

## نقش همولیز در بروز زردی نوزادان مبتلا به کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز

دکتر جمشید یوسفی\*؛ استادیار گروه کودکان دانشگاه آزاد اسلامی مشهد  
دکتر سید مرتضی میرزاده؛ استادیار گروه کودکان دانشگاه آزاد اسلامی مشهد  
دکتر عبدالرضا ملک؛ استادیار گروه کودکان دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

### خلاصه

**هدف:** ایکنتر اختلالی شایع در نوزادان می‌باشد و یکی از علل قابل اثبات آن کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز است که می‌تواند با تشدید ازدیاد بیلیروبین سرم موجب افزایش احتمال بروز کرنیکتروس در نوزادان مبتلا گردد. در این مطالعه علاوه بر تعیین میزان شیوع کمبود این آنزیم در نوزادان مبتلا به زردی در مشهد، نقش همولیز در بروز این نوع ایکنتر مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش مطالعه:** این مطالعه به روش مقطعی، با سنجش فعالیت آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز بر روی ۵۰۵ نوزاد دچار زردی طی ۳ سال در بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد انجام شد. نوزادان دارای نقص آنزیمی به عنوان گروه مورد و به تعداد آنان از بین سایر نوزادان فاقد این نقص تحت عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. در هر دو گروه علاوه بر انجام آزمایشات متداول، معیارهای وجود همولیز نیز بررسی گردید و نتایج حاصله مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** شیوع کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز ۶/۷٪ بود که ۸۵٪ آنها پسر و ۱۵٪ دختر بودند. میانگین بیلیروبین تام در گروه مورد ۲۲/۷ و در گروه شاهد ۱۹/۲ میلی‌گرم در دسی لیتر بود که اختلاف آماری معنی‌داری داشت ( $P < 0.05$ ). در هر یک از دو گروه وجود همولیز در ۲ نوزاد اثبات گردید و تست کومیس در تمام نوزادان منفی بود. مقایسه میانگین هماتوکریت و شمارش رتیکولوسیت در دو گروه مورد و شاهد، اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ( $P > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع ۶/۷٪ کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز و درصد قابل توجه آن در دختران، اندازه‌گیری روتین آنزیم در بررسی آزمایشگاهی زردی نوزادی بدون توجه به جنسیت توصیه می‌گردد. همولیز نقش ضعیفی در بروز ایکنتر این نوزادان دارد و اکثر آنها زردی غیرهمولیتیک دارند.

\*مسئول مقاله، آدرس:  
مشهد، کوی طلاب، بیمارستان ۲۲ بهمن،  
بخش نوزادان  
E.mail: jimyousefi@yahoo.com

دریافت: ۸۵/۱/۱۷  
پذیرش: ۸۵/۸/۲۰

### واژه‌های کلیدی: زردی، نوزادان، کمبود گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز، همولیز، تعویض خون

### مقدمه

شیوع این نقص آنزیمی در برخی کشورها مثل آمریکا کم بوده و لذا بروز کرنیکتروس به این علت نادر است [۱۴]. ولی در بعضی کشورهای آسیایی و آفریقایی مانند تایوان، فیلیپین و نیجریه میزان شیوع این نقص آنزیمی بالا گزارش شده و اندازه‌گیری روتین آن در تمام نوزادان مبتلا به زردی توصیه می‌گردد [۵، ۶، ۷].

در این مطالعه علاوه بر تعیین میزان شیوع کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز در نوزادان مبتلا به زردی، احتمال دخالت پدیده همولیز در ایجاد ایکنتر و عوارض ناشی از آن را نیز مورد بررسی قرار داده‌ایم.

زردی (ایکنتر) یکی از مشکلات شایع دوره نوزادی است و حدود ۶۰٪ نوزادان سررس و ۸۰٪ نوزادان نارس طی هفته اول عمر به آن مبتلا می‌شوند که در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع ممکن است دچار عوارض خطیری گردند [۱، ۲]. کمبود آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) یکی از علل قابل تشخیص زردی نوزادی است که می‌تواند با افزایش شدید میزان بیلیروبین سرم باعث افزایش احتمال بروز کرنیکتروس در نوزادان مبتلا گردد. لذا یکی از عوامل خطری که باعث می‌شود تعویض خون نوزادان دچار زردی در سطوح پایین‌تر از معمول انجام گیرد؛ کمبود این آنزیم می‌باشد [۱، ۳].

