

Predictive value of bilirubin for the detection of G6PD deficiency in newborns

Dr. Remal Asaad*
Dr. Firas hossein**
Khozama Ahmed***

(Received 13 / 11 / 2017. Accepted 12 / 4 / 2018)

□ ABSTRACT □

We studied the correlation between neonatal jaundice and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in healthy full-term newborn babies in the National Obstetrics Hospital in Tartus between 2014 and 2015. The newborns were screened soon after delivery for the quantitative measurement of G6PD activity and total/indirect plasma bilirubin levels in cord blood. Only 36 babies were brought on the fifth day for follow-up and measurement of total/indirect plasma bilirubin. The overall incidence of G6PD deficiency was 5%. The mean enzyme activity in deficient infants was 9.421 ± 0.987 U/g Hb. Our results showed a statistically significant correlation between bilirubin levels (total and indirect) on the first day of life and G6PD activity. The G6PD deficient infants had significantly higher mean TB values than G6PD normal ones (4.75 ± 0.353 mg/dl vs. 1.714 ± 1.179 mg/dl). The predictive values of total and indirect plasma bilirubin in detection of G6PD deficiency were 3.65 mg/dl and 2.95 mg/dl respectively.

Key words: G6PD deficiency- neonatal jaundice- bilirubin.

* Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry and Microbiology, Tishreen University, Latakia, Syria.

** Assistant Professor, Faculty of Medicine, Department of Oncology, Tishreen University, Latakia, Syria.

*** Postgraduate Student, Faculty of Pharmacy, Department of Microbiology, Hematology and Immunology, Tishreen University, Latakia, Syria.

القيمة التنبؤية للبيليروبين في الكشف عن عوز خميرة نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات G6PD عند حديثي الولادة

الدكتورة رمال أسعد*

الدكتور فراس حسين**

خزامى أحمد***

(تاريخ الإيداع 13 / 11 / 2017. قُبل للنشر في 12 / 4 / 2018)

□ ملخص □

تمت دراسة العلاقة بين اليرقان الولادي وعوز خميرة نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات G6PD (Glucose-6-phosphate dehydrogenase) عند 45 طفلاً حديث الولادة بتمام الحمل في مشفى التوليد الوطني في طرطوس بين عامي 2014 و 2015. تم في اليوم الأول للولادة إجراء معايرة كمية لفعالية خميرة G6PD وبيليروبين البلازما الكلي وغير المباشر في دم الحبل السري. تمت إعادة 36 طفلاً فقط إلى المستشفى في اليوم الخامس من أجل إعادة معايرة لبيليروبين البلازما الكلي وغير المباشر. أظهرت النتائج أن نسبة عوز خميرة G6PD بين حديثي الولادة 5%. كما أظهرت النتائج أيضاً وجود علاقة هامة إحصائياً بين قيم البيليروبين الكلي وغير المباشر في اليوم الأول من العمر وبين مستوى فعالية G6PD، حيث كان متوسط تركيز البيليروبين الكلي أعلى بدرجة هامة إحصائياً عند الولدان معوزي G6PD منه عند الولدان الطبيعيين (0.353 ± 4.75 ملغ/دل مقابل 1.179 ± 1.714 ملغ/دل)، وكانت القيم التنبؤية للبيليروبين الكلي وغير المباشر في الكشف عن عوز G6PD هي 3.65 ملغ/دل، و 2.95 ملغ/دل، على التوالي.

الكلمات المفتاحية: عوز خميرة G6PD - اليرقان الولادي - البيليروبين.

* مدرّسة - كلية الصيدلة - قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** مدرّس - كلية الطب البشري - قسم الأورام - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا - كلية الصيدلة - قسم الأحياء الدقيقة والدمويات والمناعيات - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

