

จี6พีดี และภาวะพร่อง จี6พีดี G6PD and G6PD deficiency

รัตนา สินธุภักดิ์*

Abstract : Ratana Sindhuphak. 1988. G6PD and G6PD deficiency. Thai J Hlth Resch 2(1) : 39-44

G6PD is an ubiquitous enzyme. It provides the NADPH which is necessary to maintain glutathione in the reduced state (GSH). G6PD deficiency in erythrocyte is a well-known genetic defect. G6PD deficient persons are susceptible to acute haemolysis precipitated by infections, some kinds of drugs, chemicals and food. It affects 12 percent of Thai males.

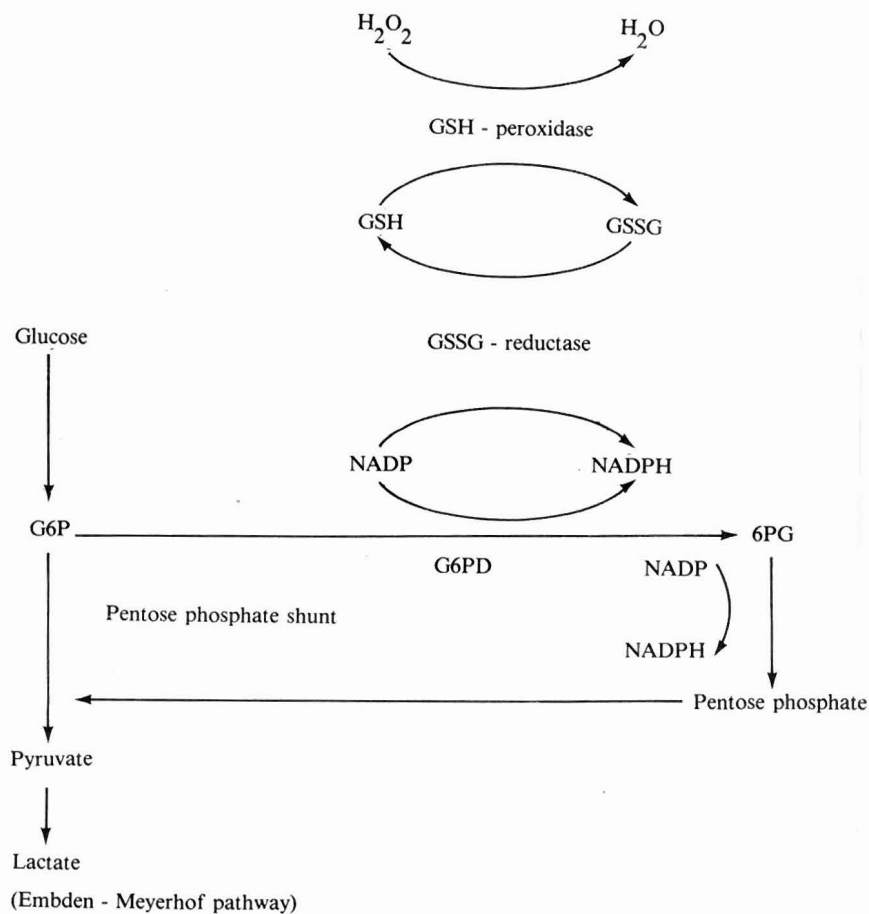
บทคัดย่อ : รัตนา สินธุภักดิ์. 2531. จี6พีดี และภาวะพร่องจี6พีดี วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2(1) : 39-44

จี6พีดี เป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ทั่วไป ซึ่งให้ NADPH ที่จำเป็นในการสร้าง GSH ภาวะพร่อง จี6พีดี ในเม็ดเลือดแดง เป็นโรคทางพันธุกรรมที่รู้จักกันแพร่หลาย ผู้ที่อยู่ในภาวะพร่องเอนไซม์ชนิดนี้จะไวต่อการเกิดอาการเม็ดเลือดแดงแตกอย่างเฉียบพลัน เมื่อได้รับการติดเชื้อโรค, ยาบางชนิด, สารเคมี และอาหาร ภาวะพร่องจี6พีดี นี้ พบประมาณ 12 เปอร์เซ็นต์ในผู้ชายไทย

