

# بررسی ضرورت تعیین فعالیت آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز (G6PD) در نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی

نویسندگان: دکتر فاطمه حاجی ابراهیم تهرانی<sup>۱</sup>، دکتر سقراط فقیه زاده<sup>۲</sup> و دکتر  
حاجیه برنا<sup>۱</sup>

- ۱- استادیار گروه اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد
- ۲- دانشیار گروه آمار زیستی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

## چکیده

زردی از علائم کم بودن فعالیت آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) است که معمولاً علائم آن به صورت زردی و آنمی همولیتیک است. بنابراین همیشه این سؤال مطرح است که آیا نوزاد زردی که به جز زردی علامت دیگری ندارد دچار کمبود فعالیت این آنزیم است یا خیر؟ به همین جهت در بعضی از مراکز فقط در صورت مشاهده علائمی به نفع همولیز، فعالیت این آنزیم را اندازه گیری می کنند. به منظور بررسی ضرورت اندازه گیری میزان فعالیت آنزیم G6PD در نوزادان زرد بستری، این مطالعه تحلیلی بر روی ۲۰۰۰ نوزاد زرد بستری در دو مرکز آموزشی صورت گرفت. مطالعه نشان داد که ۸۹ نوزاد (۴/۴۵ درصد) که ۸۱ مورد آن پسر و ۸ مورد آن دختر بودند، کمبود G6PD دارند که نسبت پسر به دختر ۱۰/۱ بود. میانگین حداقل هموگلوبین و میانگین میزان رتیکولوسیت در این نوزادان با نوزادان با G6PD طبیعی تفاوت آماری نداشت. در نتیجه افت هموگلوبین و آنمی مثل سایر اشکال زردی همولیتیک مشاهده نمی شود و در دوره نوزادی کمبود G6PD بیشتر خود را به صورت زردی نشان می دهد و علائم همولیز به ندرت مشاهده می شود. پس بر اساس وجود یا عدم وجود همولیز نمی توان در مورد اندازه گیری فعالیت آنزیم تصمیم گیری کرد. لذا جهت تعیین علت زردی، حد تعویض خون، و جلوگیری از عوارض بعدی (فاویسم)، اندازه گیری میزان فعالیت این آنزیم در بررسی نوزادان زرد به طور متداول توصیه می شود.

واژه های کلیدی : نوزاد، زردی، G6PD

دوماهنامه علمی - پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال یازدهم - شماره ۵۱  
تیر ۱۳۸۳

## مقدمه

زردی از مشکلات شایع دوران نوزادی است، به طوری که حدود ۶۰ درصد از نوزادان رسیده و ۸۰ درصد از نوزادان نارس در هفته اول عمر دچار زردی می گردند که در صورت عدم درمان به موقع ممکن است به عوارض شدید (کرنیکتروس) مبتلا شوند [۱ و ۲]. کمبود فعالیت آنزیم G6PD از علل ایجادکننده زردی نوزادی است که باعث افزایش شدت زردی و در نتیجه افزایش میزان کرنیکتروس در نوزادان می شود و به همین جهت حد تعویض خون نیز در این نوزادان کم تر از نوزادان بدون نقص آنزیم است [۳].

کمبود فعالیت این آنزیم در برخی از کشورهای جهان مانند آمریکا کم است و در نتیجه شیوع کرنیکتروس به این علت نادر است [۴ و ۵]. به همین جهت در کتب مرجع، اندازه گیری این آنزیم را قبل از تعویض خون توصیه می کنند [۲]. به همین دلیل در بعضی از مراکز کشور ما نیز این آنزیم فقط در صورت وجود علائم همولیز یا قبل از انجام تعویض خون اندازه گیری می شود؛ ولی بر عکس در کشورهای مانند نیجریه و یونان کمبود این آنزیم شایع و باعث هیپر بیروبینی شدید می شود [۶ و ۷]. در کشور ما نیز در بعضی از مراکز با این احتمال که نقص آنزیم شیوع قابل ملاحظه دارد فعالیت آنزیم را به طور متداول در نوزادان زرد بستری بررسی می کنند. این مطالعه جهت بررسی ضرورت اندازه گیری فعالیت آنزیم G6PD در نوزادان زرد بستری در دو مرکز آموزشی صورت گرفت.

