

T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
Süleymaniye  
Doğum ve Kadın Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Dr. Rengin Şiraneci  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi

HİPERBİLİRUBİNEMİLİ YENİDOĞAN ERKEK BEBEKLERDE  
GLUKOZ - 6 – FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM DÜZEYLERİ

( Uzmanlık Tezi )

Dr . Özlem Çolak

İstanbul – 2007

## TEŞEKKÜR

Hastanemiz Başhekimi Sn. Uz. Dr. Celal Yola 'ya , Başhekim Yardımcısı Uzm Dr. Sevil Bahtiyar 'a , uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarımda yardımlarını , bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Şef Dr. Rengin Şiraneci , Sn. Şef Dr. Gönül Aydoğan , Sn . Şef Dr. Sultan Kavuncuoğlu ,Sn. Şef Dr. Erdal Adal 'a , 2002-2006 tarihleri arasında hastanemizde görev yaptığı sürece eğitimimi sağlayan Sn. Şf Dr. Feyza Mediha Yıldız 'a , Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde çalıştığım süre içinde eğitimimi sağlayan Sn. Şef Dr. Aysu Say'a , Sn. Şef Doç. Dr . Abdulkadir Bozaykut 'a , Sn Şef Dr. Savaş İnan 'a , bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm .Dr . Arzu Y. Erkum 'a , Uzm . Dr. Zehra T. Zincirli'ye ve diğer tüm uzman doktorlara teşekkür ederim .

Eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım ve tez çalışmalarında yardımları olan asistan arkadaşlarım ; Dr. Öykü İsal'e , Dr. , Dr. Şenay Doğan'a , Dr. Burcu Bozkaya'ya , Dr. Nihal Korkmaz'a , Dr. Sedef Tezel'e , Dr. Işkın Namdar'a , Dr. Güntülü Duran'a , Dr. Yasemin Şenel'e , Dr. Gülten Duras'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür eder , bundan sonraki uzmanlık yaşamlarında da başarılarının devamını dilerim .

Tezimin Laboratuar çalışmalarında yardımları olan hastanemizin Mikrobiyoloji Uzmanı Mehtap Turan'a ve tüm laboratuar çalışanlarına teşekkür ederim .

Bugünlere gelmemi sağlayan , tüm eğitimim boyunca bana her zaman destek olan aileme , ihtisasım süresince sıkıntılarımı paylaşan eşime teşekkür ederim .

**Dr . Özlem Çolak**

## KISALTMALAR

G6PD : Glukoz – 6 – Fosfat Dehidrogenaz

UDPGT : Uridil Di Fosfo Glukronil Transferaz

COHb : Karboksi Hemoglobin

KD : Kan Değişimi

GSH : İndirgenmiş Glutatyon

GSSG : Oksitlenmiş Glutatyon

HMP Yolu : Heksoz Monofosfat Yolu

ROS : Reaktif Oksijen Ürünleri

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
MATERYAL VE METODLAR.....	25
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	41
SONUÇ.....	45
ÖZET .....	46
KAYNAKLAR.....	47

## GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık yenidoğan döneminde en sık görülen ve bilirubin toksik etkileri olması nedeni ile hekimleri endişelendiren bir sorundur (1). Yaşamın ilk haftasında matür yenidoğanlarda % 60-70 , prematür yenidoğanlarda %80 oranında görülen sarılığın , matür bebekte 1 hafta , prematüre bebekte 2 haftadan uzun sürmesi hekimler için uyarıcı olmalıdır . Ondört günü geçen hiperbilirubinemi varlığında uzamış sarılıktan bahsedilir ve altta yatan ciddi bir patolojinin belirtisi olabilir . Bununla birlikte vakaların çoğunda neden belirlenemez (2) .

Hiperbilirubinemi , ölümler ve ciddi sekellere neden olabilir . Erken tanınıp tedavi edildiği zaman ise bu sonuçlar engellenebilir . Bundan dolayı sarılık , uzun yıllar olduğu gibi günümüzde önemini korumaktadır (3,4) .

Yenidoğan sarılığının sebepleri içinde eritrosit enzim eksiklikleri önemli bir yer tutmaktadır . Bunlardan Glukoz -6- Fosfat Dehidrogenaz eksikliği cinse bağlı resesif geçiş gösteren ve klinik olarak en sık rastlanan enzim eksikliğidir . Akdeniz Bölgesi , Arap Yarımadası , Güney Doğu Asya ve Afrika bu enzim eksikliğinin en çok görüldüğü yerlerdir . Göçler ve ırklar arası evlilikler nedeni ile bütün dünyada görülen bir sorun olmuştur (5 , 6) .

G6PD eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda kordon kanında araştırma yapılarak etkilenmiş bebekler erken dönemde tespit edilerek sarılığa bağlı meydana gelecek nörotoksisiteden korunabilir . Son yıllarda ABD ' de G6PD eksikliğine bağlı meydana gelmiş kernikterus vakaları bildirilmiştir . Diğer taraftan doğum sonrası erken taburculuk nedeni ile bebekler evde oksidan maddelere karşılaşmakta ve hemolitik ataklar erken dönemde ortaya çıkmaktadır . G6PD eksikliği olan bebeklerde görülen kernikterus Rh hastalığında görülen ile benzer düzeydedir . Bu nedenle G6PD eksikliği olan bebeklerdeki hiperbilirubinemi oldukça önemlidir ve ciddi şekilde tedavi edilmelidir .

Çalışmamızda , hiperbilirubinemi nedeniyle hastanemiz Yenidoğan Servisi'ne yatırılan yenidoğan erkek bebeklerdeki G6PD enzim düzeyini ve eksiklik oranını araştırdık .

## GENEL BİLGİLER

Sarılık , hemoglobinin hem parçasının yıkım ürünü olan bilirubinin , erişkin serumunda 2 mg/ dl , yenidoğanda 5-7 mg/dl 'nin (damarsal dağılım özelliği nedeni ile ) üzerine çıkıp cilt ve skleranın sarıya boyanması ile oluşur ( 3,7,8 ) .

Yenidoğan döneminde sarılık ile çok sık karşılaşmakta , genellikle tedavi gerektirmeden kendiliğinden gerilemektedir ( 9 ) .

## YENİDOĞAN SARILIĞI

Yenidoğan sarılıkları , bilirubinin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi ve direkt hiperbilirubinemi olarak ikiye ayrılır . Yenidoğanda en sık görüleni ise indirekt hiperbilirubinemidir .

Yenidoğan sarılıklarına yaklaşımda , fizyolojik olmayan sarılıkların araştırılarak gereksiz tetkik ve tedaviden kaçınılması gerekir . Bu sebeple fizyolojik sarılık doğru bir şekilde tanımlanmalıdır . Patolojik sarılığın klasik bir tanımlamasının yapılmış olmasına karşın fizyolojik sarılığın sınırlarının ne olduğu giderek daha fazla tartışılmaya başlanmıştır ( 10,11,12 ) .

## YENİDOĞAN SARILIĞININ FİZYOLOJİSİ

Yenidoğan bebek doğumdan sonra intrauterin yaşamdan ekstrauterin yaşama hızlı bir geçiş göstermekte , hem katabolizması ve bilirubin fizyolojisinde önemli değişiklikler olmaktadır . Bilirubin metabolizmasındaki ana basamaklar ;

1. Bilirubin sentezi
2. Bilirubinin plazmada taşınması
3. Bilirubinin karaciğere alımı
4. Bilirubinin hepatik konjugasyonu
5. Bilirubinin safraya atılımı
6. Bilirubinin barsaklardan geri emilimi

## 1 . Bilirubin Sentezi

Eritrositlerin dalak , karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelyal hücreler tarafından parçalanmaları sonucunda ortaya çıkan hemoglobin , hem ve globin şeklinde katalize edilir .Hem 'in katabolizması sonucu bilirubin açığa çıkar . Bilirubinin %75 'i dolaşımda eritrositlerin yıkımından , % 25 'i ise diğer hemoproteinlerin yıkımından oluşur ( 13 ) .

Bilirubinin meydana gelmesinde ilk adım Hem 'in , hem oksijenaz enzimi tarafından biliverdine oksitlenmesidir .İkinci aşamada biliverdin redüktaz katalizörlüğünde NADPH ile birlikte biliverdinden bilirubin meydana gelir (14) .

## 2 . Bilirubinin Plazma Transportu

Hem yıkımının ilk basamağının tamamlanması ile retiküloendotelyal sistem veya hepatik parankim hücrelerinde oluşan bilirubin dolaşıma salınır . Bağlı olmayan bilirubin serumda taşınmaz ve karaciğer yada böbrek tarafından atılamaz . Bilirubin zayıf asidik olduğu ve suda çözünemediği için safraya atılmadan önce konjuge edilmesi gerekir ( 16 ) .

İndirekt bilirubin plazmada albümine bağlanarak taşınır . Albüminin indirekt bilirubine olan yüksek affinitesi nedeniyle plazmadaki serbest bilirubinin tamamına yakını albümine hızla bağlanır . Ancak albüminin bağlama kapasitesinin doymasıyla plazmada serbest bilirubin giderek artar . Bilirubinin albümine bağlanması gebelik yaşının artmasıyla artmaktadır . Diğer taraftan hasta yenidoğanlarda yada ortamda bilirubinle yarışan maddelerin bulunduğu durumlarda albüminin bilirubini bağlama kapasitesi azalır ( 14,15 ) .

Term bir yenidoğanın normal serum albumin konsantrasyon sınırları içinde ( 3.5- 5.0g/dl ) maksimum 25-30 mg/ dl konsantrasyonundaki bilirubini taşıyacak bağlanma bölgesi vardır ( 17 ) .

Yenidoğan döneminde , albuminin , bilirubine affinitesi , erişkine kıyasla azalmış olabilir . Çünkü yenidoğanlar diğer yaş gruplarından daha düşük pH'ya ve özellikle hayatın ilk günlerinde daha düşük serum albumin konsantrasyonuna sahiptir ( 18 ) .

Düşük pH , bilirubin dokulara hareketini arttırarak , albumin bağlanma bölgelerinden ayrılmasını kolaylaştırır . Ayrıca serbest bilirubin çözünürlüğünde azaltarak hücrelere girişine olanak sağlar . Serum bilirubin düzeyi arttığında , bilirubin deri gibi değişik dokulara taşınmasını beyne girişini ve depolanmasını önlemek amacıyla serbest bilirubin için bir depo olarak iş görebilir ( 16 ) .

### **3 . Bilirubin Karaciğere Alımı**

Albümüne bağlı bilirubin hepatic dolaşıma eriştiğinde bilirubin albümininden ayrılarak hepatosit içine taşınır . Hepatositin plazma membranındaki bazı reseptörler , albümüne bağlı bilirubini tutarak bilirubin buradan hücre içine tek başına taşınması işlemini başlatırlar . Hücre duvarını geçen bilirubin derhal bazı hücre içi proteinlere bağlanır . Bu proteinlerin en önemlileri ligandinlerdir ( 14 , 15 ) .

### **4 . Hepatic Konjugasyon**

Hepatosit içine alınan bilirubin , düz endoplazmik retikulumda uridildifosfat glukronil transferaz ( UDPGT ) enzimi yardımıyla suda eriyen mono ve diglukronid şekline dönüşür . Yenidoğanlarda , monoglukronid şekli daha fazla oluşur . Yenidoğanda UDPGT düzeyleri düşüktür . Doğumdan sonra tüm bebeklerde enzimin aktivitesi hızla artar ve 1-2 hafta içinde erişkin düzeye ulaşır . Glukronidle konjugasyon , bilirubin atılımının %90'ını oluşturur .

### **5 . Bilirubin Safraya Atılımı**

Konjuge edilen bilirubin kanaliküler membrandan bir taşıyıcı yardımıyla safra içine atılır . Enerji gerektiren bu işlem sonunda safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu , hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır ( 13 ) .

### **6 . Bilirubin İntestinal Geri Emilimi**

Bağırsağa geçen konjuge olmamış bilirubin , safra , safra tuzları , fosfolipidler , kolesterol , tiroksin ve diğer bazı maddeler ile birlikte enterohepatik dolaşıma girer . Bilirubin monoglukronid ve diglukronid formları stabil moleküller olmadığından bağırsaktaki alkali ortamda non-enzimatik olarak hemen konjuge olmamış bilirubin haline dönüşür . Bu bilirubin de karaciğere geri döner . Bağırsağa geçen bilirubin %25'i geri emilir .

Yenidoğanda , bağırsak motilitesinin az olması , mekonyum pasajının gecikmesi , bağırsak bakterilerinin bulunmaması enterohepatik dolaşımı artırır (13) .

## ETYOLOJİ

- \* Fizyolojik Sarılık
- \* Patolojik Sarılık

### Fizyolojik Sarılık

Yaşamın ilk haftasında yenidoğanların büyük bir kısmında hiperbilirubinemi meydana gelmektedir . Yenidoğan sarılığının insidansı değişik toplumlarda ve coğrafik koşullarda farklılıklar göstermektedir . Örneğin G6PD enzim eksikliği insidansının yüksek olduğu toplumlarda hiperbilirubinemi görülme insidansı daha yüksektir . Bu farklılıklar ve ciddi sarılığın kesin tanımının yapılamaması nedeni ile yenidoğan sarılığı konusunda kesin bir insidans vermek zordur . Ancak ciddi sarılık insidansı için % 6.1' den %32.7'ye kadar değişebilen rakamlar verilmektedir .

Fizyolojik sarılık , yenidoğan karaciğerinin bilirubini tutma , transport etme ve konjugasyonundaki olgunlaşma eksikliğinden kaynaklanır . Bu durum yaşamın ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artışa yol açar . Ortaya çıkan bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak adlandırılır ( 13,18,19 ) . Ancak bilinmelidir ki fizyolojik ve patolojik sarılık ayırımını her zaman çok kesin sınırlarla yapmak mümkün olmayabilir . Çünkü birçok iç ve dış etken fizyolojik düzeyde olan bilirubin üretiminin artmasına ve fizyolojik sarılığın patolojik sarılığa dönmesine neden olabilir .

Artık klinikte daha fazla sarılıklı bebek ile karşılaşmakta ve normal popülasyondaki total serum bilirubin değerleri eskisine göre belirgin olarak daha yüksek saptanmaktadır . Bhutani ve arkadaşları ( 20 ) 2840 bebeğin total serum bilirubin düzeyini değerlendirmiş ve 95. persantil değerini 17.5 mg/dl olarak bulmuşlardır . Bu bebeklerin %41 'i siyah , % 43'ü beyaz ve Asya 'lı olup , %59 'u anne sütü almış . Başka bir çalışmada ise 95. persantil değeri 17.4 mg/dl olarak saptanmıştır ( 1 ) .

Sonuç olarak Amerikan Pediatri Akademisi , tedavinin zarardan çok yarar getireceğinin düşünüldüğü bilirubin düzeylerinde müdahaleyi önermekte , bu değerlendirmeyi yaparken bebeğin yaşı ve klinik durumunu da göz önüne almaktadır ( 21 ) .

## Patolojik Sarılık

Tanı kriterleri : ( 13 , 22 )

- \*İlk gün içinde sarılığın ortaya çıkması ,
- \*Maksimum total bilirubin düzeyinin term bebeklerde 12 mg/dl , preterm bebeklerde 15 mg/dl üzerinde olması ,
- \*Direkt bilirubin düzeyinin 2 mg/dl üzerinde olması ,
- \*Günlük bilirubin artışının 5 mg/dl üzerinde olması ,
- \*Saatlik bilirubin artışının 0.5-1 mg/dl 'nin üzerinde olması ,
- \*Hemoliz bulgularının gözlenmesi ( hızlı Hct düşüşü ve retikülositoz ) .