G6PD (Glucose-6-phosphate dehydrogenase)

G6PD เป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ทั่ว ๆ ไปในสิ่งมีชีวิต ในเม็ดเลือดแดง, สมอง, กล้ามเนื้อ, ตับ, ไต ฯลฯหน้าที่ของ G6PD เป็นที่รู้จักดีโดยไปเร่ง (catalyze) ปฏิกิริยาแรกของวิถี (pathway) แล้วให้ pentose ซึ่งเป็นสารตั้งต้น (precursor) ของกรดนิวคลีอิก (nucleic acid) และของ nucleotide coenzyme ทั้งหมด สารสำคัญที่สร้างขึ้นในวิถีนี้ก็คือ NADPH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) ซึ่งเป็น cofactor ของเอนไซม์ glutathione reductase ในการสร้าง GSH (reduced glutathione) ซึ่งทั้งขบวนการนี้จำเป็นต่อปฏิกิริยาหลายอย่างในร่างกาย เช่น การชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) และการทำลายสารพิษ (detoxification) เช่น H_2O_2 (hydrogenperoxide) ที่เกิดขึ้นในร่างกาย (รูปที่ 1) ในสิ่งมีชีวิตบางชนิด G6PD อาจเป็นตัวช่วยที่สำคัญในวิถี glycolysis ในการเปลี่ยนกลูโคส (glucose) จึงจัดว่า G6PD เป็นเอนไซม์ที่จำเป็น

Figure 1. The pentose phosphate pathway of erythrocyte glycolysis.



G6P = Glucose - 6 - phosphate
 6PG = 6 - phosphogluconate
 GSSG = glutathione
 GSH = reduced glutathione

H_2O_2 = hydrogenperoxide
 NADP = Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

G6PD ประกอบด้วยหน่วยย่อย (subunit) เช่นเดียวกับฮีโมโกลบิน (haemoglobin) แต่ละหน่วยย่อยมีน้ำหนักโมเลกุล 50,000–55,000 dalton แต่ไม่เหมือนฮีโมโกลบิน เพราะหน่วยย่อยทั้งหมดมีลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโน (amino acid sequence) เหมือนกัน G6PD อยู่ในรูปของ dimer ที่ optimal pH และ tetramer เมื่อทำงานร่วมกับ NADP หรือ NADPH ที่ pH เป็นกลางและมี ionic strength สูง activity ของเอนไซม์นี้ในผู้หญิงและผู้ชายจะมีค่าใกล้เคียงกัน ค่านี้จะลดลงประมาณ 21% ในผู้สูงอายุ (ระหว่าง 80–90 ปี)

G6PD deficiency

ภาวะพร่อง G6PD เป็นภาวะผิดปกติของเอ็นไซม์ในเม็ดเลือดแดง ซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ ยีน (gene) ที่ควบคุมโครงสร้างและการสังเคราะห์เอ็นไซม์ชนิดนี้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอยู่บน X-chromosome ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง G6PD โดยเฉพาะในผู้ชายซึ่งมี X-chromosome เพียงตัวเดียว เมื่อมีความผิดปกติเกิดขึ้นจะเป็นแบบ hemizygote จึงมีการแสดงออกอย่างเต็มที่ ส่วนในผู้หญิงที่มี X-chromosome 2 ตัว จะมีการแสดงออกเป็น 2 แบบ คือ แสดงออกอย่างเต็มที่เหมือนกับในผู้ชาย ถ้ามีความผิดปกติเกิดขึ้นกับ X-chromosome ทั้งคู่ (homozygote) หรือแสดงออกเพียงบางส่วนเมื่อมีความผิดปกติเกิดขึ้นกับ X-chromosome เพียงตัวเดียว (heterozygote)

