1. Sınıf: Kronik sferositik olmayan hemolitik anemi ile birlikte şiddetli enzim eksikliği. Enzim aktivitesi normalin %2'si kadardır (örnek: G6PD Minnesota, G6PD Çorum, G6PD Tokyo, G6PD Campinas).

2. Sınıf: Kronik sferositik olmayan hemolitik anemi ile birliktelik göstermeyen şiddetli enzim eksikliği. Enzim aktivitesi normalin %3'ü kadardır (örnek: G6PD Akdeniz, G6PD Canton, G6PD Union, G6PD Kaiping). İlaç, enfeksiyon, bakla gibi oksidan ajanlarla akut hemolitik krizler görülür.

3. Sınıf: Orta veya hafif derecede enzim eksikliği. Enzim aktivitesi normalin %10-60'ı kadardır (örnek: G6PD A⁻). İkinci sınıfa göre daha nadir akut hemoliz görülmektedir.

4. Sınıf: Enzim eksikliği çok hafif ya da yok. Enzim aktivitesi normalin %60-100'ü kadardır (örnek: G6PD A⁺).

5. Sınıf: Artmış enzim aktivitesi. %100-150 enzim aktivitesi gösterir. Tek varyant tanımlanmıştır (G6PD Hektoen).

İsmlendirilme ve Varyantların Özellikleri

Tanımlanan G6PD varyantlarının çokluğu bunların isimlendirilmesi zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. 1967 yılında toplanan DSÖ Bilimsel Komitesinin tavsiye kararları bu konuda belirleyici olmuştur. Enzimin tanımlandığı coğrafik bölgeye göre isimlendirilmesi, etnik, ailesel ve alfabetik sıradan kaçınılması, o güne kadar tanımlanmış olan B, A⁺, A⁻ ve Akdeniz varyantlarının isimlerinin aynı kalması kararlaştırılmıştır. Enzimin geninden bahsederken “Gd” veya “G” harfiyle yazılması, enzimin kendisinden söz edildiğinde “G6PD” kısaltmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Daha sonraki bilimsel ilerlemelerle birlikte enzimin genotipinin belirtilmesinde varyant isminin üzerine mutasyonun olduğu nükleotid numarası ve mutant nükleotidin yazılması istenmiştir (G6PD Akdeniz^{563T} veya Gd Akdeniz^{563T} gibi) (44). Sık görülen G6PD fenotipleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sık görülen G6PD fenotipleri (2,5,45)

G6PD Tipi	Alel Sembolü	Elektroforetik Mobilite	Enzim Aktivitesi	Yaklaşık Populasyon Dağılımı
B ⁺	Gd B ⁺	Normal	%100	Normal
B ⁻	Gd B ⁻	Normal	%3-5	Akdeniz bölgesinde sık
A ⁺	Gd A ⁺	Hızlı	%85	Amerikalı zenci erkeklerin %20’si
A ⁻	Gd A ⁻	Hızlı	%15	Amerikalı zenci erkeklerin %11’i

Dünyada en yaygın olarak bulunan enzim tipi G6PD B⁺’dır. Normal aktivite ve elektroforetik mobiliteye sahip enzim standardını temsil eder. Diğer varyantların tanımlanmasında ölçü olarak kullanılmıştır (46).

G6PD A⁺: Nükleotit mutasyonu ve amino asit değişimi ilk belirlenen varyant olma özelliği taşıyan G6PD A⁺, aynı zamanda dünyada en yaygın bulunan varyanttır. Afrika’da yaygın olarak görüldüğü için Afrika varyantı olarak da adlandırılır. Afrikalı erkeklerin %20-40’ında, Amerikalı zenci erkeklerin ise %20’sinde bulunur. Elektroforetik olarak G6PD B⁺’dan daha hızlıdır. Enzimin aktivitesi normal veya normale yakındır. Hemolize neden

olmaz. $Gd A^+$, 376. nükleotitte gerçekleşen Adenin (A) \rightarrow Guanin (G) mutasyonu sonucu 126. amino asidin asparaginden aspartik aside değişmesiyle oluşur (45,47).

G6PD A⁻: Aktivitesi normalin %10-60'ı olan bu varyant, G6PD A⁺ ile eş elektroforetik mobiliteye sahiptir. Amerikalı zenci erkeklerin %11 kadarında bulunur. Yarılanma ömrü 13 gündür (2,9,45,47).

Moleküler çalışmalar sonucu bu enzimin üç tip mutasyonu bulunmuştur (1,27);

1-) 202. nükleotitte gerçekleşen G \rightarrow A mutasyonu sonucu 68. amino asit valin metionine değişmiştir. G6PD A⁻'nin en sık görülen mutasyonudur.

2-) 680. nükleotitte gerçekleşen G \rightarrow Timin (T) mutasyonu sonucu 227. amino asit arginin lösine değişmiştir.

3-) 968. nükleotitte gerçekleşen T \rightarrow "Cytosine" (C) mutasyonu sonucu 323. amino asit lösine proline değişmiştir.

G6PD A⁺ ve G6PD A⁻ varyantları Afrika'ya özgü olarak tanımlansalar da İtalya, İspanya, Güneydoğu Asya, Orta Doğu ve Güney Amerika kökenli beyazlarda da görülebilmektedir (45).

G6PD Akdeniz: Normalin %3-5'i kadar bir aktivite gösteren bu varyant yaygın olarak Akdeniz ve çevresinde (Balkanlar, Ortadoğu) gözlenir. Ayrıca Hindistan yarımadası ve kısmen Amerika kıtasında olduğu gibi diğer bölgelerde de rastlanır (3). Klinik olarak Akdeniz varyantında bazı ilaçlar ve baklaya belirgin duyarlılık olduğu kadar yenidoğan hemolizine de eğilim vardır (48). Elektroforetik mobilitesi G6PD B⁺'ya benzer. Yarılanma ömrü sadece 8 gündür (44). DNA analizinde iki farklı nokta mutasyonu saptanmıştır. İlki 563. nükleotitte gerçekleşen C \rightarrow T mutasyonu sonucu 188. amino asidin serinden fenilalanine değişimi, ikincisi ise sessiz bir mutasyon olan 1311. nükleotitteki C \rightarrow T değişimidir (1,47).

Güneydoğu Asya'da en sık görülen varyantlar G6PD Union, G6PD Canton (Çinde %5 oranında görülür) ve G6PD Mahidol'dur. Bu üç varyantta da enzim aktivitesinde önemli derecede azalma mevcuttur (27,37).

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliğinde Klinik Tablolar

Hastalığın klinik görünümünü, kişinin taşıdığı G6PD varyantının moleküler özellikleriyle dış faktörlerin etkileşimi belirlemektedir. Ayrıca o topluma özgü genetik faktörler de klinik yansımayla etki eder. Çoğu G6PD yetmezlikli birey taşıdıkları bu rahatsızlıktan klinik olarak hiç etkilenmezken, bazı olgularda ölümle sonuçlanan ciddi klinik durum ortaya çıkar (1,46).

düşündürmektedir. Bu faktörler; a) mutasyonun yeri, tipi ve buna bağlı ortaya çıkan G6PD enzim aktivitesindeki azalmanın derecesi, b) bebeğin genetik yapısı ve soy ağacı (Asya kökenlilerde karaciğer enzimlerinin olgunlaşma hızı Avrupa kökenlilere nazaran daha yavaştır), c) yenidoğanın matüritesi, d) annenin hemolitik krizi uyarıcı oksidan ilaç alması veya bakla yemesi sonucu bunların anne sütüyle bebeğe geçişi, e) bebeğe naftalin içinde saklanmış giysiler giydirilmesi, f) umbilikal kord bakımının mentol içeren antiseptik tozlarla yapılması, g) anneye ya da bebeğe bitkilerden elde edilen ve hemolize neden olan yöresel ilaçlar verilmesi, h) umbilikal sepsis varlığı, ı) bebeğe uygulanan K vitamininin suda çözünen analoglarıdır. Bununla birlikte, yukarıda sıralanan tüm faktörler dışlansa bile, G6PD eksikliği olan yenidoğanlar enzim aktivitesi normal yenidoğanlara göre sarılığa daha yatkındırlar (1,3,8,39,54).

Bazı yeni çalışmalarda, G6PD eksikliği olan bebeklerin yaklaşık %53'ünün Gilbert Sendromu ile de ilişkili olabileceği ve bu iki antitenin birlikteliğinde hiperbilirubinemi riskinin sadece G6PD eksikliği olanlara göre daha fazla artacağı bildirilmiştir (39).

