

تشخيص عوز أنزيم G6PD في مستشفى الأطفال الجامعي

محمد علي عجلوني*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: الفوال مرض شائع في بلدنا، ويصبح جائحة في فصل الربيع لكثرة تناول الفول خلاله حيث تمتلئ أقسام الإسعاف والإقامة المؤقتة في مستشفى الأطفال بالمرضى لنقل الدم.

هذفت هذه الدراسة إلى تقييم الجدوى الاقتصادية و الطبية لإجراء التحليل الكمي لأنزيم G6PD لدى مرضى الفوال بعد نوبة الانحلال و نقل الدم بفواصل شهرين.

مواد البحث وطرائقه: خلال فصل الربيع لعام 2015 دُرِسَ 116 مريضاً بالفوال ممن قبل في قسم الإقامة المؤقتة بتشخيص الفوال من القصة المرضية، والقصة العائلية، والسوابق الشخصية، والتحاليل المخبرية، وروّج قسم المخبر على مدى 8 أشهر التالية لمعرفة نسبة المرضى الذين راجعوا لإجراء المعايرة الكمية لأنزيم G6PD لإثبات تشخيص الفوال.

النتائج: راوحت أعمار المرضى بين 0.5 - 12 سنة بعمر وسطي 3.5 سنة، وكانت نسبة الذكور 69% والإناث 31% بنسبة 12.1:1. كانت القصة العائلية إيجابية لدى 69% من المرضى. كان لدى 18% سوابق انحلال دم تالٍ لتناول الفول. شكل تناول الفول السبب في 89% من الحالات، وفي 5% كان السبب شم رائحة الفول أو زهر الفول، وفي 2.5% تلا إرضاع من أم تناولت الفول، وفي حالات مفردة تلا الانحلال تناول الفريز، أو الحمص، أو الفلافل، أو البازلاء. لم يراجع المستشفى بعد شهرين من نقل الدم سوى 6% من مرضى العينة.

الاستنتاج: لا جدوى من الطلب إلى الأهل مراجعة المستشفى بعد شهرين لإجراء المعايرة الكمية لأنزيم G6PD كون التشخيص سهلاً من القصة، والتحاليل المخبرية، والقصة العائلية، أو الشخصية، وينبغي تأكيد منع الأطفال المصابين من تناول الفول، وإجراء المعايرة الأنزيمية لأخوة الطفل المصاب قبل إطعامه الفول للوقاية من الانحلال الدموي الحاد، وعدم إغفال إمكانية إصابة الإناث بهذا المرض، ولو كان المرض مرتبطاً بالصبغي X حيث السيطرة للمرضى الذكور، وقد أظهرت هذه الدراسة الارتفاع النسبي للإناث المصابات مقارنة بدراسات أخرى.

كلمات مفتاحية: الفوال، أنزيم G6PD، المعايرة الكمية.

* أستاذ مساعد - قسم الأطفال - باحث في مخبر البحوث والاستشارات الوراثية في كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Diagnosis of G6PD Deficiency in University Children Hospital

Mohammad Ali Ajlouni*

Abstract

Background: favism is a common disease in our country which becomes an endemic during springing season due to the huge amount of fava bean eaten where the emergency service is crowded by favic patients who need blood transfusion.

Objective: This study aims to evaluate the medical and economic benefit of quantitative measuring of the G6PD enzyme to favic patients after the blood transfusion of two months interval.

Methodology: during springing of year 2015, 116 patients who were accepted in emergency room with suspicion of favism after the medical history, symptoms, personal and familial history. After blood transfusion had been done, parents were asked to come back to hospital to measure the G6PD to the their infant after 8 months interval to confirm the diagnosis of favism.

