

اثر فنوبار بیتال در بیماری ژیلبرت

دکتر پروانه صفوی - دکتر داریوش دادگستر *

مجله نظام پزشکی

سال سوم، شماره ۴، صفحه ۳۲۵، ۱۳۵۲

مقدمه:

بیماری ژیلبرت يك یرقان فامیلی است که بجز زردی علامت بالینی دیگری ندارد. در این بیماری آنزیم گلیکوروئیل ترانسفراز نقصان عمل دارد و بنابراین کونژوگاسیون بیلی روبین غیر مستقیم بمیزان عادی انجام نمیشود و سطح بیلی روبین غیر مستقیم بالا میرود که از مشخصات آزمایشگاهی این بیماری است. ولی عده ای عقیده دارند که عیب اصلی در ورود بیلی روبین غیر مستقیم به سلولهای کبد است. در سالهای قبل بیمارانی که با مختصر یرقان مراجعه میکردند پس از بستری شدن و اندازه گیری بیلی روبین سرم آنها متوجه میشدیم که سطح بیلی روبین غیر مستقیم سرم در آنها بالا است. پس از آزمایشهای متعدد و مکرر موضوع همولیز در آنها رد میشد و تستهای کبدی طبیعی نیز وجود بیماریهای کبد در آنها منفی میکرد و بالاخره بیماران، با تشخیص بیماری ژیلبرت و بدون هیچ درمانی مرخص میشدند. تا آنکه در نشریات طبی اثر فنوبار بیتال بر هیپر بیلیروبین امی منتشر گردید و در نتیجه در بخش کودکان اثر این دارو بر بیماران مبتلا به بیماری ژیلبرت مورد بررسی قرار گرفت که موضوع اساسی این مقاله را تشکیل میدهد.

سیر مطالعه

مطالعه در فاصله زمانی دوسال از سال ۱۳۴۹ تا سال ۱۳۵۱ بر روی چهار بیمار انجام شد. هر چهار بیمار در موقع مراجعه مختصر یرقان در ملتحمه داشتند و فقط یکی از آنها در تمام پوست و مخاطها یرقان داشت. دو نفر از بیماران برادر بودند. اولین بیمار بیماری در این افراد، بین سنین ۵/۵ تا ۲۳ سال بود. مطالعه به طریق زیر انجام شد:

برای اثبات وجود بیماری ژیلبرت در چهار بیمار مورد نظر، چون در مقابل بیمارانی قرار داشتیم که فقط يك یرقان مختصر داشتند، برای تشخیص علت این یرقان باید سببهای یرقانها را در نظر گرفته و به نکات زیر توجه میشد:

۱- آیا يك یرقان همولیتیک در کار است؟

۲- یرقان از نوع انسدادی (داخل یا خارج کبد) است؟

۳- آیا یکی از انواع یرقانهای غیر همولیتیک فامیلی است؟

برای اینکار به دفعات مکرر در هر کدام از بیماران مقدار بیلیروبین سرم اندازه گیری شد که در همه موارد مقدار بیلیروبین سرم بالا و این افزایش روی بیلیروبین غیر مستقیم متمرکز بود، بنابراین بما ثابت شد که يك هیپر بیلیروبین امی غیر مستقیم وجود دارد. ۱- برای رد یا تأیید یرقان همولیتیک کلیه تستهای لازم نظیر بررسی شکل ظاهری گلبولهای قرمز، شمارش رتیکولوسیت و مقاومت گلبولی و تست کوه-پس انجام شد که در هر چهار بیمار تستهای فوق وجود يك بیماری همولیتیک را رد کرد.

۲- یرقان انسدادی داخل یا خارج کبد را مطرح کردیم، ولی چون در این موارد بیشتر هیپر بیلیروبین امی مستقیم وجود دارد (برعکس بیماران ما) و ضمناً آنجا که تمام تستهای کبدی از قبیل SGOT و SGPT، سفالین کلسترول، تیمول توربیدی و فسفاتاز قلیائی و امتحان ادرار از نظر املاح صفراوی انجام شد و نتیجه آنها در بیمار در حدود طبیعی بود و بیوپسی کبد هم نسج طبیعی کبد را نشان داد، بنابراین وجود يك یرقان انسدادی خارج و داخل کبدی نیز رد شد.

۳- یرقانهای غیر همولیتیک و خارج کبدی مطرح شد. چون دو نفر از بیماران ما برادر بودند و ضمناً پدر و برادر یکی دیگر

* دانشکده پزشکی، دانشگاه اصفهان.

