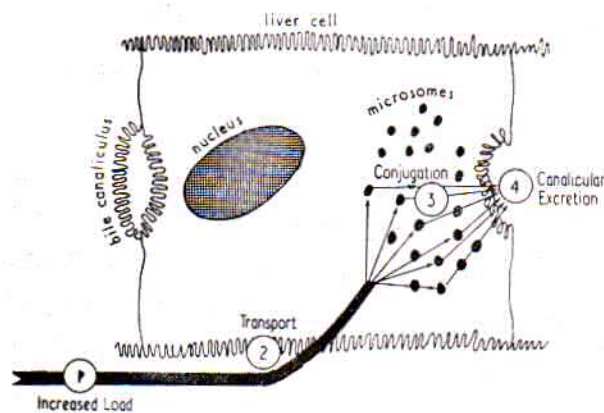


یرقانه‌های بدون بیماری عضوی کبدی*

مجله علمی نظام پزشکی

سال ۲، شماره ۲۱، صفحه ۵۵، ۱۳۵۰

دکتر ریحان‌الله سرلتنی - دکتر محسن نفیسی**



کبد و حمل آن بسمت میکروزومها، یعنی مختل شدن عبور بیلروبین بطرف سلولهای کبدی (Transport) (شماره ۲ شکل بالا) .
۳ - مختل شدن عمل میکروزومها در ترکیب بیلروبین - (Conjugation) (شماره ۳ شکل بالا).

۴ - اختلال در خارج شدن بیلروبین ترکیب شده از سلولهای کبد و دفع در مجاری صفراوی (Excretion) (شماره ۴ شکل).

در میان این اختلالات از همه شایعتر سندرم ژیلبرت است. ولی باید دانست که سندرمهای مشابهی دیده میشود که به سختی میتوان آنها را از بیماری ژیلبرت مجزا کرد، روی این اصل برای سهولت در تشخیص، این برقانه‌ها بدودسته عمده تقسیم میکنند: یرقانه‌های با افزایش بیلروبین غیر مستقیم سرم، و زردیهای با افزایش بیلروبین مستقیم سرم .

شاید پافشاری و تحقیقات فوق‌العاده دقیق در تشخیص علت یرقان

زردی یکی از نشانه‌های واضحی است که خیلی زود توجه بیمار و طبیب را بخود جلب میکند. نگرانی و وحشت بیمار از یکطرف و چاره‌جویی طبیب برای تشخیص علت از طرف دیگر غالباً فکر را متوجه بیماری کبد میسازد. درست است که در این گونه موارد باید از تمام وسائل و آزمایشهای بالینی و غیر بالینی استفاده و حالت و وضعیت کبد را روشن کرد. ولی باید دانست که امروزه اشکال مختلفی از یرقانه‌ها بخوبی شناخته شده‌اند که ابدأ مسئله بیماری کبد در آن مطرح نیست و این عضو کاملاً سالم است. حداکثر مقدار بیلروبین سرم را یک میلی‌گرم در صد سانتی‌متر مکعب حساب میکنند ولی در عین حال افراد سالمی هستند که بیلروبین خونشان ۲ تا ۳ میلی‌گرم در صد است. اگر بتوانیم بیمارانی را که مبتلا به بیماری واضح کبدی هستند مجزا کرده کنار بگذاریم، افراد دیگری مشاهده میشوند که متابولیسم بیلروبین در آنها غیر طبیعی است و این آزرده‌گی و آشفتگی جنبه خانوادگی وارثی دارد.

لازمست ابتدا متابولیسم و گردش بیلروبین را در سلول کبد مورد بررسی قرار داد. باید در نظر داشت که افزایش و تجاوز بیلروبین خون از یک میلی‌گرم در صد سانتی‌متر مکعب و ظاهراً شدن زردی پوست و مخاطها در موارد زیر ممکنست بوجود آید: (شکل مقابل)

- ۱- افزایش همولیز گلبولهای قرمز (انواع مختلف یرقانه‌های همولیزی) و تحمیل بار اضافی به سلولهای کبد، یعنی اختلال در گرفتن و جذب بیلروبین (Up-Take) (شماره ۱ شکل مقابل).
- ۲- اختلال در وارد شدن بیلروبین از سینوسهای خونی بداخل سلول

* از کارهای بخش پزشکی یک مرکز پزشکی پهلوی

** دانشکده پزشکی دانشگاه تهران - مرکز پزشکی پهلوی

زیاد لزومی نداشته باشد زیرا در اغلب موارد عاقبت این گونه زردیها بسیار خوب و بدون عوارض خواهد بود. معهذا شناسائی اینگونه اختلالات و تشخیص علت اصلی بیماری دو فایده دارد: آسودگی خیال طبیب پس از آگاهی از این موضوع که هیچگونه ضایعه عضوی کبد در کار نیست و دیگری جلب اعتماد و اطمینان بیمار که این آشفتگی سلامت ویرا در آینده بخطر نمیاندازد. در این گزارش، زردیهای همولیزی مورد بحث نیست و برای مجزا کردن آنها، صرفنظر از آزمایش خون محیطی و آزمایشهای همولیزی و وجود رتیکولوسیتوز در خون محیطی و بافت برداری از مغز استخوان در موارد مشکوک، باید با همکار متخصص بیماریهای خون مشورت کرد.