İlaça bağlı hemoliz: İkinci dünya savaşı sırasında, sıtma ilacı primakini kullanan Amerikalı zenci askerlerin bazılarında akut hemolitik anemi gözlenmiştir. Akut hemolitik anemiye yol açan faktörlerin tanımlanmasına yönelik sürdürülen çalışmalar sonucunda, 1956 yılında Carson ve ark. (55) tarafından, bu duyarlılığın eritrositlerdeki G6PD enzim eksikliğine bağlı olduğu saptandı. Böylece, genetik ve dış faktörler arasındaki benzersiz etkileşimi gösteren G6PD eksikliğinde, hemolitik anemiye ortaya çıkaran etkenlerden ilki keşfedilmiş oldu (1,9,48). G6PD enzim eksikliği olan kişilerde hemolize neden olabilecek ilaçlar ve kimyasal maddeler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. G6PD eksikliği olan vakalarda hemoliz yapabilecek ilaçlar ve kimyasal maddeler (1,2,28)

İlaçlar	Kesin İlişki	Olası İlişki	Şüpheli İlişki
Antimalaryal İlaçlar	Primakin Pamakin Pentakin	Klorokin	Kinakrin Kinin
Sülfonamidler	Sülfanilamid Sülfasetamid Sülfapiridin Sülfametoksazol	Sülfasalazin Sülfadimidin Sülfamerazin Glyburide	Sülfokson Sülfadiazin Sülfisoksazol
Sülfonlar	Tiyazolsülfon Dapson *		
Nitrofuranlar	Nitrofurantoin Furazolidon		
Antipiretik/Analjezik	Asetanilid	Asetilsalisilikasit **	Aminopirin Asetamino fen *** Fenasetin
Diğer İlaçlar	Nalidiksik asit Niridazol Metilen mavisi Fenazopiridin	Siprofloksasin **** Norfloksasin Kloramfenikol Vitamin K analogları Askorbik asit	PAS L-DOPA Doksorubisin Probenesid Dimerkaprol
Diğer Kimyasal Maddeler	Naftalin Trinitrotoluen Toluidin mavisi Ürat oksidaz	Kına	

* Hemoliz G6PD eksikliği olmayanlarda da görülebilir;

** Yüksek dozlarda;

*** Aşırı dozu hemolize neden olur;

**** Hemolize neden olduğu kişisel gözlemlere dayanmaktadır.

Akut hemolitik krizlerde tablo hastanın fark edemediği geçici hafif anemiden, sırt ve karın ağrısı, sarılık, idrar renginin koyulaşması ile kendini gösteren, hayatı tehdit eden şiddetli hemolize kadar değişebilmektedir. İlaça bağlı ortaya çıkan hemolizin şiddetini ve kişisel duyarlılık durumunu belirleyen faktörler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. İlaça bağlı ortaya çıkan hemolizin şiddetini belirleyen faktörler (1)

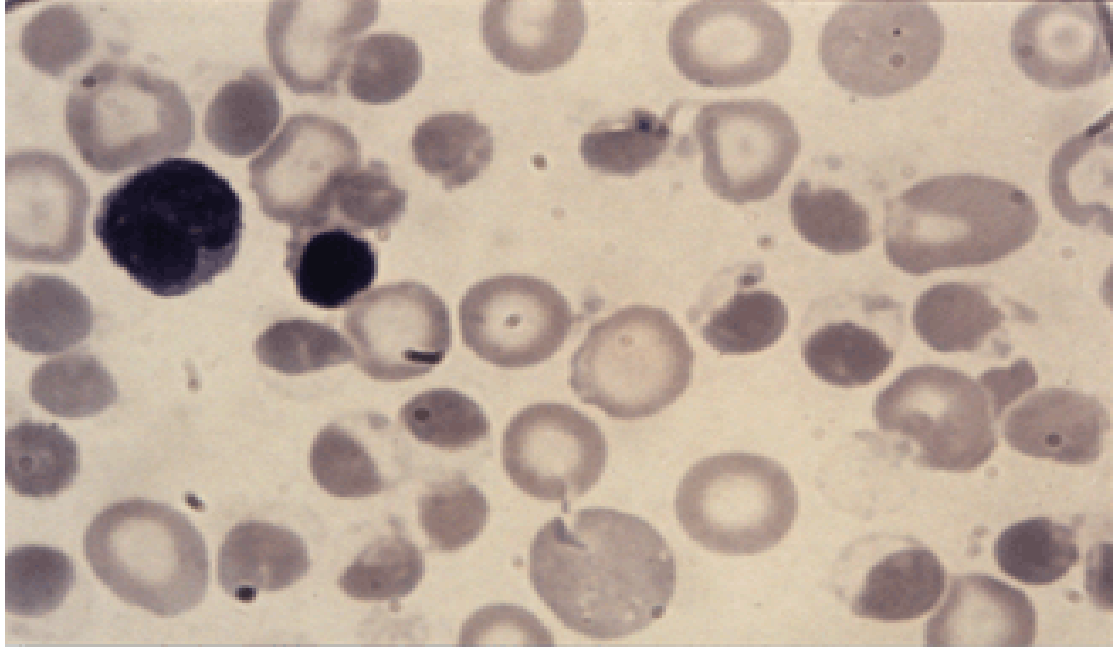
Kalıtsal Faktörler	Kazanılmış Faktörler
-Eritrosit metabolizmasının sağlamlığı -Enzim defektinin tipi -İlacın farmakokinetiğinde genetik farklılıklar	-Yaş -İlacın dozu, absorpsiyonu, metabolizması ve atılımı -Enfeksiyon gibi ilave oksidatif streslerin varlığı -Enzim aktivitesine ilaç ya da metabolitlerinin etkisi -İlaç alımı öncesi hemoglobin düzeyi -Eritrosit popülasyonunun yaş dağılımı

Enzim eksikliği G6PD A⁺'de olduğu gibi rölatif olarak hafif ise, ilaç vermeye devam edilse bile hemolitik anemi kendi kendini sınırlar. Çünkü sadece yaşlı eritrositler parçalanır, genç eritrositler normal veya normale yakın enzim aktivitesine sahiptirler. Oysa G6PD Akdeniz gibi enzim eksikliğinin daha şiddetli olduğu formlarda genç eritrositlerde de eksiklik olduğundan, ilaç alımı kesilinceye kadar, hatta ilaç alımı durdurulduktan sonra bile hemoliz devam eder. Oksidan ajan uzaklaştırılmadığı veya kan transfüzyonu yapılmadığı takdirde böbrek yetmezliği ya da laktik asidoz sonucu ölüm olabilir (27,48).

Sitokrom p-448 ve sitokrom p-450 enzim sistemi, asetilasyon polimorfizmi gibi kişiler arasındaki genetik farklılıklar ilacın hemolitik ajan olup olmayacağını belirlemede rol oynar. Bir ilacın aktif hemolitik metabolitini metabolize edebilen G6PD yetmezlikli bireylerde akut hemolitik kriz oluşmazken, aynı ilacın hemolitik metabolitini etkin bir şekilde metabolize edemeyen bireylerde ise hemoliz gözlenir (56).

Oksidan madde ile temas ettikten 2-3 gün sonra, G6PD eksikliği olan vakalarda sarılık, solukluk, hemoglobüriye bağlı idrar renginde koyulaşma ve hematokrit düşmesi ile karakterize intravasküler hemoliz meydana gelir. Akut hemoliz esnasında ayrıca serum hemoglobin düzeyinde ve LDH düzeyinde artış, haptoglobin düzeyinde azalma gözlenir. Hepatosplenomegali nadirdir. Anemi, 7-8. güne kadar daha da belirginleşir. 4-5. günden itibaren retikülosit cevabı gözükür ve 8-10. günlerde hemoglobin düzeyleri düzelmeye başlar (1,48,57). Periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz, az sayıda sferosit ve koyu

boyanmış düzensiz kontrakte eritrositler görülebilir. Akut hemolitik krizin erken döneminde eritrositler kristal violet ile boyanırsa koyu mor renkli inklüzyon cisimcikleri olan Heinz cisimcikleri gözlenebilir (Şekil 6) (58). En iyi tanı koydurucu bulgu, dalak tarafından Heinz cisimciklerinin uzaklaştırılması sırasında oluşan, bir veya daha fazla ısıklı eritrositlerdir (blister hücreleri) (59).

