

# Farklı Klinik Tablolarla Başvuran Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği Olguları

## Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Cases with Different Clinical Presentations

Z. Yıldız YILDIRMAK,<sup>a</sup>  
Serap KARAMAN,<sup>a</sup>  
Ela ERDEM,<sup>a</sup>  
Leyla TELHAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 03.06.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Z. Yıldız YILDIRMAK  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
yyildirmak@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği, dünyada en sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir. G6PD eksikliği ilaçlar veya enfeksiyona sekonder olarak gelişen akut hemolitik anemi atakları, favizm, yenidoğan sarılığı riskinde artma ve kronik nonsferositik hemolitik anemi şeklinde görülür. Bu çalışmanın yapılmasındaki amaç, G6PD enzim eksikliği olan olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi idi. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada, hastanemiz pediatrik hematoloji polikliniğinde 2000-2010 yılları arasındaki 10 yıllık sürede G6PD eksikliği tanısı konulan 28 olgu sunuldu. **Bulgular:** Olguların klinik dağılımına bakıldığında, 13'ünde artmış yenidoğan sarılığı, 10'unda enfeksiyona sekonder olarak gelişen akut hemolitik anemi atağı, dördünde favizm, birinde kronik nonsferositik anemi vardı. Artmış yenidoğan sarılığı nedeni ile bir-altı günlük iken başvuran 13 olgunun anemisi yoktu, total bilirubin değerleri 10,5-31,5 mg/dL arasında olup, iki olguya kan değişimi yapıldı. Enfeksiyona sekonder olarak gelişen akut hemolitik anemi atağı olan 10 olguda enfeksiyonların çoğunluğu solunum yolu enfeksiyonu şeklinde idi. İki olguda tabloya hemoglobinüri eşlik ediyordu. Başvuru sırasındaki hemoglobin (Hb) düzeyleri 3,2-10,3 g/dL arasında olup, ortalama 6,63±1,95 g/dL idi. Favizm tablosu olan dört olguda hemoglobinüri ile birlikte transfüzyon gerektiren derin anemi vardı. Kronik nonsferositik hemolitik anemisi olan bir olgumuz vardı. Beta talasemi majör ile birlikteliği olan bu olgunun yenidoğan sarılığı sonrası gelişen kernikterus sekeli mevcuttu. **Sonuç:** G6PD eksikliğin ülkemizde görülme sıklığı yüksektir. Enfeksiyona sekonder olarak gelişen olgularda hemoliz çoğunlukla kendini sınırlar, favizm olgularında anemi daha ağırdır ve transfüzyon gerekli olabilir. Yenidoğanlarda gelişebilecek kernikterus yönünden bu olguların erken tanımlanması önemli olup, yenidoğanlarda bu enzim eksikliği yönünden tarama programları uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Glukozfosfat dehidrogenaz eksikliği; anemi; anemi, hemolitik, doğumsal

**ABSTRACT Objective:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is the most frequent erythrocyte enzyme deficiency in the world. The clinical manifestations of G6PD deficiency are acute hemolytic anemia episodes secondary to drugs or infections, favism, increased risk of newborn jaundice and chronic nonspherocytic hemolytic anemia. Our aim was to evaluate the clinical and laboratory features of patients with G6PD deficiency. **Material and Methods:** In this study, 28 cases with G6PD deficiency who were diagnosed between 2000-2010 in our pediatric hematology department were presented. **Results:** Thirteen patients who admitted due to newborn jaundice between 1 and 6 days of age had no anemia. Their total bilirubin values were between 10.5 and 31.5 mg/dL and exchange transfusion was done to two of them. Acute hemolytic anemia secondary to infections in 10 patients were mostly upper respiratory tract infections. Two of them were also accompanied with hemoglobinuria. In admission, Hb levels were between 3.2 and 10.3 g/dL with a mean of 6.63±1.95 g/dL. Four patients with favism had severe anemia requiring transfusion and accompanied with hemoglobinuria. There was only one patient with chronic nonspherocytic hemolytic anemia who was associated with beta thalassemia and had a sequela of kernicterus after a neonatal jaundice. **Conclusion:** There is an increased incidence of G6PD deficiency in our country. Hemolysis in patients secondary to infections is generally self-limited, whereas in patients with favism anemia is severe and transfusion may be required. In cases with neonatal jaundice due to risk of kernicterus early recognition is important, and newborn screening tests for this enzyme should be performed.