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش مقطعی توصیفی تحلیلی انجام شده و طی آن نوزادانی که به علت زردی در بخش نوزادان بیمارستان ۲۲ بهمن مشهد در مدت ۳ سال (۱۳۸۱ تا ۱۳۸۴) بستری شدند؛ از نظر کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز مورد آزمایش قرار گرفتند. نوزادان دارای کشت خون مثبت و همچنین آنهایی که همولیز ناشی از ناسازگاری ABO و یا Rh داشتند از مطالعه خارج شدند.

نوزادان زرد دچار کمبود آنزیم به عنوان گروه مورد در نظر گرفته شده و سپس به روش تصادفی سیستماتیک از بین بقیه نوزادان جمعیت مورد مطالعه (آنهایی که کمبود آنزیم نداشتند) تعداد مساوی انتخاب و به عنوان گروه شاهد برگزیده گردیدند. برای هر دو گروه پرسشنامه مشابهی تهیه و تکمیل شد. در تمام بیماران علاوه بر آزمایشات متداولی که در نوزادان مبتلا به زردی انجام می‌شود، فعالیت آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز نیز به روش کیفی و با کیت لاپراتوار صبا بررسی گردید. همچنین در تمام نوزادان برای بررسی وجود همولیز؛ اندازه‌گیری هماتوکریت، شمارش رتیکولوسیت و تست کومبس مستقیم انجام پذیرفت. هماتوکریت کمتر از ۴۰٪ و شمارش رتیکولوسیت بیشتر از ۵٪ در پنج روز اول تولد و بیشتر از ۱٪ در روزهای بعد (به شرط عدم وجود خونریزی) به عنوان معیارهای بروز همولیز در نظر گرفته شد و از آن جا که در همولیز ناشی از کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز تست کومبس منفی است؛ مثبت شدن این تست شاهدهی مبتنی بر وجود علت دیگری برای بروز همولیز تلقی گردید [۲].

نتایج حاصل از این تحقیق توسط نرم افزار آماري SSPS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و به منظور ارائه جداول فراوانی و محاسبه درصدها و نسبت‌ها از آمار توصیفی و جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای مختلف بر اساس نوع متغیر از آزمون آماري مجذور کای استفاده گردید. همچنین تفاوت میانگین‌ها با آزمون T بررسی شد که بر اساس آن P. value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

در طی مدت مطالعه ۵۰۵ نوزاد دچار زردی در بخش نوزادان محل انجام مطالعه بستری شدند. از این تعداد ۳۴ نوزاد کمبود فعالیت آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز داشتند (شیوع ۶/۷٪) که ۲۹ نفر از آنها پسر (۸۵٪) و ۵ نفر دختر (۱۵٪) بودند. این افراد به عنوان گروه مورد در نظر گرفته شدند و برای مقایسه ۳۴ نوزاد مبتلا به ایکتر که فعالیت آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز در آنها طبیعی بود، به صورت تصادفی

از بین جمعیت اولیه انتخاب شده و به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به یافته‌های آزمایشگاهی میانگین بیلی‌روبین تام در نوزادان گروه مورد (کمبود آنزیم G6PD) ۲۲/۷۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در نوزادان گروه شاهد (بدون نقص آنزیمی) ۱۹/۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود داشت ( $P < 0.05$ ).