اساس تشخیص سه دسته دیگر اینگونه زردیها متکی است بر آشنائی کامل به سابقه بیمار، مدت و دوام زردی، فقدان هرگونه علامت و نشانههاییکه دلالت بر بیماری کبد میکند و کبد و طحال غیر قابل لمس و طبیعی بودن آزمایش آسیب شناسی کبد.

۱- سندرم ژیلبرت Familial Non Hemolytic Jaundice یا Gilbert's Syndrome شایعترین شکل زردی غیر همولیزی است که جنبه خانوادگی دارد و از لحاظ ارثی، بشکل صفت غالب منتقل میگردد. یرقان مختصر و خفیفی از دوران کودکی وجود دارد. مقدار بیلیروبین خون مخصوصاً نوع غیر مستقیم غالباً نوسان دارد و گاهی افزایش یافته یرقان واضح میشود، حالت ضعف و سستی و تهوع و سنگینی در ناحیه کبد عارض میگردد لذا غالباً در اینگونه موارد در نظر اول با یرقان هپاتیت ویروسی قابل اشتباه است. زمانی دیگر بیلیروبین خون کاهش یافته، زردی پوست و مخاط کمرنگ تر شده بیمار هیچگونه شکایتی ندارد ولی بهر حال همیشه زردی مختصری در پوست و مخاط وجود دارد. با مطالعاتی که اخیراً انجام شده ثابت گردیده است که کاملاً ارتباط مستقیم بین مقدار کالری لازم غذایی مصرف شده و میزان بیلیروبین خون موجود است. پس از یک دوره روزه داری (6) در عرض ۲۴ ساعت، افزایش ناگهانی در میزان بیلیروبین غیر مستقیم سرم بیمار ظاهر میگردد. پس از آنکه رژیم پر کالری به بیمار داده شود در فاصله ۱۲ تا ۴۸ ساعت بیلیروبین خون به میزان قابل توجهی تنزل میکند. در افراد سالم خویشاوندان بیمار هم که هیچگونه زردی نداشته باشند اگر ۴۸ ساعت گرسنه بمانند بیلیروبین خونشان افزایش قابل ملاحظه ای را نشان میدهد. ارتباط بین مقدار کالری غذای مصرف شده و افزایش بیلیروبین خون تا اندازه ای نوسانات میزان بیلیروبین خون را در مبتلایان به سندرم ژیلبرت روشن میسازد. افرادی که مبتلا به سندرم ژیلبرت هستند گرفتار نورااستنی نیز بوده

اخلاق متغیری دارند و با اصطلاح دمدمی مزاج هستند و مراعات آداب و اصول اجتماعی و خانوادگی را نمیکند. بعلت عدم تعادل دستگاه نورورژناتیبو، از سردرد، خستگی بی علت، کم حوصلگی، افسردگی و اختلال تخلیه روده شکایت دارند. این افراد بعلت یرقان عود کننده گهگاه به طبیب مراجعه میکنند. مسلم است که در مرحله اول طبیب متوجه بیماری کبد میگردد اما دقت کافی در معاینه بیمار و توجه به نکات زیر باعث رفع اشکال تشخیص میشود:

اول - میزان یرقان معمولاً با مقدار کالری مصرف شده ارتباط دارد.

ثانیاً - کارهای بدنی سخت و سرما خوردگی و هیجانات روحی باعث تشدید زردی میگردد.

ثالثاً - کبد و طحال غیر قابل لمس است و اگر احیاناً کبد مختصری بزرگ شده باشد قوام نرم و طبیعی دارد.

رابعاً - فقط نوع غیر مستقیم بیلیروبین خون افزایش یافته و بندرت ممکنست از ۳ میلی گرم درصد تجاوز کند.

بیلیروبین مستقیم در اراد وجود ندارد. آزمایشهای کبدی مثل ترانس آمینازها و فسفاتاز قلیائی طبیعی است و مهمتر از همه نتیجه آسیب شناسی کبد است که سالم و طبیعی می باشد. درمان با کورتون روی افزایش بیلیروبین خون اثری ندارد و آزمایشهای همولیزی خون طبیعی است.

علت اصلی افزایش بیلیروبین غیر مستقیم در این بیماران را نقصان و کمبود آنزیم گلوکوکورونیل ترانسفراز میدانند که در نتیجه در ترکیب بیلیروبین غیر مستقیم با اسید گلوکوکورونیک و تبدیل به بیلیروبین مستقیم اختلال ایجاد می شود و لهذا بیلیروبین غیر مستقیم در خون افزایش می یابد. از طرف دیگر اخیراً عده ای از متخصصین معتقدند که در این سندرم اشکال اساسی در حمل و عبور بیلیروبین از خون بد داخل سلول کبد است (Transport) و خصوصاً باید در نظر داشته باشیم که بیلیروبین غیر مستقیم در پلاسما غیر محلول و وابسته بیک نوع پروتئین است. از این دسته یرقان، بیماران متعددی در بخش طبی یک مرکز پزشکی پهلوی تشخیص داده شده اند که در بین آنها چندین نفر دانشجوی دانشکده پزشکی بوده اند.

