

Original Paper

Prevalence of Glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficiency in neonates born in Tehran-Iran (2008-09)

Khalesy N (MD)*¹, Khosravi N (MD)², Haghghi M (MD)³

¹Assistant Professor, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Ali Asghar Hospital Tehran, Iran. ²Associate Professor, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Ali Asghar Hospital Tehran, Iran. ³Pediatrician, Ali Asghar Hospital Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: Regarding to probable high frequency of Glucose - 6 - phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Iran, screening of all neonates by cord blood is under consideration. This study was conducted to determine the prevalence of G6PD deficiency in newborns and the relation between gender, jaundice, hemolysis, anemia and the G6PD deficiency in neonates born in Tehran, Iran.

Materials and Methods: In this descriptive study, cord blood of 450 neonates born in Akbarabady hospital in Tehran, Iran during 2008-09 were screened. Demographic information was recorded by questionnaires and the newborns were examined for detection of jaundice till discharge. G6PD level was determined by Fluorescent Spot Test (FST). G6PD deficient neonates were put under close observation for detection of jaundice. Enzyme activity was rechecked by spectrophotometry.

Results: Nine neonates out of 450 were G6PD deficient (8 boys and one girl). Prevalence of G6PD deficiency was 2% (3.3% for boys and 0.5% for girls). Six neonates of nine G6PD deficient neonates (66%) developed pathologic jaundice. Four neonates were managed by phototherapy and two by exchange transfusion.

Conclusion: This study showed that G6PD deficiency is more prevalent among male neonates, therefore, G6PD determination is recommended to prevent the possible neonatal jaundice.

Keywords: G6PD deficiency, Fluorescent spot test, Neonatal jaundice, Gender

* **Corresponding Author:** Khalesy N (MD), E-mail: nasrinkhalessi@yahoo.com

Received 13 February 2011

Revised 3 July 2011

Accepted 27 August 2011

تحقیقی

فراوانی موارد نقص آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز نوزادان متولد شده در بیمارستان اکبرآبادی تهران (۸۸-۱۳۸۷)

دکتر نسرین خالصی*^۱، دکتر نسترن خسروی^۲، دکتر مهران حقیقی^۳

۱- استادیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۲- دانشیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

۳- متخصص کودکان، بیمارستان علی اصغر تهران.

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به فراوانی احتمالی نقص آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) در ایران، غربالگری وسیع نوزادان در بدو تولد از طریق آزمایش خون بند ناف مطرح می‌باشد. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی نقص آنزیم G6PD در نوزادان متولد شده در بیمارستان اکبرآبادی تهران و همچنین ارتباط بین کمبود G6PD با جنس نوزاد، بروز زردی، همولیز و کم‌خونی انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی روی نمونه خون بندناف ۴۵۰ نوزاد (۲۴۵ پسر و ۲۰۵ دختر) متولد شده در بیمارستان اکبرآبادی تهران در سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ انجام شد. اطلاعات شامل جنس نوزاد، سن حاملگی، بروز زردی، همولیز و کم‌خونی در پرسشنامه ثبت شد و در روزهای بعد تا هنگام ترخیص، نوزادان از لحاظ بروز زردی معاینه شدند. آزمایش G6PD به روش *Fluorescent Spot Test (FST)* انجام گردید. این نوزادان از لحاظ زردی مورد مراقبت بیشتری قرار گرفتند و همچنین فعالیت آنزیم آنها به روش اسپکتروفوتومتری تعیین شد.

یافته‌ها: از ۴۵۰ نوزاد مورد مطالعه، نقص آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز در ۹ نوزاد (۸ پسر و ۱ دختر) مشاهده گردید. فراوانی نقص آنزیم در این مطالعه ۲ درصد (۳/۳ درصد در پسرها و ۰/۵ درصد در دخترها) تعیین شد. از ۹ نوزاد شناسایی شده ۶ نوزاد (۶۶/۷ درصد) دچار زردی نوزادی شدند. ۴ نوزاد با نوردرمانی و ۲ نوزاد با تعویض خون درمان شدند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که نقص آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز در پسران شیوع بیشتری دارد. لذا غربالگری وسیع نوزادان پسر در بدو تولد از طریق آزمایش خون بندناف توصیه می‌گردد.

