

بررسی میزان شیوع کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) در نوزادان ایکتريک بستری در بخش نوزادان بیمارستان‌های امیرکبیر و طالقانی شهر اراک از اول دی ماه ۱۳۷۷ تا اول دی ماه ۱۳۷۸

دکتر مرگان هاشمیه *

چکیده

کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) یکی از شایع‌ترین نقایص آنزیمی گلبولهای قرمز می‌باشد. این نقص آنزیمی یکی از علل همولیز حاد دوره نوزادی و کودکی محسوب می‌شود و به دنبال همولیز دوره نوزادی ممکن است عوارض خطرناکی از قبیل آنمی، هایپر بیلی روبینمی و کرنیکتروس ایجاد شود.

در این مطالعه توزیع فراوانی کمبود آنزیم G6PD در نوزادان اکتريک بستری در بخش نوزادان بیمارستان‌های امیرکبیر و طالقانی شهر اراک از دی ماه ۱۳۷۷ الی دی ماه ۱۳۷۸ مورد بررسی قرار گرفت و نتایج زیر بدست آمد:

تعداد کل نوزادان بستری اکتريک ۳۳۲ نوزاد بود که ۶۳/۸۶٪ آن‌ها پسر و ۳۶/۱۴٪ دختر بودند. از این تعداد نوزادان بستری، ۶/۰۲٪ دارای کمبود G6PD و ۹۳/۹۸٪ دارای G6PD نرمال بودند. تمامی نوزادان اکتريک دچار کمبود G6PD مذکر بودند. شروع اکتريک ۹۰٪ نوزادان اکتريک با کمبود G6PD روز دوم الی هفتم بود. ۸۰٪ نوزادان اکتريک با کمبود G6PD، بیلی روبین توتال بالای ۱۸ میلی گرم در دسی لیتر داشتند. در ۱۲/۵٪ از نوزادان اکتريکی که آنمی همولیتیک داشتند، کمبود G6PD وجود داشت. در ۱۵٪ از نوزادان اکتريک دچار کمبود G6PD، سابقه فامیلی وجود داشت. ۱۵٪ نوزادان زرد با کمبود G6PD با روش تعویض خون درمان شدند و بالاخره شایع‌ترین گروه خون در نوزادان اکتريک دچار کمبود G6PD، گروه B⁺ بود (شیوع ۵۰٪).

گل واژگان: آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، اکتريک نوزادان

مقدمه

اندونزی، چین، فیلیپین و اقیانوسیه) متمرکز شده است و ایران از جمله مناطقی است که کمبود این آنزیم به وفور به چشم می‌خورد (۲).

کمبود G6PD شایع‌ترین بیماری متابولیک گلبول قرمز است. حدود ۱۳۰ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند. اگرچه انتشار بیماری جهانی است ولی در نواحی استوایی و نزدیک استوا شیوع بیشتری دارد (۱). این بیماری در سواحل مدیترانه، آفریقا و خاور دور (مالزی،

* عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

اختلال آنزیمی بصورت ایکتر نوزادی می باشد (۳). البته ذکر این نکته ضروری است که با توجه به اینکه همه نوزادان مبتلا به کمبود G6PD ایکتریک نمی شوند، بنظر می رسد که عوامل دیگری هم دخیل باشد و شاید هترونیسیته و ژنتیک کمبود آنزیم G6PD سبب بروز این پدیده می گردد (۵).

فرم سوم تظاهر کمبود این آنزیم که از دو فرم اول به مراتب نادرتر است، بصورت یک پروسه همولیتیک می باشد که در تمام طول زندگی ادامه خواهد داشت و تحت عنوان آنمی همولیتیک مادرزادی (۴) ذکر می گردد (۳).