Yenidoğan bebeklerdeki patolojik sarılıkların büyük çoğunluğundan bilirubin metabolizma basamaklarında normal fizyolojinin dışında gelişen patolojik süreçler (artmış bilirubin üretimi , hepatik alım eksikliği , yetersiz bilirubin konjugasyonu ve artmış bilirubin enterohepatik dolaşımı ) sorumludur ( 10 ) . Artmış bilirubin üretimi ; ABO uyumsuzluğu , eritrosit enzim defektleri veya eritrosit yapısal defektlerinde olabildiği gibi irksal farklılıklarda da görülebilmektedir ( 23,24 ) .

### Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri :

#### 1 . İzoinmunizasyon

- A . Rh uyumsuzluğu
- B . ABO uyumsuzluğu
- C . Diğer kan grubu uyumsuzlukları

#### 2 . Eritrosit içi biyokimyasal defektler

- A . G6PD eksikliği
- B . Piruvat kinaz eksikliği
- C . Heksokinaz eksikliği
- D . Konjenital eritropoetik porfiri
- E . Diğer biyokimyasal defektler

#### 3 . Eritrosit yapı bozuklukları

- A . Herediter sferositoz
- B . Herediter eliptositoz
- C . İnfantil piknositoz
- D . Diğer

#### 4 . Enfeksiyon

- A . Bakteriyel
- B . Viral
- C . Protozoal

#### 5 . Sekestrasyon

- A . Subdural hematoma veya sefal hematoma
- B . Ekimozlar
- C . Hemanjiomlar
- D . Akciğer , beyin , karın içi kanamalar

#### 6 . Diğer

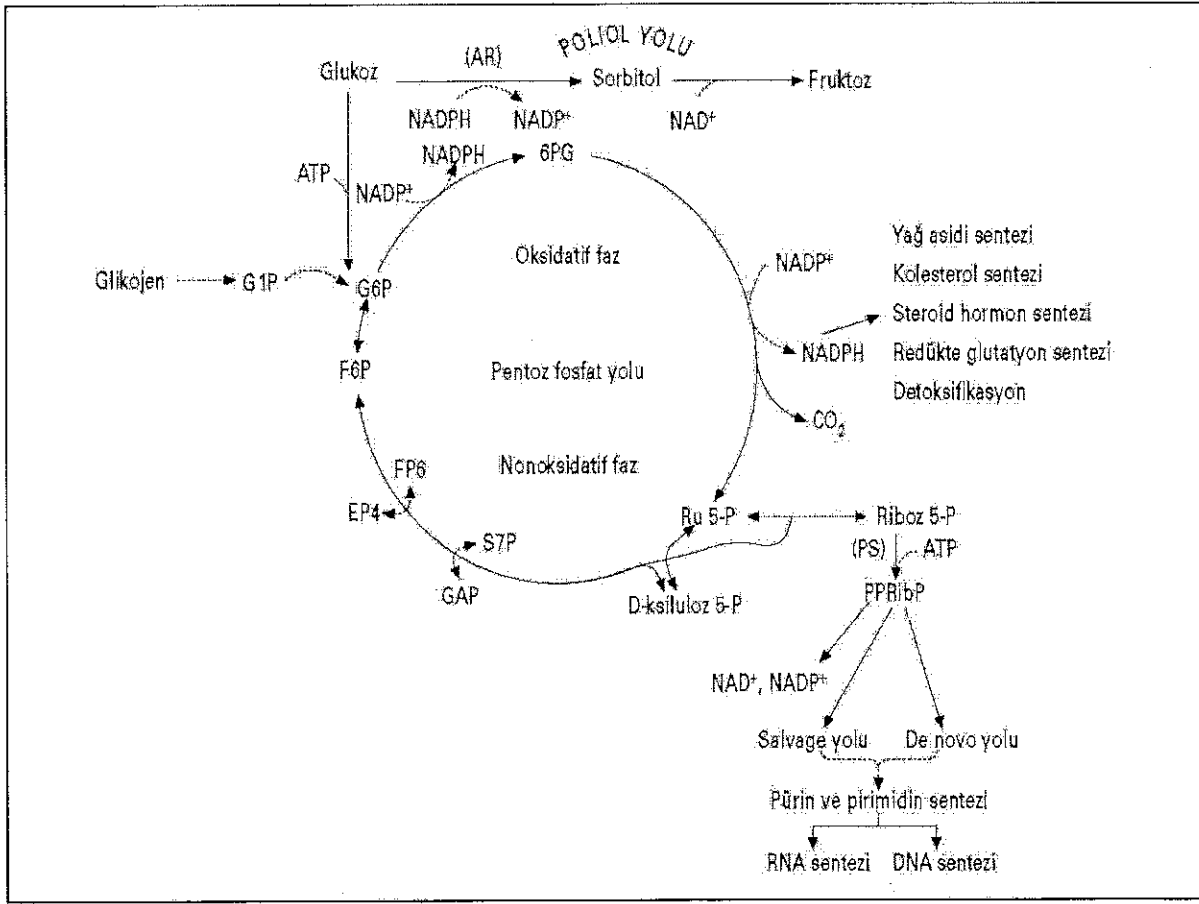
- A . Dissemine intravasküler koagülasyon
- B . Alfa talasemi

### **Eritrosit Enzim Defektleri**

Yenidoğanda hiperbilirubinemiye neden olabilen başlıca enzim eksiklikleri ; glukoz 6 fosfat dehidrogenaz ve piruvat kinaz eksiklikleridir . Daha nadir olarak ise 5 ' nükleotidaz , glukoz fosfat izomeraz , glutatyon sentetaz ve fruktokinaz eksiklikleri görülür .

### **Glukoz – 6 – Fosfat Dehidrogenaz Enzimi Eksikliği**

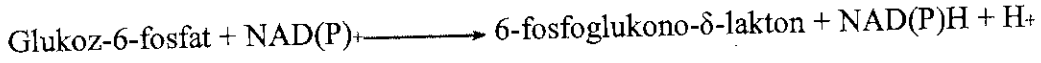
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD) , pentoz fosfat metabolik yolunun ilk ve kontrol enzimidir ( 25 ) . Pentoz fosfat yolu oksidatif ve nonoksidatif olmak üzere iki kısma ayrılır. Hücrede RNA, DNA ve nükleotid sentezi için gerekli riboz-5-fosfat ve redüktif biyosentezlerde indirgeyici güç olan NADPH'ları sentezlemek gibi başlıca iki fonksiyonu vardır . Ayrıca, aromatik aminoasit ve vitamin sentezinde gerekli eritroz4-fosfat, bakteri hücre duvarının bir bileşeni sedoheptuloz-7-fosfat gibi fosforile karbonhidratlar sentezlenmektedir . Pentoz fosfat metabolik yolu ve diğer sentez yolları ile bağlantısı Şekil 1'de gösterilmektedir ( 26 ).



Şekil 1 -

NADPH hücrede yağ asidi, kolesterol, L-askorbik asit, nitrik oksit biyosentezi, glutatyonun indirgenmesi, ilaç ve ksenobiyotik detoksifikasyonu ve peroksitlerin indirgenmesinde görev alır ( 27 ). Eritrositlerde pentoz fosfat yolu okside glutatyonun indirgenmesi için gerekli NADPH'yi sağlar. Redükte glutatyon (GSH) ve GSH bağımlı enzimler hücreyi iç ve dış kaynaklı toksik bileşiklerden ve reaktif oksijen türlerinden (ROS) korur (28). Fagositlerde oksijen tüketimi ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumu fazla olduğundan pentoz fosfat yolunun aktivitesi de yüksektir . Ksenobiyotikler, glutatyon peroksidaz, sitokrom p450 detoksifikasyon sistemleri ile NADPH kullanılarak metabolize edilir (29). NADPH'nın damar düz kas hücrelerinde iyon kanallarının aktivitesini kontrol ettiği öne sürülmüştür. NADPH'nın azalması özellikle V-tipi potasyum (K<sup>+</sup>) kanallarının açılmasına ve vazodilatasyona neden olur (30).

G6PD çoğunlukla sitoplazmada ayrıca peroksizom, endoplazmik retikulum, lizozom, kloroplast ve mitokondri gibi çeşitli organellerde de bulunmaktadır (31). Birçok mikroorganizma, bitki ve hayvan hücrelerinde bulunan G6PD enzimi , aşağıdaki tepkimeyi katalizler .



G6PD ile katalizlenen reaksiyon termodinamik açıdan geri dönüşümlü olmasına rağmen, DG6P oksidasyonunun ürünü olan D-glukonolaktonun hızlı bir şekilde hidroliziyle geri dönüşümsüz hale gelmektedir. Bu hidroliz pH bağımlıdır, pH 6.4 ve 28°C'de laktonun yarı ömrü 24 dakika, pH 7.4'te ise yaklaşık 1.5 dakikadır .

G6PD aktivitesi beslenme, hormonlar ve özellikle NADPH konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir (32). Beslenmenin ve hormonların enzim üzerinde uzun süreli etkisi kaba kontrol, NADP<sup>+</sup>/NADPH oranı ile kontrolü ise kısa süreli ince kontroldür . Ayrıca, "Epidermal Growth Factor" ve "Platelet Growth Factor" hormonları G6PD aktivitesini %25-27 oranında arttırmaktadır (33). Aynı şekilde "Nerve Growth Factor"ün G6PD, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin sentezini uyararak hücreyi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye karşı koruduğu düşünülmektedir (34).

G6PD monomeri yaklaşık 515 aminoasitten oluşur, molekül ağırlığı mikrobiyal türlerde 50-60 kDa, memeli türlerinde ise 58-67 kDa arasında değişiklik göstermektedir. Enzim genellikle aktif olarak dimerik yapı gösterir. Enzimin dimerik ya da tetramerik formunu sıcaklık, enzim, NADP<sup>+</sup>, NADPH konsantrasyonu gibi çeşitli faktörler etkilemektedir. Yüksek pH ve iyonik kuvvet dimer, düşük pH ise tetramer oluşumuna neden olur .

Enzimin doğal substratı glukoz-6-fosfattır (G-6-P). Ancak 2-deoksiglukoz-6-fosfat, 2-deoksi-2-floroglukoz-6-fosfat, 2-deoksi-2-kloroglukoz-6-fosfat, mannoz-6-fosfat, 3 - oksiglukoz-6-fosfat gibi substrat analoglarını da belli oranlarda kullanabilmektedir. Çeşitli türlerden elde edilen enzim, koenzim özgülüğü bakımından; NADP<sup>+</sup>-spesifik G6PD, nonspesifik G6PD ve NAD<sup>+</sup>-spesifik G6PD olmak üzere üç gruba ayrılır .

G6PD eksikliği yaygın olarak Afrika ve Asya'nın tropikal ve subtropikal bölgeleri, Orta Doğu ve Akdeniz'in bazı bölgelerinde görülen yaklaşık olarak 400 milyondan fazla sayıda insanı etkileyen bir enzim hastalığıdır (35). G6PD eksikliği, hastalarda antimalaryal

ilaç primakinin kullanılmasıyla oluşan çeşitli semptomların araştırılması sonucu 1950'li yılların başında keşfedilmiştir (36). G6PD eksikliği, keşfinden sonraki ilk 10 yılda daha çok klinik olarak incelenmiş, daha sonraki yıllarda ise enzimin çeşitli varyantları araştırılmaya başlanmıştır. Son 10 yılda ise enzim eksikliğine neden olan çeşitli mutasyonlar DNA düzeyinde incelenmektedir (37).

G-6-PD enzimini kodlayan gen 13 ekzon ve 12 intron bölgesinden oluşur, X kromozomu üzerinde q28 lokusuna yerleşmiştir. G6PD geni yaklaşık 20 Kb, genin kodladığı mRNA ise 2,269 baz çifti uzunluğundadır (38). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar ile bu gen bölgesinde 100 farklı nokta mutasyonu tanımlanmış ve 400'den fazla anormal varyant klinik olarak saptanmıştır (39).

G6PD varyantları enzim aktivitesi ve neden oldukları hastalıklara göre; kalıtsal nonsferositik hemolitik anemiye neden olanlar, hemolitik aneminin görülmediği varyantlar, enzim aktivitesinde hafif derecede düşük olanlar, enzim eksikliği görülmeyenler ve enzim aktivitesi yüksek olan varyantlar olarak beş sınıfa ayrılır (36).

DNA düzeyinde meydana gelen çeşitli nokta mutasyonlar çoğunlukla enzimin substrat bağlanma bölgesinde yer alan aminoasitleri etkilemekte ve enzimin aktivite göstermesi için gereken protein katlanmalarına ve dimerizasyonuna engel olmaktadır (40). Örnek olarak Çorum varyantı 820 G-A değişimine neden olan nokta mutasyonuna sahiptir (41). Afrika'da sıklıkla görülen G6PD A varyantında en çok 202A 376G bölgesinde mutasyon görülmektedir. G6PD Mediterranean, 563T ise Güney Avrupa, Orta Doğu ve Hindistan'da görülen mutasyonlardır (42).

G-6-PD eksikliğinin en önemli belirtileri neonatal sarılık, favizm ve hemolitik anemidir. Enzimin şiddetli eksikliğinde ise kronik nonsferositik anemi görülmektedir (43).

### **G6PD Enzim Eksikliğinin Genetiği**

X'e bağlı resesif kalıtım özelliği gösterir. Eritrosit enzim eksiklikleri içinde G6PD enzim eksikliği dünyada en sık görülenidir. En sık görülen genetik varyantlar:

*Tip A+* - Normal varyant, zencilerde görülür.

*Tip B+* - Normal varyant.

*Tip A-* - İlaça bağlı hemolitik anemi ile yakın ilişkili varyant.

*Tip B-* - Akdeniz varyantı, ülkemizde de görülen favizmi de içeren tip.

*Tip Canton* - Güneydoğu Asya'da görülür.

## G6PD Eksikliğinin Fiziopatolojisi

HMP yolu normalde inaktif olup, stres hallerinde veya oksitleyici ajan varlığında stimüle olur. Bu yoldaki eksikliklerin ortaya çıkabilmesi için genellikle oksidan bir madde ile temas gerekir. G6PD aktivitesi normal eritrositlerde dahi yaşlanma ile birlikte azalmaktadır. Hastalığın hafif varyantlarında G6PD düzeyi hücre yaşlandıkça normalden daha çok düşer ve bu yaşlı hücreler strese dayanamazlar. Bazı varyantlarda ise genç hücreler bile strese dayanamamaktadır ( 79 ). HMP yolunun fonksiyonel yokluğunda hücre içi indirgeyici mekanizmalar harap olur ve GSH düzeyi korunamaz. HMP yolunun ilk basamağını katalizleyen G6PD enziminin seviyesinin azalması ile eritrositlerde NADPH ve GSH eksikliği olur. Enzim eksikliği olan kişilerin eritrositlerinde GSH rejenerasyonu azalır. Hemoliz oluşumundan hemen önce eritrosit GSH düzeyi hızla azalırken GSSG düzeyi artar. GSSG hücreden dışarı çıkar ve hücre içi total GSH miktarı azalır. Eritrosit membranının bütünlüğünü sağlayan proteinlerindeki sülfidril gruplarının oksidasyonu membran fonksiyonunu bozarak rijiditeye neden olur; dalakta, daha ağır durumlarda ise karaciğerde de eritrositlerin erken yıkımına neden olur ( 79 ). Ortaya çıkan hemolizin şiddeti enzim eksikliğinin düzeyine göre değişmektedir. Bazı kişilerde enzim eksikliği hayat boyu süren bir anemiye neden olacak kadar ağırdır. Enzim aktivitesi çok azalmış bazı varyantlarda yenidoğan hemolitik hastalığı görülmektedir. İlginç olarak, hamile kadınlara oksidan özelliği olan madde verilmesi durumunda, G6PD eksikliği bulunan fetuslarda dahi hemolitik epizodların geliştiği söylenmektedir ( 80 ).

