Archive of SID

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۹ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۶ صفحات ۹۳- ۸۹

بررسی کمبود آنزیم گلوکز- ۶- فسفات دهیدروژناز در نوزادان ایکتریک در مرکز پزشکی کودکان تبریز

دکتر ضیاءالدین قرشی: دانشیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: Dr_Ziaaedin_Ghorashi@yahoo.com
دکتر حسن سلطانی اهری: دانشیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
سونا قرشی: دانشجوی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

دریافت: ۸۵/۵/۲، پذیرش: ۸۵/۱۱/۴

چکیده

زمینه و اهداف: یکی از بیماری‌های دوره نوزادی که اهمیت ویژه‌ای دارد زردی نوزادی است که عوامل ایجاد کننده مختلفی داشته و کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) یکی از علل آن می‌باشد. کمبود G6PD مهم‌ترین اختلال در مسیر هگزوز منوفسفات و وابسته به X بوده که بیش از ۲۰۰ میلیون نفر را گرفتار نموده است. چون فراوانی این بیماری در استان آذربایجان شرقی مشخص نبود لذا به صورت مقطعی بررسی فراوانی کمبود آنزیم فوق انجام گرفت.

روش بررسی: این مطالعه به طور مقطعی از بهمن ماه سال ۱۳۸۲ لغایت دی ماه ۱۳۸۳ بر روی نوزادانی که ایکتر داشتند و به مرکز پزشکی کودکان تبریز مراجعه کرده‌اند انجام گرفت سطح آنزیم G6PD اندازه گیری و اطلاعات مربوط به سن، جنس، زمان شروع ایکتر، مقدار بیلیروبین، هموگلوبین، رتیکولوسیت و گروه خونی مادر و نوزاد از پرونده بیماران استخراج گردید.

یافته‌ها: از ۵۶۹ نوزاد ایکتریک بستری و سرپایی مقدار آنزیم G6PD اندازه گیری شد که ۱۳ نوزاد (۲/۲۸٪) دچار کمبود آنزیم بودند. وزن همه آن‌ها به جز یک مورد بالاتر از ۲/۵ کیلوگرم بود و از این تعداد ۱۰ مورد پسر و سه مورد دختر بودند. مقدار بیلیروبین ۵/۸۸ ± ۲۲/۴۱ میلی گرم درصد بود.

نتیجه گیری: بیشترین شیوع کمبود آنزیم G6PD در نیجریه ۴۰٪ گزارش شده است در حالی که در ایران شیوع آن ۱۴/۵-۱۰٪ است و در مطالعه ما فراوانی ۲/۲۸٪ استخراج گردید. با توجه به مطالب فوق لازم است که این مطالعه در استان آذربایجان شرقی در سطح وسیع‌تری انجام گیرد.

کلید واژه‌ها: ایکتر نوزادی، کمبود آنزیم G6PD، تعویض خون

مقدمه

بیماری‌های دوره نوزادی به علت خصوصیات خاص از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. از بیماری‌های مهم این دوره ایکتر نوزادی است که یکی از علل آن کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز می‌باشد. در هفته اول عمر ۶۰٪ نوزادان ترم و ۸۰٪ نوزادان نارس دچار زردی می‌شوند که در بیشتر موارد یک عارضه خوش خیم است (۱). کمبود G6PD مهم‌ترین اختلال در مسیر هگزوز منوفسفات می‌باشد که وابسته به X بوده و بیشتر از ۲۰۰ میلیون نفر را گرفتار نموده است (۱). صدها واریان از کمبود این آنزیم توصیف شده ولی تعداد کمی از آن‌ها شایع می‌باشند (۲). مطالعات بیوشیمیایی نشان داده‌اند که پروتئین G6PD موجود در گلبول‌های قرمز مشابه سایر سلول‌های سوماتیک است (۳). نیمه عمر پروتئین G6PD در گلبول‌های قرمز نرمال[1] در حدود ۶۰ روز می‌باشد هر چند که در زمان تبدیل رتیکولوسیت به اریتروسیت این نیمه عمر به صورت قابل ملاحظه تغییر می‌یابد(۳). بیشتر موارد بدون علامت بوده و یا علایم خفیفی ایجاد می‌کنند که به این نوع ساده یا شایع می‌گویند ولی مواردی که ایجاد آنمی همولیتیک غیراسفروستیک مادرزادی می‌کنند نوع نادر یا اسپورادیک یا شدید نامیده می‌شود.

