

ضرورت اندازه گیری آنزیم G₆PD در نوزادان بستری مبتلا به زردی بدون توجه به جنسیت

دکتر جمشید یوسفی^۱، دکتر عبدالرضا ملک^۲، دکتر سید مرتضی میرزاده^۲، دکتر سمانه داوودی مقدم^۳

^۱نویسنده مسئول: استادیار گروه اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد E-mail: jimyousefi@yahoo.com

^۲استادیار گروه اطفال دانشگاه آزاد اسلامی مشهد ^۳پزشک عمومی

چکیده

زمینه و هدف: ایکتر در نوزادان رسیده و نارس شایع می باشد و از علل آن کمبود آنزیم G₆PD است. با توجه به شیوع بالای این نقص آنزیمی در کشور ایران، مطالعه حاضر به بررسی ارتباط بالینی این نقص با زمان شروع ایکتر و میانگین بیلی روبین سرم، همچنین نحوه درمان و احتمال بروز عوارض در این نوزادان در مقایسه با آنهایی که فاقد این نقص آنزیمی هستند پرداخته است.

روش کار: این مطالعه یک پژوهش مورد-شاهدی می باشد که با اندازه گیری کیفی آنزیم G₆PD در نوزادان ایکتری بستری طی سه سال در NICU (Neonatal Intensive Care Unit) بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد انجام شده است و طی آن گروه مورد با گروه شاهد که به روش تصادفی از بین نوزادان فاقد نقص آنزیمی انتخاب شده بودند، مقایسه شدند. داده ها به کمک پرسشنامه جمع آوری و سپس با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: این تحقیق بر روی ۵۰۵ نوزاد بستری مبتلا به ایکتر انجام شد که ۳۴ نوزاد (۶/۷٪) مبتلا به کمبود آنزیم G₆PD بودند. در گروه مورد نسبت پسران به دختران بیشتر از این نسبت در گروه شاهد بود (p=۰/۰۱). همچنین میانگین بیلی روبین توتال سرم در گروه مورد به طور معنی داری بیشتر بود (p=۰/۰۴۷). تفاوت معنی داری بین طول مدت فتو تراپی و بستری در دو گروه مشاهده نشد، ولی تعویض خون در گروه مورد دو برابر گروه شاهد بود. عوارضی مانند تشنج و کرنیکتروس در هر دو گروه به یک نسبت بروز کرد.

نتیجه گیری: با توجه به شیوع ۶/۷٪ کمبود آنزیم G₆PD در نوزادان بستری مبتلا به ایکتر در مطالعه حاضر و درصد قابل توجه آن در دختران، اندازه گیری معمول این آنزیم در تمام نوزادان بستری دچار ایکتر صرف نظر از جنسیت آنها توصیه می گردد. از طرفی با توجه به بالاتر بودن میانگین بیلی روبین در نوزادان مبتلا به این نقص آنزیمی توصیه می گردد به منظور اجتناب از اقدامات تهاجمی مثل تعویض خون، فتو تراپی در این نوزادان هرچه زودتر آغاز گردد.

واژه های کلیدی: نوزاد، ایکتر، کمبود گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز، G₆PD

دریافت: ۸۴/۱۰/۲۴ اصلاح نهایی: ۸۵/۳/۳۰ پذیرش: ۸۵/۶/۱۹

مقدمه

یکی از یافته های شایع دوره نوزادی ایکتر می باشد. حدود ۶۰٪ نوزادان رسیده و ۸۰٪ نوزادان نارس طی هفته اول عمر خود دچار زردی می گردند. اگرچه اکثر موارد ایکتر نوزادان فیزیولوژیک می باشد، ولی به علت

بروز عوارض خطیری مثل کرنیکتروس، لازم است تا موارد پاتولوژیک از انواع فیزیولوژیک تشخیص داده شده و به موقع درمان شود [۲،۱]. یکی از علل قابل تشخیص زردی نوزادی، کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (G₆PD) می باشد.

کمبود این آنزیم در نوزادان باعث افزایش شدید در میزان بیلی روبین و در نتیجه افزایش احتمال بروز کرنیکتروس در آنان می گردد. بنابراین کمبود این آنزیم از عوامل خطری است که حد بیلیروبین برای تعویض خون نسبت به نوزادان فاقد این نقص آنزیمی کمتر در نظر گرفته می شود [۳،۱].

