

G6PD Enziminin Hemolitik Anemideki Yeri

G6PD Enzym in Hemolytic Anemia

Hasan Doğan¹, Mevlit İkbāl², İbrahim Pirim¹

¹ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Yazışma Adresi: Hasan Doğan, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Tel: 0. 442. 2316946, e-posta: dthdogan@gmail.com

Özet

Pentoz fosfat yolunun ilk ve kilit enzimi olan Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD; EC 1.1.1.49); bakteri, protozoa, mantar, sinek, balık ve memelileri içeren geniş bir canlı topluluğunda bulunduğundan "ubiquitous" enzim olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca yaşam için gerekli olan anlamına gelen "housekeeping" enzim olarak da isimlendirilmektedir.

Dünya üzerinde 400 milyon kişinin enzim eksikliği taşıdığı saptanmıştır. Böyle bir yaygınlığa sahip enzimin, değişik kinetik özellik gösteren 400' ün üzerinde varyantı olduğu bildirilmektedir.

G6PD eksikliği, bazı ilaçların kullanımıyla, enfeksiyonlar sırasında, neonatal dönemde, bakla tüketimiyle ve stres koşullarında hemolitik anemiyle sonuçlanabilir. G6PD eksikliğine bağlı hemolizin şiddeti, vakadan vakaya ve hatta aynı varyant olsa bile değişebilmektedir. Sonuç olarak eritrosit enzimopatileri heterojen bir grup olup, sebebi belirlenemeyen kronik hemolitik anemilerde veya herhangi bir oksidan ilaç alımı sonrası gelişen akut hemoliz olaylarında düşünülmesi gereken hastalıklardan biridir.

Anhtar Kelimeler: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, Hemolitik anemi, Mutasyon

Abstract

Glukoz-6-phosphate dehydrogenase (G6PD, EC 1.1.1.49) is called "ubiquitous" since it is the key enzyme of Pentoz Phosphate pathway and found in various living populations. It is also known as the "housekeeping" enzyme as it is vital for life. G6PD deficiencies have been found to exist in almost 400 million people around the world. In turn, the enzyme displays nearly 400 variants, showing different kinetic properties. The deficiency of G6PD may result in hemolytic anemia due to drug toxication, infections during the neonatal period, consumption of beans and stress conditions. The degree of hemolysis depends on cases. Erythrocyte enzymopathies are a heterogeneous group; it is, therefore, important to know whether there is deficiency of G6PD or not.

Keywords: Glukoz-6-phosphate dehydrogenase, Hemolytic anemia, Mutation

Giriş

Pentoz fosfat yolunun ilk ve kilit enzimi olan Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD; EC 1.1.1.49); bakteri, protozoa, mantar, sinek, balık ve memelileri içeren geniş bir canlı topluluğunda bulunmaktadır. Bu nedenle her canlıda var olan anlamına gelen "ubiquitous" enzim olarak tanımlanmaktadır. Buna ilaveten üstlendiği biyokimyasal rol nedeniyle yaşam için gerekli olan anlamına gelen "housekeeping" enzim olarak da isimlendirilmektedir. G6PD eksikliği, enzim aktivitesinin yada stabilitesinin azaldığı genetik bir hastalıktır. Enzim tüm hücrelerde bulunmasına rağmen, eritrositler bu eksiklikten en çok etkilenen hücrelerdir[1-4].

G6PD geni X kromozomunun uzun kolu üzerinde Xq28 bölgesinde lokalizedir. 20114 bç (baz çifti) uzunluğunda, 13 exon ve 12 introndan oluşmaktadır. 515 aa (amino asit) uzunluğundaki G6PD enzimini, genin 1545 bç uzunluğundaki şifrelenen bölgesi kodlamaktadır. En kısa exon 38 bç den oluşan 3. exon, en uzun 771 bç den oluşan 13. exon'dur. 2. intron dışındaki bütün intronların uzunluğu 300 bç den kısadır. İkinci intron 11 kb (kilobaz) uzunluğundadır. 2625 bç uzunluğundaki G6PD mRNA'dan exon 1'in tamamı, exon 2'nin ilk 8 bç, exon 13'ün ilk 88 bç ve 3' ucundan 608 bç proteine dönüştürülmez[1,5,6-11].