ภาวะพร่อง G6PD ที่รู้จักกันแพร่หลายมีอยู่ 2 แบบ คือ Type A เป็นแบบอาฟริกัน พบในชาวนิโกร และ Type B เป็นแบบเมดิเตอร์เรเนียน พบในชาวคอเคเซียน แถบฝั่งเมดิเตอร์เรเนียน จากการศึกษา activity ของเอ็นไซม์ และอาการทางคลินิกแบ่งได้เป็น 5 แบบ (ตารางที่ 1) นอกจากนี้แล้วการศึกษา electrophoretic mobility, thermal stability, pH optima, substrate affinity หรือเทคนิคอื่น ๆ ของเอ็นไซม์เคมี ในแต่ละแบบ ก็จะได้สิ่งที่ไม่เหมือนกัน (variants) อีกมากมายหลายชนิด

Table 1. Characterization of G6PD variants.

Class	Condition
I	Severe enzyme deficiency with chronic non-spherocytic haemolytic anaemia
II	Severe enzyme deficiency
III	Moderate to mild enzyme deficiency
IV	Very mild or no enzyme deficiency
V	Increased enzyme activity (more than twice normal)

ภาวะพร่อง G6PD ในเอเชีย ได้มีการศึกษากันอย่างจริงจังในประเทศญี่ปุ่นและประเทศไทย ในขณะที่ภาวะพร่อง G6PD พบน้อยมากในประเทศญี่ปุ่น แต่มีมากในประเทศไทย

G6PD variants ที่พบทั่ว ๆ ไปในเอเชียได้แก่ G6PD Mahidol, Dhon, Canton, Union, Mediterranean ฯลฯ ในประเทศญี่ปุ่นมีรายงานถึง 20 G6PD variants ส่วนในประเทศไทยพบประมาณ 17 G6PD variants และประมาณ 70% เป็นชนิด G6PD Mahidol

หน้าที่ของ G6PD ในเม็ดเลือดแดง

เซลล์เม็ดเลือดแดงที่เจริญเต็มที่จะไม่มี mitochondria ดังนั้นการสร้างพลังงานได้จาก anaerobic glycolysis ใน Embden-Meyerhof pathway เกือบทั้งหมด คือ ประมาณ 90% ของกลูโคสถูกเปลี่ยนไปเป็น lactate และให้ ATP (adenosine triphosphate) ส่วนอีก 5% ของกลูโคสจะเข้าสู่ pentose phosphate shunt pathway เพื่อสร้าง NADPH (รูปที่ 1) NADPH มีความสำคัญในการควบคุมระดับของ GSH ในการต่อต้านสารพิษ อาหารหรือยาที่ชักนำให้เกิด oxidative damage ดังได้กล่าวมาแล้ว

เมื่อเอ็นไซม์ G6PD มี activity ต่ำหรือลดลงต่ำกว่าระดับอันตราย สารที่เป็นตัว oxidise ที่มีอยู่ทั้งภายในและภายนอกร่างกาย จะเป็นสาเหตุให้เกิดการสูญเสีย NADPH และ GSH ไปพร้อมกับการเกิดตะกอนของฮีโมโกลบินที่ถูกทำลายไปจากสภาพธรรมชาติ (denature) และการสร้าง Heinz body ผลที่เกิดจากการที่ฮีโมโกลบินถูกทำลายอาจจับผนังเม็ดเลือดแดง ซึ่งเป็นเหตุให้เกิดขบวนการแตกของผนังเม็ดเลือดแดง (lysis)

อุบัติการณ์ และการกระจายของภาวะพร่อง G6PD

มีผู้เป็นภาวะพร่อง G6PD ประมาณหนึ่งร้อยล้านคนของประชากรโลกทั้งหมด และอัตราการเกิดนี้ มีจำนวนสูงในชุมชนที่เคยมีโรคมาเลเรียระบาดมาก่อน เช่น ในแอฟริกา, เมดิเตอร์เรเนียน, ตะวันออกกลาง และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

