

Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği

GLUCOSE 6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY

Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU*, Halis SÜLEYMAN*

* Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, ERZURUM

Özet

Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (D-glucose 6-phosphate: NADP⁺ oxidoreductase, EC 1.1.1.49; G6PD) heksoz mono fosfat yolunun ilk basamağını katalizleyen kilit bir enzimdir. Eritrositlerde NADPH oluşumu için tek kaynak heksoz mono fosfat metabolik yolu olup, G6PD eksikliğinde NADPH üretimi önemli ölçüde azalmaktadır. Heksoz mono fosfat yolu defektlerinin en önemlisi, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enziminin (G6PD) eksikliğine bağlı olanıdır. G6PD eksikliği X'e bağlı ve resesif olarak geçiş gösteren bir hastalıktır. Bu hastalığın dünyada oldukça geniş yayılımı olup, yaklaşık 400 milyon kişiyi etkilemektedir. G6PD enzimi eritrosit içindeki indirgenmiş glutatyon düzeyinin devamlılığını sağlamak için gereklidir. Böylece bu hücreler oksidatif strese karşı korunmuş olur. Bu hastalığa tutulmuş kişiler bazı ilaçlara (primakin, aspirin, sulfonamidler), kimyasal maddelere (metilen mavisi, naftalen) ve fava fasulyesine maruz kalırlarsa yaşlı eritrositlerde hemoliz gelişir. Anemi, hemoglobinemi, hemoglobüri, sırt ağrısı, sarılık ve retikülositoz gelişir. Spesifik enzim sayım testleri en iyi teşhis yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, ilaç, Farmakogenetik

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:415-419

Summary

Glucose 6-phosphate dehydrogenase (D-glucose 6-phosphate: NADP⁺ oxidoreductase, EC 1.1.1.49; G6PD) is the key enzyme which catalyzes first step of hexose mono phosphate metabolic pathway. Unique source of NADPH in erythrocyte is the hexose mono phosphate metabolic pathway and synthesis of NADPH decreases in G6PD deficiency. The most important defect in hexose mono phosphate metabolic pathway is that due to glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. G6PD deficiency is inherited X-linked recessive. This disease is widely prevalent throughout the world, approximately 400 million people are affected. G6PD is necessary to maintain to reduced glutathione level in erythrocytes. Therefore, these cells have been protected to oxidative stress. In affected person, hemolysis occurs in older red blood cells after exposure to some drugs (primaquine, aspirin, sulfonamides), chemicals (methylene blue, naphthalene) and fava beans. Anemia, hemoglobinemia, hemoglobinuria, back pain, jaundice and reticulocytosis develop. Specific enzyme assays are the best diagnostic test.

Key Words: Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency, Drug, Pharmacogenetic

T Klin J Med Sci 2001, 21:415-419

Hemolitik anemilerle birlikte giden eritrosit enzim defektleri ilk kez Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinin tanımlanması ile gündeme gelmiştir. Eritrositlerde yaklaşık olarak 15 enzim defektli tanımlanmış olup, dünyada en sık görülen, hemolitik anemiye neden olan ve klinik açıdan en önemlisi G6PD eksikliğidir. (1) İkinci sıklıkta görülen eritrosit enzim defektine bağlı herediter hemolitik anemi tipi piruvat kinaz enziminin eksikliği olup, bu durumda ATP miktarının ileri derecede eksik olmasına bağlı olarak yıkım oluşur. Bunun dışında fosfoglukonik dehidrogenaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon

peroksidaz enzimi eksikliklerinde de G6PD eksikliğinde olduğu gibi ilaca bağlı olarak hemolitik anemi gelişmektedir (1). Dünyada yaklaşık olarak 400 milyon kişi bu hastalıktan etkilenmektedir (2). X'e bağlı olarak taşınan ve resesif karakterde olan bu hastalık erkeklerde ve homozigot kadınlarda tam olarak, heterozigot kadınlarda ise değişik şekillerde görülmektedir. G6PD eksikliği ilk olarak primakin alanlarda belirlendiği için bu genetik defekt önceleri "primakin duyarlılığı" şeklinde isimlendirilmiştir. Fava fasulyesi (fava beans; Vicia fava) yenildiği zaman ortaya çıktığı için bu hastalığa bazan favizm adı da verilmektedir (3,4).