G6PD Geninin Kalıtımı

G6PD, X'e bağlı kalıtım gösterir. Klinik tablo genellikle hemizigot erkeklerde görülüp, anneden kız veya erkek çocuğa geçmektedir. Hasta babanın erkek çocuklarında görülmezken, kız çocuklarına mutasyon taşıyıcısı X kromozomu mutlaka geçmektedir. Heterozigot dişi bireyler, germ hücrelerinde normal ve G6PD yetmezlikli X kromozomunu bir arada taşırlar. Bu nedenle normal veya G6PD yetmezlikli çocuklara sahip olabilirler ve G6PD yetmezlikli erkek çocuğa sahip oldukları halde kendileri klinik olarak sağlıklı olabilirler. Ekspresyondaki bu değişkenlik X inaktivasyonu işleminden kaynaklanmaktadır (Lyon hipotezi). Erken embriyo döneminde inaktive X kromozomlu bir hücreden yeni oluşacak olan bütün hücrelerde ilgili X kromozomu inaktif kalacaktır [12].

G6PD Varyantları

Dünyadaki en yaygın enzimopati olma özelliğini gösteren G6PD enzim eksikliği hemoglobinopatilerden sonra ikinci sıklıkta görülen kalıtsal bir hastalıktır. Dünya üzerinde 400 milyon kişinin enzim eksikliği taşıdığı saptanmıştır. Böyle bir yaygınlığa sahip enzimin, değişik kinetik özellik gösteren 400'ün üzerinde varyantı olduğu bildirilmektedir. Biyokimyasal özellikleri birbirinden farklı olan bu varyantların moleküler düzeyde çok farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu varyantların çoğu dengeli bir polimorfizm göstermeleri nedeniyle herhangi bir oksidan ajanla karşılaşarak akut hemoliz atağı gösterinceye kadar asemptomatik olarak kalırlar[13-15].

İlk olarak 1950'nin başlarında, Amerikalı zencilerde, anti-malerial ilaçların araştırılması sırasında ortaya çıkan hemolitik tablolar ile G6PD yetmezliği tanımlanmış ve daha sonra ilerleyen çalışmalarla Akdeniz yöresinde yaygın olarak bulunduğu tesbit edilmiştir. Enzim yetmezliğinin en sık görüldüğü bölgeler, ekvatoral kuşakta bulunan tropikal nitelikli bölgelerdir. Bu bölgelerin diğer bir ortak özelliği de sıtma endemisi görülen bölgeler olması ve yetmezlikli bireylerin sıtmaya karşı dirençli olmalarıdır. Yaygın olarak görülen G6PD A varyantı bu alelleri taşıyan heterozigot bireyleri P. Falciparum ve P. Malariae infeksiyonuna karşı korumaktadır. G6PD A varyantının normal enzime göre aktivitesi 10 kez daha düşük olduğundan 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[12,16-21].

G6PD gen anomalilerinin en çok görüleni tek bir amino asit değişikliğine neden olan nokta mutasyonlarıdır. Bunun yanında delesyon ve splicing mutasyonları da vardır. Beyazlar arasında en yaygın görülen enzim defekti G6PD Mediterranean tipidir. G6PD B- olarak ta isimlendirilir. Enzim aktivitesi normalin % 1'inden daha azdır ve daha çok Akdeniz bölgesindeki beyazlarda daha fazla bulunan yaygın bir varyanttır[12,21-24]. Enzim eksikliği sıklığının bazı bölgelerde % 15'e ulaştığı Güney Doğu Asya'da en yaygın varyantların, Mahidol ile Canton olduğu gözlenmiştir[25].