کلید واژه‌ها: نقص آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز، *Fluorescent Spot Test*، زردی نوزادی، جنس

* نویسنده مسؤول: دکتر نسرین خالصی، پست الکترونیکی nasrinkhaleesi@yahoo.com

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، بیمارستان علی اصغر، بخش اطفال و نوزادان، تلفن ۰۲۱-۲۲۲۲۲۰۴۱، نمابر ۲۲۲۲۰۰۶۲
وصول مقاله: ۸۹/۱۱/۲۴، اصلاح نهایی: ۹۰/۴/۱۲، پذیرش مقاله: ۹۰/۶/۵

مقدمه

کمبود آنزیم گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز (Glucose - 6 - phosphate Dehydrogenase: G6PD) شایع‌ترین نقص آنزیمی شناخته شده در انسان است (۱) و حدود ۴۰۰ میلیون نفر در جهان به این نقص آنزیمی مبتلا هستند (۳ و ۲). طبق برآورد سازمان بهداشت جهانی و مقالات مشابه، ایران در منطقه‌ای قرار دارد که شیوع نقص این آنزیم ۱۴/۹-۱۰ درصد تخمین زده شده است (۴ و ۵).

کمبود آنزیم G6PD یک اختلال ارثی وابسته به جنس می‌باشد که به دلیل جهش‌های ژنی این آنزیم ایجاد می‌شود. همراهی کمبود آنزیم G6PD با زردی شدید نوزادی و کرن‌ایکتروس از مدت‌ها قبل شناخته شده است (۱).

عمده‌ترین تظاهرات کمبود آنزیم، کم‌خونی همولیتیک حاد و تظاهر کلاسیک آن فاویسم، زردی نوزادی و کم‌خونی همولیتیک غیراسفروسیتی مزمن می‌باشد (۶). از آنجایی که زردی دوران نوزادی از تظاهرات مهم و قابل توجه این نقص آنزیم است و می‌تواند منجر به کرن‌ایکتروس و اختلالات عصبی شدید ناشی از آن گردد و با توجه به تخمین شیوع نسبتاً زیاد نقص این آنزیم در ایران؛ به نظر می‌رسد تشخیص زودهنگام کمبود آنزیم G6PD در بدو تولد نوزادان منجر به توجه بیشتر به این نوزادان گردیده و با انجام اقدامات درمانی نظیر نوردرمانی در زمان مناسب می‌توان از بروز زردی‌های شدید و علائم عصبی ناشی از آن جلوگیری کرد. انجام غربالگری وسیع نوزادان با نقص آنزیم G6PD در بدو تولد در کشورهایی که شیوع نقص آنزیم در آنها بالاست؛ از سالها قبل مطرح بوده است (۶-۱). برای تعیین این که آیا غربالگری همه نوزادان در بدو تولد از لحاظ بهداشتی و درمانی و بالطبع از لحاظ اقتصادی توجیه‌پذیر است؛ ضروری است با انجام مطالعات اولیه اطلاعاتی در مورد میزان شیوع نقص این آنزیم در مناطق مختلف ایران به دست آید. چنانچه مشخص گردد که شیوع نقص آنزیم G6PD در ایران بالاست و درصد قابل ملاحظه‌ای از علل زردی‌های دوره نوزادی را شامل می‌شود؛ می‌توان در جهت توجیه انجام غربالگری وسیع نوزادان در بدو تولد به تصمیم‌گیری‌های سیستم بهداشتی - درمانی کشور کمک کرد. لذا این مطالعه به منظور تعیین فراوانی نقص آنزیم

G6PD در نوزادان متولد شده در بیمارستان اکبرآبادی تهران و همچنین ارتباط بین کمبود این آنزیم با جنس نوزاد، سن حاملگی، بروز زردی، همولیز و کم‌خونی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی روی نمونه خون بندناف ۴۵۰ نوزاد (۲۴۵ پسر و ۲۰۵ دختر) متولد شده در بیمارستان اکبرآبادی تهران در سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ انجام شد.

