

# اثر اکسیدانی حنا و همولیز ناشی از آن در یک بیمار با کمبود آنزیم گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز

دکتر اصغر رامیار؛ فوق تخصص بیماری‌های خون کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر نجم الدین کلانتری\*؛ دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## خلاصه

**مقدمه:** کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز مهمترین بیماری در سیکل هگزوز مونوفسفات می‌باشد که به صورت‌های مختلف کلینیکی از جمله حملات آنمی همولیتیک تظاهر می‌یابد. گیاه حنا در نواحی جنوبی ایران مانند بلوچستان و بم می‌روید و دارای اثرات فارماکولوژیک مختلف از جمله ضد قارچ، ضد باکتری و برطرف کننده ترک خوردگی‌های پوست می‌باشد. برگ حنا نیز به واسطه داشتن ماده‌ای بنام Lawsone که مشابه ترکیبات نفتالین است با خاصیت اکسیدانی خود باعث همولیز می‌شود.

**معرفی بیمار:** در این مقاله پسر ۷ ساله‌ای که با علائم همولیز مراجعه کرده بود معرفی می‌گردد. این کودک به دلیل وجود ضایعات و زیکولو بولوز از بدو تولد تحت درمان بوده روز قبل از مراجعه از یک داروی گیاهی که در آن از حنا استفاده شده بود استعمال نموده و پس از ۲۴ ساعت با رنگ پریدگی، ادرار تیره و کاهش سطح هوشیاری مراجعه و بستری شد. بررسی‌های انجام شده برای بیمار دال بر همولیز حاد به همراه کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز بود.

\* مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز طبی  
کودکان

E-mail:  
dr\_n\_kalantari@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۲/۱۸

تاریخ بازنگری: ۸۴/۵/۱۰

تاریخ پذیرش: ۸۴/۶/۳۰

## واژه های کلیدی: گلوکز- ۶ فسفات دهیدروژناز، حنا، همولیز، آنمی همولیتیک

۲- آنمی همولیتیک غیر اسفروسیتی مزمن که در غیاب استرس هم دیده می‌شود و در افراد نقص شدید آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز و یا نقایص آنزیمی دیگر مانند پیرووات کیناز دیده می‌شود.

۳- یرقان نوزادی که در بعضی از نوزادان بدون وجود ناسازگاری خونی و یا ناسازگاری‌های ایمنولوژیک ایجاد می‌شود و در بعض موارد شدت آن به حدی است که باعث کرنیکتروس می‌گردد. کمبود این آنزیم از علل قابل پیشگیری عقب ماندگی ذهنی نوزادان می‌باشد که با تشخیص و درمان زودرس همولیز می‌توان از این عارضه جلوگیری کرد [۲].

حملات آنمی همولیتیک با عفونت، بعضی داروها و به ندرت باقلا و موادی دیگر مانند نفتالین ایجاد می‌شود [۱، ۲]. برخی مواد دیگر نیز که دارای خاصیت اکسیدانی هستند می‌توانند سبب حملات همولیز در بیمار مبتلا به نقص آنزیمی شوند.

## مقدمه

کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز یک بیماری وابسته به X می‌باشد، که در حدود ۲۰۰ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا هستند [۱]. در سال ۱۹۵۰ هنگامی که اثر همولیتیک پریماکین بررسی می‌شد بیماری کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز تشخیص داده شد. اگرچه این بیماری در همه جوامع دیده می‌شود ولی شیوع آن در آفریقای‌ها و نواحی مدیترانه و آسیای شرقی بیشتر است. بیماری گلوبولهای قرمز پیر را بیشتر از سلولهای جوان درگیر می‌کند. بیماری خود را به سه صورت نشان می‌دهد:

۱- حملات آنمی همولیتیک که در اثر فاکتورهایی مانند عفونت، داروها (نالیدیکسیک اسید، کلرامفنیکل و ..) و موادی مانند باقلا و حنا ایجاد می‌شود.

در آزمایش ادرار انجام شده هموگلوبینوری مشاهده شد. بیمار بستری و اقدامات حمایتی جهت پیشگیری از رسوب هموگلوبین در کلیه انجام شد. همچنین با توجه به عدد هموگلوبین وی تزریق خون برای وی انجام شد و پس از آن بدون هیچگونه عارضه با هموگلوبین ۹ میلیگرم در دسی‌لیتر ترخیص شد.

