دراسة العلاقة بين تأثير نقص انزيم Glucose -6- Phosphate Dehydrogenase واليرقان الولادي

نبأ مطيع عبد الإله
كلية التربية للبنات/ جامعة الأنبار

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة على 180 طفلاً من حديثي الولادة الوافدين الى مستشفى النسائية والاطفال في الرمادي وقد وجد بأن 150 وليداً تجاوزت لديهم نسبة بيليروبين الدم عن 12 mg\dl من بينهم 37 وليداً مصاب بنقص في إنزيم G6PD وقد تم مقارنة نتائجهم مع 30 وليداً لديه يرقان فسيولوجي طبيعي بعد إجراء بعض فحوصات الدم والكيمياء السريرية وتأثير كل من صنف الدم وفترة الحمل بالأسابيع والجنس وقد وجد ما يأتي: لوحظ ان نقصاً في إنزيم G6PD يسبب درجة متوسطة إلى شديدة من اليرقان الولادي والذي لا يرافقه فقر دم حاد, حيث أظهرت النتائج وجود فروقات معنوية عالية ($p<0.001$) لارتفاع تركيز البيليروبين وانخفاض حجم خلايا الدم المتراصة وتركيز الهيموكلوبين كذلك كان هناك ارتفاعاً في عدد الخلايا الشبكية. ولم تظهر النتائج فروقات معنوية ($p>0.05$) في عدد خلايا الدم البيض, وفعالية كل من الانزيمين الناقلين لمجموعة الامين AST و ALT وفعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP, كذلك لم يلحظ وجود فروقات معنوية لتأثير صنف الدم ($p>0.05$). من جهة أخرى وجد ان هناك ارتفاع نسبة الولادات الخديجة وجنس الذكور في حديثي الولادة المصابين باليرقان المرتبط بنقص إنزيم G6PDوكان هذا الارتفاع عالي المعنوية($p<0.001$). وقد استنتج من الدراسة أن هناك علاقة وثيقة بين نقص أنزيم G6PD وحدوث اليرقان الولادي في الأطفال.

Study of relationship of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency and its effect on neonatal jaundice

N. M. Abid Alalh
College of Education for Women\ University of Anbar

Abstract

The study was conducted on 180 neonates coming to maternity and childhood hospital in Ramadi. It's found that 150 infants had serum bilirubin level >12 mg/dl, including 37 infants with G6PD deficiency. These results were compared with 30 infants with physiological jaundice as a control group. The comparison study involved performing some hematological and biochemical analysis followed by studying the effect of blood groups, gestation period and sex of infant. The results indicated as following: G6PD deficiency was found to cause a moderate to severe degree of jaundice not combined with acute anemia. The results indicated a highly significant difference ($p<0.001$) in number of parameters including increase in the concentration of total serum bilirubin, decrease of packed cell volume and concentration of hemoglobin and increase of reticulocyte count. But there were no significant difference ($p>0.05$) in the Leucocytic count with activity of transaminase enzyme AST and ALT, activity of Alkaline phosphatase ALP and Blood groups. On the other hand there was increasing of premature deliveries and sex of male in the cases of G6PD deficiency which was highly significant ($p<0.001$). It was concluded from this study that there was a relationship between G6PD enzyme deficiency and the occurrence of jaundice in neonates.

