



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI YAŞ GRUBU KIL KEÇİLERİNDE
GLİKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM AKTİVİTELERİ**

Çiğdem TOPRAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Burcu Menekşe BALKAN

BURDUR-2023

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI YAŞ GRUBU KIL KEÇİLERİNDE
GLİKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM AKTİVİTELERİ**

Çiğdem Toprak

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Burcu Menekşe BALKAN

Bu araştırma “*Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü*” tarafından “0755-YL-21” proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2023

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince, tez konusunun belirlenmesinde ve çalışmalarımın tüm aşamalarında bilgisini, tecrübesini ve güler yüzünü esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Burcu Menekşe BALKAN'a, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma, kan numunelerinin alınması aşamasında yardımlarından dolayı doktora öğrencisi Doğuş ÖZALKAN'a ve desteklerinden dolayı Hüseyin BILDIRCAN'a, hayatımın her aşamasında olduğu gibi yüksek lisans eğitimimde de desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzimi	3
2.1.1. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enziminin Özellikleri	3
2.1.3. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Metabolizmadaki Rolü	4
2.1.3.1. Pentoz Fosfat Yolu ve Riboz-5-Fosfat Sentezi	5
2.1.3.1.1. Pentoz Fosfat Yolunun Evreleri	5
2.1.3.1.2. Pentoz Fosfat Yolunun Düzenlenmesi	7
2.1.3.2. NADPH+H'ın Kullanıldığı Metabolik Olaylar	7
2.1.4. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği	9
2.1.4.1. Epidemiyoloji	10
2.1.4.2. Patofizyoloji	11
2.1.4.3. Enzim Eksikliği ile İlişkili Klinik Durumlar	13
2.1.4.3.1. Akut Hemolitik Anemi	13
2.1.4.3.2. Favizm	14
2.1.4.3.3. Neonatal Sarılık	15
2.1.4.3.4. Kronik Nonsferositik Anemi	16
2.1.4.3.5. Enzim Eksikliğinin Diğer Etkileri	16
2.2. Kıl Keçisi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Gereç	21
3.1.1. Hayvan Materyali	21
3.2. Yöntem	21
3.2.1. G6P Dehidrogenaz Enzim Analizi	21
3.2.2. Hemoglobin Miktar Tayini	22

3.2.3. Verilerin Analizinde Uygulanan İstatistik Yöntemler	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	31
KAYNAKLAR	33
ÖZGEÇMİŞ	45



ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz enziminin dimerik formu	3
Şekil 2.2.	Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz enziminin tetramerik formu	4
Şekil 2.3.	Pentoz fosfat yolunun oksidatif evresi	6
Şekil 2.4.	Pentoz fosfat yolunun oksidatif olmayan evresi	7
Şekil 4.1.	Keçilerde Hb başına düşen G6PD enzim aktiviteleri (IU/g Hb)	24



TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Dünya Sağlık Örgütü (WHO) G6PD enzim bozukluğu klinik tablosu	12
Tablo 4.1.	Keçilerde G6PD enzim aktiviteleri, Hb düzeyleri ve Hb başına düşen G6PD enzim aktiviteleri	24



SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	Santigrad derece
μmol/l	Mikro mol/Litre
2-dG6P	2-deoksi Glikoz-6-fosfat
6- PDG	6-fosfoglukonat dehidrogenaz
8-OHdG	8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
ATP	Adenozin Tri Fosfat
cm	Santimetre
CO ₂	Karbondioksit
CoA	Koenzim A
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DNOC	4,6 dinitro-o-krezol
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
G6P	Glikoz-6 fosfat
G6PD	Glikoz-6-fosfat Dehidrojenaz
GR	Glutasyon Redüktaz
gr/dl	gram/desilitre
GSH	Redükte Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
Hb	Hemoglobin
K ₃ EDTA	Potasyum Etilendiamin Tetraasetik Asit
KDa	Kilo Dalton
kg	Kilogram
Km	Michaelis Konstantı
M	Molar
MDH	Malat Dehidrogenaz
MgSO ₄	Magnezyum Sülfat

mRNA	Messenger RNA
NAD⁺	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADP⁺	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NADPH	Okside Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NADPH+H	Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
nm	Nanometre
NO	Nitrik oksit
p53	Tümör Protein 53
PFY	Pentoz Fosfat Yolu
pH	Potansiyel Hidrojen
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
RDM	Kırmızı Danimarkalı Süt Irkı
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SDM	Siyah ve Beyaz Danimarkalı Süt Irkı
SH	Sülfhidril Grubu
T3	Triiyodotironin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Farklı Yaş Grubu Kıl Keçilerinde Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Aktiviteleri

D- glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD, EC 1.1.1.49), Pentoz fosfat yolunu kontrol eden bir enzimdir. Pentoz fosfat yolunda, nükleik asit sentezi için gerekli riboz-5-fosfat ve oksidatif hasara karşı korunmada önemli rol oynayan okside NADP⁺ sentezlenir. Tez çalışmasında farklı yaşlardaki kıl keçilerinde kan G6PD enzim aktivitelerinin ölçülmesi amaçlandı. Çalışmada aynı bakım ve besleme şartları altında barındırılan 40 adet dişi kıl keçisi kullanıldı. Çalışma gruplarını, (n=10) 0-12 ay, 1-2 yaş, 2-3 yaş ve 3-4 yaşlı dişi kıl keçileri oluşturdu. Alınan tam kan örneklerinde G6PD enzim ve Hb düzeyleri ölçüldü. Hesaplanan G6PD enzim aktiviteleri, Hb değerlerine bölünerek Hb başına düşen G6PD enzim aktiviteleri hesaplandı (IU/g Hb). Hb başına düşen G6PD enzim aktiviteleri 0-1, 1-2, 2-3 ve 3-4 yaşlı keçilerde sırasıyla 14,14; 15,04; 8,33 ve 8,81 (IU/g Hb) olarak ölçüldü. Sonuçlar istatistik olarak değerlendirildiğinde 0-1 yaş ve 1-2 yaşlı hayvanların enzim aktiviteleri 3-4 ve 4-5 yaşlı hayvanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Çalışmada elde edilen veriler kıl keçilerinde G6PD enzim düzeyleri hakkında referans değer olma niteliğindedir. Ayrıca G6PD'ın hastalıklarla ve oksidatif stres ile ilişkileri göz önünde bulundurulduğunda, keçilerde bu enzim düzeyinin hastalıklarla ve verim ile ilişkisinin belirlenmesinin bu alana katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz, Kıl keçisi, Oksidatif stres, Pentoz fosfat yolu

ABSTRACT

Glucose-6-Phosphatase Dehydrogenase Activities in Different Age Groups of Hair Goats

D-glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD, EC 1.1.1.49), is an enzyme that controls the Pentose phosphate pathway. In the pentose phosphate pathway, ribose-5-phosphate required for nucleic acid synthesis and oxidized NADP⁺, which plays an important role in protecting against oxidative damage, are synthesized. In the thesis study, it was aimed to measure blood G6PD enzyme activities in hair goats of different ages. Forty female hair goats kept under the same care and feeding conditions were used in the study. The study groups (n=10) consisted of 0-12 months, 1-2 year, 2-3 year and 3-4 year old female hair goats. G6PD enzyme and Hb levels were measured in whole blood samples. G6PD enzyme activities per Hb were calculated by dividing the calculated G6PD enzyme activities by the Hb values (IU/g Hb). G6PD enzyme activities per Hb were 14,14; 15,04; 8,33 and 8,81 in 0-1, 1-2, 2-3 and 3-4 years old goats, respectively; (IU/g Hb). Enzyme activities of 0-1 year old and 1-2 year old animals were found to be significantly higher than 3-4 and 4-5 years old animals ($p < 0.05$). The data obtained in the study is a reference value for G6PD enzyme levels in Hair goats. In addition, considering the relationship of G6PD with diseases and oxidative stress, it is thought that measuring G6PD enzyme activities in studies examining diseases and/or yield characteristics in goats will provide contribution to the field.

Keywords: Glucose-6-phosphate dehydrogenase, Hair goat, Oxidative stress, Pentose phosphate pathway

1. GİRİŞ

Enzimler kimyasal tepkimelerin hızını artıran yani katalizleyen biyomoleküllerdir. Enzimlerin yapılarını genel olarak proteinler oluşturduğu için metabolik proteinler de denilmektedir. D-glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi (EC 1.1.1.49), Pentoz fosfat yolunu kontrol eden bir enzimdir (Mehta ve ark., 2000).

Pentoz fosfat yolu (PFY), nükleik asit sentezi için gerekli riboz-5-fosfatın ve okside nikotinamid adenin dinükleotit fosfatın (NADPH) sentezlendiği sitozolik bir yoldur. Aynı zamanda indirgeyici güç olarak kullanılır ve oksidatif hasara karşı korunmada önemli rol oynar (Murray ve ark., 2003).

G6PD enziminin eksikliği dünyada en yaygın görülen kırmızı kan hücresi enzimatik hastalığıdır. Bu enzim X kromozomuna bağlı taşınır ve dünyada 400 milyondan fazla insanı etkilemiştir (Reclos ve ark., 1999).

Günümüzde keçi; eti, sütü, derisi, kılı, tiftiği, iç organları, kanı ve gübresi gibi verimlerinden yararlanan bir çiftlik hayvanıdır. Keçi yetiştiriciliği neredeyse dünyanın her bölgesinde yapılmaktadır. Türkiye keçi yetiştiriciliği konusunda dünyada önemli bir konuma sahiptir. Türkiye'nin doğal ve ekonomik koşulları, tarımsal yapısı ve gelenekleri keçi yetiştiriciliğine oldukça müsaittir ve Türkiye'de yaygındır. Türkiye'de yaklaşık 500.000 keçi işletmesi olduğu ve keçi yetiştiriciliğinin 3.000.000 kişinin gelirene katkı sağladığı bilinmektedir. Keçi yetiştiriciliği Türkiye'de belli coğrafyalarda yoğunlaşmasının sonucu olarak ekonomi açısından önemli bir sektör haline gelmiştir. Türkiye keçi popülasyonunun önemli bir bölümünü kıl keçileri oluşturmaktadır. Keçi varlığı bakımından ilk sırada Akdeniz Bölgesi gelmektedir. Akdeniz bölgesini sırasıyla; Güney Doğu Anadolu, Doğu Anadolu, Ege, Marmara, İç Anadolu ve Karadeniz Bölgeleri takip etmektedir (Anonim 2007; Anonim 2015; Dellal ve Dellal 2005; FAO 2014; Savaş 2008).

Kıl keçileri, Anadolu'nun her türlü iklim ve toprak koşullarına adapte olmuş, kötü bakım ve besleme şartlarında yetiştirilebilen, sağlam vücut yapılı, sıcak ve soğuğa karşı toleranslı, hastalıklara karşı dayanıklı, uzun yürüyüşlere dayanıklı,

fundalık ve makiliklerden en iyi faydalanabilen, eğimli ve kayalık araziye en iyi tırmanabilen ve sert iklime dayanıklıdır (“Kıl Keçisi” 2020).

Bu tez çalışmasında farklı yaşlardaki kıl keçilerinde kan G6PD enzim aktivitelerinin araştırılması amaçlandı. Böylelikle hem farklı yaşlardaki keçilerde bu enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi hem de keçilerde enzim aktiviteleri ile ilgili literatür bilgisine katkı sağlanması hedeflenmiştir.

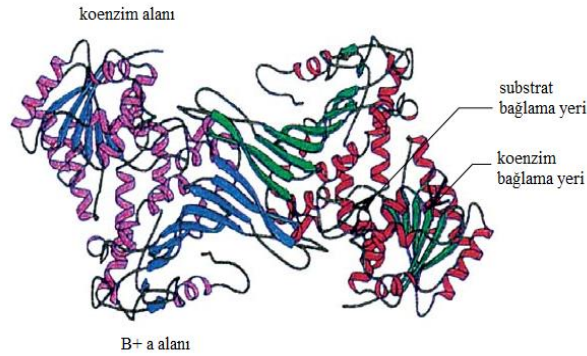


2. GENEL BİLGİLER

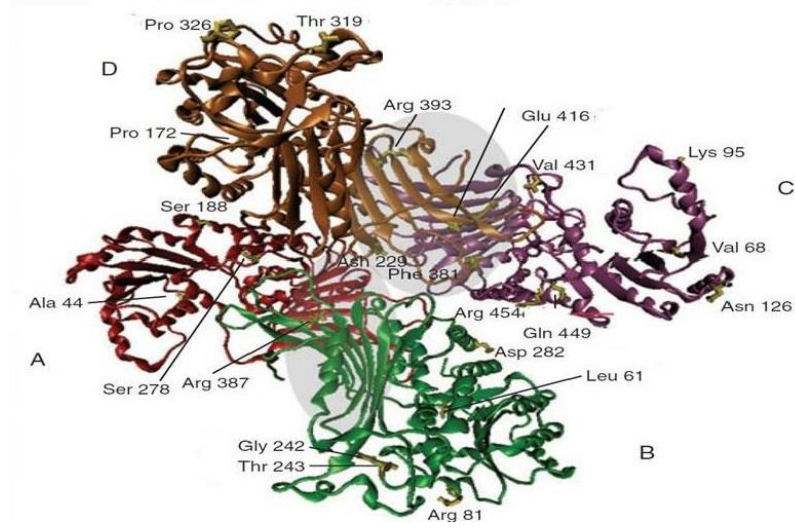
2.1. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzimi

2.1.1. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enziminin Özellikleri

G6PD enzim monomeri yaklaşık 515 amino asitten oluşur. Enzim saflaştırıldığı dokuya ve türlere göre farklılık göstermektedir. Molekül ağırlığı, memeli türlerde 58 – 67 kDa, mikrobiyal türlerde 50 – 60 kDa arasında değişkenlik gösterir. Ortam pH'sı, protein derişimleri ve iyonik kuvvetler G6PD'n farklı oligomerik formlarda bulunmasına neden olsa da (Cohen ve Rosemeyer, 1969), genel olarak dimer bir yapı gösterir. Enzimin hangi formda bulunacağını NADP^+ , $\text{NADPH}+\text{H}$, enzim yoğunluğu ve sıcaklık gibi faktörler belirler. İyonik kuvvet ve yüksek pH G6PD enziminin dimer forma dönüşmesini sağlarken, iyonik kuvvet ve düşük pH ortamda bazı katyonların bulunmasıyla birlikte tetramer forma dönüşmesini sağlar (Levy, 1979).



