

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

دکتر بیانه علیزاده طاهری، استایار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر ضیاءالدین 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.

Favea 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 favea. 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 favea 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

مقدمه

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

در بررسی که بر روی بیماران بستری بین سالهای ۱۳۷۲ تا آخر نیمه اول سال ۱۳۷۴ در بیمارستان بهرامی بعمل 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 ۵-۱۰ سال بود. حدود ۸۲٪ بیماران پسر بودند. شایعترین عامل اکسیدان باقلا بوده است که به صورت 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.

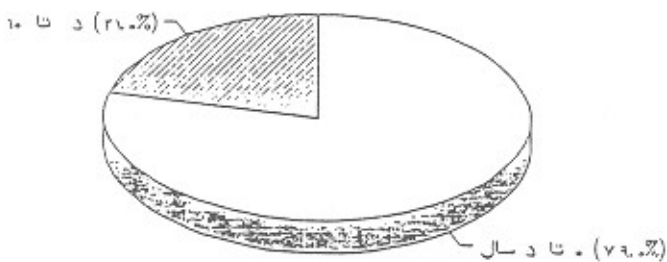
در اکثر بیماران فقط یکبار نیاز به تزریق خون بوده است. در بیش

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 (۲۰/۹۶٪) در گروه سنی ۱۰-۵ سال قرار داشته و در سنین بالای ۱۰ سال موردی نداشتیم. کم سن ترین بیمار پسر شیرخوار ۷ ماهه و بالاترین، پسر ۱۰ ساله بود. پس در این مطالعه بیشترین شیوع سنی، ۵-۰ سال بود (نمودار ۱).

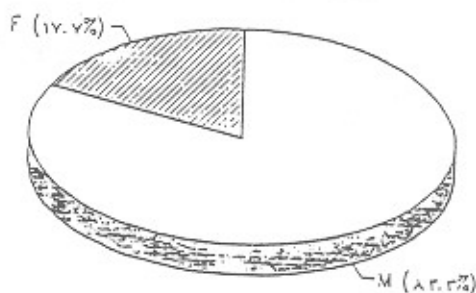
نمودار ۱- پراکندگی سنی بیماران



جنس بیماران

۵۱ بیمار (۸۲/۲۵٪) پسر و ۱۱ بیمار (۱۷/۷۴٪) 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).

کارفادگی 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 شدیم 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 لغایت ۱۳۷۴ انجام شده است.

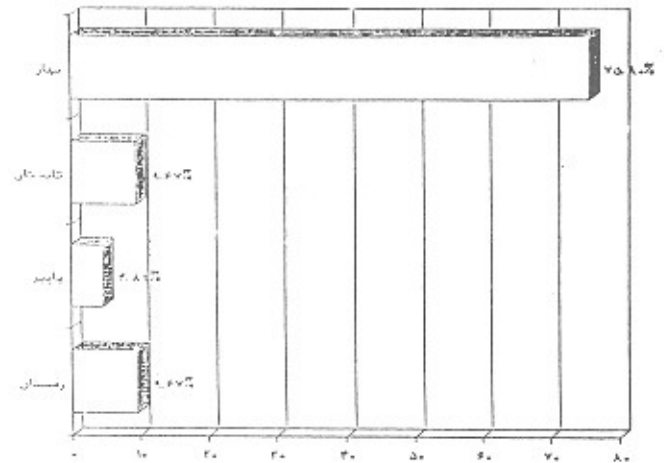
روش و مواد

این مطالعه به صورت پس‌نگر (رتروسپکتیو) بر روی پرونده‌های 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 علائم 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 علائم بیماری و فعالیت غیرطبیعی G6PD را دارا بودند، تحت بررسی بیشتر قرار دادیم. در سایر بیماران علائمی دال بر اسفروسیتوز، 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 (اگر چه 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

نمودار ۳- پراکندگی فصلی بیماریان



مصرف باقلای پخته، در ۶ بیمار (۹/۶۷٪) مصرف باقلای خام، در ۳ بیمار (۴/۸۳٪) مصرف شیر مادری که باقلا خورده بود. در ۸ بیمار (۱۲/۸۹٪) مصرف باقلا و عفونت تنفسی ویروسی توأم وجود داشت (نمودار ۴).

