مقاله مروری

● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۱، زمستان ۱۳۸٤، صفحه ۱۲۲-۱۱٤

دریافت: ۸٤/۳/۲٤، پذیرش: ۸٤/۹/۲

کمبود آنزیم گلوکز – ۶– فسفات دهیدروژناز

یداله زاهدپاشا [۱*]، موسی احمدپور [۲]، امیر زاهدپاشا [۳]

۱- دانشیار گروه نوزادن دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه نوزادان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- دانشجوی دندانپزشکی

کمبود گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز شایع ترین نقص آنزیمی در دنیا می باشد و موجب طیف وسیعی از بیماریهایی نظیر زردی نوزادی، کم خونی همولیتیک حاد و همولیز مزمن می گردد. افراد مبتلا به کمبود این آنزیم ممکن است بدون علامت باشند. یک عارضه توارثی وابسته به جنس (X-limited) است که اکثراً در افراد آفریقائی، آسیایی، مدیترانه ای و خاورمیانه دیده می شود. تقریباً ۴۰۰ میلیون نفر در دنیا به آن مبتلا می باشند.

شیوع آن در تهران ۲/۱٪ (۳/۶٪ پسر و ۰/۶٪ دختر)، در بابل در پسران ۱۲/۵٪ و در دختران ۴/۱٪ و در ساری در پسران ۱۴/۳٪ و دختران ۳٪ می باشد. معمولاً بوسیله تست فلوئورسنت لکه ای (FST) تشخیص داده می‌شود. تقسیم بندی آن بر مبنای درجه کمبود و تظاهرات بالینی آن می باشد. همولیز حاد در تماس با عوامل اکسیدان به فرم دارو یا باقلا صورت می گیرد. همولیز حاد یا خود محدود شونده است و یا در موارد نادر نیاز به تزریق خون پیدا می کند. زردی نوزادی ممکن است نیاز به فتوتراپی و یا تعویض خون برای جلوگیری از کرن ایکتروس پیدا کند. همولیز مزمن نادر است و وابسته به ژن موتاسیون یافته تک گیر می باشد. بیماری بندرت کشنده است. فراوانی انواع موتاسیون آن در شمال کشور در مازندران (ساری) از نظر مولکولی موتاسیون مدیترانه ای ۶۶/۲۵٪، کانتام ۲۷٪ و کوزنزا ۶/۷۵٪ و در استان گلستان ۶۹٪ مدیترانه ای، ۲/۶۷٪ کانتام و در استان گیلان ۸۶/۴٪ مدیترانه ای و ۹/۷٪ کانتام می باشد.

مهمترین اقدام برای پیشگیری، غربالگری در دوره نوزادی و شناسائی مبتلایان و پیشگیری از تماس با عوامل اکسیدان و باقلا و درمان زودهنگام زردی نوزادی برای پیشگیری از عارضه مغزی است.

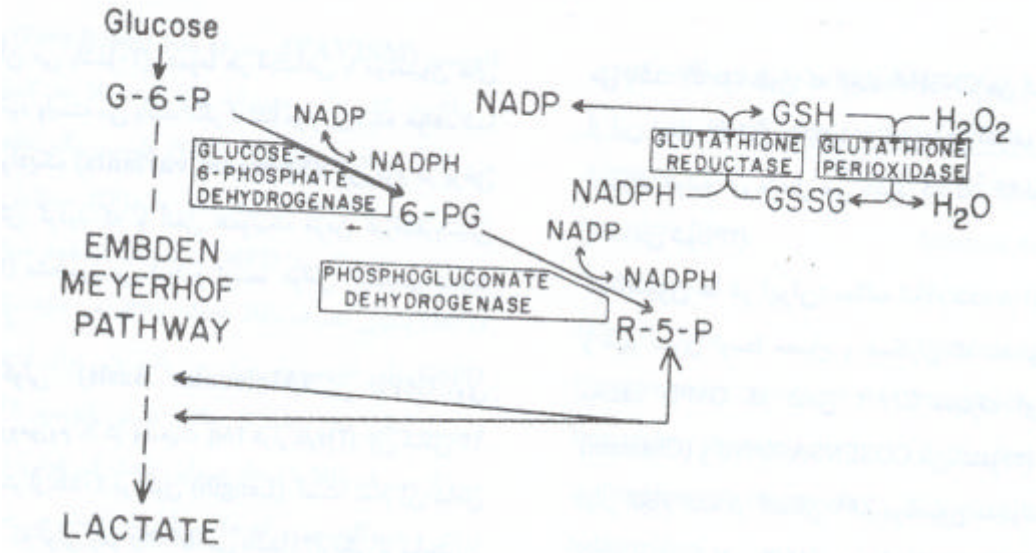
واژه های کلیدی: *کمبود گلوکز-٦-فسفات دهیدروژناز، فاویسم ، زردی نوزاد ، کم خونی همولیتیک حاد.*

مقدمه

کمبود گلوکز – ۶ – فسفات دهیدروژناز (G6PD) (Glucose-6-phosphat dehydrogenase) شایعترین نقص آنزیمی گلبولهای قرمز می باشد که حدود ۴۰۰ میلیون از مردم دنیا به آن مبتلا می باشند(۱). اولیـــن بار در سال ۱۹۵۶ تشخیص داده شد و تاکنون تحقیقات فراوانی درباره انواع آن توسط دانشمندان صورت گرفت(۳و۲). این نقیصه یک عامل مهم زردی در دوره نوزادی است که می تواند منجر به کرن ایکتروس، فلج مغزی، عقب ماندگی ذهنی و مرگ گردد(۴و۱). در کودکان و سایر سنین در مواجهه با باقلا، مواد اکسیدان و برخی از داروها ممکن است موجب همولیز حاد تهدید کننده زندگی و بندرت افزایش ابتلا به عفونت شود(۴و۱). G6PD باعث کاتالیز مرحله اول راه هگزوز منوفسفات در متابولیسم گلوکز و ایجاد NADPH می گردد که برای نگهداری گلوتاتیون احیاء شده (GSH) ضروری می باشد(شکل ۱). GSH باعث حفاظت گلبولهای قرمز از آزردگی اکسیداتیو می گردد. G6PDدر همه سلولهای بدن منتشر می‌باشد(۵).