این مطالعه با موافقت کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گردید. از والدین نوزادان رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید.

معیار ورود به مطالعه شامل تولد در اتاق زایمان یا اتاق عمل بیمارستان اکبرآبادی تهران بود. خونگیری از بندناف نوزادان انجام شد.

آزمایش G6PD به روش Fluorescent Spot Test (FST) انجام گردید. در ابتدا روش کیفی برای همه نوزادان به کار رفت و برای تأیید تشخیص در موارد مثبت (۷ نوزاد) از روش کمی استفاده شد.

برای هر نوزاد پرسشنامه‌ای تکمیل گردید که در آن تاریخ و نوع زایمان، محل تولد مادر، آدرس و تلفن تماس مادر، سابقه فاویسم در خانواده مادر، سابقه زردی در نوزادان قبلی و سایر اطلاعات مربوط به سن حاملگی، جنس نوزاد، هماتوکریت و رتیکولوسیت بندناف در آن ثبت گردید. نوزادان در زمان حضور در بیمارستان از لحاظ بروز زردی معاینه شدند و در صورت بروز زردی قابل توجه در نوزادان، آزمایش بیلی‌روبین انجام گردید و در صورت نیاز بستری و آزمایشات هموگلوبین، هماتوکریت و شمارش رتیکولوسیت انجام شد و در صورت نیاز درمان صورت گرفت.

در مورد نوزادان ترخیص شده؛ در روزهای سوم تا هفتم با آنها تماس گرفته شد و وضعیت نوزادان از لحاظ زردی سؤال گردید. در موارد مشکوک به والدین توصیه شد که نوزاد را برای معاینه از نظر زردی به بیمارستان بیاورند. در این حالت نوزاد معاینه گردید و آزمایش بیلی‌روبین در صورت لزوم انجام شد.

اطلاعات مربوط به فراوانی نقص آنزیم G6PD برحسب تعداد و درصد موارد در هر دو جنس و به‌طور کلی با استفاده

از نرم افزار SPSS-16 و با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد محاسبه گردید. مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شدند.

یافته‌ها

از ۴۵۰ نوزاد (۲۴۵ پسر و ۲۰۵ دختر) مورد مطالعه، نقص آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز در ۹ نوزاد (۲ درصد) مشاهده گردید. ۸ نوزاد پسر (۳/۳ درصد) و ۱ نوزاد دختر (۰/۵ درصد) دچار کمبود آنزیم G6PD بودند.

برای ۷ نوزاد آزمایش کمی G6PD به روش اسپکتروفتومتری انجام و کمبود آنزیم G6PD در آنها تایید گردید.

جدول ۱: مقایسه فراوانی نوزادان دچار کمبود آنزیم G6PD و

نوزادان طبیعی از لحاظ بروز زردی قابل ملاحظه نوزادی

نقص آنزیم G6PD	عدم وجود زردی تعداد (درصد)	وجود زردی تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
بلی	۳ (۳۳/۳)	۶ (۶۶/۷)	۹ (۲)
خیر	۳۶۹ (۸۳/۷)	۷۲ (۱۶/۳)	۴۴۱ (۹۸)

