

# بررسی شیوع جنس، سن، علل لیز حاد، علائم بالینی و آزمایشگاهی و عوارض در کودکان مبتلا به کمبود آنزیم G6PD در بیمارستان بهرامی (۱۳۷۴ تا ۱۳۷۲)

دکتر پیامه علیزاده، طاهری، استایار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر ضیاء الدین نوروزی، دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## **Survey of Incidence, Age, Sex, Etiology of Acute Hemolysis, Clinical and Laboratory Findings on 62 G6PD Deficient Patients in Bahrami Children Hospital**

### **ABSTRACT**

This is a study on 62 G6PD patients hospitalized in Bahrami hospital between 1993 to 1995.

Favae was the oxidant agent causing acute hemolysis in more than 90 percent of patients.

Most of acute hemolysis occurred in spring, the season of high consumption of favae. More than 60 percent of patients had moderate to severe hemolysis with Hb less than 7 gr/dL.

According to WHO reports, the incidence of G6PD is 7-12% in IRAN and it is favism type.

It is suggestive to prevent parents of such patients of favae consumption, which in turn decreases the rate of acute hemolysis, its complications, complications of transfusion and hospitalization in endemic area of IRAN.

**Key Words:** Oxidant agent; Acute hemolysis; Transfusion; G6PD Deficiency

## **چکیده**

از نیمی از بیماران، Hb زمان مراجعه زیر ۷ گرم درصد گزارش شده است. با توجه به اینکه شایعترین علت لیز بیماران کمبود آنزیم G6PD و شایعترین عامل اکسیدان، باقلا بوده است پس کمبود آنزیمی این بیماران، از نوع مدیترانه‌ای بوده و آگاهی والدین از نظر عدم مصرف باقلا، بخصوص در مناطق شایع کمبود این آنزیم در ایران می‌تواند از لیز حاد و عوارض آن بطور چشمگیری پیشگیری نماید.

**واژه‌های کلیدی :** عامل اکسیدان؛ لیز حاد؛ تزریق خون؛ کمبود آنزیم G6PD

در بررسی که بر روی بیماران بستری بین سالهای ۱۳۷۲ تا آخر نیمه اول سال ۱۳۷۴ در بیمارستان بهرامی یعمل آمد، از مجموع ۹۹۲۴ بیمار، ۱۳۵ بیمار (۱٪/۳۶) با تشخیص لیز حاد و احتمال کمبود آنزیم G6PD بستری شدند. از این تعداد ۶۲ بیمار با اثبات آزمایشگاهی از نظر کمبود فعالیت آنزیم G6PD مورد قبول و بقیه از مطالعه حذف شدند. بیشترین شیوع سنی لیز در گروه سنی ۰-۵ سال بود. حدود ۸۲٪ بیماران پسر بودند. شایعترین عامل اکسیدان باقلا بوده است که به صور باقلای پخته، باقلای خام، استنشاق بوی باقلا و مصرف شیر مادری که باقلا مصرف کرده، مورد استفاده قرار گرفته است.

شایعترین فصل لیز حاد، بهار بوده که فصل مصرف زیاد باقلا می‌باشد. شایعترین شکایت بیماری زردی و تیره شدن رنگ ادرار و شایعترین یافته آنمی بوده است. در اکثر بیماران فقط یکبار نیاز به تزریق خون بوده است. در بیش

## **مقدمه**

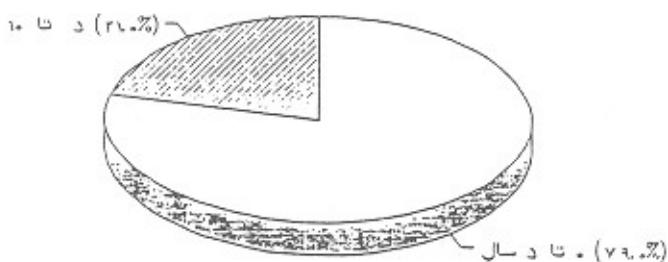
نظر به اهمیت کمبود آنزیم Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) و لیز حاد حاصل از آن، که منجر به از

توجه به تابلوی لیز حاد و سابقه مصرف باقلا، محتمل ترین تشخیص فاویسم بود ولی بعلت موجود نبودن پاسخ فعالیت آنزیم G6PD در پرونده از مطالعه خارج شدند.