از بیماران ما نیز عارضه مشابهی با خود اوداشتند (از نظر بیماری) لذا بنظر رسید که یک نوع یرقان فامیلی در کار باشد. در اینجا باید امکان وجود یرقانهای غیر همولیتیک فامیلی را، مشتمل بر کریگلر ناجار، دو بین جانسون و ژیلبرت، در نظر می گرفتیم.

بیماری کریگلر ناجار معمولاً در همان دوره نوزادی و هفته های اول عمر علامتش بصورت هیپر بیلیروبین امی غیر مستقیم و انسفالوپاتی بروز میکند. بعلاوه مقدار بیلیروبین سرم بین ۴۴-۱۰ میلی گرم درصد است. اکثر این بیماران در دوره نوزادی می میرند و اگر به سن بالاتر برسند ضایعات کربنیکتروس در آنان تظاهر میکند، در حالیکه کمترین سن شروع در بیماران ما ۵/۵ سال بود و هرگز سطح بیلیروبین آنها آنقدر بالا نبود و بعلاوه هیچگونه ناراحتی عصبی نشان نمیدادند.

- بیماری دو بین جانسون یک نوع یرقان غیر همولیتیک فامیلی است ولی بیشتر هیپر بیلیروبین امی مستقیم وجود دارد زیرا که در این بیماری سلولهای کبد قادر به دفع بیلیروبین کثرت و گه نبستند و بعلاوه سطح بیلیروبین سرم تا ۱۹ میلی گرم درصد میرسد در حالیکه بیلیروبین خون بیماران ما هرگز به این حدود نرسید. از همه مهمتر آنکه بیوپسی کبد که کلید تشخیص بیماری دو بین جانسون است، تجمع گرانولهای پیگمان قهوه ای را که احتمالاً لایپوفوشین است در سلولهای مرکز لبول نشان میدهد، در حالیکه بیوپسی کبد بیماران ما نسج عادی کبد را نشان داد.

همه مشخصات مؤید بیماری ژیلبرت، یعنی یرقان غیر همولیتیک فامیلی است که به جز هیپر بیلیروبین امی غیر مستقیم هیچگونه علامت دیگری ندارد و کلیه آزمایشهای پاراکلینیک وضع عادی و طبیعی دارند و بیوپسی کبد نسج سالم را نشان میدهد، در هر چهار تن بیمار ما وجود داشت. سن شروع در یکی از بیماران ۷ سال (ح-ج)، دیگری ۵/۵ سال (د-ن)، سومی ۲۳ سال (دکتر ک-غ) و یکی ۸ سال (ح-ن) است.

نتیجه آزمایشهای انجام شده در زیر ذکر میشود:
نتیجه آزمایشهای (ح-ن)، سن شروع ۸ سال:

مقدار بیلیروبین سرم که در روزهای مختلف اندازه گیری شده است (قبل از درمان):

(۷/۲ تا ۶/۲ غیر مستقیم)	(۵/۴ تا ۳/۵ غیر مستقیم)
(۴ تا ۳/۵ غیر مستقیم)	(۵ تا ۴/۱ غیر مستقیم)
(۵/۲ تا ۵/۶ غیر مستقیم)	(۵ تا ۴/۷ غیر مستقیم)

فرمول و شمارش:

گلبولهای سفید ۸۰۰۰، گلبولهای قرمز ۴۶۰۰۰۰، هموگلوبین ۱۳ گرم، نوتروفیل ۴۰٪، ائوزینوفیل ۸٪، لنفوسیت ۳۸٪.

تست کومیس منفی، لام خون محیطی طبیعی است، اسفروسیت ندارد.

مقاومت گلبولی: همولیز از محلول ۴/۵ در هزار شروع و به ۳ در هزار ختم میشود. تعداد رتیکولوسیت ۱٪، کلسترول ۲۵۰ میلی گرم درصد، فسفاتاز قلیائی ۶ واحد.

SGOT ۳۵ واحد- سفالین کلسترول + مثبت- تیمول توربیدیته ۳/۳ واحد.

آزمایش کامل ادرار طبیعی است، املاح صفراوی ندارد. زمان سیلان ۷ دقیقه.