Results: the ages of the patients ranged from six months and twelve years with mean age 3.5 years. The percentage of male was 69%, female 31%, the male:female ratio was 2.1:1. The familial history of favism was positive in 69% of patients. In 18% of patients there had acute hemolysis after eating fava bean. 89% of patients had eaten fava bean , 5% had contact with fava bean or the flower of fava bean. 2.5% of patients the acute hemolysis episode had followed the nursing from mother who had eaten fava bean. four individual patients mentioned that they had eaten straw berry, hummus, falafel, peas.

After 2 months of laboratory surveillance, only 6% of patients came back to hospital to measure the G6PD enzyme.

Conclusion: This is no benefit of asking the parents of children to measure the enzyme after two months from blood transfusion because the diagnosis is simple from the history and physical examination and from the antecedent personal and familial history and the simple laboratory tests. It should be concentrated on the measuring of the enzyme to the siblings of the patients to prevents the acute hemolytic episode due to favasrom bean eating and we have to ask the parents not to feed their children fava bean until rouling out the G6PD deficiency even in the females.

Key words: favism, G6PD enzyme, quantitative measurement .

* Assistant Professor in Pediatrics Service- researcher in laboratory for researches and Genetic Consultation at Faculty of Medicine, Damascus University.

المقدمة:

والأفريقيون، ومجموعات عرقية آسيوية وقوعاً incidence، يراوح بين 5-40%، لمتفاوت طافر (G6PD B-) يسمى المتفاوت المتوسطي G6PD Mediterranean. تكون فعالية الأنزيم في تلك المتفاوتات عند الإناث المتماثلات الألائل homozygous والذكور نصفية الألائل hemizygous أقل من 5% من الطبيعي. ومن ثم يكون العيب الأنزيمي عند الأمريكيين ذوي الأصل الأمريكي أقل وخامة من ذلك الموجود عند الأمريكيين ذوي الأصل الأوروبي. هناك متفاوت ثالث طافر يسبب نقصاً حاداً في فعالية الأنزيم منتشر عند 5% من الصينيين يسمى المتفاوت G6PD Canton.

يؤدي منتج هذا الجين دوراً محورياً في إنتاج 5-ribose phosphate وتوليد NADPH في سبيل الهكزوز أحادي الفسفات hexose monophosphate pathway، ولأنه هو السبيل الوحيد المسؤول عن توليد NADPH في الكريات الحمر الناضجة، الخالية من دورة حمض الستريك، يترافق عوز هذا الأنزيم مع تأثيرات فيزيولوجية مؤذية⁴. فبسبب غياب NADPH، يغيب الغلوتاتيون المرجع GSH المسؤول عن تحييد العوامل التي تهدد بأكسدة الخضاب أو مكونات غشاء الكرية الحمراء كالعواى infections وبعض الأدوية ونادراً تناول الفول³.

معظم الأفراد معوزي أنزيم G6PD لا أعراضيين asymptomatic ما لم تُحرض الأعراض بعامل مؤكسد. وحتى تظهر الأعراض عند التعرض لذلك العامل يجب أن تكون فعالية الأنزيم أقل من 30% (مرضى الصنفين II, III)، وعدد طفراتها 75 (معظم هذه المتفاوتات تعدد أشكال) ومن الأمثلة عليها نذكر الطفرة المتوسطة B- والأمريكية من أصل أفريقي A-¹. أما فيما يتعلق بالعوامل المحرصة فنذكر تناول الفول fava beans، خلال سير عدوى، أو بعد التعرض لبعض العوامل المؤكسدة

يقدر عدد المصابين بعوز أنزيم G6PD في أنحاء العالم كله بأكثر من 500 مليون شخص، وهو انتشار مرتفع جداً، لا تبدي الغالبية العظمى منهم أعراضاً¹، لذلك يعد العوز الأنزيمي الأكثر شيوعاً عند الإنسان² خاصة في أفريقية الإستوائية، والشرق الأوسط، ودول آسيا المدارية وتحت المدارية؛ وتقدر النسبة العامة لانتشار الجين الطافر 4.9% على مستوى سكان الأرض³. يعد هذا المرض الوراثي مسؤولاً عن متلازمتين سريريتين: فقر الدم الانحلالي النوبي، وفقر الدم الانحلالي اللاكروي الخلايا المزمّن.

