

Prevalence of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficiency in Patients Suspected of Favism in Qaleh Ganj, Southern Iran: A Restriction for Malaria Elimination

Mohadeseh Kamali¹,
Mehdi Taheri Sarvtin²

¹Internist, Imam Hospital, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran

²Assistant Professor, Department of Medical Mycology and Parasitology, School of Medicine, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran

(Received December 25, 2021 ; Accepted May 9, 2022)

Abstract

Background and purpose: Despite wide fight against malaria in endemic regions, it is still one of the most serious infectious diseases in some parts of the world. Primakin is effective in treatment and prevention of malaria. However, individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency are at risk for hemolysis and its complications when taking primakin. This study was performed to determine the prevalence of G6PD deficiency in patients suspected of favism in Qaleh Ganj, Kerman, Iran.

Materials and methods: This study was conducted in 2020 and blood samples were taken from all patients suspicious of favism attending Shohada Hospital in Qaleh Ganj, southern Iran. The G6PD enzyme activity was evaluated by fluorescent spot test using a commercial kit. Data were analyzed using SPSS V23.

Results: In this study, 235 patients (88 males and 147 females) were examined. Fifty eight people (24.7%) had abnormal levels (deficiency) of G6PD enzyme, 38 (65.6%) of whom had severe deficiency and 20 (34.4%) had partial deficiency. No significant relationship was found between sex and G6PD level ($P= 0.96$).

Conclusion: The study showed a high prevalence of G6PD deficiency in this region. So, attention should be paid to this issue when prescribing oxidative drugs, especially antimalarial drugs.

Keywords: Glucose-6-phosphate dehydrogenase, malaria, Qaleh Ganj, southern Iran

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (209): 180-185 (Persian).

شیوع کمبود آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) در بیماران مشکوک به فاویسم در شهرستان قلعه گنج در جنوب ایران: یک محدودیت برای حذف مالاریا

محدثه کمالی^۱مهدی طاهری سروتین^۲

چکیده

سابقه و هدف: علی‌رغم مبارزه گسترده با عفونت مالاریا در مناطق آندمیک مالاریا، این بیماری هنوز یکی از جدی‌ترین بیماری‌های عفونی در برخی از نقاط جهان است. داروی پریماکین در درمان و پیشگیری مالاریا موثر است. با این حال، افراد مبتلا به کمبود آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) هنگام مصرف پریماکین در معرض خطر همولیز و عوارض ناشی از آن می‌باشند. این مطالعه به منظور تعیین شیوع کمبود آنزیم G6PD در بیماران مشکوک به بیماری فاویسم در شهرستان قلعه گنج در استان کرمان انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی-مقطعی در سال ۱۳۹۹ انجام شد. از تمامی بیماران مشکوک به فاویسم مراجعه‌کننده به بیمارستان شهدای قلعه گنج در جنوب ایران نمونه خون گرفته شد. فعالیت آنزیم G6PD توسط تست فلورسانس لکه ای با استفاده از کیت تجاری ارزیابی شد. داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۲۳۵ بیمار (۸۸ مرد و ۱۴۷ زن) مورد بررسی قرار گرفتند. پنجاه و هشت نفر (۲۴/۷ درصد) دارای سطحی غیر نرمال (کمبود) از آنزیم G6PD بودند. ۳۸ نفر (۶۵/۶ درصد) از افراد غیر نرمال مبتلا به کمبود شدید و ۲۰ نفر (۳۴/۴ درصد) مبتلا به کمبود نسبی این آنزیم بودند. ارتباط معنی‌داری بین جنس و سطح آنزیم یافت نشد ($P=0/96$).

استنتاج: نتایج مطالعه حاضر شیوع بالای کمبود آنزیم G6PD را در میان افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان شهرستان قلعه گنج نشان داد، بنابراین لزوم توجه به این موضوع در هنگام تجویز داروهای اکسیداتیو خصوصاً داروهای ضد مالاریا ضروری به نظر می‌رسد.

واژه های کلیدی: گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز، مالاریا، قلعه گنج، جنوب ایران

مقدمه

و ۴۰۹۰۰۰ مرگ در ۸۷ کشور جهان اتفاق افتاده است (۱). این بیماری توسط انگل‌های جنس پلاسمودیوم‌ها از شاخه اپی کمپلکسا ایجاد می‌شود که از طریق نیش پشه ماده آنوفل در حین تغذیه خون به انسان منتقل می‌شود (۱).