رادیوگرافی جمجمه - قفسه صدری و ساد شکم طبیعی است. الکتروفورز پروتئینهای خون - آلبومین ۶۰/۷٪ - آلفا یک گلوبولین ۱۸/۸٪ - آلفا ۲ گلوبولین ۷/۸٪ - بتا گلوبولین ۱۳/۳٪ - گاما گلوبولین ۱۶/۳. جمع ۹۹/۹٪

بیوپسی کبد - قطعه برداشته شده نسج سالم کبد را نشان میدهد آثاری از عفونت یا تجمع پیگمان دیده نشده است.

آزمایشهای مربوط به (د-ن)، سن شروع ۵/۵ سال:

مقدار بیلیروبین تام و غیر مستقیم سرم که در روزهای مختلف اندازه گیری شده است.

(بیلیروبین تام ۴/۵ میلی گرم درصد - غیر مستقیم ۳/۵ میلی گرم درصد).

(تام ۲ - غیر مستقیم ۱/۵) (بیلیروبین تام ۳/۴ - غیر مستقیم ۲/۱).

(تام ۳/۵ - غیر مستقیم ۲/۳) (تام ۵ - غیر مستقیم ۶).

تست کومیس منفی، لام خون محیطی وضع عادی دارد.

مقاومت گلبولی = همولیز از لوله ۵ در هزار شروع و به ۳/۵ در هزار ختم میشود.

تعداد رتیکولوسیت ۱ درصد.

فرمول و شمارش: گلبولهای سفید ۷۵۰۰، گلبولهای قرمز ۴۵۰۰/۰۰۰، هموگلوبین ۷۵٪، نوتروفیل ۵۴٪، ائوزینوفیل ۱۲٪، لنفوسیت ۳۴٪، کلسترول خون ۲۵۰ میلی گرم درصد.

سفالین کلسترول منفی است، SPGT ۴۰ واحد، تیمول توربیدیته ۵ واحد، فسفاتاز قلیائی ۷/۲ واحد، فسفاتاز قلیائی ۴/۲ واحد، زمان سیلان ۵ دقیقه، زمان انعقاد ۵ دقیقه، آزمایش کامل ادرار طبیعی است و املاح صفراوی ندارد.

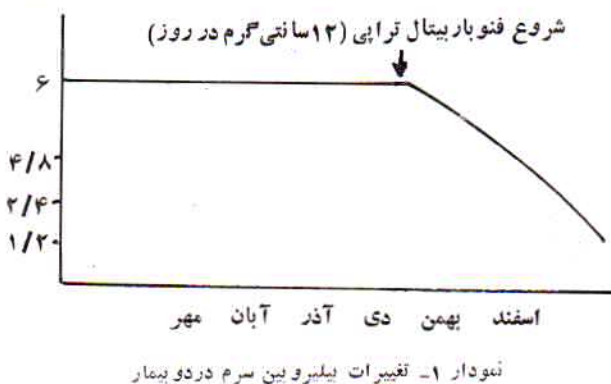
الکتروفورز پروتئینهای خون: آلبومین ۵۵/۸ درصد، آلفا ۱ گلوبولین ۴/۱٪، آلفا ۲ گلوبولین ۱۰٪، بتا گلوبولین ۱۳/۳٪ و گاما ۱۶/۶٪ جمع ۹۹/۸٪.

SGOT - ۲۸ واحد SGPT - ۲۰ واحد، فسفاتاز قلیائی ۳/۴ واحد.

آمیلاز خون ۸۰ واحد، فسفاتاز قلیائی ۳/۴ واحد.
آمیلاز خون ۸۰ واحد، فسفاتاز قلیائی ۳ واحد، زمان پروترومبین ۱۴ ثانیه، کنترل ۱۲ ثانیه، تیمول توربیدیته - ۶ واحد، آزمایش کامل ادرار پیگمان صفراوی ندارد.
تیمول توربیدیته ۹ واحد مکلانگان، فسفاتاز قلیائی ۴/۵ واحد، سفالین فولو کولاسیون + مثبت.