## بحث

گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) یک آنزیم حیاتی کلیدی در چرخه متابولیسم گلوکز می‌باشد که گلوکز ۶- فسفات را به ۶- فسفوگلوکونیک اسید تبدیل می‌کند و در ضمن این عمل NADPH تولید می‌شود. این ماده برای احیاء کردن گلوتاتیون ضروری می‌باشد. وجود گلوتاتیون برای خنثی کردن مواد اکسیدان ضروری است. در صورت نبودن گلوتاتیون احیاء شده، مواد اکسیدان باعث رسوب هموگلوبین و تشکیل Heinz bodies می‌شوند و غشای گلبول قرمز آسیب جدی می‌بیند و این دو تغییر باعث از بین رفتن زودرس گلبول‌های قرمز می‌شوند [۱]. سنتز این آنزیم بوسیله ژنی که بر روی کروموزوم X می‌باشد کد می‌شود. در نتیجه این بیماری در مردان بیشتر دیده می‌شود [۱]. در حدود ۱۳ درصد افراد آفریقایی-آمریکایی موتاسیون از نوع  $\bar{A}$  دارند که فعالیت آنزیم آنها ۵ تا ۱۵ درصد افراد طبیعی است. در آسیایی‌ها و یونانی‌ها موتاسیون از نوع  $\bar{B}$  می‌باشد و فعالیت آنزیمی آنها کمتر از ۵ درصد افراد طبیعی است [۱].

اغلب زنان هتروزیگوت علامت بالینی ندارند ولی گاهی به دلیل فرضیه لیون (غیر فعال شدن اتفاقی کروموزوم X) زنان هتروزیگوت هم علامت‌دار می‌شوند [۶]. تاکنون در حدود ۱۰۰ موتاسیون ژنی مختلف شناخته شده است. در حالت کلاسیک بیماری معمولا ۴۸-۲۴ ساعت بعد از تماس فرد با مواد اکسیدان همولیز رخ می‌دهد. در این بیمار نیز ۲۴ ساعت پس از مصرف داروی گیاهی حاوی ماده اکسیدان علائم همولیز ظاهر شد. شدت همولیز بستگی به نوع ماده اکسیدان، مقدار آن و شدت نقض آنزیم دارد [۱]. چون مقدار آنزیم در گلبول‌های قرمز جوان بیشتر است ممکن است علی‌رغم ادامه تماس با مواد اکسیدان، همولیز به صورت خود بخود قطع شود. که به دلیل تولید زیاد گلبول‌های قرمز جوان در پاسخ به همولیز است.

در افرادی که موتاسیون از نوع  $\bar{A}$  دارند، در صورت وجود نقض آنزیمی در نوزاد ممکن است در نوزادان نارس آنها همولیز خودبخودی رخ دهد. وقتی یک مادر حامله از مواد اکسیدان

گیاه حنا در نواحی جنوبی ایران مانند بلوچستان و بم می‌روید که دارای اثرات فارماکولوژیک متعددی است. اثر ضد قارچ، ضد باکتری بخصوص گرم مثبت‌ها از خواص فارماکولوژیک حنا است. همچنین استفاده موضعی این گیاه مانع اثر اشعه خورشید روی پوست بدن شده و در برطرف کردن ترک خوردگی‌های پوست مؤثر است. در بعضی نواحی ایران از این گیاه به عنوان ماده آرایشی مانند رنگ مو استفاده می‌شود [۳]. برگ گیاه حنا نیز به واسطه داشتن ماده‌ای به نام Lawson با نام شیمیائی ۲ هیدروکسی ۱ و ۴ نفتوئکینون (2-hydroxy-1, 4 naphthoquinone) که مشابه ترکیبات نفتالین است با خاصیت اکسیدانی خود باعث همولیز می‌شود [۴، ۵]. تشخیص بیماری بر اساس اثبات کاهش فعالیت آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز در گلبول‌های قرمز می‌باشد که به دو روش مستقیم و غیر مستقیم اندازه‌گیری می‌شود.