المقدمة

يعد النقص في إنزيم Glucose-6- Phosphate Dehydrogenase (G6PD) من أكثر الاضطرابات الأيضية شيوعاً وهو أحد الأسباب المرضية لليرقان التحللي غير المناعي Non Immune Hemolytic Jaundice غير المتعلق بخلل في غشاء كرية الدم الحمراء Spherocytosis اذ قد يرتفع فيه مستوى البيليروبين غير المباشر Indirect bilirubin الى مستويات عالية وخطيرة في حديثي الولادة (1), يؤثر على أكثر من 4500000 وليد سنوياً في العالم و ينتشر في سلالات البحر المتوسط وآسيا وأفريقيا والشرق الأوسط (2). ويعتبر G6PD إنزيم سايتوبلازمي يعمل على انتقاض الخطوة الأولى في مسار السكريات السداسية أحادية الفوسفات لإنتاج الشكل المختزل لـNADP وفي مسار السكريات الخماسية فهو مسؤول عن تكوين مادة الكلوتاثايون المختزلة Reduced Glutathione والحفاظ عليها والتي تحمي غشاء كرية الدم الحمراء من التأثير السام للمواد المؤكسدة لذا فأن نقص الإنزيم يعرض كريات الدم الحمر إلى العوامل المؤكسدة وبالتالي تحللها (3). إن النقص في هذا الإنزيم مرتبط بالكروموسومات الجنسية وخصوصاً كروموسوم X ويكون في الذكور أكثر وضوحاً منه في الإناث وأشارVandaveer (4) إلى أن هناك 300 سلالة أو أليل Allyl للجين Gd الذي يرمز لهذا الإنزيم في العالم .والى جانب حث نقص الإنزيم في الأشخاص الذين يعانون منه بعد تناول الباقلاء وبعض أنواع الأدوية سجل Beutler (5) بأن العوامل البيئية أو الخارجية غير المشخصة قد تلعب دوراً في تعرض الطفل الوليد إلى خطر المواد المؤكسدة مثل الأخماج Infections أو معاملة الحبل السري ببعض المواد مثل مسحوق السلفا أو مسحوق الـ Dyesor Powder مما يؤدي إلى ظهور اليرقان بسبب النقص في إنزيم G6PD ومع كل الأسباب الظاهرة أو العوامل المحفزة لتحلل الدم والتي يمكن تجاهلها أو إهمالها استنتج بأن نقص إنزيم G6PD في الأطفال حديثي الولادة يعمل كعامل مستقل لظهور اليرقان وأنه يزيد ويطور من مستواه وبغياب الأسباب الأخرى لليرقان الولادي (6، 7، 8). وقد تبين بأن النقص في إنزيم G6PD يسبب على مدى واسع من المرض فرط بيليروبين الدم الولادي وتحلل دموي حاد ومزمن (9) ولقد سجلت العديد من الدراسات (10، 11) حدوث حالة اليرقان النووي Kernicterus (تلف خلايا الدماغ) في حديثي الولادة نتيجة إصابتهم باليرقان المرتبط بنقص إنزيم G6PD لذلك من الضروري تحديد هذه الحالات ودراسة درجة تحلل الدم لديهم عن طريق دراسة صورة متكاملة للجوانب الفسلجية وبعض العوامل الاخرى لأهميتها التشخيصية في بعض الحالات المرضية اضافة الى ان اجراؤها يعتبر مدخلاً في منع وصول تحلل الدم إلى مستويات خطيرة (12). يهدف البحث الحالي إلى تحديد حالات نقص الإنزيم في حديثي الولادة المصابين باليرقان ودراسة بعض التغيرات الدموية والبايوكيمياوية التي تساعد على تقدير شدة المرض او تحلل الدم الانيمي وايضاً دراسة تأثير صنف الدم والجنس وفترة الحمل على الإصابة.

المواد وطرائق العمل

جمعت عينات الدراسة من مستشفى النسائية والأطفال في الرمادي والمتكونة من 180 طفلاً من حديثي الولادة بعمر 1 – 14> يوم (S.d±2.63) من بينهم 150 وليد مصاب بفرط بيليروبين الدم عند مستوى بيليروبين أكثر من 12 mg\dl و30 وليد لديه يرقان فسيولوجي عند اقل من هذا المستوى عدوا كحالات للسيطرة، من بين العدد الكلي لحالات الإصابة وجد 37 وليد مصاب باليرقان بسبب نقص في إنزيم G6PD، تم سحب عينات الدم (3–5ml) من الوريد أو الحبل السري باستخدام المحاقن الطبية النبيذة ثم نقلت إلى أنابيب معقمة وجافة لاستخدامها في الاختبارات الآتية:

1. اختبار أضداد الكلوبيولين: أستخدم هذا الاختبار للكشف عن محضر التلازن غير الواضح باستعمال المصل المضاد Antihuman globulin وحسب طريقة كومبس المباشر Direct Coomb`s (13) لاستبعاد حالات التحلل الدموي المناعي.
2. فحص نقص إنزيم G6PD: تم الاعتماد على طريقة الكشف باستخدام صبغة المثيلين الأزرق Screening Test Methylene Blue وفق ما جاء بها Cladera وجماعته (14).