توارث: راه انتقال G6PD وابسته به کروموزم مغلوب می باشد. بنابراین براساس تئوریک اغلب مبتلایان جنس مذکر بوده و جنس مؤنث ناقل می باشند. تظاهرات بالینی در جنس مؤنث

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.8.1.18.8]



شکل ۱. متابولیسم گلوکز در گلبول قرمز

هموزیگوت با سندرم ترنر (XO) و X غیرفعال بر مبنای تئوری Lyon دیده می شود(۲).

شیوع: شیوع آن در نژاد آفریقائی آمریکایی۱۲/۸٪(۶)، در پسران و دختران کانادائی بترتیب ۵/۶٪ و ۲/۲٪ (۷) در پسران و دختران فرانسوی ۶ و ۱٪ (۸) در سنگاپور ۱/۶۲٪ موالید (۳/۵٪ پسران و ۱۱/۵٪ دختران)(۹)، در نژادهای مختلف مالازیائی (چینی ۴/۵، مالی ۳/۵، هندی ۱/۵٪)(۱۰)، عربستان صعودی ۱۸٪ (۱۱) گزارش گردید. در یک مطالعه شیوع آنرا در مصر یک و در ایران ۱۱/۵۵٪ گزارش نمود(۱۲). در یک بررسی انجام شده از خون بند ناف نوزادان متولد شده در ساری شیوع آن در پسران ۱۴/۳ و دختران ۳٪ و در کل موالید ۸/۶٪ بوده است(۱۳).

در بررسی که از طریق غربالگری بند ناف نوزادان در تهران انجام شد شیوع آن ۲/۱٪ (۳/۶٪ پسر و ۰/۶٪ دختر) بوده است(۱۴). در مطالعه ای که توسط زاهدپاشا و همکاران انجام شد و نوزادان از طریق بند ناف در بابل غربالگری شدند، شیوع آن را در پسران ۱۲/۵ و دختران ۴/۱٪ در شهر بابل نشان داد(۱۵). در مطالعه دیگری که بوسیله هاشمی و همکاران در دانش آموزان شهر آمل انجام گرفت شیوع آن در پسران ۱۱/۲ و دختران ۱/۴٪ بوده است(۱۶).

انواع G6PD: در سال ۱۹۶۷ یک کمیته سازمان جهانی بهداشت (WHO) روشهای استاندارد اختصاصی انواع G6PD را معرفی نمود، که شامل فعالیت آنزیمی km برای G6PDو NADP، ثبات حرارتی (Heat stability)، تأثیر مصرف G6PD و دآمینو NADP حرکت الکتروفورتیک و PH اوپتیما (Optima) بوده است. با این مشخصات بیوشیمایی ۴۴۲ نوع مختلف آنزیم G6PD تشخیص داده شد. از این ۴۴۲ نوع آنزیم G6PD ۲۹۹ نوع آن با روش اختصاصی WHO موافق بوده است(۱۷). حدود ۱۰۰ نوع آن در انواع اجتماع بر اساس پلی مورفیک می‌باشد(۱۸). انواع مختلف که توسط دانشمندان سازمان جهانی بهداشت تشخیص داده شد به پنج طبقه براساس فعالیت آنزیمی مرتبط با علائم بالینی تقسیم بندی گردیدند(۱۹).

کلاس I: کمبود آنزیم شدید می باشد (با آنمی همولیتیک مزمن CNSHA)

کلاس II: کمبود شدید آنزیم با فعالیت کمتر از ۱۰٪ طبیعی می باشد (با همولیز مزمن همراه نمی باشد)

کلاس III: کمبود خفیف تا متوسط که فعالیت آنزیم ۶۰-۱۵ درصد طبیعی می باشد (همولیز فقط در تماس با برخی از داروها و عوامل عفونی ایجاد می شود)

کلاس IV: خیلی خفیف یا بدون کمبود آنزیم با فعالیت ۱۰۰-۶۰ درصد طبیعی می باشد.

کلاسV: افزایش فعالیت آنزیم (تاحددوبرابر)طبیعی می باشد.

انواع پلی مورفیک (Polymorphic variants): این فرم در برخی از اجتماع و جمعیت ها شایعتر است. انواع شناخته شده آن عبارتند از G6PD مدیترانه ای، آفریقایی (G6PDA) و فرم شرقی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.8.1.18.8]

Oriental آن می باشد(۲۰). عموماً هر اجتماعی با موتاسیون های اختصاصی خود وابسته می باشد، مگر استثناً مواردی دیده خواهد شد.

انواع اسپورادیک (Sporadic variants): این فرم در برخی جوامع گزارش گردید که با آنمی همولتیک مزمن غیراسفروسیتی (CNSHA) مشخص می شود و توسط عوامل اکسیداتیو تشدید می گردد(۲۰).

