



Yenidoğan Sarılığında G6PD Eksikliği

G6PD Deficiency in Neonatal Jaundice

Altay Babacan¹, Feray Ferda Şenol², İlkey Bahçeci³

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Pediatri Kliniği, Elazığ, Türkiye

²Elazığ Fethi Sekin Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Elazığ, Türkiye

³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Özet

Amaç: Yenidoğan sarılığı, etyolojisi çok çeşitli olup bazanda hiçbir nedenin saptanamadığı doğum sonrası yenidoğanın ilk haftada karşılaştığı önemli sorunlardan biridir. Hastaların kliniğinde farklılık arz edip erken tanı konulmazsa ölümlerle sonuçlanabilir. Yenidoğan sarılığında etiyolojik nedenlerden biri olan Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, ülkemizde yenidoğan sarılığı nedenleri arasında yer almaktadır. Bu çalışma ile hastanemizde sarılık nedeniyle izlenen yenidoğanlarda G6PD enziminin sarılığa etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Elazığ Şehir Hastanesinde yenidoğan servisinde yenidoğan sarılığı tanısıyla takip edilen 100 bebek retrospektif olarak incelendi. Hemogram, G6PD, bilirubin ve yapılan tüm kan tetkikleri laboratuvarımızda ve standart koşullarda gerçekleştirildi. İstatistiksel değerlendirmede total bilirubin seviyesi baz alındı. Hastaların total bilirubin seviyeleri 12 mg/dL altındaki seviyelere inene kadar her gün günde en az bir kez bakıldı.

Bulgular: Çalışmamızda sarılık tanısı konulan 100 bebekte en sık sarılık nedeni olarak 31(%31)'inde ABO uyumsuzluğu, 10(%10)'da G6PD eksikliği ve 8(%8)'in de prematüriteye bağlı geliştiği tespit edildi. G6PD eksikliği olan bebeklerde total bilirubin seviyelerinin enzim eksikliği olmayan bebeklere göre dikkat çekici bir şekilde uzun sürede düştüğü görüldü. Hastaların diğer bakılan parametrelerinde anlamlı fark tespit edilmedi. G6PD eksikliği olan bebeklerin 52(%52)'si erkek, 48(%48)'i kız bebektir, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç: Yenidoğanda sarılık etiyolojisi araştırılırken bebeklerde mutlaka G6PD düzeylerine de bakılması uygun olacaktır ve G6PD düzeyi düşük bebeklerde sarılığın uzun sürede düzelebileceği göz önünde bulundurulmalı ve gerekli tedavi bu şekilde planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği; sarılık; yenidoğan

Abstract

Introduction: Neonatal jaundice is one of the important problems encountered by the newborn in the first week after birth, the etiology of which is very diverse and sometimes no cause can be detected. It can result in death if the patients differ in their clinics and are not diagnosed early. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency, which is one of the etiological causes of neonatal jaundice, is among the causes of neonatal jaundice in our country. In this study, it was aimed to examine the effect of G6PD enzyme on jaundice in newborns followed up in our hospital for jaundice.

Materials and Methods: In the study, 100 babies who were followed up with the diagnosis of neonatal jaundice in the neonatal ward of Elazığ City Hospital were retrospectively analyzed. Hemogram, G6PD, bilirubin and all blood tests were performed in our laboratory and under standard conditions. Statistical evaluation was based on total bilirubin level. The total bilirubin levels of the patients were measured at least once a day until they decreased to levels below 12 mg/dL.

Results: In our study, the most common causes of jaundice in 100 babies diagnosed with jaundice were ABO incompatibility in 31(31%), jaundice due to G6PD deficiency in 10(10%) babies. It was observed that total bilirubin levels in babies with G6PD deficiency decreased significantly over a longer period of time compared to babies without enzyme deficiency. No significant difference was found in the other parameters of the patients. Of the babies with G6PD deficiency, 52(52%) were boys and 48(48%) were girls.

Conclusion: While investigating the etiology of jaundice in newborns, it would be appropriate to check the G6PD levels in babies, and it should be considered that jaundice may improve in a long time in babies with low G6PD levels, and the necessary treatment should be planned in this way.