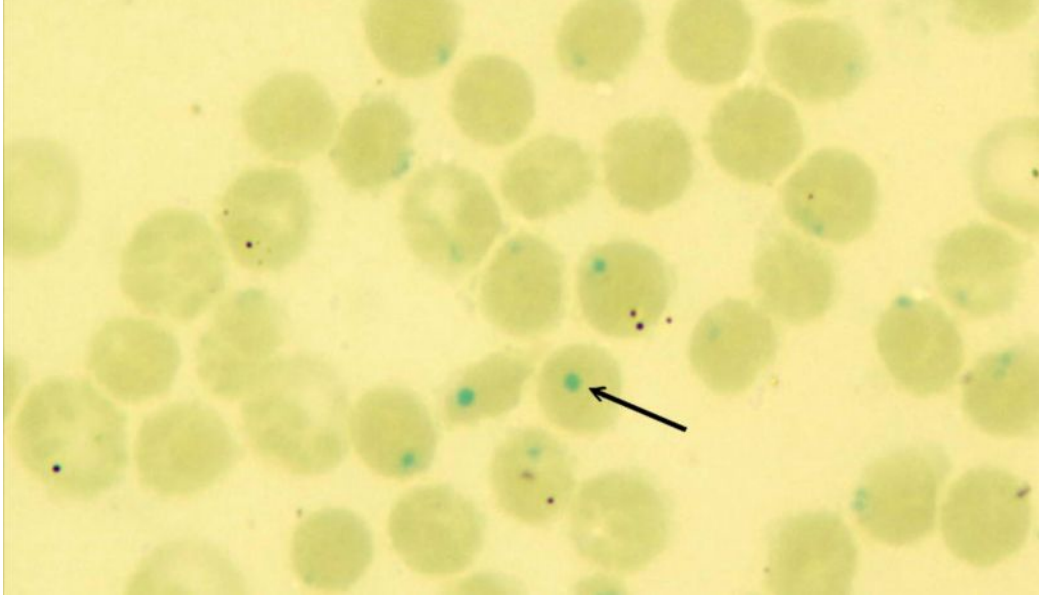


Şekil 6. G6PD eksikliğinde şiddetli intravasküler hemolizli hastanın periferik kan yayması. Eritrositlerin %50'si, hücrenin bir tarafında yoğunlaşmış hemoglobin ve diğer tarafında berrak membran görüntüsü vermekte (Wright ile boyama, 100x büyütme) (58)

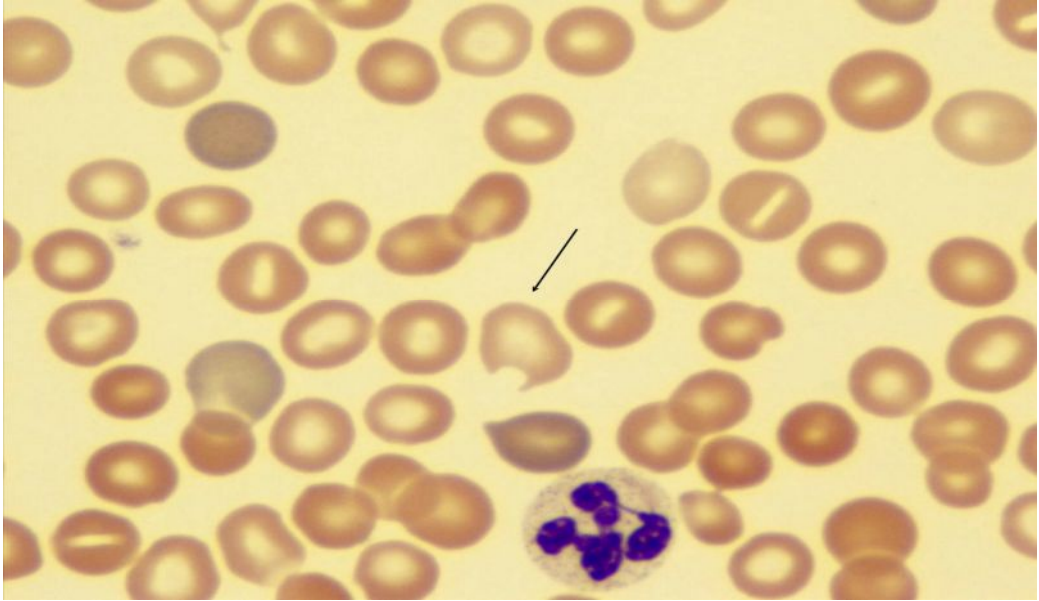
Enfeksiyon etkisiyle gelişen hemoliz: Enfeksiyonlar, favizmin yaygın olduğu bölgeler dışında, G6PD yetmezliği olanlarda muhtemelen hemolizin en sık nedenidir. Çok sayıda bakteriyel, viral ve riketsiyal enfeksiyon hazırlayıcı faktörler olarak bildirilmiştir. Özellikle enfeksiyöz hepatitler (Hepatit A), pnömoni ve tifonun hemolizi tetiklediği bilinmektedir. Üst solunum yollarını ve gastrointestinal sistemi tutan viral enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyonlara göre daha ağır hemolize neden olduğu bildirilmiştir (1,30). Enfeksiyonun uyardığı hemolizin mekanizması çok iyi aydınlatılamamıştır. Enfeksiyon esnasında makrofajlar tarafından üretilen süperoksit anyonu ve H_2O_2 'nin hemoliz nedeni olduğu düşünülmektedir (1,20).

Nötrofillerin sahip olduğu öldürme mekanizmalarında da görev yaptığından G6PD enzim eksikliği olan hastalarda nötrofil fonksiyonlarının da bozuk olması beklenir. Ancak

boyalarla koyu mor renkli boyanan inklüzyon cisimcikleri olan “Heinz cisimcikleri” görülür (Şekil 7). Eritrosit membranında hasar yapan bu cisimciklerin dalaktan geçerken temizlenmeleri sonucu ısırılmış görünümü veren eritrositler oluşur ki bunlar “ısırılmış hücre” (bite cell, blister hücre) olarak isimlendirilir (Şekil 8).



Şekil 7. G6PD eksikliğinde periferik kan yaymasında eritrositlerde Heinz cisimcikleri (Kristal violet ile boyama, 100x büyütme) (67)



Şekil 8. G6PD eksikliğinde akut hemoliz sırasında periferik kan yaymasında “Bite cell” okla gösterilmiştir (Giemsa ile boyama, 100x büyütme) (68)

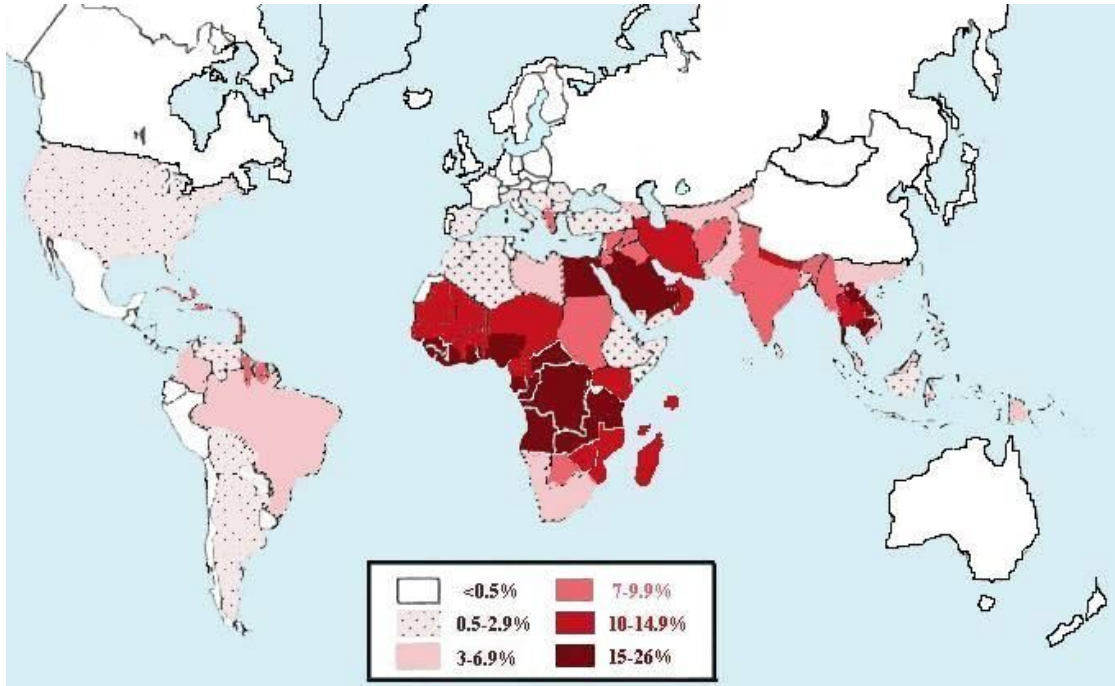
Ancak zamanla dalak tarafından bu hücreler tamamen tutulacağından, kan yayması gecikmeli yapılırsa bu iki hücre grubu da görülemeyebilir (9,24).

Enzim eksikliğinin tanısı; G6PD aktivitesinin nitel ve nicel analizi, immünohistokimyasal olarak enzim varlığının gösterilmesi veya NADPH'nin indirgen özelliğine dayalı yöntemlerle konulabilir. Bu amaçla kullanılan çok sayıda test vardır. Testleri; tarama testleri, normal ve G6PD eksik eritrositlerin oranını belirleyen testler, kantitatif enzim analizleri, G6PD'nin kalitatif karakterizasyonu, G6PD varyantlarını genetik düzeyde tanımlayan testler olarak ana başlıklarda toplayabiliriz (19).