Şekil 2.1. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz enziminin dimerik formu (Cappellini ve Fiorelli, 2008)



Şekil 2.2. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz enziminin tetramerik formu (Luzzatto ve Poggi, 2008)

2.1.2. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Aktivitesinin Düzenlenmesi

G6PD enzim aktivitesinin düzenlenmesi; diyet, hormonal etkiler ve NADPH derişimine bağılı olarak gerçekleşir (Kletzien ve ark., 1994). Glukokortikoidler ve insulin G6PD enziminin düzenlenmesiyle ilişkili hormonal yapılardır. Ayrıca tiroid gibi diğerk hormonlar da G6PD enzim üretimini uyarır. G6PD enzim aktivitesini yağ içeren diyetler azaltırken karbonhidrattan zengin beslenme ise aktivitesini artırır. G6PD enziminin düzenlenmesinde açlık ve tokluk durumlarındaki insülin ve glukagon önemli rol oynar. Adrenal bez ve tiroid hormonları da G6PD enzim aktivitesini düzenler. İnsülin ve triiyodotironin (T3), G6PD enzim aktivitesini ve mRNA' nın dışı vurumunu artırırken, glukagon ise buna ters etki yaratır (Ceddia ve ark., 2003).

2.1.3. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Metobalizmadaki Rolü

G6PD enzimi PFY'nu kontrol eden bir enzimdir (Mehta ve ark., 2000). PFY' de nükleik asit sentezi için gerekli riboz-5-fosfat ve NADPH sentezi gerçekleşir (Murray ve ark., 2003).

2.1.3.1. Pentoz Fosfat Yolu ve Riboz-5-Fosfat Sentezi

PFY, heksozmonofosfat yolu veya fosfoglukonat yolu olarak da bilinmektedir. Bu yolun ana amacı, indirgeyici ajan olarak görev yapan NADPH+H ve bunun yanında nükleik asit sentezinde kullanılmak üzere D-riboz-5- fosfat ve D-deoksiriboz-5-fosfat üretmektir. Hücrenin sitozolünde gerçekleşen ve her bir G6P'ye karşılık 2 mol NADPH+H üretilen pentoz fosfat yolunda ATP üretimi gerçekleşmez. Bu metabolik yolda amaç NADPH+H ve D-riboz-5-fosfat üretilerek diğer birçok molekülün sentezinde kullanmaktır (MacDonald, 1991; Murray ve ark 2000; Zubay, 1993).

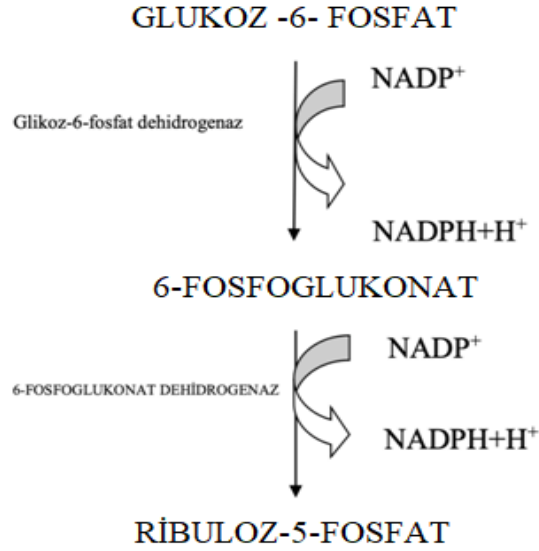
Pentoz Fosfat Yolu tamamen sitoplazma içerisinde gerçekleşir. Bitkilerde hayvanlarda ve mikroorganizmalarda bulunduğu gösterilmiştir (Levy, 1979). PFY'de bulunan enzimler çoğunlukla sitozolde olmak üzere; kloroplast, lizozom, endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi çeşitli organellerde bulunur (Antonenkova, 1989).

Pentoz Fosfat Yolunun yüksek aktiviteye sahip olduğu dokular ise steroid sentezinin yüksek olduğu böbrek üstü bezleri, meme dokusu, adrenal korteks ve karaciğerdir. Kas gibi dokularda yağ sentezi düşük olduğu için PFY'nin aktivitesi de düşüktür (Cabezas ve ark., 1999).

2.1.3.1.1. Pentoz Fosfat Yolunun Evreleri

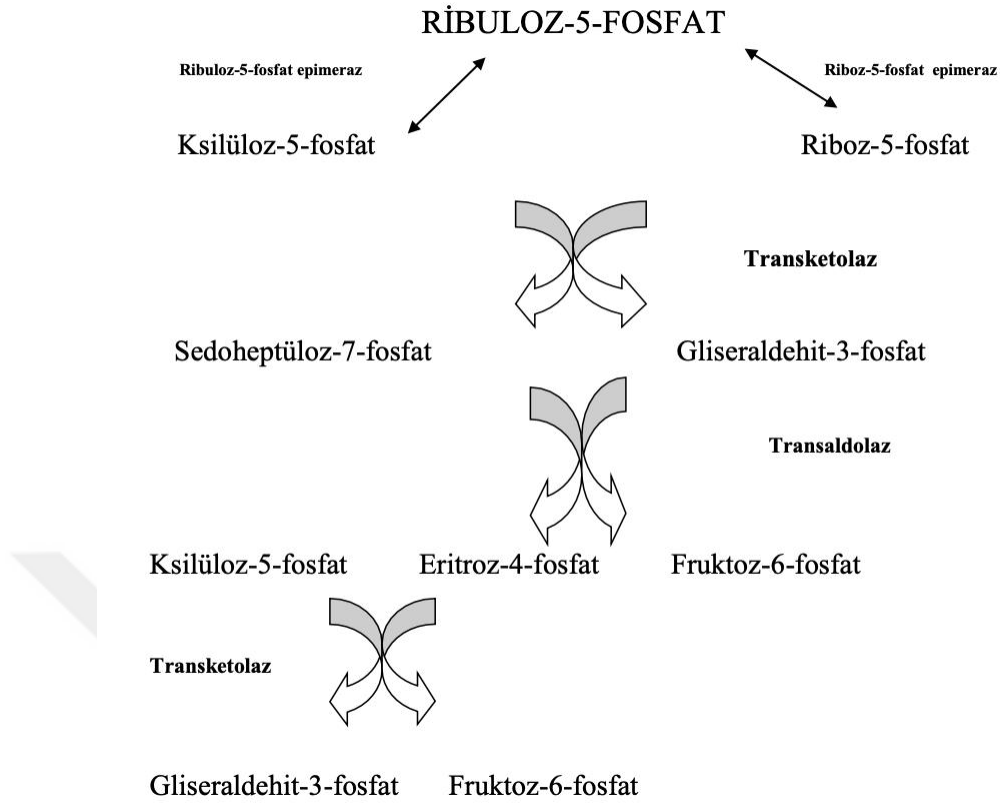
Pentoz Fosfat Yolu (PFY) başlıca oksidatif ve oksidatif olmayan olmak üzere iki evreden oluşur. Oksidatif evre G6P'nin dehidrogenasyonu ile başlar. Bu reaksiyon G6PD enzimi tarafından katalizlenir ve reaksiyon sırasında NADP⁺, NADPH'a indirgenir. G6PD enzimi bu evrede hız-kısıtlayıcı bir enzimdir. G6PD enzimi aşağıdaki tepkimeye girerek G6P'nin 6-fosfoglukonolaktona dönüşümünü katalizler (Nelson ve ark., 2004). Meydana gelen 6-fosfoglukonolakton, hızlı ve tek yönlü tepkime ile laktonaz enzimi etkisiyle 6-fosfoglukonata dönüşür (Murray ve ark., 2003).

Tepkimeler sonucunda 2 mol NADPH sentezlenir. Bazı dokularda Pentoz fosfat yolu bu evrede son bulur. Toplam tepkime aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Pentoz fosfat yolunun oksidatif evresi

Oksidatif olmayan evrede ise, 3, 4, 5, 6 ve 7 karbonlu monosakkarit fosfatları sentezlenir. Oksidatif evrede oluşan ribulaz- 5-fosfat, riboz-5-fosfat'a dönüşür. Bu reaksiyon riboz-5-fosfat izomeraz enzimi tarafından katalizlenir. Riboz-5-fosfat epimeraz enzimi ile de ksiluloz-5-fosfat'a geri dönüşümlü olarak epimerize olur. Riboz-5-fosfat nükleik asitlerin ve nükleotidlerin yapısına katılır. Oksidatif evrenin aktivitesi, oksidatif olmayan evrenin aktivitesine göre her zaman daha yüksektir. Bunun nedeni oksidatif evrede oluşan NADPH'a duyulan gereksinimin riboz fosfota duyulan gereksinimden fazla olmasıdır (Cabezas ve ark., 1999).



Şekil 2.4. Pentoz fosfat yolunun oksidatif olmayan evresi

2.1.3.1.2. Pentoz Fosfat Yolunun Düzenlenmesi

PFY eritrositler, karaciğer, yağ dokusu ve böbrek gibi dokular başta olmak üzere tüm hücreler için ciddi öneme sahiptir. G6PD enzim aktivitesini karbonhidratlar büyük oranda artırır. PFY'nin düzenlenmesi yarışmalı inhibitör gibi hareket eden NADP^+ ve G6PD enzim aktivitesinin düzenlenmesiyle sağlanır. NADPH 'nin konsantrasyonunun NADP^+ konsantrasyonuna oranı 10'dan büyük olursa %90'dan fazla inhibisyon görülür. İnhibisyon NADPH 'nin NADP^+ 'ya oksidasyonu ve GSSH ile sağlanır. G6PD enzim aktivitesi proliferatif hücrelerde gelişmekte olanlarda daha yüksektir (Tian ve ark., 1998).

2.1.3.2. $\text{NADPH}+\text{H}'$ ın Kullanıldığı Metabolik Olaylar

$\text{NADPH}+\text{H}'$ ın kullanıldığı başlıca metabolik olaylar yağ asiti sentezi, redükte glutasyon oluşumu, methemoglobin redüksiyonu, kolesterol sentezi, steroid hormon sentezi ve bazı aminoasitlerin sentezidir.

Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH+H molekülleri yağ asiti biyosentezinde beta-ketoaçilredüktaz ve enoil redüktaz kademelerinde indirgeyici olarak kullanılır (Murray ve ark., 2003).

Hücrede bulunan redükte glutasyon (GSH)'nın ana işlevi oksidan maddelerin etkisini yok ederek hücrenin fonksiyonel proteinlerinin oksidasyonunu önlemektir. Bu reaksiyon sırasında GSH diğer bir GSH molekülü tarafından oksitlenerek, disülfid bağı ile birbirine bağlanarak okside glutasyon (GSSG) oluşur. Oluşan GSSG'nin fonksiyon gösterebilmesi için redükte NADPH+H'ların kullanılarak glutasyon redüktaz (GR) enziminin aracılığı ile glutasyonun tekrar redükte glutatyon formuna dönüşmesi gerekir (Stryer1988).

Eritrositlerde methemoglobinin oksijen taşıyabilmesi için redükte NADPH+H'lar harcanarak methemoglobin redüktaz tarafından redüklenmesi gerekmektedir. Hücre ve dokuların ihtiyaç duydukları oksijen ancak bu sayede karşılanabilir (Beutler 1984).

Kolesterol sentezlenmesi aşamalarında hidroksimetilglutaril koenzim A (CoA) redüktaz, skualen sentetaz ve desmosterol'ün kolesterole dönüştüğü basamaklarda indirgeyici ajan olarak redükte NADPH+H kullanılmaktadır (Ashwood ve Burtis, 1999).

Steroid hormon sentezinin birçok basamaklarında redükte NADPH+H indirgeyici molekül olarak kullanılmaktadır. Örneğin deoksikortikosteron NADPH+H molekülleri aracılığı ile kortikosterona, progesteron ise 21hidroksiprogesterona dönüşmektedir.

Glutamat dehidrogenaz enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonda NADPH+H'lar koenzim olarak kullanılır ve α - ketoglutarik asite amino grubu eklenerek glutamik asit sentezlenir. Benzer şekilde NADPH+H'nın kullanıldığı başka bir reaksiyonda fenilalanin hidroksilaz enzimi aromatik aminoasitlerden olan fenilalaninden tirozin sentezi gerçekleşir. Bunlara ek olarak NADPH+H, prolin-5-karboksilik asitin proline dönüşümünü sağlayan reaksiyona katılır. Ayrıca hidroksifolik asit sentezine eşlik ettiği de bilinmektedir (Tuncel 1997).

Nükleotit yapıdaki koenzimlerin ve bazı organizmaların hücre duvarının sentezinde pentoz fosfat yolunda sentezlenen riboz, deoksiriboz ve ribitol nükleik asitler kullanılır. Bütün bu faaliyetlerin düzenli bir şekilde devam ettirilebilmesi, biyosentez olaylarının hücrenin canlılık faaliyetlerini sürdürebilmesi pentoz fosfat metabolik yolunun ilk ve kataliz enzimi olan G6PD enziminin aktivitesine bağlıdır. G6PD faaliyeti NADPH/NADP⁺ oranıyla kontrol edilir. NADP⁺'nin artması durumunda glukoz-6- fosfattan ribuloz-5-fosfat ve CO₂ oluşur. G6PD'nin NADP⁺ için Km değeri çok düşüktür (2-4 µmol/l). Bu yüzden G6PD NADPH tarafından yarışmalı olarak güçlü bir şekilde inhibisyona uğrar. Bu yüzden NADPH/NADP⁺ oranı eritrositlerde reaksiyonun hızını belirlemede önemli bir etmendir. Eğer NADPH/NADP⁺ oranı çok fazla artarsa G6PD enzimi neredeyse tamamen inhibe olur (Kirkman ve ark., 1975, Gaetani ve Kirkman,1986). NADPH oksitlendiğinde G6PD enzimi yeniden aktifleşmeye başlar (Yoshida, 1973). G6PD'nin aktif hale gelmesiyle ortamdaki lipit peroksidasyon ürünleri G6PD enzimi tarafından güçlü bir şekilde inaktive edebilir. G6PD enzim eksikliğinde ise NADPH+H oluşumu ve bunun kullanıldığı metabolik olaylar yavaşlar. Metabolik olayların yavaşlaması ise hücrenin harabiyetine sebep olur. Örneğin eritrositlerde enzim bozukluğu olursa yeteri kadar NADPH+H sentezlenemez ve GSH seviyesi düşer. Glutasyonu kofaktör olarak kullanan GR enzimi az çalışır, katalaz düzeyi düşer. Eritrositlerde düşük oranda da olsa devam eden lipit sentezi çok azalır veya tamamen durur. GSH azlığı nedeni ile hemoglobin korunamaz sülfhidril (-SH) grupları okside olur. Protein denatüre olarak Heinz cisimcikleri halinde sferik inklüzyonlar oluşur ve sonunda eritrositler daha fazla hemoliz olurlar (Beutler, 1984).