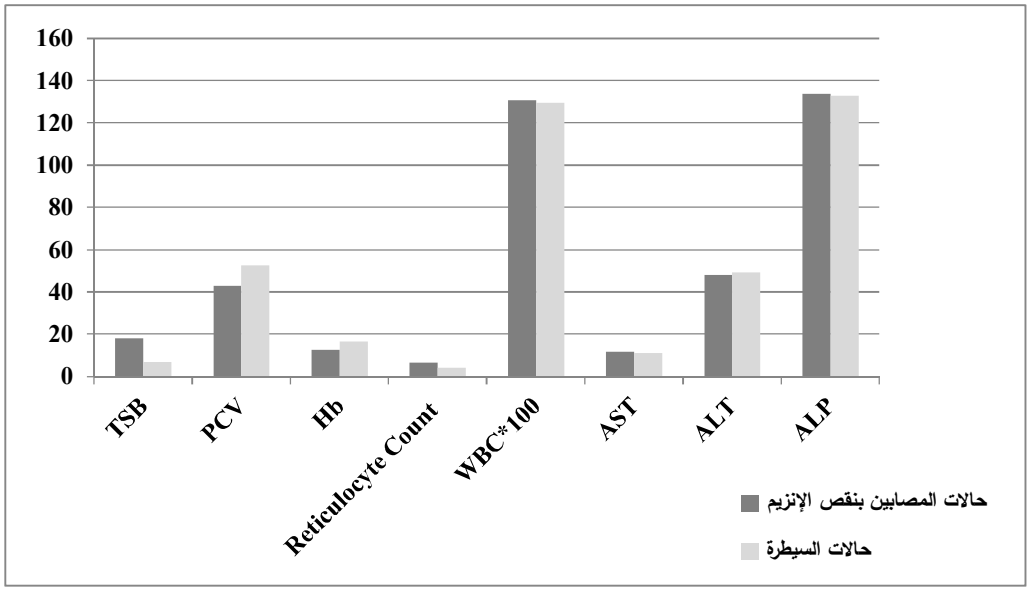
3. قياس تركيز البيليروبين TSB وحجم خلايا الدم المتراصة PCV: تم استخدام جهاز مقياس البيليروبين Bilirubin meter وجهاز فصل الدم Hematocrit centrifuge بطريقة الأنابيب الشعرية capillary Blood Specimens (15).
4. تقدير تركيز الهيموكلوبين Hb: اعتمدت طريقة قياس الشدة اللونية Haemogiobinocyanide Photometric Method (16).
5. تعداد الخلايا الشبكية Reticulocyte count: تم استخدام مسحة الدم Blood Film بعد معاملتها بصبغة برلنت الزرقاء Brilliant cresyl blue (17).
6. التعداد الكلي لكريات الدم البيض WBC: استعملت طريقة عداد خلايا الدم البيض Improved Neubauer Chamber (18).
7. قياس فعالية الإنزيمات AST و ALT و ALP (Aspartate Transaminase و Alanine Transaminase و Alkaline Phosphate): استخدمت طريقة Wotton (19) لتعيين فعالية الأنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين AST و ALT أما قياس فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP فاستخدمت طريقة Kind & King (20) لغرض عزل المصابين بأمراض الكبد.
8. تحديد صنف الدم: تم الاعتماد على طريقة التلازن الدموي Haemagglutination (21), إضافة إلى هذه الاختبارات فقد تم الاستعانة باستمارة استبيان تتضمن الاسم Name – العمر days/ Age– الجنس Sex – فترة الحمل بالأسابيع Gestation period.