إن فقر الدم الانحلالي النوبي الحاد واليرقان الوليدي هما أكثر التظاهرات السريرية شيوعاً لهذا العوز، وإن كانت التظاهرة السريرية الأكثر كلاسيكية لعوز G6PD هي فقر الدم الانحلالي الحاد في حين يندر كثيراً فقر الدم الانحلالي اللاكروي المزمّن المستمر طوال العمر¹.

يتوضع جين G6PD قرب ناحية القسم الطرفي telomeric للذراع الطويل من الصبغي X (Xq28)، فهو مرض وراثي مرتبط بالصبغي X فهو يشيع عند الذكور، ويندر عند الإناث، فيغلب أن يكن حملة carriers.

وُصف للجين 140 طفرة (150 حسب معظمها فرادي حسب1) من النمط النقطي المُعلّط missense point mutation بعضها مرتبط بالانحلال الحاد وبعضها الآخر مرتبط بالانحلال المزمّن^{2,3}. كما يوجد نحو 400 متفاوت variants (26 بتطبيق المعايير الدقيقة لتعدد الشكل حسب 1) ناجم عن تعدد أشكال الجين polymorphisms. يملك نحو 13% من الذكور الأمريكيين ذوي الأصل الأفريقي المتفاوت الطافر (G6PD A-) الذي يسبب نقص فعالية الأنزيم في الكرية الحمراء إلى 5-15% من المستوى الطبيعي، في حين يملك الإيطاليون، واليونانيون، وشعوب دول البحر الأبيض المتوسط الأخرى، والشرق متوسطيون،

كالكلوروكين، الدابسون، سلفاميتوكسازول أكو- تريموموكسازول. يسبب التفاوت المتوسطي (G6PD B-) يتصف بعوز أنزيمي في الكريات الحمراء من الأعمار كلها بما فيها الشبكيات، دون أن تبدي دليلاً على الشفاء العفوي انحلالاً دمويًا وخيمًا عند تناول الفول (2) الذي يحتوي على مادتين كيميائيتين، وهما vicine و convicine - وهما بيتا غلوغوزيد- اللتان تولدان الأجزاء اللاسكزية الناجمة عن الخزلدة (الأكسدة والإرجاع) redox aglycones وهما divicine و isouramile. تُنتج هذه المكونات، في سير تأكسدها الذاتي، والجذور الحرة التي بدورها تؤكد الغلوتاتيون المُختزل GSH مُفعلة بذلك سلسلة من الأحداث أولها تحول الغلوتاتيون GSH إلى شكل مؤكسد غير فعّال GSSG، وبسبب القدرة المحدودة للكريات الحمراء ناقصة G6PD لإعادة توليد الغلوتاتيون المختزل سرعان ما ينفد مخزونها فيتأكسد الخضاب والبروتينات الأخرى في الكريات الحمراء إلى دي سولفيد أو سلفيدريل، وبسبب الترسيب الخشن للخضاب المتمسخ ضرراً غير عكوس لغشاء الكرية الحمراء وتحللها¹.

الطرائق والمنهجيات:

رُصدت حالات الفوال في مستشفى الأطفال الجامعي - قسم الإقامة المؤقتة خلال موسم حصاد محصول الفول بين شهري آذار وأيار من العام 2015. كان عدد الحالات التي قبلت في قسم الإقامة المؤقتة خلال تلك المدة بتشخيص الفوال 116 حالة؛ وذلك من أجل المراقبة ونقل الدم. أجرى لكل مريض تعداد دم كامل، وفحص بول لتحري الخضاب، وخمائر الكبد لنفي التهاب الكبد، وكان يوصى أهل الطفل عند تخرجه بمراجعة المستشفى لمعايرة أنزيم G6PD في الحالة المستقرة بعد شهرين من نقل الدم.