## مواد و روش ها

در این مطالعه تحلیلی در مورد تمام نوزادانی که در فاصله زمانی مهر ۷۹ تا خرداد ۸۲ به علت زردی در بخش نوزادان دو مرکز آموزشی بستری می شدند علاوه بر آزمایش های متداول در نوزادان مبتلا به ایکنتر فعالیت آنزیم G6PD نیز به روش فلورسنت لکه ای (G6PD (Fluorescent Spot Test) اندازه گیری شد و نوزادان طبق

جداول موجود در کتب مرجع با فتوتراپی و تعویض خون تحت درمان قرار گرفتند [۱، ۲ و ۳]؛ با این تفاوت که حد تعویض خون در نوزادان رسیده سالم ۲۵ در نظر گرفته شد.

خصوصیات سن، جنس، وزن، زمان شروع زردی، میزان حداکثر بیلی روبین مستقیم و توتال، حداقل میزان هموگلوبین، هماتوکریت، گروه خونی و Rh مادر و نوزاد و شمارش رتیکولوسیت، تست کومبس مستقیم، اسمیر خون محیطی و نوع درمان، زمان بستری و انجام فتوتراپی بررسی و ثبت گردید و سپس مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و جهت بررسی اهمیت تفاوت میانگین ها از آزمون «تی» استفاده گردید. همچنین  $P, V < 0.05$  معنادار تلقی شد.

## یافته ها

مطالعه روی ۲۰۰۰ نوزاد صورت گرفت که از این تعداد ۷۴۴ دختر (۳۷/۲ درصد) و ۱۲۵۶ پسر (۶۲/۸ درصد) بودند. ۸۹ نوزاد (۴/۴۵ درصد) کمبود فعالیت آنزیمی داشتند که ۸۱ نفر آن ها پسر و ۸ نفر دختر بودند.

میانگین حداکثر بیلی روبین تمام در نوزادان مبتلا به زردی با کمبود آنزیم G6PD  $18/52$  mg/dL به دست آمد که با میانگین بیلی روبین توتال در نوزادان بدون نقص آنزیم (۱۸/۴۵) از لحاظ آماری اختلاف معناداری نداشت. همچنین در این مطالعه بین میانگین حداقل هموگلوبین (۱۵/۰۱) در نوزادان مبتلا به زردی با کمبود آنزیم G6PD و میانگین حداقل هموگلوبین (۱۴/۹۵) نوزادان زرد بدون نقص آنزیم از لحاظ آماری اختلاف معناداری به دست نیامد و همین طور بین میانگین رتیکولوسیت (۱/۳) در نوزادان مبتلا به زردی با کمبود آنزیم G6PD و میانگین رتیکولوسیت (۱/۳) در نوزادان مبتلا به زردی بدون نقص آنزیم اختلاف معناداری وجود نداشت. میانگین زمان بستری و انجام فتوتراپی در هر دو گروه ۶۰ ساعت بود و بین این میانگین ها نیز اختلاف معناداری وجود نداشت. ۱۱ نفر

آنزیم تحت یکبار تعویض خون قرار گرفتند، در حالی که در مطالعه انجام شده در بیمارستان شهید رهنمون ۳۵ درصد نوزادان با این نقص، یکبار و ۱۲ درصد از آنها دو بار تحت تعویض خون قرار گرفتند.

در این مطالعه بین میانگین حداقل هموگلوبین و میانگین رتیکولوسیت در نوزادان زرد با نقص آنزیم و بدون آنزیم اختلاف معناداری مشاهده نشد که مشابه با مطالعه در کشورهای خارجی است [۱۱ و ۱۰].

در این مطالعات بین مقادیر Hb در نوزادان با کمبود G6PD که مقادیر بیلی روبین تمام آنها از ۱۰ mg/dL بیش تر نمی شود در مقایسه با آنها که شدیداً زرد می شوند تفاوتی وجود ندارد. همین طور این مطالعه نشان داد که بین مقادیر Hb در این نوزادان که بیلی روبین تام سرمی آنها کم تر از ۶ میلی گرم در دسی لیتر بوده و آنها که سطح بیلی روبین تام سرمی آنها بالاتر از ۱۸ mg/dL بوده تفاوتی وجود ندارد [۸].