التحليل الإحصائي: أجري التحليل بالاعتماد على برنامج كمبيوتر جاهز SAS (22) واستخدم اختبار T ومربع كاي لمعرفة الفروقات المعنوية بين متوسطات العوامل المدروسة باختبار أقل فرق معنوي LSD ($P<0.05$).

النتائج والمناقشة

يؤدي النقص في أنزيم G6PD الى تحلل الدم في حديثي الولادة الذين يعانون من ارتفاع نسبة البيليروبين غير المباشر الى مستويات عالية وخطيرة حتى بغياب العوامل المؤكسدة. يلاحظ من الشكل (1) ارتفاع تركيز البيليروبين في حالات المصابين بنقص إنزيم G6PD بمعدل 17.70 ± 3.25 mg\dl مقارنة بـ 7.00± mg\dl 1.62 لحالات السيطرة, اظهر التحليل الإحصائي فروقاً معنوية لارتفاع تركيز البيليروبين ($P<0.001$) ويعود سبب ذلك إلى الزيادة في معدل تكسر كريات الدم الحمر عن الحد الطبيعي والذي يؤدي إلى زيادة صبغة البيليروبين بسبب عجز خلايا الكبد من إخراجها وتخليص الجسم منها لذلك تنتشر الصبغة في الدم أي أن تكسر كريات الدم الحمر يؤدي إلى تحلل الهيموكلوبين إلى جزء الكلوبين وجزء الهيم الذي يتحول إلى أصباغ البيليروبين وأن زيادة تحلل الهيموكلوبين قد يؤدي إلى ظهور أعراض فقر الدم (23). أما بالنسبة إلى حجم خلايا الدم المتراصة فقد أنخفض في حالات الإصابة بنقص الإنزيم بمعدل 42.59% ± 8.29 مقارنة بـ 52.36% ± 4.08 لحالات السيطرة وكان هذا الانخفاض معنوياً ($P<0.001$), كذلك فقد لوحظ انخفاض تركيز الهيموكلوبين في حالات المصابين بنقص الإنزيم إذ كان متوسط تركيز الهيموكلوبين فيها 12.73 g\dl ± 2.40 وفي حالات السيطرة g\dl 16.33± 1.02 وكان هذا الانخفاض معنوياً ($P<0.001$) إن هذا الانخفاض في حجم خلايا الدم المتراصة وتركيز الهيموكلوبين يتزامن مع نقص عدد كريات الدم الحمر نتيجة لزيادة تكسرها (24), وفي هذه الدراسة لم يلاحظ انخفاض حاد في حجم خلايا الدم المتراصة وتركيز الهيموكلوبين في حالات المصابين بنقص الإنزيم مقارنة بالسيطرة ويميل فقر الدم هنا إلى ان يكون خفيف إلى متوسط الشدة وتتفق النتائج مع دراسات سابقة (25، 26). حيث أشارت بأنه ليس بالضرورة أن يرافق حالات اليرقان الولادي المرتبط بنقص إنزيم G6PD تحلل دموي حاد

