

تأثیر کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز بر معیارهای خون شناسی در بتا تالاسمی مینور

چکیده

دکتر مهدی شهریاری*،
دکتر محمد خلق الله**،
*دانشیار گروه کودکان،
دانشگاه علوم پزشکی شیراز،
**دکترای علوم آزمایشگاهی،
رئیس آزمایشگاه مرکز بهداشت
والفجر شیراز

نویسنده مسوول:
دکتر مهدی شهریاری
شیراز، بیمارستان نمازی،
دفتر گروه کودکان
تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۶۵۰۲۴
E-mail:
shahriar@sums.ac.ir

مقدمه: ایران، از کشورهایی است که بر روی کمربند تالاسمی قرار دارد و از لحاظ بیماری کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) نیز، جزو مناطق با شیوع بالا به شمار می آید. در این بررسی که، به صورت مقطعی و به مدت یک سال از آغاز شهریورماه ۱۳۷۷ تا آغاز شهریور ماه ۱۳۷۸ به طول انجامید، اثر توارث همزمان این دو ژن در سطوح فنوتیپی شامل مقادیر معیارهای خون شناسی مانند، RDW، HDW، MCV، MCH، MCHC، سطح Hb و شمارش RBC بررسی شده است. **روش کار:** از همه ی داوطلبان ازدواج که، برای غربالگری تالاسمی در این مدت به مرکز بهداشت شهدای والفجر شیراز مراجعه کردند، بررسی آنزیم G6PD به روش فلوروسنت لکه ای نیز، انجام گرفت. تشخیص بتا تالاسمی مینور آنها، با بررسی شمارش کامل گلبولی (CBC) به وسیله ی دستگاه H₁ و سنجش مقادیر HbA₂ به تأیید می رسید. **یافته ها:** از جمعیت ۴۷۵۰ نفری مراجعه کننده در این یک سال، شمار ۴۷۵ نفر (۱۰ درصد)، به تالاسمی مینور و ۳۰۹ نفر (۶/۵ درصد)، به کمبود آنزیم G6PD دچار بودند. همچنین، ۵۳ نفر از این ۴۷۵ نفر تالاسمی مینور، به طور همزمان کمبود آنزیم G6PD هم داشته (گروه یک) و ۴۲۲ نفر دیگر، تنها به تالاسمی مینور دچار بودند (گروه ۲). **نتیجه:** میزان شیوع ژن کمبود آنزیم G6PD در جمعیت بتا تالاسمی مینور، ۱۱/۱۵ درصد تعیین شد که، در مقایسه با میزان شیوع آن در کل جمعیت که، ۶/۵ درصد بوده، بیانگر تفاوتی معنی دار میان این دو جمعیت است (p=۰/۰۴ و Z=۴/۲۷). میانگین حجم گلبولی (MCV) (± انحراف معیار) در گروه نخست، ۶۴/۰۳ ± ۳/۷۴ فمتولتر و در گروه دوم، ۶۳/۲۳ ± ۴/۶۰ فمتولتر بود (p = ۰/۰۷). میانگین دیگر معیارهای

خون شناسی نیز در گروه دو (۴۲۲ نفر بتا تالاسمی مینور که، دارای سطح آنزیم G6PD طبیعی بودند)، با گروه مبتلا به کمبود G6PD، تفاوت آماری معنی دار نشان نداد.

کلید واژه ها: تالاسمی مینور، کمبود آنزیم G6PD، غربالگری، معیارهای خون شناسی

مقدمه

هنوز این بررسی انجام نگرفته است. این پژوهش، با هدف بررسی میزان همزمانی فاویسم و تالاسمی مینور و اثر این دو بر شاخص های خونی، انجام گرفت.