يعتبر عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز-6- فوسفات (G6PD) العيب الأنزيمي البشري الأكثر انتشاراً، حيث يتواجد عند أكثر من 400 مليون شخص في مختلف أنحاء العالم [1]. أفيد عن وجود الانتشار الأعلى في إفريقيا، جنوب أوروبا، الشرق الأوسط، جنوب شرق آسيا، و جزر المحيط الهادي الوسطى والجنوبية، ولكن، وبسبب الهجرة الحديثة نوعاً ما، فإن الأليلات (alleles) المعوزة منتشرة فعلياً في الوقت الحاضر في أميركا الشمالية والجنوبية وفي بلدان شمالي أوروبا. تم اكتشاف عوز G6PD عام 1956 [2]، وهو عبارة عن عيب جيني موروث مرتبط بالصبغي X تسببه طفرات في مورثة G6PD، ينتج عنها متفاوتات بروتينية ذات مستويات مختلفة من الفعالية الإنزيمية، مترافقة مع مجال واسع من الأنماط الظاهرية السريرية والكيميائية الحيوية. يلعب أنزيم G6PD دوراً حاسماً في الاستقلاب التأكسدي لكل الخلايا الهوائية. يحفز الخطوة الأولى المحددة للسرعة في سبيل البننوز فوسفات مفضياً إلى تركيب NADPH [3] الذي يلعب دوراً جوهرياً في الحماية من الأذية التأكسدية للبروتينات والجزيئات الأخرى في كل الخلايا، حيث يحافظ على الشكل المرجع من الغلوتاثيون (GSH) الذي يقوم بحماية زمر السلفهيدريل (SH) في الخضاب الدموي وفي غشاء الكرية الحمراء من الأكسدة. في حال عدم القدرة على الحفاظ على تراكيز NADPH، كما في عوز G6PD، تهبط مستويات GSH وتحدث الأذية التأكسدية مؤدية إلى انحلال دم حاد، وتتشكل أجسام هائيز (وهي رسابات خضابية داخل خلوية) اعتباراً من الخضاب الدموي المتأكسد والمتمسخ والذي لا يعود ذوّاباً على الإطلاق. لحسن الحظ، فإن معظم الأفراد الذين لديهم عوز G6PD لا عرضيون طيلة فترة حياتهم، وليس لديهم علم بحالتهم. يتبدى المرض غالباً كانحلال دموي حاد، والذي يحدث عادة عندما تخضع الكريات الحمراء لشدة تأكسدية تعرضها بعض العوامل مثل الأدوية، الإبتان، أو تناول الفول. لا يؤثر عوز G6PD غالباً على معدل البقاء، طبيعة الحياة، أو على نشاط الأفراد المصابين. أياً كان سبب انحلال الدم الحاد في عوز G6PD فإنه يتصف سريراً بالوهن، ألم الظهر، فقر الدم، واليرقان. من علامات هذا الاضطراب ارتفاع البيليروبين غير المباشر، اللاكتات دي هيدروجيناز، و الشبكيات.

تتضمن التظاهرات السريرية لعوز G6PD:

1. فقر الدم الانحلالي المحرّض بالإبتان
2. فقر الدم الانحلالي المحرّض دوائياً
3. الفُوال
4. فقر الدم الانحلالي الخلقي غير مكور الخلايا
5. اليرقان الولادي [4]

يتجلى اليرقان الولادي المترافق مع عوز G6PD عادة بين اليوم 1-4 من العمر (ذروة الحدوث بين اليوم 2 و3)، ويتشابه بذلك مع اليرقان الفيزيولوجي، ولكنه يلاحظ متأخراً عن اليرقان العائد إلى تنافر الريزوس. وفقاً لبيانات سلسلة من الدراسات، فإن حوالي ثلث المواليد الجدد الذكور الذين لديهم يرقان ولادي مصابون بعوز G6PD، ولكن يكون العوز أقل شيوعاً عند حديثي الولادة من الإناث اللواتي لديهن يرقان [5,6,7]. ليس من الواضح تماماً لماذا يتطور اليرقان الولادي عند البعض فقط وليس كل حديثي الولادة معوزي G6PD. أثبتت العديد من الدراسات بما لا يدع مجالاً للشك بأن الترافق من الناحية الإحصائية أعلى بكثير من أن يكون بمحض الصدفة. ولكن، بما أنه ليس كل حديثي الولادة معوزي G6PD لديهم يرقان ولادي، من المرجح بأن تتدخل العوامل

المورثية أو البيئية (أو كليهما) بالإضافة إلى عوز G6PD ويوسع هذه العوامل نفسها، في حال كونها أكثر شدة، أن تزيد من شدة اليرقان الولادي. تتضمن العوامل البيئية: الخداجة، الرضاعة الطبيعية، استنشاق النفتالين (كرات الكافور)، الحماض، نقص الأكسجة، الإلتان مثل التهاب الكبد الفيروسي، الأدوية المؤكسدة، وتناول الأدوية أو الفول العريض (الفول داخل الرحم) من قبل الأم قبل الوضع. كما أنّ هناك سمات محددة للكريات الحمراء عند حديثي الولادة، مثل المستويات المرتفعة من حمض الأسكوربيك، الفعالية الضعيفة للغلوتاتيون ريدوكتاز، والمستويات المنخفضة من فيتامين E، الغلوتاتيون بيروكسيداز، وإنزيمات أخرى، يمكن أن تساهم في درجة اليرقان.

يكون اليرقان الولادي أكثر نموذجية وشدة عند الأطفال الخدج المصابين بعوز G6PD منه عند الأطفال المولودين خلال المدة الطبيعية للحمل [8]. إن الآلية التي يسبب بواسطتها عوز G6PD اليرقان الولادي غير مفهومة تماماً حتى الآن، حيث لا يبدو أن انحلال الدم يساهم كثيراً بقدر الربط والتصفية المضعفين للبيليروبين بواسطة الكبد. يجب أن يجري تحريّ عوز G6PD لحديثي الولادة الذين يطورون فرطاً في بيليروبين الدم (تراكيز البيليروبين أعلى من 150 ميكرومول/ل) خلال الـ 24 ساعة الأولى من الحياة، أو أولئك الذين لديهم قصة يرقان ولادي عند أحد الأشقاء.