## گزارش بیمار

بیمار پسر بچه ۷ ساله‌ای بود که به دلیل ضایعات وزیکولوبولوز که از ابتدای تولد وجود داشت، تحت درمان با داروهای مختلف قرار گرفته بود ولی به دلیل عدم بهبودی، داروها قطع و یک داروی گیاهی که در آن از حنا، شیرین بیان و روغن نارگیل استفاده شده بود، مصرف نموده بود. ۲۴ ساعت بعد از مصرف این داروی گیاهی، بیمار دچار تغییر رنگ ادرار و رنگ پریدگی و کاهش سطح هوشیاری شده بود. سابقه و شواهدی از عفونت طی روزهای گذشته، مصرف داروی دیگر و یا مصرف باقلا در چند روز گذشته وجود نداشت. در بررسی خانوادگی بیمار سابقه بیماری‌های همولیتیک دیده نشد. در هنگام بستری بیمار اسکالری ایکتریک داشت. بجز افزایش ضربان قلب سایر علائم حیاتی پایدار بود. در معاینه شکم بزرگی کبد و طحال یافت نشد.

در بررسی آزمایشگاهی به عمل آمده فرمول شمارش خون همگلوبین ۳/۴ میلیگرم در دسی‌لیتر و هماتوکریت ۹/۶٪ را نشان داد. پلاکت بیمار طبیعی و گلبولهای سفید افزایشی در حد ۳۶۰۰۰ با شیفت به چپ (۹۰٪ پلی‌مورفونوکلتر) داشته و رتیکولوسیت بیمار ۱۲٪ بود.

مقدار تام بیلروبین سرم بیمار ۳/۴ میلیگرم در دسی‌لیتر و جزء مستقیم آن ۰/۵ میلیگرم در دسی‌لیتر بود. تست کومبس مستقیم بیمار منفی و بررسی کیفی فعالیت آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز در زمان همولیز کمبود را نشان داد.

درمان این بیماران درمان حمایتی است که در جهت پیشگیری از رسوب هموگلوبین در کلیه‌ها انجام خواهد شد. همچنین در مورد هموگلوبین بسیار پائین که خطر نارسائی قلبی وجود داشته باشد و حیات بیمار در مخاطره باشد تزریق خون (packed cell) لازم است [۲] که در این بیمار نیز این اقدامات انجام شد. تزریق کورتون تأثیری در سیر بیماری نداشته و تجویز آهن نیز در صورتی که آنمی فقر آهن همزمان وجود نداشته باشد ممنوع است. هر چند تجویز فولیک اسید میزان خونسازی را افزایش نمی‌دهد ولی از آنجائی که افزایش فعالیت مغز استخوان وجود دارد تجویز می‌شود [۲]. گاهی در این بیماران نیاز به طحال برداری می‌شود که این موارد عبارتند از: هیپر اسپلینیزم، کم خونی مزمن شدید، بزرگ شدن طحال به حدی که از نظر فیزیکی برای بیمار مشکل ایجاد کند [۶].

هرچند در این بیمار عوارضی ناشی از همولیز باقی نماند ولی اظهار نظر در مورد پیش‌آگهی همولیز ناشی از حنا نیاز به مطالعات جامعی دارد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به استفاده از حنا در کشور ما به خصوص استفاده از آن در مناطق خاصی از کشور که و با توجه به خطر استفاده از آن و همولیز ناشی از آن (مانند کرنیکتروس)، توصیه می‌شود مادران بارداری که سابقه بیماری مشابه را در فرزندان خون و یا بستگان نزدیک داشته‌اند از مصرف حنا پرهیز نمایند و آموزش لازم در این خصوص به آنها داده شود. همچنین توصیه می‌شود در مناطقی که شیوع نقص آنزیمی گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز بالاست، مادران حامله و نوزادان از حنا استفاده نکنند.

استفاده کند، اگر جنین مبتلا به این بیماری باشد، در اثر انتقال مواد اکسیدان از جفت می‌تواند دچار همولیز شود [۱]. از مواد اکسیدان می‌توان به داروها مانند کوتریموکسازول، نالیدیکسیک اسید و کلرامفنیکل اشاره کرد. سایر مواد اکسیدان مانند نفتالین و حنا نیز ممکن است اثر مشابهی را در نوزاد ایجاد نمایند.