### سن بیماران

از این ۶۲ بیمار تعداد ۴۹ نفر (٪۷۹/۰۳) در گروه سنی ۵-۰ سال، ۱۳ نفر (٪۹۶/۲۰) در گروه سنی ۰-۱۰ سال قرار داشته و در سنین بالای ۱۰ سال موردی نداشتم. کمترین بیمار پسر شیرخوار ۷ ماهه و بالاترین، پسر ۱۰ ساله بود. پس در این مطالعه بیشترین شیوع سنی، ۵-۰ سال بود (نمودار ۱).

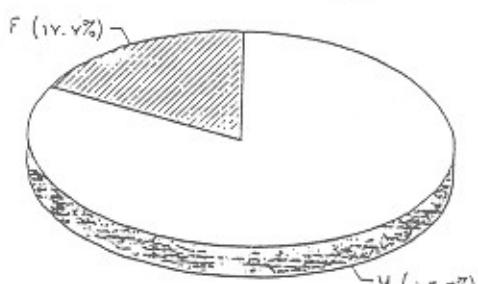
نمودار ۱- پراکندگی سنی بیماران



### جنس بیماران

۵۱ بیمار (٪۲۵/۸۲) پسر و ۱۱ بیمار (٪۷۴/۱۷) دختر بودند (نمودار ۲).

نمودار ۲- پراکندگی بیماران بر اساس جنس



### فصل لیز حاد

بیشترین شیوع لیز حاد در فصل بهار و کمترین در پاییز بود (نمودار ۳).

کارفتادگی کودکان و والدین آنها، بستری در بیمارستان، صرف هزینه، تزریق خون و عوارض حاصل از آن و عوارض ناشی از لیز حاد می‌گردد؛ بر آن شدید با مطالعه‌ای پسنگر بر روی بیماران بستری شده با تشخیص لیز حاد، شیوع کمبود G6PD را مشخص نموده و عامل لیز را نیز تعیین نماییم تا بدین طریق بتوان با آگاهی دادن به والدین درباره عدم مصرف عامل ایجاد کننده لیز، از عوارض فوق جلوگیری نماییم. این مطالعه بر روی کودکان بستری در بیمارستان بهرامی با تشخیص لیز حاد بین سالهای ۱۳۷۲-۱۳۷۴ انجام شده است.

## روش و مواد

این مطالعه به صورت پس‌نگر (رتروسپکتیو) بر روی پروندهای ۱۳۵ بیمار که با تشخیص اولیه لیز حاد در بخش‌های اورژانس و داخلی بیمارستان کودکان بهرامی تهران از ابتدای سال ۱۳۷۲ لغایت آخر نیمه اول ۱۳۷۴ بستری گردیده‌اند، انجام شده است. ملاک تعیین تشخیص قطعی بیماری، وجود علایم تیپیک بیماری (کم‌خونی، زردی و دفع هموگلوبین از ادرار) و فعالیت غیرطبیعی و کاهش یافته آنزیم G6PD بود. لذا پس از بازخوانی پرونده‌ها، ۶۲ بیمار با سنین کمتر از یک سال تا ۱۰ سال که علایم بیماری و فعالیت غیرطبیعی G6PD را دارا بودند، تحت بررسی بیشتر قرار دادیم. در سایر بیماران علائمی دال بر اسفلوستوز، آنمی همولیتیک اتوایمون و سایر علل لیز یافت نشد و از آنجا که آزمایش فعالیت G6PD در پرونده آنها موجود نبوده و یا در زمان لیز حاد، طبیعی گزارش شده و ۳ ماه بعد تکرار نشده بود، از مطالعه حذف شدند (اگرچه در اکثر آنها با توجه به لیز حاد و سابقه مصرف باقلا، محتمل ترین تشخیص فاویسم بود).