Acute hemolysis. سجلت النتائج ارتفاع عدد الخلايا الشبكية في حالات المصابين بنقص الإنزيم بمعدل 6.78% ± 2.52 وكانت في حالات السيطرة 4.03% ± 0.88 وكان هذا الارتفاع معنوياً (P<0.001) وهذا يعود إلى عملية تحلل كريات الدم الحمر وقيام نخاع العظم بتعويض النقص الحاصل فيها لذلك تزداد الخلايا الشبكية عن الحد الطبيعي وهذا يوافق ما حصل عليه (27). من جانب آخر فقد بلغ متوسط خلايا الدم البيض في حديثي الولادة المصابين بنقص إنزيم G6PD وحالات السيطرة WBC\mm3 12946± 2198 و13061 ± 2474 على التوالي ولم تظهر النتائج وجود فروق معنوية (P>0.05) فقد تزداد هذه الخلايا في حالات الالتهاب حيث يتحفز نخاع العظم الأحمر نتيجة لدخول الأجسام الغريبة Antigen فيزداد بذلك إنتاج الخلايا البيض (28) والدراسة الحالية لا تتفق مع ما جاء به Ali وجماعته (29) التي وجدت إن هناك ارتباطاً بين نقص إنزيم G6PD وعدد خلايا الدم البيض. وفي نفس الجدول والشكل وجد بأن فعالية إنزيم AST لمصل الدم لدى المصابين لم تظهر فروقاً معنوية مقارنة بمجموعة السيطرة (P>0.05) وقد بلغ معدلهما في حالتي الإصابة والسيطرة IU\L11.68 ± 6.04 و11.06± 4.56 على التوالي وأيضاً لم تتأثر فعالية إنزيم ALT لمصل الدم عند المصابين مقارنة بالسيطرة ولم تظهر النتائج فروقاً معنوية (P>0.05) وكان متوسط فعالية الإنزيم في المصابين وغير المصابين IU\L 48.08± 7.89 و49.33 ± 6.77 على التوالي, كذلك لم تظهر النتائج فروقاً معنوية لفعالية إنزيم ALP (P>0.05) وكان متوسط فعالية الإنزيم في المصابين وغير المصابين KAU\dL 133.7 ± 37.42 و 132.7 ± 38.65 على التوالي, إن عدم وجود تأثير للإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين AST، ALT، ALP قد يعزى إلى إن هذه الإنزيمات ترتبط بوظيفة الكبد وارتفاع تركيزها في حالات معينة يفسر إلى وجود إصابة في خلايا الكبد أو الإصابات الفايروسية (30).



شكل (1) يوضح قيم المتوسطات لبعض المتغيرات الدموية والبايوكيمياوية في حالات المصابين بنقص انزيم G6PD وحالات السيطرة

وفيما يتعلق بدراسة تأثير صنف الدم ABO يبين جدول (1) ان اكثر حالات المصابين بنقص الإنزيم وحالات السيطرة هم ممن يحملون صنف الدم O حيث كانت نسبهم 40.6% و36.4% على التوالي ولم تظهر النتائج فروقاً معنوية (P>0.05) وهذا قد يرجع إلى العادات الاجتماعية في هذه المنطقة والتي تشجع زواج الأقارب inbreeding.

جدول (1) توزيع حالات المصابين بنقص انزيم G6PD والسيطرة بموجب صنف الدم

صنف الدم	حالات المصابين بنقص انزيم G6PD		حالات السيطرة		Total
	NO.	%	NO.	%	
O	15	40.6	12	36.4	27
A	11	29.7	7	21.2	18
B	9	24.3	11	33.3	20
AB	2	5.4	3	9.1	5
Total	37	100	33	100	70

بينت النتائج في جدول (2) أن أعلى نسبة للأطفال الخدج (اقل من 37 أسبوع) ظهرت في حالات المصابين بنقص إنزيم G6PD بنسبة 36.8% مقارنة بـــ 9.1% لحالات السيطرة وقد أظهرت نتائج التحليل الإحصائي فروقاً معنوية بين مدة الحمل والحالات المدروسة ($P<0.001$) إن سبب ذلك قد يفسر إلى عدم اكتمال او عدم اســتقراريه Immaturity or Instability لإنزيم الكبد خصوصاً في الأطفال الخدج الذين يعانون من ارتفاع اليرقان لديهم بمعنى آخر ان الانزيم يكون بشكله غير الفعال اي ان الشكل ثلاثي الابعاد غير مكتمل وهذا يحدث نتيجة لخلل في عمليات التحوير Modification ما بعد الترجمة Post transcription process (31) هذه الدراسة تتفق مع ما وجده Costa وجماعته (32).