Tarama testleri grubunda çok sayıda test vardır. Bu testler niteliksel olarak enzimin varlığını gösterir ancak enzimin miktarına yönelik ayrıntılı bilgi vermez. Özgünlük ve/veya duyarlılıklarının düşük, uygulamalarının zor, zaman alıcı olması nedeniyle sadece tarihsel öneme sahip olup, çoğu artık kullanılmamaktadır. Bunlar içerisinde yanlış negatif ve pozitif sonuç vermesini azaltacak şekilde birkaç defa modifiye edilmiş olan floresans spot testi (FST), 1979 yılında DSÖ tarafından önerilen tarama testi olmuştur (69). Kantitatif enzim aktivitesiyle iyi korelasyon gösteren, kolay, ucuz ve kısa zamanda sonuç veren FST'nin ciddi G6PD enzim yetmezliği olan hemizigot erkek ve homozigot kadınları saptamada güvenilirliği yüksektir. Ancak heterozigot bireylerde enzim aktivitesinin tayini için yeterli sonuç vermez. Yeterli sonucun alınabilmesi için yetmezlikli eritrosit popülasyonunun en az %60 olması gerekmektedir (70). Kesin tanı için tarama testleri yetersizdir. Tarama testi yapılmış ve sonuç G6PD yetmezliği yönündeyse, tanı koymak ve eksikliğin ağırlığını belirlemek için sonrasında kantitatif test uygulanmalıdır (30). NADP^+ ultraviyole ışığa geçirgen iken NADPH şiddetle absorbe eder. Reaksiyon ortamında NADPH konsantrasyonunun artış hızı G6PD aktivitesiyle koreledir. Kantitatif olarak eritrosit enzim miktarını tam olarak ölçmede en sık kullanılan yöntem, NADPH'nin 340 nm'de absorbans ölçümüne dayanan spektrofotometrik yöntemdir. G6PD varyantlarının genetik düzeyde tanımlanması DNA dizi analizi, polimeraz zincir reaksiyonu, haplotip analizi, klonlama yöntemi gibi çalışmalarla yapılmaktadır. Günümüzde saha araştırmalarında floresan spot test, klinik laboratuvarlarda NADPH oluşum hızını ölçen kantitatif testler tercih edilmektedir. G6PD varyantlarının genetik analizlerle tespiti araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır (9,19,28).

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliğinde Coğrafi Dağılım

Dünyanın birçok bölgesinde, G6PD enzim eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yaklaşık 400 milyon insanı etkilediği tahmin edilen bu eksiklik en yüksek prevalans hızını tropikal Afrika, Ortadoğu, tropikal ve subtropikal Asya, bazı Akdeniz ülkeleri ve Papua Yeni Gine'de gösterir (1). G6PD enzim eksikliğinin dünya üzerindeki coğrafi dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. G6PD enzim eksikliğinin dünya üzerindeki coğrafi dağılımı (74)

Plasmodium falciparum sıtması ile G6PD eksikliğinin coğrafik dağılımı ilginç bir şekilde örtüşmekte olup, enzim eksikliğinin *P.falciparum*'a karşı rölatif koruma sağladığı düşünülmektedir (25). Konuyla ilgili çeşitli teoriler öne sürülmesine rağmen bu korumanın ne şekilde olduğu hala tam olarak açıklanamamıştır. Parazit G6PD sentezlemeye başladıktan sonra bunun yetmezlikli eritrosit tarafından kullanıldığı, eritrositte G6PD yetersizliği nedeniyle artan okside glutasyon konsantrasyonunun parazitin protein sentezini inhibe ettiği, oksidatif denatürasyon sonucu ortaya çıkan ferrihemin ve H_2O_2 artışının parazitin gelişimini engellediği ileri sürülmüştür. İn vitro kültür çalışmalarında, parazitin enzim eksikliği olan eritrosit içine girişinin normal olduğu, ancak halkasal evresinde gelişiminin yavaşladığı görülmüştür. Parazitin henüz kendi G6PD'sini sentezleyecek olgunlukta olmadığı halkasal evresinde hücredeki enzim ve redükte glutasyon miktarı oldukça düşüktür. Ayrıca parazit bu evredeyken, yetmezlikli enfekte eritrositlerin yüzeylerinde çok miktarda fagositoz belirleyicisi

yetmezlikli kişilerin lökositlerinin G6PD düzeyindeki eksikliğin, bu kişilerin eritrositlerindeki daha az olduğu bilinmektedir. Vakaların çoğunda lökositlerin G6PD düzeylerindeki bu azalmanın klinik önemi yoktur. Bununla birlikte çok nadir görülen bazı mutantları taşıyan hastalarda önemli olabilir. Çünkü normalin %5'inden daha az G6PD aktivitesi ile nötrofil fonksiyon kusuru birlikte olabilir. Bu vakalar özellikle *Staphylococcus aureus*'un yaptığı bakteriyel enfeksiyonlar için artmış duyarlılığa sahiptirler. Söz konusu vakalardaki fonksiyonel kusur, kronik granulomatöz hastalıkta görülene benzer ve yutulmuş bakterinin öldürülmesi için gerekli olan NADPH bağımlı yoldaki bozukluk nedeniyle ortaya çıkar. Kronik granulomatöz hastalıktaki lökosit G6PD enziminin düşük seviyeleri G6PD loküsündeki mutasyon nedeniyle değildir ve belki de nötrofil fonksiyon bozukluğuna katkısı yoktur. Trombositlerdeki G6PD aktivitesinin düşük düzeyleri in vitro anormalliklerle değişik şekillerde ilişkilendirilmiş, ancak klinik önemi kanıtlanamamıştır (1,28).

Nadiren, kan hücreleri dışındaki bazı dokuların G6PD eksikliğinin, hastaların klinik tablolarına katkıda bulunduğu tarif edilmiştir. Eritrositler vücutta nükleusu olmayan tek hücre grubu değildirler. Diğer bir örnek de gözün lensidir. Sporadik varyant taşıyan G6PD yetmezlikli bazı hastalarda juvenil katarakt bildirilmiştir (85). Sık raslanan G6PD varyantı taşıyan hastalarda erken katarakt başlangıcı bazı serilerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, diğerlerinde ise gösterilememiştir. Bu durumun sebebi açık değildir (28,86,87).

İyi planlanmış popülasyon çalışmalarının çoğunun sonucu, hemolitik anemi dışındaki hastalıkların, enzim eksikliği olan hastalarda enzim düzeyleri normal olan kişilere göre daha sık görüldüğüne dair ya az kanıt bulunduğunu ya da hiç kanıt olmadığını destekler niteliktedir. G6PD eksikliğinin bazı malign tümörlerden, diyabet veya çölyak hastalığından koruyabileceği şeklindeki önceki iddialar doğrulanmamıştır (1). Bununla birlikte bazı istisnalar vardır. Örneğin 10 yıl süren bir kohort çalışmasında, G6PD eksikliği olan erkeklerde kontrol grubuna göre ölüm oranının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sebep olarak, bu hastalarda iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve karaciğer sirozundan kaynaklanan ölüm oranlarının, genel toplum ortalamasından düşük oluşu gösterilmiştir (88). Hasta çalışmaları ve popülasyon çalışmaları sonrası bildirilen, G6PD eksikliği ile olan birliktelikler Tablo 4'te gösterilmiştir. Ancak bazı araştırmacılar G6PD eksikliğinin, birlikte bulunduğu bu hastalıklara önemli bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (1).

Tablo 4. G6PD eksikliğinin bildirilen klinik ve genetik birliktelikleri (1)

Hematolojik
- Heterozigot orak hücre anemisi - Beta talasemi - Alfa talasemi
Hematolojik Olmayan
Vaka bildirimleri - Optik atrofi - Malign hipertermi - Kseroderma pigmentosum - Kistik fibrozis Popülasyon çalışmaları - Şizofreni - Anormal glukoz toleransı - Anormal steroid metabolizması - Pernisiyöz anemi - Rejyonel enterit - Koroner arter hastalığı - Hipertansiyon - Gilbert hastalığı

Çeşitli insan tümörlerinde (meme, prostat, kolon ve mide), malign hücrelerdeki G6PD aktivitesi benign hücrelere göre sıklıkla daha yüksektir. Bu farklılık, söz konusu tümörlerin karakterizasyonunda sitokimyasal testlerin temelini oluşturur (89,90). 30 yıldır bilinen, tümörlerdeki G6PD aktivite yüksekliği, muhtemelen yüksek oranda hücre bölünmesiyle alakalıdır. Bu düşünce, G6PD eksikliğinin kansere karşı bir koruma sağlıyormuş gibi, enzim eksikliği sıklığıının kanser hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğunun bildirildiği çalışmaların yapılmasına sebep olmuştur (1). Bununla birlikte, hematolojik malignitelerin gelişimine karşı enzim eksikliğinin koruyucu etkisini kanıtlamaya yönelik yapılan bir kontrollü çalışmada bu koruyucu etki gösterilememiştir (91).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından planlanarak, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı ile birlikte, 17.04.2006 - 14.06.2006 tarihleri arasında, Edirne il merkezindeki toplam 34 adet ilköğretim okulunda öğrenim gören, yaşları 7-12 arasında değişen, 551 (%50.7) erkek, 536 (%49.3) kız toplam 1087 öğrenci üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 10.02.2005 tarihinde onaylanmıştır (Ek-1). Çalışma öncesinde Edirne Valiliği ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden yazılı izin alındı. (Ek-2). Çalışmaya katılan her öğrencinin velisine bilgilendirilmiş olur formu gönderilerek imzalı onay alındı (Ek-3). Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (TÜBAP-713) olarak kabul edilip desteklenmiştir.

Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Örneklem hacmi saptanırken İl Milli Eğitim Müdürlüğünden İl merkezindeki ilköğretim okullarının öğrencilerinin cinsiyetlerine göre sınıf mevcutlarını gösterir listeler temin edildi. Sınıflarındaki 1-4 arası değişen çok düşük öğrenci sayıları nedeniyle çalışmaya dahil edilmeyen iki okul dışlandı. 2005-2006 öğretim yılında ilköğretim okullarının ilk beş sınıfında 4868 (%51.7) erkek ve 4540 (%48.3) kız olmak üzere toplam 9408 öğrenci bulunmaktaydı. Örneklem uygun deneklerin seçimi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Örnek büyüklüğünün saptanmasında standart yazılım programı epistat ve örneklem formülleri kullanıldı. Ülkemizin değişik kesimlerinde ve bölgemizde bugüne kadar yapılan prevalans çalışmalarında saptanan oranlar doğrultusunda (%4±1.25, %95 GA) Edirne Merkez İlçe İlköğretim okullarına devam eden 9408 öğrenciden

0.01	= örnek volüm (ml)
6.22	= 340 nm’de NADPH’nın milimolar absorpsiyon yeteneği
$N \times 10^6$	= her bir örnek için belirlenmiş eritrosit sayısı (eritrosit/mm ³)
1000	= eritrosit sayısının mm ³ ’ten ml’ye çevirimi
TCF	= sıcaklık düzenleyici faktörü (30 °C’de 1’e eşittir)

Ebeveynlerin Çalışmaya Katılması

Eksiklik saptanan öğrencilerin ailelerine telefonla ulaşıldı. Hem bilgi vermek hem de kendilerinden de kan örneği almak amacıyla ebeveynler hastaneye davet edildi. G6PD enzim eksikliği ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek tüm soruları cevaplandırıldı. Davetimizi kabul eden anne ve babaların enzim düzeylerine bakıldı. Alınan kanlar laboratuarda çalışıldıktan sonra her bir aile tekrar aranılarak sonuçlar bildirildi.

İstatistiksel Yöntemler

Örnekleme grubumuzda G6PD enzim eksikliği olan olguların belirlenmesinde çalışmamıza özgü eşik değerleri kullanıldı. Önce, anket formunda özgeçmiş ve soygeçmiş sorgulayan sorulara verilen yanıtlara göre G6PD enzim eksikliği olabileceği düşünülen olgular dışarıda bırakılarak, geri kalan olguların hemogloblin konsantrasyonu ve eritrosit sayısına göre bulunmuş enzim aktivitelerinin ortalaması hesaplandı. Sonra, bu ortalamaların önce %20’si, daha sonra da %60’ı bulundu. Çalışma grubumuzun eşik değerleri, ortalama enzim aktivitelerinin %60’ı olarak hesaplanan enzim düzeyleri kabul edildi. Çalışmaya katılan olguların tümüne bakıldığında; enzim düzeyleri ortalamasının %20’sinden daha az G6PD aktivitesine sahip olanlar tam eksiklik gösteren olgular, enzim düzeyleri ortalamasının %20’si ile %60’ı arasında G6PD aktivitesine sahip olanlar parsiyel eksiklik gösteren olgular olarak değerlendirildi (93-95).

Hemogloblin konsantrasyonuna oranlanarak hesaplanan enzim düzeyi bulunduğumuz eşik değerinin altında çıkan olgular “Grup I”, hemogloblin konsantrasyonuna oranlanarak hesaplanan enzim düzeyi bulunduğumuz eşik değerinin üzerinde çıkan olgular ise “Grup II” olarak isimlendirildi.

Her iki cinsiyette ve yaş grupları arasında G6PD aktivitesinin homojen dağılıp dağılmadığını belirlemek için; her iki cinsiyet ortalaması Student t testi ile, yaş gruplarının ortalamaları Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirildi. Yaşla enzim aktivitesinin bir değişim gösterip göstermediği ise Pearson Korelasyon Analizi ile araştırıldı. Cinsiyet ve yaş gruplarının ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, yaşa bağlı anlamlı bir değişim

de saptanmadığı için, örneklem grubunda G6PD aktivitesinin homojen dağıldığı kabul edilerek, tüm gruplar için aynı eşik değeri kullanıldı. Enzim eksikliği saptanan (Grup I) ve saptanmayan (Grup II) gruplar arasındaki karşılaştırmalarda; normal dağılıma uygunluk gösteren ölçümler arasındaki karşılaştırmalar Student t testi ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen ölçümler arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Sayımla belirtilen verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare Analizi kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler Minitab Release 13 yazılım programı (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Bilgi İşlem Merkezi, lisans no: WCP 1331.00197) kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların Demografik ve Öyküsel Özellikleri

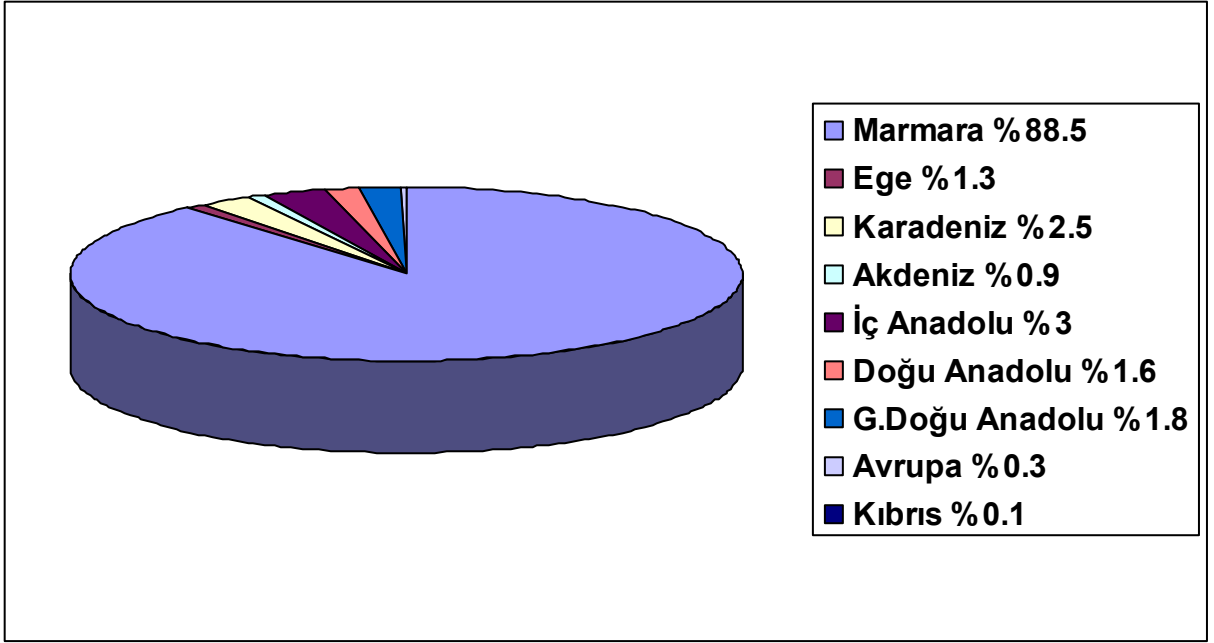
Olgular, Edirne il merkezindeki toplam 34 adet ilköğretim okulunda öğrenim gören, yaşları 7-12 arasında değişen öğrencilerden seçildi. Bu öğrencilerin okullara göre dağılımı Tablo 5’te gösterilmiştir.

Onay formu dağıtılan 1200 öğrenciden 1087’sinin ailesi (%90) çalışmaya katılmayı kabul etti. 1087 öğrencinin 551’ini (%50.7) erkek, 536’sını (%49.3) kız öğrenciler oluşturdu.