با در نظر گرفتن معیارهای ذکر شده برای همولیز، تعداد بیماران دچار همولیز در دو گروه مساوی بودند (در هر یک از دو گروه مورد و شاهد ۲ بیمار دچار همولیز بودند). از طرفی بررسی کلی معیارهای فوق نشان داد که تست کومبس مستقیم در تمام بیماران هر دو گروه مورد و شاهد منفی بوده و مقایسه میانگین هماتوکریت نوزادان گروه مورد (۴۶/۰٪) با میانگین هماتوکریت نوزادان گروه شاهد (۴۵/۰٪) از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ). همچنین در ارتباط با میانگین شمارش رتیکولوسیت نیز بین نوزادان گروه مورد (۲/۱۰٪) و گروه شاهد (۱/۱۵٪) اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). طول زمان بستری و مدت فوتوتراپی اکثر نوزادان در هر دو گروه مورد و شاهد ۲ تا ۴ روز بود و از این لحاظ اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه وجود نداشت. همچنین از لحاظ روش درمان، تعداد نوزادان تعویض خون شده در گروه شاهد ۵ نفر (۱۵٪ موارد) بود، در حالی که در گروه مورد بیش از دو برابر این تعداد (۱۱ نفر ۳۲٪ موارد) تعویض خون شده بودند.

مقایسه عوارض زودرس ناشی از ایکتر در دو گروه نشان داد که میزان بروز عوارضی همچون تشنج و کرنیکتروس در هر دو گروه مورد و شاهد یکسان بوده است که در هر یک از دو گروه ۳ نفر (۹٪) بود.

## بحث

کمبود فعالیت آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز یک اختلال نسبتاً شایع ارثی با توارث وابسته به X مغلوب است. کمبود این آنزیم منجر به افزایش حساسیت گلبول‌های قرمز در تماس با مواد اکسیدان و ایجاد همولیز می‌گردد که تظاهرات بالینی آن شامل زردی، پررنگ شدن ادرار، رنگ پریدگی و سایر نشانه‌های ناشی از کم خونی می‌باشد [۱، ۲].

عواملی که در نوزادان دچار کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز باعث ایجاد همولیز می‌گردد، عبارتند از: عفونت‌ها، اسیدوز، هیپوگلیسمی، مصرف داروهای اکسیدان یا باقلا توسط مادر، تزریق ویتامین  $K_3$  به نوزاد، تجویز اکسی‌توسین هنگام زایمان به مادر، تماس با نفتالین در نوزاد و استفاده از رنگ سه گانه (Triple dye) به عنوان ضدعفونی کننده روی ناف نوزاد [۲، ۸]. همچنین مالیدن حنا به پوست این نوزادان

نیز می‌تواند منجر به بروز همولیز در آنها گردد [۹].

شیوع کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز در مناطق مالاریا خیز مانند اهواز (۱/۱۷/۱) و کشورهای آفریقایی مثل نیجریه (۳۱٪ تا ۴۰٪) بیشتر می‌باشد [۷، ۱۰]. همچنین میزان بالایی از شیوع این نقص آنزیمی در نژاد زرد پوست گزارش شده است [۵، ۷]. شیوع این اختلال آنزیمی در نوزادان مبتلا به زردی در مطالعات انجام شده در شهرهای مختلف ایران کمتر از ۸/۵٪ گزارش شده است این فراوانی در اصفهان ۷/۵٪، در تهران ۴/۴٪، در بوشهر ۸/۴٪ و در کرمانشاه ۵/۳٪ گزارش گردیده است [۱۱-۱۴] و در مطالعه ما شیوع این نقص آنزیمی در مشهد ۶/۷٪ است که نشان می‌دهد این اختلال آنزیمی در تمام مناطق ایران از پراکندگی تقریبی یکسان و شیوع به نسبت بالایی برخوردار است.

در این مطالعه بین میانگین هماتوکریت و میانگین شمارش رتیکولوسیت در نوزادان مبتلا به زردی با یا بدون کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد که با نتایج مطالعات انجام شده در نیجریه، مالزی و تهران مشابه بود [۷، ۱۲، ۱۵]. از طرفی نتایج این مطالعه مشخص نمود که میزان بیلی‌روبین تام در گروه با نقص آنزیمی به طور معنی‌داری بالاتر از میزان آن در گروه فاقد این نقص آنزیمی بود که مشابه نتایج مطالعه فانروف می‌باشد [۲]، لذا می‌توان گفت که در نوزادان با کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز بین معیارهای همولیز و مقادیر بیلی‌روبین تام سرم و سطح فعالیت آنزیم رابطه ثابت و مشخصی وجود ندارد. همچنین در مطالعه حاضر مشاهده گردید که تعداد موارد همولیز در هر دو گروه مورد و شاهد مساوی بود و تست کومبس مستقیم در همگی منفی گزارش شد. به بیان دیگر میزان بروز همولیز در نوزادان مبتلا به زردی دچار کمبود آنزیم از میزان آن در نوزادان زرد فاقد این نقص آنزیمی بیشتر نبود. به عبارت دیگر در این بیماران، دلیل افزایش مقدار بیلی‌روبین در اکثر موارد پدیده همولیز نیست و احتمالاً مکانیزم‌های دیگری مانند کاهش توانایی سلول‌های کبدی در برداشت بیلی‌روبین و کونژوگاسیون نارس بیلی‌روبین دخالت دارند. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که متابولیسم بیلی‌روبین غیرمستقیم به مستقیم در این نوزادان تغییر کرده

