

اثر فنوباربیتال در بیماری ژیلبرت

مجله نظام پزشکی

سال سوم، شماره ۴، صفحه ۳۲۵، ۱۳۵۲

دکتر پروانه صفوی - دکتر داریوش دادگستر *

مقدمه :

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

- آیا یک یرقان همولیتیک در کار است؟

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

- آیا یکی از انواع یرقانهای غیر همولیتیک فامیلی است؟

برای اینکار به دفعات مکرر در هر کدام از بیماران مقدار بیلیر و بین سرم بالا و این افزایش روی بیلیر و بین غیر مستقیم متوجه شد، بنابراین سرم اندازه گیری شد که در همه موارد مقدار بیلیر و بین سرم بالا و این ثابت شد که یک هبپر بیلیر و بین امی غیر مستقیم وجود دارد.

۱- برای رد یا تأیید یرقان همولیتیک کلیه تستهای لازم نظری بررسی شکل ظاهری گلبولهای قرمز، شمارش رتیکولوسیت و مقاومت گلبولی و تست کوهپس انجام شد که در هر چهار بیمار تستهای فوق وجود یک بیماری همولیتیک را رد کرد.

۲- یرقان انسدادی داخل یا خارج کبد را مطرح کردیم، ولی چون در این موارد بیشتر هبپر بیلیر و بین امی مستقیم وجود دارد (بر عکس بیماران ما) و ضمناً از آنچه که تمام تستهای کبدی از قبیل SGOT و SGPT، سفالین کلسترول، تیمول، توربیدیتی و فسفاتان قلیائی و امتحان ادرار از نظر املاح صفر اوی انجام شد و نتیجه آنها در ۴ بیمار در حدود طبیعی بود و بیوپسی کبد هم نسج طبیعی کبد را نشان داد، بنابراین وجود یک 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 تنمنا پدر و برادر یکی دیگر

بیماری ژیلبرت یک یرقان فامیلی است که بجز زردی علامت بالینی دیگری ندارد. در این بیماری آنزیم گلیکورونیل ترا اسفلرز نقسان عمل دارد و بنابراین کونزوگاسیون بیلی رو بین غیر مستقیم بیمیزان عادی انجام نمی‌شود و سطح بیلی رو بین غیر مستقیم سرم بالا می‌رود که از مشخصات آزمایشگاهی این بیماری است. ولی عده‌ای عقیده دارند که عیب اصلی در ورود بیلی رو بین غیر مستقیم به سلوشهای کبد است. در سالهای قبل بیمارانی که با مختصراً یرقان مراجعت می‌کردند پس از بسترهای شدن و انسدادهای گیری بیلی رو بین سرم آنها متوجه می‌شوند که سطح بیلی رو بین غیر مستقیم سرم در آنها بالا است. پس از آزمایش‌های متعدد و مکرر موضوع همولیزدر آنها رد می‌شود و تستهای کبدی طبیعی نیز وجود بیماری کبدرا در آنها منتفی می‌کرد و بالاخره بیماران، با تشخیص بیماری ژیلبرت و بدون هیچ درمانی مرخص می‌شدند. تا آنکه در نشایات طبی اثر فنوباربیتال بر هبپر بیلیر و بین 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 دو سال از سال ۱۳۴۹ تا سال ۱۳۵۱ بر روی چهار بیمار انجام شد. هر چهار بیمار در موقع مراجعت مختصراً یرقان در ملتهمه داشتند و فقط یکی از آنها در تمام پوست و مخاطها یرقان داشت. دونفر از بیماران برادر بودند. اولین تظاهر بیماری در این افراد، بین سنین ۵/۵ تا ۲۳ سال بود. مطالعه به طریق زیر انجام شد:

* دانشکده پزشکی، دانشگاه اصفهان.

تست کوپس منفی، لام خون محبیطی طبیعی است، اسفر و سیت ندارد.

مقاومت گلوبولی: همولبز ازم محلول $5/4$ در هزار شروع و به 3 در هزار ختم می‌شود. تعداد رتیکولوسیت 1% ، کلسترول 250 میلی گرم درصد، فسفاتاز قلیائی 6 واحد.

SGOT ۳۵ واحد - سفالین کلسترول + مثبت - تیمول توربیدیتی $3/3$ واحد.

آزمایش کامل ادرار طبیعی است، املاح صفر اوی ندارد. زمان سیلان 7 دقیقه.