در هیچیک از بیماران ابتلا به هیپاتیت یا بیماری عفونی دیگر یا مصرف دارو وجود نداشت پس شایعترین علت در این بیماران مصرف باقلا به صورت مختلف بوده است.

سابقه بیماری در فامیل

در ۵۲ بیمار (۸۳/۸۷٪) 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 تنهایی وجود داشت.

علائم

در ۵۹ بیمار (۹۵/۱۶٪) از زردی، در ۵۶ بیمار (۹۰/۳۲٪) از ادرار تیره رنگ، در ۳۵ بیمار از تب، در ۳۱ بیمار (۵۰٪) از استفراغ و در ۱ نفر (۳۰/۶۴٪) 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 (۳۲/۲۵٪) هیچ نشانه‌ای در بدو مراجعه یافت نشد. در ۳۵ بیمار (۵۶/۴۵٪) رنگ پریدگی، در ۱۱ بیمار (۱۷/۷۴٪) هیپاتومگالی، در ۵ بیمار (۸/۶٪) سیانوز، در ۴ بیمار (۶/۴۵٪) اسپلنومگالی و در ۲ بیمار (۳/۲۲٪) تاکی‌پنه یافت شد. شایعترین یافته آمی بود. در ۴۳ بیمار (۶۹/۳۵٪) میزان Hb زیر ۷ گرم درصد بود.

عوارض

۲ بیمار دچار هیپوکسی و تشنج شدند و در ۲ بیمار نارسایی 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 ۳/۲۷ روز بوده است.

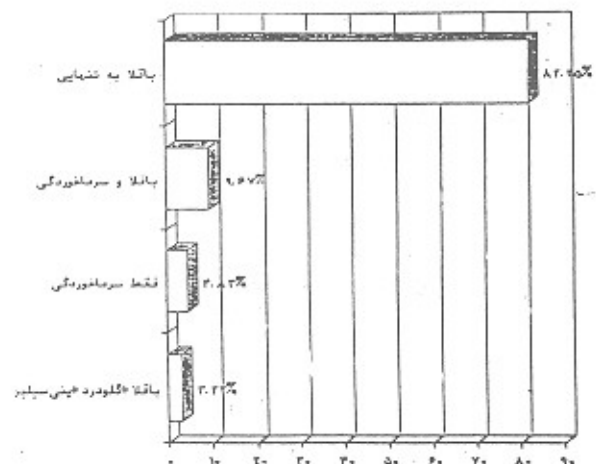
درمان و نتیجه بستری

در ۴۶ بیمار (۷۴/۱۹٪) 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.

زمان شروع علائم لیز حاد

زمان شروع علائم لیز حاد از لحظه تماس با ماده اکسیدان تا شروع، در ۱۴ بیمار (۲۲/۵٪) 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 (۴۳/۵۴٪) در فاصله ۴۸ تا ۷۲ ساعت، در ۷ بیمار (۱۱/۲۹٪) 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.