Normalde insanlarda elektroforetik olarak 3 ayrı G6PD tipi vardır. Bazı kişilerde tek bir B bandı vardır. Diğer bir grupta A bandı mevcut iken, bir kısmında da A ve B bandları bulunmaktadır ( 79 ). Yüzlerce ( en az 442 tane ) genetik varyantı bulunan ve bu kadar çok olan çeşitliliğin sıklıkla mutasyona bağlı olduğu G6PD eksikliğinin çoğunda, klinik bozukluk veya hemolitik anemi görülmez. En sık görülen varyant G6PD B dir. Klinik bakımdan önemli hemolize neden olan iki varyantı olup, bunlar G6PD A- ve G6PD Mediterranean 'dır. A- tipi Amerika'lı siyahların %10'unda bulunur. Bu kişilerde orta derecede eksiklik olup, enzim aktivitesi %10-60 arasındadır. Akdeniz tipi (Mediterranean ) Orta Doğu'da yaygın olarak bulunmaktadır ve bu tipte enzim aktivitesi %10 'dan azdır (81). Güney Doğu Asya'da tanımlanmış olan Akdeniz

varyantına benzer şekilde enzim aktivitesi çok düşük olan Mahidol ve Union varyantları vardır ( 82 ). Chicago varyantı ise ömür boyu oldukça şiddetli hemolitik anemi ile seyretmektedir ( 82 ). Bir diğer G6PD eksikliği sınıflaması ise Beutler tarafından yapılmıştır ( 83 ).

G6PD enzim eksikliğinin sınıflandırması :

Sınıf 1 Kronik hemolitik anemiyle seyreden eksiklik vardır.( Chicago varyantı gibi )

Sınıf 2 Çoğunlukla hemolitik anemi olmayan aşırı eksiklik bulunan tip ( Akdeniz, Mahidol varyantları gibi).

Sınıf 3 Orta dereceden hafif eksikliğe kadar olan varyantlar

Sınıf 4 Artmış aktivitesi olan varyant( bu grupta yalnızca Hektoen varyantı var).

G6PD eksikliği bulunması bu kişilerin P. Falciparum sıtmasına dirençli olmalarına neden olmaktadır . Afrika'da P. Falciparum sıtmasının endemik olduğu bölgelerde G6PD eksikliğinin nispeten sık görüldüğü belirlenmiştir . Bu koinsidensin , söz konusu defektin plazmodiumlara karşı dayanıklılık sağlaması ile ilgili bir seleksiyon olayına bağlı olduğu ileri sürülmüştür ( 84 ). P. Falciparum'a karşı immünite gelişiminde G6PD eksikliğinin oluşması , malaryanın yaygın olduğu bölgelerde G6PD sıklığının artmasını açıklayabilir ( 82 ). G6PD eksikliğinin olduğu eritrositlerdeki malarya parazitin gelişiminin normal eritrositlerden daha yavaş olduğu görülmüştür ( 82 ). Antimalaryal olarak kullanılan ilaçlar , G6PD eksikliği bulunan kişilerde , eritrosit içindeki oksijen radikallerini arttırmaktadır . Oksidatif strese duyarlı olan parazitin yok edilmesine oksidatif stres oluşumunun da katkısı bulunuyor olabilir .

### **G6PD Enzim Eksikliğinin Epidemiyolojisi**

G6PD eksikliği esas olarak Afrika , Akdeniz Bölgesi , Orta Doğu , Güneydoğu Asya, Kafkas halklarında ve onların soylarından gelenlerde görülmektedir ( 84,85 ). İspanyol Yahudileri , Yunan'lılar , Çin'liler , Filipin'liler , Endonezya'lılar ve Hint'lilerde % 5 - 8 oranında bu enzimin eksikliğinin görüldüğü belirlenmiştir ( 80 ). Türkiye 'deki olgular daha çok Çukurova ve Van 'ın Başkale ilçesinde bulunmaktadır . Say ve arkadaşları 1964 yılında yapmış oldukları çalışmada Eti Türkleri'nde % 11.4 ve Kıbrıslılarda % 3.5 oranında G6PD eksikliği olduğunu bildirmişlerdir ( 84 ). Yine Çukurova Bölgesi'nde % 8.2 oranında G6PD eksikliğine rastlanmıştır ( 86 ). En yüksek insidens ise Kürt asıllı Musevilerde bulunmuştur ( erkeklerin %70'i ) ( 82 ). Doğu

Akdeniz Bölgesi'nde erkeklerin %50 'sinde G6PD eksikliği tespit edilmiş olup özellikle Irak ' ta ve Irak asıllılarda yüksek oranda bulunmuştur ( 83 ) . Suudilerde ve ABD ' deki zenci nüfusta % 10-13 civarında bulunmaktadır . Kuzey Amerika 'daki Güney Doğu Asya 'lı mülteci kadınların % 35 ' inin taşıyıcı olduğu belirlenmiştir ( 83 ) . P. Falciparum malaryası ile G6PD eksikliğinin coğrafik dağılımı ilginç bir şekilde örtüşmektedir ve G6PD eksikliği olanlarda P. Falciparum sıtmasına karşı çeşitli derecelerde direnç görülmektedir ( 82 , 87 ) .

### **Hemolitik Anemi**

Kronik hemolitik anemiye neden olan nokta mutasyonlar incelendiğinde G6PD geninin 10. ekzonu tarafından kodlanan, 361-428 aminoasitleri arasında bir bölgede yoğunlaştığı saptanmıştır. Bu bölge G6PD'nin stabilitesi ve aktivitesi için gereken aktif dimer oluşumunda görev alır (44). G6PD eksikliği görülen eritrositler ozmotik şok ve oksidatif strese karşı daha duyarlı olduğundan Heinz cisimcikleri oluşumu nedeniyle hemoliz ve bunun sonucunda anemi oluşmaktadır (45).

G6PD enziminin normal koşullarda ancak %1 'i kullanılmaktadır .Oksidan madde ile karşılaşıldığında enzimin kullanımı artar . Bu nedenle enzim düzeyi çok düşük olan vakalarda bile normal koşullarda hemoliz olmaz .G6PD enzim eksikliği olan kimseler oksidan etkenle karşılaştıklarında , 6-24 saat içinde akut hemolitik anemi ortaya çıkar . Normalde NADP / NADPH oranı , G6PD enziminin fizyolojik düzenleyicisidir . Bu oranın artması G6PD enzim aktivitesini indükler ( 61 ) .

### **İlaç ile İndüklenmiş Hemolitik Anemi**

G-6-PD eksikliği olan bireylerde ilaç alımına bağlı hemoliz meydana gelir. Hemolize neden olan ilaçların temel özelliği oksidan ajan olmalarıdır (46). Tablo 1'de G6PD eksikliğinde hemolize neden olan bazı ilaç ve kimyasallar gösterilmiştir.

**Tablo 1- Glukoz – 6 – Fosfat – Dehidrogenaz Enzim Eksikliğinde Sarılık Yapabilecek Etmenler :**

#### **ATEŞ DÜŞÜRÜCÜ VE AĞRI KESİCİ İLAÇLAR**

Asetilsalisilik asit : Asprin  
Aminopirin : Novalgin vb .  
Bu gruptan parasetamol içerenler kullanılabilir .

#### **SITMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR**

Pirimakin  
Atebrin  
Kinin  
Klorokin  
Primetamin

## **SÜLFONAMİDLER**

Sülfanilamid  
N – asetilsülfonilamid  
Sülfapiridin  
Salisilazosülfapiridin  
Sulfadiazinipiridazin  
Sulfadiazin SULFATRİM , KOTRİZİN  
Sulfizoksazol GANTRİSİN  
Sulfatiazol

## **NİTROFURONLAR**

Nitrofurazon FURACİN  
Nitrofurantion PİYELOSEPTİL , URİSEPTİN  
Furazolidon  
Furaltadon

## **SULFONLAR**

Tiazolsulfon  
Diaminodifenilsulfon  
Sulfokson sodyum

## **DİĞERLERİ**

Naftalen  
Fenilhidrazin  
Asetilfenilhidrazin  
Toluidin mavisi  
Nalidiksik asit  
İnfeksiyonlar  
Diyabetik ketoasidoz  
Bakla  
Menadion  
Dimerkaptol  
Metilen mavisi  
Kloramfenikol  
Probenesid  
Kinidin

### **Favizm**

G6PD eksikliği görülen hastalarda bakla tüketiminden sonra ortaya çıkan akut hemolitik anemi sendromudur. Vicine, Convive, Askorbat, L-Dopa baklada fazla miktarda bulunan toksik olarak düşünülen bileşiklerdir. Bu bileşikler ROS üreterek G6PD eksikliği görülen bireylerde hemolize neden olur (47).

Bakla tanelerinin sindirimini takiben gelişen akut hemoliz olan favizm, hemen hemen yalnızca Akdeniz Ülkeleri'ne sınırlıdır ve yalnızca GdMediterranean tipi G6PD eksikliği olan bireylerde ortaya çıkar (62,63,64).

Beklendiği gibi, sendrom erkeklerde dişilerden daha sıktır. 2 – 6 yaş arasında insidens artmıştır. Favizm, bakla tanelerini sindirmiş olan annenin (genellikle annede herhangi bir hastalık olmaksızın), kendi sütüyle beslediği bebeğinde olabilir (64). Sıklıkla taze baklanın sindirimini takiben gelişse de kuru bakla alımından sonra da olabilir. Akut hemoliz, bakla bitkisinin polenlerinin inhalasyonundan sonra da nadir olarak bildirilmiştir. Favizmin hemolitik krizi tüm yönleriyle ilaç ve diğer ajanlarla tetiklenenlere benzer. Klinik sıklıkla ciddidir, hemoglobin düzeyi 3 gr/dl altına düşebilir ve ölümcül olabilir.

### **Neonatal Sarılık**

Hemoliz ve hem'in ürünleri olan bilirubini kojuje etmede yenidoğan karaciğeri henüz tam yeterlilikte değildir. Hemolizi arttıran herhangi bir faktör bu dengeyi kırabilir ve hiperbilirubinemi ile sonuçlanabilir. G6PD enzim eksikliği, yenidoğan eritrositlerini hemolize karşı daha eğilimli hale getirir ve hiperbilirubinemiye neden olur.

Sıklıkla Akdeniz ve Asya'da görülen neonatal sarılık, G6PD eksikliğinin ve buna bağlı olarak hemolizin önemli bir sonucudur. Yenidoğanlarda, tedavi edilmediğinde kernikterusa neden olur (35)

### **Kronik Nonsferositik Hemolitik Anemi**

Enzimin şiddetli eksikliğinde oluşan kronik nonsferositik hemolitik anemi ile ilişkili 80'den fazla genetik varyant tanımlanmıştır. G6PD-Portici varyantında G-A transizyonu şeklindeki tek nokta mutasyonu polipeptid zincirindeki histidin aminoasidinin arjinin-393 ile yer değiştirmesine ve buna bağlı olarak enzimin üç boyutlu yapısının bozulmasına neden olur. Bu varyantın bulunduğu eritrositlerde küresel yapının bozulması, anemi, retikülosit ve bilirubin değerlerinde artma gibi semptomlar görülmektedir (48).

## Sıtma

Yaygın olarak görülen G6PD-A varyantı bu alelleri taşıyan heterozigot bireyleri *P. falciparum*, *P. malariae* infeksiyonuna karşı korumaktadır (49). G6PD-A varyantının normal enzime göre aktivitesi 10 kez daha düşük olduğu için parazitin eritrositlerdeki normal gelişimi için gerekli olan GSH yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, oksidatif hasarlara karşı daha duyarlı olan bu eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalması eritrosit düzeyinde bir koruma sağlamaktadır (50).

## Enzim eksikliğinin diğer etkileri

G6PD eksikliğinin hücrede oksidatif stresin artmasına, aynı zamanda NO üretiminin azalmasına neden olarak hipertansiyon, diabetes mellitus ve ateroskleroz gibi patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olduğu bildirilmiştir (51). Hücrede oksidatif hasarların neden olduğu yaşlanma ve kanser gibi hastalıklar da G6PD eksikliğinin bir sonucu olarak düşünülmektedir (52). Enzim eksikliği görülen hastalarda kalp ameliyatlarından sonra daha uzun ventilasyon süresi, şiddetli hipoksi, artan hemoliz gözlenmekte ve daha fazla kan nakline ihtiyaç duyulmaktadır (53). Bakteriyel ve viral infeksiyonlar oksidatif metabolitleri üretmesinden dolayı hemolize neden olmaktadır. Hepatit A ve Hepatit E'li hastalarda enzim eksikliğinin şiddetli hemoliz meydana getirdiği belirtilmiştir (54). Polyol metabolik yolunda, G6PD eksikliği hiperglisemiye yol açmaktadır (51).

## Tanı

Sarılık yenidoğanda sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin sekel açısından riskli olduğuna ve hangilerinin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşır.

Sarılıklı bir yenidoğanda öykü büyük önem taşır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka incelenmelidir. Ailede sarılık öyküsünün varlığı ve annenin gebeliğinde geçirdiği hastalıklar özellikle sorulmalıdır.

Muayenede sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırılınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılır. Transkutanöz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir. Ancak fototerapi veya kan değişimi kararı vermek için, serumda bilirubin tayini yapılmalıdır.

Bilirubin üretimiyle CO üretimi arasında bire bir ilişki bulunduğu için, total bilirubin üretiminin incelenmesine, COHb, akciğerden CO atılımı ve end-tidal CO düzeyi ile bakılabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada bilirubin üretimi indeksli olarak end-tidal CO ölçümünün hemoliz olup olmadığı ve ciddi hiperbilirubinemi gelişip gelişmeyeceğini tahminde yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (65).

Yenidoğan sarılığında ; serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, hemoglobin, direkt coombs testi, retikülosit tayini ve periferik yayma incelenmesi yapılmalıdır. Bu tetkiklerle tanıya varılamayan, atipik klinik gidişli veya uzamış sarılıklarda ileri laboratuvar incelemeler yapılmalıdır. Bu testlerden biride G6PD enzim düzeyi tayinidir .

G6PD enzim eksikliğinin tanısı , G6PD enzim aktivitesinin direkt veya indirekt olarak gösterilmesine dayanır . Direkt ölçümlerde , etkilenen kişilerdeki enzim aktivitesi normalin % 10 ' u veya daha azı kadardır . Yeterli tarama teknikleri için methemoglobinin indirgenmesi ile oluşan metilen dekolorasyonu veya NADPH ' ın floresan özelliğinden yararlanılır . Hemolitik episodun hemen ardından retikülosit ve genç eritrositler predominanttır . Gd A- varyantında bu genç hücreler yaşlı olanlara nazaran daha yüksek enzim aktivitesine sahiptir . G6PD varyantları aynı zamanda elektroforetik analizlerle ortaya çıkarılabilir .

### **Tedavi**

Yenidoğan döneminde sarılık sık rastlanılan bir bulgu olup, erken tanı ve tedavi ile istenmeyen sonuçların önüne geçilebilir. Tedavisi geciken olgularda kernikterus gibi mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan durumlarla karşılaşılabilir.

Yenidoğan sarılıklarının tedavisinde amaç temelde santral sinir sisteminde bilirubin toksisitesine bağlı oluşabilecek kalıcı bozuklukları önlemektir. Ancak hangi bilirubin düzeylerinde hangi tedavilerin uygulaması gerektiği günümüzde netleşmemiştir (66).