بیوپسی کبد - نسج سالم کبد را نشان داده است.
بررسی فامیلی: فقط در بیماری که خود پزشک بود موفق شدیم کلیه امتحانات ذکر شده در بالا را در برادرش انجام دهیم که تنها نکته مثبت وجود یرقان و هپربیلیروبین امی غیر مستقیم بود، وضع مشابهی نظیر بیمار اصلی داشت ولی متأسفانه حاضر به بیوپسی کبد نشد و پدر و مادر دو بیماری که برادر بودند نیز امتحان شدند، یرقانی نداشتند و مقدار بیلیروبین تام سرم در مادر برابر ۸٪ که از این مقدار ۲٪ آن غیر مستقیم بود و مقدار بیلیروبین تام سرم در پدر ۱/۴٪ که از این مقدار ۱٪ آن بیلیروبین غیر مستقیم بود. خواهران این دو بیمار نیز علامتی نداشتند. در دو بیمار که برادر بودند (ر - ن) و (ح - ن) با روش فوق تشخیص بیماری ژیلبرت درباره آنها داده شد، همزمان تحت اثر روزانه ۱۲ سانتی گرم فنوباربیتال قرار گرفتند. در موقع شروع درمان مقدار بیلیروبین تام سرم آنها در حدود ۶ میلی گرم درصد و قسمت اعظم آن غیر مستقیم بود. پس از ۱۵ روز درمان، سطح بیلیروبین سرم به نصف رسید و قابل توجه است که بیلیروبین پس از قطع فنوباربیتال درمانی بعد از یکماه مجدداً رو به افزایش گذاشت. حداقل بیلیروبین سرم در این دو بیمار ۱ میلی گرم درصد و حداکثر ۷ میلی گرم درصد بود. ضمناً پدر و مادر این بیماران هیچکدام از نظر بالینی یرقان نداشتند و بیلیروبین سرم آنها نیز طبیعی بود (در مادر بیلیروبین تام = ۸٪ - غیر مستقیم ۲٪). در پدر بیلیروبین تام = ۱/۴٪ غیر مستقیم ۱٪) و خواهران دو بیمار نیز علامتی نداشتند.

درصد بیلیروبین



نمودار ۱ - تغییرات بیلیروبین سرم در دو بیمار

رادیوگرافی سینه - مجموعه طبیعی است.

رادیوگرافی ساده شکم - دیافراگم راست بالاتر از طبیعی بنظر میرسد، کبد کمی بزرگتر از معمول است.

آزمایش های مربوط به دکنتر (ک-غ)، سن شروع ۲۳ سال:

(بیلیروبین تام ۵ میلی گرم در صد - بیلیروبین غیر مستقیم - ۴ میلی گرم درصد)

(تام ۱/۵ - غیر مستقیم ۱/۲) (تام ۳ - غیر مستقیم ۲/۲)

(تام ۵/۲ - غیر مستقیم ۴/۲) (تام ۳ - غیر مستقیم ۵/۲)

(تام ۱/۳ - غیر مستقیم ۱)

ارقام فوق مقدار بیلیروبین سرم است که در تاریخ های مختلف اندازه گیری شده است.

فرمول و شمارش گلبولی - تمام ارقام در حدود عادی است.

لام خون محیطی - اسفروسیت نشان نداده طبیعی است.

مقاومت گلبولی - همولیز از ۴/۵ در هزار شروع و به ۳/۵ در هزار ختم میشود.

تست کوهمپس منفی است.

کلسترول خون، ۲۰ میلی گرم درصد، SGPT ۱۵ واحد، SGOT ۲۲ واحد.

فسفاتاز قلیائی ۲/۲ واحد، زمان پروترومبین ۱۱ ثانیه معادل ۱۰۰٪، آزمایش کامل ادرار طبیعی، پیگمان صفراوی ندارد، سفالین کلسترول منفی است.

آزمایش های مربوط به (ح - ج)، سن شروع یرقان در ۷ سال:

مقدار بیلیروبین سرم که در روز های مختلف اندازه گیری شده است:

(بیلیروبین تام ۴/۳ میلی گرم درصد - بیلیروبین غیر مستقیم ۳/۸ میلی گرم درصد)

(تام ۶/۲ - غیر مستقیم ۵/۷) (تام ۴ - غیر مستقیم ۳/۸)

(تام ۱۲/۵ - غیر مستقیم ۱۱) (تام ۴ - غیر مستقیم ۲/۸)

(تام ۶/۵ - غیر مستقیم ۵/۸) (تام ۳ - غیر مستقیم ۲/۵)

(تام ۱۰/۵ - غیر مستقیم ۸/۵)

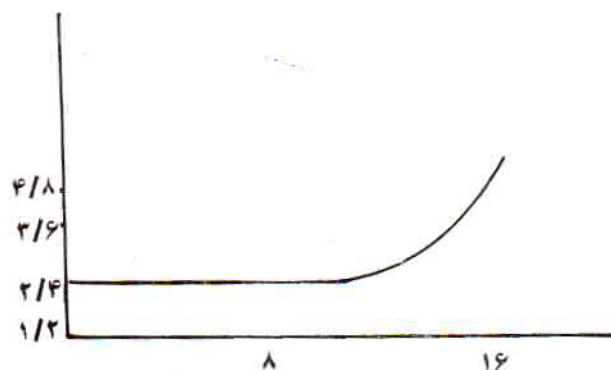
آزمایش کوهمپس منفی است - بررسی شکل ظاهری گلبول های قرمز = بندرت پوئی کیلوسیت دیده شده است.