از نظر شهرستان محل تولد مادران از جنبه بررسی اپیدمیولوژی نقص آنزیم G6PD، ۲۷۶ مادر (۶۱ درصد) متولد تهران و نواحی دیگر استان تهران بودند و ۶۶ مادر (۱۵ درصد) اهل استان‌های آذربایجان شرقی، آذربایجان غربی، اردبیل و زنجان بودند. از مادران نوزادان دچار کمبود آنزیم G6PD، ۵ مادر اهل شمال، ۳ مادر اهل تهران و ۱ مادر اهل شبستر بود. از نظر سابقه فائوسم در خانواده مادر، تنها ۲ نفر سابقه مثبت داشتند که هر دو نوزاد مذکر بودند. در ارتباط با کمبود آنزیم G6PD و زردی نوزادی از ۹ نوزاد دچار کمبود این آنزیم ۶ نوزاد (۶۶/۷ درصد) دچار زردی شدند. در حالی که از ۴۴۱ نوزاد با آنزیم طبیعی ۷۲ نوزاد (۱۶/۳ درصد) دچار زردی شدند (جدول یک). در ۶ نوزاد مبتلا به کمبود آنزیم G6PD دچار زردی نوزادی، عامل دیگری به غیر از کمبود این آنزیم باعث زردی نشده بود. ارتباط آماری معنی‌داری بین زردی نوزادی و کمبود آنزیم G6PD یافت شد ($P < 0/05$).

بحث

در این مطالعه فراوانی نقص آنزیم G6PD ۲ درصد تعیین گردید که کمتر از حد مورد انتظار بود. همچنین فراوانی نقص آنزیم در نوزادان دختر (۰/۵ درصد) بسیار پایین بود. این مسأله

با توجه به وابسته به کروموزوم X بودن کمبود آنزیم G6PD قابل انتظار بود.

در مناطق جنوبی ایران و کشورهای همسایه نظیر عربستان سعودی (۱۲/۲ درصد) (۸ و ۷) و بحرین (۹) با توجه به شیوع مالاریا و ازدواج فامیلی فراوانی نقص این آنزیم در دخترها نیز بالا می‌باشد.

در مناطق مختلف ایران نیز میزان فراوانی این آنزیم متفاوت است. شیوع این نقص در مطالعه‌ای در دانش آموزان شهرستان آمل ۵/۳ درصد تعیین گردید (۱۰). به نظر می‌رسد شیوع در مناطق جنوبی ایران حتی بیش از این باشد. در مطالعه ایران پور و همکاران در اصفهان کمبود این آنزیم ۷/۵-۳/۲ درصد تعیین شده است (۱۱ و ۱۲).

در مطالعه ما میزان ابتلای پسران ۵ برابر دختران بود. در مطالعه احمدی و قاضی‌زاده در مازندران، این نقص آنزیمی ۱۰/۹ درصد گزارش شد و نسبت ابتلای پسران ۳ برابر دختران تعیین شد. همچنین میزان همزمانی همولیز و نقص آنزیم ۱/۶ درصد گزارش شد (۱۳).

در مطالعه ابوالقاسمی و همکاران (۱۴) در تهران و کوشا و رفیع زاده (۱۵) در زنجان میزان نقص آنزیم ۲/۱ درصد گزارش شده است که به جز مطالعه ما موارد فوق کمترین میزان موارد نقص آنزیم گزارش شده در ایران است. فراوانی نقص آنزیم در مطالعه حاضر به نتایج مطالعه Missiou-Tsagaraki در یونان (۱۶) نزدیک‌تر از مطالعات انجام شده در کشورهای جنوب ایران (۹-۷) است.