۲- افزایش بیلیروبین خون بعد از هپاتیت ویروسی - کالک کبد شناس معروف آلمانی به تجربه دریافته است که در مورد جوانانی که دچار نورااستنی هستند بعد از ابتلاء به هپاتیت، بدون هیچگونه علامت همولیز تا مدتی بیلیروبین خون آنها (نوع غیر مستقیم) افزایش می یابد و این افزایش تا مدت چندین ماه پس از بهبود

کبد، اختلال در دفع آن وجود دارد و در نتیجه یکنوع یرقان خوش خیم مزمن و متناوب ظاهر میگردد. معمولاً جنبه خانوادگی دارد و از راه ژن رسیسیو (مغلوب) منتقل میشود. در نژاد کلیمی شایعتر است. افزایش بیلیروبین مستقیم در خون و پیدایش بیلیروبین در ادرار از مشخصات واضح بیماری است. یرقان این بیماران از دوران کودکی ظاهر میشود و شدت وضع پیدا میکند. دردهای مبهمی در ناحیه کبد بیمار وجود دارد که شدت آن رابطه مستقیمی با فعالیت‌های جسمی و روانی بیمار دارد. کبد برنگ سبز متمایل بسپاهی است و در یک بیمار کلیمی که بطور سرپائی تحت معالجه بود و لا پاراسکوپی انجام شد بخوبی این رنگ مخصوص تیره سبز رنگ مشهود بود (Black liver jaundice). از لحاظ میکرو-سکوپی یکنوع بیگمان قهوه‌ای رنگی در سلولهای کبد رسوب کرده در ادرار هم ظاهر شده و در طحال بیماران هم دیده میشود. کمبود مقدار پروترومبین و فاکتور هفت در این سندرم جلب نظر میکند و کوپروپورفیرین یک سه در ادرار افزایش می‌یابد و خصوصاً افزایش کوپروپورفیرین یک جالب توجه است. در صورتیکه در سیروز و هپاتیت فقط کوپروپورفیرین یک ازدیاد نشان میدهد. کلانژیوگرافی داخل وریدی معمولاً در این بیماران منفی است و مجاری صفراوی و کیسه صفرا نمایان نمیشود و گاهی فسفاتاز قلیائی افزایش نشان میدهد.

از علائم آزمایشگاهی جالب توجه، احتباس ماده رنگی برم سولفالتین در خون پس از دو ساعت است. یعنی پس از تزریق ماده رنگی در رگ، دیده میشود که پس از ۳۰ دقیقه مقدار آن در خون کاهش یافته از جریان خون خارج میگردد. ولی پس از ۱۲۰ دقیقه بعلت اختلال در دفع (Excretion) دوباره ماده رنگی جذب خون شده مقدار آن افزایش مییابد.

۵- یرقان روتور (Rotor) یک شکل مشابه یرقان دو بین جانسون است با این تفاوت که بیگمان قهوه‌ای رنگ در سلولهای کبد یافت نمیشود و فسفاتاز قلیائی پائین است. شباهت نزدیک این دو سندرم از اینجا واضح میشود که در یک خانواده یک بیمار را مبتلا به سندرم دو بین جانسون تشخیص داده‌اند و امتحان آسیب شناسی کبد ماده رنگی را نشان داده، و در همان خانواده فرد دیگری بایرکان بدون ماده رنگی در کبد وجود داشته که بیلیروبین مستقیم سرم او زیادتر از معمول بوده است. بهر حال عیب اساسی در این دو نوع یرقان، اختلال در عمل دفع سلول کبد است که بیلیروبین ترکیب شده دوباره به جریان خون بر میگردد و مسلماً یک ضایعه در آندوتلیوم پوششی مجاری سیار ریز صفراوی وجود دارد که باعث میشود بیلیروبین دفع شده دوباره جذب خون گردد. امروزه با میکروسکوپ الکترونی تغییرات آندوتلیوم پوششی مجاری سیار ریز صفراوی را توانسته‌اند

هپاتیت ادامه دارد. کالک معتقد است که این سندرم تشابه زیادی با شکل ژیلبرت دارد ولی تفاوت عمده آن از لحاظ آسیب شناسی است یعنی همیشه یادگار ابتلاء به هپاتیت را بصورت رسوب مواد رنگی قهوه‌ای یا دانه‌های ریز در مراکز لیولی، و کلاژنی شدن شبکه رتیکولر یعنی تاروپودی که سلولهای کبد را در بر میگیرد، میتوان دید. شباهت نزدیکتر این سندرم بایرکان ژیلبرت این است که پس از مدتی هیچگونه عارضه‌ای در کبد باقی نمی‌ماند و هیچگاه بسمت هپاتیت مزمن و سیروز سیر نمیکنند. ولی متخصصین انگلوساکسون معتقدند که این گونه بیماران، مبتلا به شکل نهفته یرقان ژیلبرت بوده‌اند و مبتلا شدن به هپاتیت یک امر تصادفی است که به سندرم قبلی اضافه شده است. قدر مسلم، بهر شکلی که این سندرم تشکیل شده باشد هیچگونه جای نگرانی نیست و سیر بیماری و درمان آن کاملاً مانند سندرم ژیلبرت است.