G6PD eksikliği bulunan bireylerde ilaç ya da infeksiyonlara bağlı olarak hemolize neden olan ajan mümkün olduğunca hızlı bir şekilde temizlenmelidir. Ancak şiddetli olmayan G6PD-A gibi sınıf üçe giren varyantlarda gerekli olan ilaç tedavisine kan değerleri takip edilerek devam edilebilir (56). Kan değişimi şiddetli hemoliz geçiren hastalara uygulanmaktadır ve desferrioksamin uygulaması favizm sonucu oluşan hemolizi önleyebilmektedir (56). Kan değişimi yanında 500 mg tek doz desferrioksamin alan bir hastada sadece

oluşan supernatanttan 0.05 ml alınarak üzerine 3 ml solüsyon 1 ( tampon ) ve 0.10 ml solüsyon 2 ( NADP ) konularak karıştırıldı ve 5 dakika bekletildi . Ardından 0.05 ml solüsyon 3( glucose-6-phosphate ) eklendi ve karıştırıldı . Shimadzu spektrofotometresinde 340 nm dalga boyunda başlangıç absorbanı ve bunu takiben 1 , 2, 3 dakika sonrasında olmak üzere 4 kez absorban okundu . Bu dört okuma arasındaki fark ortalaması 30476 ile çarpıldı . Bulunan değer ml ' deki eritrosit sayısına bölünerek enzim düzeyi bulundu

Kitin verdiği normal değerler : 219 – 564 pU / RBC

C . Hemoglobin düzeyi : Coulter Electronics Ltd. 'in Hettich Haematocrit aletiyle EDTA lı hemogram tüplerine alınmış 1 ml. venöz kanda ölçüm yapıldı . Sonuçlar gr/dl. olarak belirlendi . Alet normalleri 12 – 18 gr/ dl. arasında idi .

D . Retikülosit sayımı : Sayım için parlak krezil mavisi kullanıldı . Bu boya ile eritrositler açık veya orta koyulukta yeşile boyanırken , retikülositler koyu maviye boyanırlar ( 7 ) . Bu yöntemde eşit miktarda kan ve boya temiz bir tüpte karıştırılarak 20 dakika bekletildi . Sonrasında bir damla karışımdan alınarak lama yayıldı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi . Büyük büyütmede ortalama 100 eritrosit içeren 10 objektif alanındaki retikülositler sayıldı . Bulunan toplam değer 10 'a bölünerek % retikülosit sayısı hesaplandı .

3 – Örnekleme zamanları : Çalışma grubuna alınan vakaların servise alındığı tarih ile en geç hayatının 10. günü olmak üzere Hb , G6PD enzimi , retikülosit ve bilirubin için kan alındı .

4 – İstatistik metodları : Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken , istatistiksel analizler için SPSS ( Statistical Package for Social Sciences ) Widows 10.0 programı kullanıldı . Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların ( Ortalama , Standart sapma ) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi ; n normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı . Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher 's Exact Ki – Kare testi kullanıldı . Sonuçlar %95 'lik güven aralığında , anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi .

kan değişimi olan bir hastaya göre hemoglobini gerilemiş, hemoglobin düzeyinde büyük bir artış ve retikülosit değerinde hızlı bir düşüş gözlenmiştir (57).

NADP<sup>+</sup>-bağımlı ksilitol dehidrogenaz, insan eritrositlerinde bulunmaktadır ve G6PD eksikliği görülen eritrositlerde bu enzimin aktivitesi normal düzeydedir. Ksilitol, NADPH üreten bir başka metabolik yolu uyarması bakımından, G6PD eksikliği görülen bireylerde hemolizin tedavisi için potansiyel bir ajan olarak düşünülmektedir .

Antioksidan olarak kabul edilen vitamin E, eritrositlerde GSH stabilitesine katkıda bulunarak kronik hemolitik anemiye karşı koruma sağlamaktadır .

G6PD eksikliğinin en tehlikeli sonuçlarından biri olan genelde sınıf iki varyantlarının görüldüğü popülasyonlarda ortak olan kernikterusta, fototerapi uygulanarak bilirubin düzeyi düşürülebilir (58).

G6PD, hücre için çeşitli redüktif biyosentezlerde kullanılacak NADPH'yı ve nükleotid yapısına katılacak pentozları üreten pentoz fosfat yolunun ilk ve kontrol enzimidir. Özellikle metabolik aktivite sonucu oluşmuş serbest radikallerin detoksifikasyonunda görev alan GSH'nin rejenerasyonunda önemli bir rol oynamaktadır ve biyokimyasal , fizyolojik olarak büyük önem taşır. G6PD eksikliğinin 1950'li yıllarda keşfinden sonra enzimin klinik popülasyon dağılımı, biyokimyasal karakteri, moleküler biyolojisi ile ilgili sayısız çalışma yapılmıştır. G6PD eksikliği yaygın olarak görülen bir enzim hastalığıdır ve G6PD'nin her yönüyle araştırılması, yapısal ve kinetik özelliklerinin ortaya çıkarılması konusunda yapılan çalışmalar devam etmektedir (59 – 60 ).

Yenidoğanlarda G6PD enzim eksikliğinde oluşan sarılığın tedavisinde 2 yöntem vardır .

- 1 . Fototerapi
- 2 . Kan değişimi

### **Fototerapi**

1958 yılında Cremer ve arkadaşlarının güneş işiğini gören bebeklerin sarılığının süratle azaldığının fark edilmesi fototerapinin temelini oluşturmuştur. Fototerapi o günden beri tüm dünyada yenidoğan sarılığlarının tedavisinde önemli bir yer tutmuştur (66,67).

Fototerapi kan değişiminden sonra hiperbilirubineminin önlenmesinde ve tedavisinde en etkin yöntemdir. Nonhemolitik hiperbilirubinemili bebeklerde, bilirubin seviyesini uzun

süre düşük tutmada kan değişiminden daha etkilidir. Fototerapi kullanılmaya başladığından beridir, hemolitik sarılıklarda kan değişimi ihtiyacında belirgin azalmaya yol açmıştır (68).

Fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekölü daha az lipofilik, suda eriyebilen ve vücuttan uzaklaştırılması için konjugasyona ihtiyaç göstermeyen moleküllere dönüştürler.

Bu dönüşüm 3 şekilde oluşur :

- 1) Fotooksidasyon
- 2) Konfigurasyonel (geometrik) izomerizasyon
- 3) Yapısal izomerizasyon

Bilirubinin en iyi absorbe ettiği ışık 440-460 nm dalga boyundaki mavi ışıktır. Etkili bir fototerapinin en az 5uw/cm/nm enerji vermesi gerekir. Bunun için de ideal olarak 440-460nm dalga boyunda mavi ışık, 30-40 cm uzaktan ve 40 uw/cm/nm şiddetinde verilmelidir (7,69).

Son zamanlarda geliştirilen fiberoptik fototerapi, bebeğe sarılan battaniye benzeri bir örtü yardımıyla küvöze gerek kalmaksızın yatakta fototerapi almalarına olanak sağlamıştır (70,71). Bunun dışında çok yönlü fototerapi uygulamalarıyla tedavide fototerapi başarısı arttırılmıştır (72,73).

### **Kan Değişimi**

Bu teknik , dolaşımda bilirubini hızla elimine etmesinin yanında eritrositleri hedef alan antikorlarda uzaklaştırır. Kan değişimi özellikle herhangi bir nedenle hemolizi süren bebeklerde yararlıdır. Bir veya iki santral katater yerleştirilir ve bebekten alınan küçük kan volümleri yerine donörden alınmış aynı miktarda eritrosit -plazma ile karıştırılarak ya da tam kan şeklinde verilir. Bu işlem bebeğin kan volümünün iki katı değiştirilene dek sürdürölür. İşlem süresince serum elektrolitleri ve bilirubin düzeyi periyodik olarak ölçölümelidir. Donör kanında antikoagölün olarak kullanılan sitrat fosfat dekstrozdaki sitratın bebeğin kalsiyum iyonları ile şelat oluşturması hipokalsemiye neden olabileceği için kan değişimi sırasında kalsiyum glukonat infüzyonu gerekebilir. Ayrıca işlem sırasında verilen sıvılardaki yüksek glukoz konsantrasyonlarına bağlı artmış insülin üretimi ciddi hipoglisemilere neden olabilir (74) .

Kan değişiminin kullanımı fototerapinin gelişimden sonra büyük ölçüde azalmıştır ve fototerapinin daha etkin kullanımı bunu daha da azaltabilecek ve olası mortalite ve morbidite riskinden kaçınılacaktır (76).

Kan değişiminin, yoğun fototerapinin yetersiz kaldığı veya serum bilirubin konsantrasyonunu 48 saat içinde 25 mg/dl'ye ulaşması beklenen artış hızındaki hemolizli

bebeklerde, yani işleme bağlı komplikasyon ve ölüm riskinin bilirubin ensefalopatisi riskini aşacağı durumlarda kullanılması önerilmektedir (77).

Kan değişimi uygulanması için gerekli klasik total bilirubin düzeyleri tablo2'de verilmiştir (77). Ancak genel kurallar özetlenecek olursa (10,77,78);

-İlk gün ortaya çıkan sarılık durumlarında, doğum ağırlığı ve bazı risk durumlarına göre total bilirubin düzeyi baz alınarak yapılan öneriler tamamen geçersizdir ve mutlaka ileri araştırmayı ve bireysel değerlendirmeyi gerektirir.

-Hangi spesifik bilirubin düzeyinin kan değişimini gerektirdiği ile ilgili belirsizlik sürmektedir ve kan değişimi için hazırlıklar yapılırken yoğun fototerapi uygulanması önerilir. Bu özellikle ilk görüldüğünde kan değişim sınırında bilirubin düzeyine sahip bebekler için önemli bir konudur. Yoğun fototerapi ile total serum bilirubin düzeyinin 4-6 saat içinde 1-2 mg/dl kadar düşmesi beklenir. Bu düşme gerçekleşmiyorsa ileri araştırmayı ve genellikle kan değişimini gerektirir.

-Total serum bilirubin düzeyi, risk durumu ya da sarılığın başlangıç günü ne olursa olsun bebeğin nörolojik bulgularındaki değişim, bilirubin ensefalopatisi tanısını düşündürüyorsa, bu kan değişimini zorunlu kılar. Bu bulgular bilinç durumu, tonus ve ağlama karakteristiğindeki değişimlerle, santral orjinli ateş ve nöbet varlığını içermektedir.

Tablo 2: Sağlıklı term yenidoğanlarda yaşa göre (saatlik) hiperbilirubinemi tedavisi (total serum bilirubini mg/dl) ( 13 , 77 )

Yaş (saat)	Fototerapi düşün	Fototerapi	Fototerapi; yetersizse, kan değişimi	Kan değişimi ve yoğun fototerapi
25-48	≥12 mg/dl	≥15 mg/dl	≥20 mg/dl	≥25 mg/dl
49-72	≥15 mg/dl	≥18 mg/dl	≥25 mg/dl	≥30 mg/dl
>72	≥17 mg/dl	≥20 mg/dl	≥25 mg/dl	≥30 mg/dl

## MATERYAL VE METODLAR

### Örneklerin Elde Edilişi :

Bu çalışma , Temmuz 2006 – Haziran 2007 tarihleri arasında Süleymaniye Semiha Şakir Doğumevi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği 'ne hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılan 100 erkek bebek üzerinde yapılmıştır .Kontrol grubu için bu 100 vakalık grubun içinden seçilen ve hayatlarının ilk 4 gününde bilirubin düzeyleri 18 mg/dl' yi aşan , G6PD enzim düzeyi normal olarak saptanan 19 bebek seçildi.

G6PD enzim düzeyi ölçümü için EDTA 'lı hemogram tüplerine kan alındı . Bebeklerden alınan örneklerde , aynı gün içinde retikülosit ve hemogram tetkikleri yapıldı . Çalışmadaki tüm vakalar , bilirubin değerleri Fototerapi tedavi sınırının altına düşünceye kadar günde 3 kez , topuk kanı alınarak takip edildi .

### 1 – Olguların Seçimi :

Çalışmaya , miadında normal spontan doğum ile (73 bebek) ve miadında sezeryan ile (27 bebek) doğan yaşamlarının ilk 10 gününde ABO ve Rh uyumsuzluğu olmaksızın total bilirubin düzeyinin fototerapi tedavisini gerektiren düzeyi aşan 100 erkek bebek alındı . Çalışma grubunu enzim değeri , normal değer altında saptanan ( <219 pu /RBC ) 6 bebek oluşturdu . Kontrol grubunu ise enzim eksikliği saptanmayan 94 olgunun içinde , ilk 4 gününde bilirubin değeri 18 mg /dl 'yi aşan 19 bebek oluşturdu . Kontrol grubu oluşturulurken G6PD enzim eksikliği nedeni ile gelişen neonatal sarılık vakalarında , hayatın ilk günlerinde bilirubin değerlerinin yüksek düzeylere çıkması göz önünde bulunduruldu .

### 2 – Değerlendirmeye alınan parametrelerin ölçümü :

A . Bilirubin düzeyi : Albino spektrofotometresiyle ölçüm yapıldı .Değerler 455 nm ile 575 nm arasındaki dalga boylarında okundu ve sonuçlar mg/dl olarak belirlendi .

B . G6PD enzim düzeyi : Spektrofotometrik yöntemle Trinity Glucose -6 – phosphate dehydrogenase kiti kullanıldı . EDTA ' lı hemogram tüpüne alınan 1 ml venöz kan örneğinin 0.2 ml ' si temiz ve kuru bir tüpe alınarak üzerine 2 ml %0.9 NaCl solusyonu eklendi . 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve bu işlem 4 kez tekrarlandı . Bu yıkanmış ve santrifüje edilmiş eritrositlerin üzerine 0.5 ml solusyon 4 ( digitonin ) ilave edildi ve 15 dakika + 4 derecede bekletildi .Sonrasında tekrar santrifüje edildi . Üzerine

## BULGULAR

Çalışılan 100 vaka sayılık grubun doğum tartısı , sarılık başlangıç günü , anne ve bebek kan grupları , G6PD enzim düzeyleri , kan değişimi yapılıp yapılmadığı ve vakaların serviste takipleri boyunca saptanan en yüksek bilirubin değerleri ve kaçınıcı günde kaydedildiği Tablo 1 ve Tablo 2 ' de belirtilmiştir.

Çalışma Temmuz 2006 – Haziran 2007 tarihleri arasında Süleymaniye Semiha Şakir Doğumevi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde toplam 100 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların 19'u kontrol grubu olarak değerlendirilmiş olup ; 6 olguda ise enzim eksikliği saptamıştır.

Tablo 1

	Doğum Tartısı (gr)	Sarılık başlangıcı (gün)	Kan grupları AKG BKG		G6PD ( pu / RBC)	Exch. trans.	Max bil. ve gözlendiği gün (bil) (gün)	
1.B.Çelik	3310	4.	A+	A+	286.3	-	18.6	6.
2.B.Tuncay	3700	1.	B+	0+	380.0	-	17.5	3.
3.B.Önsal	3600	3.	AB+	A+	350.0	-	19.0	3.
4.B.Alturan	3080	5.	A+	A+	275.2	-	19.9	10.
5.B.Sarı	3100	3.	AB+	B+	260.0	-	14.0	5.
6.B.Yolasığmaz	2550	7.	A+	A+	296.0	-	21.4	6.
7.B.Karaca	3400	1.	0+	0+	455.0	+	24.3	3.
8.B.Özçelik	3910	2.	0+	0+	383.0	-	12.1	2.
9.B.Çalar	3500	2.	A+	A+	450.0	-	18.6	4.
10.B.Kesken	3100	3.	AB+	B-	288.0	-	14.6	5.
11.B.Abalı	3110	1.	A+	A+	509.4	-	15.5	3.
12.B.Surgur	4050	4.	B+	O-	305.8	-	20.5	11.