كانت شكوى القبول الشحوب واللون اليرقاني والحمى والوهن العام وتغير لون البول إلى اللون الأحمر.

تجري المقايسة الكمية لإنزيم G6PD في مختبر مستشفى الأطفال بطريقة المقياس الطيفي الضوئي spectrophotometer المتعارف عليها والتي تعابير بطريقة مباشرة معدل تشكل الـ NADPH من خلال ذروة امتصاصه النوعية قرب طيف فوق بنفسجي عند 340 nm. يُعبر عن فعالية الكريات الحمر فيما يتعلق بكمية الأنزيم بالوحدات الدولية (ميكرومول من الـ NADPH بالدقيقة) لكل غرام من الخضاب، ومن ثمّ كان يجرى لكل مريض معايرة إمّا

هَدَفَ هذا البحث إلى دراسة الجدوى من إجراء المعايرة الكمية لأنزيم G6PD عند مرضى الفوال بعد نوبة الانحلال الحاد ومدى التزام الأهل بإجراء هذا التحليل بعد نحو الشهرين من نقل الدم، ومعرفة مدى وعي الأهل لخطورة مثل هذا المرض من خلال معرفة نسبة الأطفال الذين تكررت لديهم نوب الانحلال التالي لتناول الفول، ومدى الإفادة من إجراء مثل هذا التحليل، أو الإفادة من وجود قصة عائلية أو سوابق فوال عند الأخوة في كشف حالات العوز قبل التعرض لتناول الفول عند الأخوة الآخرين، فاللوحة السريرية والمختبرية تكفي لتشخيص الفوال إلا أنّه يوصى بإجراء المقايسة الكمية للأنزيم عند كل مريض

وبيّن الجدول رقم (1) توزع القصة العائلية الإيجابية لدى 76 مريضاً:

إيجابية دون تحديد	45%
لدى أخ أو أخت	18%
لدى الخال أو أبناء الخالة	15%
لدى الأم	10%
لدى ابن الخال/ابن العم	7%
لدى الأب	2%
لدى الجدة	2%
لدى العمّة	1%

وكانت القصة العائلية سلبية بشكل صريح لدى 31% من مرضى الدراسة. كان لدى 21 مريض نوبة فوال سابقة وشكلوا نسبة 18% من عينة الدراسة.

أمّا فيما يتعلق بتناول الفول فكانت إيجابية لدى 104 مريضى بنسبة 89% دون ذكر الكمية، أو إذا كان الفول مطبوخاً أو نيئاً، وتوزعت الحالات الـ 11% الباقية على الشكل الآتي المبين في الجدول رقم 2:

الجدول رقم (2) يبيّن توزع العامل الممرض لنوبة انحلال الدم الحاد لدى 13 مريضاً:

التعرض لزهرة أو رائحة الفول	6 حالات
إرضاع من أم تناولت الفول	3 حالات
فريز	1 حالة
حمص + عوجا	1 حالة
فلافل	1 حالة
بازلاء	1 حالة

أمّا فيما يتعلق بمعايرة أنزيم G6PD لدى المرضى فكانت نسبة ضئيلة من المرضى الذين راجعوا المستشفى لعيار الأنزيم بعد نقل الدم بمدة شهرين، إذ لم تتجاوز نسبتهم 6%، وكانت القيم جميعها مرضية تشير إلى نقص شديد في نسبة الأنزيم في المصلي توضع ضمن المجال 0-15%، أي ضمن المجموعة II-III.

