

# Yenidoğan Sarılığında Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği

## Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Neonatal Jaundice

Deniz YAPRAK<sup>1</sup>, Ali Dinç BOZAT<sup>1</sup>, Erhan ÇALIŞICI<sup>1</sup>, Orhan GÜRSEL<sup>2</sup>, Belma SAYGILI KARAGÖL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Çocuk Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği en çok görülen eritrosit enzim defekti olup, anemi ve sarılıkla karşımıza gelen heterojen bir hastalıktır. Çalışma G6PD eksikliğinin yenidoğan sarılığı üzerine etkisini araştırmak üzere planlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Yenidoğan sarılığı nedeniyle tedavi edilen ve G6PD enzim düzeyine bakılmış 130 bebeğin demografik ve klinik özellikleri ile birlikte laboratuvar parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan olgularla olmayanlar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 22 bebekte (%16.9) G6PD eksikliği saptandı. Bu hastalarda ortalama G6PD enzim düzeyi  $2.7 \pm 1.7$  U/g Hb (N: 8-16)'di. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda ortalama tepe bilirübin düzeyi daha yüksekti ( $21.6 \pm 4.1$  mg/dL vs  $19.04 \pm 3.5$  mg/dL,  $p=0.003$ ). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlara verilen fototerapi süresi olmayanlara göre daha uzundu ( $3.1 \pm 0.7$  vs  $2.5 \pm 0.7$  gün,  $p=0.001$ ). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan erkek bebeklerde G6PD düzeyi (Erkek:  $2.1$  U/g Hb vs Kız:  $4.04$  U/g Hb;  $p=0.010$ ) ile hemoglobin düzeyi (Erkek:  $16.4 \pm 1.9$  g/dL vs Kız:  $20.7 \pm 1.3$  g/dL;  $p<0.001$ ) ve hematokrit düzeyi (Erkek:  $\%49.3 \pm 4.7$  vs Kız:  $\%61.9 \pm 3.7$ ;  $p<0.001$ ) daha düşüktü. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan olgularda hemoglobin ( $r=0.62$ ,  $p=0.013$ ) ve hematokrit ( $r=0.54$ ,  $p=0.012$ ) düzeyleri ile serum G6PD düzeyi arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı. Erkek bebeklerde fototerapi (Erkek:  $3.4 \pm 0.6$  gün vs Kız:  $2.4 \pm 0.5$  gün;  $p=0.002$ ) ve sarılık düzelme (Erkek:  $8.5 \pm 2.9$  vs Kız:  $6.4 \pm 1.2$  gün;  $p=0.002$ ) süreleri daha uzundu.

**Sonuç:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği yenidoğanlarda ciddi sarılığa yol açan ve fototerapi süresini uzatan bir durumdur. Ciddi sarılıkla gelen bir bebekte cinsiyet ayrımı gözetmeksizin akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Glukoz altı fosfat dehidrogenaz, Hemolitik anemi, İndirekt hiperbilirübinemi, Yenidoğan

### ABSTRACT

**Objective:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is the most common enzymatic disorder of erythrocytes and manifested by anemia and jaundice. This study planned to investigate the effect of G6PD deficiency on newborn jaundice in the neonatal period.

**Çıkar Çatışması / Conflict of Interest:** Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

**Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval:** Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Proje/karar no: 2020-108).

**Yazarların katkısı / Contribution of the Authors:** **YAPRAK D:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **BOZAT AD:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **ÇALIŞICI E:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması. **GÜRSEL O:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **SAYGILI KARAGÖL B:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme

**Atıf yazım şekli / How to cite :** Yaprak D, Bozat AD, Çalışıcı E, Gürsel O ve Saygılı Karagöl B. Yenidoğan Sarılığında Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:100-106.



YAPRAK D  
BOZAT AD  
ÇALIŞICI E  
GÜRSEL O  
SAYGILI KARAGÖL B

: 0000-0002-8130-7877  
: 0000-0003-0342-7109  
: 0000-0003-3461-867X  
: 0000-0002-2077-8093  
: 0000-0003-3728-9613

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Deniz YAPRAK**  
SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye  
E-posta: denizyaprak@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received : 05.11.2020

Kabul tarihi / Accepted : 15.03.2021

Elektronik yayın tarihi : 18.06.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.821868

**Material and Methods:** Demographic and clinical characteristics, and laboratory parameters of 130 infants' who were treated for newborn jaundice and had G6PD enzyme tests further analyzed retrospectively. Cases with G6PD enzyme deficiency were compared to those without.

