

فاویسم

دکتر مریم مفاخری

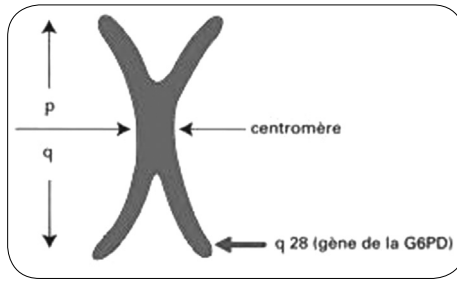
بخش اپیدمیولوژی انستیتو پاستور ایران

قرمز یا کاملاً سیاه می‌شود و در موارد شدید ممکن است در طی زمان کوتاهی شوک روی دهد (۱، ۲). البته، با نقص آنزیم گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز می‌توان یک زندگی طبیعی داشت به شرط این که از داروها و مواد غذایی ممنوع شده پرهیز کرد و از ابتلا به بعضی عفونت‌ها احتراز کرد (۲).

■ آنزیم G6PD

در نقص آنزیم G6PD، کم‌خونی همولیتیک خود محدود شونده self-limited است، زیرا گلبول‌های قرمز پیر از بین می‌روند (۳) و گلبول‌های قرمز جوان تولید شده در پاسخ به همولیز، سطوح G6PD طبیعی دارند (۱). به همین علت در یک بحران

یکی از حالات وخیم نقص مادرزادی آنزیم گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز (G6PD) است که در کودکان بیشتر از افراد بالغ روی می‌دهد. در این بیماری فعالیت G6PD خیلی کم می‌شود و در اولین ساعات بعد از خوردن باقلا یا قرار گرفتن در معرض گرده این گیاه و یا مواد اکسیدان دیگر علائم بیماری شامل افزایش ناگهانی درجه حرارت بدن، زرد شدن پوست و غشاهای مخاطی، رنگ پریدگی، خستگی، بد شدن وضعیت عمومی بدن تنفس تند و سنگین، ضربان ضعیف و سریع دیده می‌شود. همولیز معمولاً ممکن است آهسته شروع شود اما تا یکی دو روز پس از خوردن باقلا و یا مواجهه با مواد اکسیدان دیگر قابل توجه باشد. ادرار



شکل ۱- شمای کروموزوم X و موقعیت ژن G6PD در محل xq ۲۸ · ۱۹۸۰. après pai et coll d (۷).

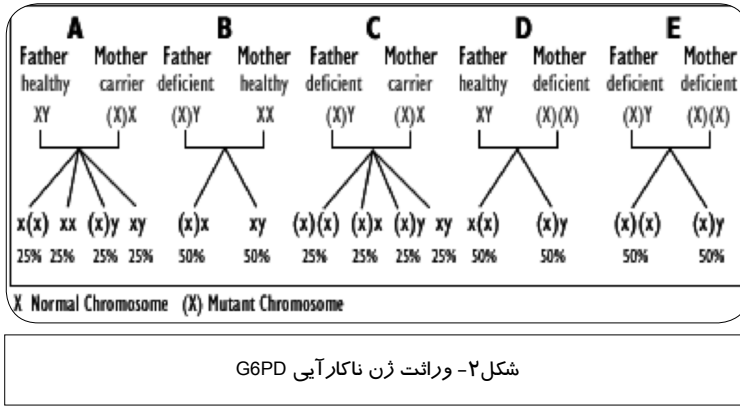
حساسیت به عفونت ویروسی و همین‌طور افزایش حساسیت به بیماری‌های دژنراتیو گردد (۳) اما علت ناکارایی G6PD در سطح مولکولی چیست؟ بیشتر افراد مبتلا، در ساختمان آنزیم به‌طور کیفی نابه‌هنجاری دارند (۶). پایداری آنزیم جهش یافته یا به‌علت تغییر در شکل مولکول G6PD یا به‌علت افزایش حساسیت آن به آنزیم‌های پروتئولیتیک کم می‌شود (۷، ۶). در هر حالت آنزیم G6PD جهش یافته به‌طور کامل، فعال نیست (۶).