۳- سندرم Grigler-Najjar - کمبود آنزیم گلوکوزونیل ترانسفراز از بدو تولد جلب توجه میکند و خصوصاً این اختلال آنزیمی در بچه‌های نارس شایعتر است. این شکل یرقان جنبه خانوادگی وارثی دارد و مقدار بیلیروبین غیر مستقیم سرم افزایش قابل توجهی نشان میدهد و در نتیجه رسوب در هسته‌های خاکستری قاعده مغز، اختلالات روانی و یرقان هسته (Kerni-Icterus) ایجاد میگردد. اکثر کودکان مبتلا در همان سال اول تولد فوت میشوند ولی این قانون کلیت ندارد و مواردی دیده شده که با وجود افزایش قابل ملاحظه بیلیروبین خون بیمار زنده مانده است. شراک شرح حال بیماری را ذکر میکند که با وجودیکه بیلیروبین خون وی بین ۱۴ و ۳۴ میلیگرم در لیتر نوسان داشته زنده مانده و بعداً ازدواج کرده صاحب دختری میشود که در سه روز اول تولد به یرقان شدیدی مبتلا میگردد و خوشبختانه با تعویض خون بهبود کامل پیدا میکند.

آزمایش ماده رنگی برم سولفالتین در مورد این بیماران طبیعی است. موادی مانند ویتامین K و مشتقات آن و نوویوسیون (Novobiocin) و بعضی از استروئیدها عمل آنزیم گلوکوزونیل ترانسفراز را متوقف میکنند. نمونه این نوع استروئیدها یک نوع پرگناندیول است که از شیر مادر خارج میگردد و در پلاسما خون طفلی که از شیرچنین مادری تغذیه میکند افزایش می‌یابد و در نتیجه متوقف شدن عمل آنزیم، طفل دچار یرقان میگردد لهذا توصیه میکنند اینگونه اطفال باید از شیر مادر محروم شوند.

۴- یرقان دو بین جانسون (Dubin-Jonson) - پس از عمل ترکیب بیلیروبین در میکروزومهای سلول کبدی، باید بیلیروبین از سلول وارد مجاری کوچک صفراوی و بعداً مجاری بزرگتر و بالاخره داخل روده گردد. در این سندرم پس از ترکیب بیلیروبین در سلول

بخوبی مشاهده کنند .

اکنون بشرح حال دو بیمار مبتلا به سندرم ژیلبرت و اقدامات درمانی تازه ، می‌پردازیم :

بیمار اول - الف - ص ، مرد ، ۲۲ ساله ، اهل دره گردان شجوی پزشکی در تاریخ ۱۴/۰۱/۴۸ بعلت یرقان مختصر و درد ناحیه کبد به بخش طبی يك مراجعه میکند . بیمار اظهار میدارد قبلاً يك مرتبه به گاستروانتریت و مسمومیت غذایی مبتلا شده است . سه‌ماه قبل از مراجعه به بیمارستان زردی ملتحمه چشم جلب توجه بیمار و اطرافیان را میکند و در اوایل آذر ماه زردی چشم زیادتر می‌شود و چون توأم با درد ناحیه کبد بوده با تشخیص هپاتیت بطور سرپائی مدت ۱۲ روز تحت درمان با پردنیزون روزانه سی میلی‌گرم قرار می‌گیرد ولی تأثیری واضح روی زردی پوست و مخاط و درد ناحیه کبد نداشته است . درموقع معاینه زردی واضح ملتحمه چشم و مختصر زردی پوست جلب توجه می‌کند . نساحیه کبد حساس و دردناک ، طحال با تنفس عمیق مختصر قابل لمس ولی نرم ، رنگ ادرار و مدفوع طبیعی بود . بیمار از نفخ شکم و گاز زیاد روده‌ها شکایت داشت و گاهی دچار حملات اسهال موقتی توأم با خون و بلغم می‌گردید . در هشت سال قبل با تشخیص آپاندیسیت بدنبال درد شدید ناحیه آپاندیس تحت عمل جراحی قرار می‌گیرد . بنا به گفته بیمار ، پدر و مادر و خواهر و برادر او سالمند و هیچ‌گونه ناراحتی ندارند . در سابقه خانوادگی بیمار ، بیماری‌های ارثی و خونی وجود ندارد . قد ۱۷۵ سانتیمتر ، وزن ۶۰ کیلوگرم ، نبض ۸۰ قرعه در دقیقه ، فشار خون ۷۰/۱۱۰ میلی‌متر جیوه و درجه حرارت طبیعی است ،

گویچه‌های سفید ۰۹۲۰ ، هموگلوبین ۱۵ گرم درصد ، ائوزینوفیل ۴ ، سگمانته ، ۴۶ لئفوسیت ۴۴ و منوسیت ۶ . شکل و اندازه گویچه های قرمز طبیعی است . هماتوکریت ۴۳ درصد و سرعت سدیمانتاسیون طبیعی است . آزمایش مغز استخوان طبیعی و مقدار پروترومین ۶۷٪ آزمایش کومز منفی ، بیلیروبین تام ۲۷ ، بیلیروبین غیر مستقیم ۲۰ و مستقیم ۷ میلی‌گرم در لیتر ، تیمول ۴ واحد ، سفالین کلسترول منفی ، قند خون ۰/۹۲ ، واوره خون ۰/۲۸ گرم در لیتر ، آزمایش ادرار از لحاظ بیلیروبین و اوروبیلینوژن منفی است . هموسیدرین در ادرار وجود ندارد . آزمایش مجدد بیلیروبین تام ۲۸ ، مستقیم ۱۰ و غیر مستقیم ۱۸ میلی‌گرم در لیتر ، تیمول ۳ واحد ، ترانس آمینازها در چندین مرتبه آزمایش در حدود طبیعی بوده است . فسفاتاز قلیائی ۵۷۵ واحد کینگ - ارسترانگ G6 P.D. ۲۷۲ واحد و در حدود طبیعی است . الکتروکاردیوگرافی

طبیعی است .