**Results:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency was found in 22 (16.9%) infants and their mean G6PD enzyme level was  $2.7 \pm 1.7$  U/g Hb (N: 8-16). Mean peak bilirubin level was higher in patients with G6PD deficiency ( $21.6 \pm 4.1$  vs  $19.04 \pm 3.5$  mg/dL,  $p=0.003$ ). Duration of phototherapy was longer in patients with G6PD deficiency than without ( $3.1 \pm 0.7$  vs  $2.5 \pm 0.7$  days,  $p=0.001$ ). The levels of G6PD (Male  $2.1$  vs Female:  $4.04$  U/g Hb;  $p=0.010$ ), hemoglobin (Male:  $16.4 \pm 1.9$  vs Female:  $20.7 \pm 1.3$  g/dL;  $p<0.001$ ) and hematocrit (Male:  $49.3 \pm 4.7$  vs Female:  $61.9 \pm 3.7$ ;  $p<0.001$ ) were lower in the male infants with G6PD enzyme deficiency. There was a positive correlation between hemoglobin ( $r=0.62$ ,  $p=0.013$ ) and hematocrit ( $r=0.54$ ,  $p=0.012$ ) and serum G6PD levels in the infants with G6PD enzyme deficiency. Duration of phototherapy (Male:  $3.4 \pm 0.6$  vs Female:  $2.4 \pm 0.5$  days;  $p=0.002$ ) and jaundice recovery (Male:  $8.5 \pm 2.9$  vs Female:  $6.4 \pm 1.2$  days;  $p=0.002$ ) were longer in the male infants.

**Conclusion:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is a condition lead to severe jaundice and prolong the phototherapy duration in the neonatal period. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency should be kept in mind in the infants with severe jaundice regardless of gender.

**Key Words:** Glucose 6 phosphate dehydrogenase, Hemolytic anemia, Indirect hyperbilirubinemia, Newborn

## GİRİŞ

Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği X'e bağlı geçiş gösteren ve en sık görülen eritrosit enzim defektidir. Bu enzim hücre içinde heksozmonofosfat yolağında çok önemli bir görev üstlenerek kırmızı küreyi oksidatif stresten korumaktadır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde glutasyon eksikliği nedeniyle eritrositler hücre sel bütünlüğünü sağlayamamaktadır (1,2). Fetüsün göreceli olarak hipokside olduğu intrauterin hayattan, parsiyel oksijen basıncının daha yüksek olduğu ekstrauterin hayata geçişiyle, yenidoğan olarak büyük oksidatif stresle karşılaşması sonucu hemolize neden olabilen bir hastalıktır (3,4). Ayrıca karaciğerde üridindifosfat glukronil transferaz (UGT) enzim geninde polimorfizm nedeniyle, anemi olmaksızın ciddi sarılıkla karşılamıza gelebilir (5).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz geninde mutasyon nedeniyle 150'den fazla protein varyantı ve bunlara bağlı değişen oranlarda enzim aktivitesinden söz edilmektedir (6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) G6PD enzim eksikliğini, enzim aktivite düzeyi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır. Sınıf 1'de enzim aktivitesi %10 un altında olup kronik hemolitik anemi eşlik ederken, sınıf 2'de ağır enzim eksikliği ve genelde ilaç, enfeksiyon ve kimyasallarla tetiklenebilen hemolitik anemi görülmektedir. Sınıf 3'de orta derecede (%10-60) enzim eksikliği olup aralıklı hemolitik anemi eşlik etmektedir. Sınıf 4 ve 5'te ise enzim eksikliğinden söz edilmemektedir (6). Dünya üzerinde toplumlar arasında sıklığı değişkenlik göstermektedir. Ülkemiz, ciddi hemoliz ve sarılığa neden olan G6PD varyant genlerinin endemik olduğu bir coğrafyada konumlanmıştır (7). Dünya Sağlık Örgütü G6PD enzim eksikliği prevalansının %3-5'i geçtiği veya eksikliğin daha çok erkek bebeklerde görüldüğü bölgelerde, tüm yenidoğan bebeklerin bu açıdan taramasını önermektedir (8).