مالاریا هم‌چنان یک نگرانی عمده در بهداشت عمومی به ویژه در میان کودکان و زنان باردار در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری جهان می‌باشد (۱). حدس زده می‌شود که در سال ۲۰۱۹ تعداد ۲۲۹ میلیون مورد مالاریا

E-mail: mehditaheri.mt@gmail.com

مؤلف مسئول: مهدی طاهری سروتین - جیرفت: دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، دانشکده پزشکی

۱. متخصص بیماری‌های داخلی، بیمارستان امام، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران

۲. استادیار، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۱۱/۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۱/۲/۱۹

ادار و ... که مشکوک به کمبود آنزیم G6PD بودند، در سال ۱۳۹۹ مورد بررسی قرار گرفتند. شرکت کنندگان به پنج گروه: نوزادان (≥ 1 ماه)، اطفال (۱۴ سال $\leq$ - ۱ ماه)، نوجوانان (۱۶ $\leq$ - ۱۴ سال)، بزرگسالان (۶۰ $\leq$ - ۱۶ سال) و مسن (۶۰ $>$ سال) تقسیم شدند. از تمامی بیماران نمونه خون گرفته شد. فعالیت آنزیم G6PD با استفاده از کیت شرکت کیمیا پژوهان (کیمیا پژوهان، ایران، Lot: 98605) به روش فلورسانس لکه‌ای به صورت کیفی و طبق بروشور کیت اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ و با استفاده از آمار توصیفی، آزمون دوجمله‌ای و کای اسکوتر مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها و بحث

در مطالعه حاضر ۲۳۵ بیمار (۸۸ مرد و ۱۴۷ زن) مورد بررسی قرار گرفتند. کمبود آنزیم G6PD در پنجاه و هشت نفر (۲۴/۷ درصد) از افراد مورد مطالعه دیده شد (جدول شماره ۱). در مطالعه حاضر کمبود آنزیم G6PD در ۲۴/۷ درصد افراد مورد مطالعه دیده شد (جدول شماره ۱). در مطالعه انجام شده توسط Castro و همکاران در برزیل (۱۱)، کمبود آنزیم G6PD در ۱/۴ درصد افراد مورد مطالعه دیده شد. در مطالعه انجام شده توسط Alabdulaali و همکاران در ریاض (۱۲)، کمبود آنزیم G6PD در ۰/۷۸ درصد افراد مورد مطالعه دیده شد. در مطالعه انجام شده توسط نژادآریا و همکاران در بم (۸)، کمبود آنزیم G6PD در ۹/۰۹ درصد افراد مورد مطالعه دیده شد. نتایج مطالعه حاضر متفاوت با نتایج مطالعات ذکر شده بود و شیوع کمبود این آنزیم بسیار بالاتر از این مطالعات بود. علت تفاوت در نتیجه این مطالعات را می‌توان به منطقه جغرافیایی، ژنتیک، تعداد و نحوه انتخاب افراد مورد مطالعه، روش اندازه‌گیری و همین طور مهارت تکنسین در اندازه‌گیری فعالیت آنزیم نسبت داد. در ایران چندین مطالعه دیگر نیز به بررسی شیوع کمبود این آنزیم

پریماکین یکی از مهم‌ترین داروهای ضد مالاریا است که به طور گسترده در مناطق آندمیک مالاریا برای درمان و پیشگیری از مالاریا استفاده می‌شود (۲). با این حال، پریماکین می‌تواند باعث کم خونی همولیتیک خفیف تا شدید در افراد مبتلا به کمبود آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) از طریق استرس‌های اکسیداتیو شود (۳). گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز یک آنزیم کلیدی در مسیر پنتوز مونوفسفات است که با تولید نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید هیدروژن فسفات (NADPH) از سلول‌های بدن به ویژه گلبول‌های قرمز در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند (۴). شیوع کمبود این آنزیم براساس منطقه جغرافیایی و قومیت می‌تواند متفاوت باشد و در آسیایی‌ها، آفریقایی‌ها و مردم مدیترانه شایع‌تر است (۵). اطلاع از وضعیت آنزیم G6PD بیمار قبل از تجویز پریماکین می‌تواند در جلوگیری از عوارض این دارو موثر باشد (۳). مطالعات متعددی به بررسی شیوع کمبود آنزیم G6PD در ایران و سایر نقاط جهان پرداخته‌اند (۶-۹، ۲). جنوب استان کرمان به عنوان یکی از مناطق آندمیک مالاریا ذکر شده است (۱۰). شهرستان قلعه گنج با آب و هوای گرم در جنوب استان کرمان قرار دارد و تاکنون مطالعه جامعی پیرامون شیوع کمبود آنزیم G6PD در این شهرستان انجام نشده است. اطلاع از میزان شیوع کمبود این آنزیم در شهرستان قلعه گنج می‌تواند در درمان و ریشه‌کنی مالاریا کمک‌کننده باشد. لذا این مطالعه به منظور تعیین شیوع کمبود آنزیم G6PD در بیماران مشکوک به بیماری فاویسم در این شهرستان انجام شد.