در رادیوگرافی ، کیسه صفرا باماده حاجب خوراکی بخوبی از ماده حاجب پر شده و انقباض آن طبیعی است . الکتروفوروز با مقدار پروتئین تام ۷۳۸ گرم درصد و آل‌بومین ۴۵۵ گرم در درصد و اجزاء گلوبولین ، آلفایک ۶۴ ، آلفادو ۱۱۴ ، بتا ۱۵۲ و گاما ۲۱۴ درصد بود . ایمونوالکتروفوروز جهت بررسی هموگلوبین های غیر طبیعی انجام شد که نتیجه آن طبیعی بود و کمتر از ۲ درصد هموگلوبین جنینی را نشان داد . بافت برداری از کبد از راه پوست و نتیجه آسیب شناسی آن نظمرشته‌های کبدی را طبیعی نشان داده و فیروز سیکاتر سیل یکی از فضاهای پرت را بدون ارتشاح سلولی نشان میدهد ، علامت دال بر هپاتیت عفونی وجود ندارد . با توجه با آزمایشهای فوق خصوصاً طبیعی بودن آزمایش آسیب شناسی کبد و طبیعی بودن آنزیمهای ترانس آمینازوالکتروفوروز چون در چندین مرتبه آزمایش فقط بیلیروبین غیر مستقیم سرم افزایش نشان میدهد و با در نظر گرفتن آزمایشهای همولیزی خون که طبیعی بود ، تشخیص سندرم ژیلبرت و یا همپیر - بیلیروبین امی بعد از هپاتیت مطرح گردید . نظر باینکه در عرض دو سه‌ماه چندین مرتبه یرقان بیمار رو ب شدت می‌گذارد ، بیمار وسائل مسافرت خود را به لندن فراهم می‌آورد و تحت نظر خانم پروفیسور شرلاک قرار می‌گیرد . پس از آزمایشهای لازم مجدداً بافت برداری از کبد بعمل می‌آید که از لحاظ آسیب شناسی طبیعی بوده و از نظر آنزیم گلو کورونیل ترانسفراز کمبود نشان میدهد و بیمار تحت درمان فنوبار بی‌تال روزانه ۶۰ میلی‌گرم سه بار در روز قرار گرفته مرخص میشود . باین درمان پس از سه هفته بیلیروبین خون کاملاً کاهش یافته بعد طبیعی میرسد .

بیمار دوم - خانم ر - ش ۲۴ ساله اهل شهر کرد در تاریخ ۲۹/۵/۴۵ بعلت یرقان در بخش طبی يك بستری میشود . زردی پوست و مخاط از ۴ سال پیش کاملاً واضح بوده و در هفته اخیر شدت یافته است ، و اصولاً گاهی یرقان شدید و زمانی مجدداً کم رنگ تر میشود . دو سال پیش ازدواج کرده و هنوز آستن نشده است (در مدت ۵ سال که تحت نظر بوده صاحب دوفزند شده است) پدر و مادر بیمار سالم هستند . ۴ برادر و ۴ خواهر دارد که بنا به گفته بیمار آنها نیز زردی دارند . بیمار شکایت دیگری بجز زردی پوست بدن ندارد و در معاینه دستگاههای مختلف هیچگونه ضایعه عضوی وجود ندارد . وزن ۵۲ کیلو گرم ، قد ۱۵۹ سانتیمتر ، فشار خون ۷۰/۹۵ میلی‌متر جیوه ، نبض ۱۰۰ قرعه در دقیقه است . بیمار سابقه تب و حالت عفونی ندارد . در معاینه و لمس شکم ، کبد و طحال قابل لمس نیست .

سال بیماری ژیلبرت را تأیید کرد و معالجه بالومینال بمقدار ۵۰ میلیگرم چهار مرتبه در روز بمدت یکماه یرقان پوست و مخاط را که مدت چندین سال وجود داشت برطرف ساخت و بیلیروبین خون خصوصاً غیرمستقیم بحدود طبیعی رسید.

سندرم ژیلبرت شایعترین نامی است که باین عارضه اطلاق میشود. اسامی دیگری مانند یرقان غیر همولیزی خانوادگی، افزایش بیلیروبین خون بطور ارثی بدون همولیز، اختلال ارثی و عملی کبید، سندرم Menlengracht و بالاخره یرقان متناوب جوانان هم بکار برده می‌شود. در این عارضه افزایش بیلیروبین غیر مستقیم خون را بعضی معلول حالت همولیز مختصر و جبران شده خون و برخی دیگر بعلمت اختلال در جذب و حمل بیلیروبین بداخل سلول کبید و عده‌ای دیگر آنرا در اثر اختلال در ترکیب بیلیروبین کبید میدانند و بالاخره بعضی از متخصصین معتقدند هر سه عامل دخالت دارد. اگر احياناً حالت همولیز خفیف و اختلال در جذب و حمل بیلیروبین وجود داشته باشد قدر مسلم اختلال در عمل ترکیب بیلیروبین و کاهش آنزیم گلوکوکورونیل ترانسفرازیک عیب اساسی محسوب می‌گردد و داروهائی نظیر ترکیبات فنوباریتون *Glutethimide* و *Ethanol*، که محرک فعالیت آنزیمی در میکروزمهای سلول کبید است، باعث کاهش محسوس بیلیروبین غیرمستقیم سرم این بیماران می‌شود. این ترکیبات دارویی روی افزایش بیلیروبین خون در زمینه همولیز ابداء اثری ندارد.

