

YENİ BİR ERİTROSİT GLUKOZ - 6 - FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ VARIYANTI (G6PD ANTALYA)

Prof. Dr. Hüseyin SIPAHOĞLU

Daha önceki yayınlarımızda Türkiyede % 1-20 arasında değişik oranda değişik eritrosit G.-6-P.D. enzim eksikliği bulunduğunu bildirmiştik (7,8,13,24). İstanbul ve Ankara dolaylarında % 0,5-1 oranında G.-6-P.D. eksikliği bulunurken Akdeniz kıyılarında ve özellikle Antalya yöresinde % 20 gibi yüksek oranda G.-6-P.D. eksikliği bulunduğu saptanmıştır. Bu bulguya paralel olarak her yıl bu bölgede yüksek oranda Favism olgusuna rastlanmaktadır. Tetkik etmek fırsatını bulduğumuz bir aile ağacında (Müderisler Ailesi) aynı batından gelen 10 G.-6-P.D. enzim eksikliği, 3 Favism, 5 Heterozigot PKD, 4 GRD görülmüştür. Bu aileden 41 kişiden 20 sinde 24 çeşit enzim defekti bulunmuştur. Bunlardan 29 yaşında bir erkek hastamızda (Emin Balki) çocukluğunda hafif şekilde Favism geçirdiği ve her yıl bilhassa ilkbahar ve Sonbaharda daha sık oranda olmak üzere yılda 8-10 kez orta şiddette hemoliz kirizleri görüldüğü saptanmıştır. Bu olgumuzun ileri tetkiklerinde klasik Akdeniz B tipi G6PD olmayıp kendine özgü bulguları ile yeni bir varyant (G6PD ANTALYA) olduğu anlaşılmıştır.

MATERİAL VE METOD

Kitle araştırmaları Brewer ve Sass metodları ile yapılmıştır (13, 15, 16). Substractslar Boehringer -Mannheim ve Sigmadan sağlanmıştır. Enzim deteksiyonu PMQ II. Floemeter Aminco ile yapılmıştır. G.-6-P.D. enzim karakterini saptayan metod Dünya Sağlık Teşkilatının (WHO) önerdiği şekilde (metodlarla) yapılmıştır. Sonuçlar eritrosit-

NOT: Hastada Enzimetik ileri tetkikler Paris, Institut de Pathologie Moleculaire de Dr. Axel KAHN tarafından yapılmıştır. Kendisine teşekkürü bir borç bilirim.

lerde 30°C de Hb gm international ünite olarak ve lökosit ve trombositlerde 30°C de miligram protein olarak hesaplanmıştır.

OLGU

30 Yaşındaki erkek hastamız (EMİN BALKI) Alanyada (ANTALYADA) doğmuştur. Çocukluğunda önemli bir hastalık geçirmemiş. Ancak küçükken (6yaşlarında) hafif seyirli hematüri, (Hemoglobüri) ateş, sklera sarılığı şeklinde bir Favism geçirmiş. Her yıl bilhassa ilkbahar ve Sonbahar aylarında olmak üzere 8-10 kez orta şiddette hemoliz krizi geçirir ve o zamanlar skleraları subikterik olurmuş. Bazı kez ateşi yükselir ve mafsalları ağrırmış. Baklagiller ve patates yediği zamanlarda hafif hemoliz krizleri geçirmiş.

Dalak ve karaciğer büyüklüğü, adenomegali yok. Klinik olarak başkaca önemli bir bulgusu yok. Babası sıhhatli. Annesi ve 17 yaşındaki bir kız kardeşinde G6PD eksikliği mevcut. Bir kız kardeşi sağlam.

Hastaya gelen hemolitik krizler Glukoz % 30 perfuzyonu ve kortikosteroid tatbiki ile durmaktadır. Hastada halen hafif derecede hipertansiyon mevcuttur.

Hastada hematolojik bulgu olarak :

Lökosit : 7300, Formülde özellik yok. Eritrosit : 3 800 000, Hematokrit : % 37. Retikulosit : % 1,5, Hb. Elektroforezi normal. Kan demiri normal düzeyde. Elektrolitlerinde bozukluk yok.