جدول (2) توزيع حالات المصابين بنقص إنزيم G6PD والسيطرة بموجب مدة الحمل بالأسابيع

مدة الحمل بالأسابيع	حالات المصابين بنقص إنزيمG6PD		حالات السيطرة		Total
	NO.	%	NO.	%	
< 37	21	56.8	3	9.1	26
37-39	11	29.7	17	51.5	26
≥40	5	13.5	13	39.4	18
Total	37	100	33	100	70

يلاحظ من الجدول (3) بموجب توزيع الجنس بأن نسبة الذكور في حالات المصابين بنقص الأنزيم كانت أعلـــى مـــن الإناث وقد أظهر التحليل الإحصائي فروقاً معنوية ($P<0.001$) ويعود ذلك إلى كون الجين المسؤول عن انزيم G6PD يقع على كروموسوم X وبما أن الذكور يملكون كروموسوم سيني واحد Hemizygous لذا يحدث لديهم نقص كامل في الانـــزيم (33) وكما أشارت دراسات اخرى بأن الذكور الذين يعانون من نقص انزيم C6PD قد يكونوا اسرع تـــأثراً او حساســـية للإصابة باليرقان الولادي من الاناث ولكن السبب في اختلاف الجنس هذا بقي عرضة تحت التفسيرات والطروحات (34).

جدول (3) توزيع حالات المصابين بنقص إنزيم G6PD والسيطرة بموجب الجنس

الجنس	حالات المصابين بنقص إنزيمG6PD		حالات السيطرة		Total
	NO.	%	NO.	%	
♂	30	81.1	11	33.3	41
♀	7	18.9	22	66.7	29
Total	37	100	33	100	70

وقد استنتج من الدراسة أن هناك علاقة وثيقة بين اليرقان المرتبط بنقص انزيم G6PD واليرقان في حـــديثي الولادة أدى ذلك إلى فرط بيليروبين الدم وانخفاض حجم خلايا الدم المتراصة وتركيز الهيموكلوبين وارتفاع عـــدد الخلايا الشبكية وارتفاع نسبة الولادات الخديجية.

المصادر

1. Kaplan, M. & Hammerman, C. (2009). The need for G6PD screening a global perceptive. J. Perinatol., 29(1):546-52.
2. Maisels, M. J. (2006). Neonatal jaundice: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Pediatrics in review., 27 (12): 446.
3. Polin, R. A. & Ditmar, M. F. (2001). Pediatric secrets. 3rd ed. Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia, PP. 286-289.
4. Vandaveer, C. (2003). What is fauvism. American Family Physician J., 69(11):1-3.
5. Beutler, E. (1994). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency blood. J. Pediatr., 84:3613-3636.
6. Ahmadi, A. H. & Ghazizadel, Z. (2008). Evaluation G6PD deficiency without hemolysis in icteric newborn. Pak. J. Biol. Sc., 15-11(4):1394-1397.