رادیو گرافی جمجمه - قفسه صدری و ساده شکم طبیعی است. الکتروفورز پروتئینهای خون - آلبومین $7/60\%$ - آلفا $_1$ گلوبولین $7/8\%$ - بتا گلوبولین $1/8\%$ - گاما گلوبولین $13/3\%$.

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

آزمایش‌های مربوط به (رن)، سن شروع ۵/۵ سال:

مقدار بیلیر و بین تام و غیر مستقیم سرم که در ذهنهای مختلف اندازه گیری شده است.

(بیلیر و بین $5/4$ میلی گرم درصد - غیر مستقیم $5/5$ میلی گرم درصد).

(تام -2 - غیر مستقیم $1/5$) (بیلیر و بین $4/3$ - غیر مستقیم $1/2$).

(تام $5/5$ - غیر مستقیم $2/3$) (تام 5 - غیر مستقیم 6).

تست کوپس منفی، لام خون محبیطی وضع عادی دارد.

مقاومت گلوبولی = همولبز ازلوله 5 در هزار شروع و به $3/5$ در هزار ختم می‌شود.

تعداد رتیکولوسیت 1 درصد.

فرمول و شمارش: گلوبولهای سفید 7500 ، گلوبولهای قرمز $5000/4$ ، همو گلوبین 75% ، نوتروفیل 5% ، ائوزینوفیل 12% ، لنفوسیت 34% ، کلسترول خون 250 میلی گرم درصد.

سفالین کلسترول منفی است، SPGT 40 واحد، تیمول توربیدیتی 5 واحد، فسفاتاز قلیائی $2/7$ واحد، فسفاتاز قلیائی $2/4$ واحد، زمان سیلان 5 دقیقه، زمان انعقاد 5 دقیقه، آزمایش کامل ادرار طبیعی است و املاح صفر اوی ندارد.

الکتروفورز پروتئینهای خون: آلبومین $8/55$ درصد، آلفا $_1$ گلوبولین $1/4\%$ ، آلفا $_2$ گلوبولین $1/10\%$ ، بتا گلوبولین $13/3\%$ و گاما $16/6\%$ جمع $99/8$.

از بیماران مانیز عارضه مشابهی با خود اداشتند (از نظر بیماری) لذا بنظر رسید که یک نوع یرقان فامیلی در کار باشد. در اینجا باید امکان وجود بر قانهای غیر همو لیتیک فامیلی را، مشتمل بر کریگلر ناجار، دوین جانسون و ژیلبرت، در نظر میگرفتیم.

بیماری کریگلر ناجار معمولا در همان دوره نوزادی و هفته‌های اول عمر عالمتش بصورت هیپر بیلیر و بین امی غیر مستقیم و انسفالوپاتی بروز میکند. بعلاوه مقدار بیلیر و بین سرم بین $10-44$ میلی گرم درصد است. اکثر این بیماران در دوره نوزادی میمیرند و اگر به سن بالاتر بر سند ضایعات کر نیکتر وس در آن تظاهر میکند، در حالیکه کمترین سن شروع در بیماران ما $5/5$ سال بود و هر گز سطح بیلیر و بین آنها آنقدر بالا نبود و بعلاوه هیچگونه ناراحتی عصبی نشان نمیدادند.

- بیماری دوین جانسون یک نوع یرقان غیر همو لیتیک فامیلی است ولی بیشتر هیپر بیلیر و بین امی مستقیم وجود دارد زیرا که در این بیماری سلو لهای کبد قادر به دفع بیلیر و بین کنزو گنیستند و بعلاوه سطح بیلیر و بین سرم تا 19 میلی گرم درصد میرسد در حالیکه بیلیر و بین خون بیماران ما هر گز به این حدود نرسید. از همه مهمتر آنکه بیوپسی کبد که کلید تشخیص بیماری دوین جانسون است، تجمع گرانولهای پیگمان قهوه‌ای را که احتمال ایپوفوشین است در سلو لهای مرکز لبول نشان میدهد، در حالیکه بیوپسی کبد بیماران مانسج عادی کبد را نشان داد.

همه مشخصات مؤید بیماری ژیلبرت، یعنی یرقان غیر همو لیتیک فامیلی است که بجز هیپر بیلیر و بین 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 7 سال (ح - ج)، دیگری $5/5$ سال (رن)، سومی 23 سال (دکتر ل - غ) و یکی 8 سال (ح - ن) است.