13.B.Dikdönek	2900	2.	A+	A+	46.2	+	25.6	6.
14.B.Hanoğlu	3550	1.	AB+	A+	288.0	-	14.9	3.
15.B.Aksongül	4000	2.	O-	O-	245.7	-	18.8	3.
16.B.Kandemir	3080	1.	A+	AB+	402.9	-	19.2	4.
17.B.Çavuşoğlu	3390	2.	O-	O-	433.4	-	16.8	3.
18.B.Öz	3500	4.	A+	A+	387.2	-	20.3	4.
19.B.Ünüvar	3450	5.	A+	A+	278.0	-	22.0	7.
20.B.Basık	2350	2.	AB+	A+	275.0	-	11.2	4.
21.B.Gökçe	3750	1.	O+	O+	25.7	-	19.2	7.
22.B.Bozkurt	2890	3.	O+	O+	320.6	-	15.9	6.
23.B.Kır	3500	2.	A+	A+	321.9	-	17.0	3.
24.B.Tekçi	2650	3.	AB+	A+	362.5	-	22.5	6.
25.B.Şen	3080	2.	O-	O-	274.3	-	15.2	2.
26.B.Akçay	2840	4.	B+	O+	490.0	-	19.3	6.
27.B.Demirtaş	4300	2.	A+	A+	256.8	-	14.9	4.
28.B.Şeker	3160	2.	O+	O+	387.5	-	18.9	5.
29.B.Birkan	3670	6.	A+	O+	347.6	-	22.0	8.
30.B.Karanlık	3550	4.	A+	A-	228.0	-	18.4	8.
31.B.Bayer	2590	2.	AB+	A+	336.5	-	19.5	4.
32.B.Geziçi	2300	1.	AB+	B+	288.4	-	14.7	
33.B.Önsal	3600	1.	B+	B+	317.7	+	26.5	4.
34.B.Tekgezen	3380	2.	O+	O+	356.0	-	14.6	5.
35.B.Eren	3650	3.	A+	A+	621.5	-	18.2	3.
36.B.Uluslan	4100	4.	O+	O-	322.6	-	18.6	7.
37.B.Alturan	3080	5.	AB+	A+	355.7	-	19.9	9.

38.B.Yiğit	2800	3.	B+	0+	384.0	-	19.5	6.
39.B.Tekin	2970	3.	A+	0+	483.2	-	18.6	5.
40.B.Karaca	4300	2.	A-	0-	325.6	-	19.3	4.
41.B.Tuncay	3700	4.	A+	A+	265.0	-	18.3	7.
42.B.Yılmaz	3430	3.	B+	0+	357.8	-	20.1	6.
43.B.Budak	3200	2..	0-	0-	285.0	-	18.7	3.
44.B.Tezgider	3320	3.	AB-	A-	355.7	-	17.3	7.
45.B.Özdaş	3380	4.	0-	0-	543.5	-	19.8	7.
46.B.Güney	3870	5.	B+	0+	417.4	-	18.5	9.
47.B.Yılmaz	3100	4.	B-	B-	24.0	-	19.7	8.
48.B.Kırcı	3350	3.	AB+	A+	357.6	-	15.4	5.
49.B.Uslu	3950	2.	0-	0-	304.7	-	16.7	4.
50.B.Koç	2990	6.	A+	A+	365.2	-	19.7	9.
51.B.Çalışkan	2380	3.	A+	AB+	422.3	-	18.1	7.
52.B.Tutuk	4060	5.	A+	A+	242.1	-	18.5	8.
53.B.Orak	3600	4.	B+	B+	277.5	-	19.6	6.
54.B.Değirmen	2900	2.	AB+	A+	354.0	-	19.0	4.
55.B.Doğan	2250	7.	0+	0+	327.0	-	18.8	7.
56.B.Boğerler	3080	1.	A-	A-	344.2	-	15.9	4.
57.B.Yılmaz	2860	6.	A+	A+	255.0	-	19.8	8.
58.B.Oruç	3450	2.	AB+	B+	315.2	-	18.2	5.
59.B.Seyhan	2510	4.	B+	B+	288.3	-	20.1	7.
60.B.Helvacı	3400	4.	0-	0-	50.1	+	22.4	5.
61.B.Demirel	2550	3.	A+	A+	345.6	-	18.7	5.
62.B.Kara	3650	3.	0+	0+	266.8	+	23.9	4.

63.B.Atık	2970	2.	AB+	A+	352.0	-	17.9	5.
64.B.Aksoy	3200	3.	A-	0-	297.7	-	18.6	6.
65.B.Tuna	2940	5.	B-	B-	304.4	-	19.4	8.
66.B.Genç	3800	7.	0+	0-	239.7	-	21.5	9.
67.B.Ayan	3320	4.	A+	0+	328.0	-	17.5	6.
68.B.Erten	2780	2.	A-	0-	366.4	-	18.4	5.
69.B.Kanat	3100	5.	A+	A+	344.0	-	22.3	9.
70.B.Yıldız	2600	3.	A+	AB+	297.8	-	19.1	5.
71.B.Çelebi	3000	5.	B+	B-	242.6	-	19.5	7.
72.B.Yılmaz	3040	5.	0+	0+	330.8	-	20.3	8.
73.B.Bayraktar	3000	1.	AB+	B+	265.6	-	17.0	4.
74.B.Tosun	2550	3.	A+	A-	36.8	+	21.5	4.
75.B.Kara	2500	3.	A+	0+	251.4	-	15.7	4.
76.B.Bulut	4100	4.	B+	B+	296.0	-	18.7	7.
77.B.Doğan	3300	3.	A+	A+	432.5	-	16.9	5.
78.B.Büyük	3000	2.	AB+	A+	315.8	-	18.4	4.
79.B.Gürün	2960	3.	0-	0-	287.0	-	18.1	6.
80.B.Telli	3100	5.	A+	A+	347.4	-	18.7	8.
81.B.Sarı	3400	5.	B+	0+	50.7	-	21.0	7.
82.B.Güvenç	2800	3.	A+	A+	324.6	+	32.1	5.
83.B.Kaya	3050	3.	0-	0-	282.0	-	18.3	6.
84.B.Eker	3200	1.	AB+	A+	310.5	-	18.5	3.
85.B.Kiraz	3500	2.	B+	0+	254.0	-	16.5	4.
86.B.Aydın	3500	2.	A+	A+	286.0	-	19.3	4.
87.B.Yakupoğlu	3300	2.	A+	A+	296.2	+	30.4	4.

88.B.Özbay	2760	4.	B+	0+	325.2	-	19.6	8.
89.B.Aslan	4050	3.	A+	0+	416.6	-	17.5	5.
90.B.Türker	2850	2.	A+	A+	280.3	-	18.6	3.
91.B.Keleş	4500	2.	AB+	B-	310.2	-	19.5	4.
92.B.Cabar	3400	3.	0+	0+	347.2	-	18.9	6.
93.B.Kaptan	2900	3.	AB-	A-	274.0	+	28.4	4.
94.B.Kazu	4100	4.	A+	A+	282.5	-	18.3	6.
95.B.Çendek	3200	2.	0+	0+	334.0	-	18.8	4.
96.B.Abacı	3500	2.	A+	A+	259.3	-	16.9	3.
97.B.Şeker	3200	3.	B+	0+	315.0	-	17.0	5.
98.B.Çalıkıran	3050	2.	B+	B+	288.4	-	17.6	3.
99.B.Saka	3250	3.	0+	0+	410.5	-	19.4	6.
100B.Ertürk	3100	4.	A+	0+	227.0	-	18.2	7.

TABLO 2 - Kontrol ve çalışma gruplarındaki hemoglobin , retikülosit ve maksimum bilirubin değerleri ile örnekleme yapılan günler ,maksimum bilirubinin ölçüldüğü vaka yaşı ve exchange transfüzyon varlığı .

KONTROL GRUBU İÇİN :

Vaka no ve isim	Hb g/dl	Alım günü	Max. bil. mg/dl	Gözlem günü	KD. varlığı	Ret. %
7.B.Karaca	17.8	4.	24.3	3.	+	5.8
9.B.Çalar	15.4	8.	18.6	4.	-	2.0
16.B.Kandemir	16.9	6.	19.2	4.	-	1.5
28.B.Şeker	15.7	9.	18.9	5.	-	3.0
33.B.Önsal	16.8	5.	26.5	4.	+	5.4
35.B.Eren	13.5	8.	18.2	3.	-	4.1
40.B.Karaca	17.9	4.	19.3	4.	-	3.6
43.B.Budak	15.4	5.	18.7	3.	-	2.8
54.B.Değirmenci	15.0	7.	19.0	4.	-	2.5
62.B.Kara	15.9	5.	23.9	4.	+	5.7
70.B.Yıldız	15.6	7.	19.1	5.	-	5.8
78.B.Büyük	19.6	4.	18.4	4.	-	2.4

84.B.Eker	18.1	4.	18.5	3.	-	3.2
86.B.Aydın	20.3	9.	19.3	4.	-	1.9
87.B.Yakupoğlu	17.0	5.	30.4	4.	+	7.5
90.B.Türker	16.9	5.	18.6	3.	-	5.2
91.B.Keleş	19.7	2.	19.5	4.	-	1.9
95.B.Çendek	16.3	5.	18.8	4.	-	1.4
99.B.Saka	14.5	10.	19.4	6.	-	1.6

Tablo 3 ÇALIŞMA GRUBU İÇİN :

Vaka no ve isim	Hb g/dl	Alım günü	Max. bil. mg/dl	Gözlem günü	KD. varlığı	Ret. %
13.B.Dikdönek	16.8	6.	25.6	6.	+	3.4
21.B.Gökçe	19.3	5.	19.2	7.	-	2.8
47.B.Yılmaz	17.0	5.	19.7	8.	-	1.9
60.B.Helvacı	18.1	6.	22.4	5.	+	4.0
74.B.Tosun	15.6	7.	21.5	4.	+	4.8
81.B.Sarı	17.5	6.	21.0	7.	-	2.5

Tablo 4:Olguların özelliklerine göre dağılımı (n=100)

	Min-Max	Ort±SD
Doğum tartısı (gr)	2250-4500	3256,40±477,23
Sarılık başlangıç günü	1-7	3,13±1,45
G6PD (pU / RBC )	24-621,5	312,51±98,73
Maksimum bilirubin	11,20-32,10	18,99±3,15
Maksimum bilirubin gözlem günü	2-11	5,42±1,94
Hemoglobin ( g/dl )- çalışma ve kontrol grubu için	13,50-20,30	16,89±1,71
Hemoglobin alım günü – çalışma ve kontrol grubu için	2-10	5,88±1,88
Retikülosit (%)- çalışma ve kontrol grubu için	1,40-7,50	3,47±1,67
	<b>n</b>	<b>%</b>
Kan değişimi varlığı	9	9,0

Bebeklerin doğum tartıları 2250 gr ile 4500 gr arasında değişmekte olup; ortalama doğum tartısı  $3256.40 \pm 477.23$  gr'dır.

Sarılık başlangıç günü 1. gün ile 7. gün arasında değişmekte olup; ortalama sarılık başlangıç günü  $3.13 \pm 1.45$  gündür.

Olguların G6PD düzeyleri 24 ile 621.5 pU/RBC arasında değişmekte olup; ortalama G6PD düzeyi  $312,51 \pm 98.73$  pU/RBC'dir.

Olguların maksimum bilirubin düzeyleri 11.20 ile 32.10 arasında değişmekte olup; ortalaması  $18.99 \pm 3.15$ 'tir.

Maksimum bilirubinin gözleendiği gün 2 ile 11 arasında değişmekte olup; ortalama gözlem günü  $5.42 \pm 1.94$ 'tür.

Çalışma ve kontrol grubunun hemoglobin düzeyleri 13.50 ile 20.30 arasında değişmekte olup; ortalama hemoglobin düzeyi  $16.89 \pm 1.71$ 'dir.

Çalışma ve kontrol grubunun hemoglobin alım günleri 2 ile 10. gün arasında değişmekte olup; ortalama hemoglobin alım günü  $5.88 \pm 1.88$ 'dir.

Çalışma ve kontrol grubunun retikülosit (%) düzeyleri 1.40 ile 7.50 arasında değişmekte olup; ortalama retikülosit düzeyi  $3.47 \pm 1.67$ 'dir.

Olguların % 9'unda kan değişimi vardır. Enzim eksikliği olmayan 94 olgunun 6'sına (%6.4), enzim eksikliği olan 6 olgunun ise 3 tanesine kan değişimi yapılmış olup; kan değişimi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (  $p:0.001$  ;  $p<0.01$  ).

**Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubuna göre değerlendirmeler**

	Çalışma Grubu (n=6)		Kontrol Grubu (n=19)		P
	Ort±SD	Medyan	Ort±SD	Medyan	
●Maksimum bilirubin	$21,57 \pm 2,29$	21,25	$20,45 \pm 3,34$	19,10	0,050*
●Maksimum bilirubin gözlem günü	$6,17 \pm 1,47$	6,5	$3,95 \pm 0,78$	4	0,002**
●Hemoglobin (g/dl)	$17,38 \pm 1,25$	17,25	$16,74 \pm 1,83$	16,80	0,339
●Hemoglobin alım günü	$5,83 \pm 0,75$	6	$5,89 \pm 2,13$	5	0,673

●Retikülosit (%)	3,23±1,06	3,1	3,54±1,84	3	0,949
	n	%	n	%	
◆Kan değişimi varlığı	3	50,0	4	21,1	0,298