باید دانستکه افزایش بیلیروبین غیرمستقیم خانوادگی درجات بسیار مختلفی دارد. گاهی بشکل کاملاً شدید و واضح از ابتدای تولد جلب نظرمی‌کند و بنام سندرم *Crigler-Najjar* خوانده می‌شود. زمانی زردی و یرقان بقدری خفیف است که نادیده و نامشخص باقی می‌ماند و اینگونه بیماران شکایتی از لحاظ زردی پوست و مخاط ندارند و در انظار عمومی ناراحتی برای آنها ایجاد نمی‌کند ولی بالعکس بیماران دیگری هم هستند که غالباً گلابه و شکایت دارند که چون چشم و بدنشان زرد است دوستان و اطرافیان از لحاظ اینکه بیماری آنان را مسری می‌دانند از ایشان دوری می‌کنند (4) بهر حال تقویت آنزیمهای داخل سلول کبیدی بوسیله ترکیبات مختلف دارویی و خصوصاً ترکیبات فنوباریتون امروزه کاملاً مورد استفاده است و در یرقان نوزادان و بعضی اشکال یرقانه‌های خانوادگی و غیر همولیزی کاملاً مؤثر واقع می‌شود و بیلیروبین غیرمستقیم سرم را بحد طبیعی میرساند. در خاصیت تحریک آنزیمی اینگونه داروها امروزه هیچگونه شکی باقی نمانده است زیرا با اندازه گیری آنزیم گلوکوکورونیل ترانسفراز در خون و بافت کبید قبل از درمان و پس از درمان می‌توان افزایش آنزیم را بخوبی

گو بوجه‌های سفید ۹۲۰۰ در هر میلیمتر مکعب، فرمول خون طبیعی هموگلوبین ۷۵ درصد، هماتوکریت ۳۸ درصد، بیلیروبین مستقیم ۴ میلیگرم و غیرمستقیم ۲۴ میلیگرم درصد، تیمول ۴ واحد، سفالین کلسترول + اوروبیلیئوژن ادرار + آزمایش ادرار طبیعی، سرعت سدیمان تاسیون خون ۴ میلیمتر در ساعت اول و فسفاتاز قلیائی ۵/۲ واحد بود انسکی است.

ترانس آمیناز ۳۵ G.O.T. واحد و ۴۹ G.P.T. واحد زمان سیلان ۱/۳ و زمان انعقاد ۵ دقیقه میباشد. در کله سیستم گرافی باماده حاجب خوراکی، کیسه صفرا از ماده حاجب پرونمایان گشته و شکل و اندازه و انقباض طبیعی دارد و سایه مظنون به سنگ در آن دیده نشد. بافت برداری از کبید به بیمار پیشنهاد شد ولی حاضر نگردید و با تشخیص یرقان نامشخص در تاریخ ۱۱-۶-۴۵ مرخص شد. بعداً بطور سرپائی تحت مراقبت بود و گاهگاهی زردی پوست و مخاط چشم شدت مییافت ولی حال عمومی بیمار و اشتها کاملاً خوب بود. در معاینات مکرر، کبید و طحال طبیعی و غیر قابل لمس بود. بیمار در عرض مدت چهار سال دو مرتبه حامله شد و وضع حمل طبیعی انجام گرفت و اکنون دارای دوفرزند سالم است. در تاریخ ۱۵-۱۰-۴۹ بیلیروبین غیر مستقیم ۲/۴۶ میلیگرم درصد و مستقیم ۴۱٪ میلیگرم درصد ۵۰ G.O.T. واحد و ۳۵ G.P.T. واحد، فسفاتاز قلیائی ۱۱ واحد کینگ-ارمسترانگ بود و بیلیروبین مستقیم در ادرار وجود نداشت. در الکتروفورز مقدار آلبومین ۵/۲ گرم درصد و گلبولین ۳/۲ گرم درصد و اجزاء گلبولین طبیعی بود. نظر باینکه در این تاریخ زردی واضحی در پوست و مخاط چشم وجود داشت بیمار تحت درمان لومینال بمقدار ۵۰ میلیگرم صبح و ظهر و ۱۰۰ میلیگرم شب قرار گرفت و پس از یکماه درمان، زردی پوست و مخاط چشم کاملاً از بین رفت و آزمایش مجدد بیلیروبین خون در تاریخ ۲۲-۱۱-۴۹، غیرمستقیم ۱/۲ میلیگرم و مستقیم ۲٪ میلیگرم درصد را نشان داد.

بحث و نتیجه - شناسائی و تشخیص یرقانه‌های بدون ضایعه عضوی کبید برای هر پزشکی واجب و لازمه است. پس از شرح مختصری راجع به انواع این دسته از یرقانه‌ها گزارش دو بیمار مبتلا به سندرم ژیلبرت شرح داده شده است. در بیمار اول آزمایشهای مختلف کبید و نتیجه آسیب شناسی و اندازه گیری آنزیمها چه در تهران و چه در لندن تشخیص را تأیید و بیمار تحت درمان فنوبار بیتون بهبود واضحی پیدا کرده یرقان پوست و مخاطها برطرف میشود.