2.1.4. Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği

İnsan biyolojisi araştırmalarında eritrositler (kırmızı kan hücreleri), eşsiz bir öneme sahiptir. Eritrositler üzerinde yapılan çalışmalar biyoloji, biyokimya, fizyoloji hatta moleküler biyolojinin ilk sıralarında yer almıştır. 50 yıl önce tamamı insan eritrositlerinde saptanan, insanlarda hastalığa sebep olan 3 enzim eksikliği tespit edilmiştir (Miyamoto ve Takahara, 1948).

Hastalığa sebep olan bu enzimler katalaz, galaktoz-1- fosfat üridiltransferaz ve glikoz-6-fosfat dehidrogenazdır (Isselbacher ve ark., 1956). Keşfedilen bu eksikliklerin hepsi eritrositlerde olmasına rağmen, sadece G6PD enzim eksikliği hematolojik bir bozukluk olup hemolitik anemi üretir. Oluşan bu durum da bu eksiklik nedeniyle hemolitik aneminin araştırılmasının sonucudur. Dünya çapında 1973'lü tarihlerde 300.000.000 kişide G6PD enzim eksikliği olduğu tahmin edilmekteydi (Luzzatto, 1973).

Bu hastalık X'e bağlı bir kalıtsal bozukluk olup en yaygın olarak Asya, Afrika, Akdeniz ve Orta Doğu kökenli kişileri etkilemektedir. Eksiklik için tanısal testlerin temelini NADP⁺'ın eritrositlerdeki indirgenmiş forma dönüşmesi oluşturur. Bu test floresan nokta testi ile yapılır. G6PD enzim eksikliği eritrositlerin oksidatif stresine bağlı savunmasızlığını artırır. Klinik bulgular arasında akut hemolitik anemi, neonatal hiperbilirubinemi ve kronik hemolitik anemi görülür. Bu hastalıklar ise nadiren ölümcüldür (Frank, 2005).

2.1.4.1. Epidemiyoloji

G6PD enzim eksikliği Afrika, Asya, Akdeniz ve Orta Doğu'da artan sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise siyah erkekler en çok etkilenenler arasında ve yaklaşık %10'luk bir yaygınlıktadır. Ülkemizde görülme sıklığı yaklaşık %3-4 oranındadır (Youngster ve ark., 2010).

Eksikliğin yaygınlığı sıtmanın coğrafi dağılımı ile ilişkilidir. Bu da G6PD enzim eksikliği taşıyıcılarının sıtma enfeksiyonuna karşı kısmi koruma sağlayabileceği teorisine yol açmıştır (Hill ve Ruwende, 1998; Mockenhaupt ve ark., 2003).

Türkiyedeki olgular ise Çukurova ve Van illerinde yoğunlaşmıştır. Tüm popülasyonlarda sporadik gen mutasyonu vakaları görülür. Gen X kromozomunda bulunduğu için eksikliği cinsiyete göre değişiklik gösterir. Erkekler hemozigot oldukları için taşıdıkları genin biyolojik aktivitesini tam olarak gösterirler. Kadınlar ise heterozigot veya hemozigot olabilirler. Heterozigot kadınlarda enzim miktarı

bireylerde değişiklik gösterir ve enzim miktarı hemozigot erkeklerdeki kadar düşük bulunduğu gibi tamamen normalde olabilir (Fiorelli ve Cappellini, 2008).

2.1.4.2. Patofizyoloji

Pentoz fosfat yolu normalde inaktif bir yol olup, oksidatif bir ajanla karşılaşırsa ya da stres hallerinde aktifleşir ve bu metabolik yol ile ilgili problemler ortaya çıkar. Normal eritrositlerde G6PD enzim aktivitesi yaşın artmasıyla birlikte azalmaktadır. Hücre yaşlandıkça G6PD enzim düzeyi hastalığın hafif varyantlarında bile normalden daha çok düşer ve bu yaşlı hücreler strese dayanamazlar. Aynı şekilde genç hücreler de hastalığın bazı varyantlarında strese dayanamayabilirler (Sodeman ve Sodeman, 1985).

G6PD, NADP^{+} 'yi pentoz fosfat yolunda indirgenmiş formu olan NADPH'a katalize eder. NADP^{+} , hücreleri oksidatif hasardan korur. Eritrositler başka herhangi bir şekilde NADPH üretmediklerinden, oksidatif stresten dolayı yıkıma diğer hücrelerden daha duyarlıdırlar (Beutler ve ark., 1989). Etkilenen eritrositlerdeki G6PD enzim seviyesi genellikle diğer hücrelerdekinden daha düşüktür (Mason, 1996).

Oksidatif stres altında olmayan eritrositler genellikle toplam kapasitenin yaklaşık %2'sinde G6PD etkinliği sergilerler (Hill ve Ruwende, 1998).

Pentoz fosfat yolunun kilit enzim olan G6PD enzim aktivitesi azaldığında, eritrositlerde NADPH ve GSH yeterince üretilemediğinden, bu maddelerin eksikliği görülür. Bu durumda eritrositlerde GSH rejenerasyonu yeterince gerçekteşmez. Bu durumda eritrosit GSH düzeyi hızla azalırken, GSSG düzeyi artar. GSSG hücreden dışarı çıkar ve hücre içi total GSH miktarı azalır (Luzzatto ve Seneca, 2014). Belirli ölçüde azalmış enzim aktivitesinde bile, çok az klinik semptom olabilir veya hiç olmayabilir (Beutler, 1994).

G6PD enzim eksikliği olan çoğu insan, oksidatif strese maruz kalmadıkça semptom göstermez. Oksidatif stres, ilaçlar, enfeksiyonlar, bakla tüketimi ve hatta

yorucu fiziksel egzersiz ile tetiklenebilir. G6PD enzim eksikliğinde ana klinik belirtiler; akut hemolitik anemi, kronik nonsferositik hemolitik anemi, favizm ve neonatal sarılıktır. Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD^+) ve $\text{NADPH}+\text{H}$ hücrelerin oksidatif hasardan korunmasında görev alır. G6PD, NADP^{+} 'ı pentoz fosfat yolunda indirgenmiş formu olan NADPH 'ye katalize eder. Eritrositler başka herhangi bir şekilde $\text{NADPH}+\text{H}$ üretmediklerinden, G6PD enzim eksikliği durumunda, oksidatif strese maruz kaldıklarında oluşabilecek hasarlara diğer hücrelerden daha duyarlıdırlar. G6PD enzim seviyesinin azalmasıyla birlikte eritrositlerde $\text{NADPH}+\text{H}$ ve GSH eksikliği oluşur. Bu durumda bu kişilerin eritrositlerinde GSH rejenerasyonu azalır. Buna bağlı olarak hemoliz görülme olasılığı artar (Sodeman ve Sodeman, 1985).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) G6PD enzim bozukluklarını biyokimyasal olarak eritrositlerdeki enzim aktivitesi ve etkilenen bireylerin klinik tablolarına göre beş sınıfa ayırmıştır.

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) G6PD enzim bozukluğu klinik tablosu

Sınıflandırma	
Sınıf I	Enzim aktivitesi normalin %10 altındadır ve kronik non-sferositik hemolitik anemi ile ilişkilidir
Sınıf II	Ciddi eksiklik olarak da tanımlanır ve enzim aktivitesi, normal aktivitenin % 1-% 10'udur. Ağır enzim eksikliği vardır ve genellikle aralıklı (ilaçlar, enfeksiyon ve kimyasallara ikincil) hemolitik anemi saptanır.
Sınıf III	Orta derecede (normal enzim aktivitesinin %10-60) enzim eksikliği ve aralıklı hemolitik anemi vardır.
Sınıf IV	Enzim eksikliği ve hemoliz yoktur. Bu sınıfta normal ya da artmış enzim aktivitesi (% 60-150 üzerinde) görülür.
Sınıf V	Enzim aktivitesi normalden yüksektir (% 150).

2.1.4.3. Enzim Eksikliği ile İlişkili Klinik Durumlar

2.1.4.3.1. Akut Hemolitik Anemi

G6PD enzim eksikliğinin ilk ve en iyi bilinen morbid etkisi, ilaca bağlı hemolizdir. Antimalaryal ilaç olan 8-aminokinolin primakinini, G6PD enzim eksikliği olan kişilerde RBC ömrünü kısaltan birçok ilaçtan biridir. Bu tür ilaçların verilmesini 1 veya 2 günlük bir gecikmeden sonra hemoglobin (Hb) yoğunluğunda bir düşüş izler (Beutler, 1980).

G6PD enzim eksikliği, sınıf 3 G6PD A'-de olduğu gibi nispeten hafif olduğunda, hemolitik anemi kendi kendini sınırlar çünkü yalnızca eski kırmızı kan hücreleri yok edilir ve genç kırmızı kan hücreleri normal veya normale yakın enzim aktivitesine sahiptir (Beutler ve ark., 1954; Dern ve ark., 1954).

G6PD Mediterranean gibi şiddetli enzim eksikliği formları olan hastalarda, genç hücreler G6PD'de ciddi şekilde eksiktir ve hemoliz, ilacın uygulanması durdurulana kadar devam eder (George ve ark., 1967; Pannaciuoli ve ark., 1965). Akut hemolitik anemi baklagillerin yenmesine bağlı da kaynaklanmaktadır (Beutler ve ark., 1989). Taze bakla başta olmak üzere, kurutulmuş veya dondurulmuş bakla yedikten 24 saat sonra hemoglobüri şeklinde akut hemolitik anemi olgusu kendini gösterir (Jollow ve McMillan, 1999).

Klinik olarak akut hemoliz, konjuge olmayan bilirubinde artışa bağlı olarak sırt veya karın ağrısı ve sarılığa neden olabilir. Normal karaciğer fonksiyonu durumunda sarılık, tipik olarak eritrositlerin %50'sinden fazlası hemoliz olana kadar ortaya çıkmaz. G6PD'de hemolize neden olan ilaçlar, eritrositlere oksidatif hasar vererek eritrosit yıkımına neden olur. Hemoliz tipik olarak alımdan 24 ile 72 saat sonra ortaya çıkar (Edwards, 2002). Emziren bir kadın tarafından alınan oksidatif ilaçlar anne sütüne geçebilir ve G6PD enzim eksikliği olan bir çocukta akut hemolize neden olabilir (Corchia ve ark., 1995).

Fava fasulyesi yendikten sonra hemoliz yaşayan kişilerde G6PD enzim eksikliği olduğu varsayılsa da, hepsi hemoliz göstermemiştir. Fava fasulyesinin

içerisinde bulunan *vicine* ve *isouramil* tarafından oksidatif hasara neden olduğu varsayılmaktadır (Beutler, 1994; Greg ve Prchal, 2000).

Enfeksiyon, G6PD enzim eksikliği olan kişilerde akut hemolizin en yaygın nedenidir, bununla birlikte kesin mekanizma bilinmemektedir (Beutler, 1994). Lökositler, fagositoz sırasında eritrositlerde oksidatif strese neden olan oksidanları serbest bırakabilir; ve bu açıklama tek başına G6PD enzim eksikliği olan kişilerde hemoliz ile ilişkili enfeksiyon çeşitliliğini açıklamayacaktır. Hemolize neden olan en yaygın enfeksiyon etkenleri arasında *Salmonella*, *Escherichia coli*, beta-hemolitik *streptokoklar*, riketsiyal enfeksiyonlar, viral hepatit ve *influenza A*'dır.

2.1.4.3.2. Favizm

Taze, kurutulmuş veya dondurulmuş bakla yedikten sonra hemoglobinüri şeklinde kendini gösteren akut hemolitik anemi olgusuna “favizm” denir (McMillan ve Jollow, 1999). Bakla tanelerinin yenilmesiyle gelişen akut hemoliz olan favizm, genellikle Akdeniz Ülkeleri'ne sınırlıdır ve sadece Gd Mediterranean tipi G6PD enzim eksikliği olan bireylerde ortaya çıkar. Bu kişilerde G6PD enzim aktivitesi düşük olduğu için yeteri kadar NADPH sentezleyemezler ve oksidatif strese karşı dirençleri oldukça azalır. Bu nedenle bakla tüketen kişilerde, baklanın yapısında bulunan oksidan bileşikler, hücrelerdeki GSH'ı tüketerek akut hemolitik anemiye neden olur.

G6PD enzim eksikliği olan kişiler bazı ilaçları kullandıklarında hemoliz meydana gelir. İlaç kullanımına bağlı olarak oluşan belirtiler favizmdekine benzerdir (Beutler,1994; Eberle ve ark., 2009). İlaça bağlı hemolizle ilişkili G6PD enzim eksikliğin klinik bir belirtisi, fava fasulyesi *Vicia faba*'nın yenmesiyle aktifleşen hemolitik anemidir. Favizm, antik çağlardan beri bilinmektedir (Beutler, 1994).

Favizm vakalarının büyük çoğunluğu, G6PD'nin önemli derecede eksik (sınıf 2) varyantlarına sahip kişilerde görülür, ancak bazen G6PD'li bir hastada favizm gözlemlenmiştir (Calabro ve ark., 1989; Galiano ve ark., 1990). Fava fasulyesi yendikten sonra genellikle 24 saat içinde hemoliz başlamaz ve hemoglobinüri birkaç

gün devam edebilir (Arese ve Flora, 1990). Hastalık beklendiği gibi erkeklerde dişilerden daha sık görülür. Görülme sıklığı 2-6 yaş arasında daha çoktur. Klinik genellikle ciddidir. Hemoglobinin 3 gr/dl altına düşebilir ve bu durum ölümcüldür. Favizm görülme oranı özellikle taze baklanın hasat zamanında artmakla birlikte, genel olarak mevsimlere göre farklılık göstermektedir (Kattamis ve ark., 1969). Ayrıca, favizm genellikle çocuklarda görülmekle birlikte, değişik kültürlerde çocukların bakla ile beslenme yaşı farklılık gösterdiği için hastalık yaşa göre farklı dağılım göstermektedir (Belsey, 1973).