Bu çalışma G6PD enzim eksikliğinin yenidoğan yoğun bakım kliniğimizde indirekt hiperbilirubinemi olan bebekler arasında sıklığını gözden geçirmek ve yenidoğan sarılığı üzerine etkisini araştırmak üzere planlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada Ocak 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği'ne yenidoğan sarılığı nedeniyle, P59.9 kodu ile yatırılmış 320 bebek retrospektif olarak araştırıldı. Ünite protokolü olarak hastaların G6PD enzim düzeyine; fizyolojik değerlerin üzerinde sarılığı olan, sarılığı açıklayacak başka sebep bulunamayan, ciddi hiperbilirubinemi ( $>20$  mg/dL) veya uzamış sarılığı olan yenidoğanlarda bakılmaktadır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyine bakılan, 32. gebelik haftası ve 1500 gramdan büyük doğan bebekler çalışmaya dahil edildi. G6PD enzim düzeyine bakılmayan, doğuştan metabolik hastalık, kolestaz veya verileri eksik olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 130 bebeğin klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların demografik ve gestasyonel özellikleri, akut bilirubin ensefalopatisine ait nörolojik bulgular ile dehidratasyon varlığı incelendi. Yenidoğan sarılığına neden olan etiyolojik faktörler, sarılık başlangıcı ve bu nedenle hastaneye başvurma zamanları, sarılığın tepe yaptığı gün, tedavi şekli ve süresi, sarılığın düzelme günü ve hastanede yatış süresi gibi klinik özellikleri kayıt altına alındı. Her hastanın anne ve bebek kan grubu, direkt Coombs testi, tepe serum bilirubin değeri, G6PD enzim düzeyi, tam kan parametreleri, akut faz reaktanları, sepsis veya uzamış sarılık durumlarında alınmış olan kan ve idrar kültürleri, tiroid fonksiyon testi gibi laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Yenidoğan kliniğine başvuru anında %15'in üzerinde kilo kaybı olan bebekler dehidrate olarak değerlendirildi. Direkt Coombs testi pozitifliği Rh uyumsuzluğunda tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilirken, ABO uyumsuzluğunda Direkt Coombs testi pozitifliği şartı aranmadı. Fizik muayene bulguları sepsisle uyumlu ve akut faz reaktanları yüksek olan bebekler klinik sepsis olarak kabul edildi. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı sonda ile alınan idrar kültürü sonucuna göre koyuldu.

Olguların yaşı gün olarak hesaplandı, doğum günü sıfırinci gün olarak kabul edildi. Sarılık başlama günü ailenin sarılığı ilk fark ettiği gün olarak belirlenirken, yenidoğan yoğun bakıma yattığı

gün kliniğe başvuru günü olarak belirlendi. Sarılığın en yüksek bilirubin değerine ulaştığı gün tepe bilirubin düzeyinin olduğu gün olarak tanımlandı. Serum bilirubin değerinin  $\leq 12$  mg/dL'nin altına indiği gün sarılık düzelme günü olarak belirlendi. Bilirubin değeri total ve direkt bilirubin olarak çalışıldı. Kliniğimizde fototerapi ve kan değişimi kararları Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) önerdiği bilirubin eşik değerlerine göre alındı (9,10).

İstatistiksel incelemelerde total bilirubin değeri kullanıldı. Bilirubin düzeyleri indirekt-direkt ayrımı için ilk örnekte diazo yöntemiyle, izleyen örneklerde mikro pipete alınan kapiller kanın spektrofotometrik olarak incelenmesiyle saptandı. G6PD enzim düzeyi hastanemizin laboratuvarında standart ve aynı koşullarda yapıldı. Çalışmada hastanemiz biyokimya laboratuvarının normal G6PD enzim değerleri referans alındı (8-16 U/gHb). Çalışmada Sigma Diagnostics Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase kiti kullanıldı. Uygulanan yöntem Lohr ve Waller yöntemlerinin bir modifikasyonuydu (11). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre; normalin %1 altındaki enzim değerlerinde ciddi G6PD eksikliği, %1-10 arasında orta derecede G6PD eksikliği, %10-60 arasında hafif G6PD eksikliği, %60 üzerindeki değerlerde ise normal G6PD aktivitesi olarak kabul edilmektedir. G6PD enzim düzeyi  $<4.5$  U/gHb olan olgular G6PD eksikliği olarak kabul edildi (6,8). Bu kriterlere göre G6PD enzim eksikliği olan bireylerle olmayanlar karşılaştırıldı. G6PD enzim eksikliğinin yenidoğan sararma zamanı ve hastaneye başvurma zamanı, sarılığın tepe yaptığı gün, tepe bilirubin değeri ile sarılık düzelme günü, fototerapi ve hastanede yatış süresi üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Proje/karar no: 2020-108)

### İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler SPSS for Windows version 21.0 (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) şeklinde, kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler olarak verildi. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında ilişki varlığı Pearson korelasyon (r) testi ile incelendi. İstatistiksel olarak anlamlılık için  $p < 0.05$  olması kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma süresince yenidoğan sarılığı tanısı ile tedavi edilen 320 bebeğin verileri incelendi. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim testi istenmemiş 174, G6PD test kiti olmadığından sonuçlanmamış 13, kolestazi saptanan 2, doğuştan metabolik hastalığı olan 1 bebek dışlandıktan sonra çalışma olguları elde