شیوع این نقص آنزیمی در برخی کشورها مثل آمریکا کم است و در نتیجه شیوع کرنیکتروس به این علت نادر است [۴]. ولی در بررسی های انجام شده در سایر کشورهای آسیایی و آفریقایی مثل تایوان، نیجریه و فیلیپین شیوع این نقص آنزیمی بالا است و اندازه گیری آن به دنبال بروز زردی نوزادان و قبل از تعویض خون توصیه می گردد [۵-۷]. در کشور ایران با توجه به شیوع بالای این نقص آنزیمی، در تعدادی از مراکز دانشگاهی، تحقیقاتی در این مورد صورت گرفته است [۸-۱۱]. این اولین مطالعه کمبود نقص آنزیمی G₆PD در نوزادان مبتلا به ایکتر در شهر مشهد می باشد که علاوه بر بررسی شیوع نقص آنزیمی در نوزادان مبتلا به ایکتر، شیوع جنسی، وضعیت بالینی (زمان شروع ایکتر و سطح بالینی ایکتر) و نوع درمان را در این بیماران با گروه فاقد این نقص آنزیمی مورد مقایسه قرار داده است.

روش کار

مطالعه حاضر یک پژوهش مورد - شاهدهی است. تعداد ۵۰۵ نوزاد که به علت بروز ایکتر در بخش نوزادان NICU^۱ بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد طی سه سال از فروردین ۱۳۸۱ تا فروردین ۱۳۸۴ بستری شده بودند از نظر نقص آنزیمی G₆PD مورد بررسی قرار گرفتند.

در مطالعه حاضر افراد دچار نقص آنزیمی به عنوان گروه مورد در نظر گرفته شدند و گروه شاهد به روش تصادفی سیستماتیک و به تعداد گروه مورد از بین نوزادان جمعیت مورد مطالعه که فاقد نقص آنزیمی بودند انتخاب شدند. برای دو گروه مورد و

شاهد پرسشنامه مشابهی تهیه گردید که شامل جنس، زمان شروع ایکتر، سطح بالینی ایکتر، نوع درمان مورد استفاده، طول مدت بستری، درمان و احتمال ایجاد عوارضی مثل کرنیکتروس بود. در تمامی بیماران علاوه بر آزمایش های متداولی که در نوزادان ایکتری انجام می شود، فعالیت آنزیم G₆PD نیز به روش کیفی با کیت لابرآتوار صبا بررسی شد. داده های حاصل به کمک نرم افزار آماری SPSS و آزمون های آماری کای دو، و آزمون تی مورد تجزیه و تحلیل گرفت.

یافته ها

مطالعه روی ۵۰۵ نوزاد که طی مدت سه سال به علت ایکتر بستری شده بودند، انجام گرفت. از این تعداد ۳۴ نوزاد (۶/۷٪) مبتلا به کمبود آنزیم G₆PD بودند که تعداد ۲۹ نفر (۸۵٪) پسر و پنج نفر (۱۵٪) دختر بودند. برای مقایسه، ۳۴ نوزاد مبتلا به ایکتر که آنزیم G₆PD در آنها طبیعی بود، به صورت تصادفی از بین جمعیت اولیه انتخاب و تحت عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه شاهد ۲۶ نوزاد (۷۶٪) پسر و هشت نفر (۲۴٪) دختر بودند. نسبت دختران به پسران مبتلا در گروه شاهد، تقریباً دو برابر این نسبت در گروه مورد می باشد (در گروه مورد، نسبت پسران به دختران بیشتر از این نسبت در گروه شاهد است) که با توجه به $p=0/01$ اختلاف معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد در نسبت دختران به پسران وجود دارد.

توزیع فراوانی نوزادان مبتلا به ایکتر بر حسب زمان شروع ایکتر در هر دو گروه مورد و شاهد تحت بررسی و مقایسه قرار گرفت و مشخص شد که اکثریت نوزادان دو گروه در روز دوم و سوم تولد دچار ایکتر شدند. (۲۷ نفر در گروه مورد و ۲۶ نفر در گروه شاهد، $p>0/05$) همچنین سطح بالینی ایکتر در هر دو گروه مورد و شاهد تحت بررسی قرار گرفت و مشخص شد که در اکثریت نوزادان هر دو گروه، سطح بالینی زردی تا حد مچ پاها بوده است (۱۷ نفر در گروه مورد و ۱۹ نفر در گروه شاهد)

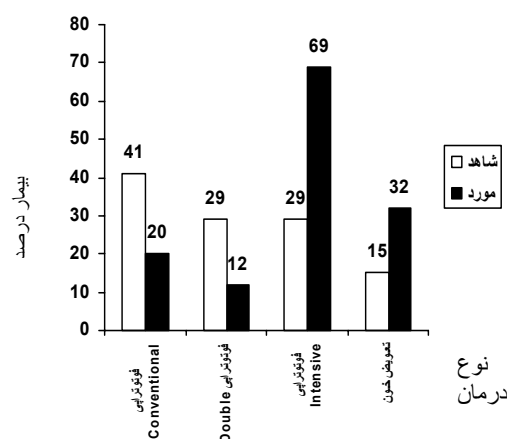
¹ Neonatal Intensive Care Unit

میانگین بیلی روبین توتال در گروه مورد و شاهد نیز مورد مقایسه قرار گرفت که در گروه مورد ۲۲/۷۳ و در گروه شاهد ۱۹/۲۵ میلی گرم در دسی لیتر بود. ($p=0/047$) (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه میانگین بیلی روبین توتال بین دو گروه مورد و شاهد