Favizmin belirti ve bulgularında güçsüzlük, bulantı, kusma, yorgunluk, solgunluk, karın veya sırt ağrısı, ateş, titreme ve hemoglobüridir. İdrar tetkiki alınan hastalarda, idrarlarında 1-3 gün süreyle yüksek miktarda hemoglobine rastlanmaktadır. Kırmızı, koyu kahverengi hatta siyah görünen idrarda az miktarda oksihemoglobin ve methemoglobine de rastlanmaktadır. Bu gibi durumlarda klinik böbrek yetmezliğine kadar gidebilir ve ölümcül sonuçlar çıkarabilir (Belsey, 1973). Şiddetli durumlarda ise eritrosit sayısı fazlaca, düşmekte ve kan transfüzyonu gerekebilmektedir (Marquardt, 1982).

2.1.4.3.3. Neonatal Sarılık

Yenidoğan sarılığı, G6PD enzim eksikliğinin yaşamı ve sağlığı en çok tehdit eden sonuçlarından biridir ve kernikterusa neden olabilir (Brown ve Boon, 1968; Gibbs ve ark., 1979; Niazi ve ark., 1996; Segni, 1959). Hemoliz ve hem'in ürünü olan bilirubin, yenidoğan karaciğeri tarafından konjuge edilmekte yeterli değildir. Hemolizi tetikleyen herhangi bir etken bu dengeyi değiştirebilir ve hiperbilirubinemi ile sonuçlanabilir. Yenidoğan eritrositleri G6PD enzim eksikliğinde hemolize karşı daha duyarlıdır ve bu durum hiperbilirubinemiye sonuçlanabilir. Kusurlu geni taşıyan erkeklerde ve homozigot kadınlarda neonatal hiperbilirubineminin prevalansı genel popülasyonun iki katıdır. Heterozigot kadınlarda daha az sıklıkla görülür (Corchia ve ark., 1995; Kaplan ve ark., 2001).

G6PD enzim eksikliğinin neonatal hiperbilirubinemiye neden olduğu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. G6PD enzim eksikliği, yaşamın ilk 24 saati

içinde hiperbilirubinemi gelişen yenidoğanlarda, kardeşle sarılık öyküsü olan, bilirubin düzeyleri 95 persantilden yüksek olan yenidoğanlarda ve Asyalı erkeklerde düşünülmelidir (Bhutani ve ark., 2004). G6PD enzim eksikliği, fototerapi veya kan değişimi gerektirebilecek erken hiperbilirubinemi başlangıcına yol açabilir (Abramov ve Kaplan, 1992; Valaes, 1997).

Sarılığın hemolizin bir sonucu olduğu düşünülür. Aslında böyle değildir. Neonatal sarılık gelişen ve G6PD enzim eksikliği olan bebeklerde anemi mevcut değildir (Meloni ve ark., 1973).

Sarılık, hızlandırılmış kırmızı kan hücresi (RBC) yıkımının bir belirtisi olmak yerine, muhtemelen karaciğerdeki enzim eksikliğinden dolayı, büyük ölçüde karaciğer fonksiyonundaki bozulmanın bir sonucu gibi görünmektedir. Yenidoğan sarılığı öncelikli olarak Asya ve Akdeniz bebeklerinde görülmüştür (Salvati ve ark., 1999).

2.1.4.3.4. Kronik Nonsferositik Anemi

Genellikle sporadik bir gen mutasyonunun sebep olduğu kronik nonferositik hemolitik anemide, normal eritrosit metabolizması sırasında hemoliz meydana gelir (Mason, 1996; Beutler, 1994). Hemolizin ciddiyeti değişir ve hafif hemolizin transfüzyona bağlı anemiye neden olur. Bu kişilerde oksidatif strese maruz kalmak akut hemolize neden olabilir.

2.1.4.3.5. Enzim Eksikliğinin Diğer Etkileri

Oksidatif stresin artmasıyla birlikte nitrik oksit (NO) sentezi ve salınımı azalır. Bunun sonucunda hipertansiyon, *Diabetes mellitus* ve *ateroskleroz* gibi patolojik durumlar ortaya çıkar ve bu hastalıklar G6PD enzim eksikliğinden kaynaklanır (Gaskin ve ark., 2001). Enzim eksikliği olan bireylerde bakteriyel ve viral enfeksiyonların örneğin; *hepatit A* ve *hepatit E*'nin sebep olduğu oksidatif metabolitlerin hemolize neden olduğu belirtilmiştir (Abid ve Khan, 2002). Kanseri ve yaşlanma gibi hastalıklar da hücrede oksidatif hasarların neden olduğu G6PD enzim eksikliğinin bir sonucu olarak düşünülmektedir (Ann-Joy ve ark., 2001).

G6PD enzimi, redoks dengesinin sürdürülmesi ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) detoksifikasyonu için vazgeçilmez olduğundan, G6PD enzim eksikliğinin antioksidan savunmayı bozması, oksidatif hasarın birikmesine ve dolayısıyla hücrel yaşlanmaya neden olması muhtemeldir. Gerçekte, durum şudur: G6PD enzim eksikliği olan hücreler, daha düşük hücre içi G6PD enzim aktivitesine ve NADPH/NADP⁺ oranına sahipken, normal muadillerine kıyasla daha yüksek bir 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) seviyesine sahiptir (Cheng ve ark., 2004). Bu yaşlanma eğilimleri ile iyi bir bağlantılıdır. Dahası, G6PD'den yoksun hücreler, hidrojen peroksitin (H₂O₂) neden olduğu yaşlanma eğilimi gösterirler.

G6PD enzimi, hücrelerde ölüm sinyalizasyonunda önemli bir rol oynayabilir. G6PD enzim aktivitesinden yoksun insan fibroblastları, NO'a karşı değişmiş biyolojik yanıt gösterir (Cheng ve ark., 2000). Enzim eksikliği olan hücreler, bir NO donörü ile uygulandıktan sonra apoptotik hücre ölümü görülmüştür. Bu durum, çoğalmasa aynı işlemle artırılan normal hücrelerde görülen durumun tam tersi olarak meydana gelmiştir. Bunun yanında, G6PD'den yoksun fibroblastlar peroksinitrit kaynaklı apoptoza daha duyarlıdır (Ho ve ark., 2006). Buna glutasyon tükenmesi ve tümör protein 53 (p53) aktivasyonu eşlik eder ki bu durum apoptotik yolda redoks kontrolünün önemli bir göstergesidir.

Hücrel G6PD durumunun ve dolayısıyla redoks ortamının, sinyal yolunu, hücrelerin kaderini yaşamdan ölüme değiştirecek şekilde değiştirmesi muhtemeldir. G6PD enzim aktivitesi, hücrelerin ROS'u temizleme yeteneğini ve dolayısıyla bir hücre içindeki miktarını belirler. Normal G6PD durumuna sahip hücreler, uygun bir GSH/GSSG oranını korur ve net ROS üretimini oldukça düşük bir seviyede tutar. G6PD enzim aktivitesinin ROS seviyesi ile ters orantılı olduğu sonucuna varılabilir. Seviyelerine bağlı olarak, ROS çok çeşitli hücrel yanıtlar ortaya çıkarabilir (Davies, 1999). Bu yanıtlar arasında proliferasyon, geçici büyüme inhibisyonu, yaşlanma, apoptoz ve nekroz yer alır.

G6PD enzim eksikliği olan hücreler, değişen redoks dengesinin hücrel fizyolojiyi nasıl etkilediğini incelemek için iyi bir model sistem sağlar. Çok ilgi uyandıran bir alan, oksidatif stres ve virüsler arasındaki etkileşimdir. Redoks

ortamının viral enfeksiyonun sonucunu etkilediği iyi belgelenmiştir. Örneğin, *coxsackievirus*, *rhinovirus* ve *influenza* virüsünün replikasyonu redoks durumu tarafından modüle edilir; (Beck, 1998; Beck ve ark., 2003; Cai ve ark., 2003), *coxsackievirus* selenyum, vitamin E veya her ikisi de eksik diyetle beslenen C₃H/JHe farelerinde, normal oranda bulunan diyetle beslenenlere kıyasla daha yüksek bir titreye replike olur (Beck ve ark., 1994). Glutasyon uygulamasının *influenza* virüsü üzerinde antiviral etkisi vardır. Tüm bu bulgular redoks dengesizliğinin viral replikasyonunu ve virülansı desteklediğini göstermektedir.

Yakın zamanda hücresel G6PD durumunun enteroviral ve koronaviral enfeksiyonun sonucunu belirlediği tespit edilmiştir. G6PD enzim eksikliğinin hem sitopatik etkiyi hem de üretilen soy virüslerinin sayısını artırdığı görülmektedir. Embriyonik gelişim G6PD durumundan etkilenir. Diğer antioksidan enzimlerin çoğundan farklı olarak, (Ozolins ve ark., 1996; Wells ve ark., 1997; Wells ve Winn, 1996; Winn ve Wells, 1997) G6PD enzim aktivitesi, yetişkindekine kıyasla embriyoda benzer veya daha yüksek bir seviyede ifade edilir (Nicol ve ark., 2000). Daha önce belirtildiği gibi G6PD enzim eksikliği, memeli gelişimi ile uyumsuz görünmektedir.

Son birkaç yılda G6PD enzim araştırması alanındaki gelişmelerle birlikte, G6PD'nin antioksidan savunmanın vazgeçilmez bir bileşeni olduğu kesindir. Yine de, G6PD enzim eksikliğinin hemolitik bozukluklar dışındaki hastalıklarda patojenik rol oynayıp oynamadığı açıkça tanımlanmayı beklemektedir. G6PD'nin kardiyovasküler sistemin normal işleyişinde önemli olduğu görülmektedir. G6PD enzim eksikliği, endotel hücre proliferasyonunda ve tüp oluşumunda önemli bir azalma ile ilişkilidir. G6PD enzim aktivitesi, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonunu ve nitrik oksidin biyo yararlanımını etkiler (Leopold ve ark., 2001; Leopold ve ark., 2003a, 2003b; Tsai ve ark., 1998).

İn vitro çalışmalar, G6PD'nin NADPH ve tetrahidrobioterin havuzlarını koruyarak ve eNOS aktivitesini modüle ederek endotelial hücre fonksiyonunu düzenlediğini göstermektedir. Ek olarak, G6PD'nin ROS birikimini düzenleme yeteneği, kardiyovasküler fonksiyonları etkileyebilir. G6PD enzim aktivitesinin

inhibisyonu, kalsiyum homeostazını ve kardiyomiyositte kasılmayı bozar; tiyol yenileyici bir ajan veya antioksidan ile tedavi bu tür kusurları düzeltebilir (Jain ve ark., 2003).

2.2. Kıl Keçisi

Kıl keçisi veya kara keçi olarak bilinen bu ırk Türkiye’de en yaygın görülen keçi ırkıdır. Türkiye’nin her türlü iklim ve toprak koşullarına adapte olmuş, kötü bakım ve besleme koşullarında yetiştirilebilen, sağlam vücut yapılı, uzun yürüyüş kabiliyetli, sıcak ve soğuğa karşı toleranslı, hastalıklara karşı dayanıklı, fundalık ve makiliklerden en iyi faydalanabilen, meyilli ve kayalık araziye en iyi tırmanabilen ve sert iklime dayanıklıdır. Bu ırk Ege ve Akdenizin sahil kuşağında, Marmara Bölgesi, Güneydoğu, Doğu ve İç Anadolu bölgelerinde yetiştirilir. Kıl keçileri çoğunlukla siyah renktedir; ama gri, kahverengi ve alaca renkli kıl keçilerine de rastlanır. Vücudu kaplayan kıl örtüsü kısa ya da uzun olabilir, üstte kaba ve uzun örtücü kıllar, altta ise ince ve yumuşak alt kıllardan oluşur. Kıl keçileri sütü, eti ve kılından yararlanılmak için yetiştirilir (“ Kıl Keçisi”, 2020).

Keçi yetiştiriciliği, kırsal ve ormanlık bölgelerdeki dar gelirli ailelerin önemli bir geçim ve besin kaynağıdır. Keçi yetiştiriciliğinin öne çıkan özelliği de, başka bir şekilde değerlendirilemeyen farklı alanların (dağlık, fundalık ve taşlık arazilerin) hayvansal ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamasıdır. Gıda ve Tarım Örgütünün (FAO) 2008 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık 862 milyon baş keçi bulunmaktadır. Keçi sayısının en fazla olduğu ülkeler sırasıyla; Çin (%17.33), Hindistan (%14.59), Pakistan (%6.58), Bangladeş (%6.54) ve Nijerya’dır (%6.24). Türkiye yaklaşık 5.6 milyon keçi varlığı ile dünyada %0.65 oranında bir pay almaktadır (Kaymakçı ve Engindeniz, 2010).

Gelişmekte olan ve keçi sayısının fazla olduğu ülkelerde keçi yetiştiriciliğinin hem ekonomik hem de sosyal yönünün olduğu gösterilmiştir (Alam, 2000; Deoghare ve Bhattacharyya, 1993; Kumar and Deoghare, 2000; Panin ve Mahabile, 1997; Teufel ve ark., 1998).

Keçi yetiştiriciliği, Anadolu kültüründe maddi ve manevi açıdan önemli bir yere sahiptir. Keçi, Türk insanının beslenmesi, giyinip barınması ve benzeri

konularda ekonomik bir öge olduğu kadar, manevi alanda da tarihi süreç içerisinde önemli bir rol üstlenmiştir. Türkiye’de keçi yetiştiriciliği; ya tarım işletmesi içinde, ya da köy sürüleri, yayla ya da göçer sürüler şeklinde sürdürülmektedir (Kaymakçı ve Dellal, 2006; Kaymakçı ve Taşkın, 2006).

Türkiye’de keçi yetiştiriciliği, bitkisel üretime ve diğer canlı türlerinin yetiştirilmesine uygun olmayan sarp alanlarda, genellikle orman içi-kenarı bölgelerde yapılmaktadır. Yaklaşık 500.000 işletmede yapılan keçi yetiştiriciliği, üç milyon civarındaki insanın geçimine katkıda bulunmaktadır (Dellal ve Dellal, 2005).