اساس مولکولی (Molecular Basis): ژن G6PD روی بازوی بلند کروموزوم X در وضعیت ۲۸q قرار دارد(۲). ژن شامل ۱۳ آکسون و بیشتر از ۲۰kb در طول (Length) است. تمام ژن شامل ۱۱۴bp و ۲۰ که توالی رمز ۱۵۴۸bpمی باشد(۲۱). یکی از شایعترین اشکال غیر معمول ژن G6PD برخی از موتاسیون های آن می باشند که بیشتر ایجاد تغییرات فنوتیپک آنزیم که بطور کمی و کیفی و یا هر دو حالت می باشند، می نماید. اکثر موتاسیون با جابجایی یک باز (Base) می باشند. دو نوع (Variants) وجود دارند که Deletions ۳bp و ۲۴pb دارند(۲۲). این موتاسیون ها بطور گسترده در مناطق رمز ژن ها در تمام آکسون ها بجز در آکسون ۳ و ۱۳ دیده می شود. موتاسیون هایی که در فرم کلاس I ایجاد می شود بطور وسیع در منطقه نزدیک NADP یا NADPH در منطقه باند مفروض G6PD دیده می شود.

موتاسیون آفریقایی: موتاسیون G6PD که یک جابجایی A به G در ۳۷۶ nt می باشد، در اکثر افراد یک موتاسیون دوم G به A در ۲۰۲ nt دیده می شود. دومین موتاسیون در برخی افراد ۶۸۰ nt در C به T یا nt۹۶۸ در T به C دیده می شود(۲۳).

موتاسیون های مدیترانه ای: G6PD مدیترانه ای با جابجایی C به T در ۵۶۳ nt می باشد که بطور ژنتیکی هموژن نمی باشد. اکنون شناخته شده است که موتاسیون هایی که G6PD مدیترانه ای قلمداد می شدند گوناگون می باشند(۲۴).

موتاسیون های شرقی (آسیایی): یکی از انواع شایع که در اجتماع شرقی دیده می شود، موتاسیون G6PD کانتوم در ۱۳۷۶ nt می باشد(۲۵). هتروژنیستمی قابل توجهی در موتاسیون G6PD در اجتماع مختلف آسیایی ثبت گردیده است.

موتاسیون های تک گیر (Sporadic): موتاسیون هائیکه باعث CNSHA می گردد یک موتاسیون جدید است که نسبتاً تک گیر می باشد. ۵۷ موتاسیون که ایجاد CNSHA می کردند گزارش شد. از این تعداد ۱۶ نوع مختلف موتاسیون در اطراف منطقه NADP بصورت خوشه ای متصل می باشند که کلاً ۲۶ اسید آمینه در آن یافت می شود(۲۶).

موتاسیون ها در ایران: مطالعه انجام شده در ایران در مازندران و شهر ساری توسط مصباح و همکاران که سه نوع پلی مورفیک مختلف G6PD که شامل ۶۶/۲٪ مدیترانه ای، ۲۷٪ کانتام (Chantam) و ۶/۷۵٪ COSENSA می‌باشند(۲۷). در یک بررسی دیگر انجام شده در گلستان ۶۹٪ موتاسیون مدیترانه ای و ۲۶/۷٪ کانتام و در گیلان ۸۶/۴٪ مدیترانه ای و ۹/۷٪ کانتام گزارش گردید(۲۸). مطالعه ای در ساری نشان داد که شیوع موتاسیون کانتام در این منطقه ایران بیشتر از سایر نقاط جهان می باشد، که در نتیجه شیوع انواع G6PD در این منطقه در مقایسه با کشورهای مدیترانه ای بیشتر شبیه شیوع آن در ایتالیا می‌باشد(۲۷).

کمبود (G6PD)و مالاریا: مطالعات متعدد نشان داد که مبتلایان به کمبود آنزیم G6PD کمتر به عفونت مالاریایی مالسیپارم دچار می شوند(۲۹و۲). بررسی ها نشان می دهد که در افراد مبتلا به کمبود G6PDدر مقایسه با افراد طبیعی پارازیتمی مالاریا کمتر می باشد(۳۰).

در یک مطالعه Invitro دیده شده است که انگل مالاریا در گلبولهای قرمز مبتلا به کمبود G6PD در مقایسه با افراد طبیعی خوب رشد نمی کند(۳۲و۳۱).

تظاهرات بالینی: علائم بالینی عمده و مهم کمبود آنزیم G6PD در گلبولهای قرمز انسان شامل:

الف) کم خونی همولتیک ناشی از داروها: (DIHA) Drug Induced Hemolytic Anemia

ب) فاویسم (Favism)

ج) زردی نوزادی: (Neonatal Jaundice)

د) آنمی مزمن همولتیک غیر اسفروسیتی: (CNSHA) Chronic Non Spherolytic Hemolytic Anemia

کم خونی همولتیک ناشی از داروها: (DIHA) بدنبال مصرف برخی از داروها در مبتلایان به کمبود آنزیم G6PD همولیز ایجاد می شود که جدول ۱ لیست داروها را نشان می دهد(جدول ۱).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.8.1.18.8]

جدول ۱. داروها و عوامل شیمیایی که در یک فرد مبتلا به کمبود آنزیم G6PD باعث همولیز می گردند