گروه	تعداد	میانگین
مورد	۳۴	$22/73 \pm 7/9$
شاهد	۳۴	$19/25 \pm 6/2$
نتیجه آزمون تی D.F=۶۶ $p=0/047$ $p=0/02$		

مقایسه درمانی نوزادان دو گروه مورد و شاهد که تحت یکی از چهار روش درمانی (فتو تراپی معمولی، فتو تراپی دو بل، فتو تراپی Intensive و تعویض خون) قرار گرفتند، نشان داد که تعداد نوزادانی که مبتلا به ایکتر بوده و تعویض خون شده اند در گروه مورد ۱۱ نفر (۳۲٪) بود که حدوداً دو برابر تعداد همین نوزادان در گروه شاهد پنج نفر (۱۵٪) می باشد. همچنین اکثریت نوزادان گروه مورد ۲۳ نفر (۶۹٪) تحت فتوتراپی intensive قرار گرفتند در حالی که در گروه شاهد اکثریت نوزادان ۱۴ نفر (۴۱٪) تحت درمان با فتو تراپی conventional بودند (نمودار ۱).
نمودار ۱. مقایسه نوع درمان در نوزادان مبتلا به ایکتر در دو گروه مورد و شاهد



در بررسی طول مدت فتوتراپی در نوزادان مبتلا به ایکتر در دو گروه، اکثریت نوزادان در هر دو گروه به مدت ۲-۴ روز تحت فتوتراپی بودند. ۲۵ نفر (۷۴٪) گروه مورد و ۲۵ نفر (۷۴٪) گروه شاهد. همچنین

طول مدت بستری نیز اختلاف معنی داری نداشت و در هر دو گروه، نوزادان به مدت ۲-۴ روز بستری بودند. ۱۵ نفر (۴۴٪) گروه مورد و ۱۸ نفر (۵۳٪) گروه شاهد. بررسی عوارض زودرس ناشی از ایکتر در دو گروه نشان داد که میزان عوارضی همچون تشنج و کرنیکتروس در هر دو گروه مورد و شاهد یکسان بود. سه نفر (۹٪) در گروه مورد و سه نفر (۹٪) در گروه شاهد.

بحث

کمبود فعالیت آنزیم G₆PD یک اختلال ارثی با توارث وابسته به X مغلوب است. این اختلال منجر به افزایش حساسیت گلبول های قرمز در تماس با مواد اکسیدان و همولیز می شود که منجر به تظاهرات بالینی متنوع از جمله زردی نوزادی، آنمی همولیتیک و حتی ایکتر حاد در تماس با مواد غذایی چون باقلا (فاویسم) می گردد [۲۰].

شیوع نقص آنزیمی G₆PD در مناطق مالاریا خیز مانند اهواز (۱/۱۷٪) و کشورهای آفریقایی مثل نیجریه (۴۰ - ۳۱٪) بیشتر می باشد [۱۲، ۶]. همچنین شیوع بالایی از این نقص در نژاد زرد پوست گزارش شده است [۷، ۵]. شیوع این نقص آنزیمی در نوزادان ایکتری در اصفهان توسط ایران پور و همکاران (۷/۵٪)، در تهران توسط حاجی ابراهیم و همکاران (۴/۴۵٪)، در بوشهر توسط موحد و همکاران ۸/۴٪ و در کرمانشاه توسط خانیان ۵/۳٪ گزارش شده است [۸-۱۱]. در مطالعه حاضر شیوع این نقص آنزیمی در نوزادان بستری مبتلا به ایکتر ۶/۷٪ به دست آمد.

هرچند با توجه به توارث وابسته به X مغلوب، انتظار می رود این نقص آنزیمی فقط در پسران مشاهده شود ولی بر اساس فرضیه لیون^۱ (غیرفعال شدن تصادفی کروموزوم جنسی) احتمال بروز آن در دختران هرچند با شیوع کمتر نیز وجود دارد که در مطالعه حاضر نیز همچون سایر مطالعات انجام شده

^۱ Lyon

درصد قابل توجه از دختران (۲۲/۵٪) دارای این نقص آنزیمی بودند [۱۳].

در مطالعه ایران پور ۵۰/۹٪ نوزادان با این نقص و در مطالعه حاجی ابراهیم ۱۲/۳٪ و در مطالعه حاضر ۳۲٪ این نوزادان نیاز به تعویض خون داشتند.