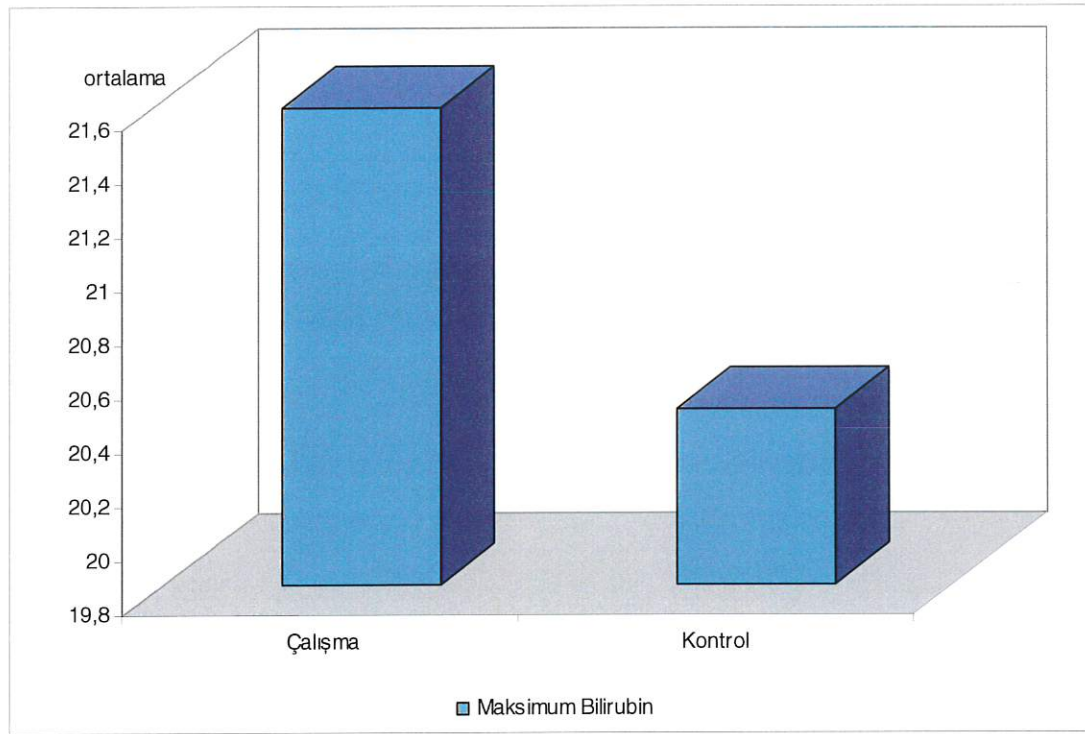
● Mann Whitney U test

◆ Fisher's Exact Test

\*  $p < 0.05$

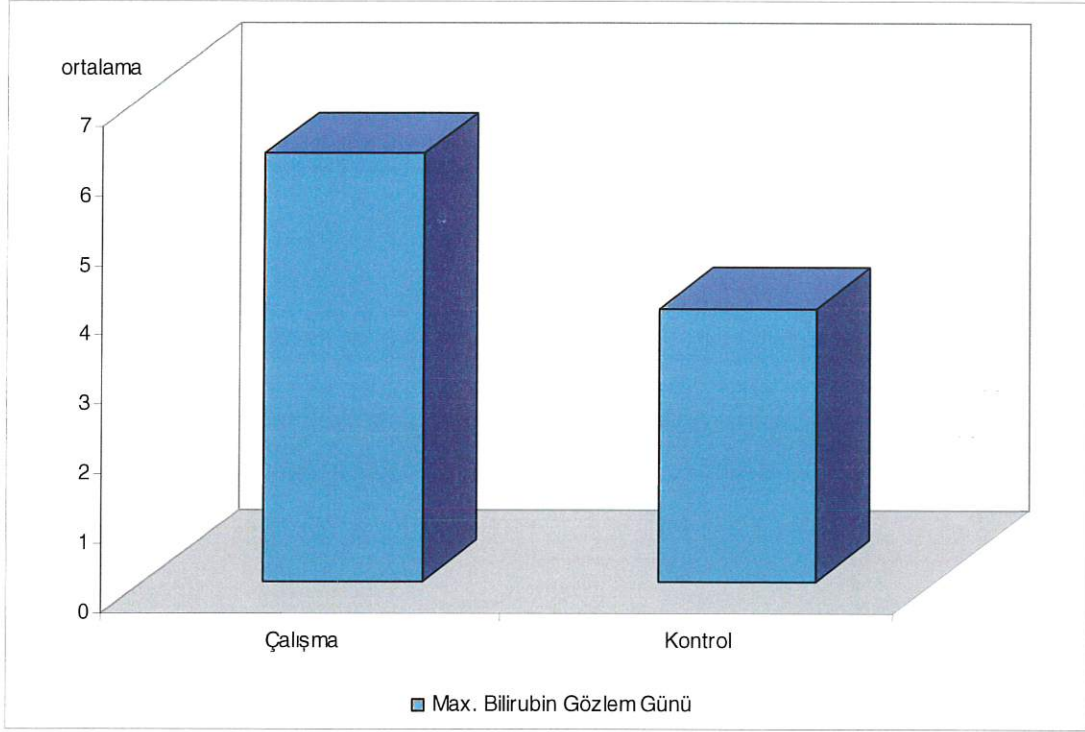
\*\*  $p < 0.01$

Çalışma grubundaki olguların maksimum bilirubin düzeyleri, Kontrol grubu olgularının maksimum bilirubin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p < 0.05$ ).



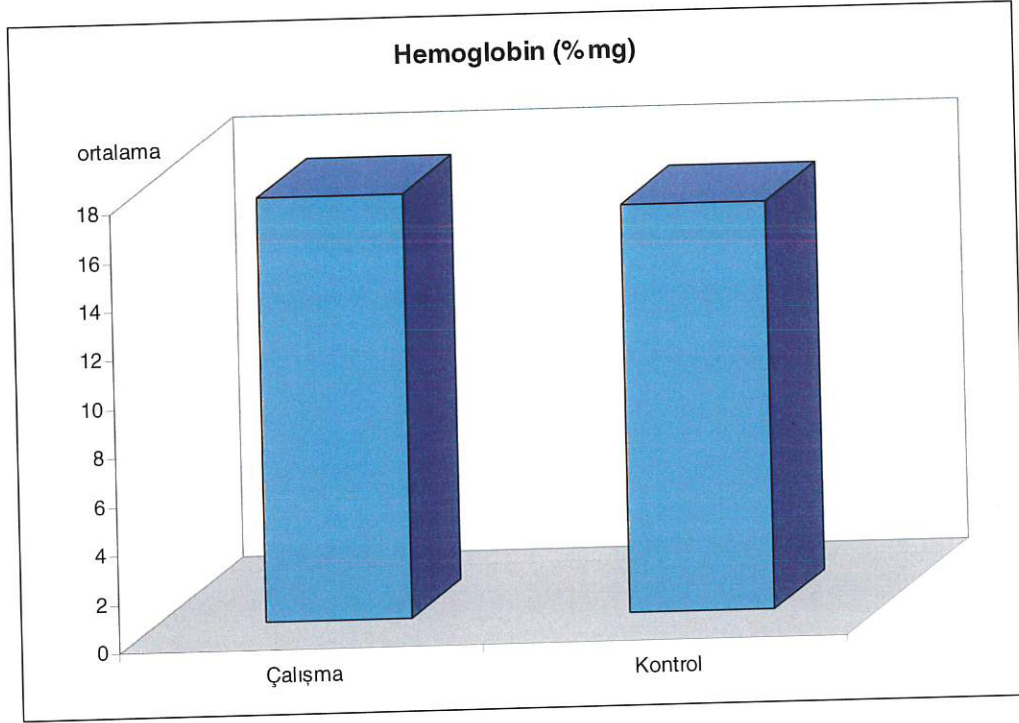
Şekil 1: Maksimum Bilirubin Düzeyi

Çalışma grubundaki olgularda maksimum bilirubin gözlem günü, Kontrol grubu olgularında maksimum bilirubin düzeyinin gözlem gününden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p<0.01$ ).



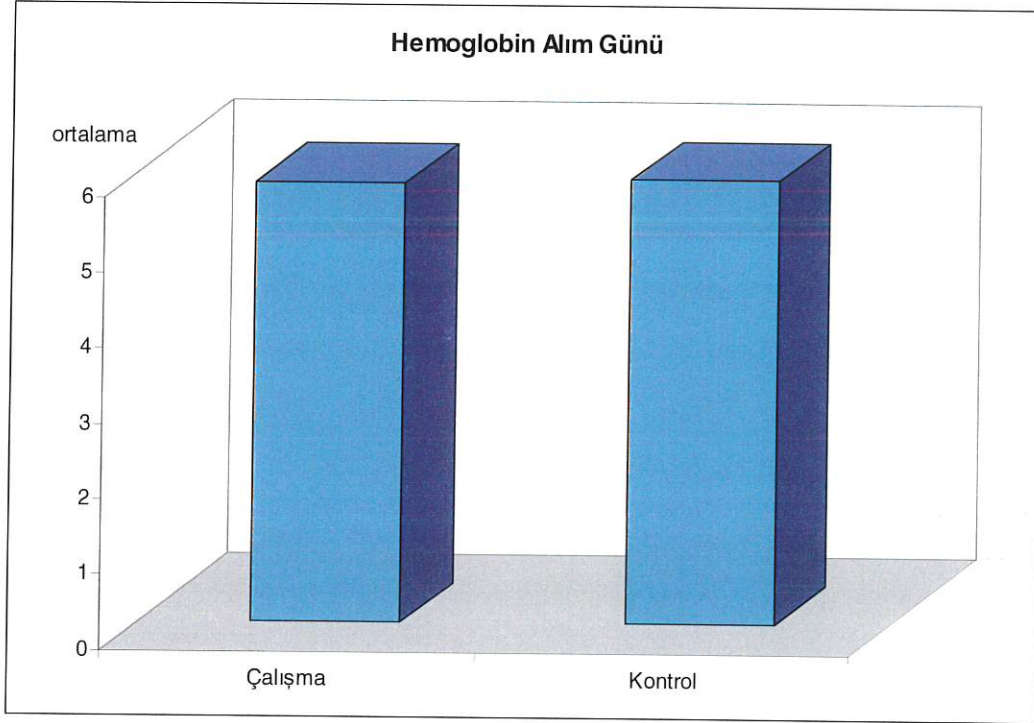
**Şekil 2: Maksimum Bilirubin Gözlem Günü**

Çalışma ve Kontrol gruplarındaki olguların hemoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



**Şekil 3: Hemoglobin düzeyleri dağılımı**

Çalışma ve Kontrol gruplarındaki olguların hemoglobin alım günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



*Şekil 4: Hemoglobin alım günlerine göre dağılımı*

**Tablo 6 : Çalışma grubu retikülosit değerleri**

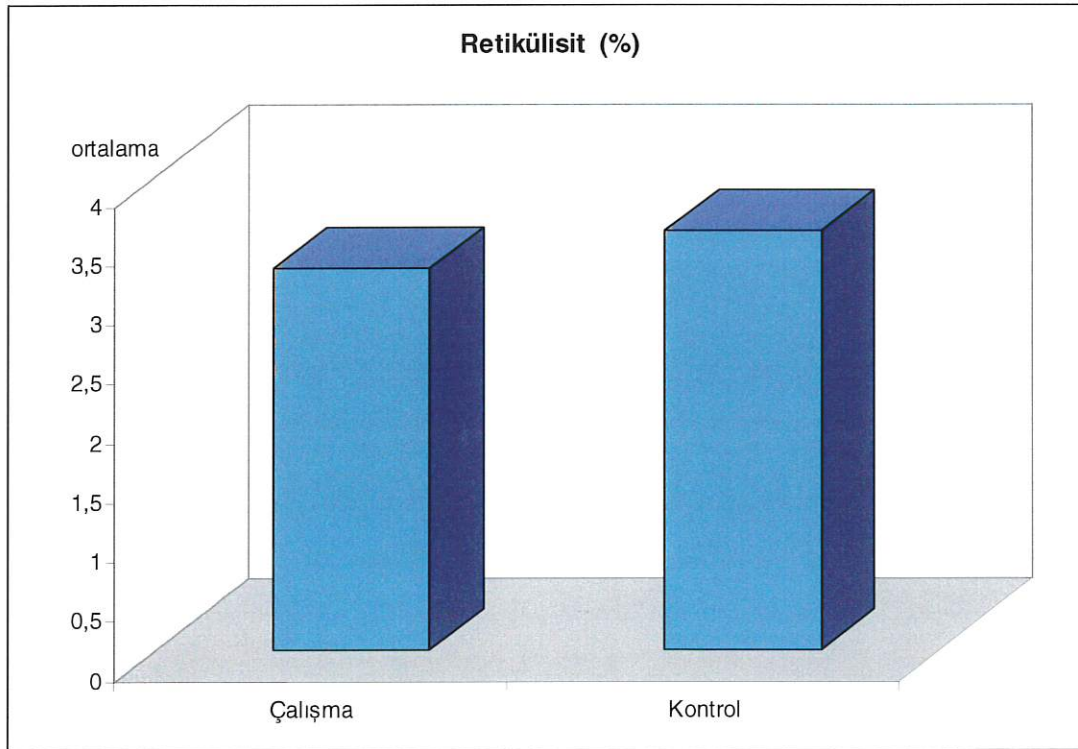
Çalışma Grubu n: 6	İlk 4 gün	5.gün ve sonrası	Test Değ, p
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Retikülosit değerleri	7,35±0,76 (7,2)	3,23±1,05 (3,1)	Z: 2,207; p:0,027*

Z: Wilcoxon Sing Rank test

\*p<0,05

Çalışma ve Kontrol gruplarındaki olguların retikülosit (%) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Çalışma grubunun retikülosit değerleri ilk 4 gün ölçümlerine göre 4. günden sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermektedir ( p<0.05 ).



**Şekil 5: Retikülosit ölçümlerine göre dağılımı**

**Tablo 7:Doğum tartısı ve sarılık başlangıç gününe göre grupların değerlendirmesi**

	Hasta (n=81)	Kontrol (n=19)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
◆Doğum Tartısı	3232,10±480,30	3360,00±461,86	0,295
●Sarılık Başlangıç Günü (Medyan)	3,36±1,46 (3)	2,16±0,96 (2)	0,001**

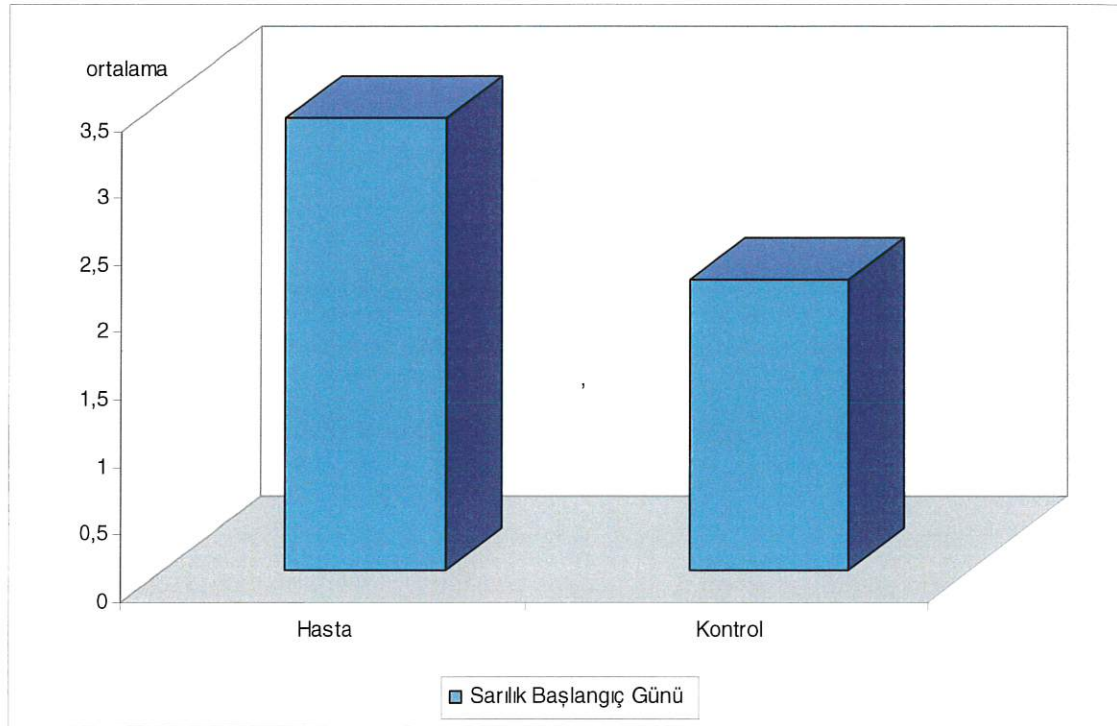
● Mann Whitney U test

◆ Student t Test

\*\*  $p < 0.01$

Hasta ve kontrol gruplarındaki bebeklerin doğum tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Hasta grubundaki olgularda sarılık başlangıç günü, kontrol grubu olgularından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p < 0.01$ ).



**Şekil 6: Sarılık Başlangıç Günü**

**Tablo 8:Doğum tartısı ve sarılık başlangıç gününe göre grupların değerlendirmesi**

	<b>Çalışma Grubu</b> <b>(n=6)</b>	<b>Kontrol Grubu</b> <b>(n=19)</b>	<b>p•</b>
	<b>Ort±SD (medyan)</b>	<b>Ort±SD (medyan)</b>	
<b>Doğum Tartısı</b>	3183,3±425,04 (3250)	3360,0±461,85 (3250)	<b>0,545</b>
<b>Sarılık Başlangıç Günü (Medyan)</b>	3,16±1,47 (3,5)	2,15±0,95 (2)	<b>0,100</b>

• *Mann Whitney U test*

Çalışma ve kontrol gruplarındaki bebeklerin doğum tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Çalışma ve kontrol gruplarındaki bebeklerin sarılık başlangıç günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Sarılık , hem term hemde preterm bebeklerde görülen ortak bir sorundur (13 , 89). Sağlıklı term yenidoğanların % 97 'sinde biokimyasal hiperbilirubinemi (1mg/dl) , %65'inde klinik olarak hiperbilirubinemi (5mg/dl ) varlığı bildirilmiştir ( 13 , 90 ). Yenidoğan sarılığının etyolojisinde önemli bir yer tutan Glukoz – 6 – Fosfat Dehidrogenaz Enzim eksikliği , en sık rastlanan enzim defektidir ve dünyada yaklaşık 400 milyon kişiyi etkilemektedir ( 91 ).