Geliş Tarihi. 31.10.2000

Yazışma Adresi: Dr.M. Emin BÜYÜKOKUROĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji AD, 25240 ERZURUM

T Klin J Med Sci 2001, 21

Enzim Yapısı

G6PD'nin iki alt monomeri olup, her biri 515 aminoasid içerir. Her bir monomerin molekül ağırlığı yaklaşık olarak 59 000 daltondur. Aktif enzim dimer şeklinde

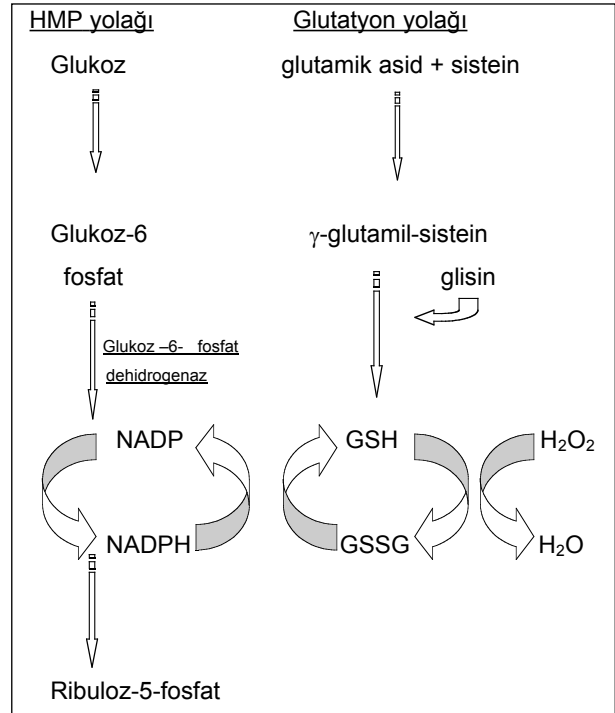
olup NADP'ye sıkıca bağlıdır. NADP'ye bağlı tetramer veya heksamer yapılar da olduğu ve tetramer yapıdaki-lerinde enzimatik olarak aktif olduğu gösterilmiştir. G6PD geni klonlanmış olup, 13 ekson ve 12 intron içeren 20 Kb (2700 nükleotid) uzunluğunda bir yapısı vardır (5,6). Elektroforetik veya kinetik olarak G6PD'nin 400'den fazla varyantı belirlenmiştir (5,6). Bu enzim ilk defa 1966 yılında Yoshida tarafından insan eritrositlerinden saflaştırılmıştır (7).

Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz Fizyolojik Önemi

Normal eritrositte, sürekli olarak glukozun %90'ı aerobik glikolizle yıkılırken, %10'u heksoz monofosfat (HMP) yolu ile metabolize edilir ve NADPH elde edilmiş olur (4,6). HMP yolunun aktivitesi oksidatif stres durumunda belirgin bir şekilde artmaktadır (6). Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz heksoz monofosfat (HMP) yolunun ilk basamağını katalizleyen kilit bir enzimdir (EC.1.1.1.49) (8). Eritrositlerde NADPH oluşumu için tek kaynak heksoz monofosfat metabolik yolu olup, G6PD eksikliğinde NADPH üretimi önemli ölçüde azalır (9). NADPH'nin eritrositlerdeki en önemli rolü oksitlenmiş glutatyonu (GSSG) indirgenmiş glutatyon (GSH) haline dönüştürmektir (9). Bu reaksiyon glutatyon redüktaz tarafından katalizlenir. Glutatyonun indirgenmiş formu (GSH), serbest tiol grubu içeren bir tripeptiddir (g-glutamil sisteinil glisin). Serbest tiol grubu hemoglobin ve eritrosit proteinlerini indirgenmiş halde tutarak sülfhidril tamponu görevi görür; aynı zamanda H₂O₂ ve organik peroksitlerle reaksiyona girerek detoksifikasyon olaylarında rol alır (10) (Şekil 1).

G6PD Eksikliğinin Fizyopatolojisi

HMP yolağı normalde inaktif olup, stres hallerinde veya oksitleyici ajan varlığında stimüle olur. Bu yolaktaki 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 (ortalama 63-73 günlük) strese dayanamazlar. Bazı varyantlarda ise genç hücreler bile strese dayanamamaktadır (ortalama 13 günlük) (1). 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 (1). Ortaya çıkan hemolizin şiddeti enzim eksikliğinin düzeyine göre



Şekil 1. Heksoz mono fosfat ve glutatyon yollarındaki ilişki.

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 (11).

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 (1). 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 Amerikalı siyahların %10'unda bulunur. Bu kişilerde orta derecede eksiklik olup, enzim aktivitesi %10-60 arasındadır. Akdeniz tipi (Mediterranean) Ortadoğu'da yaygın olarak bulunmaktadır ve bu tipte enzim aktivitesi %10'dan daha azdır (12). Güneydoğu Asya'da tanımlanmış olan ve Akdeniz varyantına benzer şekilde enzim aktivitesi çok düşük olan Mahidol ve Union varyantları vardır (5). Chicago varyantı ise ömür boyu oldukça şiddetli hemolitik anemi ile seyretmektedir (5). Bir diğer G6PD eksikliği sınıflaması ise Beutler tarafından yapılmıştır (Tablo 1) (6).