حنا به واسطه داشتن ترکیبی به نام ۲ هیدروکسی ۱ و ۴ نفتوکینون که شبیه نفتالین خاصیت اکسیدانی دارد در افرادی که دارای نقص آنزیمی هستند اگر به صورت موضعی هم استفاده شود، می‌تواند باعث همولیز شود [۴، ۵].

از علائم آزمایشگاهی بیماری آنمی، ایکتر، رتیکولوسیتوز (معمولاً ۵ تا ۱۵ درصد)، دیدن Heinz body و Ghastr cell در اسمیر خون محیطی و کومبس مستقیم منفی و کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز و هموگلوبینوری است که این بیمار نیز نقص فعالیت آنزیمی را توأم با هموگلوبینوری و رتیکولوسیتوز ۱۲٪ که دلالت بر همولیز دارد نشان داد. برخی بیماران در زمان همولیز نقص فعالیت آنزیمی را از لحاظ آزمایشگاهی نشان نمی‌دهند که دلیل آن این است که در گلبول‌های قرمز جوان مقدار آنزیم بالاست و ممکن است در هنگام حمله حاد که عمده گلبول‌های قرمز در گردش گلبول‌های جوان هستند فعالیت آنزیمی طبیعی گزارش شود. در اینگونه موارد لازم است پس از سپری شدن یک نیمه گلبول‌های قرمز (۲ تا ۳ ماه بعد) آزمایش تکرار شود [۲]. در اغلب افراد همولیز خودبه‌خود محدود شونده است که این حالت در همولیز ناشی از مصرف داروها بیشتر دیده می‌شود. ولی پیش‌آگهی بیماری در همولیزهای ناشی از باقلا بدتر است [۲].

## Henna: a cause of hemolysis in G6PD-deficient patient

**A Ramiar, MD;** Associate Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences  
**N Kalantari\*, MD;** Resident of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

\*Correspondence author,  
Address: Children's Medical  
Center, Dr Gharib St,  
Tehran, IR Iran.  
E-mail:  
dr\_n\_kalantari@yahoo.com

**Received: 8/5/05**  
**Revised: 1/8/05**  
**Accepted: 21/9/05**

### Abstracts

**Background:** G6PD-Deficiency is the most important disease of the hexose monophosphate pathway. It is a X linked disease and more common in male. It is responsible for three clinical syndrome. 1) An episodic hemolytic anemia induced by certain drug and infection, rarely by fava beans and Henna; 2) Chronic Non-spherocytic hemolytic anemia; 3) Neonatal jaundice.

Henna is a traditional cosmetic agent to stain the hair, skin and nails. It can cause hemolysis in G6PD deficient patients because of lawsone (2-hydroxy-1,4 naphthoquinone). Lawsone has oxidative properties similar to naphthalin.

**Case report:** We report on a 7 year old boy with pallor, jaundice and hemogluinuria after application of henna on his skin. In laboratory test his G6PD enzyme activity was deficient.

**Key Words:** Henna, Hemolytic anemia, Hemolysis, G6PD

## REFERNCES

1. Segel GB. Hemolytic anemia. In: Behrman, K Liegman, Jenson. Nelson Textbook of Pediatric. 17<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp:1636-8.
2. Beutler E. Glucose 6 phosphat dehydrogenase deficiency and other red cell enzyme Abnormality. In: Beutler E, Lichtman MA, et al. Williams hematology. 6th ed. New York; MC Graw Hill. 2001, Pp: 527-39.
۳. آزاد بخت م. رده بندی گیاهان دارویی. چاپ اول. تهران، نشر طبیب. ۱۳۷۸: ص ۲۰۶.
4. Kok AN, Ertekin MV, Ertekin V, et al. Henna (*Lawsonia inermis* Linn.) induced haemolytic anaemia in siblings. *Int J Clin Prac.* 2004;58(5):530-2.
5. Zinkham MN, Oski FA. Henna: a potential cause of oxidative hemolysis and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 1996; 97(5): 707-9.
6. Philip Lanzowsky. Hemolytic Anemia. In: Philip Lanzowsky. Manual of Pediatric Hematology and oncology. 4<sup>th</sup> ed. New York, Elsevier. 2005 Pp:153-6.