Dünya'da bugüne kadar 400'ün üzerinde G6PD varyantı rapor edilmişken, ülkemizde bunların 20'ye yakını tespit edilmiş olup, büyük bir kısmı Çukurova ve Antalya bölgesinde saptanmıştır. Dünya'da en yaygın olarak gözlenen G6PD Akdeniz varyantının ülkemizde Çukurova ve Antalya bölgesinde yaygın olduğu moleküler düzeydeki çalışmalar ile gösterilmiştir. 1987 yılında Aksoy ve arkadaşlarının Çukurova bölgesinde yaptıkları çalışmada G6PD Adana, G6PD Samandağ ve G6PD Balcalı varyantlarını tarif etmişlerdir. Daha sonra G6PD Adana varyantının G6PD Akdeniz ve 1311 polimorfik mutasyonu taşıdığı gösterilmiştir[26,27].

Tablo 1. Dünya'da yaygın olarak tespit edilen varyant ve mutasyonların dağılımı.

Variant ismi	Exon	Nükleotid	Aminoasit	WHO sınıfı	Yaygın olduğu yerler
Gaohe	2	95 A>G	32 His>Arg	2	Çin
Aures	3	143 T>C	48 Ile>Thr	2	Cezayir, S. Arabistan, İspanya
Asahi	4	202 G>A	68 Val>Met	3	Afrika, İtalya, İspanya, Kanarya Adaları, Meksika
A	5	376 A>G	126 Asn>Asp	4	Afrika, İspanya, Kanarya Adaları
Mahidol	6	487 G>A	163 Gly>Ser	3	Güney Asya, Çin, Tayvan
Santamaria	6	542 A>T	181 Asp>Val	2	İtalya, Kanarya Adaları
Mediterranean	6	563C>T	188 Ser>Phe	2	İtalya, Yunanistan, S. Arabistan, Türkiye, İran, Irak, İsrail, Mısır, Yahudiler
Seattle	8	844 G>C	282 Asp>His	2	İtalya, İspanya, Sardinya, Kanarya Adaları
Vianchan	9	871 G>A	291 Val>Met	2	Hindistan, Çin, Laos, Filipinler
San Antioco	11	1342 A>G	448 Ser>Gly	?	Sardinya
Union	11	1360 C>T	454 Arg>Cys	2	Filipinler, Çin, Japonya, İtalya, İspanya
Canton	12	1376 G>T	459 Arg>Leu	2	Çin, Tayvan

Türkiye'deki olgular daha çok Çukurova bölgesinde, Van'ın Başkale ilçesinde Yahudi Kürtlerinde bulunmaktadır. Türkiye genelinde % 0.6, Eti Türkleri'nde % 11,4, Çukurova bölgesinde % 8.2, Kıbrıs'da % 3.5 oranında G6PD eksikliğine rastlanmıştır [28-30].

Bölgemizde Özmen ve ark. tarafından 1183 olgu üzerinde tarama yapılmıştır. Rastgele seçilen bu olgularda exon 5'de 2 adet ve exon 6 ve 7'de 1 adet olmak üzere toplam 3 (% 0.25) olguda tipini tanımlayamadıkları mutasyonlar bulunmuşlardır[31].

Ayrıca bölgemizde bizim yaptığımız bir çalışmada da 800 olgu G6PD enzim eksikliği yönünden taranmıştır. Enzim aktiviteleri en düşük olan 60 olgu mikroarray yöntemi ile mutasyon analizine alınmıştır. Yapılan analizler sonucunda, G6PD geninde 60 olgunun 4'ünde (% 6.66) G6PD Mediterranean (563 C-T) mutasyonu tespit edilmiştir, bu mutasyonlardan 2'si heterozigot, 2'si de hemizigot Mediterranean mutasyonlarıdır. Bulunan mutasyonların tamamı (% 100) Mediterranean mutasyonu olarak tespit edilmiştir[32].

Tanımlanan varyantların oluşturduğu enzim eksikliği tablosu, elde edilen deneysel verilere ve klinik görünlere göre de beş ana grupta toplanmıştır ve sınıflandırılmıştır.