Enzim Bulguları : Olgumuzda bölgede saptanan diğer G-6-P.D. enzim eksikliklerinden farklı bulgular saptanmıştır. Keza bu farklılık aynı aile ağacından olup Favism geçirmi şbulunan olgu 2,4 ve 6 dakik bulgulardan da farklıdır.

1 — Olgumuzun lökosit enzim aktivitesi 0.44 IU/mg. Proteindir. Normalin % 20-30 olması gerekirken olgumuzda normalin % 65 olarak yüksek düzeydedir.

2 — pH kurvu olgumuzda sadece hafi bifazik ve pH 7 ve 8 de iki sivrilik göstermektedir. Oysa B (—) G-6-P.D. çok daha fazla bifazik olup pH 6.5 ve 9.5 da iki tepe görülmektedir.

3 — Antijen konsentrasyonundaki enzim aktivitesi G-PD B (—) llerde 27.1 ± 2.8 iken olgumuzda 60 gibi yüksek düzeyde İmmunolojik Spesifik aktivite saptanmıştır.

TARTIŞMA

Akdenizin Türkiye kıyılarında yüksek oranda G6PD eksikliği bulunduğu önceki yayınlarımızda bildirilmiştir (1,6,24).

Türk Akdenizde yer yer orak hücre (Sickle Cell) odakları ve Talassemiye de rastlanmakla beraber bunların oranı G6PD enzim eksikliği kadar yüksek değildir. Bu bölge tarih öncesi ve sonrası dönemlerde sıtma bölgesi olarak bilinirdi. Olgumuz 41 kişilik bir aile ağacına mensup olan bu ailede 10 G6PD enzim eksikliği ve 3 Favism saptanmıştır. Olgumuzun anne ve bir kız kardeşinde de G6PD enzimi eksik bulunmuştur. Ayrıca bu aile ağacında 4 Glutathion Reduktas Ekses, 5 Pyruvat Kinas eksikliği ve 4 Glutathion reduktas eksikliği bulgusu olup böylece 41 kişilik aile ağacında 23 enzim eksikliği mevcuttur.

Olgumuzun bildirdiğimiz karakteristik (lökosit residüel aktivitesi yüksekliği, pH kurvunun hafif bifazik oluşu ve immunolojik olarak yüksek düzeyde sipesifik aktivite görülmesi gibi) bulguları yanında diğer G6PD B (—) larla müşterek (elektroforetik mobilitede benzerlik, G6P ve NADP utilizasyon yüzdesinde uygunluk, termal inaktivasyon reaksiyon hızı gibi) karakterleri de mevcuttur.

Yüksek oranda G6PD, B (—) varyantı arasında bizim olgumuz gibi (G6PD Antalya) yeni bir varyantın bulunuşu bize G6PD B (—) genin ikinci mutasyonu sonucu husule gelebileceğini düşündürmektedir. Böylece bu yeni varyant (G6PD ANTALYA) hem G6PD B (—) Akdeniz tipinin özelliklerini ve hem de kendine özgü karakterlerini gösterebilir.

G6PD ANTALYA Literatürde şimdiye kadar yayılanmamış bir eritrosit G6PD enzim eksikliği .variyantıdır.

Ö Z E T

YENİ BİR ERİTROSİT GLUKOZ - 6 - FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ VARIYANTI (G6PD ANTALYA)

41 Kişilik bir aile ağacında saptanan 23 eritrosit enzim eksikliği bulgusu arasında 10 G6PD enzimi, 3 Favism, 5 Heterozigot PKD, 4 GRE ve 4 GRD eksikliği saptanmıştır. Bunlardan 29 yaşında bir erkek hastamızda (Emin Balki Alanya doğumlu) lökosit G6PD residüel enzim aktivitesi yüksekliği, pH kurvunun hafif bifazik oluşu, ve immunolojik olarak yüksek düzeyde sipesifik aktivite bulunmuş ve bu özelliklerin diğer Akdeniz G6PD B (—) varyantından değişik olması nedeni ile yeni bir G6PD bulgusu (G6PD ANTALYA) olduğu kabul edilmiştir. Olgumuz çocukluğunda hafif seyirli Favism çekmiştir. Ayrıca her yıl 8-10 kez hafif hemoliz krizleri geçirmektedir. Olgumuzun annesi ve bir kez kardeşinde de G6PD enzimi eksikliği saptanmıştır. Olgumuzun hemoliz krizleri % 30 dekstroz perfüzyonu ve Kortikosteroid tatbikatı ile doldurulmaktadır.