**Tablo I: Çalışmaya alınan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.**

Özellik	Sonuç
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	71 (54.6)
Kız	59 (45.4)
Doğum haftası, (hafta)	37.6 $\pm$ 1.6 (34-41)
Doğum kilosu, g (en düşük-en yüksek)	3070 $\pm$ 461 (1980-3980)
Başvuru zamanı, (gün)	5.0 $\pm$ 2.6 (1-17)
Tepe sarılık zamanı, (gün)	5.1 $\pm$ 2.6 (1-17)
Ciddi sarılık, n (%)	10/130 (%7.7)
Akut bilirubin ensefalopatisi, n (%)	4/130 (%3)
Kan değişimi, n (%)	5/130 (%3.8)
Tepe bilirubin düzeyi, (mg/dL)	19.4 $\pm$ 3.7 (10-31.1)
G6PD düzeyi, (U/g Hb)	13.7 $\pm$ 7.8 (0.2-34)
Hemoglobin, (g/dL)	17.7 $\pm$ 2.4 (11.9-29)
Hematokrit, (%)	51.7 $\pm$ 6.7 (35-68)

**Tablo II: Bebeklerin sarılık nedenleri.**

Sarılık nedeni	n (%)
Prematürite	62 (47.7)
G6PD eksikliği	22 (16.9)
Dehidratasyon	21 (16.2)
ABO uyumsuzluğu	20 (15.4)
Sepsis	12 (9.2)
Polisitemi	7 (5.4)
Rh uyumsuzluğu	5 (3.8)
Hipotiroidi	5 (3.8)
Kan ekstrevasyonu	3 (2.3)
İdrar yolu enfeksiyonu	1 (0.8)
Nedeni bilinmeyen	17 (13.1)

edildi. Çalışma grubunu oluşturan 130 bebeğin %54.6'sı erkek, %45.4'ü kız bebektir. Hastaneye başvuru anında ortalama yaş 5.0 ( $\pm$ 2.6) gündü. Sarılığın tepe yaptığı günde ortalama yaş 5.1 ( $\pm$ 2.6) gündü. Sarılığın tepe yaptığı en düşük ve en yüksek bilirubin düzeyi 10-31.1 mg/dL arasında değişti. Onbir olguda (%7.7) tepe bilirubin değeri 25 mg/dL'nin üzerinde olup ciddi indirekt hiperbilirubinemi saptandı. Olguların G6PD enzim düzeylerinin 0.2-34 U/gHb arasında olduğu görüldü. Başvuru anında ciddi hiperbilirubinemi ve nörolojik muayenesi akut bilirubin ensefalopatisi ile uyumlu olan bebeklerin 2 tanesi G6PD enzim eksikliği olan erkek bebektir. Tablo I'de çalışmaya alınan bebeklerin genel özellikleri, sarılıkla ilgili verileri ve laboratuvar incelemeleri yer almaktadır.

Sarılık nedeni ile izlenen 130 bebeğin tanılarına göre dağılımları; prematürite (%47.7), G6PD enzim eksikliği (%16.9), dehidratasyon (%16.2), ABO kan grubu uyumsuzluğu (%15.4), enfeksiyon (%9.2), polisitemi (%5.4), Rh kan grubu uyumsuzluğu

**Tablo III: Sarılığı ve G6PD enzim eksikliği olan bebeklerin klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.**

Bulgular	Düşük G6PD (n=22)	Normal G6PD (n=108)	p
Erkek cinsiyet, n (%)	15 (68.2)	56 (51.9)	0.161
Sarılık başlama zamanı, (gün)	3.4±1.5	4.1±2.03	0.143
Başvuru zamanı, (gün)	4.6±2.4	5.1±2.7	0.468
Tepe sarılık zamanı, (gün)	4.8±2.3	5.1±2.7	0.627
Sarılık düzelme zamanı, (gün)	7.8±2.6	7.4±2.7	0.454
Fototerapi süresi, (gün)	3.1±0.7	2.5±0.7	0.001
Hastanede yatış süresi, (gün)	5.0±2.0	4.5±2.5	0.443
Hemoglobin, g/dL	17.7±2.7	17.7±2.4	0.936
Hematokrit, (%)	53.3±7.4	51.1±7.2	0.947
Tepe bilirubin düzeyi, mg/dL	21.6±4.1	19.0±3.5	0.003
G6PD düzeyi, U/gHb	2.7±1.7	15.9±6.6	<0.001
Ciddi sarılık, n (%)	4 (18.2)	7 (6.5)	0.072
Kan değişimi, n (%)	2 (%9.1)	3 (%2.8)	0.166
Akut bilirubin ensefalopatisi, n (%)	2 (%9.1)	2 (%1.9)	0.070
Sarılık başlama zamanı, (gün) <sup>o</sup>	3.5±1.7	4.4±1.9	0.041