مقاومت گلبولی - همولیز از ۵ در هزار شروع و به سه در هزار ختم میشود.

فرمول و شمارش - گلبول سفید ۹۶۰۰، گلبول قرمز ۴/۲۸۰/۰۰۰، هموگلوبین ۱۲/۵، نوتروفیل ۶۲٪، ائوزینوفیل ۶٪، لنفوسیت ۲۶٪.

رادیوگرافی کیسه صفرا - کیسه صفرا خوب پر شده و تخلیه نیز خوب انجام شده است.

درصد بیلیروبین سرم



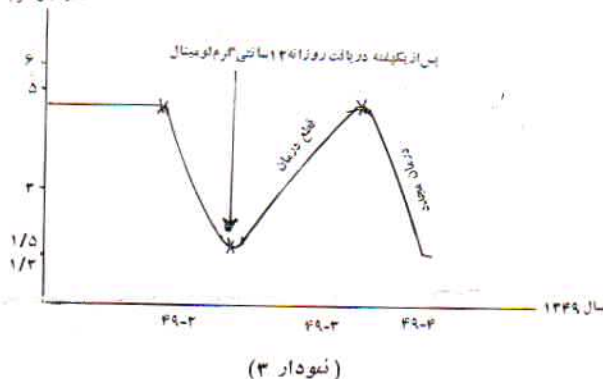
نمودار ۳- تغییرات بیلیروبین سرم بیماران پس از قطع فنو بار بیتال برای

تغییرات بیلیروبین سرم در بیماران فوق در منحنی نشان داده شده است. در بیمار دیگری که خود پزشک بود و کلیه امتحانات ذکر شده درباره وی انجام شد و با تشخیص بیماری ژیلبرت تحت درمان فنو بار بیتال قرار گرفت، تغییرات سطح بیلیروبین سرم خون در این بیمار در نمودار ۳ خلاصه شده است. حداکثر بیلیروبین سرم در این بیمار ۵/۲ و حداقل آن ۱/۳ درصد بود که مقدار اخیر پس از فنو بار بیتال تراپی بدست آمده است.

بررسی فامیلی این بیمار نشان داد که پدر و برادر بیمار نیز رقان خفیف دارند ولی فقط در مورد برادر بیمار آزمایش های لازم انجام شده است و نتایج آنها ابتلا به بیماری ژیلبرت را تأیید کرده و فنو بار بیتال تراپی نیز در او انجام شده که پس از هر دوره درمان سطح بیلیروبین سرم نزول میکرده و پس از مدتی حدود یکماه بعد از قطع آن رو با افزایش میرفته است.

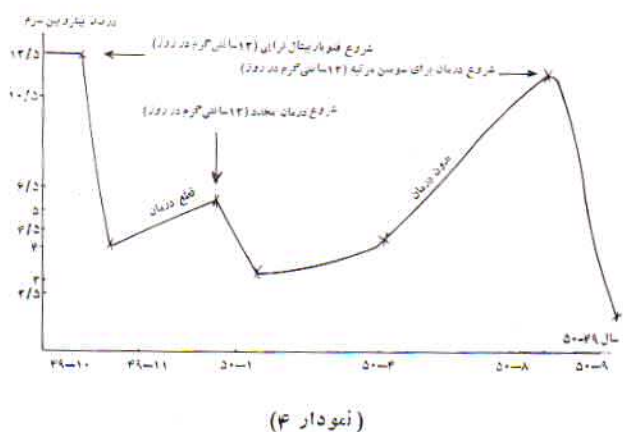
در بیمار دیگر که ۱۸ ساله بود و مجموعاً ۶ دفعه در بخش های مختلف اطفال (دوب آهن) و داخلی دانشگاه بعثت پیدایش رقان بستری شده بود، پس از آزمایش های مکرر تشخیص بیماری ژیلبرت جهت وی داده شد در این هنگام (۱۳۹۰/۱۰/۱۲)