Enzim eksikliği olan kimseler oksidan etmenle karşılaştıklarında 6-24 saat içinde akut hemolitik anemi ortaya çıkmaktadır . G6PD enziminin , dünyada 150 'den fazla varyantı bilinmektedir ( 61 ).

Çalışmamızda yenidoğan sarılığı nedeni ile takip edilen 100 vaka incelenmiştir . Vakalarımız ABO ve Rh uyumsuzluğu olmayan bebeklerdi . Bu nedenle eksiklik oranını daha önce ülkemizde yapılan çalışma sonuçlarından yüksek bulduk ( 93,95 ) .

G6PD enzim eksikliğinin sıklığı coğrafi bölgelere göre değişmekte olup , Akdeniz ülkelerinde görülme oranı yüksektir . Ülkemizde Çukurova bölgesinde bu oran %5.8 ile %8.5 arasında değişmektedir .Yapılan bir çalışmada ( 92 ) G6PD eksikliği oranı %12 , uzamış sarılıkları inceleyen bir başka çalışmada ise % 1.2 olarak saptanmıştır ( 93 ) . 2001- 2004 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada G6PD eksikliği oranı %3.8 olarak saptanmıştır ( 95 ) . Kanada 'da 2002- 2004 yılları arasında yapılan çalışmada ise G6PD eksikliği % 5.4 oranında saptanmıştır ( 104 ) . Bizim çalışmamızda ise 100 olgunun 6 'sında G6PD enzim düzeyi düşük saptanarak G6PD enzim eksikliği % 6 olarak tespit edilmiştir . Bölgemizde saptanan bu yüksek değerler üzerinde önemle durulması ve daha detaylı araştırmalarla irdelenmesi gerektiği açıktır .

Tahran 'da 2000 yenidoğan üzerinde yapılan çalışmada G6PD eksikliği % 2.1 oranında saptanmış olup G6PD eksikliği olanlardaki bilirubin düzeyi G6PD enzimi normal olanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir . Bizim çalışmamızda da çalışma grubundaki olguların maksimum bilirubin düzeyleri , kontrol grubu olgularının maksimum bilirubin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (  $p < 0.05$  ) bulunmuştur ( 101 ) . İsrail 'de ve Tayvan'da yapılan çalışmalarda da G6PD eksikliği olanlarda bilirubin düzeyi , enzim eksikliği olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( 103, 106 ) .

G6PD enzimi eksikliği Afrika ve Amerika'da sık görülen bir hastalıktır . 2004 'te yapılan bir çalışmada G6PD eksikliği %12.8 oranında saptandı . G6PD eksikliği olanlarda ve enzim düzeyi normal olanlarda end tidal volüm CO ölçüldü . Sonuç olarak; G6PD eksikliği olanlarda end tidal volüm CO düzeyi , enzim düzeyi normal olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( 102 ) .

Yenidoğan sarılığında G6PD enzim eksikliği üzerine 1950 'lerin sonlarından itibaren birçok çalışma yapılmıştır . Bu çalışmalarda yenidoğan sarılığında etkili olan G6PD enzimi geninin GdMediterranean ve GdA- olduğu bildirilmiştir ( 63,64,88 ) . Dolayısıyla da G6PD enzim eksikliği bu geni sıkça taşıyan Akdeniz ve Asya ülkeleri insanların daha yüksek oranlarda yenidoğan sarılığında etken olmaktadır ( 64 ) . Ancak enzim eksikliğinin sık olarak bildirilmesine rağmen bunun yenidoğan sarılığı etkeni olarak daha nadir rastlandığı toplumlar vardır . Buna örnek olarak Afro – Amerikan miadında doğan bebekleri kapsayan çalışmalar verilebilir ( 64 , 94 ) . Bunun yanında Güney Afrika ve Nijerya 'da yapılan çalışmalarda ise zenci infantlarda artan yenidoğan sarılığı bildirilmiş ve bu tablo araştırmacılara G6PD eksikliğinin , yenidoğan sarılığında, hem genetik hemde çevresel etkenlerin rol oynadığını düşündürmüştür ( 64 ) . G6PD enzim eksikliğinin irksal dağılımı konu ile ilgili tüm araştırmacılar tarafından kabul görmektedir .

Bu çalışmayı , fizyolojik sarık sınırını aşması nedeniyle servisimize yatırılan ve sarılık etyolojisinde herhangi bir neden saptayamadığımız vakalardaki G6PD enzim eksikliği oranını bulmak amacıyla yaptık . Vakalarımız ABO ve Rh uyuşmazlığı olmayan sarılık dışında klinik olarak normal ve servise gelinceye dek herhangi bir ilaç vb. uygulamaya maruz kalmayan bebeklerdi . Enzim eksikliği saptadığımız 6 'sı dışında kalan 94 vakada etken tesbit edemedik . Yenidoğanda patolojik sarılığa yol açan ve olmadığını ispatlayamadığımız diğer etmenler herediter sferositoz , E vitamini eksikliği , oksitosin uygulaması , anne sütü sarılığı olarak sıralanabilir .

Bu etmenlerden anne sütü sarılığı , özellikle son 30-40 yıldır artan anne sütü kullanımı ile beraber , neonatal sarılık insidensi artışı nedeni ile suçlanmıştır . Bu konu ile ilgili olarak yapılan çeşitli çalışmalarda , anne sütü alan infantlarda , formüla ile beslenenlere oranla , özellikle hayatın ilk haftasında , serum bilirubin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur . Vakalarımızda anne sütü alımı yüksek oranda idi . Hastaların servise gelişlerinden önce çeşitli nedenlerle anne sütü verilmeyen 11'i dışında tüm vakalar yalnızca anne sütü veya ilave formüla ile beraber anne sütü almıştı . Anne sütüne bağlı ortalama bilirubin artışı 12mg/dl dir . Vakalarımızda ortalama bilirubin değeri

18.9 mg/dl olarak saptandı ve anne sütünün bu durumda ancak mevcut hiperbilirubinemiye katkıda bulunabileceği düşünüldü .

Çalışma ve kontrol grupları arasında yaptığımız hemoglobin ve retikülosit değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık yoktu . Enzim eksikliği olan 6 olguda , hayatın ilk 4 günü ve 4 günden sonra alınan örneklerde retikülosit değerleri için anlamlı sonuçlar bulundu . Retikülosit değerleri hayatın ilk 4 gününde alınan örneklerde daha yüksek bulundu .

Yenidoğan normal kordon kanı hemoglobini 16.7-17.9 g/dl olup , sınırları 11.2-22.6 g/dl arasındadır . Sağlıklı bir yenidoğan hayatının ilk birkaç haftasında tipik fizyolojik değişikliklere uğrar . Doğumu takiben plasental transfüzyonu ve doğumdan sonra gelişen dolaşan kan volümünde artışı kompanse etmek üzere , plazma ekstrasellüler alana kaydığı için hemoglobin konsantrasyonunda geçici bir artış vardır . Daha sonra hemoglobin konsantrasyonu dereceli olarak düşer ve minimum düzeyine ulaşır . Bu değişim şu şekilde açıklanır; kordon kanında yüksek hemoglobin ve retikülosit değerleri , yenidoğanın intrauterin hipoksik çevreye cevabı olarak eritropoetin aracılığı ettiği durumu yansıtır . Doğum sonrası oksijenden zengin çevre , eritropoetin düzeyinde belirgin düşmeye yol açar . Böylece retikülosit düzeyleri düşer . Bu düşme dokulara taşınan oksijenin yeterli düzeye ulaşmasıyla son bulur . Bu tablo vakalarımızdaki retikülosit değerlerinin ilk 4 günlerindeki anlamlı yüksekliğini açıklıyor .

Tüm vaka grubumuzun ortalama enzim değerleri çalışma yaptığımız kitin normal değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur . Enzim eksikliğinin yüksekliğinden sorumlu olabilecek etkenler ; genç eritrositlerin daha fazla enzim aktivitesine sahip olması , yenidoğanlarda , oksidatif streslere karşı azalan kapasite ve yenidoğanda eritrosit yaşam süresinin kısalığının genç eritrosit miktarında artışa neden olması , yenidoğanda fizyolojik hemokonsantrasyon ve yenidoğan G6PD enziminin substratına olan ilgisinin fazla olmasıdır .

Çalışmamızda çalışma grubunda 3 hastaya kan değişimi uygulandı . Enzim eksikliği olan 3 vakada ise kan değişimi gerekli olmadı . Kontrol grubunu oluşturan bilirubin değeri hayatlarının ilk 4 gününde 18mg/dl'yi aşan 19 vakanın 4 tanesine 1 kez kan değişimi uygulandı . Çalışma ve kontrol grupları arasında kan değişiminin gerekliliği açısından yaptığımız istatistiksel karşılaştırmada anlamlılık bulamadık . Ancak enzim eksikliği olmayan 94 olgu ile enzim eksikliği olan olguların kan değişimi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (  $p < 0.01$  ) bulundu .

Hastalar doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde minimum 2250 ile 4500 gr ( ortalama 3256.40  $\pm$  477.23 ) arasındaydı . Çalışmaya düşük doğum ağırlıklı bebekler alınmadı . Ancak Osborn , Frisberg , Gale , Phuapradit , Ho düşük doğum ağırlığıyla sarılık arasındaki sıkı ilişkiye değinmişlerdir ( 43 , 83 , 86 , 87 , 93 ) . Bircan ve arkadaşları %2.4 oranında düşük doğum ağırlığının sarılık etyolojisinde rol oynadığını göstermişlerdir ( 85, 88 ) .

Araştırmalarda varılan bir diğer sonuç G6PD enzim eksikliğinin neden olduğu yenidoğan sarılıklarında kernikterus riskinin arttığı görüşüdür . Türkiye 'de yapılan bir çalışmada , G6PD enzim eksikliği kernikterusla sonuçlanan indirekt hiperbilirubinemiye yol açan bir enzim eksikliğidir , sonucu çıkmıştır ( 95 ) . Oman' da yapılan bir çalışmada da G6PD eksikliğinin kernikterus riskini arttırdığı saptanmıştır ( 105 ) . Çalışmamız boyunca takip edilen hiç bir hastada kernikterus bulguları gelişmemiştir . Hiperbilirubinemilerin zamanında tedavi edilmediği zaman mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan kernikterusla sonuçlanabileceği gerçeği bu konudaki hassasiyetin temelini oluşturur .

Yaşamın ilk günlerinde bilirubin düzeyinin yükselmesi sonucu oluşan patolojik sarılık , ciddi komplikasyonlara neden olabileceği için dikkatle incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması gerekir .

## SONUÇ

Temmuz 2006 – Haziran 2007 tarihleri arasında Süleymaniye Semiha Şakir Doğumevi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde toplam 100 olgu üzerinde yapılan çalışmada şu sonuçlara varılmıştır ;

G6PD enzim eksikliği olanlarda bilirubin düzeyi , G6PD enzim düzeyi normal olanlara göre daha yüksek olarak saptandı . Bu nedenle hiperbilirubineminin erken saptanması , hiperbilirubinemiye bağlı hasarı azaltma açısından önemlidir .

Çalışmamızda kernikterus bulgularına rastlanmamıştır . Bu da bize ailelerin sarılık konusunda bilinçlendiklerini göstermiştir .

Yenidoğan sarılığı nedeni ile takip edilen hastaların %6 'sında G6PD enzim eksikliği saptandı . Bölgemizde saptanan bu değerin üzerinde önemle durulmalı ve patolojik sarılıkların detaylı araştırmalarla incelenmesi gerektiği unutulmamalıdır .

Dünyada oldukça yaygın şekilde görülen G6PD eksikliğine, Orta Doğu ve Akdeniz ülkesi olan Türkiye'de özellikle doğu ve güney kesimlerinde rastlanmaktadır. Bu hastalığı taşıyanların belirlenmesi ve bu kişilerin tedavisinde oksidan özelliği bulunan ilaçların kullanımından sakınılması veya dikkatle kullanılması önemlidir. Yine ülkemizde G6PD eksikliği hastalığının yayılımının belirlenmesi önemli olup bu amaçla ciddi epidemiyolojik araştırmaların yapılması gerekmektedir.

## ÖZET

Çalışma Temmuz 2006 – Haziran 2007 tarihleri arasında Süleymaniye Semiha Şakir Doğumevi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde toplam 100 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların 19'u kontrol grubu olarak değerlendirilmiş olup ; 6 olguda ise enzim eksikliği saptanmıştır.

Çalışma grubundaki olguların maksimum bilirubin düzeyleri, kontrol grubu olgularının maksimum bilirubin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p<0.05$ ).

Çalışma ve kontrol gruplarındaki bebeklerin doğum tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Çalışma ve kontrol gruplarındaki bebeklerin sarılık başlangıç günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Çalışma ve Kontrol gruplarındaki olguların retikülosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Çalışma grubunun retikülosit yüzdeleri ilk 4 gün ölçümlerine göre 4. günden sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermektedir ( $p<0.05$ ).

Olguların % 9'una kan değişimi uygulanmıştır. Enzim eksikliği olmayan 94 olgunun 6'sına (%6.4), enzim eksikliği olan 6 olgunun ise 3 tanesine kan değişimi uygulanmış olup ; kan değişimi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ( $p<0.01$ ).

Sonuç olarak yenidoğan döneminde olumsuz sonuçlara yol açabilecek olan sarılıkların önlenmesi için doğumdan sonra gerekli takiplerin yapılması (özellikle ilk bir hafta) ve ailelerin eğitilmesi ile kernikterus gibi istenilmeyen komplikasyonların önüne geçilebilir.

## KAYNAKLAR

- 1 – Maisels MJ . Jaundice . : Avery GB , Gletcher MA , Mac Donald MG ( eds ) . Neonatology Patophysiology and Management of the Newborn , 5 th ed, Lippincott Williams and Wilkins , Philadelphia 1999 : 765 – 819 .
- 2 – Hussein M , Howard ER , Mieli-Vergani G , Movvat AP . Jaundice at days of age : exclude biliary atresia . Arch Dis Child 1991 ; 66 : 1117-9 .
- 3 – Behrman RE , Kliegman RM . Nelson WE . Nelson Textbook of Pediatrics . Neonatal hyperbilirubinemia . Saunders Company , 2000 , 513 – 519 .
- 4 – Maisels MJ . Jaundice neonatology , Fourth Edition , (Eds) : Avery G.B , Pletcher MA , Mac Donald M. G. , J.B. Lippincott Company , 1994 , 630 – 725 .
- 5 – Oski FA. The erythrocyte and itd disorders . In : Nathan DG , Oski FA (eds) . Hematology of Infancy and Childhood . Philadelphia : WB Saunders , 1993 :18-43 .
- 6 – Vales T , Neonatal Jaundice in glucose -6- phosphate dehydrogenase deficiency . In: Maisels MJ, Watchko JF, Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics . Singapore : Harwood Academic Publishers , 2000: 62-72 .
- 7 – Küçüköçük Ş . Yenidoğan sarılıkları . Yenidoğan hastalıkları , 1994 , 400-425 .
- 8 – Yiğit Ş . İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım , Katkı Pediatri Dergisi 16 : 680-700 , 1995 .
- 9 – Maisels MJ , Kring EA . Length of stay , jaundice and hospital readmission . Pediatrics 1998 ; 101: 995-9 .
- 10 – Gartner LM. Neonatal Jaundice . Pediatr Rev 1994 ; 15 : 422-432 .
- 11 – Maisels MJ , Gifford KL , Antle CE , Lieb GR . Jaundice in the healthy newborn infant : a new approach to an old problem . Pediatrics 1988 ; 81 : 505-511 .
- 12 – Mc Mahon JR , Stevenson DK, Oski FA . Physiologic Jaundice . In : Taeausch HW , Ballard RA , eds . Avery's Disease of the Newborn 7 th ed . Philadelphia , WB Saunders , 1998 , pp 1003-1007 .
- 13 – Dağoğlu T., Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi . Neonatoloji , İstanbul , Nobel Tıp , 2000 , 443-460 .
- 14 – Hansen R . Fetal and neonatal bilirubin metabolism . In : Maisels , MJ , Watchko JF . Neonatal Jaundice monographs in clinical pediatrics . Singapore : Harwood Academic Publishers , 2000 : 3- 20 .
- 15 – Stevenson DK, Dennery PA , Hintz SR . Understanding newborn Jaundice . Perinatol 2001 ; 21: 521-524 .