<sup>o</sup>ABO ve Rh uyumsuzluğu olan bebekler çıkarıldıktan sonra

**Tablo IV: G6PD enzim eksikliği olan kız ve erkek olguların karşılaştırılması.**

Özellik (Ortalama±Standart Deviasyon)	Erkek (n=15)	Kız (n=7)	p
Sarılık başlama zamanı, (gün)	3.6±1.8	3.1±1.0	0.512
Başvuru zamanı, (gün)	5.0±2.6	3.7±1.7	0.226
Tepe sarılık zamanı, (gün)	5.2±2.7	4.0±1.2	0.214
Sarılık düzelme süresi, (gün)	8.5±2.9	6.4±1.2	0.032
Hastanede yatış süresi, (gün)	4.8±1.3	5.2±3.0	0.631
Fototerapi süresi, (gün)	3.4±0.6	2.4±0.5	0.002
Hemoglobin, (g/dL)	16.4±1.3	20.7±1.9	<0.001
Hematokrit, (%)	49.3±4.7	61.9±3.7	<0.001
Tepe bilirubin düzeyi (mg/dL)	22.5±4.3	19.7±3.1	0.125
G6PD enzim düzeyi, (U/gHb)	2.1±1.8	4.0±0.4	0.010

(%3.8), hipotiroidi (%3.8), kan ekstrevasyonu (sefal hematom) (%2.3), idrar yolu enfeksiyonu (%0.8), sarılık nedeni saptanamayanlar (%13.1) olarak belirlendi (Tablo II).

Çalışma grubunu oluşturan 130 olgudan 22' sinde (%16.9) G6PD enzim düzeyi düşük olarak saptandı. Bu bebeklerde ortalama G6PD enzim düzeyi 2.7±1.7 U/g Hb olarak ölçüldü. Bu olgular 15 erkek ve 7 kız bebekten oluşmaktaydı. G6PD enzim eksikliği olan olgularla eksiklik olmayan olguların arasında erkek bebek oranı benzerdi. G6PD enzim eksikliği olan olgularda erkek bebek oranı %68.2, eksiklik olmayan olgularda bu oran %51.9'dü (p=0.161). G6PD eksikliği olan olgularla diğer olguların karşılaştırılması Tablo III'de verilmiştir. G6PD eksikliği bulunanlarla bulunmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada, enzim eksikliği bulunan grupta tepe bilirubin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. G6PD eksikliği olan olgularda ortalama tepe

bilirubin düzeyi 21.6±4.1 mg/dL, enzim eksikliği olmayanlarda 19.04±3.5 mg/dL'di (p=0.003). Serum tepe bilirubin değeri ile G6PD düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde bir bağlantı saptandı (r=0.22, p=0.012). Ayrıca G6PD enzim eksikliği olan olgulara verilen fototerapi süresi, enzim eksikliği olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. Bu süre G6PD eksikliği olanlarda 3.1±0.7 gün, enzim eksikliği olmayanlarda 2.5±0.7 gündü (p=0.001). Çalışma grubundaki olgulardan ABO ve RH uyumsuzluğu nedeniyle izlenen olgular çıkartıldığında, G6PD enzim eksikliği olan ve olmayan olgular arasında sarılık başlangıcının, enzim eksikliği olanlarda anlamlı olarak daha erken zamanda olduğu görüldü. G6PD enzim eksikliği olanlarda sarılık başlama günü 3.5±1.7 gün, enzim eksikliği olmayanlarda 4.4±1.9 gündü (p=0.041). G6PD enzim eksikliği olan olgular arasında akut bilirubin ensefalopatisi oranı %9.1 olarak bulunurken, enzim eksikliği olmayanlarda %1.9



**Tablo V: Kan değişimi uygulanan olguların özellikleri.**

No	Cins	Yaş (gün)	Tepe TSB° (mg/dl)	Sarılık etiyojisi	Akut bilirubin ensefalopatisi bulguları
1	Kız	17	31.1	Prematürite, Sepsis	+
2	Erkek	6	31	G6PD enzim eksikliği	+
3	Kız	5	30	Prematürite, Dehidratasyon	+
4	Erkek	2	30	G6PD enzim eksikliği, sefal hematoma	+
5	Kız	2	21.7	Rh uyumsuzluğu	-

°TSB: Total serum bilirubin

olarak bulundu. Ancak, akut bilirubin ensefalopatisi dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ( $\chi^2$ : 3.2,  $p=0.073$ ). Olgular arasında, yenidoğan kliniğine başvuru günü, sarılık tepe günü, sarılık düzelme günü, hastanede yatış süresi, hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark oluşmadı.