مواد و روش

از شهریور سال ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۷۸، در آزمایشگاه مرکز بهداشت والفجر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ۴۷۵۰ نفر برای غربالگری پیش از ازدواج از نظر تالاسمی مینور مراجعه کردند که، بر روی نمونه های خون آنان آزمایش شمارش کامل گلبولی (CBC) و فلوئورسنت لکه ای برای بررسی از نظر کمبود آنزیم G6PD به عمل آمد و در کسانی که، میانگین گلبولی (MCV) کمتر از ۸۰ فمتولیترا یا هموگلوبین میانگین گلبولی (MCH) کمتر از ۲۷ پیکوگرم در لیتر داشتند، آزمایش HbA₂ به روش کروماتوگرافی ستونی و در موارد مشکوک، الکتروفورز هموگلوبین نیز، انجام شد. میزان شیوع کمبود آنزیم G6PD و تالاسمی مینور و همزمانی این دو صفت با نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های t و Z واکاوی آماری شدند.

یافته ها

باتوجه به فراوانی بیماری تالاسمی ماژور (کم خونی کولیز) در منطقه ی ما و لزوم مبارزه ی جدی با این بیماری که هزینه ای سنگین از نظر اقتصادی و عاطفی بر کشور و خانواده های مبتلا در بر دارد [۱] و نیز، با توجه به این که، بیماری فاویسم یا کمبود آنزیم گلوکز ۶_فسفات دهیدروژناز (G6PD) در این منطقه میان ۶ تا ۱۵ درصد شیوع دارد [۲،۳]، بروز هر دو ژن در یک فرد می تواند از نظر خونی اثرات متعددی را آشکار کند. به ویژه، از نظر میانگین حجم گلبولی (MCV)، که معیاری برای غربالگری تالاسمی مینور به شمار می رود. در باره ی میزان همزمانی و اثر بروز این دو صفت، بررسی هایی در کشورهایی، مانند ایتالیا انجام شده [۴،۵] و حتی، در باره ی کم خونی داسی شکل و فاویسم، یافته هایی متناقض ارایه شده است، به گونه ای که، الهضمی و همکاران [۶]، از عربستان، در گزارشی که، اثر کمبود آنزیم G6PD را بر معیارهای خون شناسی در مبتلایان به کم خونی داسی شکل و تالاسمی بررسی کرده اند، اثری معنی دار را گزارش نکردند. اما در ایران، با وجود تلاشی که برای مهار بیماری تالاسمی آغاز شده،

تأثیر کمبود آنزیم کلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز بر معیارهای خون شناسی در جنا تالاسمی مینور

چشمگیر را نشان نمی دهند. با توجه به این که، MCV در گروه نخست، $64/03 \pm 3/74$ فمتولتر و در گروه دو، $63/23 \pm 4/60$ فمتولتر بوده است، گرچه از نظر تفاوت آماری معنی دار نیست، اما قابل گزارش است ($p = 0/07$).

بحث

در روزگاری که مالاریا در مناطق ساحلی و پر باران کشتار می کرده است، کسانی که به برخی صفات کم خونی ارثی دچار بوده اند (مانند فوایسم یا کم خونی داسی شکل یا تالاسمی مینور)، کمتر به این مشکل گرفتار می شدند چون مالاریا این افراد را انتخاب نمی کرد، در نتیجه، این صفات در مناطق مالاریا خیز انتشار بیشتری یافت [۵]. در بررسی های آماری گوناگون، از ۴ تا ۱۵

از مجموع ۴۷۵۰ فرد مراجعه کننده برای غربالگری که، شامل ۲۳۷۵ مرد و ۲۳۷۵ زن با میانگین سنی $21 \pm 1/7$ سال بودند، با استفاده از آزمایش CBC و معیار منتزر (Mentzer) و آزمایش HbA_2 ، در ۴۷۵ نفر (۱۰ درصد) تشخیص تالاسمی مینور داده شد. همچنین، در همین افراد، ۳۰۹ نفر ($6/5$ درصد)، به کمبود آنزیم G6PD دچار بودند. کسانی که هم تالاسمی مینور و هم کمبود آنزیم G6PD داشتند، در گروه یک قرار داده شدند که شامل ۵۳ نفر ($11/5$) درصد از جمعیت مبتلایان به تالاسمی مینور بود. کسانی که، تنها تالاسمی مینور داشتند (422 نفر)، در گروه دو قرار داده شدند. مقایسه ی معیارهای خونی دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است. جز در مورد MCV، دیگر شاخص های خون شناسی، تفاوتی