G6PD eksikliği bulunması bu kişilerin P. falciparum sıtmasına dirençli olmalarına neden olmaktadır. Afrika'da P.

Tablo 1. G6PD enzim eksikliğinin sınıflandırması

Sınıf 1	Kronik hemolitik anemiyle seyreden eksiklik vardır (Şikago 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	Çok hafif veya eksiklik olmayan varyantlar
Sınıf 5	Artmış aktivitesi olan varyant (bu grupta yalnızca Hektoen varyantı var).

falciparum sıtmasının endemik olduğu bölgelerde G6PD eksikliğinin nisbeten sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu koincidensin, söz konusu defektin plazmodyumlara karşı dayanıklılık sağlaması ile ilgili bir seleksiyon olayına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (3). P. falciparum'a karşı immünite gelişiminde G6PD eksikliğinin oluşması, malarayanın yaygın olduğu bölgelerde G6PD sıklığının artmasını açıklayabilir (5). G6PD eksikliği olan eritrositlerdeki malaraya parazitinin gelişiminin normal eritrositlerden daha yavaş olduğu görülmüştür (5). Antimalaryal olarak kullanılan ilaçlar, G6PD eksikliği bulunan kişilerde, eritrosit içindeki oksijen radikallerini arttırmaktadırlar. Oksidatif strese duyarlı olan parazit (5) yok edilmesine oksidatif stres oluşumuna katkı bulunuyor olabilir.

Pnömoni, viral hepatit ve tifo ateşi gibi enfeksiyon hastalıklarının hemolizi tetiklediği bilinmektedir (12). Yine hipertermi, hipoksemi ve asidoz, diabetik ketoasidoz hemolize neden olmaktadır (11,13).

G6PD eksikliği olan kişiler eğer oksidan bir maddeye maruz kalırlarsa, 2-3 gün içinde akut hemolitik epizod gelişir. Hemoliz kendini sınırlayıcı nitelikte olup, özellikle yaşlı hücreler (eritrositler) etkilenir (14). H₂O₂ ve diğer oksidan maddeler Hb'le çözünmez bileşikler oluştururlar ki, bunlara Heinz cisimcikleri denir (1). Bu cisimcikler eritrosit membranına yapışırlar ve buna bağlı olarak eritrosit membranının deformabilite kabiliyetinde azalma ortaya çıkar (2,12). Erken hemolitik dönemde Heinz cisimcikleri görülebilir. Bu cisimcikler dalak tarafından uzaklaştırıldığı için, dalağı sağlam kişilerde dolaşımda fazla kalmaz. Ayrıca hücre içinde methemoglobin düzeyi artar.

Favizm antik dönemlerden beri Akdeniz ülkeleri ve Çin'de bilinen bir hastalıktır (5,15). G6PD eksikliği olan kişilerde görülen, güçlü oksidan özelliği olan Fava fasulyesi (fava bean) veya baklasının (Vicia fava veya Vicia faba denilmektedir) yenilmesinden veya polenlerinin inhale edilmesinden sonra ortaya çıkan ve bazan şiddetli hemolizle seyreden bir hastalıktır (15). Fava alımından çoğunlukla 24 saat geçtikten sonra hemoliz başlar ve hemoglobinüri günlerce devam eder. Bazı durumlarda hemoliz, ilaca bağlı gelişen hemolizden çok daha şiddetli bir şekilde olmaktadır. Hemolizin seyri çoğunlukla ilaca bağlı oluşan hemolizdeki gibidir. G6PD eksikliği olanlarda favizmin görülmesi kişinin genetik yapısı ve favanın içeriğinin metabolizmasıyla ilgilidir. Favizmi olan kişilerde her zaman G6PD eksikliği vardır, fakat G6PD eksikliği olanların hepsinde

favizm görülmemektedir. Yine favizm, her ne kadar G6PD eksikliği aşırı olan kişilerde görülüyorsa da, bazan hafif eksiklik durumlarında da ortaya çıkmaktadır. Fava fasulyesi özellikle Akdeniz havzasında yetiştirilip tüketilmekte olup, doğal olarak favizm bu bölge halklarında sıklıkla görülmektedir. G6PD Mediterranean varyantında fava fasulyesinin tüketilmesine bağlı akut ve çok şiddetli hemolitik kriz görülmekte ve hatta ölüme dahi neden olmaktadır (6).