لا يختلف تدبير اليرقان الولادي المترافق مع عوز G6PD عما هو موصى به للحالات الأخرى. وعليه، فإن الحالات الخفيفة لا تحتاج إلى معالجة، الحالات المتوسطة تحتاج إلى معالجة ضوئية، والحالات الشديدة تحتاج إلى تبادل الدم، تماماً كما في اليرقان الولادي المسبب بواسطة داء انحلال الدم الوليدي التقليدي. يبقى اليرقان النووي خطراً محدقاً، خصوصاً عندما يترافق اليرقان الولادي الشديد مع فقر الدم، نقص الأكسجة، أو الإلتان، وتكمن خطورته في أنه قد يؤدي إلى أذيات عصبية دائمة ما لم يتم تدبيره سريعاً [9,10].

يجب اعتبار حديثي الولادة معوزي G6PD ذوي خطورة مرتفعة وبالتالي يحتاجون إلى مراقبة أكبر ومعالجة مركزة أكثر لفرط بيليروبين الدم [11]. يوصى بأن يجري تبادل دم إذا تجاوز مستوى بيليروبين المصل 15 ملغ/دل في اليومين الأولين من الحياة أو 19 ملغ/دل في أي وقت من الأسبوع الأول من العمر.

أهمية البحث وأهدافه:

إن السبب الأكثر شيوعاً لإعادة إدخال الولدان إلى المستشفى هو فرط بيليروبين الدم ولكن بسبب التّخريج المبكر لحديثي الولادة السليمين والتّاضجين من المستشفى، فإنّ من الصّعبة تمييز اليرقان ومتابعته ومعالجته المبكرة. كما أنّه من الصّعبة بمكان التنبؤ أي من الولدان لديهم خطورة مرتفعة لحدوث فرط بيليروبين دم لاحق، وهناك حاجة واضحة لتطبيق برامج متابعة من أجل تطوير دلائل تنبؤية و مشعرات محددة تمكّن الأطباء من توقّع أو تحديد أي من حديثي الولادة المخرّجين باكراً سيطور فرطاً هاماً في بيليروبين الدم.

عوز خميرة نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات (G6PD) هو أحد الأسباب المرضية الهامة لليرقان الولادي. حيث تشير العديد من الدراسات إلى أنّ مستويات البيليروبين أعلى بشكل واضح عند حديثي الولادة معوزي G6PD مقارنة بالأطفال الطبيعيين حتى مع غياب أي دليل على انحلال الدّم [12]، كما أنّ عوز G6PD يصنّف ضمن عوامل الخطورة الرئيسية لتطوّر فرط بيليروبين الدم الشديد. ومن هنا تأتي أهمية الكشف المبكر عن عوز G6PD، لكون حديثي الولادة المعوزين معرضون لخطورة مرتفعة وبالتالي يجب مراقبتهم بشكل أكبر كما أشرنا سابقاً، بالإضافة إلى أهمية توعية الأهل بحالة الوليد لتفادي تعريضه للعوامل المسببة لانحلال الدم (مثل الفول العريض،

وبعض الأدوية، ومواد أخرى محددة) وبالتالي تجنّب المضاعفات المحتملة في المراحل اللاحقة من الحياة (مثل الحصيات الصفراوية، فقر الدم الانحلالي الحاد والمزمن، ونقل الدم)، وتوفير نفقات إعادة الاستشفاء. توصي منظمة الصحة العالمية بإجراء تحريّ لجميع حديثي الولادة في المجموعات السكانية التي يكون معدل انتشار العوز فيها 3-5% أو أكثر بين الذكور [13].

في دراسة أجريت في الكويت عام 2000 من قبل Usanqa و Ameen على 717 من الذكور السوريين المقيمين في الكويت تبين أن نسبة عوز G6PD لديهم هي 2.98% [14]. وفي دراسة أجريت في سوريا عام 1998 في مشافي المنطقة الساحلية من قبل الدكتور أحمد يوسف و الدكتورة سميرة محمّد تم إجراء مسح شامل 812 مولوداً حديثاً خلال 48 ساعة من الولادة حيث تبين أن نسبة عوز G6PD كانت 27% بين الذكور و 18% بين الإناث و توصّلت هذه الدّراسة إلى أنّه يجب تطبيق التحريّ الشامل عن عوز G6PD عند كلّ حديثي الولادة [15]. انطلافاً ممّا سبق وخصوصاً أنّه لا توجد دراسات كافية عن نسبة انتشار عوز G6PD كانت الأهداف الرئيسية لهذه الدراسة هي:

1. تحريّ عوز G6PD عند حديثي الولادة في دم الحبل السري.
2. دراسة العلاقة بين عوز G6PD واليرقان الولادي.
3. تحديد القيمة التنبؤية لبيليروبين اليوم الأوّل في الكشف عن عوز G6PD .
4. تحديد القيمة التنبؤية لبيليروبين اليوم الخامس في الكشف عن عوز G6PD.