المناقشة:

مرض الفوال شائع في بلدنا ففي مدة قصيرة نسبياً لا تتجاوز ثلاثة أشهر، سُجِّل ما يزيد على 100 حالة وبعكس هذا الرقم المرتفع التعرض الواسع للعامل الممرض وهو هنا الفول مع شيوع العوز الأنزيمي بين أفراد الشعب. إذ تبلغ

الخضاب أو تعداد الكريات الحمراء بتشكّل متزامن مع المقاييس الأنزيمية، واعتمد المختبر الوحدات الدولية مقابل 10^{12} كرية حمراء. استخدم في البحث عتيدة G - SIX Kinetic method) من شركة Coral Clinical systems الهندية. حسب الشركة المصنعة تراوح القيم الطبيعية للإنزيم ضمن المجال $10^{12}U$ 522-202 كرية حمراء في الحالة المستقرة steady-state. رُصدت الحالات المقبولة في قسم الإقامة المؤقتة بتشخيص الفوال من الأعراض والقصة والفحوص المخبرية الأولية تم التركيز في الاستجواب على قصة تناول فول، والقصة العائلية للفول، والسوابق الشخصية لنوب انحلال تالية لتناول الفول، ومن ثم رُصدت الحالات التي راجعت المستشفى من أجل تأكيد تشخيص الفوال في المدة التي تلت بدء الدراسة، مدة ثمانية أشهر لمعرفة مدى التزام الأهل بتعليمات الطبيب.

النتائج:

راوحت أعمار أفراد عينة الدراسة الـ 116 بين 6 أشهر و 12 سنة بعمر وسطي 3.5 سنة. شكل الذكور ما نسبته 69% والإناث 31% بنسبة ذكور: إناث 12.1:.

كانت القصة العائلية إيجابية عند 76 مريضاً من 110 مريضى، سُئِلَ فيها عن القصة العائلية (هناك 6 مريضى لم يُسألوا عن القصة العائلية) بنسبة 69% توزعت على الشكل الآتي: 8 حالات (10% من مرضى العينة) لدى الأم، حالتان لدى الأب (نحو 2%)، 13 حالة (18%) لدى أخ أو أخت، 11 حالة (15%) لدى خال' أولاد خالة، 5 حالات (7%) لدى ابن الخال أو ابن العم، إيجابية دون تحديد لدى 34 حالة (45%)، حالة لدى العمّة (1%)، حالتان لدى الجدة (2%).

الغالبية العظمى المستشفى بعد نحو الشهرين من نقل الدم من أجل المعايرة وإثبات تشخيص مرض الفوال. كما لُحِظَ أن 18% من مرضى الدراسة كان لديهم سوابق نوب انحلال دم حاد بعد تناول الفول، ونرى أن هذه النسبة مرتفعة كان من المفترض أن يمتنع الأهل عن إطعام أطفالهم المصابين بالفوال الفول وتعرضهم للاستشفاء ومخاطر نقل الدم. كما لُحِظَ أن هناك نسبة من المرضى نحو 20% تناولوا الفول دون حدوث نوبة انحلال دم مع نقص الإنزيم لديهم؛ ممّا يوحي بوجود عوامل أخرى غير تناول الفول يسبب الانحلال الحاد للدم عند مرضى عوز الإنزيم. كما لُحِظَ عند 5% من مرضى عينة الدراسة حصل عندهم انحلال دم حاد من التعرض لزهر الفول أو حتى عند تقشير ثمرة الفول، وكان لديهم معايرة منخفضة من الإنزيم. كما لُحِظَ خلال هذه الدراسة 3 حالات من الرضع حصل لديهم انحلال دم حاد عقب الإرضاع من أم تناولت الفول منذ يومين أو ثلاثة، ويمكن تفسير ذلك بانتقال المادتين المؤكسدتين (vicine and convicine) المسببة للانحلال الموجودة في الفول عبر لبن الأم إلى طفلها. هناك أربع حالات من الانحلال الحاد نفي الأهل فيها أي تناول للفول لطفلهم. ولم تذكر المراجع ولا الدراسات الأخرى أنّ غير الفول من البقول أو الفواكه أو الخضار قد سبب نوبة انحلال ففي حالة منشورة عن انحلال دم حاد عند رضيع تلا تناوله اليقطين، وُوجد من خلال الدراسة الجزيئية أنه ملوث cross contaminated بالفول⁷. كما أن غياب القصة العائلية بنسبة 30% قد يشير إلى نسبة الطفرات الحديثة بالنسبة نفسها؛ وهذا يخالف ما هو منشور من أن غالبية طفرات جين gd فرادية¹ فقد وجد.