علایم کمبود G6PD در عرض ۴۸-۲۴ ساعت بعد از خوردن ترکیبات اکسیدان ظاهر می‌شود (۴). خوردن باقلا[2] که ماده غذایی عمده قسمت‌های مدیترانه‌ای است در افراد با کمبود G6PD به صورت سندرم همولیتیک حاد به نام فاویسم بروز می‌کند (۵). فرم دیگر کمبود G6PD در نوزادان به صورت زردی تظاهر می‌کند که از نظر شدت کاملا متفاوت بوده و گاها منجر به کرن ایکتروس

1. Red blod cell, RBC
2. Fava bem

www.SID.ir

Archive of SID

می‌شود (۳). تشخیص بر اساس اثبات مستقیم و غیرمستقیم کاهش فعالیت G6PD در RBCها استوار است (۶). کاهش آنزیم در سفید پوستان و آسیایی‌ها نسبت به آمریکایی‌های آفریقایی تبار شدیدتر است (۱). چون رتیکولوسیت‌ها و RBCهای جوان فعالیت آنزیم بیشتری نسبت به سلول‌های پیرتر دارند لذا دوزاژ آنزیم بهتر است چند هفته بعد از همولیز انجام شود (۱). فراوانی کمبود G6PD در استان آذربایجان شرقی کاملا مشخص نبود لذا به صورت مقطعی بررسی فراوانی آنزیم فوق در مرکز پزشکی کودکان تبریز انجام گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه به طور مقطعی از اول بهمن سال ۱۳۸۲ لغایت آخر دی ماه سال ۱۳۸۳ بر روی نوزادانی که با شکایت ایکتر به مرکز پزشکی کودکان تبریز مراجعه کرده بودند صورت گرفت. در تمام نوزادان ایکتریک مراجعه کننده سطح آنزیم G6PD با روش کیفی Spot test و با استفاده از کیت صبا ساخت ایران اندازه گیری شد. کیت‌های فوق به روش مستقیم جهت بررسی میزان آنزیم G6PD در RBCها مورد استفاده قرار می‌گیرد.

معرف‌های به کار رفته در هر کیت شامل

۱. ویال حاوی سوبسترا ۲۰ عدد برای ۲۰ تست انفرادی
۲. بافر تریس ۱۵ سی سی
۳. معرف A ۵ سی سی
۴. روغن معدنی ۷۰ سی سی

خون کامل حاوی ماده ضد انعقاد مانند هپارین باید مورد استفاده قرار گیرد. ابتدا درون لوله همولیز یک میلی لیتر آب مقطر و ۲ میلی لیتر خون کامل ریخته و اجازه می‌دهیم که خون لیز و یک دست شود. درون ویال سوبسترا ۰/۲ میلی لیتر با فرویک قطره معرف A افزوده و سپس ۰/۵ میلی لیتر از خون لیز شده مرحله قبل را به آن اضافه کرده و تکان داده سریعا روغن معدنی را می‌افزاییم تا سطح مایع کاملا پوشانده شود، بلافاصله در اتوو ۳۷ ºC قرار داده بعد از یک ساعت نتیجه به شرح زیر گزارش می‌شود:

نرمال: تغییر رنگ از آبی به قرمز بین ۶۰ - ۱۰ دقیقه

کمبود کامل یا جزیی: عدم تغییر رنگ تا بعد از ۶۰ دقیقه

در ضمن اطلاعات مربوط به سن، جنس، سابقه فرزندان قبلی خانواده، زمان شروع ایکتر، وزن زمان تولد، نوع زایمان، اپگار دقیقه اول و پنجم، وجود یبوست، کرن ایکتروس، وجود هماتوم، سابقه سقط یا دیابت مادر، ارگانومگالی، مقدار بیلیروبین و هموگلوبین، تعداد رتیکولوسیت، گروه خون مادر و نوزاد، تست کومبس و نوع درمان ایکتر که در پرسشنامه‌ها درج و نیز از پرونده بیماران استخراج گردید. پس از جمع آوری داده‌ها ورود آن‌ها در نرم افزار SPSS، تجزیه و تحلیل لازم صورت گرفت. مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه کمبود G6PD و نرمال با استفاده از T-Test انجام گردید.

یافته‌ها

از ۴۴۷ نوزاد بستری و ۱۲۲ مورد به طور سرپایی مقدار آنزیم G6PD اندازه گیری شد که ۱۰ نوزاد از موارد بستری و ۳ مورد از نوزادان سرپایی مبتلا به کمبود G6PD بودند. در رابطه با نوزادان مبتلا به کمبود G6PD سابقه سقط جنین‌های قبلی و دیابت مادر منفی بود. سفالو هماتوم، کاپوت سوکسید انئوم و یا هماتوم سایر قسمت‌های بدن و ارگانومگالی وجود نداشت.