طرائق البحث ومواده:

عيّنة البحث:

شملت 45 طفلاً حديث الولادة بتمام الحمل ممّن ولدوا في مشفى التوليد الوطني في مدينة طرطوس بين عامي 2014 و 2015. تم استبعاد الولدان الخدّج، المصابين بإنّتان دم، قصور درق، وتنافر الزمر الدموية. تراوحت أوزان المواليد بين 1900-4500 غ، المتوسط 472.18 ± 3177.4 غ. ويوضّح الجدول (1) توزّع العيّنة وفقاً لبعض المتغيّرات المدروسة:

الجدول (1) توزّع العيّنة وفقاً لبعض المتغيّرات المدروسة

المتغيّر		
الجنس	• الذكور: العدد النسبة المئوية	24 %53
	• الإناث: العدد النسبة المئوية	21 %47
الوزن عند الولادة (غ)	• المجال • Mean±SD	4500-1900 469±3185

طريقة الولادة	<ul style="list-style-type: none"> • ولادة طبيعية 	37 %82
	<ul style="list-style-type: none"> • ولادة قيصرية 	8 %18
عمر الأم (بالسنوات)	<ul style="list-style-type: none"> • المجال • Mean±SD 	41-18 6.014±26.71

الاختبارات المجراة على عينة البحث:

فور الولادة:

1. معايرة G6PD: تم جمع 2.5 مل من دم الحبل السري فور الولادة في أنابيب حاوية على مانع التختّر EDTA وتم الاحتفاظ بالدم الكامل في درجة حرارة +4 لمدة اسبوع على الأكثر. تمت المعايرة الكمية لخميرة G6PD باستخدام العتيدة التجارية العائدة إلى شركة Greiner بواسطة مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer حيث تركز هذه الطريقة على قياس معدل تشكّل NADPH الناتج عن أكسدة G6PD لركازته G6P بوجود تميم العامل NADP و تقييم الامتصاصية عند طول موجة 340 نانومتر.
2. معايرة البيليروبين الكلي وغير المباشر: تم استخدام العتيدة التجارية العائدة إلى شركة DIALAB من أجل المعايرة الكمية للبيليروبين الكلي والمباشر وفقاً لطريقة Jenrassik Grof. حيث تم جمع 3 مل من دم الحبل السري في أنابيب حاوية على مانع التختّر EDTA، وتم تثقيف العينات لمدة 5 دقائق (3000دورة/د) والاحتفاظ بالبلازما في المجمدة إلى حين إجراء الاختبار.

في اليوم الخامس بعد الولادة :

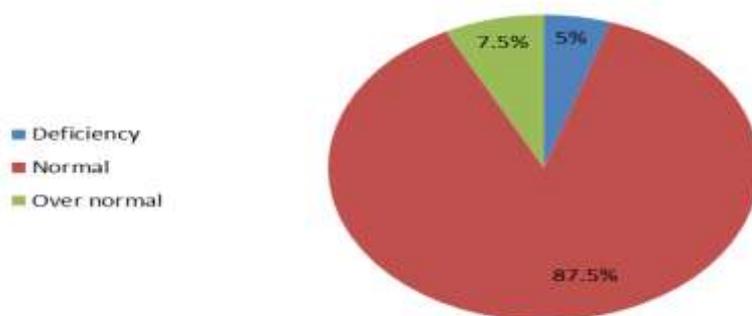
- معايرة البيليروبين الكلي وغير المباشر: تمت إعادة 36 طفلاً فقط إلى المستشفى من أجل المتابعة. حيث تم جمع 2مل من الدم الوريدي في أنابيب حاوية على مانع التختّر EDTA، وتم تثقيف العينات لمدة 5 دقائق (3000دورة/د) والاحتفاظ بالبلازما في المجمدة إلى حين إجراء الاختبار.

التحليل الإحصائي:

تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Stata (version 6.0). تم استخدام اختبار t test أو Mann-Whitney U-test لمقارنة كل متوسطين حسابيين. واستخدم Chi-square test (اختبار كاي مربع) لمقارنة النسب المئوية للمتغيرات الفئوية بين المجموعتين المدروستين. و Ficher's exact test (الاختبار الدقيق لفischer) لدراسة العلاقات بين المتغيرات الفئوية عندما لا تكون شروط استخدام اختبار Chi-square محققة. الفروق عند عتبة الدلالة p value أقل أو تساوي 0.05 اعتبرت هامة إحصائياً.

النتائج والمناقشة:

بلغ عدد الذكور في هذه الدراسة 24 (53%) وعدد الإناث 21 (47%)، نسبة الإناث إلى الذكور 1:1.14. أظهرت النتائج أن نسبة عوز G6PD 5% ونسبة الإناث إلى الذكور 2:0. ووفقاً للعتيدة المستخدمة تعتبر القيم ما بين 10-25.3 وحدة/غ خضاب نتيجة طبيعية أما القيم >10 تعتبر معوزة بينما تعتبر القيم <25.3 فوق طبيعية، ويظهر الشكل (1) توزع العينة وفقاً لمستوى فعالية G6PD.