## یافته‌ها

تعداد کل بیماران بستری در بیمارستان بهرامی از ابتدای سال ۱۳۷۲ لغایت نیمه اول سال ۱۳۷۴، ۹۹۲۴ بود. از این تعداد ۱۳۵ کودک (٪۱/۳۶) با توجه به تابلوی لیز حاد، هموگلوبینوری و سابقه مصرف باقلا با تشخیص بالینی کمبود آنزیم G6PD (احتمالاً فاویسم) بستری شدند. از این تعداد ۶۲ بیمار با اثبات آزمایشگاهی کاهش فعالیت آنزیم G6PD مورد قبول و در مطالعه وارد شدند (اگرچه تقریباً در تمامی موارد لیز، احتمال کمبود این آنزیم و با

مصرف باقلای پخته، در ۶ بیمار (۰٪/۶۷) مصرف باقلای خام، در ۳ بیمار (۲٪/۸۳) مصرف شیر مادری که باقلای خورده بود. در ۸ بیمار (۱۲٪/۸۹) مصرف باقلای و عفونت تنفسی ویروسی توأم وجود داشت (نمودار ۴).

در هیچیک از بیماران ابتلاء به هپاتیت یا بیماری عفونی دیگر یا مصرف دارو وجود نداشت پس شایعترین علت در این بیماران مصرف باقلای به صور مختلف بوده است.

### سابقه بیماری در فامیل

در ۵۲ بیمار (۸٪/۸۷) سابقه‌ای از لیز حاد در فامیل وجود نداشت. در یک بیمار برادر و دایی مبتلا بودند. در یک مورد خواهر و پسردایی مبتلا بودند. در ۶ بیمار فامیل درجه دوم و در ۴ نفر دیگر ابتلاء خواهر یا برادر به تنها یی و وجود داشت.

### علائم

در ۵۹ بیمار (۱۶٪/۹۵) از زردی، در ۵۶ بیمار (۹٪/۳۲) از ادرار تیره رنگ، در ۳۵ بیمار از تب، در ۳۱ بیمار (۵٪/۵۰) از استقراغ و در ۱ نفر (۰٪/۶۴) از ضعف و بی‌حالی شاکی بودند. درد شکم، تهوع، سرگیجه، بی‌اشتهایی، سردرد، سرفه و کمردرد به ترتیب علائم شایع بعدی را تشکیل می‌دادند (نمودار ۵).

### نشانه‌ها

در ۲۰ بیمار (۲٪/۲۵) هیچ نشانه‌ای در بد و مراجعه یافت نشد. در ۳۵ بیمار (۴٪/۵۶) رنگ پریدگی، در ۱۱ بیمار (۷٪/۷۴) هپاتومگالی، در ۵ بیمار (۶٪/۸) سیانوز، در ۴ بیمار (۴٪/۴۵) اسپلنومگالی و در ۲ بیمار (۳٪/۲۲) تاکی پنه یافت شد. شایعترین یافته آئمی بود. در ۴۳ بیمار (۶٪/۳۵) میزان Hb زیر ۷ گرم درصد بود.

### عوارض

۲ بیمار دچار هیپوکسی و تشنج شدند و در ۲ بیمار نارسا یی حاد کلیه وجود داشت که خوشبختانه برگشت پذیر بودند.

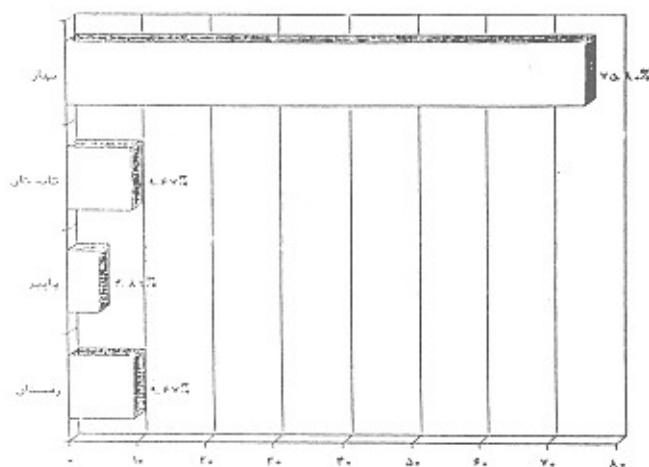
### طول مدت بستری

طول مدت بستری از یک روز تا ۹ روز متفاوت بوده و به طور متوسط ۲/۲۷ روز بوده است.

### درمان و نتیجه بستری

در ۴۶ بیمار (۱۹٪/۷۴) فقط به یکبار تزریق خون نیاز بوده است. در ۱۲ بیمار (۱۹٪/۳۵) نیاز به ۲ بار تزریق خون و در ۴ بیمار (۶٪/۴۵) نیازی به انجام تزریق خون نبوده است.