1-Kronik nonsferositik hemolitik anemili grup,

2-Genellikle hemolitik anemiye neden olamayan fakat; şiddetli enzim eksikliği gösteren grup (enzim aktivitesi % 10'un altında),

3-Orta derecede enzim eksikliği gösteren grup (enzim aktivitesi % 10-60 arası),

4-Çok hafif veya hiç enzim eksikliği göstermeyen grup (enzim aktivitesi normalin % 60-100'ü arası)

5-Artmış enzim aktivitesi gösteren grup[16,31].

Genin cDNA dizisi ve protein yapısına OMIM – GENBANK internet sitesinde X03674 genomik numarasıyla ulaşılabilir. 2. eksonun kodlanan bölgesindeki ilk ATG kodonundaki Adenin; 1 ile numaralandırılmış ve diğer varyantlarda bu numaralandırma baz alınarak isimlendirilmiştir. Dünya'da yaygın olarak tespit edilen varyant ve mutasyonların dağılımı, WHO sınıflaması ve yaygın olduğu bölgeler Tablo 1'de gösterilmiştir [12,18,33,34].

Anemi ve hemolitik anemiler

Anemi, hemoglobinin yaş ve cinsine göre normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır. Eritrositlerin ve hemoglobinin asıl fonksiyonu, akciğerlerden dokulara oksijen transportudur. Anemide, kanın oksijen taşıma kapasitesi azaldığından, dokulara gerekli oksijen miktarı da azalarak doku hipoksisi gelişir. Hipoksi sonucu, dokuların fonksiyonları bozulur; bundan dolayı aneminin belirtileri pek çok sistemde ortaya çıkar. Özellikle adele, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi belirtileri daha sık rastlanan bulgulardır. Anemiler için farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. En yaygın kullanılan sınıflandırmalar fizyolojik sınıflandırma ve eritrosit boyutlarına göre yapılan sınıflandırmadır.

Hemoliz; eritrositlerin normal yaşam sürelerini tamamlamadan yıkılmasına denir. Hemolitik anemilerde normal koşullarda 120 gün olan eritrositlerin yaşam süresi kısalmıştır. Hemolitik anemiler eritrositlerin normal yaşam sürelerinin eritrosit dışı sebe-

Tablo 2. Hemolitik anemilerin etyolojik ve patogenetik sınıflaması

I. Kongenital Hemolitik Anemiler	II. Edinilmiş Hemolitik Anemiler
A. Eritrosit membran defektleri	A. İmmunohemolitik anemiler
1. Herediter sferositoz	1. Uyumsuz kan transfüzyonu
2. Herediter eliptositoz	2. Yeni doğanın hemolitik hastalığı
3. Herediter stomatositoz	3. Otoimmün hemolitik anemiler
B. Eritrosit glikolitik enzimlerinin eksikliği (Emden-Meyerhof yolu)	B. Travmatik veya mikroanjyopatik hemolitik anemiler
1. Piruvat kinaz eksikliği	1. Kardiyak hastalıklar
2. Hegzokinaz eksikliği	2. Hemolitik üremik sendrom
C. Eritrosit nükleotid metabolizma bozuklukları	3. Greft rejeksiyonu,
1. Pirimidin 5'-nükleotidaz eksikliği	C. İnfeksiyöz ajanlar
D. Pentoz fosfat yolu ve glutatyon metabolizması enzim eksiklikleri	1. Protozoa
1. Glukoz 6-Fosfat Dehidrojenaz	2. Bakteri
2. Glutamin-sistein sentetaz	D. Kimyasal maddeler ve ilaçlar
E. Globin yapısı ve sentezindeki defektler	1. Oksidan ilaçlar ve kimyasal maddeler
1. Orak hücreli anemi	2. Non-oksidan ilaçlar ve kimyasal maddeler
2. Diğer hemoglobinopatiler	E. Fizik ajanlar (ısı)
3. Talasemialar	F. Hipofosfatemi
4. Hemoglobin S hastalığı	G. Karaciğer hastalığı (spur cell anemi)
	H. Yeni doğan E vitamini eksikliği

plere veya eritrositlerin kendilerine ait yapısal bozukluklara bağlı olarak kılınmasından kaynaklanır.