الشكل (1) توزع عينة الدراسة وفقاً لمستوى فعالية G6PD

تمت دراسة بعض القيم المخبرية الخاصة بالأمهات والولدان ويمكن تلخيصها في الجدول (2):

الجدول (2) بعض القيم المخبرية الخاصة بعينة الدراسة

Mean±SD	المجال	
4±35	%42-29	هيماتوكريت الأم (%)
4±42	%48.5-30	هيماتوكريت الوليد (%)
19.47±4.27	27-8.426	فعالية G6PD (U/gHb)
1.315±1.85	6.6-0.2	بيلروبين اليوم الأول الكلي (mg\dl)
1.23±1.15	5.7-0.1	بيلروبين اليوم الأول غير المباشر (mg\dl)
1.28±1.56	7.5-0.7	بيلروبين اليوم الخامس الكلي (mg\dl)
1.14±0.98	6-0.2	بيلروبين اليوم الخامس غير المباشر (mg\dl)

أظهرت النتائج وجود علاقة هامة إحصائياً بين ارتفاع قيمة البيلروبين الكلي وبين عوز G6PD. حيث كانت نسبة عوز G6PD أعلى بين الولدان الذين لديهم قيم مرتفعة للبيلروبين الكلي منها عند الولدان ذوي القيم الطبيعية. كما هو موضح في الجدول (3).

الجدول (3) علاقة ارتفاع بيليروبين الوليد مع قيمة G6PD

P value	بيليروبين كلي أعلى من 2ملغ/دل			N		G6PD
	المجموع	نعم	لا			
0.0001	2	2	0	N	≤10	
	5	18.18	0	%		
	38	9	29	N	>10	
	95	81.82	100	%		

حيث كان متوسط تركيز البيليروبين الكلي وغير المباشر في اليومين الأول والخامس أعلى بدرجة هامة إحصائياً عند الولدان المصابين بعوز G6PD منه عند غير المصابين كما هو موضح في الجدول (4).

الجدول (4) علاقة عوز G6PD مع تراكيز البيليروبين الكلي وغير المباشر

P value	قيمة G6PD			Mea n		بيليروبين اليوم الأول
	المجموع	طبيعي	معوز			
0.0015	1.86	1.71	4.75	Mea n	الكلي	
	1.39	1.24	0.35	SD		
0.0002	1.18	1.01	4.30	Mea n	غير المباشر	
	1.30	1.10	0.57	SD		
0.0027	1.62	1.44	4.25	Mea n	الكلي	بيليروبين اليوم الخامس
	1.35	0.84	4.60	SD		
0.0048	1.02	0.87	3.25	Mea n	غير المباشر	
	1.20	0.81	3.89	SD		

ولتحديد القيمة التشخيصية للبيليروبين الكلي في اليوم الأول للولادة : ظهر أن أفضل قيمة للبيليروبين الكلي في اليوم الأول للتنبؤ بعوز G6PD هي 3.65 ملغ/دل. بلغت الحساسية عند هذه القيمة 100% والنوعية 95%. والوليد الذي يكون لديه تركيز بيليروبين كلي أعلى من 3.65 ملغ/دل في اليوم الأول سيكون احتمال وجود عوز G6PD أعلى بأكثر من 20 ضعفا مقارنة بالوليد الذي يكون تركيز البيليروبين لديه طبيعياً-1) Ratio=Se/(Likelihood) (Sp)=21.5.

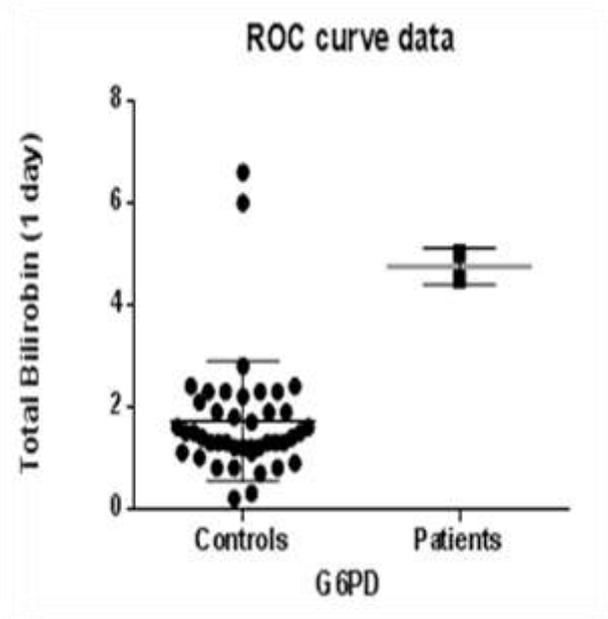
يظهر الجدول (5) قيمة كل من الحساسية والنوعية وحدود الثقة لكل منهما عند كل قيمة من قيم بيليروبين اليوم الأول الكلي. ونلاحظ أن القيمة 3.65 ملغ/دل تمتلك أفضل قيمة تشخيصية لعوز خميرة G6PD.