در مطالعه حاضر شیوع زردی نوزادی (۱۷/۳ درصد) به طور کلی بالا بود و ارتباط معنی‌داری بین زردی نوزادی و کمبود آنزیم G6PD وجود داشت. به طوری که ۶۶/۷ درصد نوزادان دچار کمبود آنزیم G6PD دچار زردی شده بودند. از طرفی کمبود آنزیم G6PD به عنوان عامل زردی، به تنهایی ۷/۷ درصد علل زردی نوزادی را در مطالعه ما تشکیل داد. در مطالعه عبدالفتاح و همکاران در مصر ۱۴/۴ درصد نوزادانی که هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم داشتند؛ به کمبود این آنزیم مبتلا بودند و کمبود آنزیم G6PD به عنوان عامل مهمی در زردی نوزادان مصری گزارش شد (۱۷). در حالی که در مطالعه منطقه Al-Hofuf عربستان سعودی کمبود آنزیم G6PD عامل

بروز کم‌خونی همولیتیک حاد در اتفاقات روزمره یا درمان‌های روتین پیشگیری کرد (۲۰ و ۲۱). در مطالعه وسیع Missiou-Tsagaraki در یونان (۱۶) نیز با وجود فراوانی ۳/۱۴ درصد کمبود آنزیم G6PD که نسبت به کشورهای نظیر عربستان سعودی بسیار پایین محسوب می‌شود؛ باز هم غربالگری نوزادان توصیه شده است. نمونه‌گیری از بند ناف نوزادان کاری غیرتهاجمی است که ضرری برای نوزاد دربر ندارد و لذا از نظر اخلاقی کاملاً قابل توجیه است. حجم کم نمونه از محدودیت این مطالعه می‌باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که نقص آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز در پسران بیشتر شیوع دارد. لذا غربالگری وسیع نوزادان پسر در بدو تولد از طریق آزمایش خون بندناف توصیه می‌گردد. مطالعات تکمیلی با حجم نمونه بیشتر برای تعیین دقیق‌تر فراوانی نقص آنزیم G6PD و همچنین ارتباط آن با زردی نوزادی ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتر مهران حقیقی برای اخذ درجه تخصص در رشته بیماری‌های کودکان بود. بدین وسیله از کارکنان اتاق زایمان و اتاق عمل بیمارستان اکبرآبادی سپاسگزاری می‌گردد.

۳/۳۰ درصد زردی‌های نوزادی بود (۷ و ۸). یافته مطالعه حاضر به مطالعه نبوی‌زاده و انوشیروانی در مرکز طبی کودکان در تهران (۴) که در آن کمبود آنزیم G6PD ۸/۵ درصد علل زردی نوزادی بود؛ نزدیک است.

در مواردی که هیپر بیلی‌روبینمی منجر به تعویض خون می‌شود؛ ۱۹/۱ درصد علل به نقص آنزیم G6PD مربوط می‌شود (۱۸). با توجه به درصد کم کمبود آنزیم G6PD در این منطقه و تشکیل دادن بخش کوچکی از علت‌های زردی نوزادی در وهله اول به نظر می‌رسد؛ غربالگری نوزادی در بدو تولد توجیه اقتصادی نداشته باشد. با وجود این به علت شیوع قابل توجه زردی نوزادی و عوارض جبران ناپذیر زردی‌های شدید که با تشخیص و درمان به موقع، به خوبی قابل پیشگیری است؛ به نظر می‌رسد غربالگری نوزادان در بدو تولد از لحاظ فعالیت آنزیم G6PD، حداقل برای نوزادان پسر مفید باشد. در مطالعات مختلف در موارد هیپر بیلی‌روبینمی شدید میزان مبتلایان به کمبود آنزیم G6PD بیشتر هستند و در ضمن عوارض ناشی از هیپر بیلی‌روبینمی از قبیل عوارض عصبی و مرگ نوزاد نیز در بیماران با کمبود این آنزیم بیشتر بروز می‌کند (۱۹). از این رو، افزایش احتمال عوارض ناشی از هیپر بیلی‌روبینمی می‌تواند توجیه‌کننده نسبی خوبی برای طرح غربالگری در نوزادان باشد. علاوه بر زردی نوزادی، شناسایی موارد نقص آنزیم G6PD این فایده را دارد که بتوان از موارد