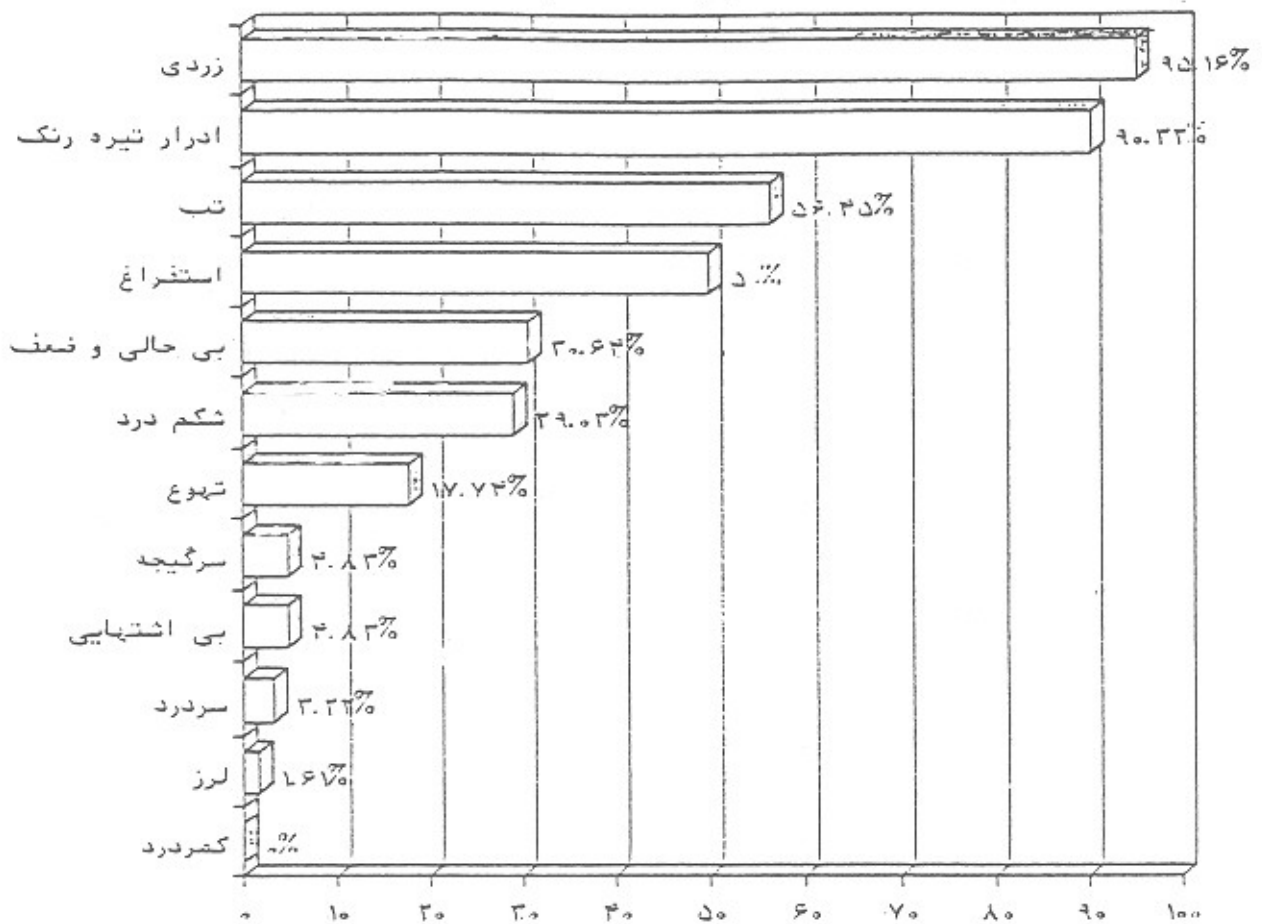
نمودار ۴- علت بروز بیماری



علت لیز

در بیش از ۹۰٪ بیماران سابقه مصرف باقلا به اشکال مختلف وجود داشته که به صورت زیر بوده است. در ۴۲ بیمار (۶۷/۷۴٪)

نمودار ۵- بررسی سبب‌های موجود در بپاران در بدو بستری



بحث

شده‌اند (۱). فاویسم (Favism) آنمی همولیتیک حاد ناشی از کمبود آنزیم (G6PD) متعاقب مصرف نوعی از باقلای دانه‌پهن به نام (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 بدنال عفونتها و داروها عمدتاً در کمبود آنزیم A⁻ (نوع شایع در آمریکا و آفریقا) ایجاد می‌شود. فاویسم عمدتاً اهالی نواحی دریای مدیترانه و جنوب شرقی آسیا را گرفتار می‌نماید (۳،۲)، اگر چه 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 (۲ و ۱). بالاترین شیوع در نواحی شمالی کشور گزارش شده و آمارهای ارائه شده دیگر عبارتند از: ارامنه ۶/۰٪، زرتشتیان ۳٪، مسلمانان یزد ۴٪، مسلمانان سایر نقاط ۸٪، کردهای مسلمان ۵/۱۸٪ و کلیمیان کردستان ۳۵-۷٪ (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 یا مصرف باقلا وجود داشته است. در بیش از ۶۰٪ بیماران میزان Hb