Keywords: Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency; jaundice; neonatal

Giriş

Yenidoğan bebeklerde sarılık, total bilirubin (TB) düzeyinin >1 mg/dl (17 mikromol/l) üzerinde olmasıyla gelişir. Yenidoğanda sarılık total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'lik seviyeyi aştığında mukoza ve deride birikmesiyle, deri ve skleralar sarı renkte görülür ve böylece hiperbilirubinemi olarak isimlendirilir (1). Yenidoğan sarılığı farklı sebeplerle ortaya çıkabilir. Fizyolojik sarılıktan,

kernikterusa ve ölümlerle sonuçlanabilen tabloya kadar değişebilir. Sarılığa yol açan birçok etkenin yanı sıra çok sayıda bebekte sarılık herhangi bir sebebe bağlanmayabilir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi glutatyonun hücre içi seviyesinin normal olması için şart olan nikotinamid adenin dinükleot trifosfat'ın (NADPH) (NADPH) üretiminde yer almaktadır. Glutatyonun görevi enfeksiyon ya da ilaçlar gibi dış etmenlere bağlı eritrositlerde görülen oksidan

*Sorumlu Yazar: İlkey Bahçeci Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
E-mail: ilkay.bahceci@erdogan.edu.tr Orcid: Altay Babacan [0000-0002-1508-1056](https://orcid.org/0000-0002-1508-1056), Feray Ferda Şenol [0000-0003-4705-5757](https://orcid.org/0000-0003-4705-5757), İlkey Bahçeci [0000-0003-3662-1629](https://orcid.org/0000-0003-3662-1629)

maddelerin yok edilmesinde görev almaktadır. G6PD eksikliği durumunda eritrositler oksitleyici bir strese maruz kaldıklarında glutatyonun indirgenmiş durumunu sağlayamayacaklarından hemoliz meydana gelir. Eritrositlerde bu oksidatif yıkıma karşı gelişen korunma, G6PD enziminin aktivasyonu ile ilişkilidir (2). Çalışmamızın amacı, yenidoğan sarılığı sebebiyle takip edilen bebeklerde G6PD eksikliğinin sarılık etyolojisindeki nedenselliğini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubumuz Elazığ Şehir Hastanesinde Yenidoğan Servisi'nde iki yıllık dönemde (2019-2021 yılları arası) yenidoğan sarılığı olan hastalardan retrospektif olarak seçildi. Term ya da doğum kilosuna 1500 gr üzerindeki preterm bebekler çalışmaya dahil edildi. Ağır hastalığı olan, konjenital anomalisi olan ve direkt hiperbilirubinemi olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Seçtiğimiz hastalar sarılık sebebiyle hastanede yatan veya başka sebeplerden dolayı hastanede yatarken sarılık gelişen ve bu nedenle izlenen bebeklerden G6PD düzeyi bakılan hastalardı. Bilirubin düzeyleri Beckman Coulter (AU5800 Model- Amerika Birleşik Devletleri) cihazı ile yine Beckman Coulter kitleri kullanılarak mg/dl olarak ölçüldü.

Çalışmadaki Değişkenler: Hasta bebeklerin yaş aralığı gün olarak hesaplandı, doğdukları gün 0. gün olarak kabul edildi. Sarılığın başladığı gün ya da aile tarafından sarılığın ilk farkına varıldığı gün baz alınarak hesaplandı. Başka bir sebeplerle hastanemizde takip edilen sarılığı fark edilip bilirubin düzeyleri bakılan ve total bilirubin düzeyi 12mg/dl den yüksek çıkan bebeklerde sarılık başlangıç gününü total bilirubin düzeyinin 12 mg/dl olarak çıktığı gün olarak kabul edildi. Hemogram, G6PD, bilirubin ve yapılan tüm kan tetkikleri laboratuvarımızda ve standart koşullarda gerçekleştirildi. Bilirubin düzeyi tüm hastalarda en az bir kez olmak üzere total, konjuge ve unkonjuge olarak çalışıldı. Direkt bilirubin seviyesi yüksek olan 100 hasta çalışmaya dahil edilmedi. İstatistiksel değerlendirmede total bilirubin seviyesi baz alındı. Hastaların total bilirubin seviyeleri 12 mg/dL altındaki seviyelere inene kadar her gün günde en az bir kez bakıldı. G6PD seviyesini belirlemede kullanılan kanlar heparinli tüplere alındı. Çalışmamızda normal G6PD değerleri 4.6-13.5 U/g Hb aralığı olarak kabul edildi.