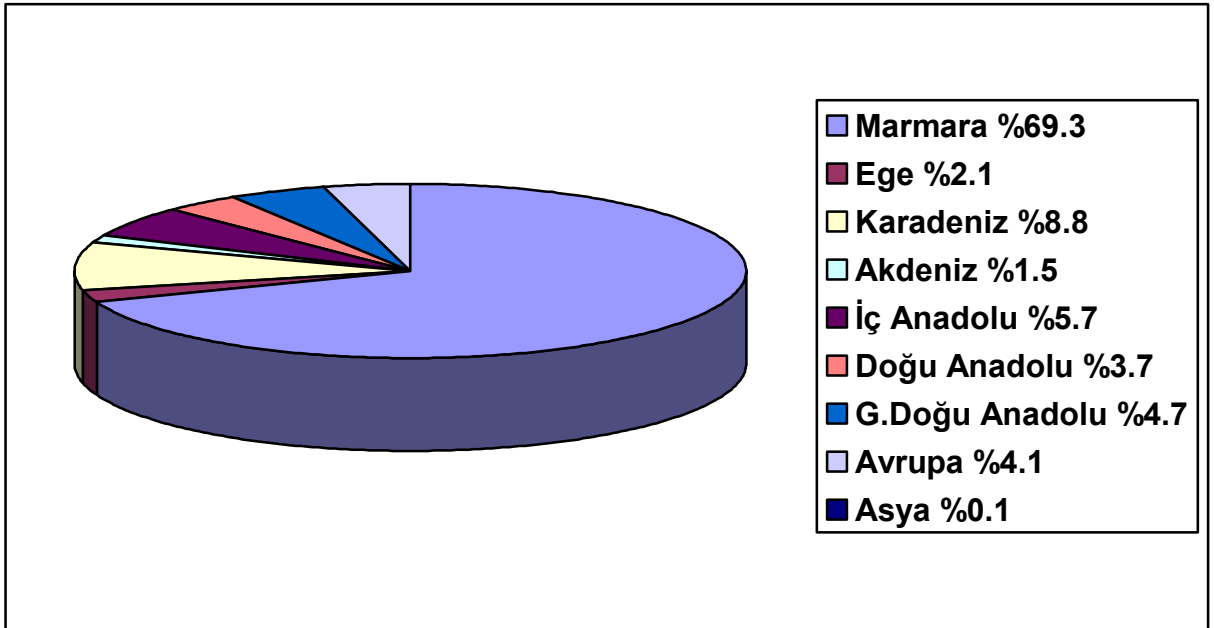
Öğrenciler doğum yerlerine göre; 962’si (%88.5) Marmara Bölgesi, 33’ü (%3) İç Anadolu Bölgesi, 27’si (%2.5) Karadeniz Bölgesi, 17’si (%1.6) Doğu Anadolu Bölgesi, 20’si (%1.8) Güneydoğu Anadolu Bölgesi, 14’ü (%1.3) Ege Bölgesi, 10’u (%0.9) Akdeniz Bölgesi, 3’ü (%0.3) Avrupa (Almanya, Romanya ve Bulgaristan), 1’i (%0.1) Kıbrıs doğumluydular. Tüm olguların doğum yerlerine göre dağılımı Şekil 10’da gösterilmiştir.

Öğrencilerin annelerinin doğum yerlerine göre; 753’ü (%69.3) Marmara Bölgesi, 96’sı (%8.8) Karadeniz Bölgesi, 62’si (%5.7) İç Anadolu Bölgesi, 51’i (%4.7) Güneydoğu Anadolu Bölgesi, 45’i (%4.1) Avrupa (Balkanlar dahil), 40’ı (%3.7) Doğu Anadolu Bölgesi, 23’ü (%2.1) Ege Bölgesi, 16’sı (%1.5) Akdeniz Bölgesi, 1’i (%0.1) Asya (Kazakistan) doğumluydular. Tüm olguların annelerinin doğum yerlerine göre dağılımı Şekil 11’de gösterilmiştir.

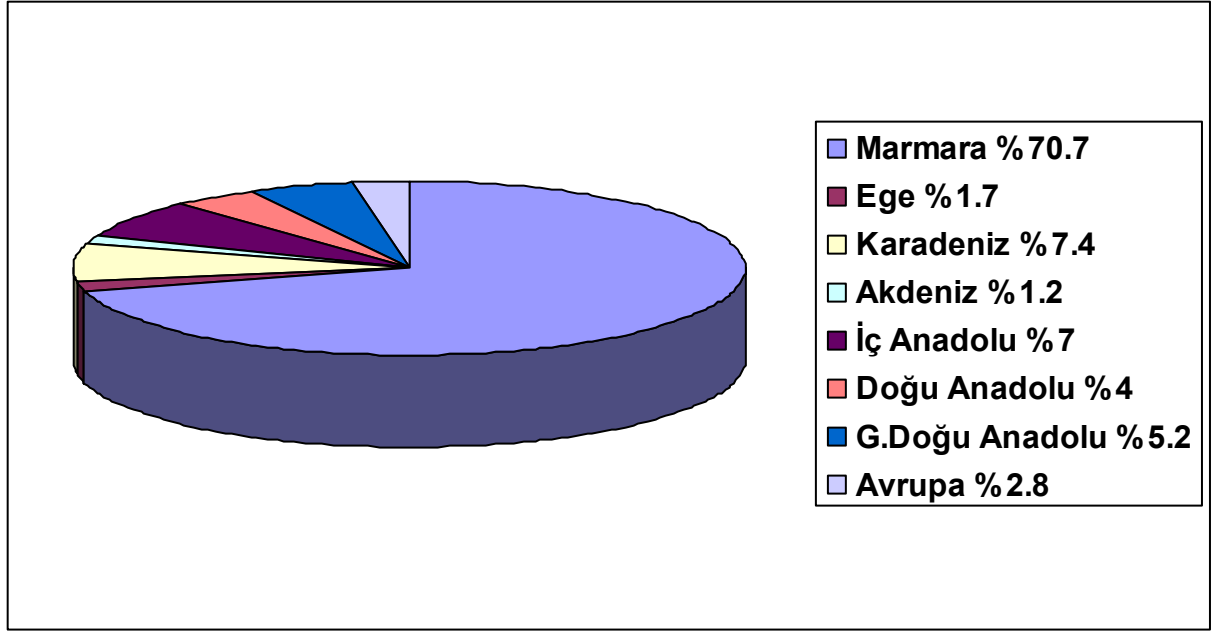
Öğrencilerin babalarının doğum yerlerine göre; 769’u (%70.7) Marmara Bölgesi, 81’i (%7.4) Karadeniz Bölgesi, 76’sı (%7) İç Anadolu Bölgesi, 56’sı (%5.2) Güneydoğu Anadolu Bölgesi, 44’ü (%4) Doğu Anadolu Bölgesi, 30’u (%2.8) Avrupa (Balkanlar dahil), 18’i (%1.7) Ege Bölgesi, 13’ü (%1.2) Akdeniz Bölgesi doğumluydular. Tüm olguların babalarının doğum yerlerine göre dağılımı Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 10. Tüm olguların doğum yerlerine göre dağılımı



Şekil 11. Tüm olguların annelerinin doğum yerlerine göre dağılımı



Şekil 12. Tüm olguların babalarının doğum yerlerine göre dağılımı

Olguların ilk bir ayda fototerapi ya da kan değişimi gerektirecek ölçüde sarılıkları sorgulandığında; 121'inin (%11.1) fototerapi aldığı, 966'sının (%88.9) yenidoğan döneminde sarılık nedeniyle tedavi gerektirmediği öğrenildi. İlk bir aylıktan sonraki herhangi bir yaşta sarılık olup olmadıkları sorgulandığında; olguların 43'ünün (%4) sarılık geçirdiği, 1044'ünün (%96) geçirmediği öğrenildi.

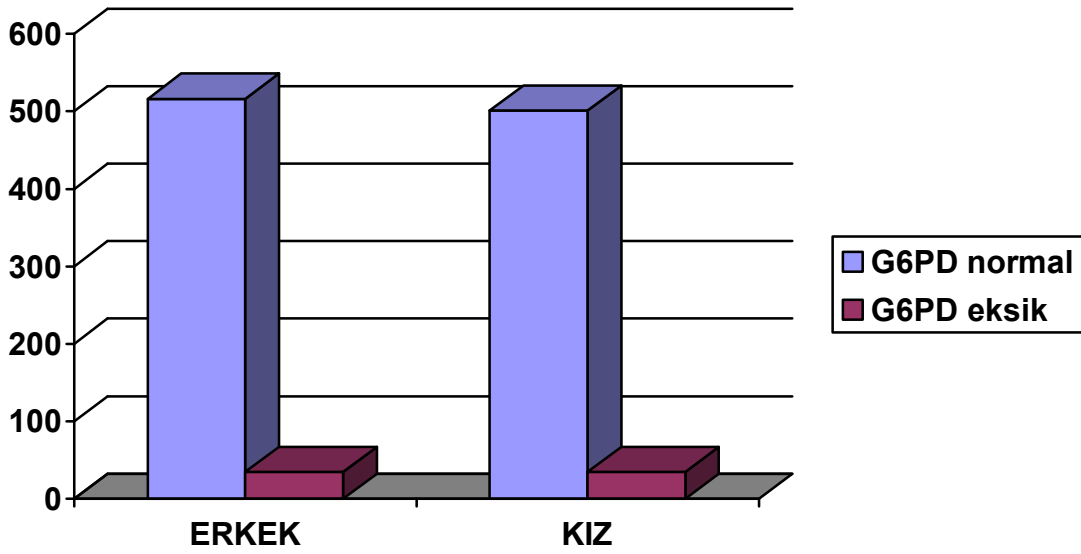
O güne kadar tespit edilmiş kansızlık şikayeti açısından olgular sorgulandığında; 205'inin (%18.9) anemi tanısı aldığı, 882'sinin (%81.1) anemi tanısı olmadığı öğrenildi.