S U M M A R Y (G6PD ANTALYA)

(NEW VARIANT OF RED CELL G6PD ENZYME)

Prof. Dr. Hüseyin SİPAHIOĞLU

A New variant of Red Cell G6PD enzyme has been found in a 30 year oldman. The patient has been suffering from mild attacks of hemolycis 8-10 times each year accompanied by slight fever and malaise. There was no hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy. Only he has slight hypertantion.

His mother and two sisters were heterozygous for G6PD deficiency.

The father had normal G6PD values. The patient was born in Alanya, Antalya Turkey. Among his close relatives, comprised of 41 individuals, 10 were G6PD Deficient and 2 had Favism. They were carriers of the Gd (—) Mediterranean variant of G6PD. The new Antalya varirant differs both from Ankara variant and B (—) type.

The characteristics findings of G6PD ANTALYA are as follows :

1 — Residuel G6PD activity was 65 % of normal in leucocytes, instead of 20 to 30 % in B (—) enzyme.

2 — pH curve of G6PD ANTALYA was only slightly biphasic, with two peaks at pH and 8, whereas pH curve of the B (—3 variants in much more biphasic and exhibits two peaks, at pH 6.5 and 9.5.

3 — The ratio of enzyme activity to G6PD related antigen concentration was 60 % instead of 27.1 ± 2.8 % in 8 unrelated patients with B (—) variants.

The discoverey of such a variant in a country with high incidence of B (—) variants incited us to raise the hypothesis that G6PD ANTALYA could result from a second mutation involving an already mutated B (—) G6PD gene. Thus the new mutant enzyme would exhibit both some properties of the B (—) enzyme and some other ones due to this new mutation.

We believe that new ANTALYA G6PD enzyme vaiant has been undescribed up to now.

BALKI Emin : NEW VARIANT

(Patient n° 10)

Olgumuzun Fransada Paris, Institut de Pathologie Moleculairede Dr. AXel KAHN tarafından yapılan ileri enzim tetkikleri bulgusu.

ACUTE HEMOLYSIS

CHARACTERISTICS OF G-6PD VARIANT : — clinical symptoms CRISIS

— country TURKEY

	Normal values, mean \pm 1 SD	Propositus
Enzyme activity		
Red blood cells, IU/g Hb	6.1 \pm 0.7	0.32
Platelets, IU/mg protein	0.19 \pm 0.045	
Leukocytes, IU/mg protein	0.68 \pm 0.19	0.44
Electrophoretic mobility, % of normal (starch gel-TRIS-ol pH 8)	100	103
Michaelis constant, μ M		
G-6P	45.9 \pm 5.8	20
NADP ¹	11 \pm 2	3.8
K _i NADPH, μ M ²	25 \pm 3	
Inhibition by ATP, % 1	30 — 50	0
Utilization of the substrate analogues		
2-d-G6P	< 6	19
Gal-6P	< 6	15
Deamino - NADP	40 — 60	200
pH curve, optimal	truncate 8.5	Slightly biphasic at pH 7-8
Thermal inactivation reaction velocity constant at 48°C (10 ⁵ S ⁻¹)	stable	Very unstable
Activation energy of the enzymatic reaction, kcal/mol	0.4 \pm 0.96	

1. In 50 mM Tris-Cl-buffer pH 7.3 containing 100 mM KCl, 4 mM MgCl₂ at 37°C (Yoshida, (1973) Sciences 179, 532).

Measurements were made by fluorometry.