İstatistik Analiz: Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama \pm Standart Sapma olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak

ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için Normallik testi, ShapiroWilk testi kullanılarak yapılmıştır. Normallik varsayımı sağlanan değişkenler için iki grup karşılaştırmasında Bağımsız gruplar t testi (Independentsamples t-test) kullanılırken, varsayımlar sağlanmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede Ki-kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:23 Statistical Package for the Social Sciences) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Etik Onam: Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından 2022 tarih ve 02-07 sayı numarası ile izin alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Tablo 1: Sarılık nedenleri

Hiperbilirubinemi nedenleri	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
AB0 Kan grubu uyumsuzluğu	31	31
G6PD eksikliği	10	10
Prematürite	8	8
Polisitemi	7	7
Enfeksiyon	6	6
Rh uygunsuzluğu	6	6
Doğuma bağlı travma	4	4
Rh kan uyumsuzluğu	3	3
Kanama	2	2
Nedeni saptanamayan	33	33

*Bazı hastalarda birden fazla neden saptanmıştır

Bulgular

Çalışmamızda, 100 yenidoğan bebeğin 52(%52)'si erkek, 48(%48)'i kız hasta idi. Hastaların yaş ortalaması 3.8 ± 3.1 gün olarak bulundu. Hiperbilirubineminin en sık sebebi %31'le ABO uyumsuzluğu olarak belirlenmiştir. Bunu takiben %10 luk oranla G6PD eksikliği %8'lik oranla prematüre olarak bulundu. Hastaların belirlenebilen sarılık nedenleri Tablo 1'de verilmiştir. Bazı hastalarda herhangi bir neden saptanamazken (%33), bazı hastalarda ise birden fazla sebebe bağlı sarılık saptandı. G6PD düzeyleri normalin altında olan kız hasta ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark tespit edilmedi. Tablo2'de hastaların cinsiyetlerine göre G6PD düzeyi düşük olan ve olmayanların karşılaştırması verilmiştir. ($P < 0.05$) Çalışmamızdaki 100 hastanın 10(%10)'unda G6PD düzeyi düşük olarak belirlendi. Bu hastalarda

olmayanlara göre bilirubin seviyesi 12 mg/dl altına daha geç sürede düştüğü saptandı.(p<0.05) G6PD eksikliği olan hastaların retikülosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde G6PD normal olanlara göre anlamlı bir fark saptanmadı. Yapılan kan değişim sayıları ve bilirubin düzeylerinin 12 mg/dl altına düşme süreleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü. G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda enzim eksikliği olmayan yeni doğanlara göre kan değişimi daha fazla sayıda yapıldı ve bilirubin düzeyi 12 mg/dl altına 10 günden daha uzun sürede düştüğü görüldü.

Tablo 2: Cinsiyete göre G6PD düzeyi düşük olan ve olmayan hastaların karşılaştırması

	G6PD düzeyi düşük n=10		G6PD düzeyi normal n=90		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet dağılımı					
Erkek (n=52)	6	11.53	46	88.46	0.594
Kız (n=48)	4	8.33	44	91.66	

G6PD eksikliği olan hastalarla diğer hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırması Tablo 3'te verilmiştir.