■ ژن آنزیم G6PD

محل ژن آنزیم G6PD در بازوی بلند کروموزوم X قرار دارد (شکل ۱). ژن‌هایی که برای بقای انسان حیاتی است روی این کروموزوم قرار دارد. این‌گونه ژن‌ها، ژن «متصل به X» نامیده می‌شود. همه موقعیت‌های «متصل به X» نظیر «نقص G6PD» مردان را در مقایسه با زنان بیشتر تحت تاثیر قرار می‌دهند. نقص G6PD در زنان فقط در صورتی که دو رونوشت معیوب ژن در ژنوم وجود داشته باشد آشکار می‌شود. تا زمانی که یک رونوشت خوب از

همولیز در افراد مبتلا به کمبود آنزیم، ممکن است سطوح فعالیت G6PD طبیعی باشد و برای پی‌بردن به کمبود آن، اندازه‌گیری ۳-۲ ماه بعد نیز باید تکرار شود (۳).

آنزیم G6PD از زنجیرهای پلی‌پپتیدی دیمر یا تترامر تشکیل شده که هر یک شامل ۵۱۵ آمینواسید است (۴). این آنزیم در ساخت پلاکت‌ها متابولیسم کربوهیدرات‌ها، احیا گلوکوتایون و در چندین روند حیاتی دیگر دخالت دارد و نقش آن به‌عنوان یک آنزیم آنتی‌اکسیدان در گلبول قرمز مدت‌ها شناخته شده است و کمبود آن با زردی نوزادی، بحران همولیتیک ناشی از دارو یا عفونت، فاویسم و به میزان کمتری کم‌خونی همولیتیک غیراسفروسیتیک همراه است. امروزه مطالعات زیادی اهمیت G6PD را در سایر جنبه‌های فیزیولوژی، هم در سطح سلول‌ها و هم در سطح ارگانیسم‌ها نمایان ساخته‌اند. کمبود فعالیت G6PD و در نتیجه، اختلال در تعادل اکسیداسیون - احیا می‌تواند منجر به عدم تنظیم رشد سلول، رشد غیرعادی جنین، تغییر در



همولیز می‌گردد (۱). علت این مساله که خوردن باقلا توسط این افراد می‌تواند موجب همولیز گردد نیز همین است. باقلا حاوی convicine و vicine است و این مواد که تقریباً ۰/۵ درصد وزن مرطوب آن را تشکیل می‌دهند، در روده توسط بتا-گلوکزید از روده به divicine و isouramil که اکسیدان‌های قوی هستند، تبدیل می‌شوند و این متابولیت‌ها گلبول‌های قرمز حاوی گلوتاتیون احیا شده (GSH) را کم کرده، پراکسید هیدروژن و رادیکال آزاد ایجاد می‌کنند و در سلول‌های دارای کمبود G6PD فشار اکسیداتیو شدیدی ایجاد کرده، می‌توانند سبب بحران همولیز در مبتلایان گونه مدیترانه شوند. در این منطقه گروه‌های خیلی حساس شامل کودکان و زنان باردار از مصرف باقلا منع می‌شوند. خشک کردن، خیساندن و پوست کندن سمیت آن را کم می‌کند. اسیدوز، نیز انهدام و تجزیه گلبول‌های قرمز را در این افراد سبب می‌شود. فایویم درمان خاصی ندارد و فقط در موارد همولیز شدید که با

ژن G6PD وجود دارد، آنزیم طبیعی ساخته خواهد شد و این آنزیم طبیعی می‌تواند همه اعمالی که آنزیم ناقص فاقد آن است را انجام دهد (وقتی یک صفت ارثی به این صورت بروز کند آن را صفت مغلوب گویند). اما در مردان فقط یک کروموزوم X وجود دارد و یک ژن ناقص برای ایجاد نقص G6PD کافی است. شکل (۲) نحوه وراثت نقص G6PD را در صورتی که پدر، مادر یا هر دو سالم بیمار یا حامل ژن معیوب باشند را نشان می‌دهد. G6PD در سیتوپلاسم همه سلول‌های بدن وجود دارد و در سلول‌های قرمز خونی (RBC) که فاقد هسته، میتوکندری و سایر اندامک‌ها است، خیلی مهم می‌باشد. این آنزیم در اولین مرحله متابولیسم قندها شرکت دارد و تنها منبع تشکیل NADPH و گلوتاتیون احیا شده (GSH) است. به عبارت دیگر برای احیای پراکسید هیدروژن ضروری می‌باشد. پراکسید هیدروژن، اکسیدکننده‌ای قوی است و در صورتی که احیا نشود، باعث انهدام گلبول قرمز و

جدول ۱- داروهایی که در ناکارآیی آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز باید از آنها احتراز شود.