Acetanlid	Furazolidone (furoxone)
Methylene Blue	Nalidixic Acid (negram)
Naphthalene	Niridazole (ambilhar)
Isobutyl Nitrite	Nitrofurantoin(Furadantin)
Phenazopyridine (pyridium)	Phenylhydrazine
Primaquine / chloraquine	Sulfacetamide
Sulfamethoxazole (Gantanol)	Sulfanilamide
Sulfapyridine	Iazolesulfone
Toluidine blue	Trinitrotoluene
Urate Oxide	

(Eutler E 1996 Blood Review)

وقتی که کمبود آنزیم ضعیف است، کم خونی همولتیک بعلت اینکه فقط گلبولهای قرمز پیر منهدم می شوند، خود محدود شونده می باشد و در گلبولهای قرمز جوان آنها، فعالیت آنزیم طبیعی و نزدیک طبیعی است، بنابراین زیاد به همولیز حساس نمی باشند. در مبتلایان به فرم شدیدتر کمبود آنزیم گلبولهای قرمز جوان‌تر نیز کمبود آنزیم داشته که همولیز شدیدتر بوده و تا زمانیکه تعداد رتیکولوسیت آنها افزایش یابد همولیز ادامه خواهد یافت. غیر از داروها و مواد شیمیایی که اسامی آنها در لیست آمده است. گزارشات زیر دلالت بر ایجاد همولیز بدنبال مصرف حنا (Henna) می‌نماید. حنا یک موادی است که از دوران قدیم برای زیبایی و رنگی شدن ناخن ها، مو، پوست بدن و درمان درماتیت سوّره و قارچ در سراسر دنیا از آن بطور سنّتی استفاده می نمودند. در کشور ما نیز هنوز در برخی از مناطق از آن استفاده می شود. در یک گزارش همولیز در فرزندان یک خانواده مبتلا به کمبود G6PD پس از استفاده از حنا ایجاد گردید(۳۳). در یک مطالعه ای که از کویت گزارش کردند در ۱۵ نوزاد مبتلا به کمبود آنزیم G6PD که در جشن تولد آنها از حنا استفاده شد ایجاد همولیز و زردی نموده است(۳۴). در یک بررسی بدنبال مصرف نوشابه غیرالکلی فراوان که دارای اسکوربات بوده در دو پسر ایجاد همولیز شدید نمود(۳۵).

فاویسم (FAVISM): مصرف باقلا (Fava Beans) در عرب ها و ساکنین کشورهای مدیترانه ای که مبتلا به کمبود G6PD می باشند ایجاد همولیز می نماید(۲). فاویسم یک تظاهر کشنده و شدید کمبود G6PD در انسان می باشد(۳۶). مبتلایان به فاویسم برای همه عمر کمبود G6PD دارند، اما در همه مبتلایان کمبود G6PD بدنبال مصرف باقلا همولیز ایجاد نمی شود. بنابراین کمبود G6PD برای فاویسم ضروری می باشد ولی برای ایجاد همولیز در فاویسم کافی نمی باشد(۲). علائم بالینی فاویسم ۴۸-۲۴ ساعت پس از مصرف باقلا با ایجاد همولیز باعث کم خونی، رنگ پریدگی، زردی و هموگلوبینوری که علائم با ارزش است، می شود. درد شکم و استفراغ ممکن است مشاهده شود، ندرتاً باعث نارسایی حاد کلیه می گردد. مصرف باقلا به هر شکل آن یعنی خام و یا پخته و یا دست زدن به برگ و گل، بوته و پوست آن ایجاد همولیز می‌نماید. درمشاهدات ما مواردی ازکودکان مبتلا به کمبودG6PD که در جوار مزرعه باقلا زندگی می نمودند، در فصل گل دادن باقلا مبتلا به رنگ پریدگی می گردیدند. در یک مطالعه محلی در بابل در دو ماه اردیبهشت وخرداد۷۴ و ۱۳۷۳ تعداد ۱۴۸ کودک بدنبال مصرف باقلا مبتلا به همولیز حاد وکم‌خونی شده‌اند، تزریق خون گردیده‌اند(۳۷).

زردی در نوزادان: زردی نوزادی شایعترین تظاهر بالینی کمبود G6PD می باشد(۵). در یک سوم نوزادان مبتلا به کمبود G6PD زردی ایجاد می شود(۲). زردی نوزادی بدنبال کمبود G6PD اگر بموقع درمان نگردد منتهی به کرن ایکتروس فلج مغزی و مرگ می گردد(۴و۱). بیش از سی سال قبل کمبود G6PD با زردی شدید نوزادی و کرن ایکتروس (بیلیروبین اسفالوپاتی) از ساردینیا، سنگاپور و یونان گزارش شد(۳۸). در یک بررسی ۴۸/۷٪ نوزادان مبتلا به کمبود G6PD به زردی مبتلا شده اند(۳۹). در یک مطالعه دیگر ۱۲/۴٪ نوزادان که مقدار بیلیروبین آنها بیشتر از ۱۵ میلیگرم درصد بوده مبتلا به کمبود G6PD بوده اند(۴۰). در یک بررسی از ۲۳۴ نوزاد پسر ترم (۱۰۶ نوزاد زرد و ۱۲۸ نوزاد شاهد) ۶۲/۳٪ گروه زرد و در مقابل ۱۲/۳٪ غیر زرد به کمبود این آنزیم مبتلا بوده اند(۴۱).