ภาวะพร่อง G6PD พบในประเทศไทยมากกว่าประเทศเพื่อนบ้าน เช่น มาเลเซีย อัตราเฉลี่ยประมาณ 12% ในผู้ชาย และพบจำกัดในบางพื้นที่เท่านั้น คือในกรุงเทพฯ 7% แถบภาคเหนือ 16% ส่วนประเทศเพื่อนบ้านพบในมาเลเซีย 4%, อินเดีย 3%, จีน 2% และญี่ปุ่น 0.5%

อาการทางคลินิก

ผู้ที่เป็ภาวะพร่อง G6PD อาจทำให้เกิดอาการโลหิตจาง ซึ่งเป็นได้ทั้งอาการเฉียบพลันและอาการเรื้อรัง (ตารางที่ 2) อาการโลหิตจางจากสาเหตุนี้อาจมีความรุนแรงมากจนถึงกับเสียชีวิตได้ ถ้าได้รับเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส หรือปรสิต เช่น pneumococcal pneumonia, malaria, hepatitis และ influenza virus หรือได้รับยาจำพวก oxidant drugs ซึ่งมีมากมาย เช่น ยารักษามาลาเรีย ซัลโฟนาไมด์ ยาระงับปวดบางชนิด ยากล่อมประสาท ยาไอโซไนอาซิด ไวตามินเคชนิดละลายน้ำได้ และอาหารบางชนิด หญิงที่กำลังตั้งครรภ์ถ้าได้รับประทานยาซัลโฟนาไมด์ หรือ naphthalene โดยรู้เท่าไม่ถึงการณ์ ยาเหล่านี้จะถ่ายทอดไปยังบุตรซึ่งมีภาวะพร่อง G6PD จะทำให้เกิด haemolytic anemia และ hyperbilirubinemia ได้ทันทีภายหลังคลอด (ตารางที่ 3)

โรคบางชนิดถ้าเกิดขึ้นในผู้ที่มีภาวะพร่อง G6PD จะทำให้อาการของโรคนั้น ๆ รุนแรงกว่าปกติ เช่น โรคตับอักเสบจากเชื้อไวรัส โรคไทฟอยด์ และโรคทางพันธุกรรมบางชนิด (ตารางที่ 4)

Table 2. *Clinical Manifestations of G6PD deficiency.*

Common	
	Acute haemolytic anemia
	Drug-induced
	Triggered by infection
	Favism
	Neonatal jaundice (Hyperbilirubinemia)
Rare	
	Chronic non-spherocytic haemolytic anemia
	Proneness to infection associated with granulocyte dysfunction
	Interaction with sickle cell anemia

Table 3. *Some compounds which may cause haemolysis in G6PD deficient subjects.*

Aminoquinolines	Analgesics
primaquine	acetanilide
pamaquine (Plasmoquine)	acetylsalicylic acid
pentaquine	acetophenetidin (Phenacetin)
chloroquine	Miscellaneous
Sulphones	vitamin (water-soluble analogues)
thiazosulphone (Promizole)	Fava beans
diaphenylsulphone	naphthalene (moth balls)

	sulphoxone (Diasone)	probenecid (Benemid)
	dapsone (Avlosulphon)	dimercaprol (BAL)
Sulphonamides		methylene blue
	sulphanilamide	acetylphenylhydrazine
	sulphacetamide (Albucid, Sulamyd)	phenylhydrazine
	sulphapyridine	p-aminosalicylic acid
	sulphamethoxazole (Bactrim)	quinine
Nitrofurans		quinidine
	nitrofurantoin (Furadantin)	chloramphenicol
	nitrofurazone (Furacin)	
	furazolidone (Furoxone)	

Table 4. *Interaction of G6PD deficiency with other genetic abnormalities.*

Other condition	Frequency	Effect of other condition on G6PD deficiency	Effect of G6PD deficiency on other condition
Sickle cell anemia	Relatively common	Increased G6PD levels	None or slight
Thalassemia	Relatively common	Increased G6PD levels	slightly increased MCV ; otherwise additive