لم يتم التركيز في هذا البحث من خلال الاستجواب على سوابق تناول الفول لدى المرضى، وإن كان من المتوقع أن يكون جزء مهم قد تناولوه عدة مرات قبل أن يصابوا بنوبة

في حدها الأدنى 5% حسب 3 كوننا من شعوب البحر الأبيض المتوسط.

كان وسطي عمر مرضى العينة 3.5 سنة، وقد يوحي هذا الرقم باحتمال التعرض للفوال حول هذه السن أكثر من الأعمار الأخرى، إذ إنّ 60% من المرضى راوحت أعمارهم بين 2-5 سنة، وهذا يستدعي الانتباه أكثر إلى الأطفال في هذا المجال من العمر خاصة في العائلات ذات القصة الإيجابية للفوال؛ سواء بإجراء المعايرة الكمية لأنزيم G6PD، أو منعهم من تناول الفول.

أمّا فيما يتعلق بتوزع جنس المرضى فلا مفاجئة في غلبة الذكور إذ إنّ هذا المرض مرتبط بالصبغي X، لكن نسبة هذه السيطرة كانت بسيطة إذا ما قورنت بدراسات أخرى. ففي هذه الدراسة كانت نسبة الذكور إلى الإناث 12.1:، وفي دراسة مصرية أجريت على 114 مريضاً بالفوال راوحت أعمارهم بين 2-9 سنوات كانت نسبة الذكور: الإناث 14.5: (5)، ويمكن أن يفسر ارتفاع نسبة إصابة الإناث في عينتنا إلى شيوع الطفرة في مجتمعنا من جهة، وإلى شيوع زواج ذوي القربى من جهة أخرى (30% حسب الدراسات العالمية و المحلية)؛ ممّا يؤدي إلى شيوع الزواج بين الأمهات الحاملات المتغايرات الألائل من ذكور مصابين affected hemizygote إذ ينجم عن مثل هذا الزواج احتمال أن تكون البنت مصابة بنسبة 50% علماً أنه من الشائع أن يستأنف الذكر المصاب تناول الفول بعد مرحلة الطفولة دون حدوث انحلال للدم في كثير من الحالات⁶. كما يمكن أن يفسر الارتفاع النسبي في عدد الإناث المصابات ظاهرة التجانف في تعطيل الصبغي X skew phenomenon التي تؤدي إلى ظاهرة الأنتى المتخالفة الألائل الأعراضية manifesting heterozygote. أمّا فيما يتعلق بمعايرة الإنزيم G6PD عند مرضى العينة فلم يُجرِ التحليل سوى 6% من المرضى نصفهم إناث. إذ لم يراجع

للطفل المصاب بعد نوبة الانحلال ونقل الدم بفواصل شهرين، فقد أظهرت الدراسة أن ذلك غير مجدٍ لعدم التزام الأهل والأجدى طبياً واقتصادياً هو الطلب إلى الأهل إجراء معايرة الإنزيم للأخوة قبل إطعامهم الفول في حال كانت القصة العائلية إيجابية، وأن الإناث يجب أن تجرى لهن هذه المعايرة فهن لسن بمنأى عن الإصابة، كما أظهرت هذه الدراسة ارتفاع نسبة إصابة الإناث وتؤكد أن المرحلة العمرية من 2-5 سنوات هي المرحلة الأكثر حرجاً في إمكانية الإصابة، ويجب توعية الأهل بذلك خلال فصل الربيع لانتشار تناول الفول خاصة الأخضر منه؛ على أن تناول الفول من قبل الطفل معوز الأنزيم ليس العامل الوحيد الذي يسبب نوبة الانحلال، فقد وجدنا في حالات قليلة من العوز جرى فيها تناول الفول دون أن يحدث انحلال. ولا يعول على تحري طفرة جين الـ G6PD (gd) في التشخيص وإنما يستخدم في الدراسات السكانية population screening والعائلية، وفي التشخيص قبل الولادي.