Özellikle dağlık alanlardaki işletmelerde üretim çeşitliliğinin fazla olmaması nedeniyle keçi yetiştiriciliği bir zorunluluk haline gelmiştir. Dolayısıyla bu alanlarda keçi sayısının azaltılması ya da keçi yetiştiriciliğinin bırakılması buradaki halkın geçimini olumsuz etkileyebilir. Keçi yetiştiriciliğinin bu açıdan taşıdığı sosyo-ekonomik önem bugüne kadar yapılan birçok araştırmada da ortaya konulmuştur (Dellal ve Erkuş, 2000; Gökçe ve Engindeniz, 1997; Gönültaş, 1996; Koyuncu, 2005; Özcan, 1984).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Çalışma kullanılan hayvan materyali için, Makü Hayvan deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığından **17.03.2021 tarih ve 746 sayılı** karar ile izin alınmıştır. Ayrıca çalışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından **0755-YL-21** nolu yüksek lisans projesi ile desteklenmiştir.

Çalışmada aynı bakım ve besleme şartları altında barındırılan 40 adet dişi Kıl keçisi kullanıldı. Çalışma grupları, grupta 10 adet keçi olacak şekilde 0-12 ay, 1-2 yaş, 2-3 yaş ve 3-4 yaş olarak gruplandırıldı. Kan örnekleri *vena jugularisten* potasyum etilendiamin tetraasetik asitli (K₃ EDTA) kan tüplerine alındı. Alınan tam kan örneklerinde Hb düzeyleri aynı gün içinde ölçüldü. G6PD enzim analizi +4 °C de muhafaza edilerek ertesi gün ticari kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep/Türkiye) protoküle uygun olarak yapıldı. Hemogloblin tayini tam kan sayım cihazında yapıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. G6P Dehidrogenaz Enzim Analizi

G6PD (EC 1.1.1.49), tüm hücrelerde eksprese edilen sitozolik bir enzimdir ve pentoz fosfat yolunda önemli bir rol oynar. Bu enzim, D-Glukoz-6-Fosfatın 6-fosfoglukono-d-laktona dönüşümünü katalize eder. Bu işlem sırasında aynı miktarda NADPH oluşur. Ayrıca pentoz fosfat yolunun hız sınırlayıcı enzimidir.

Test Prensipleri: G6PD enzim aktivite ölçüm kiti tam kan örneklerinde G6PD enzim aktivitesini ölçmek için basit ve hızlı bir yöntemdir. Enzimin aktivitesi 340 nm’de NADPH’nin absorbans değişikliğinin ölçülmesi ile hesaplanır. Reaksiyon aşağıda belirtilmiştir:



Tez çalışmasında, Glukoz-6-Fosfat-Dehidrogenaz enzim analizi, tam kan örneklerinde, Rel Assay Diagnostic (Katalog no: RL0802) Kolorimetrik olarak (MINDRAY-BS400) ölçülerek enzim aktivitesi belirlenmiştir.

R1 : TrisBuffer, NADP⁺> 1 mMol, MgSO₄>10 mMol, Maleimid> 10 mMol ve koruyucusolüsyon (SodyumAzid içerir)

R2 : Tris Buffer, Glukoz-6-Fosfat> 5 mMol, Koruyucu solüsyon (SodyumAzid içerir)

Reaktifler: Ön hazırlık gerektirmeden kullanıma hazırdır. Son kullanma tarihine kadar 2-8°C’de stabil kalabilir.

Kalibrasyon: Kalibrasyon deiyonize su ile yapılabilir. Prosedür, NADPH’nin 340 nm’deki mola rabsorbsiyon katsayısı $6.22 \times 10^3 \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ alınarak standardize edilmiştir (Optik yol: 1 cm).

Hesaplama: Bir internasyonel ünite (IU), normal şartlar altında 1 mikromol substratı 1 dakikada katalizleyen enzim miktarı olarak tanımlanmaktadır.

$\text{G6PD (IU/dL)} = \Delta\text{Abs/dk.} \times 3644 \text{ (Faktör değeri) (Optik yol:1cm)}$

G6PD Aktivite Hesaplaması Formülü:

$\text{Bulunan değer / Hemoglobin değeri} = \text{G6PD enzim aktivitesi (IU/g Hb)}$

Lineer aralık: G6PD kiti 1350 IU/dl’ye kadar lineerdir.

3.2.2. Hemoglobin Miktar Tayini

Tam kan örneklerinde hemoglobin tayini Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Hastanesinde Diatron Abacus Junior Vet marka tam kan sayım cihazı ile yapılmıştır. Hemoglobin değerleri g/dL olarak belirlenmiştir.

3.2.3. Verilerin Analizinde Uygulanan İstatistik Yöntemler

Yapılan Yüksek Lisans Tez çalışmasında elde edilen veriler SPSS22.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan değişkenler arası farklılığın

istatistiksel açıdan kontrolü tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Gruplar arası farklılığın anlamlı olduğu değişkenler için ileri aşama (post-hoc) testi olarak Games-Howell testi'nden yararlanıldı. Her değişken için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı ve “Ortalama $\pm$ Standart Ortalama Hatası” (Ort $\pm$ SH) olarak verildi. Tüm istatistiksel analizler minimum %5 hata payı ile incelendi. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.



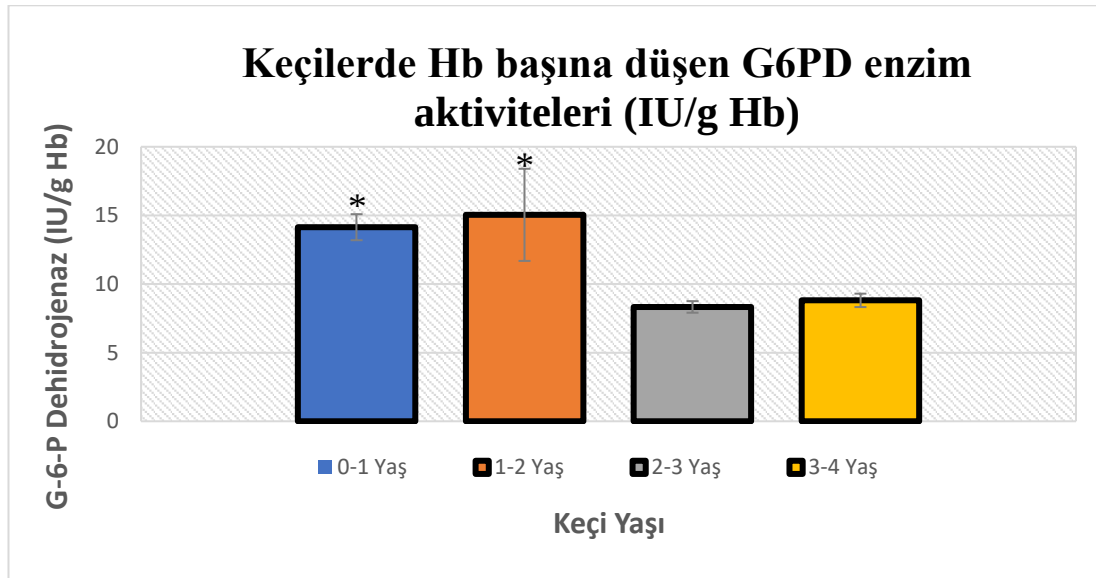
4. BULGULAR

Yapılan tez çalışmasında dişi keçilerde G6PD enzim aktiviteleri, Hb değerleri ve Hb başına düşen G6PD enzim aktiviteleri hesaplanmıştır (Tablo 4.1). Hb başına düşen G6PD enzim aktiviteleri 0-1 yaş ve 1-2 yaşlı keçilerdeki değerler 2-3 yaş ve 3-4 yaşlı hayvanlarda bulunan değerleri göre istatistik olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 4.1. Keçilerde G6PD enzim aktiviteleri, Hb düzeyleri ve Hb başına düşen G6PD enzim aktiviteleri

Yaş Grupları	G6PD (IU/dl)	Hb (g/dl)	Sonuç (IU/g Hb)
0-1 yaş	113,6	8,07	14,14±
1-2 yaş	102,6	6,82	15,04±
2-3 yaş	66,4	8,05	8,33±
3-4 yaş	65,4	7,42	8,81±

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Farklı harflerle belirtilen değerler değişimler anlamlıdır.



Şekil 4.1. Keçilerde Hb başına düşen G6PD enzim aktiviteleri (IU/g Hb)

5. TARTIŞMA

G6PD enzimi Pentoz fosfat yolunu kontrol eden bir enzimdir (Mehta ve ark., 2000). Pentoz fosfat yolunun ana amacı, indirgeyici ajan olarak görev yapan NADPH+H ve bunun yanında nükleik asit sentezinde kullanılmak üzere D-riboz-5-fosfat ve D-deoksiriboz-5-fosfat üretmektir. Hücrenin sitozolünde gerçekleşen ve her bir G6P'ye karşılık 2 mol NADPH+H üretilen pentoz fosfat yolunda ATP üretimi gerçekleşmez. Bu metabolik yolda amaç NADPH+H ve D-riboz-5-fosfat üretilerek diğer birçok molekülün sentezinde kullanmaktır (MacDonald, 1991; Murray ve ark., 2000; Zubay, 1993). Üretilen NADPH+H'ın kullanıldığı başlıca metabolik olaylar; yağ asiti sentezi, redükte glutasyon oluşumu, methemoglobin redüksiyonu, kolesterol sentezi, steroid hormon sentezi ve bazı aminoasitlerin sentezidir.

Pentoz fosfat yolu tüm hücreler için önemlidir. Ancak eritrositler, karaciğer, yağ dokusu ve böbrek için çok daha önemlidir. G6PD enzim aktivitesi diyetle alınan büyük miktarlarda karbonhidrat ile artar. G6PD enzim aktivitesi proliferatif hücrelerde, gelişmekte olanlarda daha yüksektir (Tian ve ark., 1998).

G6PD enzim eksikliği dünyada en yaygın görülen kırmızı kan hücresi hastalığıdır. Bu enzim X kromozomuna bağlı taşınır ve dünyada 400 milyondan fazla insanı etkilemektedir (Reclos ve ark., 1999).

G6PD enzimi ilgili ile daha sıklıkla insanlarda çalışmalar yapılmıştır. Hayvanlarla ilgili yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada ineklerde, düvelerde, boğalarda ve buzağılarda G6PD enzim aktiviteleri ölçülmüştür. Çalışma materyalini 80 kırmızı Danimarkalı süt ırkı (RDM), 46 siyah ve beyaz Danimarkalı süt ırkı (SDM), 3 aydan büyük 31 Jersey ırkı sığır, 16 yeni doğmuş RDM buzağı ve çeşitli ırklardan 29 fetüsdan oluşmuştur. G6PD enzim aktiviteleri RDM'de 100 ml PGV başına 322 ± 56 ünite, SDM'de 330 ± 43 ünite ve Jersey ırkında 315 ± 39 ünite G6PD olarak ölçülmüştür. Bu enzim aktivitesinin her üç cinsten de normal olarak dağıldığı gösterilmiştir. Hayvanların yaşları (fetüsler ve yeni doğan buzağılar dışında) ve süt verimleri ile eritrositlerdeki G6PD enzim aktiviteleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, sığır fetüslerinde

G6PD enzim aktiviteleri yetişkin eritrositlerinden iki kat daha fazla bulunmuştur. Doğumdan sonra, yüksek G6PD enzim aktiviteleri 40 günlük bir süre içinde yetişkin sığırlarda bulunan seviyeye düşmüştür. Ayrıca istatistiksel analizler, eritrositlerdeki G6PD enzim aktiviteleri ölçülürken, parametre olarak hemogloblin konsantrasyonu ile enzim aktivitesin doğrulanmasının gerektiğini göstermektedir (Steensgaard, 1968). Bu nedenle öncelikle yapılan tez çalışmasında ölçülen G6PD enzim aktiviteleri, Hb değerlerine bölünerek değerlendirme yapılmıştır.

Benzer şekilde koyunlarda yapılan başka bir çalışmada eritrosit G6PD enzim aktivitesi, fetüslarda ve yeni doğan kuzularda yetişkin koyunlara göre 3 kat daha yüksek tespit edilmiştir. Yetişkin hayvanlardan alınan hücreler, normal yetişkin insanlardan alınan eritrositlerde aktiviteleri ile kıyaslandığında, koyunlardaki değerlerin insanlarda görülen değerlere göre beşte biri değerinde olduğu bildirilmiştir. Koyun eritrositleri hafif ve ağır hücre fraksiyonlarına ayrıldığında, her iki enzimin aktiviteleri retikülosit içeriği yüksek olan daha hafif fraksiyonda artmış, daha yaşlı hücreleri içeren fraksiyonda azalmıştır (Herz ve ark., 1967).

Yapılan tez çalışmasında Hb başına düşen G6PD enzim aktiviteleri 0-1 ve 1-2, 2-3, 3-4 yaşlı keçilerde sırasıyla 14,14; 15,04; 8,33 ve 8,81 (IU/g Hb) olarak ölçülmüştür. Sonuçlar istatistik olarak değerlendirildiğinde 1-2 yaş ve 2-3 yaşlı hayvanların enzim aktiviteleri 3-4 ve 4-5 yaşlı hayvanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar Steensgaard (1968) ve Herz ve ark. (1967) yapmış olduğu çalışma sonuçları ile benzerlik göstererek, sığır ve koyunlarda genç hayvanlarda yaşlılara görülen göre daha yüksek G6PD enzim aktiviteleri ile uyumlu bulunmuştur.

Başka bir çalışmada ağırlıkları 50-70 kg arasında olan farklı yaşlardaki 10 erkek ve 12 dişi Mısır yağlı kuyruklu ve Rahmani koyunlarında G6PD enzim aktivitesine bakılmıştır. Bu koyunlarda çok düşük G6PD enzim değerleri bulunmuştur. Hesaplanan ortalama eritrosit G6PD seviyeleri dakikada gram hemogloblin başına 0,65 ila 1,54 mikromol indirgenmiş NADP⁺ arasında değişmiştir. Eritrosit G6PD enzim seviyeleri düşük olan koyunlara intravasküler hemoliz geliştirip geliştirmeyeceklerini belirlemek için yüksek dozda oksitleyici ilaçlar verilmiş veya taze bakla yedirilmiştir. İlaç uygulaması veya bakla yenmesi

sonucunda önemli bir hemoliz tespit edilmemiştir. Bu nedenle koyunlarda tespit edilen bu düşük değerlerin, insanlarda görülen enzim eksikliği değerleri ile benzer değerlendirilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Koyunların potansiyel olarak hemolitik ilaçların önemli dozlarına ve fava fasulyesi alımına karşı hemoliz direnci göstermeleri bu sonucu desteklemekte ve koyunların eritrosit G6PD enzim eksikliğinin incelenmesi için muhtemelen iyi hayvan modelleri olmadığını göstermektedir (Maronpot, 1972). Maronpot (1972)'un yapmış olduğu bu çalışmada, tez çalışmasında bulunan değerlerden çok düşük G6PD enzim aktivitesi bulunmuştur.