تغذیه آن‌ها از شیر مادر و به جز یک مورد وزن همه آن‌ها بالای ۲/۵ کیلوگرم بود. اپگار دقیقه اول تولد بالاتر از ۷. زمان شروع ایکتر هفته اول بعد از تولد که در ۲۴ ساعت اول شروع نشده بود. نوع زایمان در ۸ مورد واژینال و ۵ مورد سزارین بود. علایم کرن ایکتروس مثل کاهش تغذیه، کاهش رفلکس‌های نوزادی، اپیستو تونوس، تشنج، گریه با صدای زیر و هیپوتونی وجود نداشت. از نظر جنسی ۱۰ مورد مذکر و ۳ مورد مؤنث بود. از این نوزادان کشت خون و CRP و تست کومبس به عمل آمد که منفی گزارش شد. میزان بیلیروبین در زمان مراجعه حداقل ۱۶/۴ و حداکثر ۳۲/۵ میلی گرم درصد، هموگلوبین در زمان مراجعه حداقل ۱۳/۱ و حداکثر ۲۴/۴ گرم درصد و شمارش رتیکولوسیت در زمان مراجعه حداقل ۰/۶٪ و حداکثر ۲/۸٪ گزارش گردید. جدول ۱ علایم آزمایشگاهی و مشخصات دموگرافیک در نوزادان با کمبود G6PD و نرمال را نشان می‌دهد. بین نوزادان سالم و مبتلا به کمبود G6PD از نظر سن شروع ایکتر، مقدار هموگلوبین، تعداد روزهای بستری، مقدار بیلروبین توتال، درصد رتیکولوسیت و نوع درمان تفاوت معنی داری استخراج نشد.

جدول ۱: مقایسه علایم آزمایشگاهی و مشخصات دموگرافیک دو گروه

متغیر	کمبود G6PD		نرمال G6PD	
	mean	SD	mean	SD
Hb*(gr/100)	۱۶/۶۴	۳/۲۴	۱۵/۹	۲/۷۲۹
Bil** (mg/100)	۲۲/۴۱	۵/۸۸	۲۱/۷۱۶	۱۱/۱۰۴
Ret*** (%)	۲/۳۲۰	۱/۹۲۵	۱/۸۸۳	۲/۲۴۵
(روز) سن نوزاد	۶/۸	۳/۵۵	۷/۴۱۳	۴/۹۸
(روز) سن شیوع ایکتر	۳/۲	۱/۵۴	۳/۸۶	۲/۷۱
(روز) مدت بستری	۳/۴	۰/۸۴۳	۳/۷	۲/۶۸۵

* هموگلوین ** بیلی روتین *** رتیکولوسیک

بحث

در این مطالعه ۲/۲۸٪ نوزادان کمبود آنزیم G6PD داشتند. بررسی که قبلا بر روی ۵۵ نوزاد با هیپر بیلیروبینمی در مرکز پزشکی کودکان تبریز انجام گرفته است ۷/۲۵ درصد آنان کمبود آنزیم G6PD داشتند (۷). مطالعه گذشته نگر ۱۰ ساله دیگری در تبریز نشان داد که از کل ۶۴۱۳۳ بیمار بستری شده بیمارستانی ۷۴ نفر در سنین مختلف کمبود آنزیم G6PD داشتند (۸).

بررسی اپید میولوژیک انجام شده در شهر ارومیه نشان داد که حدود یک درصد جمعیت این شهر مبتلا به کمبود آنزیم G6PD می‌باشند (۹) که در مقام مقایسه با نقاط مختلف جهان متفاوت است به طوری که در نیجریه ۴۰٪، سیاه پوستان آمریکا ۴۰-۱۰٪، عربستان ۱۸/۴٪، چین ۴/۵٪، مالزی ۳/۵٪، اسپانیا ۱۵/۸٪، هند

www.SID.ir

Archive of SID

۱/۵٪، سنگاپور ۱/۲٪ گزارش شده است(۱۰). در بیمارستان امین اصفهان کمبود G6PD چهارمین علت شایع ایکتر نوزادی گزارش شده است که در مقایسه با مطالعه ما نشانگر شیوع بیشتر آن در اصفهان می‌باشد (۱۰).