References

1. Glader B. Neonatal hemolysis. In: De Alarcón PA, Werner EJ. Neonatal Hematology. 1st. New York: Cambridge University. 2005; pp:142-3.
2. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis. 2009 May-Jun;42(3):267-78.
3. Segal GB. Enzymatic Defects. In: Behrman RE, Kligmen RM, Jenson HB. Nelson's Textbook of pediatrics. 18th. Philadelphia: WB Saunders Company. 2007;pp:2039- 42.
4. Nabavizadeh SH, Anushiravani A. The prevalence of G6PD deficiency in blood transfusion recipients. Hematology. 2007 Feb; 12(1):85-8.
5. Usanga EA, Ameen R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Kuwait, Syria, Egypt, Iran, Jordan and Lebanon. Hum Hered. 2000 May-Jun;50(3):158-61.
6. Luzzato Lucio. Glucose - 6- Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Hemolytic Anemia. In: Nathan D, Horkin S.

- Nathan and Oski 's Hematology of Infancy and Childhood. 6th. Philadelphia: WB Saunders Company. 2003; pp:721-42.
7. Al-Omran A, Al-Ghazal F, Gupta S, John TB. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Al-Hofuf area. Ann Saudi Med. 1999 Mar-Apr;19(2):156-8.
8. Nasserullah Z, Al Jame A, Abu Srair H, Al Qatari G, Al Naim S, Al Aqib A, et al. Neonatal screening for sickle cell disease, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and a-thalassemia in Qatif and Al Hasa. Ann Saudi Med. 1998 Jul-Aug;18(4):289-92.
9. al-Arrayed SS. Review of the spectrum of genetic diseases in Bahrain. East Mediterr Health J. 1999 Nov;5(6):1114-20.
10. Hashemi SA, Zahed Pasha Y, Haji Ahmadi M, Alaei B. [Prevalence of G6PD deficiency among primary school students in Amol]. J Babol Univ Med Sci. 2005; 7(1): 52-6. [Article in Persian]
11. Iranpour R, Akbar MR, Haghshenas I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates. Indian J Pediatr. 2003 Nov; 70(11):855-7.

12. Iranpour R, Hashemipour M, Talaei SM, Soroshnia M, Amini A. Newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Isfahan, Iran: a quantitative assay. *J Med Screen*. 2008 Jun; 15(2): 62-4.
13. Ahmadi AH, Ghazizadeh Z. Evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency without hemolysis in icteric newborns at Mazandaran province, Iran. *Pak J Biol Sci*. 2008 May; 11(10):1394-7.
14. Abolghasemi H, Mehrani H, Amid A. An update on the prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Tehran neonates. *Clin Biochem*. 2004 Mar; 37(3):241-4.
15. Koosha A, Rafizadeh B. Evaluation of neonatal indirect hyperbilirubinaemia at Zanjan Province of Iran in 2001-2003: prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Singapore Med J*. 2007 May;48(5):424-8.
16. Missiou-Tsagaraki S. Screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency as a preventive measure: prevalence among 1,286,000 Greek newborn infants. *J Pediatr*. 1991 Aug; 119(2):293-9.
17. Abdel Fattah M, Abdel Ghany E, Adel A, Mosallam D, Kamal S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and red cell pyruvate kinase deficiency in neonatal jaundice cases in egypt. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010 May;27(4):262-71.
18. Badiee Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: experience in Isfahan, Iran. *Singapore Med J*. 2007 May;48(5):421-3.
19. Weng YH, Chiu YW. Clinical characteristics of G6PD deficiency in infants with marked hyperbilirubinemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Jan;32(1):11-4.
20. Glader B, Allen G. Neonatal hemolysis. In: Alarcon P, Werner E. *Neonatal hematology*. 1st. Cambridge: Cambridge University Press. 2005; pp:145-6.
21. Mirfazeli A, Najafi L, Noohi AH, Cheraghali R. [Etiologies of severe indirect hyperbilirubnemia in term neonates, Gorgan-Iran]. *J Gorgan Uni Med Sci*. 2010;11(4):82-86. [Article in Persian]