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار شاخص های خون شناسی در گروه یک در مقایسه با گروه دو

مقایسه ی آماری	گروه ها		متغیر
	گروه دو	گروه یک	
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
$p=0/61$	$63/4 \pm 0/69$	$63/9 \pm 0/62$	RBC ($\times 10^6$)
$p=0/22$	$12/19 \pm 1/35$	$12/43 \pm 1/39$	Hb (g/dL)
$p=0/07$	$63/23 \pm 4/60$	$64/03 \pm 3/74$	MCV (fL)
$p=0/22$	$19/25 \pm 1/51$	$19/40 \pm 1/34$	MCH (Pg)
$p=0/50$	$30/49 \pm 1/02$	$30/39 \pm 1/03$	MCHC
$p=0/20$	$15/56 \pm 1/06$	$15/26 \pm 1/38$	RDW
$p=0/37$	$3/21 \pm 0/30$	$3/08 \pm 0/30$	HDW

RBC: Red Blood Cell

MCV: Mean Corpuscular Volume

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

HDW: Hemoglobin Distribution Width

fL: Femtoliter

Hb: Hemoglobin

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

RDW: RBC Distribution Width

Pg: Picogram

مقادیری مناسب آنزیم وجود داشته باشد و حملات همولیز حاد کمتر رخ دهد و به سخنی دیگر، به نفع بیمار تمام می شود و به همین دلیل، در افراد مورد بررسی در این پژوهش، هموگلوبین در گروه ۱ کمتر از گروه ۲ نبود و حتی کمی بیشتر نیز بود که، از نظر آماری معنی دار نیست. یافته های این پژوهش مؤید یافته های پیوملی و همکاران از ایتالیاست، اما با یافته های الهضمی و همکاران [۶]، از عربستان، همخوانی ندارد که علت تفاوت در یافته ها، وارد کردن بیماران کم خونی داسی شکل در آن پژوهش و دخالت داسی شدن گلبول های قرمز است که به کاهش شدید در هموگلوبین و افزایش حجم گلبول های قرمز داسی شده منجر می شود.

نتیجه گیری

وراثت همزمان دو صفت تالاسمی مینور و کمبود آنزیم G6PD، به گونه ای معنی دار بیشتر از اندازه ی انتظار است. از سوی دیگر، این همزمانی وراثت، از نظر فنوتیپی اثری چشمگیر بر شاخص های خون شناسی این افراد نمی گذارد و در نتیجه، به تغییر معیارهای غربالگری برای تالاسمی مینور نیاز نیست.

درصد جمعیت استان های گوناگون ایران، ناقل تالاسمی مینور هستند و از ۶ تا ۱۵ درصد نیز، صفت کمبود آنزیم G6PD را به ارث برده اند [۲،۳]. در گزارش فیشر و همکاران [۲]، ۹/۸ درصد از جمعیت ایرانیان مورد بررسی، کمبود آنزیم G6PD داشته اند. در گزارش شهریاری و همکاران، به تفکیک جنس، در ۱۱/۹ درصد از پسران و یک درصد دختران و به طور کلی، در ۶/۴۵ درصد از جمعیت نوزادانی که، خون بند ناف آنان بررسی شده بود، کمبود این آنزیم را نشان داده اند [۳]. در پژوهش کنونی نیز، ۶/۵ درصد از جمعیت مورد بررسی، کمبود آنزیم را نشان داده اند، اما در جمعیت مبتلایان به تالاسمی مینور، ۱۱/۱۵ درصد به کمبود آنزیم دچار بوده اند (نزدیک به دو برابر جمعیت اصلی) ($Z=4/75$ و $p=0/04$). از سویی، فراوانی همزمانی وراثت دو صفت که یکی وابسته به جنس و دیگری غیر وابسته به جنس است، بیانگر انتخاب طبیعی به وسیله ی مالاریاست. از سوی دیگر، بنا به گزارش پیوملی (Piomelli) و همکاران [۴]، افزون بر این که، همزمانی وراثت این دو صفت بیشتر از اندازه ی انتظار است، این وراثت باعث می شود که، در هر گلبول قرمز، به دلیل میکروسیتوز شدید،