بیمار دوم با وجودیکه حاضر به انجام گرفتن بیوپسی و بافت - برداری از کبید نشد ولی آزمایشهای کبیدی خصوصاً اندازه گیری آنزیمها و الکتروفورز و سیر بالینی و مراقبت بیمار بمدت چهار

سال بیماری ژیلبرت را تأیید کرد و معالجه بالومینال بمقدار ۵۰ میلیگرم چهار مرتبه در روز بمدت یکماه یرقان پوست و مخاط را که مدت چندین سال وجود داشت بر طرف ساخت و بیلیروبین خون خصوصاً غیرمستقیم بحدود طبیعی رسید.

سندرم ژیلبرت شایعترین ناهمی است که باین عارضه اطلاق میشود. اسامی دیگری مانند یرقان غیر همولیزی خانوادگی، افزایش بیلیروبین خون بطور ارثی بدون همولیز، اختلال ارثی و عملی کبد، سندرم Menlengracht و بالاخره یرقان متناوب جوانان هم بکار برده می‌شود. در این عارضه افزایش بیلیروبین غیر مستقیم خون را بعضی معلول حالت همولیز مختصر و جبران شده خون و برخی دیگر بعلت اختلال در جذب و حمل بیلیروبین بداخل سلول کبد و عده‌ای دیگر آنرا در اثر اختلال در ترکیب بیلیروبین کبد میدانند و بالاخره بعضی از متخصصین معتقدند هر سه عامل دخالت دارد. اگر احياناً حالت همولیز خفیف و اختلال در جذب و حمل بیلیروبین وجود داشته باشد قدر مسلم اختلال در عمل ترکیب بیلیروبین و کاهش آنزیم گلوکوکورونیل ترانسفرازیک عیب اساسی محسوب می‌گردد و داروهائی نظیر ترکیبات فنوباربتون *Glutethimide* و *Ethanol*، که محرک فعالیت آنزیمی در میکروزمهای سلول کبد است، باعث کاهش محسوس بیلیروبین غیرمستقیم سرم این بیماران می‌شود. این ترکیبات دارویی روی افزایش بیلیروبین خون در زمینه همولیز ابداً اثری ندارد.

باید دانستکه افزایش بیلیروبین غیرمستقیم خانوادگی درجات بسیار مختلفی دارد. گاهی بشکل کاملاً شدید و واضح از ابتدای تولد جلب نظر می‌کند و بنام سندرم *Crigler-Najjar* خوانده می‌شود. زمانی زردی و یرقان بقدری خفیف است که نادیده و نامشخص باقی می‌ماند و اینگونه بیماران شکایتی از لحاظ زردی پوست و مخاط ندارند و در انتظار عمومی ناراحتی برای آنها ایجاد نمی‌کند ولی بالعکس بیماران دیگری هم هستند که غالباً گلابه و شکایت دارند که چون چشم و بدنشان زرد است دوستان و اطرافیان از لحاظ اینکه بیماری آنان را مسری می‌دانند از ایشان دوری می‌کنند (4) بهر حال تقویت آنزیمهای داخل سلول کبدی بوسیله ترکیبات مختلف دارویی و خصوصاً ترکیبات فنوباربتون امروزه کاملاً مورد استفاده است و در یرقان نوزادان و بعضی اشکال یرقانه‌های خانوادگی و غیر همولیزی کاملاً مؤثر واقع می‌شود و بیلیروبین غیرمستقیم سرم را بحد طبیعی میرساند. در خاصیت تحریک آنزیمی اینگونه داروها امروزه هیچگونه شکی باقی نمانده است زیرا با اندازه گیری آنزیم گلوکوکورونیل ترانسفراز در خون وباقت کبد قبل از درمان و پس از درمان می‌توان افزایش آنزیم را بخوبی

گویچه‌های سفید ۹۲۰۰ در هر میلیمتر مکعب، فرمول خون طبیعی هموگلوبین ۷۵ درصد، هماتوکریت ۳۸ درصد، بیلیروبین مستقیم ۴ میلیگرم و غیرمستقیم ۲۴ میلیگرم درصد، تیمول ۴ واحد، سفالین کلسترول + اوروبیلینوژن ادرار + آزمایش ادرار طبیعی، سرعت سدیمان تاسیون خون ۴ میلیمتر در ساعت اول و فسفاتاز قلیائی ۵/۲ واحد بودانسکی است.