نتیجه آزمایش‌های انجام شده در ذیر ذکر می‌شود:

نتیجه آزمایش‌های (ح - ن)، سن شروع 8 سال:

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

(۱) $2/2$ تام $-6/2$ غیر مستقیم ($5/5$ غیر مستقیم)

(۲) $5/5$ تام $-1/4$ غیر مستقیم ($5/5$ غیر مستقیم)

(۳) $5/5$ تام $-6/4$ غیر مستقیم ($5/5$ غیر مستقیم)

فرمول و شمارش:

گلوبولهای سفید 8000 ، گلوبولهای قرمز 40000 ، همو گلوبین

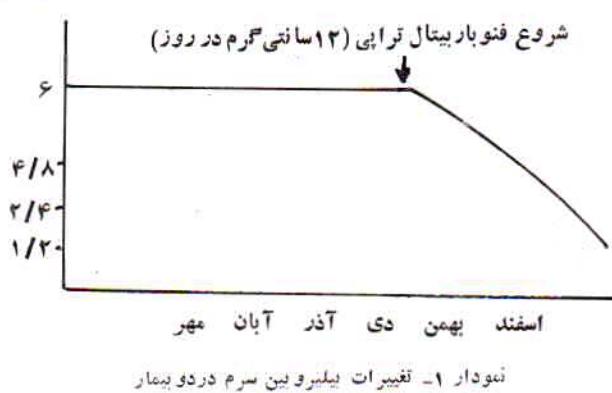
13 گرم، نوتروفیل 40% ، ائوزینوفیل 8% ، لنفوسیت 38%

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

آمیلاز خون ۸۰ واحد، فسفاتاز قلیائی ۳/۴ واحد. آمیلاز خون ۸۰ واحد، فسفاتاز قلیائی ۳ واحد، زمان پرور و مبین ۱۶ ثانیه، کنترول ۱۲ ثانیه، تیمول توربیدیتی ۶ واحد، آزمایش کامل ادرار پیگمان صفر اوی ندارد. تیمول توربیدیتی ۹ واحد مکلا گان، فسفاتاز قلیائی ۵/۴ واحد، سفالین فولوکولاسیون + 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 هپپر بیلر و بین امی غیر مستقیم بود، وضع مشابهی نظیر بیمار اصلی داشت ولی متناسفانه حاضر به بیوپسی کبد نشد و در وارد و مقدار بیلر و بین تمام سرم در مادر برابر ۸٪ برقانی نداشتند و مقدار بیلر و بین تمام سرم در مادر برابر ۴٪ که از این مقدار ۲٪ آن غیر مستقیم بود و مقدار بیلر و بین تمام سرم در پدر ۱٪ که از این مقدار ۱٪ آن بیلر و بین 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 فنوباریتال درگار گرفتند، در موقع شروع درمان مقدار بیلر و بین تمام سرم آنها در حدود ۶ میلی گرم درصد و قسمت اعظم آن غیر مستقیم بود. پس از ۱۵ روز درمان، سطح بیلر و بین سرم به نصف رسید و قابل توجه است که بیلر و بین پس از قطع فنوباریتال درمانی بعداز یکماه مجددأ روبه افزایش گذاشت. حداقل بیلر و بین سرم در این دو بیمار ۱ میلی گرم درصد وحداکثر ۷ میلی گرم درصد بود. ضمناً پدر و مادر این بیماران هیچکدام از نظر بالینی یرقان نداشتند و بیلر و بین سرم آنها نیز طبیعی بود (در مادر بیلر و بین تمام = ۸٪ - غیر مستقیم ۲٪). در پدر بیلر و بین تمام = ۴٪ (غیر مستقیم ۱٪) و خواهران دو بیمار نیز علامتی نداشتند.

درصد بیلر و بین



اسفند یعنی دی آذر آبان بهمن
تعداد ۱ - تغییرات بیلر و بین سرم در دو بیمار

رادیو گرافی سینه - جمجمه طبیعی است.

رادیو گرافی ساده شکم - دیافراگم راست بالا نز از طبیعی بنظر میرسد، کبد کمی بزرگتر از معمول است.

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

(بیلر و بین تمام ۵ میلی گرم در صد - بیلر و بین غیر مستقیم - ۴ میلی گرم در صد)

(تمام ۳ - غیر مستقیم ۱/۲)

(تمام ۲ - غیر مستقیم ۴/۲)

(تمام ۱ - غیر مستقیم ۱)

ارقام فوق مقدار بیلر و بین سرم است که در تاریخهای مختلف اندازه گیری شده است.