علاوه بر باقالی یک سری از داروها نیز می توانند سبب بروز همولیز شوند که در این بین مهم ترین داروها عبارتند از: داروهای ضد مالاریا (مثل پریماکین) سولفونامیدها، کوتریموکسازول، نیتروفورانتوئین، فورازولیدون، اسید نالیدیکسیک، آسپرین، کلرامفنیکل، آنالوگ های ویتامین K، متیلن بلو پروپروبنسید (۶).

از نقطه نظر تشخیص، تست هایی که برای اندازه گیری کمبود آنزیم G6PD بکار می روند، شامل تست های کمی و کیفی می باشد. تست کمی فعالیت آنزیم را در گلبول قرمز به صورت واحد بین المللی (IU) به ازای هر گرم از هموگلوبین بیان می کند که در واقع نمایانگر تعداد میکرومولهای NADPH است که در یک دقیقه تولید می شود. در گلبولهای سرخ نرمال، مقدار فعالیت آنزیم که اندازه گیری می شود، معادل ۱۰-۷ واحد بین المللی به ازای هر گرم هموگلوبین است. تست های کیفی

بطور کلی متابولیسم گلوکز از ۲ طریق است:
۱- شانت هگزومونوفسفات یا پنتوزفسفات که کمتر از ۵٪ از گلوکز از این طریق به مصرف می رسد.

۲- گلیکولیز

رل اصلی شانت پنتوز فسفات تولید فرم احیاء شده NADP^(۱) می باشد که در ارتباط نزدیک با متابولیسم گلوکاتایون می باشد. گلوکاتایون از اهمیت کلیدی در کلیه سلولهای بدن برخوردار است و در واقع عمل آن حفظ گروههای سولفیدریل در پروتئین های متعدد و جلوگیری از آسیب اکسیداتیو است. این رل بخصوص برای گلبولهای قرمز اهمیت زیادی دارد، زیرا در داخل آنها هموگلوبین وجود دارد و در واقع این سلولها به عنوان ناقل های اکسیژن محسوب می شوند و دائماً در معرض آسیب به وسیله رادیکالهای اکسیژن هستند که بصورت ممتد در فرایند تشکیل هسته هموگلوبین ایجاد می گردند. واکنش آنزیم گلوکز ۶ فسفات هیدروژناز در واقع اولین و مهمترین مرحله شانت پنتوز فسفات است (۳).

ژن مربوط به این آنزیم بر روی بازوی بلند کروموزوم X(Xq28) واقع شده و در ارتباط نزدیک با ژنهای مربوط به فاکتور VIII و پیگمانهای رتین می باشد (۳). در مطالعه ای که در اکتبر ۱۹۹۴ انجام شده، عقیده بر این است که شایع ترین گروه خونی همراه کمبود این آنزیم، O⁺ است ولی هنوز ارتباط معنی داری بین هیچیک از گروههای خونی و کمبود G6PD به اثبات نرسیده است (۴).

از نقطه نظر علائم بالینی، کمبود آنزیم G6PD به سه فرم مشاهده می گردد. کلاسیک ترین تظاهر آن به صورت آنمی حاد همولیتیک است که در صورتی که این همولیز به دنبال مصرف دانه های باقالی (۲) ایجاد شود به آن فایسم (۳) می گویند. فرم دوم این

1- Nicotine amide adenine dinucleotide phosphate

2- Faba bean

3- Favism

4- Congenital Non-spherocytic Hemolytic Anemia (CNSHA)

می‌شد، استفاده شد و از طرفی هزینه آن اندک بود، با این وجود از والدین رضایت گرفته می‌شد. پارامترهایی که از هر نوزاد ثبت شد، شامل نام نوزاد، جنسیت، سابقه فامیلی، سن شروع ایکتر، گروه خون و Hct, Rh (هماتوکریت)، تست کومبس، شمارش رتیکولوسیت، میزان بیلی روبین، تست G6PD و نوع درمان می‌باشد. در این مطالعه روش آزمایشگاهی که برای کمبود G6PD مورد استفاده قرار گرفت تست نقطه‌ای فلورسانت بود.