Yapılan bir tez çalışmasında sağlıklı Merinos ırkı koç eritrosit hemolizatında ve sperm hücrelerinde G6PD enzim aktiviteleri belirlenmiştir. Sezon içinde kan G6PD düzeyleri ($1,928 \pm 0,231$ U/g hemoglobin) spermatozoa G6PD ($0,130 \pm 0,028$ U/mg protein) düzeylerinden oldukça yüksek ($p < 0,05$) iken sezon dışında bir farklılık gözlenmemiştir. Kan G6PD düzeyi sezon içinde ($1,928 \pm 0,231$ U/g hemoglobin) sezon dışına ($0,530 \pm 0,066$ U/g hemoglobin) göre önemli oranda yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). İncelenen sperm parametreleri yönünden sadece sezon içinde yoğunluk ile sperm G6PD enzim aktivitesi arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir (Gürel, 2015). Tez çalışmasında bulunan değerler (1-2, 2-3, 3-4 ve 4-5 yaşlı keçilerde sırasıyla 14,14; 15,04; 8,33 ve 8,81 IU/g Hb) Gürel (2015)'in Merinos ırkı koç eritrosit hemolizatında hem sezon içi hem de sezon dışında bulduğu G6PD enzim aktivitelerine göre çok yüksek bulunmuştur.

Hayvan çalışmalarında G6PD enzim aktivitesi ve bu enzim eksikliğine bağlı şekillenebilecek hemolitik anemileri sadece Stockham ve ark., (1994) atlarda yaptığı çalışmada belirtmişlerdir. Sağlıklı atlarda G6PD enzim aktivitesinin referans aralığı 22-35 IU/g Hb'dir. Çalışmada Amerikan Saddlebred taylarında şiddetli G6PD enzim eksikliğine bağlı kalıcı hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi tanımlamışlardır. Çalışma sonunda taylarda ortalama eritrosit G6PD enzim aktivitelerini referans değer aralığının biraz altında bulmuşlardır (Stockham ve ark., 1994).

Smith ve ark., (1976), 3.300 köpekte G6PD enzim aktivitesini belirlemişlerdir. Çalışma sonunda hafif eritrosit G6PD enzim eksikliği olan bir

hayvan tespit etmişlerdir. 2 ay boyunca birkaç klinik problemi olmasına rağmen, belirlenen anormallikler, azalmış enzimatik aktiviteye doğrudan bağlanamayacağını belirlemişlerdir. Çalışmada ayrıca, biyokimyasal olarak belirlenen mutant, elektroforetik olarak daha yavaş olduğu, ancak Km-G6P, Km-NADP⁺, 2-dG6P ve deamino NADP⁺ kullanımı, optimum pH ve ısı stabilitesi normal aralık içinde olduğu belirlenmiştir (Smith ve ark., 1976).

Dere ve ark., (2008) yaptıkları çalışmada 4,6 dinitro-o-krezol'ün (DNOC) sıçanlarda bazı dokularında malatdehidrogenaz (MDH) ve G6PD aktiviteleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada DNOC, G6PD enzim aktivitesinde karaciğer ve böbrek gibi dokularda önemli bir değişiklik meydana getirmezken ($p>0.05$), beyin ve ince bağırsak dokularında anlamlı değişikliklere meydana getirmişlerdir (Dere ve ark., 2008).

Çiftçi ve ark., (1999) yaptıkları çalışmada sıçanlarda metamizol ve magnezyum sülfatın (MgSO₄) eritrosit G6PD enzimi üzerine etkileri incelemişlerdir. Çalışma sonuçlar, her iki ilacın da G6PD enzim aktivitesini *in vivo* olarak inhibe ettiğini ortaya koymuştur (Çiftçi ve ark., 1999).

Glikozu pentoz fosfat yoluna bağlayan hız sınırlayıcı enzim olan G6PD, temel olarak NADPH ve RNA ve DNA'nın *de novo* sentezinin temel bir öncüsü olan riboz 5-fosfatın üretilmesinden sorumludur. Glutatyon ve tioredoksi redüktaz için bir kofaktör olan G6PD'den türetilen NADPH, normal koşullarda indirgeme potansiyellerini ve hücreyi oksidatif strese korur. İnsan hastalıklarında G6PD aktive edilebilir veya inhibe edilebilir. Bununla birlikte, G6PD'nin aşırı ekspresyonunun ve aktivasyonunun NADPH oksidaz türevi süperoksit üretimini arttırdığına, diyabet, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi hastalıklarda oksidatif stresi arttırdığı gösterilmiştir (Assad ve ark., 2011).

Yapılan çalışmalar, G6PD enzim aktivitesinin hastalıklara yatkınlıkta önemli bir rol oynayabileceğini, çeşitli hayvan türlerinde ve ayrıca insanlarda hayatta kalma uygunluğunu etkileyebileceğini öne sürmüştür (Yang ve ark., 2016). Ancak; türe

bağlı dikkate değer farklılıklar göz önüne alındığında sonuçlar tartışmalıdır. Dahası, hayvan modellerinde elde edilen sonuçlar her zaman insanlara aktarılamayabilir.

Cheng ve ark. (2013), *Caenorhabditis elegans*'ta yapılan çalışmada, G6PD *knockout*'unun, kusurlu oogeneze ve embriyogeneze yol açtığını belirtmiştir. Zhang ve Li, (2010) yaptıkları çalışmada G6PD enziminin aşırı ekspresyonunun yaşam süresini %30 uzatması ile ilişkilendirmişlerdir (Zhang ve Li, 2010).

Kemirgenlerde, G6PD enzim aktivitesindeki hafif bir artışın bile artan NADPH seviyeleri, antioksidan savunmada genel bir güçlenme ve uzamış sağlık süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2009).

Yaşlı farelerin beyinde, endojen oksidatif DNA hasarına ve nörodejenerasyona karşı koruma sağlamak için G6PD enzimi gerekli olduğu gösterilmiştir (Siu ve ark., 2016). Bu bulgu, enzim eksikliğinin farelerin beyindeki mutasyon oranını artırdığına dair önceki bulgularla uyumludur (Joo ve ark., 2016).

İnsanlarda, hem koruyucu hem de zararlı etkilere bakıldığında ise durum daha farklılık göstermektedir. G6PD enzim eksikliğinin kardiyovasküler hastalık (Ho ve ark., 2005) ve nörodejeneratif hastalık (Coant ve ark., 2010) riskinde artışla ilişkili olduğunu öne süren bir dizi çalışmanın sonuçları, hayvan modellerinde elde edilen sonuçlarla uyumlu bulunmuştur. G6PD enzim eksikliği olan insan fibroblastlarında, artmış oksidatif stres ve hızlanmış hücresel yaşlanma gösterilmiştir (Kim ve ark., 2007). Sardunya nüfusu üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, enzim eksikliği ile kardiyovasküler risk (Beutler ve Vulliamy, 2002; Gray ve ark., 2015) ve kansere karşı koruyucu bir etki vurgulanmıştır (Bedard ve ark., 2012; Diebold ve ark., 2015; Guo ve Chen, 2015; Yang ve ark., 2011).

Endemik sıtma nedeniyle geçmişte G6PD enzim eksikliği sıklığının daha yüksek olduğu Sardunya'da yapılan önceki araştırmalar, taşıyıcı sıklığının ileri yaşlarda arttığını göstermiştir. Schwartz ve Pashko (2004) yaptıkları bir çalışmada Sardunya'daki erkeklerde G6PD enzim eksikliğinde keskin bir artış olduğunu bildirerek, Pes ve ark., (2018) önceki bulguların aksine enzim eksikliğinin yaşlı bireyleri erken ölümden koruyabileceğini öne sürmüştür. Bildirilen sonuç, en yaşlı nesillerin sıtma riskine daha fazla maruz kalması ve G6PD enzim eksikliği olan

taşıyıcıların daha fazla seçilmesi nedeniyle bir kohort etkisi ile belirlenmiş olabilir (Tognotti, 1997).

Aynı çalışmada çok yaşlı bireylerde G6PD enzim eksikliğinde önemli bir azalma gözlenmemiş olmasını bir dizi nedene bağlamışlardır. Bunlar özellikle eritrositler dışındaki hücrelerde, mitokondri içi NADPH üretiminin pentoz fosfat yolundaki üretim eksikliğini telafi etmek için yeterli olabileceği ve bu hücrelerdeki G6PD enzim eksikliğini klinik olarak önemsiz hale getirebileceği öne sürülmüştür (Pandolfi ve ark., 1995).

Keçilerde G6PD enzimi ile ilgili az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bhattacharya ve Saigal, (1984) yaptıkları çalışmada keçilerde gebelik, östrus, diöstrus ve prepubertal dönemlerde uterus dokusunda histoenzim lokalizasyonunu belirlemişlerdir (Bhattacharya ve Saigal, 1984). Miyamoto ve ark., (1980) ise keçi ovaryumlarında G6PD enzim aktivitelerini ölçmüşlerdir (Miyamoto ve ark., 1980). Başka bir çalışmada Beyazıt ve ark., (2005) evcil keçi (*Capra aegagrus hircus*) eritrositlerinde G6PD'nin saflaştırılması ve bazı *in vitro* kinetik özelliklerinin araştırılması üzerine bir çalışma yapmıştır (Beyazıt ve ark., 2005). Aynı şekilde Özarslan (2018), keçi karaciğerinden G6PD enzimin saflaştırılması, karakterizasyonu, enzim aktivitesi üzerine bazı ilaçların ve kimyasalların inhibisyon etkilerinin araştırılması üzerine bir çalışma yapmıştır (Özarslan, 2018).

Başka bir çalışmada ise, 1-3 yaş arasındaki Hint koyun ve keçilerinde hemoglobin varyantlarının ve G6PD enziminin dağılımı üzerine bir araştırma yapılmıştır. Hb-A geninin baskınlığı ve oksijene olan yüksek affinitesi yüksek rakımlardaki koyun sürülerinin özelliği olarak bildirilmiştir. Mevcut çalışmada gözlemlenen düşük rakımlardaki Hint koyun sürülerinde tespit edilen Hb-A gen frekansındaki düşüklüğün bu bulguları desteklediği bildirilmiştir. Ayrıca, keçilerde fetal hemoglobinin, yetişkin varyantlardan daha hızlı mobilite gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmada, altmış adet koyun ve kırk keçiden alınan kan örneklerinde, bufalo, sığır, köpek, at ve tavşan gibi diğer türlerde ölçülenilenin tersine, G6PD enzim aktivitesi belirlenememiştir. Yapılan tez çalışmasında ise bu bulguların aksine, keçilerde enzim aktivitesi ölçülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mevcut çalışmada sağlıklı kıl keçilerinde G6PD enzim aktiviteleri farklı yaşlardaki hayvanlarda ölçülen değerlerle karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; hemolizat (eritrosit) başına düşen enzim aktiviteleri 0-1 yaşlı ve 1-2 yaşlı kıl keçilerinde diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular literatürde belirtildiği şekilde genç hayvanlarda yaşlı hayvanlara göre daha yüksek bulunan değerlerle uyumlu bulunmuştur.

G6PD enzim eksikliğinde görülen klinik bulgular arasında akut hemolitik anemi, neonatal hiperbilirubinemi ve kronik hemolitik anemi sayılabilir. G6PD enzim eksikliği eritrositlerin oksidatif stresine bağlı savunmasızlığını artırır (Frank, 2005). Oksidatif stresin artmasıyla birlikte nitrik oksit (NO) sentezi ve salınımı azalır. Bunun sonucunda hipertansiyon, diabetes mellitus ve ateroskleroz gibi patolojik durumlar ortaya çıkar ve bu hastalıklar G6PD enzim eksikliğinden kaynaklanır (Gaskin ve ark., 2001). Enzim eksikliği olan bireylerde bakteriyel ve viral enfeksiyonların örneğin; hepatit A ve hepatit E'nin sebep olduğu oksidatif metabolitlerin hemolize neden olduğu belirtilmiştir (Abid ve Khan, 2002). Kanseri ve yaşlanma gibi hastalıklar da hücrede oksidatif hasarların neden olduğu G6PD enzim eksikliğinin bir sonucu olarak düşünülmektedir (Ann-Joy ve ark., 2001).

G6PD enzimi, redoks dengesinin sürdürülmesi ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) detoksifikasyonu için vazgeçilmez olduğundan, G6PD enzim eksikliğinin antioksidan savunmayı bozması, oksidatif hasarın birikmesine ve dolayısıyla hücresel yaşlanmaya neden olması muhtemeldir.

Normal G6PD enzim aktivitesine sahip hücreler, uygun bir GSH/GSSG oranını korur ve net ROS üretimini oldukça düşük bir seviyede tutarlar. Dolayısıyla, G6PD enzim aktivitesi ROS seviyesi ile ters orantılı olduğu söylenebilir. G6PD enzimi ile ilgili yapılan çalışmalarda, G6PD'nin antioksidan savunmanın vazgeçilmez bir bileşeni olduğu göstermiştir. Yine de, G6PD enzim eksikliğinin hemolitik bozukluklar dışındaki hastalıklarda patojenik rol oynayıp oynamadığı açıkça tanımlanmayı beklemektedir. G6PD'nin kardiyovasküler sistemin normal işleyişinde önemli olduğu görülmektedir. G6PD enzim eksikliği, endotel hücre

proliferasyonunda ve tüp oluşumunda önemli bir azalma ile ilişkilidir. G6PD enzim aktivitesi, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonunu ve nitrik oksidin biyoyararlanımını etkiler (Leopold ve ark., 2001; Leopold ve ark., 2003a, 2003b; Tsai ve ark., 1998).

Yapılan araştırmalar sonucunda kıl keçilerinde tam kan örneklerinde G6PD enzim aktivitesinin ölçüldüğü çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle yapılan tez çalışması bu keçilerde enzim aktivitesinin belirlendiği ilk çalışma niteliğindedir. Bu sebeple, çalışmada farklı yaşlardaki sağlıklı dişi kıl keçilerinde elde edilen eritrosit G6PD enzim aktivitelerine ait veriler, dişi keçiler için referans değer olma niteliğindedir.