در یک پژوهش ۲۰٪ پسران مبتلا به کمبود G6PD زرد گردیده اند(۴۲). در بررسی ای که در اصفهان انجام گردید ۷/۵٪ مبتلایان به زردی نوزادی مبتلا به G6PD بودند که از آنان ۷۵/۵٪

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.8.1.18.8]

پسر و ۲۴/۵٪ دختر گزارش گردید(۴۳). در مطالعه ای که در تهران انجام شد، شیوع زردی در نوزادان مبتلا به کمبود G6PD، ۳ برابر شاهد بوده است(۵۱٪ در مقابل ۱۶٪)(۱۴). در بررسی ای که توسط زاهدپاشا و همکاران در بابل انجام شد، ۲۶/۶٪ نوزادان زرد مبتلا به کمبود G6PD بودند که یک مورد دچار کرن ایکتروس گردید(۴۴).

در تحقیق دیگر Zahedpasha و همکاران ۲۳/۷۵ درصد نوزادان زردی که به تعویض خون جهت درمان زردی شدید نیاز داشتند مبتلا به کمبود G6PD بوده اند(۴۵). در یک گزارش دیگر که توسط احمدپور و همکاران انجام شد(۴۶)، ۵/۸٪ نوزادان زرد بستری شده در گرگان مبتلا به کمبود G6PD بودند که ۷۵/۵٪ زردی در روزهای دوم و سوم تولد شروع گردید و مقدار متوسط هموگلوبین این نوزادان ۱۵/۰۵ گرم درصد بوده است که در مقایسه با نوزادان زرد، سطح آنزیم طبیعی تفاوتی نداشت. زردی بندرت بلافاصله پس از تولد ظاهر می گردد و شدت علائم بالینی پس از روزهای دوم و سوم تولد می باشد(۴۷). زردی بیشتر از کم خونی در دوره نوزادی می باشد و کم خونی شدید نادر است(۴۸).

کم خونی همولتیک مزمن غیر اسفروسیتی: (CNSHA) این نوع با زردی، کم خونی، بزرگی کبد و طحال مشخص می شود (۴۹). شدیدترین تظاهر بالینی، کمبود G6PD می‌باشد که در دوره شیرخوارگی یا کودکی دیده می شود(۵۰). سنگ کیسه صفرا، کاتاراکت و اختلال فونکسیون گلبولهای سفید در این نوع کم خونی ناشی از G6PD بیشتر دیده می‌شود. یک پسر ۵ ساله را که سالها بعنوان تالاسمی ماژور تحت درمان بوده و گاهاً تزریق خون می‌گردید نویسنده بررسی و در نهایت مشخص شد که مبتلا به تالاسمی نبوده بلکه به کمبود شدید G6PD مبتلا بوده است.

همولیز بدنبال ابتلا به عفونت: در برخی از انسانهای مبتلا به کمبود G6PD بدنبال ابتلا به عفونت باکتریال، ویرال و یا ریکتزیایی مبتلا به کم خونی می شوند. مکانیسم همولیز خوب شناخته نشده است. حدس زده می شود که در هنگام فاگوسیتوز گلبولهای سفید، در اثر آزاد شدن اکسیژن، گلبولهای قرمز آزرده می شوند(۵۱).

تشخیص آزمایشگاهی: برای تشخیص کمبود G6PD روش های متعددی وجود دارد. روش فلئورسنت لکه ای FST(۵۲)، دی کلروفنول ایندوفنول (DPIP) دکلریزاسیون(۵۳) و روش کمی(۱۷) از روشهای معمول و مناسب اندازه گیری G6PD می باشند. روش FST فعلاً جایگزین سایر روشها گردیده است. روش(DPIP) دکلریزاسیون برای تشخیص هتروزیگوت ها به علت اینکه در یک زمان نمونه های فراوانی را اندازه گیری می کند بر FST ارجح تر است و یک روش انتخابی در غربالگری می باشد. در اکثر مراکز آزمایشگاهی از روشFST برای تشخیص G6PD استفاده می گردد. این روش اختصاصی ترین و قابل اعتمادترین روش توسط برخی محققین معرفی شد(۵۴).

امتیاز این روش این است که با حجم بسیار کم خون، حدود ۱۰ میکرولیتر یعنی با یک قطره خون روی کاغذ مخصوص قابل انجام می باشد. نتایج منفی کاذب در این تست بسیار نادر و کمتر از ۲ در هزار می باشد. مثبت کاذب فقط در زنان هتروزیگوت و جنس مذکر پس از خونریزی یا همولیز شدید بعلت ورود گلبولهای قرمز جوان در جریان خون که مقدار G6PD آنها زیاد است دیده می شود. آنزیم G6PD در محیط تامپونی مناسب باعث احیای NADP و تبدیل آن به NADPH می گردد. NADPH تولید شده زیر لامپ ماوراء بنفش(UV) با طول موج ۳۶۵ نانومتر ایجاد فلئورسانس می کند. این فلئورسانس در خون افراد سالم زیاد و در خون افراد مبتلا به کمبود آنزیم G6PD ضعیف یا منفی است. در نهایت بازتاب فوری و بر این اساس فعالیت آنزیمی را می توان به سه گروه زیر تقسیم نمود.

۱) فلوئورسانس قوی به معنی آنزیم کافی (S) می باشد.

۲) فلئورسانس ضعیف به معنی کمبود نسبی(D) آنزیم می باشد.

۳) فقدان فلئورسانس به معنی کمبود شدید (SD) آنزیم می باشد.