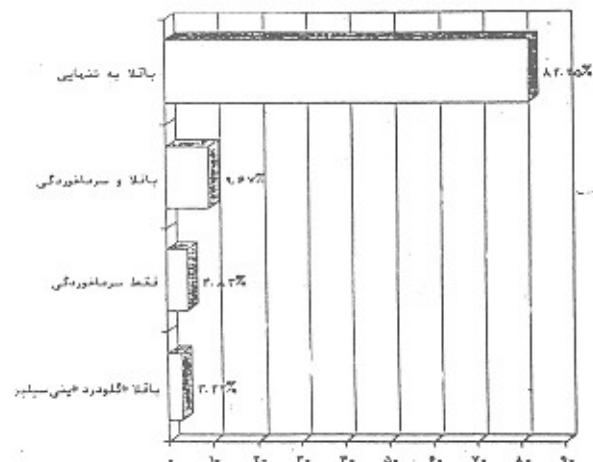
### نمودار ۳- پراکندگی نصلی بیماران



### زمان شروع علائم لیز حاد

زمان شروع علائم لیز حاد از لحظه تماس با ماده اکسیدان تا شروع، در ۱۴ بیمار (۵٪/۲۲) در ۲۴ ساعت اول پس از تماس با مصرف ماده اکسیدان علائم لیز شروع شده بود. در ۱۲ بیمار (۱۹٪/۳۵) در فاصله ۲۴ تا ۴۸ ساعت علائم لیز ظاهر شده، در ۲۷ بیمار (۱۱٪/۲۹) در فاصله ۴۸ تا ۷۲ ساعت، در ۷ بیمار (۵٪/۴۳) در فاصله ۷۲ تا ۹۶ ساعت و در ۲ بیمار (۳٪/۲۲) در فاصله بیش از ۹۶ ساعت از مصرف اکسیدان علائم لیز ظاهر شد. پس شروع لیز در این گروه بیماران در اغلب موارد در ۷۲ ساعت اول و به خصوص روز سوم بوده است.