G6PD'nin hastalıklarla ve oksidatif stres ile ilişkileri insanlarda birçok çalışmada araştırılmıştır. Ancak, enzim aktivitesinin keçilerle belirlendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda yapılan çalışma, keçilerde hastalıkların ve/veya verim özelliklerinin incelenmesinde, G6PD enzim aktivitelerinin ölçülmesinde, hastalıklarla ilişkisinin belirlenmesinde, hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılmasında referans bir parametre olma potansiyelini göstermektedir. Böylece Veteriner hekimlik alanına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abid S, Khan AH (2002). Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients with hepatitis E. *The American Journal of Gastroenterology*, **97(6)**, 1544-1547.

Ainoon O, Alawiyah A, Yu YH, Cheong SK, Hamidah NH, Boo NY (2003). Semiquantitative screening test for G6PD deficiency detects severe deficiency but misses a substantial proportion of partially-deficient females. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, **34**, 405-14.

Alam MR (2000). *Goat Raising in Small-Holder Farming Systems in Bangladesh*, Proceedings of 7th International Conference on Goats, 15-21 May France, **p.329-330**.

Ann-Joy C, Daniel TC, Lai-Chu S (2001). Poor prognosis in nasopharyngeal cancer patients with low G6PD activity. *Jpn J Cancer Res*, **92**, 576-81.

Anonim (2007). Dokuzuncu kalkınma planı, 2007-2013, Hayvancılık özel ihtisas komisyon raporu. Devlet Planlama Teşkilatı, Ankara. P.18-19, DPT 2717 - ÖİK 670, Ankara. www.dpt.gov.tr/DocObjects/Download/3175/oik670.pdf Erişim Tarihi: 06.06.2010.

Anonim (2015). <http://tuikapp.tuik.gov.tr/hayvancilikapp/hayvancilik.zul> (Erişim Tarihi: 25.02.2015)

Antonenkova VD (1989). Dehydrogenases of the pentose phosphate pathway in rat liver peroxisomes. *European Journal of Biochemistry*, **183(1)**, 75–82.

Arese P, Flora AD (1990). Denaturation of normal and abnormal erythrocytes Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Semin Hematol*, **27(1)**, 1-40.

Assad RS, Atik FA, Oliveira FS, Fonseca-Alaniz MH, Abduch MC, Silva GJ, Favaro GG, Krieger JE, Stolf NA (2011). Reversible pulmonary trunk banding. VI: Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in rapid ventricular hypertrophy in young goats. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, **142(5)**, 1108–1113.

Beck MA (1998). The influence of antioxidant nutrients on viral infection. *Nutr Rev*, **56**, S140-146.

Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, Shi Q, Morris VC, Levander OA (1994). Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *J Med Virol*, **43**, 166–170.

- Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, Shi Q, Morris VC, Levander OA (1994).** Vitamin E deficiency intensifies the myocardial injury of coxsackievirus B₃ infection of mice. *J Nutr*, **124**, 345–358.
- Beck MA, Levander OA, Handy J (2003).** Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr*, **133**, 1463–1467.
- Bedard K, Jaquet V, Krause KH (2012).** NOX5: from basic biology to signaling and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **52(4)**, 725-734.
- Belsey MA (1973).** The Epidemiology of Favism. *Bull. Wld. Hlth. Org*, **48**, 1-13.
- Berkow R (1992).** The merck manuel (Tanı-tedavi el kitabı).Çev: Keklikoğlu M, Tuzcu M, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, s: 1136-1174.
- Beutler E (1980).** The red cell: A tiny dynamo In: Wintrobe MM (Ed), *Blood Pure and Eloquent*. New York: McGraw-Hill, p:141.
- Beutler E (1984).** *Red cell metabolism, In: A manuel of Biochemical Method's*, Orlando: Grune & Stratton Inc, p. 68-71.
- Beutler E (1994).** G6PD deficiency. *Blood*, **84**: 3613-36.
- Beutler E, Dern RJ, Alving AS (1954).** The hemolytic effect of primaquine. The relationship of cell age to hemolysis. *J Lab Clin Med*, **44**, 439.
- Beutler E, Gaetani G, Kaloustian V, Luzzatto L, Niwa S, Pannich V, Sodeinde O (1989).** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ*, **67**, 601-11.
- Beutler E, Vulliamy TJ (2002).** Hematologically important mutations: glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Blood cells, molecules & diseases*, **28(2)**, 93–103.
- Beyazıt V, Cayci MK, Khan KM (2005).** Purification and Kinetic Properties of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase from Goat (*Capra aegagrus hircus*) Erythrocytes. *Journal of Chemical Society of Pakistan*, **27**, 518-526.
- Bhattacharya M, Saigal RP (1984).** Histoenzymic studies on phosphatases in the uterine wall of the goat (*Capra hircus*). *Gegenbaurs morphologisches Jahrbuch*, **130(4)**, 603–608.
- Bhutani VK, Johnson LH, Keren R (2004).** Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate for a safer first week. *Pediatr Clin North Am*, **51**, 843- 61.
- Brown WR, Boon WH (1968).** Hyperbilirubinemia and kernicterus in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient infants in Singapore. *Pediatrics*, **41**, 1055.

Burtis CA Ashwood ER (1999). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* 3 rd Edition, Fairbanks V, Klee GG. (Eds), Philadelphia: WB Saunders company, p.1643-1649.

Cabezas H, Raposo RR, Meléndez-Hevia E (1999). Activity and metabolic roles of the pentose phosphate pathway cycle in several rat tissue. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **201**, 57-63.

Cai J, Chen Y, Seth S, Furukawa S, Compans RW, Jones DP (2003). Inhibition of influenza infection by glutathione. *Free Radic Biol Med*, **34**, 928-936.

Calabro V, Cascone A, Malaspina P, Battistuzzi G (1989). Glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in southern Italy: A case of G6PD A(-) associated with favism. *Haematologica*, **74**, 71.

Ceddia RB, Bikopoulos GJ, Hilliker AJ, Sweeney G (2003). Insulin stimulates glucose metabolism via the pentose phosphate pathway in Drosophila Kc cells. *The Federation of European Biochemical Societies Letters (The FEBS Letters)*, **555(2)**, 307-310.

Chen K, Craige SE, Keaney Jr JF (2009). Downstream targets and intracellular compartmentalization in Nox signaling. *Antioxidants & Redox Signaling*, **11(10)**, 2467-2480.

Cheng ML, Ho HY, Liang CM (2000). Cellular glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) status modulates the effects of nitric oxide (NO) on human foreskin fibroblasts. *FEBS Lett*, **475**, 257-262.

Cheng ML, Ho HY, Lin HY, Lai YC, Chiu DTY (2013). Effective NET formation in neutrophils from individuals with G6PD Taiwan-Hakka is associated with enhanced NADP⁺ biosynthesis. *Free Radical Research*, **47(9)**, 699-709.

Cheng ML, Ho HY, Wu YH, Chiu DT (2004). Glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient cells show an increased propensity for oxidant-induced senescence. *Free Radic Biol Med*, **36**, 580-591.

Coant N, Ben Mkaddem S, Pedruzzi E, Guichard C, Tréton X, Ducroc R, Ogier-Denis E (2010). NADPH oxidase 1 modulates WNT and NOTCH1 signaling to control the fate of proliferative progenitor cells in the colon. *Molecular and Cellular Biology*, **30(11)**, 2636-2650.

Cohen P, Rosemeyer MA (1969). Subunit Interactions of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase from Human Erythrocytes. *European J. Biochemistry*, **8**, 8-15.

Corchia C, Balata A, Meloni GF, Meloni T (1995). Favism in a female newborn infant whose mother ingested fava beans before delivery. *J Pediatr*, **127**, 807-8.

Çiftçi M, Özmen İ, Büyükokuroğlu ME, Pençe S, Küfrevioğlu Öİ (1999). *Metamizol Ve Magnezyum Sülfatın Sıçan Eritrosit Glukoz 6- Fosfat Dehidrogenaz*

Enzimi Üzerine İn Vivo Etkileri. 12.Ulusal Kimya Kongresi. 8-11 Eylül Samsun, ss: 238.

Davies KJ (1999). The broadspectrum of responses to oxidants in proliferating cells: a new paradigm for oxidative stress. *IUBMB Life*, **48**, 41– 47.

Dellal İ, Dellal G (2005). *Türkiye keçi yetiştiriciliğinin ekonomisi*. Süt Keçiciliği Ulusal Kongresi, Bildiriler. 26-27 Mayıs İzmir, s. 39-48.

Dellal İ, Erkuş A (2000). *Antalya İlinde Kıl Keçisi Yetiştiriciliğine Yer Veren Tarım İşletmelerinin Ekonomik Analizi ve Planlanması*, Tarımsal Ekonomi Araştırma Enstitüsü Yayınları No:43, Ankara.

Deoghare PR, Bhattacharyya NK (1993). Economic Analysis of Goat Rearing in the Mathura District of Utar Pradesh, *Indian Journal of Animal Sciences*, **63(4)**:439-444.

Dere E, Özdikicioğlu F, Tosunoğlu H (2008). Sıçanların Bazı Dokularında Glukoz 6-Fosfat Dehidrogenaz ve Malat Dehidrogenaz Aktiviteleri Üzerine Dinitro-orezöl'ün Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **34(2)**, 59-63.

Dern RJ, Beutler E, Alving AS (1954). The hemolytic effect of primaquine. The natural course of the hemolytic anemia and the mechanism of its self-limited character. *J Lab Clin Med*, **44**, 171.

Diebold BA, Smith SM, Li Y, Lambeth JD (2015). NOX2 as a target for drug development: indications, possible complications, and progress. *Antioxidants & Redox Signaling*, **23(5)**, 375-405.

Eberle SJ, Noguera N, Calvo K, Ojeda M, Bragós I, Pratti A, Milani A, Targovnik H, Sciuccati G, Díaz L, Bonduel M, Torres AF (2009). Anemia hemolítica grave causada por hemoglobina Hammersmith. *Archives Argentinos de Pediatría*, **107(4)**, 347-349.

Edwards CQ (2002). Anemia and the liver. Hepatobiliary manifestations of anemia. *Clin Liver Dis*, **6**, 891- 907.

FAO (2014). Fao stat Food and Agriculture Organization. <http://www.fao.org/faostat/en/#compare> (Erişim Tarihi: 01 Nisan 2018).

Frank JE (2005). Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. *American Family Physician*, **7**, 1277-1282.

Galiano S, Gaetani GF, Barabino A, Cottafava F, Zeitlin H, Town M, Luzzatto L (1990). Favism in the African type of glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency (A-). *BMJ*, **300**, 236.

Gaskin RS, Estwick D, Peddi R (2001). G6PD deficiency: its role in the high prevalence of hypertension and diabetes mellitus. *Ethnicity and Disease*, **11(4)**, 749-754.

George JN, Sears DA, McCurdy P, Conrad ME (1967). Primaquine sensitivity in Caucasians: Hemolytic reactions induced by primaquine in G-6-PD deficient subjects. *J Lab Clin Med*, **70**, 80.

Gibbs WN, Gray R, Lowry M (1979). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Jamaica. *Br J Haematol*, **43**, 263.

Gökçe O, Engindeniz, S, (1997). *Keçi Yetiştiriciliğinin Ekonomisi*, Keçi Yetiştiriciliği (Eds: Kaymakçı, M., Aşkın, Y.), Ankara, s.4-33.

Gönültaş, Z (1996). *Kahramanmaraş Yöresi Keçiciliğinin Yapısal Durumu ve Yetiştiricilik Özellikleri, Yüksek Lisans Tezi*, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.

Gregg XT, Prchal JT (2000). *Red cell enzymopathies*. In: Hoffman R (Ed) *Hematology: basic principles and practice*. 4th Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, p: 657-60.

Guo S, Chen X (2015). The human Nox4: gene, structure, physiological function and pathological significance. *Journal of Drug Targeting*, **23(10)**, 888-896.

Gürel H (2015). *Koçlarda Eritrosit ve Spermatozoa Glukoz -6 –Fosfat Dehidrojenaz Enzim Düzeyleri*. Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, Türkiye.

Hermiston ML, Mentzer WC (2002). A practical approach to the evaluation of the anemic child. *Pediatric Clinics of North America*, **49**, 877-91.

Herz F, Kaplan E, Gleiman EJ (1967). Acetylcholinesterase and glucose-6 phosphate dehydrogenase activities in erythrocytes of fetal, newborn and adult sheep. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, **124(4)**, 1185–1187.

Ho H, Cheng M, Chiu DT (2005). G6PD-an old bottle with new wine. *Chang Gung Medical Journal*, **28(9)**, 606.

Ho HY, Wei TT, Cheng ML, Chiu DT (2006). Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate protects cells against peroxynitrite-induced cytotoxicity: modulatory effect of cellular G6PD status. *J Agric Food Chem*, **54**, 1638–1645.

Isselbacher KJ, Anderson EP, Kurahashi E, Kalckar HM (1956). Congenital galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism. *Science*, **123**, 635-636.

Iwai K, Matsuoka H, Kawamoto F, Arai M, Yoshida S, Hirai M (2003). A rapid single-step screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in field applications. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **31**: 93-7.

Jain M, Brenner DA, Cui L (2003). Glucose-6-phosphate dehydrogenase modulates cytosolic redox status and contractile phenotype in adult cardiomyocytes. *Circ Res*, **93**, e9–e16.

Jalloh A, Tantular IS, Pesarawati S, Kawilarang AP, Kerong H, Lin K (2004). Rapid epidemiologic assessment of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria-endemic areas in Southeast Asia using anovel diagnostic kit. *Trop Med Int Health*, **9**: 615-23.

Joo JH, Oh H, Kim M, An EJ, Kim RK, Lee SY, Kang DH, Kang SW, Park CK, Kim H, Lee SJ, Lee D, Seol JH, Bae YS (2016). NADPH Oxidase 1 Activity and ROS Generation Are Regulated by Grb2/Cbl Mediated Proteasomal Degradation of NoxO1 in Colon Cancer Cells Regulation of Nox1 by NoxO1 Ubiquitination. *Cancer Research*, **76**(4), 855-865.

Kaplan M, Abramov A (1992). Neonatal hyperbilirubinemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sephardic-Jewish neonates: incidence, severity, and the effect of phototherapy. *Pediatrics*, **90**, 401-5.

Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Stevenson DK, Beutler E (2001). Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *J Pediatr*, **139**, 137-40.