الجدول (5) الحساسية والنوعية عند كل قيمة لبليروبين اليوم الأول الكلي

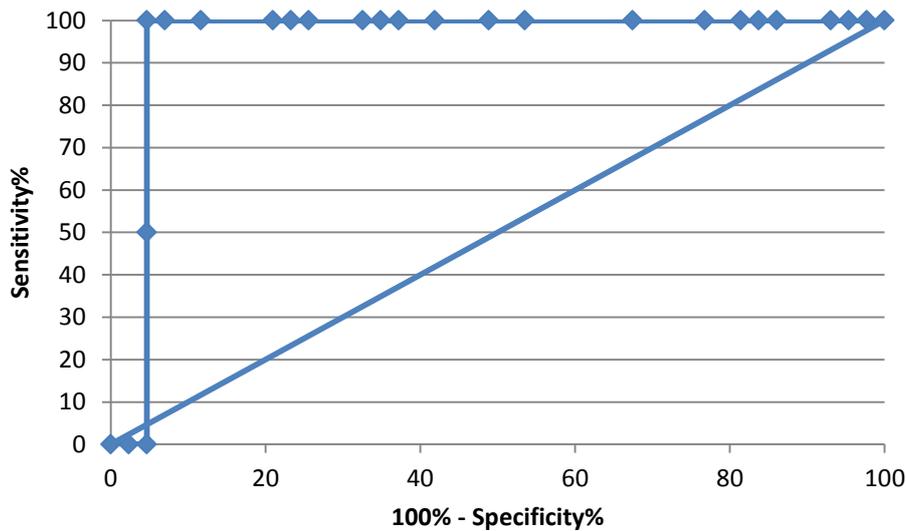
Likelihood ratio	95% CI	Sp%	95% CI	Se%	Cutoff
1.024	0.05886% to 12.29	2.326	15.81% to 100.0%	100	> 0.2500
1.049	0.5683% to 15.81%	4.651	15.81% to 100.0%	100	> 0.5000
1.075	1.463% to 19.06%	6.977	15.81% to 100.0%	100	> 0.7500
1.162	5.298% to 27.93%	13.95	15.81% to 100.0%	100	> 0.8500
1.194	6.805% to 30.70%	16.28	15.81% to 100.0%	100	> 0.9500
1.229	8.391% to 33.40%	18.6	15.81% to 100.0%	100	> 1.050
1.303	11.76% to 38.63%	23.26	15.81% to 100.0%	100	> 1.150
1.483	19.08% to 48.54%	32.56	15.81% to 100.0%	100	> 1.250
1.87	31.18% to 62.35%	46.51	15.81% to 100.0%	100	> 1.350
2.048	35.46% to 66.69%	51.16	15.81% to 100.0%	100	> 1.450
2.389	42.13% to 72.99%	58.14	15.81% to 100.0%	100	> 1.550
2.688	46.73% to 77.02%	62.79	15.81% to 100.0%	100	> 1.650
2.867	49.07% to 78.99%	65.12	15.81% to 100.0%	100	> 1.750
3.071	51.46% to 80.92%	67.44	15.81% to 100.0%	100	> 1.850
3.909	58.83% to 86.48%	74.42	15.81% to 100.0%	100	> 2.000
4.3	61.37% to 88.24%	76.74	15.81% to 100.0%	100	> 2.150
4.778	63.96% to 89.96%	79.07	15.81% to 100.0%	100	> 2.250
8.6	74.92% to 96.11%	88.37	15.81% to 100.0%	100	> 2.350
14.33	80.94% to 98.54%	93.02	15.81% to 100.0%	100	> 2.600
21.5	84.19% to 99.43%	95.35	15.81% to 100.0%	100	> 3.650
10.75	84.19% to 99.43%	95.35	1.258% to 98.74%	50	> 4.750

0	84.19% to 99.43%	95.35	0.0% to 84.19%	0	> 5.500
0	87.71% to 99.94%	97.67	0.0% to 84.19%	0	> 6.300

ويظهر الشكل (2) مقارنة بين توزع قيم بيليروبين اليوم الأول الكلي عند الولدان المصابين بعوز G6PD وعند الولدان الشواهد، حيث نلاحظ أن قيم البيليروبين الكلي عند الولدان المعوزين أعلى بشكل عام منه عند الطبيعيين.



الشكل (2) مقارنة بين توزع قيم بيليروبين اليوم الأول الكلي عند الولدان المصابين بعوز G6PD وعند الولدان الشواهد أما الشكل (3) فيظهر مخطط ROC للعلاقة بين بيليروبين اليوم الأول الكلي وعوز G6PD. وتبلغ المساحة تحت المنحنى 95%، حيث كلما كانت المساحة تحت المنحنى أكبر كلما كانت نقطة الفصل أدق.



الشكل (3) مخطط ROC للعلاقة بين بيليروبين اليوم الأول الكلي وعوز G6PD

كما تم تحديد القيمة التشخيصية لقيمة بيليروبين اليوم الأول غير المباشر حيث ظهرت نتائج مشابهة عند الاعتماد على بيليروبين اليوم الأول غير المباشر بدلاً من البيليروبين الكلي، فقد تبين أن أفضل قيمة للبيليروبين غير المباشر في اليوم الأول للتنبؤ بعوز G6PD هي 2.95. بلغت الحساسية عند هذه القيمة 100% والنوعية 95%. والوليد الذي يكون لديه تركيز بيليروبين غير مباشر أعلى من 2.95 ملغ/دل في اليوم الأول سيكون احتمال وجود عوز G6PD أعلى بأكثر من 20 ضعفاً مقارنة بالوليد الذي يكون تركيز البيليروبين غير المباشر لديه طبيعياً. (Likelihood Ratio=Se/(1-Sp)=21.5).