**Key Words:** Glucosephosphate dehydrogenase deficiency; anemia; anemia, hemolytic, congenital

**G**lukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), tüm hücrelere redüksiyon gücünü oluşturan redükte nikotin adenin dinükleotid fosfatı sağlayan pentoz fosfat yolunun ilk enzimidir.<sup>1</sup> Bu enzimin esas görevi, eritrositleri oksidatif strese karşı korumaktır.<sup>2</sup> G6PD enzim eksikliği dünyada en sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir. Yaklaşık 400 milyon kişinin enzim eksikliğine yol açan G6PD gen mutasyonunu taşıdığı tahmin edilmektedir.<sup>1</sup> NADPH ve redükte glutatyon oluşamaması ile gelişen oksidatif hasar eritrositlerde hemolize yol açar.<sup>3</sup> X'e bağlı resesif geçiş gösteren bu enzim eksikliğinin sıklığı Akdeniz ülkelerinde, Afrika'da ve Çin'de daha yüksek olmakla birlikte bütün ırk ve etnik gruplarda tanımlanmıştır. G6PD eksikliği ilaçlar veya enfeksiyona sekonder olarak gelişen akut hemolitik anemi atakları, favizm, yenidoğan sarılığı riskinde artma ve kronik nonsferositik anemi şeklinde görülür.<sup>4</sup> Yenidoğan sarılığı şeklinde görülen tipinde kernikterus riski de mevcuttur. Hastalığın üç farklı varyantı bulunmaktadır. Bunlar Afrika (Gd<sup>A</sup>), Akdeniz (Gd<sup>Med</sup>) ve Güneydoğu Asya (Gd<sup>Mahidol</sup> ve Gd<sup>Canyon</sup>) varyantlarıdır.<sup>5</sup> Türkiye bir Akdeniz ülkesi olması nedeni ile en sık hastalığın şiddetli bir formu olan Akdeniz tipi görülür.<sup>6</sup> Bu tipin görülme oranı %80'dir.<sup>6</sup> Bu varyantta homozigot kadın ve hemizigot erkeklerde enzim aktivitesi normalin %5'inin altındadır. Heterozigot kadınlarda ise Lyon hipotezine göre enzim düzeyi eksik ve normal olan iki ayrı eritrosit topluluğu vardır. Nadiren aşırı Lyonizasyon nedeni ile heterozigot kadınlar semptomatik olabilir.<sup>7</sup> Ülkemizde enzim eksikliğinin sıklığı coğrafi bölge ve/veya farklı etnik gruplara göre %0,5-%20 arasında değişmektedir.<sup>6</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz pediatrik hematoloji polikliniğinde 2000-2010 yılları arasındaki 10 yıllık sürede G6PD eksikliği tanısı konulan 28 olgu retrospektif olarak incelendi.

Hastaların tanı yaşı, klinik tip (enfeksiyona sekonder akut hemolitik anemi atağı, favizm, artmış yenidoğan sarılığı, kronik nonsferositik hemolitik anemi), tanı sırasındaki hemoglobin, bilirubin değerleri, yenidoğan döneminde sarılık öyküsü (ye-

nidoğan dışı olgularda), enfeksiyona sekonder olanlarda enfeksiyonun tipi, hemoglobinüri olup olmadığı, uygulanan tedavi (yenidoğanlarda fototerapi, kan değişimi, diğerlerinde transfüzyon), G6PD düzeyi (Tanı sırasında ve tanıdan en az üç ay sonraki en az 1 değer ortalaması) sonuçları kaydedildi. G6PD düzeyi kantitatif spektroskopik analiz metodu ile çalışıldı. Normal değerleri 4,5-13,5 U/gHb idi. İstatistiksel analizler Wilcoxon testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Hastaların klinik tabloya ve tanı sırasındaki yaşlara göre dağılımı Tablo 1'de, klinik tabloya göre laboratuvar bulguları ise Tablo 2'de görülmektedir. Olguların tamamı erkek olup, kız olgu bulunmamakta idi.