G6PD enzim düzeyi normalin altında olan olgular çeşitli parametreler yönünden karşılaştırıldı (Tablo IV). G6PD enzim eksikliği olan erkek bebekler kız bebeklerle karşılaştırıldığında, erkek hastaların G6PD enzim düzeyleri kız hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Erkek olgularda G6PD enzim düzeyi  $2.1\pm 1.7$  U/g Hb, kızlarda  $4.04\pm 0.41$  U/g Hb olarak ölçüldü ( $p=0.010$ ). G6PD eksikliği olan erkek olguların hemoglobin ve hematokrit değerleri de kızlarla kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. Erkek olgularda ortalama hemoglobin düzeyi  $16.4\pm 1.9$  g/dL ve hematokrit  $\%49.3\pm 4.7$ , kızlarda ortalama hemoglobin  $20.7\pm 1.3$  g/dL ve ortalama hematokrit  $\%61.9\pm 3.7$  olarak saptandı ( $p<0.001$ ). G6PD enzim eksikliği olan olguların hemoglobin ( $r=0.62$ ,  $p=0.013$ ) ve hematokrit ( $r=0.54$ ,  $p=0.012$ ) düzeyleri ile serum G6PD düzeyi arasında orta derecede pozitif yönde bir bağıntı görüldü. G6PD enzim eksikliği olan erkek olgularda fototerapi süresi  $3.4\pm 0.6$  gün, kız bebeklerde  $2.4\pm 0.5$  gün saptandı ( $p=0.002$ ). Yine G6PD enzim eksikliği olan erkek olgularda sarılık düzelme zamanı postnatal  $8.5\pm 2.9$  gün iken, kız olgularda bu süre postnatal  $6.4\pm 1.2$  gündü ( $p=0.032$ ). G6PD enzim eksikliği olan erkek ve kız olgular arasında sarılık başlangıç günü, hastaneye başvuru günü, tepe sarılık günü, serum tepe bilirubin düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Çalışmaya alınan olguların tamamı fototerapi aldı. Toplamda 5 (% 3) hastaya kan değişimi uygulanırken, G6PD enzim eksikliği olup kan değişimi uygulanan olguların oranı % 9.1, enzim eksikliği olmayanlarda ise bu oran %2.8 olarak bulundu. Gruplar arasında kan değişimi gereksinimi açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ( $\chi^2$ :1.9,  $p=0.161$ ) Kan değişimi uygulanan bebeklerden ikisi G6PD enzim eksikliği olan olgulardı. İlk bebek G6PD enzim düzeyi 0.2 U/gHb olan, aynı zamanda sefal hematoma olan bir erkek bebek, ikincisi ise G6PD enzim düzeyi 0.3 U/gHb olan erkek bebektir. Kan değişimi uygulanan diğer olgulardan iki tanesi prematüre ve bir tanesi de Rh uyumsuzluğu olan olgulardı. G6PD enzim eksikliği olan olgularla olmayan olgular arasında kan değişimi gereksinimi ve akut bilirubin

ensefalopatisi açısından anlamlı fark gözlenmedi. Tablo V'te kan değişimi yapılan olguların tanıları ve klinik özellikleri verilmiştir.

## TARTIşMA

Yaşadığımız coğrafyada G6PD mediterranean varyant geni gibi mutasyonların endemik olması nedeniyle, hem daha düşük G6PD enzim düzeyleri hem de kan değişimi gerektirecek kadar yüksek bilirubin düzeyleri ile karşılaşmaktadır (12). Atay ve ark. (13) ülkemizin Marmara Bölgesinden yaptığı bir çalışmada, ağır hiperbilirubinemi olan yenidoğanlarda G6PD enzim eksikliği sıklığı %3.8 oranında bildirilirken, Bozkurt ve ark. (14) Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yakın zamanda yaptığı bir başka çalışmada ise bu sıklığın %13 ve kan değişim yapılan olgular arasındaki sıklığın %20.9 olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda yenidoğan sarılığı olan bebekler arasında G6PD enzim eksikliği sıklığı %16.9 olarak ikinci sırada bulunmuştur. ABO ve Rh uyumsuzluğuna bağlı sarılıklar ise daha az oranda tespit edilmiştir.