خطر احتمالی همولیز		خطر حتمی همولیز	
داروها	دسته دارویی	داروها	دسته دارویی
اسید استیل سالیسیلیک (آسپیرین) استانلید		بتا - نفتول نیپیدازول استیوفن	ضد کرم
پاراستامول (استامینوفن) آمینوفنازون (آمینوپیرین) دیپرون (متامیزول) فن استین فنازون (آنتی پیرین) فنیل بوتازون تیاپروفنیک اسید	ضد درد	نیتروفورانها نیتروفورانتوین نیتروفورازون کینولونها سیپروفلوکساسین موکسی فلوکساسین نالیدیکسیک اسید نورفلوکساسین اوفلوکساسین کلرامفنیکل سولفونامیدها کوتریموکسازول (سولفامتوکسازول + تری متوپریم) سولفاستامید سولفادیازین سولفادیمیدین سولفامتوکسازول سولفانیل آمید سولفاپیریدین سولفاسالازین (سالازوسولفاپیریدین) سولفی سوکسازول (سولفافورازول)	آنتی بیوتیکها
فورازولیدون استرپتومايسين سولفونامیدها - سولفاگوانیدین - سولفامرازین - سولفامتوکسی پیریدازول	آنتی بیوتیک		
فنی توئین	ضد تشنج		
گلی بن کلامید	ضد دیابت		
دیمر کاپرول (BAL)	آنتی دوت		
کلروکین و مشتقاتش پروگوانیل پیریمتامین کینیدین کینین	ضد مالاریا		
ایزونیازید	ضد میکوباکتریوم		
تری هگز ینفیدیل (بنزهگزول)	مواد ضد پارکینسون	مپاکرین پاماکین پنتاکین پریماکین	ضدمالاریا
دوپامین (ال - دوپا) پروکابین آمید کینیدین	داروهای قلبی - عروقی		

ادامه جدول ۱ در صفحه بعد

ادامه جدول ۱

خطر حتمي هموليز		خطر احتمالي هموليز	
دسته دارویی	داروها	دسته دارویی	داروها
مواد ضد متهموگلوبين	متيلن بلو	ماده تشخيصی	تولوبيدين بلو كلشي سين پروبنسيد
ضد ميكوباكتري	داپسون پاراآمينوساليسيليك اسيد سولفون ها - آلدسولفون سدیم (سولفو كسون) گلو كوسولفون تيازوسولفون	ضد بارداری های هورمونی	مسترانول
		نيترات ها	ايزوبوتيل نيتريت
		مواد ويتامين K	مناديول سدیم سولفات مناديون مناديون سدیم بی سولفیت فيتومناديون
مکمل های ضدسرطانی Antineoplastic Adjuncts	دوکسوروبيسين راسبوریکاس		
ضددردهای ادراری - تناسلی	فنازوپيريدین (پيريدیوم)		
سایر	استيل فنيل هيدرازین فنيل هيدرازین	ويتامين ها	آسکوربيک اسيد (ويتامين C) (به ندرت)
		سایر	ارسين بربرين (در Coptis chinensis) باقلا نفتالين پارا - آمینوبنزويک اسيد

علاوه بر این، افراد مبتلا به ناکارایی G6PD مسایل بالینی دیگری هم دارند، رنگ پریدگی، خستگی حالت تهوع، یرقان نوزادی، گیجی، سردرد، تنفس نامنظم، تپش قلب، درد شکم و یا پشت از مشکلات دیگر این افراد است (۲). تب ولرز و در موارد نادر علایم جدی تری نظیر وجود هموگلوبین در ادرار (هموگلوبین اوری)، یرقان و نارسایی کلیوی اتفاق می افتد (۴). یرقان نوزادی در این افراد گاهی

گونه مدیترانه‌ای آنزیم دیده می شود، انتقال خون انجام می گیرد. آنزیم G6PD مسؤل تنظیم مقدار نیتریک اکساید در بدن است. نیتریک اکساید در تنظیم انقباض عضلات صاف دخالت دارد. افراد مبتلا به فاوېسم که تحت کنترل نیستند، از انقباض دردناک عضلات پشت رنج می برند. در آنمی همولیتیک، گلبول های قرمز دیگر نمی توانند به خوبی اکسیژن را در سراسر بدن منتقل کنند.