2. Using the same buffers as that above, but by spectrophotometry at 30°C.

	Normal values, mean \pm 1 SD	Propositus	B (—) Mediterranean variants
Enzyme activity			
Red blood cells, IU/g Hb	6.1 \pm 0.7	5.2 % of normal (0.32)	0—5 % of normal
Platelets, IU/mg protein	0.19 \pm 0.045		
Leukocytes, IU/mg protein	0.68 \pm 0.19	65 % (0.44)	20 — 30 %
Electrophoretic mobility, % of normal (starch gel-Tris-cl pH 8)			
	100	103	100 — 102
Michaëlis constant, μ M			
G6P	45.9 \pm 5.8	20	18 \pm 9
NADP1	11 \pm 2	3.8	4 \pm 2
K1 NADPH, μ M ²	25 \pm 3		Normal
Inhibition by ATP, % 1	30 — 50	\approx 0	
Utilization for the substrate analogues			
2 d-G6P	> 6	19	39.5 \pm 14
Gal-6P	> 6	15	29.1 \pm 10
Deamino-NADP+	40 — 60	200	260 \pm 59
pH curve, optimal pH			
	truncate 8.5	lightly biphasic at pH 7 and 8	Biphasic at pH 6-6.5 and 9.5-10
Heat stability			
	stable		
Activation energy of the enzymatic reaction, kcal/mol			
	10.4 \pm 0.96		Normal

Olgumuzun Fransada Paris, Institut de Pathologie Moleculaire de Dr. AXel KAHN tarafından yapılan ileri enzim tetkikleri bulgusu

G-6PD ANTALYA

IMMUNOLOGIC SPECIFIC ACTIVITY

(ratio of enzyme activity to
G6PD-related antigen concentration
% of normal \pm 1 SD)