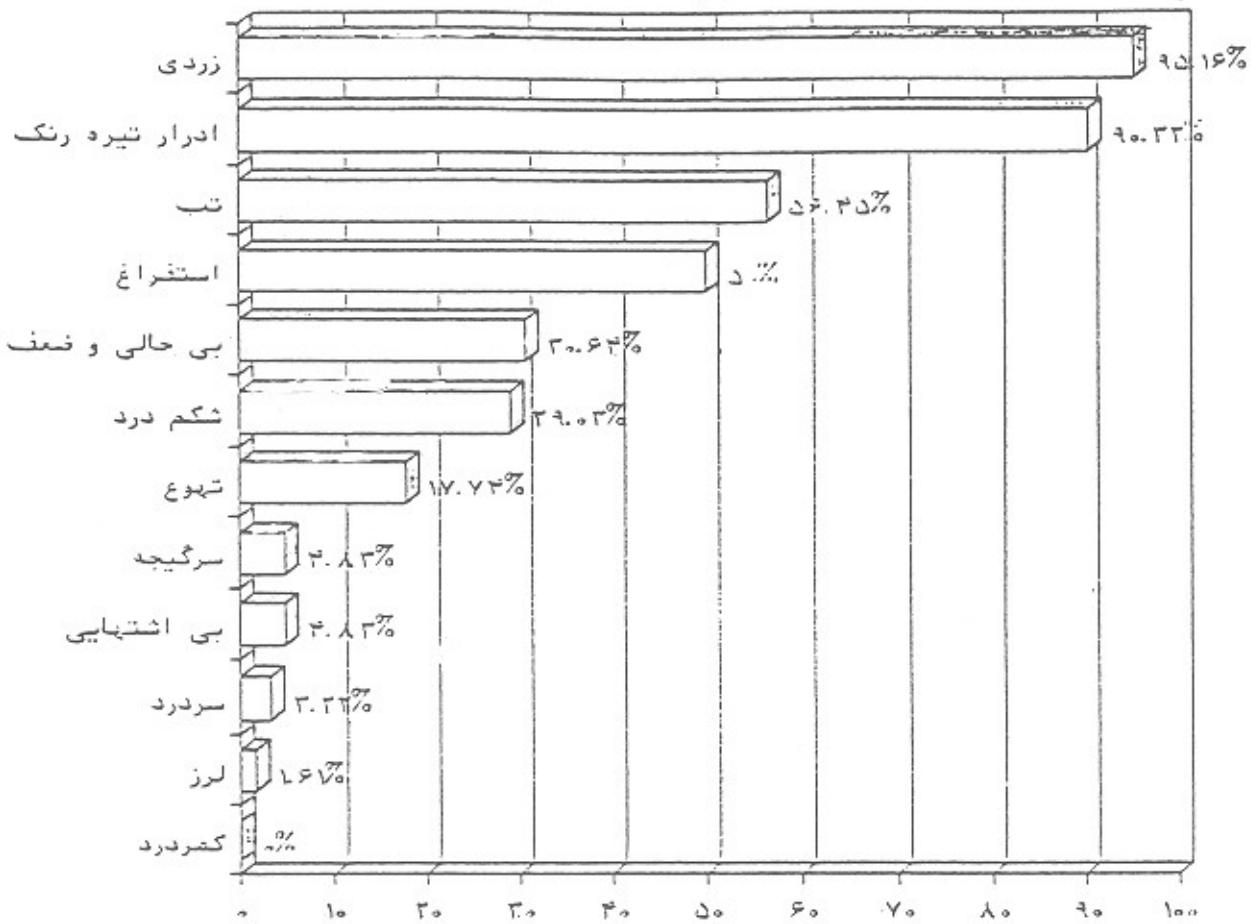
### نمودار ۴- علت بر روی بیماری



### علت لیز

در بیش از ۹۰٪ بیماران سابقه مصرف باقلای به اشکال مختلف وجود داشته که به صورت زیر بوده است. در ۴۲ بیمار (۷٪/۷۴)

نمودار ۵- بررسی سپتومهای موجود در بیماران در بد و بستوی



## بحث

شده‌اند (۱). فاویسم (Favism) آنمی همولیتیک حاد ناشی از کمبود آنزیم (G6PD) متعاقب مصرف نوعی از باقلای دانه‌بهن به نام Vicia fava (Vicia fava) می‌باشد. بیماری عمدتاً در افراد با نوع کمبود آنزیم G6PD مدیترانه‌ای (کمبود آنزیم  $B^-$ ) دیده می‌شود ولی اخیراً مواردی از ابتلاء نوع کمبود آنزیم  $A^-$  نیز گزارش شده است. لیز بدنیال عفونتها و داروها عمدتاً در کمبود آنزیم  $A^-$  (نوع شایع در آمریکا و افریقا) ایجاد می‌شود. فاویسم عمدتاً اهالی نواحی دریای مدیترانه و جنوب شرقی آسیا را گرفتار می‌نماید (۲،۳)، اگرچه موارد دیگر از هلند، چین، بلغارستان و دیگر نقاط دنیا گزارش شده است.

در گزارشی از سازمان بهداشت جهانی شیوع کمبود آنزیم G6PD در ایران ۱۲.۷٪ بوده است (۱ و ۲). بالاترین شیوع در نواحی شمالی کشور گزارش شده و آمارهای ارائه شده دیگر عبارتند از: ارمنه ۰.۰۰٪، زرتشتیان ۰.۳٪، مسلمانان یزد ۰.۴٪، مسلمانان سایر نقاط ایران ۰.۱۸٪ و کلیمیان کردستان ۰.۳۵٪ (۲،۱). در مطالعه‌ای که بر روی ۶۲ بیمار دچار کمبود آنزیم G6PD در بیمارستان بهرامی انجام شده در بیش از ۹۰٪ موارد سابقه تماس با مصرف باقلاً وجود داشته است. در بیش از ۶۰٪ بیماران میزان Hb

کمبود آنزیم G6PD مهمترین بیماری راه پتوز فسفات بوده و مسؤول دو سندروم بالینی است، شامل:

- حمله آنمی همولیتیک ایجاد شده بوسیله عفونتها یا داروهای خاص؛

- آنمی همولیتیک غیراسفروسیتی مزمن خودبخود. این کمبود آنزیمی وابسته به  $X$  بیش از ۲۰۰ میلیون نفر را در سراسر جهان گرفتار کرده است (۱). اجزاء این آنزیم و  $\theta$  مسؤول سنتز آن کاملاً شناخته شده است. آنزیم طبیعی یافت شده در اغلب اجتماعات،  $G6PD^+$  بوده ولی در مردم آفریقا و آمریکا نوع  $A^+$   $G6PD$  شایع است (۱،۲). بیش از ۱۰۰ نوع متفاوت آنزیم  $G6PD$  وجود داشته که با طیف وسیعی از بیماری‌های همولیتیک همراه است. شکل آنمی همولیتیک آن در مذکورها شایع بوده و کمبود آنزیمی آن در اجتماعات آمریکایی و آفریقایی در ۱۳٪ مذکورها ( $G6PD$ ) و در اجتماعات ایتالیایی، یونانی و سایر ملل مدیترانه‌ای و تراو آسیایی در ۴۰-۵۰٪ افراد ( $G6PD B^-$ ) دیده شده که کمبود آنزیمی مدیترانه ( $G6PD D$  Mediteranea) نامگذاری

استفراغ، لرز، پریدگی رنگ، کمردرد، دل درد و تب. شایعترین علائم پسرنگ شدن ادرار و سپس زردی است<sup>(۴,۵)</sup>. در بیماران ما شایعترین شکایات به ترتیب زردی و پرنگ شدن ادرار بودند. یافته‌ها و عوارض لیز حاد: آنمی، بزرگی کبد و طحال، علائم شوک و هپاتوسی، تاکی پنه، تشنج، نارسایی حاد کلیه و آنوری می‌باشد. شایعترین یافته در بیماران ما آنمی بود. طول مدت بستره بطور متوسط ۲۷/۳ روز بود. فقط در ۵/۶٪ بیماران نیاز به تزریق خون نشد. نیاز به تزریق خون در اکثر موارد نشانه لیز متوسط تا شدید در این بیماران است که احتمال خطر عوارض تزریق خون را نیز در پی دارد.

### پیشنهادات

- ۱- بررسی فعالیت آنزیم G6PD به صورت بیماری‌بابی (Screening) در نوزادان در مناطق شایع کمبود این آنزیم در ایران. در بررسی بیماری‌بابی در سایر کشورها، این روش همراه با عدم مصرف باقلای خشک و پخته است و لیز بدنبال پولن‌های گل باقلای در عرض چند دقیقه شروع می‌شود<sup>(۴)</sup>. در مصرف خوراکی باقلای شیوع ظهور علائم روز دوم تا چهارم است<sup>(۳,۲)</sup>. در بررسی ما نیز تقریباً در ۷/۶٪ موارد سابقه مصرف باقلای پخته، حدود ۱۰٪ سابقه مصرف باقلای خام و حدود ۵٪ مصرف شیر مادر باقلای مصرف کرده، وجود داشت. شروع علائم لیز در اکثر موارد در ۹۶ ساعت اول بوده است (بیشترین موارد لیز در روز سوم بود). سابقه ابتلاء هپاتیت هم‌مان با لیز حاد در هیچیک از بیماران دیده نشد. سابقه مصرف دارو نیز وجود نداشت که این یافته‌ها به نفع کمبود آنزیم G6PD از نوع مدیترانه‌ای در این بیماران است.
- ۲- آگاهی به والدین کودکان مبتلا مبنی بر عدم استفاده از باقلای به منظور پیشگیری از لیز حاد و عوارض آن، کاهش میزان بستره در بیمارستان و کاهش عوارض ناشی از تزریق خون در افراد مبتلا.

## منابع

- ۱- مجموعه مقالات کنگره بیماری‌های کودکان ۱۳۷۱، ۲۰-۲۵ مهر.
- ۲- دکتر مدرس گلستانی، مبترا: پایان‌نامه دوره دکترای عمومی، فاریسم در ایران، دانشگاه علوم پزشکی ایران (۱۳۵۹-۱۳۶۰).
- 3- Nelson W, Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed, Philadelphia, Saunders Company, 1996, 1406-1408.
- 4- Miller Denis R, Baehner Robert L, Miller Linda Patric. Blood disease of Infancy and Childhood. Sixth ed, St. Louis, Mosby, 1990, 330-339.
- 5- Lee GR, Bitell TC, Foerster J, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Ninth ed, Philadelphia, Iea & Febiger, 1993, 1006-1015.
- 6- Meloni T, Forteleoni G, Meloni GF. Marked Decline of Favism after Neonatal G6PD D Screening and Helath Education, The North Sardinian Experience. Acta Hematol. 1992, 87(1-2): 29-31.