Olgularımız içinde en sık görülen klinik tablo yenidoğan sarılığı idi. Bizim olgularımızda hastaneye başvurma yaşları 1-13 gün arasında değişiyordu. Ortalama 5,23±3,55 gün, median 8 gün idi (Tablo 1). Olgularda prematürite veya kan grup uyumsuzluğu gibi ilave bir risk faktörü bulunmamakta idi. Tanı sırasındaki ortalama hemoglobin değeri 15,37±2,71 g/dL, ortalama bilirubin değeri 22,5±4,78 mg/dL idi. Tanı sırasında ve tanıdan en az üç ay sonra alınan G6PD düzeyi ortalaması 3,87±4,72 U/gHb idi (Tablo 2). Bu iki G6PD değerinin ortalamaları karşılaştırıldığında p=0,05 düzeyinde zayıf anlamlılık tespit edildi. Olguların ikisine kan değişimi yapıldı. Bu olguların biri iki, diğeri dört günlük idi. Diğerleri fototerapi ile tedavi edildi. Kan değişimi yapılma oranı %15,1 idi. Olguların ortalama 40,30±34,64 ay, ortanca 27 aylık izlemlerinde hemoliz atağı gözlenmedi.

Enfeksiyona sekonder olarak gelişen hemoliz ile başvuran 10 olgunun yaşları 3 ay-9 yıl arasında

**TABLO 1:** Olguların klinik tabloya ve tanı sırasındaki yaşlarına göre dağılımı.

Klinik tablo	n	Yaş (X±Sd)
Yenidoğan sarılığı	13	5,23±3,55 gün
Enfeksiyona sekonder akut hemolitik anemi	10	3,91±2,94 yıl
Favizm	4	1,75±1,25 yıl
Kronik nonsferositik anemi	1	7 ay

**TABLO 2:** Olguların klinik tabloya göre laboratuvar bulguları.

Klinik tablo	n	Hemoglobin (g/dL)	Bilirubin (mg/dL)	G6PD düzeyi (U/gHb)
Yenidoğan sarılığı	13	15,37±2,71	22,5±4,78	3,87±4,72
Enfeksiyona sekonder olarak gelişen hemolitik anemi	10	7,08±2,25	4,25±1,15	2,11±2,43
Favizm	4	4,95±1,49	5,21±2,22	0,19±0,23
Kronik nonsferositik hemolitik anemi	1	6,5	1,7	1,6

ortalama 3,91±2,94 yıl idi (Tablo 1). Başvuru yakınmaları üç olguda sarılık, iki olguda ateş, iki olguda idrar renginde koyulaşma, bir olguda karın ağrısı idi. Üçünde yenidoğan döneminde sarılık öyküsü vardı. Olguların dokuzunda enfeksiyon odağı üst solunum yolu enfeksiyonu, bir olguda üriner sistem enfeksiyonu idi. Başvuru sırasındaki hemoglobin değeri 3,2-10,5 g/dL arasında ortalama 7,08±2,25 g/dL idi. Bilirubin değeri 3,1-5,5 arasında, ortalama 4,25±1,15 mg/dL bulundu. Tanı sırasında ve tanıdan en az üç ay sonra alınan G6PD düzeyleri 0,2-7,1 U/gHb arasında değişmekte olup, ortalama 2,11±2,43 U/gHb idi (Tablo 2). Bu iki G6PD değerinin ortalamaları karşılaştırıldığında p=0,05 düzeyinde zayıf anlamlılık tespit edildi. Olguların ikisinde hemoglobüri saptandı. Başvuru sırasında hemoglobin değeri 7 g/dL'nin altında olan ve kalp yetmezliği bulguları saptanan beş olguya eritrosit süpsansiyonu transfüzyonu yapıldı. Transfüzyon yapılma oranı %50 idi.