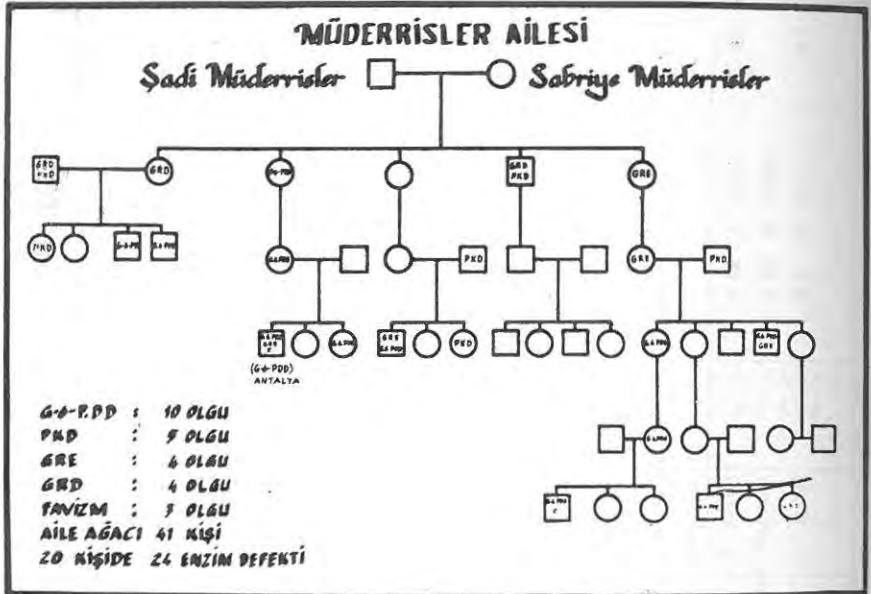
G6PD Antalya

60

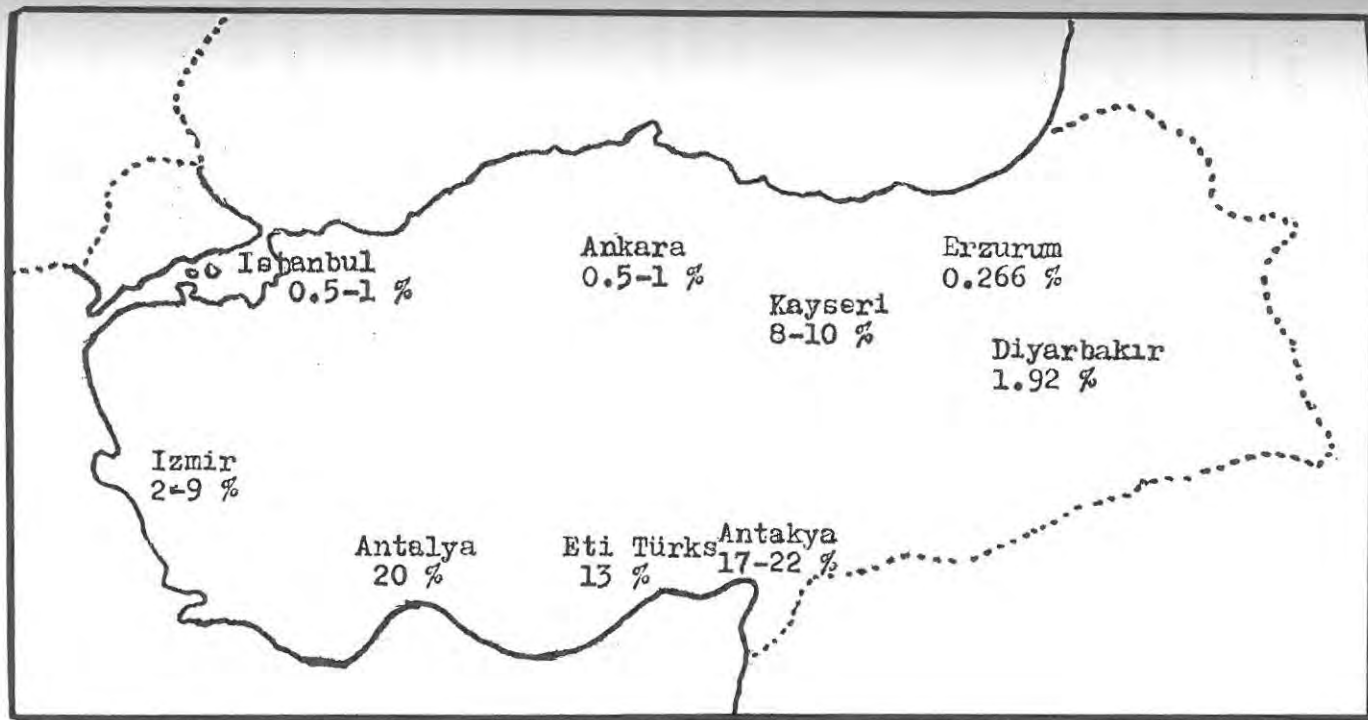
G6PD B (—)

27.1 ± 2.8

(n = 8)



G6PD ANTALYA 'nın Aile Ağacı



Türkiyede Eritrosit Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
Enzim Eksiklikleri Oranı

ENZİM AKTİVİTESİ

Kırmızı Hücre Beyaz Hücre

No.	İsim, yaş, belirti.	IU/gr Hb	IU/mg protein	GPI	R.K. R.B.C.
1	SAĞLAM EMİNE	5.2			
Anne	0,40 +				
2	SAĞLAM SELMAN	~ 0	0.027		
↑					
Oğul	0,8, Favizm				
3	BAŞKAPTAN Faika	4.0			
Anne	0,33 +				
4	BAŞKAPTAN Kerim	0.12	0.38		
↑					
Oğul	0,7, Favizm				
5	KAYHAN Fatma	2.5			
Anne	0,28 +				
6	KAYHAN Ahmet	0.16	0.056		
↑					
Oğul	0,3, Favizm				
7	DİZDAROĞLU	1.6			
Kadın	Yurdagül 0,26, Favizm çocuklu + (anne)				
8	DİZDAROĞLU	6.3	0.65		
↑					
Koça	Tahsin, 0,35,				
9	BALKI Zehra	5.1			
	0,48 +				
10	BALKI Emin	0.32	0.44		
↑					
	0, 28, G6PD.eksik- liğinden dolayı HEMOLİZİS				
11	KARADUMAN Bahri	8.1	0.51	63.7	14.5
↑					
	0,65, HEMOLİZİS				

G6PD ANTALYA

Yeni Varyant

Adı : BALKI Emin

Yaş : 30

Doğum Yeri : Alanya, ANTALYA.