در نهایت کمبود شدید و نسبی به عنوان کمبود آنزیم G6PD تلقی می گردد. در زمان همولیز حاد بعلت ورود گلبولهای قرمز جوان مقدار آنزیم طبیعی نشان می دهد که بهتر است پس از مدتی مجددا کنترل شود.

درمان: پس از دوره نوزادی اولین اقدام درمانی تعیین نیاز به تزریق خون می باشد، که برای حصول آن از ترتیب زیر پیروی میشود(۵۵):

۱) اگر هموگلوبین کمتر از ۷ گرم درصد میلی لیتر گردد تزریق خون متراکم ضروری است، مقدار آن ۱۰ میلیمتر به ازای هر کیلوگرم وزن می باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.8.1.18.8]

۲) اگر هموگلوبین کمتر از ۹ گرم درصد باشد و علائم تداوم همولیز که همان هموگلوبینوری است، وجود داشته باشد به تزریق خون متراکم نیاز می باشد.

۴) اگر سطح هموگلوبین بالاتر از ۹ گرم درصد باشد و هموگلوبینوری ادامه داشته باشد و یا سطح هموگلوبین بین ۹-۷ گرم درصد باشد و هموگلوبینوری نداشته باشد، بیمار را حداقل ۴۸ ساعت زیر نظر مستقیم قرار گرفته و در صورتیکه شرایط بند ۱ و ۲ را حائز گردد تزریق خون انجام خواهد شد.

درمان CNSHA: بهترین اقدام جلوگیری از تماس با مواد اکسیدان می باشد. برای نگهداری سطح هموگلوبین ۱۰-۸ گرم درصد از تزریق خون متراکم استفاده می شود، که بندرت اتفاق می افتد. در بعضی مواقع پس از بلوغ نیاز به تزریق خون کمتر می گردد. عموماً طحال برداری ضروری نمی باشد مگر در موارد زیر:

۱) بزرگی طحال از نظر فیزیکی برای زندگی مشکل ایجاد نماید.

۲) شواهدی از هیپراسپلنیسم وجود داشته باشد.

۳) تداوم کم خونی شدید بدون شواهدی از بند ۱ و ۲

درمان زردی نوزادی: تزریق خون متراکم مثل سایر موارد یاد شده می باشد. اما برای جلوگیری از تشدید زردی و کرن ایکتروس بهترین و مناسبترین اقدام غربالگری نوزادان بوده و مخصوصاً در نوزادان رسیده بیشتر تحت نظر قرار داده و با شروع زردی فتوتراپی بموقع انجام شده در صورتیکه در ۴۸ ساعت بیلیروبین از ۱۵ و پس از آن در هر زمان مقدار بیلیروبین از ۲۰ میلیون درصد یا بیشتر تجاوز نماید تعویض خون انجام شود. فتوتراپی زودهنگام از افزایش بیلی روبین به سطح تعویض خون جلوگیری خواهد نمود.

پیشگیری:

۱) بهترین روش پیشگیری از همولیز، شناسایی مبتلایان به کمبود G6PD از طریق غربالگری خون بندناف هنگام و جلوگیری از مواجهه با دارو، مواد اکسیدان و باقلا در سایر سنین می باشد. دادن لیست داروهاو مواد مولد اکسیدان به این افراد توصیه می شود.

۲) در دوره نوزادی پس از شناسایی نوزاد مبتلا به کمبود آنزیم G6PD پیشگیری شامل جلوگیری از مصرف دارو و مواد اکسیدان در نوزاد و باقلا در مادر شیرده می‌باشد. در صورت ابتلا به زردی اقدام زودرس فتوتراپی جهت جلوگیری از تشدید زردی و در صورت نیاز تعویض خون برای جلوگیری از کرن ایکتروس می باشد.

۳) با توجه به شیوع بالای کمبود G6PD (۱۲/۵٪ پسران و ۴/۱٪ دختران) در بابل و منطقه که خود یک معضل بهداشت عمومی می باشد، افزایش سطح اطلاعات مردم و آموزش همگانی از طریق رسانه های عمومی توسط مسئولین بهداشتی شهر، استان و کشور باید صورت پذیرد.

۴) در مجالس و جشن ها از پذیرایی با یک نوع غذا مانند باقلا پلو خودداری شود.

۵) پذیرایی از مسافرین و مهمانان در هواپیما و قطار و... توسط یک نوع غذای حاوی باقلا اجتناب شود.

۶) استفاده از باقلا در هر نوع مواد غذایی که در اختیار مردم قرار می گیرد با برچسب هشدار دهنده به افراد حساس مشخص شود. اخیراً شنیده شد که در تهیه کالباس از باقلا استفاده می شود.

۷) هدیه غذاها توسط همسایگان مانند آش و یا هر صورت دیگر باید به اطلاع مصرف کنندگان حساس برسد.

۸) در دوران بارداری از داروهای شامل مواد اکسیدان توسط مادر، مخصوصاً اگر سابقه ابتلا به کمبود G6PD می‌توان داشته باشد، باید خودداری شود.

۹) در دوره نوزادی و یا هر زمان دیگر از استفاده البسه و یا نگهداری در منزلیکه آغشته به نفتالین می‌باشد، باید خودداری شود.

۱۰) استفاده از حنا در دوره نوزادی و جشن های عروسی باید با احتیاط صورت پذیرد.

۱۱) پزشکان در تجویز دارو باید از وضعیت بیماران به کمبود آنزیم G6PD مطلع بوده و به افراد حساس تجویز ننمایند.