Literatürde G6PD enzim eksikliğine bağlı yenidoğan sarılığının daha erken başlayıp daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (15). Ülkemizden Kılıçdağ ve ark. (16) çalışmasında da G6PD enzim düzeyi düşük olan bebeklerin daha uzun süre fototerapiye ihtiyacı olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada G6PD enzim eksikliği olan bebeklerde yenidoğan sarılığının daha erken başladığı ve daha uzun sürdüğü saptandı. G6PD eksikliği olan bebeklerde bilirubin düzeylerinin eksiklik olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve bu duruma bağlı olarak bu bebeklerin daha uzun süre fototerapiye ihtiyaç duydukları gözlemlendi.

G6PD enzim eksikliği erkeklerde klinik olarak G6PD genindeki mutasyona göre ifade bulurken, kızlarda hem mevcut varyant gene hem de rastgele inaktivasyona uğrayan X kromozomun durumuna bağlı olarak kendini göstermektedir. Bu nedenle hemolizin şiddeti, indirekt hiperbilirubinemi ve eşlik eden anemi bireyler arasında heterojen seyretmektedir (17). Ülkemizden yapılan bir prevelans çalışmasında yenidoğan sarılığı olan bebekler arasında G6PD enzim eksikliğinin %78 oranında erkek bebeklerde görüldüğü bildirilmiştir (18). Çalışmamızda ise G6PD enzim eksikliği olan erkek olgular, kızlara oranla yaklaşık iki kat daha fazla saptandı. Ayrıca çalışmamızda, G6PD eksikliği olan grupta enzim düzeyinin erkek bebeklerde kız bebeklere

göre daha düşük olduğu, daha uzun süre fototerapiye ihtiyaç duydukları ve bu nedenle daha uzun süre hastanede yattıkları saptandı. Benzer durum dünyadan ve ülkemizden yapılan başka çalışmalarda da bildirilmiştir (19).

G6PD enzim eksikliği olan bireylerde bazı G6PD varyant genlerinin oksidatif stress sonrası akut hemolize ve sarılığa neden olduğu, bazı varyantların da hemolitik anemiye neden olduğu bilinmektedir (20). Çalışmamızda G6PD eksikliği ile izlenen bebeklerde anemisi olan olguya rastlanmadı. G6PD düzeyi normal olan grupla düşük olan grup, anemi parametreleri açısından karşılaştırıldığında farklılık görülmedi. Ancak, G6PD enzim eksikliği nedeniyle izlenen erkek bebeklerin ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kızlara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Üstelik G6PD enzim düzeyi ile hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Enzim eksikliği saptanan bireylere gen mutasyon analizi yapılmasının, daha aydınlatıcı sonuçlar verebileceği düşünüldü. Her ne kadar bu olguların mutasyon analizi yapılmamış olsa da, Akdeniz ve Ortadoğuda en sık görülen G6PD varyant mediterranean endemizmi bu bulguyu açıklayabilir (21). Bu konuda ülkemizden yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda en yüksek bilirubin düzeyine sahip olgular G6PD enzim eksikliği bulunan gruptaydı. En yüksek bilirubin değeri sahip iki olgudan ilki bir prematüre bebek iken, ikincisi enzim düzeyi 0.2 U/gHb olan ve G6PD eksikliği saptanan bir erkek bebektir. Weng ve ark. (22) çalışmasında G6PD enzim eksikliği saptanan bebekler arasında kern ikterus sıklığını %6.6 olarak rapor edilmiştir. Kaplan ve ark. (23) ise G6PD eksikliği olan bebeklerde kern ikterus sıklığının 4 kat arttığını bildirmiştir. Çalışmamızda akut bilirubin ensefalopatisi gelişimi açısından G6PD enzim eksikliği olan bebeklerde, olmayanlara göre anlamlı bir risk artışı saptanmadı. Ancak, kernikterus gelişimi açısından bu bebeklerin uzun dönem izlemlerinin yapılması zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Akut bilirubin ensefalopatisi olan ve kan değişimi yapılan olguların sayısı az olduğundan bunlarla ilgili ileri analiz yapılamamıştır.

G6PD eksikliğinin sık görüldüğü Asya, Afrika, Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde tüm yenidoğan bebekler G6PD eksikliği için taranmaktadır (24). Tarama programı uygulanan ülkelerde eksiklik saptanan bireylerin yakından izlenmesiyle kernikterus sıklığının azaldığı bildirilmektedir (25).