Klinik Semptom : Akut Hemolitik Nöbet, Hafif derecede hipertansiyon

Vaka Sayısı : 10

Eritrosit G-6PD Değişkeni Karakterleri

	Normal Değerler	
	Ortalama \pm 1 SD	Olguda
Enzim aktivitesi		
Eritrosit : IU/gr Hb	6.1 \pm 0.7	0.32
Plateletler IU/mg Protein	0.19 \pm 0.045	
Lokositler IU/mg Protein	0.68 \pm 0.19	0.44
Elektroforetik akışkanlık,		
% normal (Nisasta jel-TRIS-Hcl pH = 8)	100	100
Michaelis Sabiti, μ M*		
G-PD	45.9 \pm 5.8	20
NADP	11.0 \pm 2.0	3.8
(Disosiyasyon sabiti)		
K NADPH, μ M**	25 \pm 3	
ATP ile inhibisyon, % *	30 — 50	0

Substrat analoglarının kullanımı

2,d-G6P	< 6	19
Gal-6P	< 6	15
Diamino-NADP+	40 → 60	200

PH Eğrisi

Optimal PH

Oval

8.5

Az Bifazik

7-8

Isı İnaktivasyon reaksiyonu

Hızı Sabiti 48 C

(10⁵ S⁻¹)

Sabit

20

Çok

dengesiz

Enzimatik Reaksiyonun

Aktivasyon Enerjisi, kcal/mol

10.4 ± 0.96

* 50 mM Tris-Hcl- tampon PH = 7.3 içinde 100 mM KCL, 4 mM MgCl₂ ihtiva eder. Isı 37°C (Yoshida. 1973, Sciences 179. 532). Florometre ile ölçüldü.

** Yukardaki tampon kullanıldı, ölçüm Spectrofotometre ile yapıldı. (30°C.)

Olguda : Lökosit enzim aktivitesi normalin % 65 dir.

EA/IR % : 60, Antijen % 108 dir.

Adı : KAYHAN Ahmet
Klinik Semptom : FAVISM
Vak'a Sayısı : 6

G-6PD Değişkeni Karakterleri

	Normal Değerler	
	Ortalama \pm 1 SD	Olguda
Enzim aktivitesi		
Kırmızı kan hücresi IU/gr Hb	6.1 \pm 0.7	0.16
Plateletler IU/mg Protein	0.19 \pm 0.045	
Lökositler IU/mg Protein	0.68 \pm 0.19	0.056
Elektroforetik akışkanlık,		
% normal Nişasta jel-TRIS-Hcl PH = 8)	100	100
Michaelis Sabiti, μ M*		
G-6P	45.9 \pm 5.8	20-30 μ M
NADP	11.0 \pm 2.0	3 μ M
(Disosiyasyon sabiti)		
K NADPH, μ M**	25 \pm 3	
ATP ile inhibisyon, %*		
	30 — 50	
Substrat analoglarının kullanımı		
2,d-G6P	< 6	44
Gal-6P	< 6	38
Diamino-NADP+	40 — 60	232

Optimal PH	8.5	6 6,5-9
PH Eğrisi	Oval	Bifazik

Isı inaktivasyon reaksiyonu		
Hız Sabiti 48°C (10 ⁵ S ⁻¹)	Sabit 20	Sabit değil

Enzimatik Reaksiyonun Aktivasyon Enerjisi, kcal/mol	10.4 ± 0.96
--	-------------

* 50 mM Tris-Hcl- tampon PH = 7,3 içinde 100 mM KCL, 4 mM MgCl₂ ihtiva eder. Isı 37°C (Yoshida. 1973, Sciences 179. 532). Florometre ile ölçüldü.