در مطالعه دیگری بین Hct و رتیکولوسیت در نوزادان با کمبود G6PD در مقایسه با نوزادان نرمال تفاوتی وجود نداشت [۱۳].

در نوزادان با کمبود G6PD بین غلظت کربوکسی هموگلوبین - که نشانگر همولیز است - و مقادیر تام بیلی روبین سرم و سطح فعالیت آنزیم رابطه ثابت و پایداری وجود ندارد. بنابراین افزایش تولید بیلی روبین (همولیز) به تنهایی نمی تواند عامل هیپر بیلی روبینی باشد. پس مکانیسم دیگری مثل کاهش توانایی برداشت بیلی روبین و احتمالاً کنژوگاسیون نارس بیلی روبین باید دخالت داشته باشد. مطالعات نشان می دهد که متابولیسم بیلی روبین غیر مستقیم به مستقیم، در این نوزادان تغییر کرده که البته تعیین محل دقیق این تغییر به مطالعات بیش تر نیاز دارد.

بنابراین جلوگیری از تماس با مواد اکسیدان، منجر به حذف زردی در این نوزادان نمی شود، بلکه کاهش توانایی برداشت بیلی روبین و کنژوگاسیون منجر به بروز هیپر بیلی روبینی و کرنیکتروس در این بیماران می گردد [۱۳ و ۸].

(۱۲/۳ درصد) از نوزادان با نقص آنزیم نیاز به تعویض خون داشتند، در حالی که ۹۶ نوزاد (۵/۰۲ درصد) از نوزادان بدون نقص آنزیم تحت درمان با تعویض خون قرار گرفتند.

## بحث

کمبود فعالیت G6PD یک اختلال ارثی با توارث وابسته به X مغلوب است. G6PD منجر به افزایش حساسیت گلبول های قرمز در تماس با مواد اکسیدان (داروها، عوامل شیمیایی) می شود که در نتیجه همولیز رخ می دهد و باعث تظاهرات بالینی متنوع از جمله زردی نوزادی، همولیز و ایکتر حاد، آنمی همولیتیک و ایکتر حاد در تماس با باقلا (فاویسم) می گردد [۴ و ۲]. در مناطق جنوب مدیترانه به علت وجود نوع ناپایدارتر آنزیم اشکال بالینی شدیدتری مشاهده می شود که به نظر می رسد شدت علائم بالینی با ژن و نژاد ارتباط داشته باشد [۵ و ۴]. عللی که در دوره نوزادی منجر به همولیز می گردند عبارتند از: عفونت، هیپوگلیسمی، اسیدوز، مصرف دارو در نوزاد یا مادر، مصرف باقلا توسط مادر، تزریق vit k3 به نوزاد، تماس با نفتالین در بخش نوزادان، و استفاده از رنگ سه گانه (Triple dye) به عنوان ضد عفونی کننده روی بندناف نوزادی. همچنین مالیدن حنا روی پوست نوزادان نیز می تواند منجر به همولیز بشود [۲، ۹ و ۸].

شیوع نقص G6PD در مناطق مالاریا خیز مانند اهواز (۱۷/۹ درصد) و کشورهای آفریقایی مثل نیجریه (۳۱-۴۰ درصد) بیش تر بوده است [۱۱ و ۱۰]، در حالی که در مطالعه دیگری که در شهر تهران (بیمارستان شهید رهنمون) صورت گرفت کمبود آنزیم ۴/۲۶ درصد گزارش شده [۱۲] که تقریباً مشابه با پژوهش حاضر است.