شكر:

أشكر في نهاية البحث أطباء الدراسات العليا والممرضات في مستشفى الأطفال الجامعي، كما أشكر المخبريين في المستشفى الذين أجروا تحليل أنزيم G6PD.

انحلال، إذ أن أكثر من 60% من المرضى تجاوز السنين من العمر يغلب أن يكونوا تناولوا الفول عدة مرات خلال هذه المدة، ويغلب أن تنجم نوبة الانحلال عن تناول الفول الأخضر النيئ كون ذروة انتشار المرض هو في موسم حصاد الفول، وهبوط حدوثه الحاد خارج موسم الربيع ومن العوامل التي تُسهّم في تفسير حدوث نوبة الانحلال كمية الفول المتناولة فمن خلال استجواب بعض الحالات ذكر أنه بعد تناول كمية كبيرة من الفول، أو بسبب تناوله المديد مدة يومين أو أكثر حدث انحلال الدم رغم تناوله من قبل المريض عدة مرات في السابق.

رغم الطلب من أهل الطفل مراجعة المستشفى لإجراء المعايرة الكمية لأنزيم G6PD لإثبات التشخيص بعد نحو الشهرين من نقل الدم لم يراجع معظم مرضى العينة (94%) رغم المتابعة المخبرية مدة 8 أشهر.

الاستنتاجات:

الفوال مرض شائع في بلدنا (4.5% نقص شديد 2.3% نقص متوسط من الذكور و15.4% من الإناث لديهم نقص متوسط الشدة في الأنزيم حسب 8) يمكن الوقاية منه من خلال عدم إطعام الأطفال الفول اعتماداً على القصة العائلية التي كانت إيجابية في نحو 70% من المرضى نصفها لدى ذوي القرى من الدرجة الأولى والثانية حتى تُجرى المعايرة الكمية لأنزيم G6PD بدل طلب المعايرة

References

- 1-Stuart H. Orkin, David G. Nathan, David Ginsburg, A. Thomas Look, David E. Fisher, Samuel E. Lux ,Nathan and Oski`s Hematology of infancy and childhood, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, 884-900, Saunders, Elsevier, seventh edition, 2009, Philadelphia
- 2-Harlod Chen, atlas of genetic, diagnosis and counseling, Springer, sconde edition, 2012, New York, USA
- 3-Kliegman Stanton, St Geme, Schor ,Nelson Textbook of Pediatrics, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Related Deficiencies,2355-7 Elsevier, edition 20, 2016, Philadelphia
- 4-GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE; G6PD –omim entry 305900, accessed at:ncbi.nlm.nih.gov/omim on 15/12/2015
- 5-Osman HG1, Zahran FM, El-Sokkary AM, El-Said A, Sabry AM: Identification of Mediterranean mutation in Egyptian favism patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014 Oct;18(19):2821-7
- 6-Ahmed SN1Do favic patients resume fava beans ingestion later in their life, a study for this, and a new hypothesis for favismetiology Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2013 Mar;6(1):9-13. Doi: 10.1016/j.hemonc.2013.03.002. Epub 2013 Mar 22
- 7-Gian Vincenzo Zuccotti, Francesca Redaelli, Valentina Gualdi: Hemolytic crisis in a G6PD-deficient infant after ingestion of pumpkin, Ital J Pediatr. 2014 Jul 21;40:71. Doi: 10.1186/1824-7288-40-7
- 8- ورد، س. عوز خميرة عند الأطفال (الغوال). رسالة ماجستير – كلية الطب – جامعة دمشق -1983.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2016/01/24.

تاريخ قبوله للنشر 2016/03/08.