در مطالعه‌ای که به صورت مقطعی در بیمارستان‌های شهید بهشتی و الزهرای اصفهان بر روی ۷۰۵ نوزاد ایکتریک انجام شده ۷/۵٪ کمبود آنزیم G6PD گزارش گردیده است که ۵۰/۹٪ آن‌ها تعویض خون شدند (۱۱) از نظر شدت ایکتر در مبتلایان به کمبود آنزیم G6PD طیف وسیعی از هیپربیلروبینمی وجود دارد (۳) که در مطالعه ما مقدار بیلروبین ۵/۸۸ ± ۲۲/۴۱ میلی گرم درصد بوده است و فقط یک مورد نیاز به تعویض خون پیدا کرد و موردی از علایم کرن ایکتروس مشاهده نشد. در مالزی از ۸۹۷۵ نوزاد تحت بررسی ۱۰۰ مورد کمبود آنزیم داشتند که ۶ نوزاد نیاز به تعویض خون پیدا کردند. در دهران عربستان از ۶۲۴۶ نوزاد مبتلا ۴۲ نفر نیاز به تعویض خون داشتند. ولی هیچ موردی از کرن ایکتروس گزارش نشده است (۱۰) در شهر بصره عراق ۵۱٪ نوزادان بستری به علت ایکتر کمبود آنزیم G6PD داشتند که ۲۷ مورد تعویض خون و ۸ مورد فوت به علت کرن ایکتروس گزارش شده است (۱۱). در مطالعه دیگری ۱۶٪ موارد کمبود G6PD نیاز به تعویض خون داشتند (۱۲). در بررسی ما نسبت پسر به دختر ۱:۴ بوده که در مطالعه ایران پور۱:۳ گزارش شده است (۱۱). مواردی از سفالو هماتوم، کاپوت سوکسید انئوم یا هماتوم سایر قسمت‌های بدن که باعث بروز ایکتر شوند در نوزادان تحت مطالعه ما وجود نداشت.

نتیجه گیری

با توجه به این که کمبود آنزیم G6PD وابسته به x می‌باشد افزایش شیوع بیماری در مذکرها قابل انتظار است دخترهای مبتلا یا هموزیگوت هستند یا این که هتروزیگوت بوده و طبق فرضیه لیون یکی از کروموزم‌های x غیر فعال شده است (۱۲-۱۰). شیوع کمبود G6PD در ایران حدود ۱۴/۵-۱۰٪ گزارش شده و در مطالعات مربوط به اصفهان نسبت به مطالعه ما بیش‌تر است. لذا به نظر می‌رسد مواردی از کمبود G6PD نوزادان به علت ایکتر خفیف به مراکز درمانی مراجعه نمی‌کنند که این امر می‌تواند دلیلی بر شیوع پایین مطالعه ما باشد. می‌بایستی بررسی‌های وسیع‌تری در استان آذربایجان شرقی انجام گردد. گرچه بیماری وابسته به x می‌باشد ولی با توجه به نتیجه مطالعات انجام گرفته در صورتی که ظن بالینی قوی برای ابتلای دختر به کمبود این آنزیم وجود داشته باشد لازم است که سطح G6PD اندازه گیری شود.

References

1. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Nelson Text Book of pediatric*, 17th, ed, Philadelphia, WB Saunders, 2004; P: 468-482.
2. Christensen R. *Hematologoic problems of the neonate,* 1st ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000; P: 218-228.
3. Luzzatto L. G6PD Deficiency and Hemolytic Anemia In: Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy and childhood*, 4th ed. Toronto, WB Saunders, 1993; P: 674-695.
4. Siberry G, Iannone R. *The Harriet Lane HandBook*, 15th ed. Boston, Mosby, 2000; P: 913.
5. Andreoli T, Carpenter C, Griggs R, Loscalzo J: Cecil Essentials of Medicine, 5th ed, New York, WB Saunders, 2001; P: 405-430.

٦. ابوالقاسم ح. اورژانس‌های اطفال، چاپ اول، انتشارات سماط، تهران، ۱۳۷۹ ص۵۲- ۴۵۱،

۷. پی سخن ش. بررسی شیوع کمبود آنزیم G6PD در نوزادان و ارتباط آن با ایکتر دوره نوزادی در مرکز پزشکی کودکان تبریز. پایان نامه دکترای پزشکی ۱۳۷۴.

۸. نایبی م. بررسی اپیدمیولوژیک کمبود آنزیم G6PD در مراجعه کنندگان به مرکز پزشکی کودکان تبریز، پایان نامه دکترای پزشکی ۸۱-۱۳۸۰.

۹. روایی ن. بررسی شیوع کمبود آنزیم G6PD در شهر ارومیه. پایان نامه دکترای پزشکی ۱۳۶۹.

۱۰. حق شناس ی: شیوع G6PD و ارتباط آن با زردی نوزادی و تعویض خون در بیست و یکمین کنگره مسائل شایع طب اطفال، چاپ اول، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدماتی بهداشتی درمانی اصفهان، ۱۳۷۸، ص ۱۸-۱۲

11. Iranpour R, Akbar MR, Haghshanas I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates. The *Indian Journal of pediatrics*, 2003; **70** (11): 855-7.
12. Al-Omran A, AlGhazal F, Gupta S, Thomsons B, Glucose-6phosphate dehydrogenase deficiency and Neonatal Joundice in Al-Hofuf area. *Annals of Saudi medicine*, 1999; **19** (2): 156-158.

www.SID.ir