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

لام خون محیطی - اسفلروسیت نشان نداد - طبیعی است.

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

تست کومپس منفی است.

کلسترول خون ۲۰ میلی گرم در صد، SGOT ۱۵ واحد.

فسفاتاز قلیائی ۲/۲ واحد، زمان پرور و مبین ۱۱ ثانیه معادل ۱۰۰٪، آزمایش کامل ادرار طبیعی، پیگمان صفر اوی ندارد، سفالین کلسترول منفی است.

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

مقدار بیلر و بین سرم که در روزهای مختلف اندازه گیری شده است:

(بیلر و بین تمام ۳/۳ میلی گرم در صد - بیلر و بین غیر مستقیم ۳/۸ میلی گرم در صد)

(تمام ۴ - غیر مستقیم ۵/۷)

(تمام ۱۲/۵ - غیر مستقیم ۱۱)

(تمام ۳ - غیر مستقیم ۵/۵)

(تمام ۵/۵ - غیر مستقیم ۸/۵)

(تمام ۱۰ - غیر مستقیم ۸/۵)

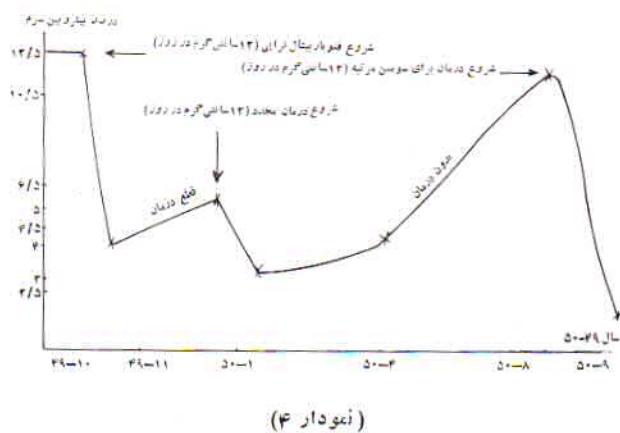
آزمایش کومپس منفی است - بررسی شکل ظاهری گلبولهای قرهز = بندرت پوئی کیلوسیت دیده شده است.

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

فرمول و شمارش - گلبول سفید ۹۶۰۰، گلبول قرمز ۱۰۰۰۰، هموگلوبین ۱۲/۵، نوتروفیل ۶۲٪، اُزوژنوفیل ۶٪، لنفوسیت ۲۶٪.

رادیو گرافی کیسه صفراء - کیسه صفراء خوب پرشده و تخلیه نیز خوب انجام شده است.

مقدار بیلیر و بین سرم خون او بر ابیر ۱۲/۵ میلی گرم درصد، غیر مستقیم ۱۱ میلی گرم در سد بود و درمان با لومینال روزی دو قرص ۶ سانتی شروع شد. مقدار بیلیر و بین سرم تدریجاً کم شد تا آنجا که (در تاریخ ۴۹/۱۱/۷) بچهار میلی گرم درصد رسید. در این بیمار نیز پس از قطع درمان مجدداً بیلیر و بین سرم رو با فرایش گذاشت و با تکرار فنوبار بیتال تراپی باز هم از مقدار بیلیر و بین سرم کاسته شد. تغییرات بیلیر و بین سرم در مراحل مختلف درمان و قطع درمان در این بیمار در نمودار ۴ نشان داده شده است.

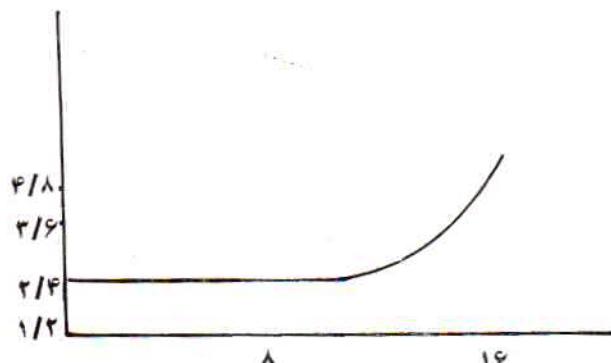


بحث:

در سال ۱۹۶۶، یافی (۲) (Yaffy) در مورد اثر فنوبار بیتال بر برقان مطالعاتی کرد و از آن به بعد در این باره درمان اکثر مختلف بررسی های انجام گرفت و معلوم شد که فنوبار بیتال سبب افزایش گونثر و گاسیون و ترشح بیلیر و بین در برقان نوزاد می شود و استعمال آن (۳) در بیماری همو لیتیک روزوس در نوزادان گزارش شده و نشان داده اند که تجویز فنوبار بیتال بلا فاصله پس از تولد در نوزادان نیکه تحت اثر ایموفیز اسیبون روزوس قرار گرفته اند سبب کاهش احتیاج اگز انگینو ترانسفوزیون می شود و در مر کز دیگری اثر فنوبار بیتال را بر کلیرانس B.S.P در هیپر بیلیر و بین امی نوزادان مطالعه کرده اند و معتقدند که این ماده بر عمل کبد نوزاد اثر کرده و آنرا تقویت می کند.