است که البته تعیین محل دقیق این تغییر به مطالعات بیشتری نیاز دارد [۱۶]. بنابراین جلوگیری از تماس با مواد اکسیدان منجر به کنترل زردی در این نوزادان نمی‌شود زیرا همان طور که ذکر شد علت بروز زردی در اکثر موارد مکانیسم‌های غیرهمولیتیک می‌باشد.

همچنین در این مطالعه مشاهده گردید که تعداد موارد انجام تعویض خون در نوزادان گروه مورد حدود ۲ برابر تعداد آن در نوزادان گروه شاهد بود که با توجه به مطالب فوق و عدم اثبات وجود همولیز در اکثر موارد، این مسئله نیاز به تامل بیشتری دارد.

با توجه به این که افزایش بیلی‌روبین در نوزادان مبتلا به کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز در اکثر موارد علتی غیرهمولیتیک دارد لذا به نظر می‌رسد تصمیم‌گیری برای انجام تعویض خون این نوزادان باید از معیارهای موجود برای سایر زردی‌های غیرهمولیتیک استفاده گردد (به جز مواردی که شواهد قطعی مبنی بر اثبات همولیز وجود دارد) تا از انجام بی‌مورد تعویض خون و عوارض ناشی از آن حتی‌الامکان اجتناب به عمل آید.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد در شهر مشهد همانند سایر مناطق مشابه ایران، کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز در نوزادان مبتلا به زردی شیوع قابل توجهی دارد (۶/۷٪) و علیرغم برتری واضح در جنس مذکر، ۱۵٪ از موارد مربوط به دختران می‌باشد. بر این اساس توصیه می‌گردد اندازه‌گیری فعالیت این آنزیم به عنوان یکی از آزمایشات روتین در تمام نوزادانی که به علت زردی تحت بررسی آزمایشگاهی قرار می‌گیرند، بدون توجه به جنسیت آنها، انجام پذیرد.

یافته‌های ما نشان داد که مقدار بیلی‌روبین تام سرم در نوزادان زرد دچار کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز به طور معنی‌داری بالاتر از میزان آن در نوزادان فاقد این نقص آنزیمی می‌باشد لذا بهتر است درمان با فوتوتراپی در این نوزادان با مقادیر پایین‌تر بیلی‌روبین آغاز گردد.

## The role of hemolysis in inducing jaundice in the newborns with G6PD deficiency

**J Yousefi \***; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Islamic Azad University, Mashhad  
**M Mirzadeh**; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Islamic Azad University,  
Mashhad

**A Malek**; MD, Assistant Professor of Pediatrics, Islamic Azad University, Mashhad

\* Correspondence author,  
Address: Mashhad, Kuye  
Tollab, 22Bahman Hospital,  
Neonatal Ward  
E-mail: jimyousefi@yahoo.com

Received: 6/4/06  
Acceptance: 11/11/06

### *Abstract*

**Background:** Jaundice is a common disorder in neonates and G<sub>6</sub>PD deficiency is one of its known etiologic factors that could result in kernicterus. This study was done to determine (1) incidence of this enzyme deficiency in icteric newborns and (2) the role of hemolysis in inducing jaundice in G6PD deficient neonates.