Effect of G6PD Deficiency on Hematological Indices in beta Thalassemia Minor

Background: The effect of glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency on the hematological indices of beta thalassemia minor is not fully understood. Because both genetic disorders are common in our region, the effect of one on the other may

cause some misinterpretation of hematological indices during screening programs for beta thalassemia minor.

Patients and Methods: From the summer of 1998 to the summer of 1999, 4750 individuals were screened for beta thalassemia minor and G6PD deficiency before marriage, in Walfajr Reference Laboratory affiliated to Shiraz University of Medical Sciences. **Results:** Out of 4750 individuals, 475 (10%) were found to have thalassemia minor and 309 (6.5%) were deficient in G6PD. Among the 475 individual with thalassemia minor, 53 persons (11.15%) were G6PD deficient ($Z=4.27$, $p=0.041$), which showed a statistically significant difference between this group as compared to the general population. Patients with thalassemia minor were divided into two groups; Group I included individual with thalassemia minor and G6PD deficiency (53 persons) and Group II included thalassemia minor cases with normal G6PD activity (422 persons). Hematologic indices were compared and there was no significant difference between mean RBC count, Hb, MCH, MCHC and hemoglobin distribution width (HDW) between these two groups, except that mean MCV was slightly higher in Group I than Group II (64.03 ± 3.34 fL vs. 63.23 ± 4.60 fL, $p=0.07$) which could be due to reticulocytosis that is present in G6PD deficiency. **Conclusion:** In our region, the frequency of G6PD deficiency is significantly higher in thalassemia minor individuals (nearly two-folds) but it has no significant effect on hematological indices. Therefore, screening methods for beta thalassemia minor needs no revision.

Keywords: Thalassemia minor, G6PD deficiency, Screening, Hematological indices

منابع

- [1]Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, et al.: Thalassemia. *Hematology* 2004;27:14-34.
- [2]Fischer H, Bowman JE, Carson PE, et al.: Erythrocytic glutathione reductase, G6PD and 6-phosphogluconic dehydrogenase deficiencies in populations of the United States, South Vietnam, Iran and Ethiopia. *J Lab Clin Med* 1973;81: 603-12.
- [3]Shahriari M, Pishva N, Mohammadi T: Incidence of G6PD enzyme deficiency in Fars province. *Irn J Med Sci* 1997;22:151.
- [4]Piomelli S, Siniscalco M: The hematologic effects of G6PD and thalassemia trait: Interaction between the two genes at the phenotype level. *Br J Hematol* 1969;16:539-49.

M. Shahriari, M.D.*,
M. Khalghollah, Ph.D.,
D.V.M.**,
*Associate Professor of
Pediatric Hematology-
Oncology, Shiraz
University of Medical
Sciences,
**Director of Reference
Clinical Laboratory,
Walfajr Health Center
Shiraz, Iran

Correspondence:
M. Shahriari
Department of
Pediatrics, Nemazee
Hospital, Shiraz, Iran
Tel: +98-711-6265024
E-mail:
shahriar@sums.ac.ir

[5]Siniscalco M, Bernini L: Population genetics of hemoglobin variants, thalassemia and G6PD deficiency, with particular reference to Malaria Hypothesis. *WHO Bulletin* 1996;34:379.

[6]Al-Hazmi MA: Thalassemia and enzymopathies: Spectrum of interaction. *J Trop Pediatr* 1994;40:149-56.