Bakla yedikten sonraki günlerde zehirlenme benzeri şikayetler açısından olgular sorgulandığında; 9'unun (%0.8) tariflenen şikayetleri gösterdiği, 1078'inin (%99.2) göstermediği saptandı. Aynı konuda olguların aile bireyleri sorgulandığında; 21 (%1.9) öğrencinin ailesinde en az bir kişide bakla alımını takip eden günlerde zehirlenme benzeri bir rahatsızlık olduğu, 1066 (%98.1) öğrenci ailesinde böyle bir şikayetin olmadığı saptandı.

Olgular aspirin veya başka bir ilaç alımı sonrası solukluk, idrar renginde koyulaşma gibi şikayetler açısından sorgulandığında; 9'unun (%0.8) böyle bir hikayesinin olduğu, 1078'inin (%99.2) olmadığı saptandı.

Olgular göçmenlik açısından sorgulandığında; 236'sının (%21.7) anne ya da babasının en az birinin soyunda göçmenlik olduğu, 851'inin (%78.3) olmadığı saptandı.

Tüm olguların G6PD eksikliği ile ilgili olabilecek özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.



Şekil 13. Enzim eksikliği olan ve olmayan olguların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 10. G6PD aktivitesinin cinsiyete göre dağılımı

G6PD Aktivitesi	Erkek	%	Kız	%	Toplam	%
Tam Eksiklik	2	0.4	1	0.2	3	0.3
Parsiyel Eksiklik	33	6.0	34	6.3	67	6.1
Normal	516	93.6	501	93.5	1017	93.6
Toplam	551	100.0	536	100.0	1087	100.0

Grup I'deki olguların 8'i (%11.4) yenidoğan döneminde yüksek serum bilirubin düzeyleri nedeniyle fototerapi almışken, Grup II'deki olguların 113'üne (%11.1) fototerapi uygulanmıştı. Grup I ve Grup II'deki olgular arasında fototerapi görme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Gerek Grup I gerekse Grup II'ye dahil olgulardan hiçbirisi yenidoğan döneminde yüksek bilirubin değerleri nedeniyle kan değişimi uygulamasına maruz kalmamışlardı.

Grup I'deki olgulardan 2'si (%2.9) yenidoğan döneminden sonraki herhangi bir yaşta sarılık geçirmişken Grup II'deki olguların 41'i (%4) geçirmişti. Grup I ve Grup II'deki olgular arasında yenidoğan dönemi sonrası sarılık geçirme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Grup I'deki olguların 14'ü (%20.0) o güne dek herhangi bir yaşta anemi tanısı almışken Grup II'deki olguların 191'i (%18.8) anemi tanısı almıştı. Grup I ve Grup II'deki olgular arasında anemi tanısı alma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grup I'deki olguların 1'i (%1.4) favizm anamnezi verirken Grup II'deki olguların 8'i (%0.8) bakla yedikten sonra zehirlenme benzeri bir rahatsızlık tariflemektedir. İki grup arasında bakla yedikten sonraki günlerde favizm düşündürecek şikayetler tarifleme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Ailede favizm sorgulandığında Grup I'deki olgulardan 2'sinin (%2.9) ailesinde herhangi bir kişide favizm anamnezi varken Grup II'deki olgulardan 19'unun (%1.9) ailesinde herhangi bir kişide bakla yeme sonrası zehirlenme benzeri şikayetler tariflenmektedir. Grup I ve Grup II'deki olgular arasında aile bireylerinde favizm tarifleme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grup I'deki olguların 2'si (%2.9) bu yaşına kadar aspirin veya başka bir ilaç alımı sonrası solukluk, idrar renginde koyulaşma gibi şikayetler tariflerken, Grup II'deki olguların 7'si (%0.7) tariflemektedir. Grup I ve Grup II'deki olgular arasında ilaç alımı sonrası gelişen hemolizi düşündürecek bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grup I'deki olguların 15'inin (%21.4) ailesinde göçmenlik varken, Grup II'deki olguların 221'inde (%21.7) vardı. Gruplar arasında ailede göçmenlik durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grup I'deki olgular bölgelere ayrılmış doğum yerlerine göre incelendiğinde 65'i (%92.9) Marmara Bölgesi, 3'ü (%4.3) Güneydoğu Anadolu Bölgesi, 1'i (%1.4) Ege Bölgesi ve 1'i (%1.4) de İç Anadolu Bölgesi doğumlu idi. Grup II olguların 897'si (%88.2) Marmara Bölgesi, 32'si (%3.1) İç Anadolu Bölgesi, 27'si (%2.6) Karadeniz Bölgesi, 17'si (%1.7) Güneydoğu Anadolu Bölgesi, 17'si (%1.7) Doğu Anadolu Bölgesi, 13'ü (%1.3) Ege Bölgesi, 10'u (%1.0) Akdeniz Bölgesi, 4'ü (%0.4) Avrupa (Balkanlar dahil) idi. Grup I'deki olguların çok büyük bir kısmı Marmara Bölgesi doğumlu olup bazı bölgelerde doğan olgu sayısı çok az olduğundan istatistiksel analiz yapılamadı.

Grup I'deki olguların anneleri bölgelere ayrılmış doğum yerlerine göre incelendiğinde; 49'u (%70) Marmara Bölgesi, 6'sı (%8.6) Karadeniz Bölgesi, 4'ü (%5.7) İç Anadolu Bölgesi, 4'ü (%5.7) Güneydoğu Anadolu Bölgesi 4'ü (%5.7) Avrupa ve 3'ü (%4.3) Doğu Anadolu Bölgesi doğumlu idi. Grup II olguların annelerinin 704'ü (%69.2) Marmara Bölgesi, 90'ı (%8.8) Karadeniz Bölgesi, 58'i (%5.7) İç Anadolu Bölgesi, 47'si (%4.6) Güneydoğu Anadolu Bölgesi, 41'i (%4.0) Avrupa, 37'si (%3.6) Doğu Anadolu Bölgesi, 23'ü (%2.3) Ege Bölgesi, 16'sı (%1.6) Akdeniz Bölgesi, 1'i (%0.1) Asya (Kazakistan) idi. Grup I ve Grup II'deki

Grup I ve Grup II'deki Olguların Laboratuvar Özellikleri

Grup I'deki olguların hemoglobin değeri 12.59 ± 0.79 g/dl (dağılımı 9.7-13.9), hematokrit değeri $\%36.80 \pm 2.39$ (dağılımı 29.9-41.7), eritrosit sayısı $4.48 \pm 0.31 \times 10^6$ /mm³ (dağılımı 3.46-5.28), ortalama eritrosit hacmi 82.40 ± 5.00 fl (dağılımı 56.8-92.7), ortalama eritrosit hemoglobin düzeyi 28.21 ± 2.08 pg (dağılımı 18.4-33.4), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu 34.23 ± 0.89 % (dağılımı 32.1-37.2), G6PD/Hb düzeyi 3.18 ± 0.76 Ü/g Hb (dağılımı 0.74-3.83), G6PD/eritrosit düzeyi 89.97 ± 22.69 Ü/10¹² eritrosit (dağılımı 21.0-113.0) olarak bulundu.

Grup II'deki olguların hemoglobin değeri 12.46 ± 0.84 g/dl (dağılımı 8.60-14.90), hematokrit değeri $\%36.88 \pm 2.47$ (dağılımı 26.90-44.60), eritrosit sayısı $4.52 \pm 0.37 \times 10^6$ /mm³ (dağılımı 3.47-6.58), ortalama eritrosit hacmi 81.77 ± 5.63 fl (dağılımı 34.30-92.60), ortalama eritrosit hemoglobin düzeyi 27.68 ± 2.05 pg (dağılımı 17.20-31.90), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu 33.75 ± 1.19 % (dağılımı 13.30-36.60), G6PD/Hb düzeyi 6.55 ± 1.93 Ü/g Hb (dağılımı 3.84-22.06), G6PD/eritrosit düzeyi 180.15 ± 50.35 Ü/10¹² eritrosit (dağılımı 106.0-429.0) olarak bulundu. Grup I ve Grup II'deki olguların laboratuvar özellikleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Grup I ve Grup II'deki olgular arasında hemoglobin değeri, hematokrit değeri, eritrosit sayıları, ortalama eritrosit hacmine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken ($p>0.05$), ortalama eritrosit hemoglobin düzeyi, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, Hb konsantrasyonuna ve eritrosit sayısına göre bakılan G6PD enzim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

Çalışma grubumuzun enzim düzeylerini kullanarak bizim saptadığımız, hemoglobin konsantrasyonuna göre G6PD aktivitesini gösteren eşik değeri (3.83 Ü g/Hb) baz alındığında; dört erkek olgunun annesinin, bir erkek olgunun babasının, iki erkek olgunun hem anne hem de babasının, iki kız olgunun annesinin, bir kız olgunun babasının, iki kız olgunun hem anne hem de babasının enzim eksikliği olduğu saptandı. Geri kalan 5 olgunun (dördü erkek, biri kız) annesinde ya da babasında enzim eksikliği saptanmadı.