7. Valaes, T. (1997). Fractionation of serum bilirubin conjugates in the exploration of the pathogenesis of significant neonatal jaundice associated with G6PD deficiency. J. Pediatr.,130:678-679.
8. Hotty, M. I. & Cheng, D. I. (2007). G6PD deficiency form oxidative stress to cellular function. Redox. Aust. J. Basic & Appl. Sci., 3(3):2016-2023, 2009-2023 Rep., 12(3):109-118.
9. Dors, N.; Rodriguas Pereira, R. & Van Weite, R. (2008). G6PD deficiency clinical presentation and eliciting factor. Ned Tijdschr Geneeskd,3-152(18):1029-1033.
10. Burke, B. L.; Robbins, J. M. & Bird, T. M. (2009). Tern in hospitalization for neonatal Jaundice and kernicterus in the United states kediar,123(2):524-532.
11. Katar, S. (2007). G6PD deficiency and kernicterus of south East. J. Pediatric, Hematol., 29(5):284-286.
12. El-Menshay, A. A.; Khalifa, N. M.; Awad, S. A.; Fathy, M. A. & Amer, A. K. (2009). Prevalence of Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in jaundiced neonates in Egypt. Aus. J. Basic & Appl. Sci., 3(3): 2016-2023.
13. Sood, R. (1994). Medical laboratory technology, method and interpretations. 4th ed. Jaypee brothers. India.
14. Cladera, S. A.; Oliva, B. E.; Torrent, Q. M. & Bartolozzi, C. E. (1997). Prevalence of glucose - 6- phosphate dehydrogenase deficiency in a student population on the island of Menorea., 42 (5):363-367.
15. World Health Organization, Geneva. (2003). Manual of Basic Techniques For a Health Laboratory. 2nd ed. Hong Kong, Malta.
16. Henry, J. B. & Davidsohn, I. (1974). Clinical diagnosis by laboratory methods. Saunders Company, London.
17. Talib, V. H. (1988). A handbook of medical laboratory technology. CBS publishers & distributors, India. P.13.
18. Sood, R. (1989). Practical pathology and microbiology. Jaypee. Brother, New Delhi, India.
19. Wotton, I. D. P. (1964). Micro-analysis in medical biochemistry. J. & A. Churcchill Ltd. 104 Glanster place, London.
20. Kind, P. R. N. & King, E. J. (1954). J. Clin. Path., 7:322. Cited by Wotton, I. D. P. (1974). Micro analysis & manipulation of calcium movement. A biological council symposium by Parrott , J. R.(1984).Raven press .New York.
21. Keel, C. A.; Neil, E. & Joels, N. (1982). Samson Wrights' Applied physiology. Oxford. Oxford University press.
22. SAS. (2004). SAS/STAT User's Guide for personal computer. Release 6.12 SAS Institute Inc. Carry, NC., VSA. (SAS= Statistical analysis system).
23. Robinson, S. H. (1990). Degradation of hemoglobin. In: Williams, W. J.; etal., eds. Hematology, 4th ed. New York, McGraw- Hill, PP. 407-414.
24. Macmillan, J. A.; Deangelis, C. D.; Feigin, R. D. & Warshaw, J. B. (1999). Oski's pediatrics: Principles and practice. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, P.197.
25. Jennifer, E. & Frank, M. C. (2005). Diagnosis and management of G6PD deficiency American Family Physician, 72(7):1277-1282.
26. Jallohs, H.; Van Rostenberghe, N. & Yusoff, M. (2005). Poor correlation between hemolysis and jaundice in G6PD deficient babies. Pediatr. Int., 47(3).
27. Al-Ani, A. A.; Al-Ani, S. S. & Al-Ragab, Y. I. (2002). The prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Ramadi province. Al-Anbar Med. J., 4(1): 21-27.
28. Gordon & Malcom, S. (1977). Review of medical physiology, Medical Publications.
29. Ali, N.; Anwar, M.; Ayyub, M.; Bhatti, F. A.; Nadeem, M. & Nadeem, A. (2005). Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in some Ethnic group of Pakistan. JCPSP., 15(3):137-141.
30. Hilgard, P. & Gerken, G. (2005). Liver cirrhosis as a consequence of Iron overload caused by hereditary nonspherocytic hy.an.University hospital Essen, Germany, 11(8):1241-1244.
31. Bender, G. J.; Bender, W. J. & Wio. (2007). Ontogeny of bilirubin-binding capacity and the effect of clinical status in premature infant. Pediatr,120(5):1067-1073.
32. Costa, S.; Decarolis, M. P. & Deluca, D. (2008). Severe Hyperbilirubinemia in G6PD deficient preterm. Fetal. Diagn. Ther., 24(4):440-443.
33. Chiangs, H. & Wusy, K. F. (1999). Neonatal Screening for G6PD deficiency in Taiwan. South East Asian J. Trop. Med. Public Health,30(2):72-79.
34. Weng, Y. H.; Chouy, H. & Lie, R. I. (2003). Hyperbilirubinemia in health neonates with G6PD deficiency. Larly Hum. Dov.,71(2):129-136.