بنظر میرسد که اثر فنوبار بیتال افزایش عمل یا اعمال دیگر کلولم اندو پلاسمیک سلو لهای کبدی و در نتیجه از دیابادی ایت آنزیم گلوكرونیل ترانسفر از باشد. مطالعات ما در مورد اثری که فنوبار بیتال میتواند بر بیماری ژیلبرت داشته باشد نیز تا حدودی موید نظرات فوق و بطور کلی اثر لومینال بر همین بیلیر و بین امی بود. برای مثال در یکی از بیماران ما در حالت که سطح بیلیر و بین سرم ۱۲/۵ میلی گرم

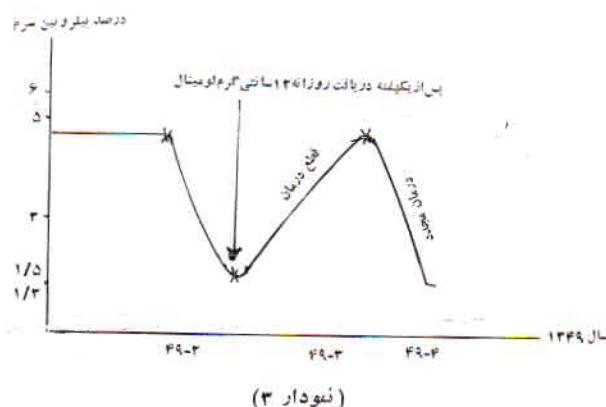
درصد بیلیر و بین سرم



تغییرات بیلیر و بین سرم در بیماران فوق درمنجتی نشان داده شده است. در بیمار دیگری که خود پزشک بود و کلیه امتحانات ذکر شده در باره وی انجام شد و با تشخیص بیماری ژیلبرت تحت درمان فنوبار بیتال قرار گرفت، تغییرات سطح بیلیر و بین سرم خون در بیمار در نمودار ۳ خلاصه شده است. حداقل بیلیر و بین سرم در این بیمار در نمودار ۳ حداقل ۳/۵ درصد بود که مقدار اخیر پس از فنوبار بیتال تراپی بدست آمد است.

بررسی فامیلی این بیمار نشان داد که پدر و برادر بیمار نیز برقان خفیف دارند ولی فقط در مرور برادر بیمار آزمایش های لازم انجام شده است و نتایج آنها ابتلاء به بیماری ژیلبرت را تائید کرده و فنوبار بیتال تراپی نیز در او انجام شده که پس از هر دوره درمان سطح بیلیر و بین سرم نزول میکرده و پس از مدتها حدود یک مساه بعداز قطع آن رو با فرایش میرفته است.

در بیمار دیگر که ۱۸ ساله بود و مجموعاً ۶ دفعه در بخش های مختلف اطفال (ذوب آهن) و داخلی دانشگاه بعلت پیدایش برقان بستری شده بود، پس از آزمایش های مکرر تشخیص بیماری ژیلبرت جهت وی داده شد در این هنگام (۴۹/۱۰/۱۲)



باعث کاهش میزان بیلیروبین سرم میشود و احتمالاً این اثر از راه تقویت اثر آنزیم کلیکورونیل ترانسفراز است. در بیماران مورد طالعه ماباهر دوره درمان میزان بیلیروبین سرم کاهش پیدا کرد ولی پس از قطع درمان در فاصله زمانی حدود یکماه مجدد سطح بیلیروبین سرم بالامیرفت و این طرز سیر بیماری در هر ۴ بیمار شبیه یکدیگر بود. این بیماری از نظر بالینی غیر از برقان، علامتی ندارد.

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

نتیجه و خلاصه

بیماری ژیلبرت یک برقان فاعلی است که در آن سطح بیلیروبین غیر کوئزوگه سرم بالاست. استعمال فتوباریتال 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 Glucoronide-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.