Karaca (7) Temmuz 1992-Mart 1994 arası hiperbilirubinemi tanısıyla Trakya Üniversitesi Hastanesinde takip edilen 91 term yenidoğan bebekte gerçekleştirdiği çalışmada G6PD enzim eksikliği sıklığını, firmanın önerdiği eşik değerleri kullanarak %13.1 olarak bulmuştur.

Tütüncüler ve ark. (96) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, 1 Ocak-31 Aralık 2000 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Hastanesinde doğan ve uzamış sarılığı olan 53 term yenidoğan örnek grubunu oluşturmuştur. Kiti üreten firmanın önerdiği eşik değerler kullanılarak toplam üç olguda (%5.7) G6PD enzim eksikliği saptanmış olup bunlardan ikisinde enzim eksikliği hiperbilirubinemi için tek neden olarak bulunurken, bir olguda enzim eksikliği ile ABO uyumsuzluğunun birlikteliği saptanmıştır.

Acıpayam (8) Edirne'de Üniversite Hastanesinde 2001-2003 yılları arasında doğan 1015 yenidoğan bebeğin kordon kanında yaptığı prevalans çalışmasında, bizim çalışmamızda kullandığımız kiti kullanmış, G6PD enzim eksikliğini % 24.5 olarak bulmuştur. Term-preterm olarak ayırt etmeksizin çalışılan kordon kanlarında 556 erkek bebeğin 136'sında (%24.5), 459 kız bebeğin 113'ünde (%24.6) enzim eksikliği saptanmıştır. Söz konusu çalışmada enzim kitini üreten firmanın önerdiği eşik değerler esas alınmış olup çalışmaya özgü eşik değerler belirlenmemiştir.

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. (97) 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 pretermlere ve term doğanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. 29 haftadan önce veya 32 haftadan sonra doğan pretermler ile term doğan yenidoğanların G6PD düzeyleri arasında ise farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

7-12 yaş grubundan 1087 olguyu örnek aldığımız çalışmamızda, bulduğumuz kendi eşik değerlerimizle, hemoglobin konsantrasyonu üzerinden hesaplanan enzim düzeyine göre G6PD eksikliğini erkeklerde %6.4, kızlarda %6.5 olarak saptadık. Bu oranlar DSÖ tarafından Türkiye için bildirilen oranlardan (%0.5-2.9) daha yüksek görünmektedir (8). Eğer daha önce bölgemizde yapılan çalışmalarda olduğu gibi biz de firmanın önerdiği eşik değerleri kullansaydık, 1087 olgudan; hemoglobin konsantrasyonu üzerinden hesaplanan enzim düzeyine göre 882'sinde (%81.1), eritrosit sayısı üzerinden hesaplanan enzim düzeyine göre 943'ünde (%86.8) G6PD enzim eksikliği olduğu sonucu çıkacaktı.

uygulanarak enzim aktiviteleri değerlendirilmiştir. Tüm ülke için erkeklerde %4.45, kızlarda %1.84 ve her iki cins birlikte düşünüldüğünde %3.14 oranları bulunmuştur. G6PD eksikliğinin bölgeler arasında çok değişik oranlar gösterdiği görülmüştür.

Munyanganzi ve ark. (99) bir Orta Afrika ülkesi olan Ruanda'da, 2005 yılında iki aylık bir periyotta doğan 987 yenidoğanın kordon kanında yaptıkları çalışmada G6PD enzim eksikliği sıklığını %3.8 bulmuşlardır.

Daher ve ark. (100) Lübnan'da fenilketonüri ve konjenital hipotiroidizmin de araştırıldığı, beş yılı kapsayan, 9117 olgulu yenidoğan tarama programında G6PD enzim eksikliği sıklığını %1.16 olarak bildirmişlerdir.

Abolghasemi ve ark. (101) tarafından, Tahran'da miadında doğan, 2000 İranlı bebeğin kordon kanında yapılan çalışmada, G6PD enzim eksikliği sıklığı kantitatif yöntemle erkeklerde %3.6, kızlarda %0.6 (her iki cins birlikte düşünüldüğünde %2.1) olarak bulunmuştur. Hiperbilirubinemiye, G6PD yetmezliğine sahip yenidoğanlarda, G6PD enzim düzeyi normal olanlara göre 3 kat daha sık gördüklerini vurgulamışlardır.

Mohammed ve ark. (102) Basra körfezinde bir ada ülkesi olan Bahreyn'de, Ekim 1984-Aralık 1985 arası 10327 kordon kanı kullanarak yaptıkları çalışmada, yenidoğanlarda G6PD enzim eksikliği sıklığını %20.9 olarak saptamışlardır.

Lam ve Cheng (103) Hong Kong'ta 1984 yılında başlayan konjenital hipotiroidi ve G6PD yetmezliğine yönelik yenidoğan tarama programının sonuçlarını yayınladıkları 2003 yılına ait çalışmalarında, ülke genelinde 646580 yenidoğan kan örneğinin değerlendirildiğini, G6PD enzim eksikliği sıklığının erkeklerde %4.5, kızlarda %0.3 olduğunu bildirmişlerdir.

Noraihan ve ark. (104) Malezya'da 18 aylık periyotta doğan 34109 olguda konjenital defektler ve kromozom anomalilerini araştırmışlar, bu çocuklarda en sık gözlenen konjenital sorunun %1.57 ile G6PD enzim eksikliği olduğunu bulmuşlardır.

Tanphaichitr ve ark. (105) Tayland'ta 505 erkek yenidoğanın kordon kanında yaptıkları çalışmada G6PD enzim eksikliği sıklığını %12.08 bulmuşlardır. Fototerapi ihtiyacı enzim eksikliği olan grupta %18.64, enzim düzeyi normal olan grupta %10.28 oranında ortaya çıkmıştır.

Castro ve ark. (106) Brezilya'nın güneyinde 2799 yenidoğanın kan örneğinde yürüttükleri çalışmada G6PD enzim eksikliği prevalansını %7.8 olarak bulmuşlardır.

Ayırım yapılmadan seçilen yenidoğanların yanı sıra sadece hiperbilirubinemili yenidoğanların dahil edildiği G6PD enzim eksikliğinin sıklığına yönelik çalışmalar da yapılmıştır.

125. Khneisser I, Adib SM, Loiselet J, Megarbane A. Prevalence of G6PD deficiency and knowledge of diagnosis in a sample of previously unscreened Lebanese males: clinical implications. *J Med Screen* 2006;13(1):26-8.
126. Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Nagel RL, Muniz A. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Kurdish population of western Iran. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(2):91-4.
127. Miller CJ, Dunn EV, Berg B, Abdouni SF. A hematological survey of preschool children of the United Arab Emirates. *Saudi Med J* 2003;24(6):609-13.
128. Ali N, Anwar M, Ayyub M, Bhatti FA, Nadeem M, Nadeem A. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in some ethnic groups of Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15(3):137-41.
129. Monchy D, Babin FX, Srey CT, Ing PN, von Xylander S, Ly V et al. Frequency of G6PD deficiency in a group of preschool-aged children in a centrally located area of Cambodia. *Med Trop* 2004;64(4):355-8.
130. Kawamoto F, Matsuoka H, Kanbe T, Tantular IS, Pularawati S, Kerong HI. Further investigations of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in Flores Island, eastern Indonesia. *J Hum Genet* 2006;51(11):952-7.
131. Chinevere TD, Murray CK, Grant E, Johnson GA, Duerm F, Hospenthal DR. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in U.S. Army personnel. *Mil Med* 2006;171(9):905-7.

EKLER

EK 4

Öğrencinin;

- Adı-Soyadı :
- Cinsiyeti :
- Doğum Tarihi :
- Kilosu : kg
- Boyu : cm
- Okulunun adı :
- Sınıfı-Şubesi :
- Doğduğu il :
- Annesinin doğduğu il :
- Babasının doğduğu il :
- İlk 1 aylıkken, ışık tedavisi ya da kan değişimini gerektiren sarılığı oldu mu :
- 1 aylıktan sonraki herhangi bir yaşta sarılık oldu mu :
- Bu yaşına kadar teşhis edilen kansızlık şikayeti oldu mu :
- Bakla yedikten sonra zehirlenme benzeri bir rahatsızlığı oldu mu :
- Aspirin veya başka bir ilaç içimi sonrası zehirlenme benzeri bir rahatsızlığı oldu mu :

- Ailenizde herhangi bir kişide, bakla yedikten sonra zehirlenme benzeri bir rahatsızlıkla karşılaşıldı mı :
- Ailenizde göçmenlik var mı (Yunanistan, Bulgaristan, vs gibi ülkelerden) :