یک مورد فوریتی، کمتر دچار آنمی همولیتیک شدید می‌شویم (۳). توجه به این نکته نیز حایز اهمیت است که متابولیت‌های اکسیدکننده به‌وجودآمده به‌وسیله باکتری‌ها، ویروس‌ها، ریکتزیاها و خصوصاً هیپاتیت‌های ویروسی، پنومونی و تب تیفوسی در این افراد همولیز ایجاد می‌کنند و در واقع عفونت‌ها علت شایع همولیز و کم خونی در افراد مبتلا به کمبود G6PD هستند. در جدول (۱) داروهایی را که باید از آن‌ها دوری کرد (هم داروهایی که خطر همولیز با مصرف آن‌ها حتمی است و هم آن‌هایی که احتمال خطر همولیز با آن‌ها وجود دارد) را در دو ستون جدا می‌بینید.

چنان شدید است که سبب مرگ یا صدمه دایم به اعصاب می‌گردد. گلبول‌های قرمز طی روند بلوغ‌شان، هسته، اندامک‌ها و ماشین پروتئین‌سازی را از دست می‌دهند و نقص در هر یک از اجزا باقی مانده (آنزیم‌ها، غشا و هموگلوبین) می‌تواند منجر به همولیز شود. بیماری‌های آنزیمی همراه با مشکلات خونی شامل آنزیم‌های مسیرامبدن میرهوف (پیرووات کیناز، هگزوکیناز، فسفوفروکتوکیناز فسفولیسرات کیناز و آلدولاز) آنزیم‌های دخیل در متابولیسم نوکلئوتیدها (آدنیلات کیناز، پیریمیدین ۵ - نوکلئوتایداز) و سایر آنزیم‌های راه HMP (گلوکاتایون ردوکتاز، گلوکاتایون سینتتاز) است اما شایع‌ترین بیماری آنزیمی که سبب همولیز می‌شود ناکارایی آنزیم G6PD است. آنزیم گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز (G6PD)، آنزیمی حیاتی در ساخت گلوکاتایون است. این ماده، پروتئین‌های گلبول قرمز (به‌خصوص هموگلوبین) را در مقابل صدمات اکسیداتیو حفظ می‌کند. بیش از ۴۰۰ جهش در G6PD وجود دارد که هر کدام به‌گونه‌ای به داروها و غذاها جواب می‌دهند (بعضی خیلی و بعضی کمتر). می‌توان آنزیم G6PD را به پول تشبیه کرد، همان‌طور که وقتی انسان کم پول دارد، باید در خرج آن با احتیاط عمل کند، فردی هم که کمبود G6PD دارد باید هر کاری را برای احتراز از هر آنچه باعث تخلیه بی‌مورد آنزیم G6PD با ارزش‌اش می‌شود، انجام دهد. اگر ما، از عوامل غیرضروری که باعث استرس اکسیداتیو می‌شوند نظیر باقلا نفتالین، (حنا، گل‌های مگنولیا) و ... پرهیز کنیم در صورت تماس ناخواسته و اتفاقی با مواد یک حشره‌کش یا پاک‌کننده و یا داروهای ممنوع در

منابع

1. Katz SH. Schall J. Fava bean consumption and biocultural evolution. *Med Anthropol* 2003; 3: 459-476
2. <http://www.g6pd.org/favism/english/index.mv?pgid=intro>
3. Ho HY. Cheng ML. Chiu DT. Glucose-6-phosphate dehydrogenase—from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases. *Redox Rep* 2007; 12: 109-118.
4. Dhaliwal G. Cornett P A. Tierney L M. Hemolytic Anemia. *Am Fam Physician* 2004; 69: 11.
5. http://images.search.yahoo.com/search/images;_ylt=A9G_RtI2bBRHS0UBEy.JzbfkF?p=G6PD+%Z6+stru
6. Scriver CR. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. McGraw- Hill, Inc; 1995: 3367-3398.
7. <http://www.gs-im3.fr/G6PD/ChromosomeX.jpg>