نتایج

کل نوزادان مورد مطالعه ۳۳۲ مورد بودند که از این نظر تعداد ۲۱۲ نوزاد (۶۳/۸۶٪) پسر و ۱۲۰ نوزاد (۳۶/۱۴٪) دختر بودند. از کل نوزادان ایکتریک بستری در بخش‌های فوق‌الذکر، ۲۰ نوزاد دچار کمبود G6PD بودند و ۳۱۲ نوزاد G6PD نرمال داشتند. لذا فراوانی نسبی نوزادان ایکتریک با کمبود G6PD، ۶/۰۲٪ محاسبه گردید. تمامی این ۲۰ نوزاد ایکتریک دچار کمبود G6PD از جنس پسر بودند. همچنین از ۳۳۲ نوزاد دچار ایکتر، شروع زردی در ۲۸ مورد آنها (۱۱/۴۵٪) در روز اول، در ۲۶۸ نفر (۸۰/۷۲٪) از روز دوم تا هفتم و در ۲۶ نوزاد (۷/۸۳٪) بعد از هفته اول بوده است. همچنین از ۲۰ نوزادی که دچار کمبود G6PD بودند، در ۱۸ مورد ایکتر بین روز دوم تا هفتم آغاز گردیده بود و در ۲ مورد شروع ایکتر بعد از هفته اول گزارش گردید. هیچیک از آنها در روز اول تولد دچار زردی نگردیده بودند. از این گذشته، از این ۲۰ مورد فقط در سه مورد (۱۵٪) سابقه فامیلی مثبت برای کمبود G6PD وجود داشت و ۱۷ نفر از آنها دارای سابقه

شامل تست احیای مت هموگلوبین^(۱)، تست نقطه‌ای فلورسانت^(۲) و تست سیانیداسکوربات^(۳) می‌باشد (۱).

در حال حاضر در بسیاری از مقالات لزوم انجام تست غربالگری از نظر کمبود G6PD مناطق اندمیک در مورد ایکتر نوزادی تأکید گردیده است (۷)، که از جمله می‌توان به مطالعات انجام شده در یونان و اسرائیل اشاره کرد (۸) و (۹). همچنین در نوزادان مبتلا به کمبود آنزیم G6PD، بخصوص اگر پره‌ترم باشند، هم تکرار بیشتری از هایپر بیلی روبینمی مشاهده می‌شود و هم نیاز بیشتری به تعویض خون وجود دارد (۱۰).

مواد و روش کار

این مطالعه از نوع توصیفی - مقطعی بوده که در بیمارستان ایکتریک بستری در بخش نوزادان بیمارستان‌های طالقانی و امیرکبیر اراک از دی ماه ۷۷ لغایت دی ماه ۷۸ انجام گرفته است. حجم نمونه شامل ۳۳۲ مورد و روش نمونه برداری بصورت غیر تصادفی و ساده بوده است. روش کار به این ترتیب بود که با توجه به اینکه در این مطالعه صرفاً نوزادان ایکتریک مورد بررسی قرار می‌گرفتند، هر نوزادی که به علت زردی با تشخیص متخصصین اطفال در بخش نوزادان امیرکبیر و طالقانی بستری می‌شد، بعد از فرستادن نمونه آزمایش برای CBC و میزان بیلی روبین، با همان مقدار خون، آزمایش G6PD هم زمان انجام می‌شد. بعد برای هر نوزاد فرمی تهیه شد که پارامترهای مورد مطالعه را از همراه نوزاد، معاینات نوزاد، شرح حال پرونده نوزاد و آزمایشات نوزاد یادداشت می‌کردیم. در ضمن برای هر نوزاد رضایت نامه انجام تست از والدین آنها اخذ می‌شد. اگرچه در این مطالعه برای انجام تست G6PD نیاز به خون اضافی نبود و از همان خونی که برای CBC و بیلی روبین فرستاده