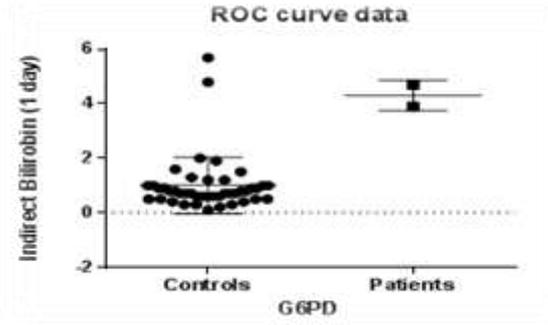
يظهر الجدول (6) قيمة كل من الحساسية والنوعية وحدود الثقة لكل منهما عند كل قيمة من قيم بيليروبين اليوم الأول غير المباشر. ويلاحظ أن القيمة 2.95 ملغ/دل تمتلك أفضل قيمة تشخيصية لعوز خميرة G6PD.

الجدول (6) الحساسية والنوعية عند كل قيمة لبيليروبين اليوم الأول غير المباشر

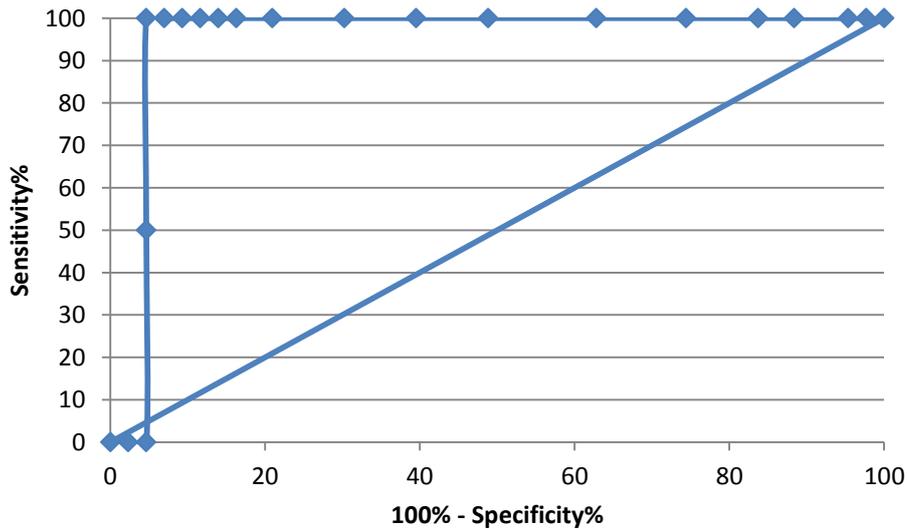
Likelihood ratio	95% CI	Sp%	95% CI	Se%	Cutoff
1.024	0.05886% to 12.29%	2.326	15.81% to 100.0	100	> 0.2500
1.024	0.05886% to 12.29%	2.326	15.81% to 100.0	100	> 0.1500
1.049	0.5683% to 15.81%	4.651	15.81% to 100.0	100	> 0.2500
1.132	3.885% to 25.08%	11.63	15.81% to 100.0	100	> 0.3500
1.194	6.805% to 30.70%	16.28	15.81% to 100.0	100	> 0.4500
1.344	13.52% to 41.17%	25.58	15.81% to 100.0	100	> 0.5500
1.593	22.98% to 53.27%	37.21	15.81% to 100.0	100	> 0.6500
2.048	35.46% to 66.69%	51.16	15.81% to 100.0	100	> 0.7500
2.529	44.41% to 75.02%	60.47	15.81% to 100.0	100	> 0.8500
3.308	53.87% to 82.82%	69.77	15.81% to 100.0	100	> 0.9500
4.778	63.96% to 89.96%	79.07	15.81% to 100.0	100	> 1.100
6.143	69.30% to 93.19%	83.72	15.81% to 100.0	100	> 1.250
7.167	72.07% to 94.70%	86.05	15.81% to 100.0	100	> 1.400
8.6	74.92% to 96.11%	88.37	15.81% to 100.0	100	> 1.550
10.75	77.86% to 97.41%	90.7	15.81% to 100.0	100	> 1.750

14.33	80.94% to 98.54%	93.02	15.81% to 100.0	100	> 1.950
21.5	84.19% to 99.43%	95.35	15.81% to 100.0	100	> 2.950
10.75	84.19% to 99.43%	95.35	1.258% to 98.74	50	> 4.300
0	84.19% to 99.43%	95.35	0.0% to 84.19%	0	> 4.750
0	87.71% to 99.94%	97.67	0.0% to 84.19%	0	> 5.250

ويظهر الشكل (4) مقارنة بين توزيع قيم بيليروبين اليوم الأول غير المباشر عند الولدان المصابين بعوز G6PD وعند الولدان الشواهد، حيث يُلاحظ أن قيم البيليروبين غير المباشر عند الولدان المعوزين أعلى بشكل عام منه عند الطبيعيين.