هر خونی که در مناطق با شیوع بالای G6PD به افراد تزریق می گردد، مخصوصاً در دوره نوزادی باید از نظر ابتلا دهنده به کمبود آنزیم G6PD مورد بررسی قرار گیرد. مواردی از افزایش شدید بیلروبین بعد از تعویض خون با خون دارای کمبود G6PD گزارش شده است(۵۶). با توجه به شیوع بالای کمبود آنزیم G6PD توصیه می شود، بانک خون وضعیت G6PD را روی خون های ارسالی به بخش نوزادان برای تعویض خون نوزاد، گزارش نماید.

****

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.8.1.18.8]

References

1. Working group. Glucose-6-phosphate dehydrogenas deficiency. Bull WHO 1989; 67: 601.

2. Beutlr E. G6PD deficiency. Blood 1994; 84: 3613-36.

3. Beutler E. Population genetics and clinical manifestations. Blood Rev 1996; 10: 45-52.

4. Mallouh AA, Imseeh G, Abu Osba YK, et al. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency can prevent severe neonatal jaundice. ANN Trop Paediatr 1992;12(4): 391-5.

5. Mohanty D, Mukherjee MB, Colah RB. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in India. Indian J Pediatr 2004; 71: 6: 325-529.

6. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia among African, glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. Pediatics 2004; 114(2): 213-9.

7. Leung AK. Screening of jaundiced neonates for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. South Med J 1987; 80(2): 217-8.

8. Kaddari F, Sawadogo M, Sancho J, et al. Neonatal screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in umbilical cord blood. Ann Biol Clin (Paris) 2004; 62(4): 446-50.

9. Joseph R, Holy Gomez JM,Rajdurai VS, Sivasankaran S, Yip YY. Mass newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Singapore. Southeast Asian J Trop Med Public health 1999; 30 (Suppl 2): 70-1.

10. Hon AT, Balakrishnan S, Ahmad Z. Hyperbilirubinemia and erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Malaysian children. Med J Malysia 1989; 44(1): 30-4.

11. Abu Osba YK, Mallouh AA, Hann RW. Incidence and causes of sepsis in glucose-6-phosphate. J Pediatr 1989; 114(5): 748-52.

12. Usanga EA, Ameen R. Glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency in Kuwait, Syria, Egypt, Iran, Jordan and Lebanon Hum Hered 2000; 50(3): 158-61.

۱۳. مهدوی م، کوثریان م، مرتضوی الف، سنگ سفیدی س ه. شیوع کمبود آنزیم G6PD در نوزادان متولد شده بیمارستان امام خمینی در سال۱۳۷۶، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۱۳۷۷؛ ۸(۲۰): ۴-۲۲.

14. Abolghasemi H, Mehrani H, Amid A. An update on the prevalence of glucose–6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Tehran neonate S. Clin Biochem 2004; 37(3): 241-4.

۱۵.زاهدپاشا ی. شیوع کمبود G6PD در نوزادان زنده متولد شده شهرستان بابل، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل ۱۳۷۸؛ ص: ۲۵ –۹.

۱۶.هاشمی س ا، زاهدپاشا ی، حاج احمدی م، علائی ب. شیوع کمبود آنزیم G6PD در دانش آموزان مقطع ابتدایی شهرستان آمل، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل ۱۳۸۳؛ ص: ۶-۵۲.

17. Betke K, Beutler E, Brewer GJ, Kirkman HN, Luzzatto L, Ramot B, Siniscalo M. Scientific group on the standardization of procedures for the study of glucose–6-phosphate dehydrogenase. WHO Tech Rep Ser; 366: 1967.

18. Beutler E. The genetics of glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency. Semin Hemat 1990; 27: 137-64.

19. Yoshida A, Beutler E, Motulsky AG. Human G6PD Variants. Bull WHO 1971; 45: 243-53.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.8.1.18.8]

20. Sukumar S. Glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency: an overview. Immunohaematol Bull 2000; 31: 1-12.

21. Beutler E. The molecular biology of G6PD variants and other red cell enzyme defects. Ann Rev Med 1992; 43: 47-59.

22. Hirono A, Fuji H, Shima M, Miwa S. G6PD Nara: a new class I glucose-6– phosphate dehydrogenase variant with an eight amino acid deletion. Blood 1993; 82: 3250-2.

23. Hirono A, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of CDNA for human glucose-6-phosphate dehydrogenase variant (A). Proc Natl Acad Sci 1988; 85: 3951-4.

24. Vulliamy TJ, D'urso M, Battistuzzi G, et al. Diverse point mutations in the human G6PD gene cause enzyme deficiency and mild or severe hemolytic anemia. Proc Natl Acad Sci 1988; 85: 5171-5.

25. Stevens DJ, Wanachiwanawin W, Mason PJ, Vulliamy TJ, Luzzatto L. G6PD canton, a common deficient variant in south East Asia caused by a 450 Arg ? Leu mutation. Nucl Acid Res 1990; 18: 7190.

26. Hirono A, Miwa S, Fuji H, Ishida F, Yamada K, Kubota K. Molecular study of eight Japanese cases of glucose-6-phosphate dehydrogenas deficiency by nonradioisotopic single–strand conformation polymorphism. Blood 1994; 83: 3363-8.

27. Mesbah Namin SA, Sanati MH, Mowjoodi A, Mason PJ, Vulliamy TJ, Noori Daloii MR. Three major glucose-6-phosphate dehydrogenase–deficient polymorphic variants identified in Mazandaran state of Iran. Br J Haematol 2002; 117(3): 763-4.