5- Methemoglobin reduction test

6- Fluorescent spot test

7- Cyanide-scorbate test

فامیلی مثبت نبودند. همچنین در تمام نوزادان تست کومبس منفی گزارش گردید. ۸۰٪ نوزادان دچار کمبود G6PD، بیلی روبین توتال بالای ۱۸mg/dl داشتند. در ۱۲/۵٪ از نوزادانی که آنمی همولیتیک را توأم با ایکتر داشتند، کمبود G6PD مشخص گردید. از ۲۱۲ نوزاد ایکتریک با G6PD نرمال، ۲۱ نوزاد (۶/۷٪) رتیگولوسیتوز و از ۲۰ نوزاد ایکتریک با کمبود G6PD ۳ نوزاد (۱۵٪) دچار رتیگولوسیتوز بودند. (البته ذکر این نکته ضروری است که جهت پیشگیری از نتایج منفی کاذب، کل نوزادانی که دچار همولیز و رتیگولوسیتوز بودند، سه ماه بعد مجدداً از نظر کمبود آنزیم G6PD تست گردیدند).

از نظر گروههای خونی از ۳۳۲ نوزاد ایکتریک بستری، ۹۴ نوزاد (شیوع ۲۸/۳٪) گروه خون A⁺، ۲۰ نوزاد (۶/۷٪) گروه خون A⁻، ۸۸ نوزاد (۲۶/۵٪) گروه خون B⁺، ۱۲ نوزاد (شیوع ۳/۶٪) گروه خون B⁻، ۱۴ نوزاد (شیوع ۴/۲٪) گروه خون AB⁺، ۴ نوزاد (۱/۲٪) گروه خون AB⁻، ۸۴ نوزاد (۲۵/۳٪) گروه خون O⁺ و ۱۶ نوزاد (۴/۸٪) گروه خون O⁻ دارند.

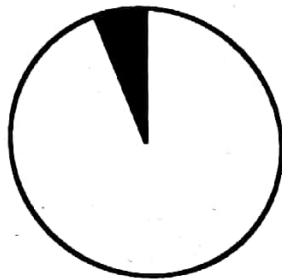
از ۲۰ نوزاد ایکتریک با کمبود G6PD، ۴ نفر (شیوع ۲۰٪) گروه خون A⁺، ۱ نفر (شیوع ۵٪) گروه خون A⁻، ۱۰ نفر (۵۰٪) گروه خون B⁺، ۲ نفر (۱۰٪) گروه خون B⁻، سه نفر (شیوع ۱۵٪) گروه خون O⁺ دارند. از ۳۳۲ نوزاد ایکتریک، ۳۰۸ نوزاد (۹۲/۷٪) با فوتوتراپی و ۲۴ نوزاد (۷/۳٪) با تعویض خون درمان شدند. از ۲۰ نوزاد ایکتریک با کمبود G6PD، ۱۷ نوزاد (۸۵٪) با فوتوتراپی و سه نوزاد (۱۵٪) با تعویض خون درمان شدند. نتایج در قالب ۳ منحنی نمایش داده شده است.

بحث

همانطوری که ذکر شد، یکی از تظاهرات مهم

همچنین شایعترین گروه خونی در نوزادان مورد مطالعه ما که دچار کمبود G6PD بودند، B⁺ گزارش گردید (۵۰٪). در صورتی که در مطالعات دیگر، از جمله در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۴ در نواحی مدیترانه انجام گرفت، شایعترین گروه خونی O⁺ قید گردیده است. در هر صورت مطالعات تکمیلی دیگری لازم است تا بتوان به وجود رابطه معنی داری بین گروههای خونی و کمبود G6PD رسید.