الشكل (4) مقارنة بين توزيع قيم بيليروبين اليوم الأول غير المباشر عند الولدان المصابين بعوز G6PD وعند الولدان الشواهد أما الشكل (5) فيظهر مخطط ROC للعلاقة بين بيليروبين اليوم الأول غير المباشر وعوز G6PD. وتبلغ المساحة تحت المنحنى 95% تقريباً هنا أيضاً.



الشكل (5) مخطط ROC للعلاقة بين بيليروبين اليوم الأول غير المباشر وعوز G6PD

الاستنتاجات والتوصيات:

1. وجود علاقة إيجابية واضحة بين قيمة البيلروبين في اليوم الأول وعوز G6PD عند حديثي الولادة مما يجعل من البيلروبين مشعراً للكشف عن عوز G6PD عند حديثي الولادة بعد نفي المسببات الأخرى.
2. إجراء معايرة G6PD لحديثي الولادة في أول 24 ساعة في حال تجاوزت قيم البيلروبين الكلي 3,75 ملغ/دل - غير المباشر 2,65 ملغ/دل بعد نفي المسببات الأخرى (قبل الخروج من المشفى).
3. الانتباه إلى الأطفال معوزي G6PD كونهم يتطلبون عناية خاصة وتوعية الأهل.
4. إجراء دراسات لاحقة تتضمن دراسة بعض مضادات الأكسدة عند الوليد والأم وعلاقتها بعوز G6PD والبحث عن مشعرات أخرى للكشف عن عوز G6PD.

المراجع:

1. CAPPELLINI, M. D; FIORELLI, G. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. Lancet Italy. Vol. 371, N. 9609, 2008, 64-74.
2. PETERS, A; VAN NOORDEN, C. *Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency and Malaria: Cytochemical Detection of Heterozygous G6PD Deficiency in Women*. Journal of Histochemistry and Cytochemistry U. S. A. Vol. 57, N. 11, 2009, 1003-1011.
3. FARHUD, D. D; YAZDANPANA, L. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase Deficiency*. Iranian Journal of Public Health Iran. Vol. 37, N. 4, 2008, 1-18.
4. BEUTLER, E. *G6PD Deficiency*. Blood U. S. A. Vol. 84, N. 11, 1994, 3613-3636.
5. MATTHAY, K. K; MENTZER, W. C. *Erythrocyte enzymopathies in the newborn*. Bailliere's Clinical Haematology England. Vol. 10, N. 1, 1981, 31-55.
6. KAPLAN, M; HAMMERMAN, C; VREMAN, HJ; STEVENSON, DK; BEUTLER, E. *Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes*. The Journal of Pediatrics U. S. A. Vol. 139, N. 1, 2001, 137-140.
7. CORCHIA, C; BALATA, A; MELONI, G. F; MELONI, T. *Favism in a female newborn infant whose mother ingested fava beans before delivery*. The Journal of Pediatrics U. S. A. Vol. 127, N.5, 1995, 807-808.
8. RISKIN, A; GERY, N; KUGELMAN, A; HEMO, M; SPEVAK, I; BARER, D. *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Borderline Deficiency: Association with Neonatal Hyperbilirubinemia*. The Journal of Pediatrics U. S. A. Vol. 161, N. 2, 2012, 191-196.
9. BURGOS, A; FLAHERMAN, V; NEMAN, T. *Screening and Follow-Up for Neonatal Hyperbilirubinemia: a Review*. Clinical Pediatrics U. S. A. Vol. 51, N. 1, 2012, 7-16.
10. SGRO, M; CAMPBELL, D; SHAH, V. *Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada*. Canadian Medical Association Journal Canada. Vol. 175, N. 6, 2006, 587-590.
11. BADEJOKO, B; OWA, J; OSENI, SH; BADEJOKO, O; FATUSI, A; ADEJUYIGBE, E. *Early Neonatal Bilirubin, Hematocrit, and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Status*. PEDIATRICS U. S. A. Vol. 134, N. 4, 2014, 1082-1088.

12. PAO, M; KULKARNI, A; GUPTA, V; KAUL, S; BALAN, S. *Neonatal Screening for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency*. The Indian Journal of Pediatrics India. Vol. 72, N. 10, 2005, 835-837.
13. IRANPOUR, R; HASHEMIPOUR, M; TALAEI, S. M; SOROSHNI, M; AMINI, A. *Newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Isfahan, Iran: a quantitative assay*. Journal of Medical Screening UK. Vol. 15, N. 2, 2008, 62-64.
14. USANQA, E. A; AMEEN, R. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Kuwait, Syria, Egypt, Iran, Jordan and Lebanon*. Human Heredity Switzerland. Vol. 50, N. 3, 2000, 158-161.
15. يوسف، أحمد؛ محمّد، سميرة. المسح الشامل لتحري نقص خميرة *G6PD* لدى المولودين حديثاً عند الجنسين في الساحل السوري. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية، العدد الثاني، 2011، 227-233.