Favizm tablosu ile başvuran dört olgu 6 ay-3 yaş arasında olup, ortalama yaşları 1,75±1,25 yıl idi (Tablo 1). Başvuru sırasındaki hemoglobinleri 3,2-7,3 g/dL arasında ortalama 4,95±1,49 g/dL idi. Bilirubin ortalamaları 2,25-8,30 mg/dL arasında, ortalama 5,21±2,22 mg/dL idi. G6PD düzeyi ortalaması 0,19±0,23 U/gHb idi (Tablo 2). Hemoliz atağından en az altı ay sonrasındaki değerler arasında farklılık yoktu. Olguların ikisinde hemoglobüri, birinde yüksek ateş söz konusu idi. Olguların üçüne eritrosit süpsansiyonu transfüzyonu yapıldı. Transfüzyon yapılma oranı %75 idi. Altı aylık bebekte bir gün önce bakla yedirilme öyküsü vardı.

Kronik nonsferositik hemolitik anemisi olan bir olgu vardı. Bu olgunun beta talasemi majör ile birlikteliği vardı. Yenidoğan sarılığı nedeni ile iki-

kez kan değişimi yapılmış olmasına rağmen kernikterus sekeli olan bu olgu, aylık transfüzyon tedavisi almakta idi.

Moleküler çalışma yapılan olgu bulunmamakta idi.

## SONUÇ

Ülkemizde enzim eksikliğinin sıklığı ile ilgili çalışmalar 1965 yılında başlamış olup, enzim eksikliğinin sıklığı coğrafi bölge ve/veya farklı etnik gruplara göre %0,5-%20 arasında değişmektedir. Randomize olarak seçilen normal erkek ve erkek yenidoğanlardaki oran %0,5 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup> Genel popülasyondaki sıklık Diyarbakır'da %18, Çukurova Bölgesi'nde %8,2, Antalya'da %5,4, Kıbrıs'ta %12,4 olarak bildirilmiştir.<sup>6,8</sup> İstanbul'da yapılan bir çalışmada, sarılıklı yenidoğanlarda G6PD eksikliği oranı %3,8 olarak bulunmuştur.<sup>9</sup> Enzim eksikliğinin sıklığı ülkelere göre de farklılık göstermektedir. İran'da %50,1, Suudi Arabistan'da %34, Kuzey Irak'ta %10,9'dur.<sup>10-12</sup>

Hastalığın ağır formu olan Akdeniz tipinin sık görüldüğü ülkemizde, olguların çoğunluğunu yenidoğan sarılıklı olgular oluşturuyordu. G6PD eksikliğine bağlı yenidoğan sarılıklarında pik insidans 2-3. günlerde saptanmaktadır. Sarılığın ana nedeninin hemolitik anemiden ziyade karaciğerdeki enzim yetersizliği olduğu düşünülmektedir, bu nedenle hiperbilirubinemi anemiden daha belirgindir.<sup>7</sup> Bizim olgularımızın başvuru yaşları ortalama 5,23±3,55 gün, median 8 gün olup, tanı sırasındaki ortalama hemoglobin 15,37±2,71 g/dL, ortalama bilirubin değeri 22,5±4,78 mg/dL idi. Literatürde belirtildiği gibi, yenidoğan olgularında hakim olan bulgu anemi değil hiperbilirubinemi idi. Olguların ikisine kan değişimi yapıldı. Olgula-

rın biri iki, diğeri dört günlük idi. Diğer olgular fototerapi ile tedavi edildiler. Çalışmamızda G6PD eksikliğine bağlı yenidoğan sarılıklarında kan değişimi oranı %15,1 olarak bulundu.