** Yukardaki tampon kullanıldı, ölçüm Spectrofotometre ile yapıldı. (30°C.)

Adı : BAŞKAPTAN Kerim

Klinik Sepmton : FAVISM

Vak'a Sayısı : 4

G-6PD Değişkeni Karakterleri

	Normal Değerler Ortalama \pm 1 SD	Olguda
Enzim aktivitesi		
Kırmızı kan hücresi IU/gr Hb	6.1 \pm 0.7	0.12
Plateletler IU/mg Protein	0.19 \pm 0.045	
Lokositler IU/mg Protein	0.68 \pm 0.19	0.28
Elektroforetik akışkanlık		
% normal (Nişasta jel-TRIS-Hcl PH = 8)	100	100
Michaelis Sabiti, μM*		
G-6P	45.9 \pm 5.8	11
NADP	11.0 \pm 2.0	5
(Disosiyasyon sabiti)		
K NADP, μ M**	25 \pm 3	
ATP ile inhibisyon, %*		
	30 — 50	
Substrat analoglarının kullanımı		
2,d-G6P	< 6	40
Gal-6P	< 6	40
Diamino-NADP+	40 — 60	258

PH Eğrisi, Optimal PH	Oval 8.5	Bifazik 7-9.5
Isı inaktivasyon reaksiyonu Hız Sabiti 48°C (10 ⁵ S ⁻¹)	Sabit 20	Çon dengersiz
Enzimatik Reaksiyonu Aktivasyon Enerjisi, kcal/mol	10.4 ± 0.96	11

* 50 mM Tris-Hcl- tampon PH = 7.3 içinde 100 mM KCL, 4 mM MgCl₂ ihtiva eder. Isı 37°C (Yoshida. 1973, Sciences 179. 532). Florometre ile ölçüldü.

** Yukardaki tampon kullanıldı, ölçüm Spectrofotometre ile yapıldı. (30°C.)

Adı : SAĞLAM Selman

Klinik Semptom : FAVISM

Vak'a Sayısı : 2

G-6PD Değişkeni Karakterleri

	Normal Değerler	
	Ortalama \pm 1 SD	Olguda
Enzim aktivitesi		
Kırmızı kan hücresi IUgr Hb	6.1 \pm 0.7	0
Plateletler IU/mg Protein	0.19 \pm 0.045	
Lokositler IU/mg Protein	0.68 \pm 0.19	0.027
Elektroforetik akışkanlık,		
% normal (Nişasta jel-TRIS-Hcl PH = 8)	100	100
Michaelis Sabiti, μM*		
G-6P	45.9 \pm 5.8	21 μ M
NADP	11.0 \pm 2.0	
(Disosiyasyon Sabiti)		
K NADPH, μ M**	25 \pm 3	
ATP ile inhibisyon, %*		
	30 — 50	
Substrat analoglarının kullanımı		
2,d-G6P	< 6	44
Gal-6P	< 6	38
Diamino-NADP+	40 — 60	305

PH Eğrisi	Oval	Az Bifazik
Optimal PH	8.5	6.5-9.5

Isı inaktivasyon reaksiyonu		
Hız Sabiti 48°C	Sabit	Çon dengesiz
(10 ⁵ S ⁻¹)	20	

Enzimatik Reaksiyonun		
Aktivasyon Enerjisi, kcal/mol	10.4 ± 0.96	

* 50 mM Tris-Hcl- tampon PH = 7.3 içinde 100 mM KCL, 4 mM MgCl₂ ihtiva eder. Isı 37°C (Yoshida. 1973, Sciences 179. 532). Florometre ile ölçüldü.