Kattamis CA, Kyriazakou M, Chaidas S (1969). Favism, Clinical and Biochemical Data. *J. Med. Gent*, **6**, 34-41.

Kaymakçı M, Dellal G (2006). *Türkiye ve Dünya Keçi Yetiştiriciliği, Keçi Yetiştiriciliği*. Kaymakçı M. (Ed), İzmir İli Damızlık Koyun-Keçi Birliği Yayınları No:2, İzmir, s.3-15.

Kaymakçı M, Engindeniz S (2010). *Türkiye Keçi Yetiştiriciliği; Sorunlar ve Teknik - Ekonomik Çözümler*. Ulusal Keçicilik Kongresi. 24 Haziran Çanakkale, s.1- 25.

Kaymakçı M, Taşkın T (2006). *Türkiye Süt Keçisi Geliştirme Yolları*. Tayek/Tuyap Toplantısı. 2006 Yılı Hayvancılık Grubu Bilgi Alışveriş Toplantısı Bildirileri. 25-27 Nisan Menemen, İzmir.

Khanolkar VR, Naik SN, Baxi AJ, Bhatia HM (1963). Studies On Hemoglobin Variants And Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase In Indian Sheep And Goats. *Experientia*, **19**, 472.

Kıl keçisi. (2020, Aralık 5). İçinde *Wikipedia* https://tr.wikipedia.org/wiki/K%C4%B1l_ke%C3%A7isi (Erişim Tarihi: 24 Mart 2013).

Kim YS, Morgan MJ, Choksi S, Liu ZG (2007). TNF-induced activation of the Nox1 NADPH oxidase and its role in the induction of necrotic cell death. *Molecular Cell*, **26**(5), 675-687.

Kirkman HN, Gaetani GD, Clemons EH, Marenzi C (1975). Red cell NADP⁺ and NADPH in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Journal of Clinical Investigation*, **55**(4), 875–878.

Kirkman HN, Gaetani GF (1986). Regulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase in human erythrocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, **261**(9), 4033–4038.

Kletzien RF, Harris PKW, Foellmi LA (1994). Glucose-6-phosphate dehydrogenase: A “housekeeping” enzyme subject to tissue-specific regulation by hormones, nutrients and oxidative stress. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal (FASEB Journal)*, **8**, 174-181.

Koyuncu M (2005). *Keçi Yetiştiriciliğinin Dünya ve Türkiye Stratejileri*, Süt Keçiciliği Ulusal Kongresi, 26-27 Mayıs İzmir, s.59-65.

Kumar S, Deoghare PR (2000). *Goat Rearing and Rural Poor: A Case Study from India*, Proceedings of 7th International Conference on Goats, 15-21 May 2000, France, p.554-556.

Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (2000). *Principles of Biochemistry*. USA: Worth Publishers, p: 743-744.

Leopold JA, Cap A, Scribner AW, Stanton RC, Loscalzo J (2001). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency promotes endothelial oxidant stress and decreases endothelial nitric oxide bioavailability. *FASEB J*, **15**, 1771–1773.

Leopold JA, Walker J, Scribner AW (2003). Glucose-6-phosphate dehydrogenase modulates vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *J Biol Chem*, **278**, 32100–32106.

Leopold JA, Zhang YY, Scribner AW, Stanton RC, Loscalzo J (2003). Glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression decreases endothelial cell oxidant stress and increases bioavailable nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **23**, 411–417.

Levy HR (1979). Glucose-6-phosphate dehydrogenases. In: Meister A (ed). *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, **48**, 97- 191.

Luzzatto L (1973). New developments in glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. *Isr J Med Sci*, **9**, 1484-1498.

Luzzatto L, Poggi V (2008). *Nathan & Oski's Hematology of Infancy & Childhood* Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, p:704-727.

Luzzatto L, Seneca E (2014). G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *British Journal of Haematology*, **164**(4), 469–480.

MacDonald D, Town M, Mason P, Vulliamy T, Luzzatto L, Goff DK (1991). Deficiency in red blood cells. *Nature*, **350**(6314), 115.

Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani VK, Newman TB, Palmer H, Rosenfeld W, Stevenson WK, Weinblatt HB (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, **114**, 297-316.

Maronpot RR (1972). Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione deficiency in sheep. *Canadian journal of comparative medicine: Revue Canadienne de Medecine Comparee*, **36**(1), 55–60.

Marquardt RR (1982). *Faba bean improvement*. In: Hawtin G, Webb C (Eds), Favism, p: 343-353.

Mason PJ (1996). New insights into G6PD deficiency. *Br J Haematol*, **94**, 585-91.

McMillan DC, Jollow DJ (1999). Favism: divicine hemotoxicity in the rat. *Toxicological Sciences*, **51**(2), 310-316.

MD Cappellini, G Fiorelli (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*; **371**: 64–74.

Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ (2000). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bailliers Best Pract Res Clin Haematol*, **13**, 21-38.

Meloni T, Cagnazzo G, Dore A, Cutillo S (1973). Phenobarbital for prevention of hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient newborn infants. *J Pediatr*, **82**, 1048.

Miyamoto H, Ishibashi T, Utsumi K (1980). Glucose-G-phosphate dehydrogenase activity in the goat ovary. *Jpn. J. Zootech. Sciences* **51**(8), 582-587.

Mockenhaupt FP, Mandelkow J, Till H, Ehrhardt S, Eggelte TA, Bienzle U (2003). Reduced prevalence of Plasmodium falciparum infection and of concomitant anaemia in pregnant women with heterozygous G6PD deficiency. *Trop Med Int Health*, **8**: 118-24.

Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (2003). *Harper's Illustrated Biochemistry a Lange Medical Book*. 26th Edition, United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc., p: 163-172.

Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, (2000). *Harper's Biochemistry*. 25 th Ed, Connecticut: Appleton & Lange, p: 610-630.

Nelson DL, Cox MM (2004). *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4 th Edition, Newyork: W. H. Freeman & Companies, p: 558-561.

Niazi GA, Adeyokunnu A, Westwood B, Beutler E (1996): Neonatal jaundice in Saudi newborns with G6PD Aures. *Ann Trop Paediatr*, **16(1)**, 33- 37.

Nicol CJ, Zielenski J, Tsui LC, Wells PG (2000). An embryoprotective role for glucose-6-phosphate dehydrogenase in developmental oxidative stress and chemical teratogenesis. *FASEB J*, **14**, 111–127.

Ozolins TR, Siksay DL, Wells PG (1996). Modulation of embryonic glutathione peroxidase activity and phenytoin teratogenicity by dietary deprivation of selenium in CD-1 mice. *J Pharmacol Exp Ther*, **277**, 945–953.

Özaslan MS (2018). *NADPH-NADP⁺ Kullanan Bazı Enzimlerin Keçi Karaciğerinden Saflaştırılması, Karakterizasyonu, Enzim Aktivitesi Üzerine Bazı İlaçların ve Kimyasalların İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi*. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

Özcan L (1984). *Türkiye’de Keçi, Orman ve İnsan İlişkileri*. Türkiye’de Süt Keçiciliğinin Geliştirilmesi Semineri. 16-20 Nisan Adana.

P Gray, S, AM Jandeleit-Dahm K (2015). The role of NADPH oxidase in vascular disease–hypertension, atherosclerosis & stroke. *Current pharmaceutical design*, **21(41)**, 5933-5944.

Pandolfi PP, Sonati F, Rivi R, Mason P, Grosveld F, Luzzatto L (1995). Targeted disruption of the housekeeping gene encoding glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD): G6PD is dispensable for pentose synthesis but essential for defense against oxidative stress. *The EMBO Journal*, **14(21)**, 5209-5215.

Panin A, Mahabile M, (1997). Profitability and Household Income Contribution of Small Ruminants to Small-scale Farmers in Botswana, Small Ruminant Research, **25**: 9-15.

Pannacciulli I, Tizianello A, Ajmar F, Salvidio E (1965). The course of experimentally-induced hemolytic anemia in a primaquine- sensitive Caucasian. A case study. *Blood*, **25**, 92.

Pes GM, Errigo A, Bitti A, Dore MP (2018). Effect of age, period and birth-cohort on the frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sardinian adults. *Annals of Medicine*, **50(1)**, 68–73.

Reclos GJ, Hatzidakis CJ, Schulpis KH (2000). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency neonatal screening: preliminary evidence that a high percentage of partially deficient female neonates are missed during routine screening. *J Med Screen*, **7**: 46-51.

Reclos, G. J., Hatzidakis, C. J., & Kruithof, R. A. (1999). G6PD diagnosis: modification of the standard method eliminates the need for an additional haemoglobin determination. *Pharmakeftiki*, **12(1)**, 25-31.

Ruwende C, Hill A (1998). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *J Mol Med*, **76**: 581-8.

Salvati AM, Maffi D, Caprari P, Pasquino MT (1999). G-6PD deficiency and hereditary hemolytic anemia. *Ann Ist Super Sanita*, **35**, 193-203.

Savaş T. (2008). Türkiye’de süt keçiliğinde son yıllardaki gelişmeler. <http://zootekni.comu.edu.tr/fayda/kecigelistmeler.pdf> (Erişim Tarihi: 14.02.2010).

Schwartz AG, Pashko LL (2004). Dehydroepiandrosterone, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and longevity. *Ageing Research Reviews*, **3(2)**, 171-187.

Segni G (1959). Su due casi di ittero nucleare in neonati con difetto enzimatico eritrocitario. *Minerva Pediatr*, **11**, 1420.

Sharma SC, Sharma S, Gulati OP (2003). Pycnogenol prevents haemolytic injury in G6PD deficient human erythrocytes. *Phytother Res*, **17**, 671-4.

Siu KL, Gao L, Cai H (2016). Differential roles of protein complexes NOX1 NOXO1 and NOX2-p47phox in mediating endothelial redox responses to oscillatory and unidirectional laminar shear stress. *Journal of Biological Chemistry*, **291(16)**, 8653-8662.

Smith JE, Ryer K, Wallace L (1976). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a dog. *Enzyme*, **21(4)**, 379-82.

Sodeman WA, Sodeman TM (1985). Sodeman’s pathologic physiologymechanism of disease, Çev: kurul, Cilt 2, Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 720-4.

Steensgaard J (1968). On The Normal Activities of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and 6-Phospho-Gluconate Dehydrogenase in Bovine Erythrocytes. *Acta Vet Scand*, **9**, 223–241.

Stockham SL, Harvey JW, Kinden DA (1994). Equine glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. *Veterinary Pathology*, **31(5)**, 518-527.

Stryer L (1988). *Biochemistry*. 3 rd Edition, New York: W. H. Freeman and Company, p. 427-431.

Takahara S, Miyamoto H. (1948). Three cases of progressive oral gangrene due to lack of catalase in the blood. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, **51**, 163.

Tandoğan B (2004). Kuzu böbrek korteksinden, glikoz-6-fosfat dehidrogenazın saflaştırılması ve bazı özelliklerinin saptanması. Biyokimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.

Teufel N, Küttner K, Gall C, (1998). Contribution of Goat Husbandry to Household Income in the Punjab (Pakistan). *A Review, Small Ruminant Research*, **28**: 101-107.

Thomas D, Cherest H, Surdin-Kerjan Y (1991). Mayadaki glukoz-6-fosfat dehidrogenaz için yapısal genin belirlenmesi İnaktivasyon, organik kükürt için bir beslenme ihtiyacına yol açar. *EMBO Dergisi*, **3**, 547–53.

Tian WN, Braunstein LD, Pang J, Stuhlmeier KM, Xi QC, Tian X, Stanton RC (1998). Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity for cell growth. *The Journal of Biological Chemistry*, **273**(17), 10609–10617.

Tognotti E (1997). The spread of malaria in Sardinia: an historical perspective. *Adaptation to Malaria: The Interaction of Biology and Culture*, 237-247.

Tsai KJ, Hung IJ, Chow CK, Stern A, Chao SS, Chiu DT (1998). Impaired production of nitric oxide, superoxide, and hydrogen peroxide in glucose 6 phosphate-dehydrogenase-deficient granulocytes. *FEBS Lett*, **436**, 411–414.

Tuncel P, Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E, (1997). Heksoz monofosfat yolu *Biyokimya*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, p. 111-117.

Valaes T (1997). Fractionation of serum bilirubin conjugates in the exploration of the pathogenesis of significant neonatal bilirubinemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*, **130**, 678-9.

Ward RM, Bates BA, Benitz WE, Burchfield DJ, Ring JC, Walls RP, Walson PD (2001). Transfer of drugs and chemicals into human milk. *Pediatrics* **3**, 776-89.

Wells PG, Kim PM, Laposa RR, Nicol CJ, Parman T, Winn LM (1997). Oxidative damage in chemical teratogenesis. *Mutat Res*, **396**, 65–78.

Wells PG, Winn LM (1996). Biochemical toxicology of chemical teratogenesis. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, **31**, 1–40.

Winn LM, Wells PG (1997). Evidence for embryonic prostaglandin H synthase-catalyzed bioactivation and reactive oxygen species-mediated oxidation of cellular macromolecules in phenytoin and benzo[a]pyrene teratogenesis. *Free Radic Biol Med*, **22**, 607–621.

Wood T (1986). Distribution of the pentose phosphate pathway in living organisms. *Cell Biochem Funct*, **4**, 235-40.

Yang HC, Cheng ML, Ho HY, Chiu DTY (2011). The microbicidal and cytoregulatory roles of NADPH oxidases. *Microbes and Infection*, **13(2)**, 109-120.

Yang HC, Wu YH, Liu HY, Stern A, Chiu DT (2016). What has passed is prolog: new cellular and physiological roles of G6PD. *Free Radical Research*, **50(10)**, 1047–1064.

Yoshida A (1966). Glucose–6-phosphate dehydrogenase of human erythrocytes. I. Purification and characterization of normal (B+) enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, **241**, 4966–4976.

Yoshida A (1973). Hemolytic anemia and G6PD deficiency. *Science* (New York, N.Y.), **179(4073)**, 532–537.

Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M (2010). Medications and Glucose-6- Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Drug Saf*, **33 (9)**: 713-726.

Zhang C, Li PL (2010). Membrane raft redox signal of some in endothelial cells. *Free Radical Research*, **44(8)**, 831-842.

Zubay C (1993). *Biochemistry, Vol. 2: Catabolism and Biosynthesis*. 3rd Edition, Dubuque, IA. USA: Wm. C. Brown Publishers.