การรักษาภาวะพร่อง G6PD

ขณะนี้ยังไม่มียาที่จะรักษาได้ นอกจากป้องกันการใช้ยาและอาหารจำพวก oxidants ที่เป็นสาเหตุให้เม็ดเลือดแดงแตก ป้องกันและรักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรีย และปาราสิตให้เร็วที่สุด การแตกของเม็ดเลือดแดงอย่างเฉียบพลัน ทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงในคนไข้บางราย อาจต้องถ่ายโลหิตให้ในการรักษา

เอกสารประกอบการเขียน

- กุมรา ตาละลักษณ์. 2526. ผู้ป่วย จี-6-พีดี บางกอกและภาวะเฮมโกลิติกในครอบครัว. จดหมายเหตุทางแพทย์ 66(8) : 429-434.
- เอมอร์ เอมอดม. 2525. ภาวะพร่อง G-6-PD ในชลบุรี. วารสารในโรงพยาบาลชลบุรี 7(12) : 5-14.
- Biengle U. 1981. Glucose-6 phosphate dehydrogenase deficiency. Part 1 : Tropical Africa. Clinics in Haematology 10(3) : 785-799.
- Boon WH. 1977. Acute haemolysis in Southeast Asia. Medical Progress. March : 12-14.
- Capps FPA, Gilles HM, Jolly H, and Worlledge SM. 1963. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Nigeria. Their relation to the use of prophylactic vitamin K. Lancet 2 : 379-383.

- Chan TK, and Todd D. 1975. Haemolysis complicating viral hepatitis in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Brit Med J* 18 (Jan) : 131-134.
- Choremis C, Kattamis CHA, Kyriazakou M, and Gavriilidou E. 1966. Viral hepatitis in G-6-PD deficiency. *Lancet* 1 : 269-270.
- Flatz G, and Sringam S 1963. Malaria and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Thailand. *Lancet* 2 : 1248-1250.
- Lampe RM, Kirdpon S, Mansuwan F, and Benenson MW. 1975. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Thai children with typhoid fever. *J of Pediatrics* 4 : 576-578.
- Luzzatto L, and Battistuzzi G. 1985. Glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Advances in Human Genetics* 14. Harris H, and Hirschhorn K. (Eds), p 217-389.
- McCurdy PR, Blackwell RD, Todd D, Tso SC, and Tuchinda S. 1970. Further studies on glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Chinese subjects. *J Lab Clin Med* 75 : 788.
- Panich V. 1973. The occurrence of G-6-PD Union in Thailand. *Humangenetik* 17 : 169.
- Panich V. 1973. G-6-PD characterization in Thailand. *Abstr 13th Int Congr Genet Berkeley Calif. Genetics* 77 (suppl) : 208.
- Panich V. 1981. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency Part 2 : Tropical Asia. *Clinics in Haematology* 10(3) : 800-814.
- Panich V, Na-Nakorn S. 1980. G-6-PD variants in Thailand. *J Med Ass Thailand* 63(10) : 537-543.
- Panich V, and Sungnate T. 1973. Characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Thailand : The occurrence of 6 variants among 50 G-6-PD deficient Thai. *Humangenetik* 18 : 39.
- Rodgers GP, Lichtman HC, and Sheff MF. 1983. Red blood cell glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in aged humans. *J Amer Geriatrics Society* 31(1) : 8-11.
- Shusheela K, Grimes A, and Scopes JW. 1985. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Archives of disease in childhood* 60(2) : 184.
- Tuchinda S, Rucknagel DL, Na-NaKorn S, and Wasi P. 1968. The Thai variant and the distribution of alleles of 6-phosphogluconate dehydrogenase and the distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Thailand. *Biochem Genet* 2 : 253.
- Weatherall DJ. 1983. Section 19 Diseases of the blood : Haemolytic anaemia. *Oxford textbook of medicine, Weatherall DJ et al. (Eds) Vol 2 p. 19.54-19.66.*
- Yoshida A, Baur EW, and Motulsky AG. 1970. A Philippine glucose-6-phosphate dehydrogenase variant (G-6-PD Union) with enzyme deficiency and altered substrate specificity. *Blood* 35 : 506.