Hemolitik olaylar, eritrositlerin travma ve eksternal toksinlerin etkileri gibi sebeplerle intravasküler hemolizle dolaşımda ve immünglobulin bağlanmış eritrositlerin dalak ve karaciğer makrofaj reseptörlerine bağlanmasıyla veya deforme eritrositlerin ekstravasküler hemolizle dalak ve karaciğerde parçalanmasıyla gerçekleşmektedir.

Hemolitik anemiler birçok şekilde sınıflandırılabilir. Klinik ve laboratuvar bulgularının ortaya çıkış sürecine göre akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Ancak, kronik anemilerde akut alevlenmeler olabileceği için bu sınıflandırma yetersizdir. Hemolitik anemilerin konjenital (doğumsal) ve edinsel olarak sınıflandırılması klinisyenin işini büyük oranda kolaylaştırır. Yaygın olarak kullanılan hemolitik anemilerin etyolojik ve patogenetik sınıflaması Tablo 2'de verilmiştir [35].

G6PD enzim eksikliği ve hemolitik anemiler

G6PD enzim eksikliğinde özellikle yeni doğanda sarılık ve belirli ilaçlara karşı hassasiyet artarken, bakla ve enfeksiyonlar hemolitik anemiyi provoke edebilmektedir. G6PD eksikliğinin yol açtığı önemli sağlık sorunları şunlardır:

I. Belirli ilaçların ve bakla gibi besinlerin vücuda alımı sonrasında açığa çıkan ekstra oksitleyici ajanlar tarafından uyarılan hızla ve aniden gelişen ölümcül olabilen akut hemolitik kriz.

II. G6PD eksikliğine sahip yeni doğan bebeklerin bazılarında doğum sonrası ortaya çıkan ciddi yeni doğan sarılığı ve buna bağlı kernikterus.

III. G6PD eksikliğine bağlı kalıtsal nonsferositik hemolitik anemi[36-38].

1.Yeni doğan Sarılığında (YDS) görülen hemolitik anemi

YDS'nin (Neonatal Jaundice – NNJ) kliniği ile G6PD enzim eksikliği arasındaki ilişki 2 şekilde farklılık göstermektedir. Doğumda sarılık görülür, nadiren de ikinci veya üçüncü günde görülür. Anemiden daha çok sarılık görülür ve aneminin şiddeti daha azdır[18].

Yeni doğan bebeklerde G6PD enzim eksikliği varlığında, doğumun ilk günlerinde karaciğer fonksiyonlarının tam çalışabilir

düzye olmaması ve ciddi enzim eksikliği nedeniyle bilirubin yeterli hızda metabolize edilemez ve sarılığa yol açmaktadır Yeni doğan eritrositlerinin, glutasyon peroksidaz, katalaz ve vitamin eksikliği sonucu ortaya çıkan oksidatif stresle başa çıkma kapasiteleri düşük olduğundan, hemolitik anemi oluşma riski, yetişkinlerden daha fazladır. Tedavi edilmediğinde kernikterusa neden olur. Kerniktrusta, kanda yükselen bilirubin kan beyin bariyerini geçerek beynin bazı çekirdeklerine zarar verir, çocukta zeka geriliği ve spastik felce neden olabilir. Aneminin erken teşhisi norolojik sakatlıklardan kaçınma açısından oldukça önemlidir [1,12,39,40].

Lyon hipotezine göre kızlarda aktive olan X'e bağlı olarak lyonizasyon derecesine göre şiddeti değişken hastalık tabloları olabilir. Yine de etkilenen erkek bireylerde tablo daha ağırdır. Asya'da görülen G6PD eksikliklerine bağlı yeni doğan hemolitik anemiler erkek çocuklarda % 4.47, kız çocuklarda ise % 0.27 olarak tespit edilmiştir [12,41].