مواد و روش ها

شهرستان قلعه گنج در ۲۷۰ کیلومتری جنوب استان کرمان واقع شده است. در این مطالعه توصیفی - مقطعی، بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شهدای قلعه گنج واقع در استان کرمان که مبتلا به زردی، ضعف، بی‌حالی، تهوع، استفراغ، سردرد، درد شکم، تغییر رنگ

پرداخته‌اند (۱۵-۱۳). در مطالعه انجام شده توسط فیروززای و همکاران در تهران (۱۳)، کمبود آنزیم G6PD در ۱۶ درصد افراد مورد مطالعه دیده شد. در مطالعه انجام شده توسط دلیری و همکاران در استان فارس (۱۴)، کمبود این آنزیم در ۱۵/۵ درصد افراد مورد مطالعه دیده شد. در مطالعه انجام شده توسط نوربخش و همکاران در شهر کرد (۱۵)، کمبود این آنزیم در ۲/۳ درصد افراد مورد مطالعه دیده شد. نتایج مطالعه حاضر با این مطالعات نیز متفاوت و بسیار بالاتر از مقادیر آنها بود. ژن کدکننده آنزیم G6PD بر روی کروموزوم X قرار دارد (۱۴). بنابراین انتظار می‌رفت که در مطالعه حاضر نسبت ابتلا در افراد مذکر بیش‌تر از افراد مؤنث باشد. با این وجود در این مطالعه اگرچه نسبت ابتلا در مردان و زنان اختلاف معنی‌داری نداشت، ولی تعداد مبتلایان در زنان کمی بیش‌تر از مردان بود. این نتیجه بر خلاف نتایج مطالعات انجام شده توسط نژادآریا و همکاران (۸) و خلیلی و همکاران (۱۶) و شبیه نتیجه مطالعه انجام شده توسط نوربخش و همکاران (۱۵) می‌باشد. ابتلای بالاتر جنس مؤنث در مطالعه حاضر و بعضی از مطالعات دیگر، طبق فرضیه لیون ممکن است به علت غیر فعال شدن تصادفی یکی از دو کروموزوم X باشد که در زنان هتروزیگوت علائمی شبیه مردان هموزیگوت ایجاد می‌کند (۱۴).

جدول شماره ۱: فراوانی مطلق و نسبی کمبود آنزیم G6PD بر حسب سن و جنس در افراد مراجعه کننده به بیمارستان شهدای قلعه گنج

گروه سنی	نرمال		کمبود شاید		کمبود نسبی		جمع
	تعداد (درصد)	مؤنث	مؤنث	مذکر	تعداد (درصد)	مؤنث	
نوزادان	۲۹/۳۵۴	۴۹/۵۹۱	۵۴/۱۰	۸۷/۱۶	۳۲/۸۷	۳۳/۳۶	۱۰۰/۱۸۴
اطفال	۱۴/۸۴	۴۸/۲۱۳	۱۱/۱۳	۱۱/۱۳	۱۴/۸۴	۰/۰	۱۰۰/۲۷
نوجوانان	۵/۱	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۵/۱	۰/۰	۱۰۰/۲
بزرگسالان	۳۵/۳۶	۳۵/۳۶	۵/۹۱	۱۷/۶۳	۰/۰	۰/۵۹۱	۱۰۰/۱۷
مسن	۴/۰	۴/۰	۰/۰	۰/۰	۲/۱	۰/۰	۱۰۰/۵

شرکت بیش‌تر زنان در مطالعه نسبت به مردان، نیز ممکن است در به دست آمدن این نتیجه مؤثر باشد. علاوه براین ممکن است زنان بیش‌تر از مردان در