Yenidoğan yoğun bakım ünitemize ciddi sarılıkla gelen ve sarılığı açıklayacak sebebi olmayan bebeklerde G6PD enzim düzeyi istenmektedir. Çalışmamızda enzim düzeyi istendiği halde, 13 hastada teknik nedenlerle test sonuçlandırılmamış ve bu hastaların durumu açıklığa kavuşturulamamıştır. Ayrıca, G6PD enzim eksikliği saptanan hastaların mutasyon analizleri çalışılmamıştır. Bunlar çalışmamızın en önemli kısıtlılık noktalarını oluşturan durumlardır. Enzim düzeyi sonuçlandırılmayan hastalar da çalışmaya dahil edilebilse ve enzim eksikliği saptanan bireylerde gen analizi yapılabilsen, daha aydınlatıcı sonuçlara ulaşılabilirdi.

## SONUÇLAR

Her ne kadar G6PD enzim aktivitesi ve varyantı bireylerin yaşayacağı morbiditeler için daha belirleyici olsa da, düşük G6PD enzim aktivitesiyle yenidoğanlarda yüksek bilirubin düzeyleri, artmış fototerapi süresi, erkek bebeklerde düşük hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ilişkilidir. Ciddi sarılıkla gelen bir bebekte cinsiyet ayrımı gözlemlenmesiz G6PD enzim eksikliği akılda bulundurulmalıdır. Buna bağlı olarak yenidoğan sarılığında G6PD enziminin biyokimyasal olarak ölçülmesi, o toplumda enzim eksikliğinin nasıl hareket ettiği hakkında da fikir vermektedir. Sonuç olarak G6PD enzim eksikliği açısından yenidoğan bebeklerin erken tanınması için, ülkemizde yenidoğan tarama programıyla G6PD enzim aktivitesinin ölçülmesi faydalı olacaktır. Bu tarama sonuçlarına göre enzim eksikliği saptanan olguların, hiperbilirubinemi ile kernikterus açısından yakın izlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Luzzatto L, Battistuzzi G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Adv Hum Genet* 1985;14:217-329.
- Vulliamy T, Mason P, Luzzatto L. The molecular basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Trends Genet* 1992;8:138-43.
- Shoji H, Koletzko B. Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:324-8.
- Frosali S, Di Simplicio P, Perrone S, Giuseppe DD, Longini M, Tanganelli D, et al. Glutathione recycling and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of term and preterm newborns at birth. *Biol Neonate* 2004;85:188-94.
- Kaplan M, Renbaum P, Vreman HJ, Wong RJ, Lahad EL, Hammerman C, et al. (TA)n UGT 1A1 promoter polymorphism: a crucial factor in the pathophysiology of jaundice in G-6-PD deficient neonates. *Pediatr Res* 2007;61:727-31.
- Cunningham AD, Hwang S, Mochly-Rosen D. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency and the need for a novel treatment to prevent kernicterus. *Clin Perinatol* 2016;43:341-54.
- Oppenheim A, Jury CL, Rund D, Vulliamy TJ, Luzzatto L. G6PD Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. *Hum Gen* 1993;91:293-4.
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. *Bull World Health Organ* 1989;67:601-11.
- Practice parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1994;94:558-65.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42:267-78.

12. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:373-93.
13. Atay E, Bozaykut Abdulkadir, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Ped.* 2006;52:56-8.
14. Bozkurt Ö, Yücesoy E, Oğuz B, Akinel O, Palali MF, Ataş N. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the southeast region of Turkey. *Turk J Med Sci* 2020;50:103-9.
15. Kaplan M, Algur N, Hammerman C. Onset of jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics* 2001;108:956-9.
16. Kilicdag H, Gokmen Z, Ozkiraz S, Gulcan H, Tarcan A. Is it accurate to separate glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in neonatal hyperbilirubinemia as deficient and normal? *Pediatr Neonatol* 2014;55:202-7.
17. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:148-56.
18. Albayrak C, Albayrak D. Red cell glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in the northern region of Turkey: is G6PD deficiency exclusively a male disease? *Ped Hematol Oncol* 2015;32:85-91.
19. Algur N, Avraham I, Hammerman C, Kaplan M. Quantitative neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. *J Pediatr* 2012;161:197-200.
20. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood reviews* 2007;21:267-83.
21. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64-74.
22. Weng Y-H, Chiu Y-W. Clinical characteristics of G6PD deficiency in infants with marked hyperbilirubinemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:11-4.
23. Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a potential source of severe neonatal hyperbilirubinaemia and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002;7:121-8.
24. Kosaryan M, Mahdavi MR, Jalali H, Roshan P. Why does the Iranian national program of screening newborns for G6PD enzyme deficiency miss a large number of affected infants? *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31:95-100.
25. Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *J Perinatol* 2013;33:499-504.