Tartışma

G6PD enzim eksikliği yenidoğanlarda sarılık ve kernikterus riski artırdığından dolayı G6PD enzim eksikliğini yenidoğan döneminde taranması önem kazanmıştır (3). İnsan eritrositleri üzerinde en sık gördüğümüz enzim eksikliği G6PD enzim eksikliğidir (2). G6PD enzim eksikliği X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Görülme sıklığı erkeklere göre kadınlarda daha fazladır (4). Akdeniz bölgesinde G6PD eksikliğine daha sık görülür, genelde yirmidört saatten sonrası ve yetmişiki saatten önce indirekt hiperbilirubinemiye sebep olan bir enzim eksikliğidir. Fototerapi uygulanan ya da fototerapi uygulandıktan sonra iyi sonuç vermeyen, aile hikayesi olan veya etnik/coğrafik kökeninde Arap yarımadası, Orta doğu, Afrika, Akdeniz, Güneydoğu Asya olanlarda G6PD eksikliği düşünülen hastalarda enzim düzeyi ölçülmelidir (5). Amerikan Pediatri Akademisi, sarılığı bulunan, fototerapi uygulandığı halde yeterli yanıt alınamayan, şayet aile hikayesi varsa veya etnik olarak G6PD eksikliği kuşkulu bir durum uyandırıyor, fototerapiye cevap yeterli düzeyde bulunmadı ise, G6PD seviyesine bakılmasını önermektedir (6).

Tablo 3: Cinsiyete göre G6PD düzeyi düşük olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	G6PD düzeyi düşük n=10		G6PD düzeyi normal n=90		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	
Hemoglobin(g/dL)	15.8	(±2.7)	16.5	(±2.6)	>0.543
Hematokrit(%)	50.8	(±9)	51.1	(±8.4)	>0.699
Retikülosit(%)	1.4	(±1.3)	1.5	(±1.3)	>0.074
Geliş bilirubin	17.41	(±2.85)	17.83	(±3.2)	>0.273
En yüksek bilirubin düzeyi	18.5	(±2.75)	19.10	(±3.3)	>0.848
Total bilirubinün 12mg/dl altına indiği gün	9	(±4.3)	7	(±3.1)	0.001

G6PD eksikliğini Marmara Bölgesinde yenidoğan sarılıklarının %3,8 ini, Çukurova Bölgesinde yenidoğan sarılıklarının %8.3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (7). Günay (8) yaptığı çalışmada hastanelerinde yenidoğan sarılıklı hastaların %19.2 sinde G6PD eksikliğini tespit etmiştir. Karasalihoğlu ve ark. (9) sarılıklı bebeklerin %13.5'inde G6PD eksikliği tespit etmişlerdir. Bozkurt ve ark. (10) 115 hastada yaptıkları çalışmada G6PD eksikliğini %13 tespit etmişlerdir.

Acıpayam ve ark. (11) G6PDenzim eksikliği olan hastalarda hiperbilirubinemi sıklığı %36, G6PD enzim eksikliği olmayan hastalarda ise hiperbilirubinemi sıklığını %18.8 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise G6PD eksikliği %10 bulunmuştur. Hiperbilirubinemide erkek cinsiyet risk faktörü olarak kabul edilmektedir (12). Yorulmaz ve ark. (12) hiperbilirubinemiye %55, Kılıç ve ark.(13) %55, Yarcı ve ark.(14) kız/erkek oranını 240/305 (0.79)

olarak, Öztürk (15) erkek/kız oranını 1.25 olarak bildirmiştir. Kosaryan ve ark. (16) çalışmaları, G6PD eksikliğini erkeklerde daha yüksek oranda saptamışlar fakat gruplar içinde anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 52(%52)hasta, erkek hasta olarak belirlenmiştir. G6PD eksikliği olan 10 hastanın 6(%60)'sı erkek hasta olarak belirlenirken, sarılık seviyesi ve hemogram sonuçları açısından kız ve erkek hastalar arasında fark tespit edilmemiştir. Cinsiyete göre belirlenen farklar, kan değişimi sayısı ve total bilirubin değerlerinin 12 mg/dl altına düşüş zamanında saptanmıştır. Albayrak ve ark. (17) bebeklerde hemolizin G6PD eksikliği olanlarda sarılık yönünden ana belirleyici olmadığını saptamışlardır. Ancak, ekstresek sebeplere bağlı gelişen hemolizle seyreden neonatal hiperbilirubinemisi olan hastalarında olduğunu bildiren yayınlarda vardır (18,19). Bizim çalışmamızda hastalarda G6PD seviyesi düşük ve normal olan sarılıklı hastalar içinde hemoglobin, hematokrit ve retikülosit değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Çalışma Sınırlamaları: Çalışmaya sadece G6PD hastalarının dahil olması çalışmanın kısıtlılığı olabilir. Hasta sayısı ortalama sayıdayken, retrospektif olması kısıtlayıcı özelliğidir. Ayrıca, G6PD enzim eksikliğini sadece indirek bilirubin yüksekliği olan vakalarda incelenmiştir. Direkt bilirubin yüksekliği olan hastaların dahil edilmemesi çalışmanın kısıtlayıcı yönlerindedir. Tedavi gerektiren tüm sarılıklı bebekler enzim eksikliği açısından değerlendirilmelidir