- 16 - Mc Mahon JR , Stevenson DK, Oski FA . Physiologic Jaundice . In : Taeausch HW , Ballard RA , eds . Avery's Disease of the Newborn 7 th ed . Philadelphia , WB Saunders , 1998 , pp 995-1002 .
- 17 - Ostrea EM , Ongtengco EA , Tolia VA , Apostol E. The occurrence and significance of the bilirubin species , including delta bilirubin , in jaundiced infants . J Pediatr Gastroenterology nutr 1988 ; 7 : 511-516 .
- 18 - Blanchette V, Doyle J , Schmidt B, Zipursky A. Hematology . In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG ( Eds ) . Neonatology : Pathophysiology and management of the Newborn . Philadelphia : JB Lippincott Co , 1994 : 952-98 .
- 19 - Maisels JM . Jaundice . In: Avery GB , Fletcher MA , Mac Donald MG ( eds ) neonatology : Pathophysiology and management of the newborn . 4 th ed, Philadelphia , JB. Lippincott Company . 1994 , pp 630 -725 .
- 20 - Bhutani VK , Johnson L, Sivieri EM . Predictive capability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns . Pediatrics 1999 ; 103:6 .
- 21 - American Academy of Pediatrics , Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia . Practice parameter : management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn . Pediatrics 1994 ; 94 :558 - 562 .
- 22 - Tekinalp G . Kan değişimi . Katkı Pediatri Dergisi 1995 ; 16 : 744 -59 .
- 23 - Slusher TM , Vreman HJ , Mc Laren 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 : 102-108 .
- 24 - Fischer AF , Nakamura H , Uetani Y , Vreman HJ , Stevenson DK . Comparison of bilirubin production in Japanese and Caucasian infants . J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988 ; 7 : 27-29 .
- 25 - Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bailliers Best Pract Res Clin Haematol Mar 2000; 13:21-38.
- 26 - Tandoğan B. Tez danışmanı: Doç. Dr. N. Nuray Ulusu. Kuzu böbrek korteksinden, glikoz-6-fosfat dehidrogenazın saflaştırılması ve bazı özelliklerinin saptanması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Programı Yüksek Lisans Tezi. Ankara, 2004.
- 27 - Nelson DL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry. 3<sup>rd</sup> ed. USA: Worth Publishers, 2000; 743-4.
- 28 - Siems WG, Sommerburg O, Grune T. Erythrocyte free radical and energy metabolism. Clin Nephrol 2000; 53(Suppl 1):9-17.

- 29 - Hollenberg PF. Mechanisms of cytochrome p-450 and peroxidase-catalyzed xenobiotic metabolism. *FASEP J* 1992; 6: 686-94.
- 30 - Gupte SA, Li K, Okada T, Sato K, Oka M. Inhibitors of pentose phosphate pathway cause vasodilation: involvement of voltage-gated potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301:299-305.
- 31 - Antonenkov VD. Dehydrogenases of the pentose phosphate pathway in rat liver peroxisomes. *Eur J Biochem* 1989; 183:75-82.
- 32 - Ayala A, Fabregat I, Machado A. The role of NADPH in the regulation of glucose-6-phosphate and 6-phosphogluconate dehydrogenase in rat adipose tissue. *Mol Cell Biochem* 1991; 105:1-5.
- 33 - Seifter RC, Boxer JL, Zimmerman DC, Cantley LC. Rapid release of bound glucose-6-phosphate dehydrogenase by growth factors. *J Biol Chem* 1991; 266:12442-8.
- 34 - Jackson GR, Werrbach-Perez K, Pan Z, Sampath D, Perez-Polo JR. Neurotrophin regulation of energy homeostasis in the central nervous system. *Dev Neurosci* 1994; 16:285-90.
- 35 - Salvati AM, Maffi D, Caprari P, Pasquino MT. G-6PD deficiency and hereditary hemolytic anemia. *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35:193-203.
- 36 - Fiorelli G, Montemuros F, Cappellini M. Chronic non-spherocytic haemolytic disorders associated with G6PD variants. *Bailliers Clin Haematol* 2000; 13:39-55.
- 37 - Beutler E. Study of G-6-PD history and molecular biology. *Am J Hematol* 1993; 42:53- 8.
- 38 - Cheney CA, Lee A. Sequence of human G-6-PD cloned in plasmids and a yeast artificial chromosome (yac). *Genomics* 1991; 10:79-86.
- 39 - Salvati AM, Maffi D, Caprari P, Pasquino MT, Caforio MP, Tarzia A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hereditary hemolytic anemia. *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35:193-203.
- 40 - Gomez-Gallego F, Garrido-Pertierra A, Mason PJ, Bautista JM. Unproductive folding of the human G6PD-deficient variant A-. *FASEB J* 1996; 10:153-8.
- 41 - Mason PJ, Sonati MF, MacDonald D, et al. New glucose-6phosphate dehydrogenase mutations associated with chronic anemia. *Blood* 1995; 85:1377-80.
- 42 - Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev* 1996; 10:45-52.
- 43 - Au SW, Gover S, Lam VM, Adams MJ. Human G-6-PD: the crystal structure reveals a structural NADP<sup>+</sup> molecule and provides insights into enzyme deficiency. *Structure Fold Des* 2000; 8:293-303.

- 44 - Hunsdoerfer P, Vetter B, Klozik AE. Chronic hemolytic anaemia and G-6-PD deficiency. *Acta Haematol* 2002; 108:102-5.
- 45 - Lang KS, Roll B, Myssina S, Schittenhelm M. Enhanced erythrocyte apoptosis in sickle cell anemia, thalassemia and G6PD deficiency. *Cell Physiol Biochem* 2002; 12:365-12.
- 46 - Sukumar S, Colah R, Mohanty D. G-6-PD gene mutations in India producing drug-induced haemolytic anemia. *Br J Haematol* 2002; 116:671-2.
47. Oliviera S, Pinheiro S, Gomes P, Horta AB, Castro AS. Favism. *Acta Med Port* 2000; 13:237-40.
48. Filosa S, Calabro V, Vallone D, Poggi V, Mason P. Molecular basis of chronic non-spherocytic hemolytic anemia: a new G-6-PD variant (393 Arg-His) with abnormal KmG6P and marked in vivo instability. *Br J Haematol* 1992; 80:111-6.
49. Saunders MA, Hammer MF, Nachman MW. Nucleotide variability at G6PD and the signature of malarial selection in humans. *Genetics* 2002; 162:1849-61.
50. Ginsburg H, Golenser J. Redox metabolism in G-6-PD deficient erythrocytes and its relation to antimalarial chemotherapy. *Parasitologia* 1999; 41:309-11.
51. Gaskin RS, Estwick D, Peddi R. G-6-PD deficiency: its role in the high prevalence of hypertension and diabetes mellitus. *Ethn Dis* 2001; 11:749-54.
52. Ann-Joy C, Daniel TC, Lai-Chu S. Poor prognosis in nasopharyngeal cancer patients with low G6PD activity. *Jpn J Cancer Res May* 2001; 92:576-81.
53. Gerrah R, Shargal Y, Elami A. Impaired oxygenation and increased hemolysis after cardiopulmonary bypass in patients with G6PD deficiency. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:523-7.
54. Abid S, Khan AH. Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients with hepatitis E. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1544-7.
- 55 - Beutler E. G-6-PD deficiency. *Blood* 1994; 84:3613-36.
- 56 - Dhillon AS, Darbyshire PJ, Williams MD, Bissenden JG. Massive acute haemolysis in neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:534-6.
- 57 - al-Rimawi HS, al-Sheyyab M, Batiha A, el-Shanti H, Abuekteish F. Effect of desferrioxamine in acute haemolytic anaemia of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Hematol* 1999 ; 101 : 145-8 .
- 58 - Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a potential source of severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *Semin Neonatal* 2002; 7:121-8.
- 59 - Ulusu NN. Tez danışmanı: Prof. Dr. M. Sezai Kuş. Sığır lensi glukoz-6-fosfatın saflaştırılması moleküler ve kinetik özelliklerinin saptanması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Programı Yüksek Lisans Tezi. Ankara, 2004.

60 - Ulusu NN, Sahilli M, Canbolat O, et al. Pentose phosphate pathway, glutathione related enzymes and other antioxidant systems during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs: preventive effects of stobadine and vitamin E. *Neurochemical Research* 2003; 6:815-23.

61 - Duru F. Hemolitik anemiler, *Katkı Pediatri Dergisi* . 16 : 287 – 306 , 1995 .

62 - Rudolph , A. M.: *Pediatrics* . Connecticut , 1987 . Appleton & Lange . pp. : 1054 – 1057

63 - Williams , W.J., Beutler , E., Ersley , A.J.: Lichman M.A. Philadelphia , 1987 , *Hematology* . Mc Graw – Hill Book Company

64- Nathan , D.G. ,Oski , F.A. : *Hematology of Infancy and Childhood* . Philadelphia , 1987W.B. Saunders Company . pp . 583 – 606.

65 - Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate – glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46:21-26 .

66 - Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-774.

67 - Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds, *Neonatal Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infants*, St. Louis , Mosby-Year Book, 1997 ,pp 1345-1389.

68 - Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; 83:1029-1034.

69 – Jahrig D , Jahrig K , Stiete S . Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers . *Acta Pediatr Scand* 1989 ; Supl 360 : 101 -107 .

70 - Gourley R, Gourley MD, Kreamer B. Neonatal jaundice and diet. *Arch pediatr Adolesc Med* 1999;153:184-188.

71 - Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995;96:727-729.

72 - Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90:741-743.

73 - Carvalho M, Robertson S, Klaus M. Fecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentrations in breast-fed and bottle-fed infants. *J Pediatr* 1985;107:786-789.

74. Rubaltelli FF, Griffith PF. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *Drugs* 1992;43:864-872.

75 - Valaes T, Koliopoulos C, Koltsidopoulos A. The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia; comparison of historical cohorts. *Acta pediatr* 1996;85:273-276.

- 76 - Hansen TW. Acute management of extreme neonatal jaundice: the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta pediatri* 1997;86:843-846.
- 77 - Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediatric Cilt1, Nobel Tıp Kitabevi* 2002;402-420 .
- 78 - McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Disease of the Newborn* , Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1033-1043 .
- 79 – Sodeman WA Jr , Sodeman TM . Sodeman 's pathologic physiology mechanism of disease , 1985 . Çev: kurul , *Fizyopatoloji cilt – 2* , Ankara : Türkiye klinikleri Yayınevi , 1991 : 720-4 .
- 80 – Cotran RS , Kumar V , Collins T . Robbins : Pathological basis of disease . USA : WB Saunders co. 1999: 601-43 .
- 81 – Berkow R ( Editor-in-Chief). *The merck manuel* , 1992. Çeviri ed: Keklikoğlu M, Tuzcu M. Tanı- tedavi el kitabı. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri ltd. 1995 : 1136-74 .
- 82 – Beutler E. G6PD deficiency . *Blood* 1994 ; 81(11) : 3613-36.
- 83 – Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. In : Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*. USA : WB Saunders Co. 1974-9 ;1994.
- 84 – Kayaalp SO: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji . Ankara : Feryal matbaacılık , 1998 ; 153-4 .
- 85 – Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ: *Clinical pharmacology*. China : Churchill Livingstone, 1997 :77-120.
- 86 – Tamer I, Ünal B, Aksoy K. G6PD enzim eksikliği gözlenen olgularda eritrosit zarı Na-K / Mg- Adenozin5'trifosfataz, eritrosit süperoksid dismutaz ve plazma malodialdehid düzeyleri. *Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 1998 ; 23:114-8 .
- 87 – Litz CE, Mc Clure JsS, Burning RD. Blood and bone marrow. In Damjanov I, Linder J, eds. *Anderson's pathology*. Missouri: Mosby-Yearbook Inc. 1996:1063-114 .
- 88 – Avery , G.B. : *Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn* . Philadelphia , 1987 , J.B. Lippincott Company pp . 654 – 657
- 89 – Sobel EH , Saenger P . Hypothyroidism in the newborn . *Pediatr Rev* 1989 ; 11:15-20 .
- 90 – Maisels MJ . Neonatal Jaundice . In : Sinclair JC , Bracken MB , eds . *Effective care of the newborn infant* . London : Oxford University Pres 1992 : 507-561 .

91 – Ruwende C , Hill A . Glucose-6-phosphate deficiency and malaria . J Mol Med 1998 ; 76 : 581-586 .

92 – Satar M , Kılınç Y , Tanyeli A , Tok M , Etiz L . Yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi ile G6PD enzim eksikliği arasında ilişki . Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1989 ; 21: 51 – 54 .

93 – Tekinalp G , Ergin H , Erdem G , Yurdakök M , Yiğit Ş . Yenidoğan döneminde uzamış sarılıklar . 82 olgunun değerlendirilmesi . Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 1996 ; 39 : 441-448 .

94 – Kaplan M , Herschel M , Hammerman C . Hyperbilirubinemia among African American , Glucose – 6 – Phosphate Dehydrogenase – deficient neonates . Pediatrics 2004 ; 114 : 213 – 219 .

95 – Atay E , Bozaykut A , Özahi İpek İ . Glucose – 6 – Phosphate Dehydrogenase deficiency in neonatal hyperbilirubinemia . Journal of Tropical Pediatrics 2005 ; 52 : 56 – 58 .

96 - Frisberg Y, Zelicovic I, Merlob P. Hyperbilirubinemia and Influencing Faktors in Term Infants, Israel Journal of Medikal Sciences, 25:28-31, 1989.

97 - Phuapradit W, Chaturachinda K, Auntlamai S. Risk faktors for neonatal hyperbilirubinemia, Med Assoc Thai 1993;76:424-8

98 - Gartner LM, Kwang SL, Kenan WJ. Effect of phototherapy on albumin binding of bilirubin pediatrics;75:401-6,1985.

99 - Gale R., Seidman D.S., Dolberg S. Epidemiology of neonatal jaundice in the jeruselam population, Journal of pediatric gastroenterology and nutrilon, 10:826,1990.

100 - Guaran RI, Drew JH, Watkins AM. Jaundice : Clinical practice in 88,000 liveborn infants. Aust NZ Journal Obstetrics and Gynaecology 3:186-192,1992 .

101 – Abolghasemi H , Mehrani H , Amid A . An update on the prevalance of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Tehran neonates . Clinical Biochemistr 2004 ; 37 : 241-244 .

102 – Kaplan M , Herschel M , Hammerman C , Hoyer JD , Stevenson DK . Hyprebilirubinemia Among African American , Glucose-6-phosphat dehydrogenase deficient neonates . Pediatrics 2004 ; 114:213-219 .

103 – Kaplan M , Hammerman C , Feldman R , Brisk R . Predischarge bilirubin screening in glucose-6- phosphate dehydrogenase deficient neonates . Pediatrics 2000 ; 105 :533-537.

104 – Sgro M, Campbell D , Vibhuti S . Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. CMAJ 2006 ; 175:587-90.

105 – P. Arun Kumar Nair and Saleh Mohammad Al Khusaiby Department of child health , Royal Hospital , Oman . Kernicterus and G6PD Deficiency – a case series from Oman . Journal of Tropical Pediatrics 2001 ;49 : 74-77 .

106 – Weng YH , Chou YH , Lien RI . Hyperbilirubinemia in healthy neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency . Early Human Development 2003 ; 71 : 129-136 .