2. İlaçlara bağlı görülen hemolitik anemi

Daha çok Amerikan zencilerinde ve Akdeniz mutasyonu tipinde görülür. Ciddi düzeyde G6PD eksikliği olan kişilerde oksidatif ilaç alımından sonra 18-72 saat içinde ani ve hızlı gelişen akut hemolitik anemi ortaya çıkabilmektedir. İlaçların (Primaquine, Nitrofuranlar, Sulfonlar, Naftalin, Aspirin vb) metabolizması sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri G6PD eksikliğinde eritrositleri hasara uğratmaktadır. Aynı etken madde, G6PD eksikliği olan bireylerde her defasında aynı etkiyi yapmayabilir, ayrıca farklı bireylerde de, heterojen klinik seyir gösterebilmektedir. Akut hemolitik anemide, hemoglobinüri, retikülositozis, periferik kanda Heinz

cisimcikleri, parçalanmış eritrositler, tespit edilir. Akut hemolitik anemi atakları arasında hemogloblin düzeyi normaldir [12,39,42].

3. Enfeksiyonla görülen hemolitik anemi

Enfeksiyonla ortaya çıkan hemoliz klinik olarak görülen hemolizlerin daha yaygın bir sebebidir. Birçok farklı enfeksiyon, G6PD eksikliği taşıyan hastalarda hemolizi indükleyebilir. Herhangi bir travmaya veya enfeksiyona maruz kalan dokular, immunolojik olan veya olmayan bir etkene karşı, fagositik hücrelerle korunmaya çalışırlar. Enfeksiyon durumlarında nötrofillerin ve makrofajların aktivasyonu gözlenir. Bu da PFY üzerinde glukoz metabolizmasını ve oksijen tüketimini 2-20 kat artırır. Oksijen tüketimindeki artışla birlikte nötrofillerin ve makrofajların O₂ ile H₂O₂ salgıladıkları ve bunların dokularda birikimi ile eritrositleri hasara uğrattıkları düşünülmektedir [43].

4. Favizm

Baklanın (Vicia Faba) hemolitik etkisi, "vicine" ve "convicine" olarak adlandırılan iki glukozidik pirimidin türevine ve bunların "glucoside divicine" ve "isouramil" denilen hidrolitik ürünlerine bağlanmaktadır Bu ajanlar otooksidasyona giderek reaktif oksijen radikalleri oluşturur. "Vicine, convicine, askorbat, ve L-dopa" baklada fazla miktarda bulunan toksik olarak düşünülen bileşiklerdir. Bu bileşikler serbest oksijen radikalleri üreterek redükte glutasyonu oksitler ve G6PD eksikliği görülen bireylerde hemolize neden olur. Favizm geçirmiş kişiler, kesin olarak G6PD eksikliğine sahiptirler. Ancak G6PD eksikliği olan her birey, bakla yediğinde, akut hemolitik krize girmesi söz konusu değildir [12,44-46].