درصد بیلیروبین سرم



(نمودار ۳)

مقدار بیلیروبین تام سرم خون او برابر ۱۲/۵ میلی گرم درصد، غیرمستقیم ۱۱ میلی گرم درصد بود و درمان با لومینال روزی دو قرص ۶ سانتی شروع شد. مقدار بیلیروبین سرم تدریجاً کم شد تا آنجا که (در تاریخ ۱۱/۷/۴۹) بچهار میلی گرم درصد رسید. در این بیمار نیز پس از قطع درمان مجدداً بیلیروبین سرم رو با افزایش گذاشت و با تکرار فنو بار بیتال تراپی باز هم از مقدار بیلیروبین سرم کاسته شد. تغییرات بیلیروبین سرم در مراحل مختلف درمان و قطع درمان در این بیمار در نمودار ۴ نشان داده شده است.



(نمودار ۴)

بحث:

در سال ۱۹۶۶، یافی (۲) (Yaffy) در مورد اثر فنو بار بیتال بر رقان مطالعاتی کرد و از آن به بعد در این باره در مراکز مختلف بررسی هایی انجام گرفت و معلوم شد که فنو بار بیتال سبب افزایش گوتو و گاسیون و ترشح بیلیروبین در رقان نوزاد میشود و استعمال آن (۳) در بیماری همولیتیک رزوس در نوزادان گزارش شده و نشان داده اند که تجویز فنو بار بیتال بلافاصله پس از تولد در نوزادانیکه تحت اثر ایمونیزاسیون رزوس قرار گرفته اند سبب کاهش احتیاج اکزانگینو ترانسفوزیون میشود و در مرکز دیگری اثر فنو بار بیتال را بر کلیرانس B.S.P در هیپر بیلیروبین امی نوزادان مطالعه کرده اند و معتقدند که این ماده بر عمل کبد نوزاد اثر کرده و آنرا تقویت میکند.

بنظر میرسد که اثر فنو بار بیتال افزایش عمل یا اعمال رتیکولوم اندوپلاسمیک سلولهای کبدی و در نتیجه از دیاد فعالیت آنزیم گلوکرونیل ترانسفراز باشد. مطالعات ما در مورد اثری که فنو بار بیتال میتواند بر بیماری ژیلبرت داشته باشد نیز تا حدودی موید نظرات فوق و بطور کلی اثر لومینال بر هیپر بیلیروبین امی بود. برای مثال در یکی از بیماران ما در حالیکه سطح بیلیروبین سرم ۱۲/۵ میلی گرم

باعث کاهش میزان بیلیروبین سرم میشود و احتمالاً این اثر از راه تقویت اثر آنزیم کلئیکو رونیل ترانسفراز است. در بیماران مورد مطالعه ما با هر دوره درمان میزان بیلیروبین سرم کاهش پیدا کرد ولی پس از قطع درمان در فاصله زمانی حدود یکماه مجدداً سطح بیلیروبین سرم بالا میرفت و این طرز سیر بیماری در هر ۴ بیمار شبیه یکدیگر بود. این بیماری از نظر بالینی غیر از یرقان، علامتی ندارد.

درصد بود، پس از ۱۸ روز درمان، میزان بیلیروبین سرم به ۴/۵ میلی گرم درصد رسید و این اثر قابل توجه است. ولی در صورتیکه درمان با فنو باربیتال در بیماران قطع میشد در فاصله زمانی بطور متوسط حدود یکماه مجدداً میزان بیلیروبین سرم بالا میرفت.

نتیجه و خلاصه

بیماری ژیلبرت یک یرقان فامیلی است که در آن سطح بیلیروبین غیر کونژوگه سرم بالاست. استعمال فنو باربیتال در این بیماران

REFERENCES:

- 1- Nelson W.E, M.D, et al; Gilbert Syndrom. Text Book of Pediatrics, Ninth Edition. PP. 832, 1969.
- 2- Sumner J. Yaffy, M.D, et al: Enhancement of Glucuronide-Conjugating Capacity in a Hyperbilirubinemic Infant due to Apparent Enzyme Induction by Phenobarbital. The New England Journal of Medicine 275, 26, 1966.
- 3- Dr. Herbert Barrie: Phototherapy for Jaundice Lancet, 7651, 1, 1970.
- 4- B. D Ackerman, M D, et al: Decline in Serum Bilirubin Concentration Coincident with Clinical Onset of Kernicterus. Pediatrics. 48, 4, 1971.