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

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

۲- 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 ژن مسؤول سنتز آن کاملاً شناخته شده است. آنزیم طبیعی یافت شده در اغلب اجتماعات، G6PD⁺ B 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 مذکرها شایع بوده و کمبود آنزیمی آن در اجتماعات آمریکایی و آفریقایی در ۱۳٪ مذکرها (A⁻ G6PD) و در اجتماعات ایتالیایی، یونانی و سایر ملل مدیترانه‌ای و نژاد آسیایی در ۴۰-۵٪ افراد (G6PD B⁻) دیده شده که کمبود آنزیمی مدیترانه (G6PD D Mediteranea) نامگذاری

استفراغ، لرز، پریدگی رنگ، کمردرد، دل درد و تب. شایعترین علائم پسررنگ شدن ادرار و سپس زردی است (۴،۵). در بیماران ما شایعترین شکایات به ترتیب زردی و پسررنگ شدن ادرار بودند.

یافته‌ها و عوارض لیز حاد: آنمی، بزرگی کبد و طحال، علائم شوک و هیپوکسی، تاکی‌پنه، تشنج، نارسایی حاد کلیه و آنوری می‌باشد. شایعترین یافته در بیماران ما آنمی بود. طول مدت بستری بطور متوسط ۳/۲۷ روز بود. فقط در ۶/۵٪ 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 بیماریابی (Screening) در نوزادان در مناطق شایع کمبود این آنزیم در ایران. در بررسی بیماریابی در سایر کشورها، این روش همراه با عدم مصرف باقلا به طور عمده از لیز حاد کاسته است.
- ۲- آگاهی به والدین کودکان مبتلا مبنی بر عدم استفاده از باقلا به منظور پیشگیری از لیز حاد و عوارض آن، کاهش میزان بستری در بیمارستان و کاهش عوارض ناشی از تزریق خون در افراد مبتلا.

بدو ورود زیر ۷ گرم درصد بود. یافته‌های فوق به نفع وفور کمبود آنزیمی نوع مدیترانه‌ای (B⁺) در ایران بوده که در قریب موارد عامل لیز، باقلا بوده است. شدت لیز در اغلب موارد متوسط تا شدید بود. بررسی متون نشان می‌دهد که بیماری در مذکرها شایعتر است (۴،۳) و در مطالعه ما نیز نزدیک به ۸۲٪ بیماران مذکر بودند. عموماً لیز در بیماران مبتلا به فاویسم در اواخر بهار یعنی زمانی که باقلا اولین بار به بازار می‌آید شایع است (۴ و ۵) و در بررسی ما نیز شایعترین فصل لیز حاد، بهار بود.

شیوع سنی لیز بدنبال تماس یا مصرف باقلا در فاویسم سنین ۰-۵ سال است و شایعترین سنین لیز در بیماران ما نیز ۱-۵ سال بود. در مبتلایان به فاویسم، حساسیت به باقلای تازه و پخته بیشتر از باقلای خشک و پخته است و لیز بدنبال پولن‌های گل باقلا در عرض چند دقیقه شروع می‌شود (۴). در مصرف خوراکی باقلا شیوع ظهور علائم روز دوم تا چهارم است (۳،۲). در بررسی ما نیز تقریباً در ۶۷٪ موارد سابقه مصرف باقلای پخته، حدود ۱۰٪ سابقه مصرف باقلای خام و حدود ۵٪ مصرف شیر مادر باقلا 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 همزمان 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.

علائم لیز حاد عبارتند از بدحالی، سردرد، سرگیجه، تهوع،

منابع

- ۱- مجموعه مقالات کنگره بیماریهای کودکان ۲۵-۳۰ مهر ۱۳۷۱.
- ۲- دکتر مدرس گیلانی، میترا: پایان‌نامه دوره دکتری عمومی، فاویسم در ایران، دانشگاه علوم پزشکی ایران (۱۳۶۰-۱۳۵۹).
- 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, Lea & Febiger, 1993, 1006-1015.
- 6- Meloni T, Forteleoni G, Meloni GF. Marked Decline of Favism after Neonatal G6PD D Screening and Health Education, The North Sardinian Experience. Acta Hematol. 1992, 87(1-2): 29-31.