Kaynaklar

- Persico MG, Viglietto G, Martini G ve ark. Isolation of human glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) cDNA clones: primary structure of the protein and unusual 5' non-coding region. *Nucleic Acids Res* 1986; 14: 2511-2522.
- Battistuzzi G, D'Urso M, Toniolo D, Persico GM, Luzzatto L. Tissue-specific levels of human glucose-6-phosphate dehydrogenase correlate with methylation of specific sites at the 3' end of the gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1465-1469.
- Rovira A, De Angioletti M, Camacho-Vanegas O ve ark. Stable in vivo expression of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and rescue of G6PD deficiency in stem cells by gene transfer. *Blood* 2000; 96: 4111-7.
- De Angioletti M, Rovira A, Notaro R, Camacho Vanegas O, Sadelain M, Luzzatto L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase expression is less prone to variegation when driven by its own promoter. *Gene* 2001; 267: 221-231.
- Poggi V, Town M, Foulkes NS, Luzzatto L. Identification of a single base change in a new human mutant glucose-6-phosphate dehydrogenase gene by polymerase-chain reaction amplification of the entire coding region from genomic DNA. *Biochem J* 1990; 271: 157-160.
- Takizawa T, Huang IY, Ikuta T, Yoshida A. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: primary structure and cDNA cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4157-4161.
- Martini G, Toniolo D, Vulliamy T ve ark. Structural analysis of the X-linked gene encoding human glucose 6-phosphate dehydrogenase. *EMBO J* 1986; 5: 1849-1855.
- Chen EY, Cheng A, Lee A ve ark. Sequence of human glucose-6-phosphate dehydrogenase cloned in plasmids and a yeast artificial chromosome. *Genomics* 1991; 10: 792-800.
- Hirono A, Beutler E. Alternative splicing of human glucose-6-phosphate dehydrogenase messenger RNA in different tissues. *J Clin Invest* 1989; 83: 343-346.
- Hirono A, Kuhl W, Gelbart T, Forman L, Fairbanks VF, Beutler E. Identification of the binding domain for NADP⁺ of human glucose-6-phosphate dehydrogenase by sequence analysis of mutants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 10015-10017.
- "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucleotide&id=31542" Omim no; X03674. 30.05.2007.
- Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-3636.
- Vulliamy TJ, D'Urso M, Battistuzzi G ve ark. Diverse point mutations in the human glucose-6-phosphate dehydrogenase gene cause enzyme deficiency and mild or severe hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 5171-5175.
- Poggi V, Town M, Foulkes NS, Luzzatto L. Identification of a single base change in a new human mutant glucose-6-phosphate dehydrogenase gene by polymerase-chain reaction amplification of the entire coding region from genomic DNA. *Biochem J* 1990; 271: 157-160.
- Cappellini MD, Martinez di Montemuros F, De Bellis G, Debernardi S, Dotti C, Fiorelli G. Multiple G6PD Mutations Are Associated With a Clinical and Biochemical Phenotype Similar to That of G6PD Mediterranean. *Blood* 1996; 87: 3953-3958.
- Martini G, Ursini MV. A new lease of life for an old enzyme. *Bioessays* 1996; 631-637.
- Pietrapertosa A, Palma A, Campanale D, De