Epidemiyoloji

G6PD eksikliği esas olarak Afrika, Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Güneydoğu Asya, Kafkas halklarında ve onların soylarından gelenlerde görülmektedir (3,14). İspanyol Yahudileri, Yunanlılar, Çinliler, Filipinliler, Endonezyalılar ve Hintlilerde %5-40 oranında bu enzimin eksikliğinin görüldüğü belirlenmiştir (11). Türkiye'deki olgular daha çok Çukurova ve Van'ın Başkale ilçesinde bulunmaktadır. Say ve arkadaşları 1964 yılında yapmış oldukları çalışmada Eti Türklerinde %11.4 ve Kıbrıslılarda %3.5 oranında G6PD eksikliği olduğunu belirlemişlerdir (3). Yine Çukurova bölgesinde %8.2 oranında G6PD eksikliğine rastlanmıştır (16). En yüksek insidens ise Kürt asıllı Musevilerde bulunmuştur (erkeklerin %70'i) (5). Doğu Akdeniz bölgesinde erkeklerin %50'inde G6PD eksikliği tespit edilmiş olup özellikle Irak'ta ve Irak asıllılarda yüksek oranda bulunmuştur (6). Suudiler'de ve ABD'deki zenci nüfusta %10-13 civarında bulunmaktadır. Kuzey Amerika'daki Güney Doğu Asya'lı mülteci kadınların %35'inin taşıyıcı olduğu belirlenmiştir (6). Plazmodyum falciparum malaryası ile G6PD eksikliğinin coğrafik dağılımı ilginç bir şekilde örtüşmektedir ve G6PD eksikliği olanlarda P. falciparum sıtmasına karşı çeşitli derecelerde direnç görülmektedir (2,5).

G6PD Eksikliğinde Hemolize Neden Olan İlaçlar

Bir kısım ilaçların kullanılması kontrendike iken bir kısım ilaçlar ihtiyatlı bir şekilde kullanılabilir (Tablo 2, 3). Bazı durumlarda hemolize neden olan ilacın kendisi değil, metaboliti olabilmektedir.

Klinik Bulgular ve Tanı

Oksidan madde ile temas ettikten 2-3 gün sonra hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hematokrit düşmesi ile karakterize intravasküler hemoliz meydana gelir (12). Anemi, sarılık ve retikülositoz ortaya çıkar. Zencilerde eritrosit kitlesinin %25'i etkilenirken, beyazlarda eksiklik daha ağır olup, derin hemoliz, hemoglobinüri ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir (13). Sıklıkla en iyi tanı koydurucu bulgu, periferik kandaki hücrelerde dalak tarafından Heinz cisimciklerinin uzaklaştırılması nedeniyle oluşan bir veya daha fazla ısırık (1 mm'lik) bulunmasıdır (13). Hemolizin erken döneminde eritrositlerin kristal violet ile boyanması durumunda koyu renkli inklüzyon cisimcikleri görülür, ki bunlar Heinz cisimcikleridir (12). Spesifik en-

Tablo 2. G6PD eksikliği olan kişilerde kullanılmaktan kaçınılması gereken ilaçlar ve kimyasal maddeler

İlaçlar	
Asetanilid	Primakin
Fenilhidrazin	Sulfasetamid
Fenazopiridin	Sulfametoksazol
Furazolidone	Sulfonilamid
Isobutil nitrit	Sulfapiridin
Metilen mavisi	Tiazolsulfon
Nalidiksik asid	Toluidin mavisi
Naftalen	Trinitrotoluen
Niridazol	Ürat oksidaz
Nitrofurantoin	

Tablo 3. G6PD eksikliği olan bazı kişilerde ihtiyatla (terapötik dozlarda) kullanılabilen ilaçlar

İlaçlar	
Parasetamol	Klorokin
Fenitoin	Trimetoprim
Asetofenetidin	Kolşisin
Probenesid	Tripelenamin
Asetilsalisilik asid	Izoniazid
Prokainamid Hidroklorür	Fitonadion
Aminopirin	L-Dopa
Pirimetamin	Fenilbutazon
Aktazolin	Menadion sodyum bisülfid
Streptomisin	p-Aminobenzoik asid
Antipirin	Menafton
Sulfasitin	Pentakin
Askorbik asid	Pamakin
Sulfadiazin	Kinakrin
Benzhekzol	Kinokid
Sulfaguavidin	Plazmokin
Kinidin	Dimerkaprol
Sulfamerazin	Nitrofurazon
Kloramfenikol	Dapson
Sulfametoksipiridazin	Doksorubisin
Kinin	Tiaprofenik asid
Klorguanidin	Sulfisoksazol