ترانس آمیناز *G.O.T.* ۳۵ واحد و *G.P.T.* ۴۹ واحد زمان سیلان ۱/۳ و زمان انعقاد ۵ دقیقه میباشد. در کله سیستم گرافی با ماده حاجب خوراکی، کیسه صفرا از ماده حاجب پرونمایان گشته و شکل و اندازه و انقباض طبیعی دارد و سایه مظنون به سنگ در آن دیده نشد. بافت برداری از کبد به بیمار پیشنهاد شد ولی حاضر نگردید و با تشخیص یرقان نامشخص در تاریخ ۱۱-۶-۴۵ مرخص شد. بعداً بطور سرپائی تحت مراقبت بود و گاهگاهی زردی پوست و مخاط چشم شدت مییافت ولی حال عمومی بیمار و اشتها کاملاً خوب بود. در معاینات مکرر، کبد و طحال طبیعی و غیر قابل لمس بود. بیمار در عرض مدت چهار سال دو مرتبه حامله شد و وضع حمل طبیعی انجام گرفت و اکنون دارای دو فرزند سالم است. در تاریخ ۱۵-۱۰-۴۹ بیلیروبین غیر مستقیم ۲/۴۶ میلیگرم درصد و مستقیم ۴۱٪ میلیگرم درصد *G.O.T.* ۵۰ واحد و *G.P.T.* ۳۵ واحد، فسفاتاز قلیائی ۱۱ واحد کینگ-ارمسترانگ بود و بیلیروبین مستقیم در ادرار وجود نداشت. در الکتروفورز مقدار آلبومین ۵/۲ گرم درصد و گلوبولین ۳/۲ گرم درصد و اجزاء گلوبولین طبیعی بود. نظر باینکه در این تاریخ زردی واضحی در پوست و مخاط چشم وجود داشت بیمار تحت درمان لومینال بمقدار ۵۰ میلیگرم صبح و ظهر و ۱۰۰ میلیگرم شب قرار گرفت و پس از یکماه درمان، زردی پوست و مخاط چشم کاملاً از بین رفت و آزمایش مجدد بیلیروبین خون در تاریخ ۲۲-۱۱-۴۹، غیرمستقیم ۱/۲ میلیگرم و مستقیم ۲٪ میلیگرم درصد را نشان داد.

بحث و نتیجه - شناسائی و تشخیص یرقانه‌های بدون ضایعه عضوی کبد برای هر پزشکی واجب و لازمه است. پس از شرح مختصری راجع به انواع این دسته از یرقانه‌ها گزارش دو بیمار مبتلا به سندرم ژیلبرت شرح داده شده است. در بیمار اول آزمایشهای مختلف کبد و نتیجه آسیب شناسی و اندازه گیری آنزیمها چه در تهران و چه در لندن تشخیص را تأیید و بیمار تحت درمان فنوباربتون بهبود واضحی پیدا کرده یرقان پوست و مخاطها بر طرف میشود. بیمار دوم با وجودیکه حاضر به انجام گرفتن بیوپسی و بافت - برداری از کبد نشد ولی آزمایشهای کبدی خصوصاً اندازه گیری آنزیمها و الکتروفورز و سیر بالینی و مراقبت بیمار بمدت چهار

پیشنهاد می‌کنند که قبل از پیدایش یرقان هسته‌ای (Kernicterus) باید هر چه زودتر این گونه بیماران تحت درمان با نور آفتاب (Phototherapy) و نور آبی مصنوعی (Artificial Blue light) قرار گیرند. البته باید دانست که نور خیلی قوی و زیاد برای اعمال کبد مضر است و با وسایل اپتیک دقیق و خنثی کننده، از نور بحد متناسبی استفاده می‌شود. در گزارشی که اخیراً بدست ما رسیده است تعویض خون و ترکیبات فنوباربیتون در يك طفل ۵ ماهه (۸) هیچگونه اثری نداشته و فتوتراپی مؤثر واقع شده و بیلیروبین خون را بحد طبیعی رسانده و از پیدایش یرقان هسته‌ای جلوگیری کرده است.

نشان داد (۱۱) .
 نخستین بار یکی از متخصصین متوجه شد که مادرانی که بعلت صرع تحت درمان فنوباربیتون و Primidon قرار می‌گیرند در بدن نوزاد آنها مقدار بیلیروبین سرم پائین است (۱۱) . بعداً دیگران متوجه شدند که اگر مقدار ۳۰-۱۲۰ میلیگرم روزانه فنوباربیتون دوهفته قبل از زایمان به مادر بدهند نوزاد چنین مادری در روزهای اول تولد مقدار بیلیروبین خودش خیلی از نوزادان مشابه کمتر خواهد بود .
 در صورتیکه درمان با فنوباربیتون در یرقان نوزادان در سندرم کریکلر ناچار مؤثر واقع نشود مطابق آخرین اطلاعات (۸)

REFERENCES

- 1- Arias, I.M., Gantner, L. M., Cohen, M., Ben Ezzerj., Levi, A.J. Am. J. Med., 47 : 3 395 . 1969 .
- 2- Barrett, P. V, D., Berk, P. D., Menken, M., Berlin, Ann. Int. Med. 68:2, 355, 1968.
- 3- Black, M., Billing, B. M. New. E. J. Med., 280:23, 1266, 1969.
- 4- Black, M. Sherlock, Lancet, 1:1359.1970.
- 5- Crigler, J. F., Crigler, J. F., Jr, Gold, N. I., Cli. Investigation. 1:48,42, 1969.
- 6- Felsher, B.F., et al, New Eng. j. Med., 4:170,1970.
- 7- Gilbert, A. Lereboullet, P. Sem. Med. Paris. 21:241,1954.
- 8- Gorodischer, R. et al. New Eng. J. Med., 7:375. 1970.
- 9- Kalk und Wildhirt. Munchen-Berlin, Verlag von urban und Schwarzenberg. 1958.
- 10 - Sherlock, S. Diseases of the Liver and Biliary system. Oxford, Blackwell. Scientific — publication, 1963.
- 11- Sherlock, S. Practi. 1228:494, 1970.
- 12- Yaffe, S. J., Levy, G., Matsuzawa' Balian, T. New Eng. J. Medicine. 275:26. 1461,1966.