28. Noori Daloii MR, Najafi L, Mohammad Ganji S, Hajebrahimi Z, Sanati MH. Molecular identification of mutations in G6PD gene in patients with favism in Iran. J Physiol Biochem 2004: 60(4); 273-7.

29. Motulsky AG. G6PD deficiency, hemolytic disease of the newborn and malaria. Lancet 1961; 1: 1168.

30. Allison AC, Clyde DF. Malaria in African children with deficient erythrocyte G6PD. Br Med J 1961; 1: 1346-9.

31. Usanga EA, Luzzatto L. Adaptation of plasmodium falciparum to G6PD deficiency host red cells by production of parasite encoded enzyme. Nature 1985; 313: 793-5.

32. Roth J, Schulman S. The adaptation of plasmodium falciparum to oxidative stress in G6PD deficient human erythocytes. Br J Haematol 1988;70: 363-7.

33. Kok AN, Ertekin MV, Avci B. Henna (Lawsonia inermis linn.) induced haemolytic anaemia in siblings. Int J Clin Pract 2004; 58(5): 530-2.

34. Kandil HH, Al Ghanem MM, Sarwat MA, Al Thallab FS. Henna (Lawsonia inermis linn) inducing haemolysis among G6PD–deficient newborns. A new clinical observation. Ann Trop Paediatr 1996; 16(4): 287-91.

35. Mehta JB, Singhal SB, Mehta BC. Ascorbic acid–induced hemolysis in G6PD deficiency. Lancet 1990; 336: 944.

36. Meloni T, Forteleoni G, Meloni GF. Marked decline of favism after neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenas screening and health education: the northen Sardinian experience. Acta Haematol 1992; 87(1-2): 29-31.

۳۷. ازگمی ف. بررسی کودکان مبتلا به فاویسم در بیمارستان کودکان امیرکلا در سال ۱۳۷۴، پایان نامه دکتری پزشکی شماره ۲۵، ۱۳۷۵.

38. Valaes T. Severe neonatal Jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Pathogenesis and global epidemiology. Acta Pediatr 1994: 394; 58-76.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.8.1.18.8]

39.Verma M, Singla D, Crowell SB. G6PD deficiency in neonates: A prospective study. Indian J Pediatr 1990; 57(3): 385-8.

40. Sasanakul W, Hathirat P, Jeraporn K, et al. Neonatal jaundice and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J Med Assoc Thai 1989; 72(1):130-2.

41. Owa JA. Relationship between exposure to ecterogenic agents glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal gaundice in Nigeria. Acta Paediatr Scand 1989; 78(6): 848-52.

42. Meloni T, Cutillo S, Testa U. Neonatal jaundice and severity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sardinian babies. Early Hum Dev 1887; 15(6): 317-22.

43. Iranpour R, Akbar MR, Haghshenas I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates. Indian J Pediatr 2003; 70(11): 855-7.

۴۴. زاهدپاشا ی ، سجادی س. بررسی رابطه کمبود آنزیم گلوکز -۶- فسفات دهیروژناز با زردی نوزادان . مجله سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران ۱۳۸۱: ص: ۷۷۳-۱۷۱.

45. Zahedpasha Y, Ahmadpour M, Ebrahimzade N. Severe neonatal hyperbilirubinemia, and blood exchange transfusion. Pediatric Research 2003; 54: 566.

۴۶. احمدپور کچو م، معموری غ، جناقی ک. فراوانی کمبود آنزیم- گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) در نوزادان مبتلا به هیپربیلی روبینمی، مجله دانشکده پزشکی مشهد ۱۳۸۰؛ ۷۱ : ۵-۹۱.

47. Doxiadis SA, Valaes I. The clinical picture of glucose –6-phosphate dehydrogenase deficiency in early childhood. Arch Dis Child 1964; 39: 545.

48. Meloni S, Costa S, Cutillo S. Haptoglobin, hemopexin, hemoglobin and hematocrit in newborns with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Acta Hacmatol 1975; 54: 284.

49. Ektare AM, Baxi AJ. G6PD deficiency–a genetic disorder of red cell metabolism. J Postgrad Med 1972; 18: 51-67.

50. Bhattacharya I, Swarup Mitra S. Mediterranean type of G6PD deficiency in Bengalees. Ind J Haemat 1984; 2: 19-21.

51. Baehner RL, Nathan DG, Castle WB. Oxidant injury of caucasian G6PD deficient red blood cells by phagocytosing leukocytes during infection. J Clin Invest 1971; 50: 2466-73.

52. Beutler E, Mitchell M. Special modifications of the fluorescent screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Blood 1968; 32: 816-18.

53. Bernstein RE. A rapid screening dye test for the detection of G6PD deficiency in red cells. Nature 1962; 194: 192.

54. Agaraki SA. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency as a preventive measure prevalence among I. 286000 Greece newborn infants. J Pediat 1991; 119(2): 293-9.

55. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and Oski's, hematology of infancy and childhood, 6th ed, Lucio Luzzatto , glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. Saunders; pp: 721-4.

56. Kumar P, Sarkar S, Narang A. Acute interavascular haemolysis following exchang transfusion with G6PD deficient blood. Eur J Pediatr 1994; 153(2): 98-9.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان کودکان امیرکلا، تلفن: ۵-۳۲٤۲۱۵۱-۰۱۱۱.

yzpasha@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.8.1.18.8]