معرض مواد اکسیداتیو و در نتیجه ظهور بیماری در آنان قرار گرفته باشند. در مطالعه حاضر بیش‌تر بیماران را نوزادان تشکیل می‌دادند. بنابراین به احتمال زیاد پدران آنها دارای نقص در فعایت این آنزیم هستند و ممکن است به علت عدم بروز علائم تاکنون مورد شناسایی قرار نگرفته باشند. در مطالعه حاضر ۳۴/۴ درصد افراد دارای نقص در فعایت آنزیم G6PD، مبتلا به کمبود نسبی این آنزیم بودند. این افراد در بعضی مطالعات به دلیل استفاده از روش‌های کیفی مورد شناسایی نیستند (۱۸، ۱۷). عدم وجود علائم در افراد مبتلا به کمبود نسبی آنزیم G6PD می‌تواند باعث عدم شناسایی آنها و در نتیجه باعث ایجاد آئمی همولیتیک و صدمات جدی به دنبال مصرف غذا و داروهای اکسیداتیو در این افراد شود (۱۸). از طرف دیگر عدم شناسایی این افراد می‌تواند باعث افزایش افراد مبتلا به نقص آنزیم خصوصاً در ازدواج‌های فامیلی شود (۱۵). در مطالعه حاضر بیش‌تر افراد مبتلا در گروه نوزادان قرار داشتند. ارتباط معنی‌داری بین سن و سطح آنزیم G6PD وجود داشت ($P=0/004$). کمبود این آنزیم به عنوان یک عامل شایع افزایش بیلی روبین در نوزادان ذکر شده است (۱۹). اطلاع از میزان شیوع کمبود آنزیم G6PD علاوه بر درمان مالاریا می‌تواند در درمان بیماری کووید-۱۹ نیز موثر باشد (۲۰). افراد دارای کمبود این آنزیم به علت نقص در احیای مواد اکسیداتیو در صورت ابتلا به بیماری کرونا می‌توانند به بیماری شدیدتری گرفتار شوند (۲۰).

ذخیره خون افراد مبتلا به کمبود آنزیم G6PD می‌تواند منجر به یک سری تغییرات بیولوژیکی شود که تزریق آن به افراد نیازمند به خون دارای نقص در تولید این آنزیم، می‌تواند منجر به عوارض همولیتیک شود (۱۲). بنابراین لازم است این مسأله هنگام تزریق خون خصوصاً در نوزادان مورد توجه قرار گیرد. نقص در تولید آنزیم G6PD می‌تواند باعث افزایش خطر ابتلا به سکتة مغزی شود (۲۱). بنابراین این مطالعه نشان داد ۲۴/۷ درصد افراد مورد مطالعه بیش‌تر از بقیه می‌توانند در معرض ابتلا به

به این موضوع در هنگام تجویز دارو خصوصاً داروهای ضد مالاریا ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین توصیه می‌شود قبل از تجویز داروهای ضد مالاریا و سایر داروهای اکسیدان از وضعیت فعالیت آنزیم G6PD در بیمار اطلاع حاصل کرد. علاوه بر این اطلاع از شیوع کمبود آنزیم G6PD در این منطقه ممکن است در جلوگیری از عوارض بیماری‌هایی مانند دیابت، فشارخون بالا و بیماری‌های کلیوی کمک‌کننده باشد. بنابراین غربالگری روتین نوزادان از جهت چگونگی فعالیت این آنزیم توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جیرفت با شناسه IR.JMU.REC.1400.027 مورد تصویب قرار گرفته است. نویسندگان این مقاله از تمامی افرادی که در تصویب و اجرای این طرح همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