در این بررسی، میانگین بیلی روبین در نوزادان با نقص آنزیم، با مطالعه بیمارستان شهید رهنمون مشابه بوده ولی درصد تعویض خون کم تر بوده است، به طوری که در این تحلیل ۱۲/۳ درصد نوزادان با نقص

- 3- David G. Nathan, Stuart H. Orkin. Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and hemolytic Anemia. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5<sup>th</sup> ed. 2000: 704-725.
- 4- Mac Donald. Hidden risks: Early discharge and bilirubin toxicity due to glucose 6- phosphate dehydrogenase deficiency pediatrics, 1995: 96: 734.
- 5- Washington EC, Eclor W. Abboud M. hemolytic jaundice due to G6PD deficiency causing kernicterus in a female newborn. South Med, 1995: 88: 776.
- 6- Valaes T. Severe neonatal jaundice associated with G6PD deficiency: Pathogenesis and global epidemiology. Acta pediatr suppl 1994: 394: 58.
- 7- Sl;usher TM, Vreman HJ, Melaren D. G6PD deficiency and carboxy hemoglobin concentrations associated with bilirubin related morbidity and death in Nigerian infants. J pediatr, 1995: 126: 102.
- 8- Kaplan M, Hammerman C: Sever neonatal hyperbilirubinemia, A potential complication of G6PD deficiency, cilinics in pernatplogy. Vol.97, 1998. 3, 365-578.
- 9- Zinkham WH; Oski-FA; "Henna a potential cause of oxidative hemolysis and neonatal hyperbilirubinemia" Pediatrics, 1996, 97, 707-9.
- 10- Ahmad H., Yukuhti M<sup>1</sup>, Hedrickse RG neonatal jmmdice in Zaria Niger, Second prospective sfudy-west - Air. J. Med. 1995, 14, 915.
- ۱۱- سرداری زاده، حسین. آزما، افشین. فراوانی کمبود آنزیم G6PD در نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی، مجله بیماری های کودکان ایران، سال نهم، شماره ۱، خرداد ۱۳۷۶، ص ۵۷ تا ۶۴.
- ۱۲- منجم زاده، سید مهدی. بررسی کمبود آنزیم G6PD در نوزدان مبتلا به یرقان در بیمارستان گلستان اهواز، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز، شماره ۹۸، فروردین ۱۳۶۸، ص ۱۰۰ تا ۱۰۶.
- 13- Valaes T: Pathophysiology of spontaneous nonatal hyperbilirubinemia associated with G6PD deficiency; J pediatr 1996, 128: 863-4.
- 14- Timos Valraes. Control of hyperbilirubinemia in G6PD deficient newborn using an Inhibitor of bilirubin production; Sn-Mesoporphyrin: pediatrics, 1998, 101: 915-918.

در یک مطالعه پیشنهاد شده که کمبود G6PD با آزمایش خون بندناف در هنگام تولد تشخیص داده شود و سپس تزریق مزوپورفیرین قلع (Sn-MP) که یک مهارکننده قوی تولید بیلی روبین با مکانیسم مهار آنزیم هم اکسیژناز است، می تواند جایگزین فتوترایی شود. همچنین استفاده از Sn-MP به عنوان پیشگیری در روز اول زندگی مزایای بیشتری نسبت به استفاده آن در مرحله درمان دارد [۱۴].

این مطالعه نشان داد که شیوع کمبود G6PD در نوزادان زرد بستری قابل توجه است و با توجه به مقالات اخیر کمبود این آنزیم در نوزادان با مکانیسم دیگری غیر از همولیز می تواند باعث زردی شود. در نتیجه تنها علامت آن در دوره نوزادی، زردی است و شدت زردی و کرنیکتروس در این نوزادان نسبت به نوزادان بدون نقص آنزیم بیش تر است. به علاوه حد تعویض خون نیز در این نوزادان پایین تر از نوزادان بدون نقص آنزیم است [۳]. لذا توصیه می شود در بررسی نوزادان زرد به طور متداول فعالیت آنزیم G6PD نیز اندازه گیری شود تا علاوه بر این که به علت تشخیص زردی کمک می شود، حد تعویض خون نیز مشخص گردد و از عوارض بعدی (فاویسم) نیز جلوگیری به عمل آید.

## منابع

- 1- Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Jaundice & Hyperbilirubinemia in the newborn 16 th ed. Nelson Textbook of Pediatrics 2000:513-517.
- 2- Fanaroff. A.A, Martin. RG: Neonatal jaundirce and liver Disease. 6<sup>th</sup> Edition, Mosby, 1997: 1343-1439.