Sonuç

Çalışmamız sonucunda ülkemizde yenidoğanlarda sarılık etiyolojisinde hiperbilirubineminin altında yatan patolojik bir durumun olup olmadığı araştırılırken G6PD düzeyine bakılması uygun olacaktır. G6PD düzeyi düşük bebeklerde sarılığın uzun sürede düzelebileceği göz önünde bulundurulmalı ve gerekli tedavi bu şekliyle planlanmalıdır.

Etik Onam: Çalışmanın etik açıdan uygunluğu Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih:2022, Sayı: 02-07). Çalışmamız Helsinki deklarasyonuna uyularak yürütülmüştür.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları: Konsept: AB, Veri toplama veya işleme: AB. İB., Analiz veya yorumlama: FFŞ., İB.,

AB., Literatür tarama: AB., İB., FFŞ., Yazan: AB., İB, FFŞ.

Kaynaklar

1. Hansen TWH, BratlidD. Physiology of neonata lunconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevensond K, Maisels MJ, WatchkoJf, eds. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill; 2012: p 65-95.
2. Karahan F. , Durhan B. İ. , Ünal S. G6PD enzim eksikliği olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022; 15((Özel Sayı-1) 21. Mersin Pediatri Günleri Bildiri Kitabı): s151-156.
3. Tetik E. , Aral Y. Z. , Türkmen M. K. , Bozkurt G. G6PD S218F Mediterranean Mutation Frequency in Children with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Meandros Med Dent J 2014; 15(1): 1-8.
4. 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.
5. Demir M. , Güzelçiçek A. , Gümüş H. , Kazanasmaz H. , Solmaz A. G6PD eksikliği olan hastada favizme bağlı aneminin spontan düzelmesi. Harran Univ Tıp Fak Derg 2018; 15(3): 265-268.
6. American Academy of Pediatrics subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infants 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297-316.
7. Büyükokuyan ME, Süleyman H. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. J Med Sci 2001;21:415-419.
8. Günay İ. Yenidoğan sarılığına G6PD eksikliğinin etkisi Effect of G6PD deficiency on neonatal hyperbilirubinemia. J Dr Behcet Uz Child Hosp 2011; 1(3):115-120
9. Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Karaman S, Can E, Arslan S, Nuhoglu A. Indirekt hiperbilirubinemi nedeni: glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği. Türk Çocuk Hematoloji Dergisi 2010;4(1):7.
10. Bozkurt Ö, Yücesoy E, Oğuz B, Akinel Ö, Palali MF, Ataş N. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the southeast region

- of turkey. Turkish J Med Sci 2020;50(1):103-109.
11. Acıpayam C,Orhaner BB, Karal Y. Screening of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Cord Blood. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 1): 4-8
 12. Yorulmaz A,Yücel M, Sert S, Özdem S, İstanbullu H.A. Yenidoğan Ünitesine sarılık nedeniyle yatırılan bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri ve risk faktörlerinin araştırılması. J Contemp Med 2018;8(1):7-13.
 13. Kılıç İ, Ergin H, Çakaloz I. The evaluation of indirect hyperbilirubinemia cases in newborn Period. Turkiye Klinikleri J Pediatr 2005;14(1):20-25.
 14. Yarcı E, Öztürk D. İndirekt Hiperbilirubinemi Nedeni ile Tedavi Gerektiren Term Yenidoğanların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2021; 18(3): 959-964.
 15. Öztürk HS. Hiperbilirubinemi ile Takip Edilen Bebeklerin Değerlendirilmesi. OTJHS 2019; 4 (3):283-300.
 16. 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.
 17. 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
 18. 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;43:341-354
 19. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. Hematol Oncol Clin North Am 2016;30:373-393