G6PD eksikliği olan olgularda enfeksiyonlar akut hemolizin en sık nedenidir. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte, fagositoz sırasında lökositlerden salınan oksidan maddelerin eritrositlerde oksidatif strese neden olduğu düşünülmektedir. Hemolize yol açan en sık mikroorganizmalar *Salmonella*, *Escherichia coli*, beta hemolitik streptokoklar, riketsiyal enfeksiyonlar, viral hepatit A ve B, sitomegalovirüs ve influenza A'dır.<sup>13,14</sup> Olgularımızın dokuzunda enfeksiyon odağı üst solunum yolu enfeksiyonu, birinde üriner sistem enfeksiyonu idi. Üçünde yenidoğan sarılığı öyküsü vardı. Enfeksiyona sekonder olarak gelişen olgularda hemolizin kendini sınırladığı ve nadiren transfüzyon gerektiği bildirilmesine rağmen hastalarımızın beşine eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı (%50).<sup>13</sup>

Favizm en sık Akdeniz tipi varyantlarında görülür. Bakla taneleri bilinmeyen bir bileşik ile oksidatif hasara yol açar. Bu bileşik vicine, konvicine, isoraamil olabilir.<sup>10</sup> Divicine, isouramil ve convicine baklanın toksik elemanlarıdır. Hezoz monofosfat şant aktivasyonunu arttırarak hemolize yol açar.<sup>14</sup> Bakla tanelerini yedikten yaklaşık 24 saat sonra akut hemolitik anemi gelişir. Hemoglobinüri ilaç ve enfeksiyona bağlı hemolitik krizden daha şiddetlidir. Bilirubin konsantrasyonu daha düşük olmasına rağmen anemi akut ve ağırdır, akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Ağır hemolitik atak nedeni ile kan transfüzyonu gerekebilir.<sup>14</sup> Bizim olgularımızın başvuru sırasında derin anemileri mevcuttu (ortalama hemoglobin  $4,95 \pm 1,49$  g/dL). Üç olguya transfüzyon yapılmak zorunda kalındı (%75). Bilirubin ortalamaları  $5,21 \pm 2,22$  mg/dL idi. Olguların ikisinde hemoglobinüri, birinde yüksek ateş vardı. Favizmlı olgularda G6PD düzeyleri  $0,19 \pm 0,23$  U/gHb olup, gerek hemoglobin gerekse G6PD enzim düzeyleri yenidoğan sarılıklı ve enfeksiyona sekonder olarak gelişen hemolitik anemi olgularından daha düşüktü. Hemoliz atağından en az altı ay sonrasındaki değerler arasında beklenen farklılık görülmedi.

Kronik nonsferositik hemolitik anemide sporadik gen mutasyonu vardır. Hemolizin ağırlığı değişkendir. Hemoliz hafiften transfüzyona bağımlı anemiye kadar değişkendir.<sup>9</sup> Olguların hepsi sporadiktir, hepsinde ağır yenidoğan sarılığı, oksidatif stresle artan kronik anemi, taransfüzyon ihtiyacı, retikülositoz, safra taşı ve splenomegali gözlenir. Bilirubin ve LDH yüksektir, hemoliz çoğunlukla ekstrasvaskülerdir.<sup>14</sup>

Kronik nonsferositik hemolitik anemili hastalarda enfeksiyon, oksidan madde alımı gibi maddelerden kaçınılırsa kan transfüzyonu gerekmez. Nadiren transfüzyona bağımlı olgularda demir şelasyonu gerekebilir. Vitamin E ve selenyum gibi antioksidanlar fayda gösterebilir.<sup>14</sup>

Hastalığın bu klinik formunda kronik hemoliz söz konusudur. Hemolizin şiddeti değişkendir. Hastalığın ağırlığı laboratuvarında ölçülen enzim düzeyi ile doğru orantılı değildir.<sup>4</sup> Talasemi majör ile birlikte olan olgular bildirilmiştir, bu hastalar düzenli transfüzyon aldıkları veya hematopoietik kök hücre nakli yaptıkları için farklı bir soruna yol açmaz.<sup>7</sup>