** Yukardaki tampon kullanıldı, ölçüm Spectrofotometre ile yapıldı. (30°C.)

KAYNAKLAR

1. Sipahioğlu Hüseyin. G.16-P.D., Venom, and Hemolytic Anemia. *Lancet*. 11.15.1967.
2. Sipahioğlu Hüseyin. Favism and G.-6-P.D. Deficiency In Turkey. Second Meeting Of The European and African Division Of The International Society Of Haematology. Abstracts. 2. Page : 304, August 27-29, 1973, Prague.
3. Sipahioğlu Hüseyin. Observing a Family, 8 G.16-P.D. Deficiency, 2 Favism, 5 Pyruvate Kinase Deficiency, 4 Glutathion Deductase Exeess, 4 Glutathion Redustase Deficiency In Mediterrenean Coast Of Turkey. XIV. Congress Of International Society Of Haematogy. No: 333 Abtstracts. Sao Paulo, Brasil, 1972.
4. Sipahioğlu Hüseyin, Favism Cases and Experimental Favism In Animal. *Bulletin Of the Turkish Medical Society*. 35, 376-390, 1969.
5. Sipahioğlu Hüseyin. Red Cell Enzymes Deficiency. *Bull., Of Turkish Medical Academy* .(Türkiye Tıp Akademisi Mecmuası). 6-4, 749-763, 1971.
6. Sipahioğlu Hüseyin. Enzymes Detection In Favism and Familial Investigations. *Bull. Of Turkish Medical Academy*. (Türkiye Tıp Akademisi Mec.). 8, 128-139, 1973.
7. Say, B., Özand P., Berkel I., and Çevik N. : Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency In Turkey. *Acta Peditat*. (Uppsala). 54 : 319, 1965.
8. Özer A., and Kapađan A. : Egede G.-6-P.D. Eksikliği. *Ege Üniv. Tıp Fakültesi Mec*. 8 (2) : 173, 1969.
9. Özsan G., and Özgüç L. : Türkiyede Sağlam Şahıslarda Eritrosit Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzimi Eksikliđinin Araştırılması. *Ege Üniv. Tıp Fak. Mec*. 8 (2) : 187, 1969.
10. Özgür S., Nişli G., Bayraktarođlu H. : G.-6-P.D. Enzim Eksikliği Üzerinde Çalışmalar. *Ege Üniv. Tıp Fak. Mec*. 6 : 408 - 411, 1966.
11. Özsoylu Ş., and Hiçsönmez G. : A Comparison Of The Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Deydrogenase Levels Of Mothers and Their Newborns. *The Turkish Journal Of Pediatrics*. 10 : 45-48, 1968.
12. Aksu T., Yanartaş E. : Dođu Anadolu Bölgesinde G.-6-P.D. Enzimi Noksanlığı Hakkında Preliminer Bir Çalışma. *Atatürk Üniv. Tıp. Fak. Mec*. 4 : 313-316, 1972.

13. Tümay S., Ulukutlu L. : XX. Milli Türk Tıp Kongresi, 3 : 27, 1968.
14. Sass D.M., Caruso J.C. AXelrod R. The Journal Of Lab and Clin. Med. 61, 1 : 156-162, 1966.
15. Brewer, G.J., Tarlov A.R., and Alving, A.S. : Bull WHO. 22 : 633, 1960.
16. Brewer ,G.J., Tarlov A.R., and Alving, A.S. : J.A.M.A. 180 : 386, 1962.
17. Junis J.J. Biochemical Methods In Red Cell Genetics. Academic Press, New York and London. 1969.
18. Marks P.A. and Gross, R.T. Journal Of Clirical Investigation. 38, 2253, 1959.
19. Kattamis, C.A. XIV. Inter. Congres Of Haemeto. Lectures. Page : 35. Brasil, 1972.
20. Beutler E. Hereditar yDisorder Of Erythrocyte Metabolism. Grune and Stratton. New York, London, 1968.
21. Rattazi M.C., Bernini L.F., Fliorelli G., Manucci P.M. : Electrophoresis Of Glucose-6-Phosphate Deydrogenase : A New Technique. Nature. 213 : 79, 1967.
22. M.L., North, A. Kahn, J. Messer, D. Willard et P. Boivin. Ictere Néo-natal et Déficit En G.-6-P.D. Ankara, Une Nouvelle Variante Enzymatique Découverte Dans Une Famille turque. Nouvelle Revue Française d'Hématologie. 15 : 454, 1975.
23. Joshida A. : Hemolytic Anemia and G.-6-P.D. Deficiency. Science. 179 : 532, 1973.
24. Sipahioğlu Hüseyin. G6PD Deficiency In Turkey. The 16 th International Congress of Hematology. Abstracts Book. (2-54). Septmber 5.11.1976, Kyoto, Japan.