همچنین نوزادان گروه مورد بیشتر تحت فتوترپی intensive قرار گرفتند که نسبت به گروه شاهد که بیشتر تحت درمان با فتوترپی conventional بودند، هزینه و امکانات بیشتری نیاز داشتند.

البته تفاوت معنی داری در تظاهرات بالینی و زمان بروز ایکتر و عوارضی مانند کرنیکتروس در مطالعه حاضر نسبت به گروه شاهد مشاهده نشد.

نتیجه گیری

نتیجه نهایی مطالعه حاضر نشان داد که شیوع کمبود G₆PD در نوزادان بستری مبتلا به زردی قابل توجه است و تنها علامت آن در دوره نوزادی ایکتر می باشد. با توجه به اینکه این نوزادان جهت درمان ایکتر نیاز به اقدامات تهاجمی بیشتری نسبت به نوزادان بدون نقص آنزیمی پیدا کردند (مانند تعویض خون و فتو تراپی

intensive)، توصیه می گردد که اندازه گیری کیفی آنزیم G₆PD به طور معمول برای تمامی نوزادان با ایکتر (اعم از پسر یا دختر) انجام شود. با اندازه گیری همیشگی این آنزیم در نوزادان به محض بروز زردی پزشک به فکر خواهد افتاد که جهت جلوگیری از اقداماتی چون تعویض خون، فتو تراپی را هرچه زودتر و با حد پایین تر بیلی روبین شروع نماید.

همچنین بهتر است در تمام نوزادان دچار نقص کیفی آنزیم، اندازه گیری به روش کمی نیز در بیمار و خانواده وی انجام پذیرد و به منظور جلوگیری از بروز عوارض خطیری مانند همولیز و فاویسم در آینده، لیست داروها و مواد اکسیدان در اختیار والدین قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

در پایان نویسندگان برخود لازم می دانند که از زحمات آقای مهندس ابراهیم زاده مشاور محترم آمار و پرسنل زحمتکش بخش نوزادان بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد تقدیر و تشکر به عمل آورند.

References

- 1- Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. Behrman, Kliegman, and Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders. 2004: 562-96
- 2- Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Disease Fanaroff AA, Martin RG. Neonatal – Perinatal Medicine 7th ed, 2002, Mosby. 1309-50.
- 3- David G. Nathan, Stuart H. Orkin. Glucose 6 – Phosphate Dehydrogenase- Deficiency and Hemolytic Anemia Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed, 2000, 704-25.
- 4- McDonald, Hidden risks: Early discharge and bilirubin toxicity due to G₆PD deficiency, Pediatrics, 1995; 96: 734.
- 5- Wengyh , Chouyh, Lien RI. Hyperbilirubinemia in healthy neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Early Hum Dev. 2003 Apr; 71(2):129-36.
- 6- SI; Usher TM, Verman HJ, Melaren D. G₆PD deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin related morbidity and death in Nigerian infants. J Pediatr. 1995; 102-126
- 7- Padilla C, Nishiyama K. Screening glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using a modified formazon method; A pilot study on Phillipino male newborns. Pediatr Int 2003 Feb, 45(1): 10-15
- ۸- حاجی ابراهیم تهرانی . فاطمه ، فقیه زاده سقراط ، برنا حاجیه. بررسی ضرورت تعیین فعالیت آنزیم گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز (G₆PD) در نوزادان مبتلا به هیپر بیلیروبینمی . مجله دانشور دانشگاه شاهد ، سال ۱۳۸۳ ، سال یازدهم ، شماره ۵۱ ، صفحات ۲۹ تا ۳۲ .
- ۹- موحد علی ، یزدان پرست عامر، فرخی شکر... . شیوع کمبود آنزیم G₆PD در نوزادان متولد شده در شهر بوشهر . طب جنوب ، سال ۱۳۷۸ ، جلد دوم ، شماره ۲ ، صفحات ۱۳۲ تا ۱۳۵ .

- ۱۰- خانیان دارا. بررسی شیوع آنزیم گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز (G₆PD) در نوزادان ایکتری بستری در بیمارستان رازی کرمانشاه. پایان نامه دکتری عمومی. دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، ۱۳۷۸، صفحات ۱ تا ۵.
- 11- Iran Pour R, Akbar MR, Haghshenas I. Glucose 6-Phosphate dehydrogenase deficiency in neonates. Indian J Pediatr. 2003 No: 70(11): 855-857
- ۱۲- نجم زاده، سید مهدی. بررسی کمبود آنزیم G₆PD در نوزادان مبتلا به یرقان در بیمارستان گلستان اهواز، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز، شماره ۸ و ۹، ۱۳۶۸، صفحات ۱۰۰ تا ۱۰۶.
- 13- Eugene Hoyme H. Patterns of inheritance. In: Behrman, Kliegman, and Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders. 2004 P: 377