Hemolitik krizler sırasında periferik kanda genç eritrositler sayıca arttığından enzim düzeyleri normal bulunabilir. Bu nedenle, G6PD enzim eksikliği düşünülen vakalarda hemoliz düzeldikten sonra enzim düzeyine tekrar bakılması önerilmektedir.<sup>4</sup> Ancak benzer problem, Akdeniz varyantı gibi ağır varyantlarda genç eritrositlerde de enzim düzeyleri düşük olduğundan tanıda sorun yaratmamaktadır.<sup>4</sup>

Yenidoğan sarılığı ve enfeksiyona sekonder olarak gelişen hemolitik anemi ile başvuran olgularımızın başvuru sırasında bakılan G6PD düzeyleri de tanıdan en az üç ay sonra bakılan G6PD değerlerinin ortalamaları gibi normalin çok altında idi. Bu olgularda, tanı sırasında ve tanıdan en az üç ay sonra alınan G6PD düzey ortalamaları karşılaştırıldığında  $p=0,05$  düzeyinde zayıf anlamlılık tespit edildi. Bizim gibi ağır formun sık görüldüğü ülkelerde tanı sırasında da enzim düzeylerini düşük bulma olasılığı yüksek olup, tek değerle de tanı konabileceği kanısındayız.

Sonuç olarak, klinik ve hematolojik bulgularla G6PD eksikliğinden şüphelenilen olgularda eritrosit enzim aktivitesi kantitatif spektrofotometrik ölçümlerle değerlendirilmelidir. G6PD eksikliği tanısı konulan olgular oksidatif ilaçlar ve bakla yenilmesinden kaçınılmalı, akut hemolizin riskleri ai-

leye anlatılmalıdır. Ülkemizde enzim eksikliği sıklığının %20'lere kadar çıktığı göz önüne alındığında, yenidoğanlarda kernikterusa yol açabilecek kadar ağır seyreden hiperbilirubineminin gelişmesi yenidoğanların bu enzim eksikliği yönünden taranmasının gerekliliğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, et al. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf* 2010;33(9):713-26.
2. Roos D, van Zwieten R, Wijnen JT, Gómez-Gallego F, de Boer M, Stevens D, et al. 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(9): 2955-62.
3. Biner B. [The diagnosis and management of hereditary erythrocyte membrane defects and enzyme deficiencies]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5(1):36-41.
4. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84(11):3613-36.
5. Bunn HF, Lux SE. Hemolytic disorders of the red cell membrane and red cell metabolism. In: Bunn HF, Aster JC, eds. *Pathophysiology of Blood Disorders*. 1<sup>st</sup> ed. China: Lange; 2011. p.110-21.
6. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Turk J Hematol* 2008;25(1):1-7.
7. Luzatto L, Paggi V. Glucose 6 phosphat dehydrogenase deficiency. In: Orkin SH, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's Hematology Infancy and Childhood*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.883-907.
8. Katar S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and kernicterus of South-East Anatolia. *J Pediatr Hemat Oncol* 2007;29(5): 284-6.
9. Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2006;52(1):56-8.
10. Iranpour R, Akbar MR, Haghshenas I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates. *Indian J Pediatr* 2003;70(11):855-7.
11. Yaish HM, Niazi GA, al Shaalan M, Khan S, Ahmed GS. Increased incidence of hyperbilirubinaemia in 'unchallenged' glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in term Saudi newborns. *Ann Trop Paediatr* 1991; 11(3):259-66.
12. Al-Allawi N, Eissa AA, Jubrael JM, Jamal SA, Hamamy H. Prevalence and molecular characterization of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variant among the Kurdish population of Northern Iraq. *BMC Blood Disord* 2010;10:6
13. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005; 72(7):1277-82.
14. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371(9606) 64-74.