- Awosolu OB, Yahaya ZS, Haziqah MTF. Prevalence, Parasite Density and Determinants of Falciparum Malaria Among Febrile Children in Some Peri-Urban Communities in Southwestern Nigeria: A Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 3219-3232.
- Shekalaghe S, Mosha D, Hamad A, Mbaga TA, Mihayo M, Bousema T, et al. Optimal timing of primaquine to reduce Plasmodium falciparum gametocyte carriage when co-administered with artemether-lumefantrine. *Malar J* 2020; 19(1): 34.
- Ong KIC, Iwagami M, Araki H, Khattignavong P, Soundala P, Keomalaphet S, et al. Prevalence of G6PD Viangchan variant in malaria endemic areas in Lao PDR: an implication for malaria elimination by 2030. *Malar J* 2019; 18(1): 1-8.
- Lo E, Zhong D, Raya B, Pestana K, Koepfli C, Lee MC, et al. Prevalence and distribution of G6PD deficiency: implication for the use of primaquine in malaria treatment in Ethiopia. *Malar J* 2019; 18(340): 1-10.
- Wu H, Zhu Q, Zhong H, Yu Z, Zhang Q, Huang Q. Analysis of genotype distribution of thalassemia and G6PD deficiency among Hakka population in Meizhou city of Guangdong Province. *J Clin Lab Ana* 2020; 34(4): e23140.
- Monteiro WM, Val FFA, Siqueira AM, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC, et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109(5): 553-568.
- Kasemy ZA, Bahbah WA, El Hefnawy SM, Alkalash SH. Prevalence of and mothers' knowledge, attitude and practice towards glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

- among neonates with jaundice: a cross-sectional study. *BMJ open* 2020; 10(2): e034079.
8. Nejadaria M, Mortazavi SM, Kohansal MH. Prevalence of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Neonates Hospitalized in Pasteur Hospital of Bam, Iran. *mljgoums* 2020; 14(2): 9-12.
 9. Othman RQA, Jomah N, Aggour AM. Prevalence of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Northern Border Region of Saudi Arabia. *PJMHS* 2019; 13(4): 1046-1048.
 10. Morianzadeh J. Analysis of the impact climate and ENSO on the malaria in Kerman province. *Journal of Natural Environmental Hazards* 2016; 5(8): 17-30.
 11. Castro S, Weber R, Dadalt V, Tavares V, Giugliani R. Prevalence of G6PD deficiency in newborns in the south of Brazil. *J Med Screen* 2006; 13(2): 85-86.
 12. Alabdulaali MK, Alayed KM, Alshaikh AF, Almarshadani SA. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and sickle cell trait among blood donors in Riyadh. *Asian J Transfus Sci* 2010; 4(1): 31-33.
 13. Firoozrai M, Sedaghat kaboli MR, Haghighi LA. Determination of frequency of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6pd) deficiency In Newborns With Hyperbillirubinemia. *RJMS* 2001; 8(23): 52-56.
 14. Daliri S, Asadollahi K, Rahimi N, Sayehmiri K. Incidence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria-prone regions of Fars province. *Tehran Univ Med J* 2017; 75(9): 669-674 (Persian).
 15. Norbakhsh Smk, Kasiri KA, Jalil A, Hashemzade Chaleshteri M. Determining the frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in newborn infants in Shahrekord. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2013; 15(5): 30-37 (Persian).
 16. Khalili D, Jafroodi M, Sajedi SA, Shameli Rad M, Abdollahi F, Alipour Kanafi K, et al. Survey of the prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Rasht-Iran. *J Guilan Univ Med Sci* 2007; 16(63): 51-56 (Persian).
 17. Zareifar S, Pishva N, Farahmandfar M, Banaei S, Cohan N. Prevalence of G6PD Deficiency in Neonatal Sepsis in Iran. *Iran J Pediatr* 2014; 24(1): 115-116.
 18. Azma RZ, Hidayati N, Farisah NR, Hamidah NH, Ainoon O. G6PD enzyme activity in normal term Malaysian neonates and adults using a OSMMR2000-D kit with Hb normalization. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41(4): 982-988.
 19. Elella SA, Tawfik M, Barseem N, Moustafa W. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates in Egypt. *Ann Saudi Med* 2017; 37(5): 362-365.
 20. Jain SK, Parsanathan R, Levine SN, Bocchini JA, Holick MF, Vanchiere JA. The potential link between inherited G6PD deficiency, oxidative stress, and vitamin D deficiency and the racial inequities in mortality associated with COVID-19. *Free Radic Biol Med* 2020; 161: 84-91.
 21. Bernaudin F, Verlhac S, Chevret S, Torres M, Coic L, Arnaud C, et al. G6PD deficiency, absence of α -thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. *Blood* 2008; 112(10): 4314-4317.
 22. Gaskin RS, Estwick D, Peddi R. G6PD deficiency: its role in the high prevalence of hypertension and diabetes mellitus. *Ethn Dis* 2001; 11(4): 749-754.
 23. Spencer NY, Stanton RC. Glucose 6-phosphate dehydrogenase and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26(1): 43-49.