**Methods:** This is a 3-year cross-sectional study performed on 505 icteric newborn infants admitted to 22e Bahman hospital in Mashhad. G6PD activity was measured qualitatively in the patients. The case group consisted of 34 newborns with G<sub>6</sub>PD deficiency and the control group included also 34 neonates without this enzyme-defect. In addition to routine laboratory tests, hemolysis indicators were also evaluated in both groups and data were analyzed statistically with SPSS.

**Findings:** The incidence of G6PD deficiency was 6.7% (85% male and 15% female). Mean level of total bilirubin was significantly higher in case group (22.73mg/dl vs 19.25mg/dl in control group with  $p < 0.05$ ). In each group hemolysis was proved to exist in only 2 neonates and Coombs test was negative in all of the patients. There were no significant differences in the mean level of hematocrit and reticulocyte counts between the two groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** With respect to the high incidence of G6PD deficiency in this study (6.7%) and significant incidence in females, measurement of G6PD activity should be recommended in all newborns with jaundice regardless of sex. Hemolysis plays a minor role in inducing jaundice in these newborns and most of them have nonhemolytic jaundice, so that exchange transfusion should be done according to the same indications of other nonhemolytic icterus cases. Because of higher level of serum bilirubin in G6PD deficient neonates, phototherapy must be started early and with lower levels of serum bilirubin.

**Key Words:** Jaundice, Newborns, G6PD deficiency, Hemolysis, Exchange transfusion

### **REFERENCES**

1. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman, Kliegman, and Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp: 562-96.
2. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Disease In: Fanaroff AA, Martin RG. Neonatal- Perinatal Medicine. 7<sup>th</sup> ed. St Louis Mosby. 2002 Pp: 1309-50.
3. Nathan DG, Orkin SH. Glucose 6- phosphate dehydrogenase- deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5<sup>th</sup> ed, Philadelphia, WB Saunders. 2000 Pp: 704-25.

4. McDonald, Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to G<sub>6</sub>PD deficiency. *Pediatrics*. 1995; 96: 734.
5. Weng YH, Chou YH, Lien RI. Hyperbilirubinemia in healthy neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Early Hum Dev*. 2003; 71(2): 129-36.
6. 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; 45(1): 10-15.
7. Slusher TM, Verman HJ, McLaren DW, et al. G6PD deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr*. 1995; 126(1):102-26.
8. Kaplan M, Hammerman C. Severe neonatal hyperbilirubinemia, a potential complication of G6PD deficiency. *Clin Perinatol*. 1998; 25(3): 575-90.
9. Zinkham WH, Oski FA. Henna: a potential cause of oxidative hemolysis and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr*. 1996; 97(5): 707-9.
۱۰. نجم زاده، س.م. بررسی کمبود آنزیم G6PD در نوزادان مبتلا به یرقان در بیمارستان گلستان اهواز، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز. ۱۳۶۸؛ شماره ۸ و ۹: ۱۰۰-۱۰۶.
11. Iranpour R, Akbar ML, Haghshenas I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates. *Indian J Pediatr*. 2003; 70(11): 855- 7.
۱۲. حاجی ابراهیم تهرانی ف، فقیه زاده س. برنا ح. بررسی ضرورت تعیین فعالیت آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) در نوزادان مبتلا به هیپر بیلیروبینمی. دانشور. ۱۳۸۳؛ ۱۱(۵۱): ۲۹-۳۲.
۱۳. موحد ع. یزدان پرست ع. فرخی ش. شیوع کمبود آنزیم G6PD در نوزادان متولد شده در شهر بوشهر. طب جنوب. ۱۳۷۸؛ ۲(۲): ۱۳۲-۱۳۵.
۱۴. خانبان د. بررسی شیوع کمبود آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G<sub>6</sub>PD) در نوزادان ایکتری بستری در بیمارستان رازی کرمانشاه. پایان نامه دکتری عمومی. دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه. سال ۱۳۷۸.
15. Ainoon O, Yu Yh, Amir Mahriz AL, et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) variants in Malaysian Malays. *Hum Mutat*. 2003; 21(1): 101.
16. Valaes T. Pathophysiology of spontaneous neonatal hyperbilirubinemia associated with G6PD deficiency. *Pediatr J*. 1996; 128(6): 863-4.