**G6PD
DEFICIENCY
6%**



**NORMAL G6PD
94%**

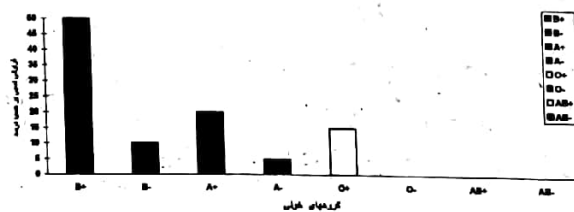
شکل ۳- درصد توزیع فراوانی نسبی کمبود G6PD نوزادان ایکتریک بستری در بخش نوزادان بیمارستان‌های طالقانی و امیرکبیر شهرستان اراک از دی ماه ۷۷ تا دی ماه ۷۸

سپاسگزاری

در خاتمه لازم میدانم که از زحمات آقای دکتر علیرضا اسماعیلی و خانم دکتر زهرا رضانی که مسئولیت این تحقیق و جمع‌آوری آمار آن را بر عهده داشتند، سپاسگزاری و قدردانی نمایم.



شکل ۱- درصد توزیع فراوانی نسبی نوزادان ایکتریک بستری در بخش نوزادان بیمارستان‌های طالقانی و امیرکبیر شهرستان اراک از دی ماه ۷۷ تا دی ماه ۷۸ به تفکیک جنس و روز شروع ایکتر



شکل ۲- درصد توزیع نسبی گروه‌های خونی در نوزادان ایکتریک با کمبود G6PD بستری در بخش نوزادان بیمارستان‌های طالقانی و امیرکبیر شهرستان اراک از دی ماه ۷۷ تا دی ماه ۷۸

REFERENCES

- 1- Lukens, John, Hereditary hemolytic anemias associated with abnormalities of erythrocyte anaerobic glycolysis and nucleotide metabolism, Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency wintrobe's clinical hematology phyadelphia, 1993, volume 1, 9th edition, PP: 990-1000 and 1006-1016.
- 2- Miller, Denis, R., Hemolytic anemia: Metabolic defects, defects of the hexose monophosphate pathway, in miller, K.R, Blood diseases of infancy and childhood, Mosby-year book, 1997, volume 1 , 7th edition, PP: 353-370
- 3- Mentza, Williams C; luzzatte, hucio jr, G6PD deficiency and hemolytic anemia, in Nathon, David and Oski, Frank, Hematology of infancy and childhood, W.B. Saunders company, phyladelphia, 1993, volume 1, 4th edition, pages 674-692
- 4- Ilesha, E.P., Can G6PD deficiency, be correlated with ABO blood type, Mil.Med., 1994, 159, No (10), PP: 664-665.
- 5- Bengchong, K.M. Songsaenh,W., Thanavibul, and et al. , Pharmacokinetics of primaquine in G6PD deficient and G6PD normal patients with vivak malaria Trans.R.Soc.Trop Med.Hug., 1994, 88, No.(2), PP: 220-222.
- 6- Legel, George; Enzymatic defects in Behrman, Richard E, Kliegman, Robert, M., and Arvin Ann, M, Nelson Textbook of paediatrics, W.B Saunders company , Phyladelphia, 1996, Volume 2, PP: 1405-1408.
- 7- Kumar, P., Sorkar, S., and Nrang, A., Acute intravascular hemolysis following exchange transfusion with G6PD deficient blood European journal of paediatrics, 1994, 153(2), PP:98-99
- 8- Doxiadis, S.A. Valse T, Karaklis A., Risk of severe jaundice in glucose 6-Phosphate dehydrognase deficiency of the newborn, difference in population groups, lancet, 1994, 2, 1210.
- 9- Szeinberg, A, Oliver. M., Schmidt, R., et al: Glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic diseases of the newborn in Israel ,Archives of diseases in childhood , 1993, 38, No,23, PP: 90-91.
- 10- Eshaghpur, E., Oski, F.A., Williams M., The relationship of erythrocyte glucose 6-Phosphate dehydrogenase deficiency to hyperbilirubinmia, Pedeatrics, 1996, 70, 595.