- lios G, Vitucci A, Tannoia N. Genotype and phenotype correlation in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Haematologica* 2001; 86: 30-35.
18. Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Nathan and Orkin's hematology of infancy and childhood*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999: pp.704-726.
19. Ginsburg H, Golenser J. Redox metabolism in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient erythrocytes and its relation to antimalarial chemotherapy. *Parassitologia* 1999; 41: 309-311.
20. Saunders MA, Hammer MF, Nachman MW. Nucleotide variability at G6PD and the signature of malarial selection in humans. *Genetics* 2002; 162: 1849-1861.
21. Tishkoff SA, Varkonyi R, Cahinhinan N ve ark. Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. *Science* 2001; 293: 455 - 462.
22. Yoshida A, Takizawa T, Prchal JT. RFLP of the X chromosome-linked glucose 6-phosphate dehydrogenase locus in blacks. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 872-876.
23. Vives-Corrons JL, Kuhl W, Pujades MA, Beutler E. Molecular genetics of the glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) Mediterranean variant and description of new G6PD mutant, G6PD Andalus1361A. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 575-579.
24. Kurdi-Haidar B, Mason PJ, Berrebi A, Ankrabadi G, al-Ali A, Oppenheim A, et al. Origin and spread of the glucose-6-phosphate dehydrogenase variant (G6PD-Mediterranean) in the Middle East. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 1013-1019.
25. Vulliamy TJ, Wanachiwanawin W, Mason PJ, Luzzatto L. G6PD mahidol, a common deficient variant in South East Asia is caused by a (163)glycine-> serine mutation. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 58-68.
26. Aksoy K, Yuregir GT, Dikmen N, Unlukurt I. Three new G6PD variants, G6PD Adana, G6PD Samandag, and G6PD Balcali in Cukurova, Turkey. *Hum Genet* 1987; 76: 199-201.
27. Yalin S, Yalin E, Ünlükurt İ, Aksoy K. Çukurova Bölgesinde saptanan G6PD varyantlarının kinetik özellikleri. *Türk Biokimya Dergisi*. 2001; 26: 83-89.
28. Büyükkokuroğlu ME, Altıkat S, Çiftçi M, Banoğlu ZN, Göçer F. Klorpromazin ve Haloperidol'ün İnsan Eritrosit Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz Enzimi Üzerine Invitro Etkileri. *Klinik Psiko-farmakoloji Bülteni* 2001; 11: 101-105.
29. Çiftçi M, Özmen İ, Büyükkokuroğlu ME, Pence S, Kufrevioğlu OI. Effects of metamizol and magnesium sulfate on enzyme activity of glucose 6-phosphate dehydrogenase from human erythrocyte in vitro and rat erythrocyte in vivo. *Clin Biochem* 2001; 34: 297-302.
30. Özmen I, Ciftci M, Kufrevioğlu OI, Curuk MA. Investigation of the mutation points and effects of some drugs on glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient people in the Erzurum region. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2004; 19: 355-360.
31. Özmen İ. Erzurum yöresinde yaşayan glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği tespit edilen şahıslarda glukoz 6-fosfat dehidrogenaz kinetiğinin incelenmesi ve mutasyon noktalarının moleküler tekniklerle taranması. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya ABD. Doktora Tezi, Erzurum, 2002.
32. Doğan H. Doğu Anadolu Bölgesinde hemolitik anemili çocuklarda glukoz 6-fosfat dehidrogenaz genindeki mutasyonların mikroarray sistemi ile tespiti. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ABD. Doktora Tezi, Erzurum, 2007.
33. Beutler E, Vulliamy TJ. Hematologically important mutations: glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Blood Cells Mol Dis*. 2002; 28: 93-103.
34. Martinez di Montemuros F, Dotti C, Tavazzi D, Fiorelli G, Cappellini MD. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Italy. *Haematologica*. 1997; 82: 440-445.
35. Öngören Ş. Hemolitik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Anemiler Sempozyumu* 2001; pp.49-60.
36. Au SW, Gover S, Lam VM, Adams MJ. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: the crystal structure reveals a structural NADP+ molecule and provides insides into enzyme deficiency. *Structure Fold* 2000; 8: 293-303.
37. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-1828.
38. Özkan A. Eritrosit Enzim Eksiklikleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Anemiler Sempozyumu* 2001; 143-148.
39. Köksal N. Hemolitik Anemi. *Türkiye Klinikleri J. Ped* 2004; 2: 747-75.
40. Roos D, van Zwieten R, Wijnen JT ve ark. Molecular basis and enzymatic properties of glucose 6-phosphate dehydrogenase volendam, leading to chronic nonspherocytic anemia, granulocyte dysfunction, and increased susceptibility to infections. *Blood* 1999; 94: 2955-2962.
41. Au WY, Ma SK, Lie AK, Liang R, Cheng T, Kwong YL. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 399-402.
42. Ganczakowski M, Town M, Bowden DK ve ark. Multiple glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient variants correlate with malaria endemicity in the Vanuatu archipelago (south-western Pacific). *Am J Hum Genet* 1995; 56: 294-301.
43. Reglinski J, Hoey J, Simith WE, Sturrock RD. Cellular response to oxidative stress at sulfhydryl group receptor sites on the erythrocyte membrane. *J Biol Chem* 1988; 263: 12360-12366.
44. Meloni T, Forteleoni G, Dore A, Cuttillo S. Favism and hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient subjects in North Sardinia. *Acta Haematol* 1983; 70: 83-90.
45. De Flora A, Benatti U, Guida L, Forteleoni G, Meloni T. Favism: disordered erythrocyte calcium homeostasis. *Blood* 1985; 66: 294-297.
46. McMillan DC, Bolchoz LJ, Jollow DJ. Favism: effect of divicine on rat erythrocyte sulfhydryl status, hexose monophosphate shunt activity, morphology, and membrane skeletal proteins. *Toxicol Sci* 2001; 62: 353-359.