zim tetkikleri en iyi tanı koydurucu yöntemdir. Bu amaçla eritrositte kantitatif G6PD aktivitesi tayini yapılabilir. G6PD aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan testlerden biri de metilen mavisindeki renk değişikliğine ve methemoglobinin indirgenmesine dayanır. Ayrıca PCR-tabanlı yöntemler de vardır. G6PD aktivitesinin değerlendirme testleri hemolitik krizden birkaç hafta sonra yapılmalıdır. Bunun nedeni, düşük aktiviteli yaşlı hücrelerin yıkılması ve dolaşımda aktivitesi yüksek genç eritrositlerin ve retikülositlerin bulunmasıdır (11).

Tedavi

Hemolizin önlenmesi en önemli tedavi ölçüsüdür. Yüksek risk taşıyan bölge erkeklerine oksidan özelliği bili-

nen ilaç verilmeden önce defekt yönünden değerlendirilmeleri uygundur (11). G6PD eksikliği olan kişilerde hemolitik olay meydana gelmişse buna neden olan ajan, ilaç veya enfeksiyon mümkün olduğunca ortadan kaldırılmalıdır. Hafif eksiklik olan vak'alarda kullanılması gerekli olan oksidan ilaçların tedavisine dikkatli bir kan sayımı takibi ile devam edilebilir. Özellikle favizmlı hastalarda şiddetli hemolitik epizod geliştirse hastanın destek tedavisine kan nakli de eklenir (5). Favizm atağı gelişmişse, bu durum hastaya desferrioksamin verilerek iyileştirilebilir. Yine NADPH oluşumunu sağlamak ve hemolizi önlemek amacıyla G6PD eksikliği bulunan kişilere xylitol verilebilmektedir (5). Yine bir kısım araştırmacılar E vitamini verilmesinin kronik hemolizi önlediğini ileri sürmüşlerdir. G6PD'nin en tehlikeli sonucu neonatal kernikterustur. Aşırı enzim eksikliği bulunanlarda sıklıkla görülmektedir. Bu durumda fototerapi ve preventif fenobarbital uygulanır veya aşırı bilirubinemi varsa kan değişimi yapılabilir.

Sonuç

Dünyada oldukça yaygın şekilde görülen G6PD eksikliğine, Ortadoğu 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.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Litz CE, Mc Clure JS, Burning RD. Blood and bone marrow. In: Damjanov I, Linder J, eds. Anderson's pathology. Missouri: Mosby-Year Book Inc. 1996: 1063-114.
3. Kayaalp SO: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Feryal matbaacılık, 1998:153-4.
4. Weksler BB, Moore A, Tepler J. Hematology. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH Jr, eds. Cecil essentials of medicine. USA: WB Saunders Co.. 1990: 342-403.
5. Beutler E. G6PD deficiency. Blood 1994; 81(11):3613-36.
6. Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz textbook of clinical chemistry. USA: WB Saunders Co.. 1994:1974-9.
7. Yoshida A, Huang IY: Structure of human G6PD. London: Academic Press Inc. Ltd., 1986.
8. Shreve DS, Levy HR. On the molecular weight of human glucose-6-phosphate dehydrogenase. Biochem Biophys Res Com 1977; 78: 1369-75.
9. Telefoncu A, Telefoncu F. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesine primaquine'nin etkisi. Tr J Medical Sci 1989; 14: 57-63.
10. Deutscher J. Glucose-6-phosphate dehydrogenase. In: Bergmeyer HU, Bergmeyer J, eds. Methods of enzymatic analysis. Germany: Verlagsgesellschaft, VCH Vol:3. 1983: 190-6.

- 11.Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins: Pathological basis of diseases. USA: WB Saunders co.. 1999: 601-43.
- 12.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.
- 13.Andrews MM, Mooney KH. Alterations in hematologic function in children. In: Mc Cance KL, Huether SE, eds. Pathophysiology. Missouri: Mosby-Year Book Inc., 1994: 908-42.
- 14.Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ: Clinical pharmacology. China: Churchill Livingstone, 1997: 77-120.
- 15.Rang HP, Dale MM, Ritter JM: Pharmacology. China: Churchill Livingstone, 1999: 746-56.
- 16.Tamer I, Ünal B, Aksoy K. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği gözlenen olgularda eritrosit zarı Na⁺-K⁺/Mg⁺⁺ adenozin 5'-trifosfataz, eritrosit süperoksid dismutaz ve plazma malondialdehid düzeyleri. Ç Ü Tıp Fakültesi Dergisi 1998; 23: 114-8.