# اثر فنوباربیتال در بیماری ژیلبرت

دکتر پروانه صفوی- دکتر داریوش دادگستر *

مجلهٔ نظام پزشکی
سال سوم ، شماره ۴ ، صفحه ۳۲۵ ، ۱۳۵۲

مقدمه :

بیماری ژیلبرت یك یرقان فـامیلی استکـه بجز زردی علامت بالینی‌دیگری ندارد. دراین بیماری آنزیم گلیکورونیل‌ترانسفراز نقصان عمل‌دارد وبنابراین کونژوگاسیون بیلی روبین‌غیرمستقیم بمیزان عادی انجام نمیشود و سطح بیلی روبین غیر مستقیم سرم بـالا میرود که از مشخصات آزمایشگاهی این‌بیماری‌است. ولی عده‌ای عقیده دارندکه عیب اصلی در ورود بیلی‌روبین غیرمستقیم به سلولهای کبد است . در سالهای قبل بیمارانی که با مختصر یرقان مراجعه میکردنـد پس از بستری شدن و انـدازه‌گیری بیلی‌روبین‌سرم‌آنها متوجه میشدیم‌که سطح بیلی‌روبین غیرمستقیم سرم درآنها بالا است. پس ازآزمایش‌های متعدد ومکررموضوع هموليزدرآنها رد میشد وتستهای کبدی‌طبیعی‌نیز وجودبیماریهای کبدرا درآنها منتفی‌میکرد وبالاخره بیماران، باتشخیص‌بیماری ژیلبرت وبدون هیچ درمانی‌مرخص‌میشدند. تاآنکه در نشریات طبی اثر فنوباربیتال برهیپربیلیروبین امی منتشر گردید و در نتیجه در بخش کودکان اثر این دارو بربیماران مبتلا به‌بیماری ژیلبرت مورد بررسی قرار گرفت که موضوع اساسی این مقاله را تشکیل میدهد.

سیر مطالعه

مطالعه در فاصله زمانی دوسال از سال ۱۳۴۹ تـا سال ۱۳۵۱ برروی چهار بیمار انجام شد. هرچهار بیمار در موقع مراجعه مختصریرقان درملتحمه داشتند وفقط یکی ازآنها درتمام پوست ومخاطها یرقان‌داشت. دونفرازبیماران برادربودند. اولین‌تظاهر بیماری دراین‌افراد، بین‌سنین۵/۵ تا۲۳سال‌بود. مطالعه‌به‌طریق زیرانجام شد :

برای اثبات وجود بیماری ژیلبرت در چهار بیمار مورد نظر ، چون در مقابل بیمارانی قرار داشتیم که فقط یك یرقان مختصر داشتند، برای تشخیص علت این یرقان باید سببهای یرقانها را درنظر گرفته و به‌نکات زیرتوجه میشد:

ـ آیا یك یرقان همولیتیك درکار است ؟

ـ یرقان از نوع انسدادی (داخل یاخارج‌کبد) است؟

ـ آیایکی از انواع یرقانهای غیر همولیتیك فامیلی است؟

برای اینکاربه‌دفعات مکرر درهرکدام ازبیماران مقداربیلیروبین سرم اندازه‌گیری شدکه درهمه موارد مقدار بیلیروبین سرم‌بالا و این افزایش روی بیلیروبین غیرمستقیم متمرکز بود، بنابراین بما ثابت شدکه یك هیپر بیلیروبین امی غیر مستقیم وجود دارد .

۱ـ برای رد یا تأیید یرقان همولیتیك کلیه تستهای لازم نظیر بـررسی شکل ظاهری گلبولهای قرمز، شمـارش رتیکولوسیت و مقاومت گلبولی وتست کومبس انجام شدکه درهرچهار بیمار تستهای فوق وجود یك بیماری همولیتیك را ردکرد.

۲ـ یرقان‌انسدادی داخل یاخارج‌کبد را مطرح‌کردیم،ولی‌چون دراین‌موارد بیشترهیپربیلیروبین‌امی‌مستقیم وجود دارد(برعکس بیماران ما) وضمناًازآنجاکه‌تمام تستهای‌کبدی ازقبیلSGOT و SGPT، سفالین‌کلسترول، تیمول توربیدیتی و فسفاتاز قلیائی و امتحان‌ادرار ازنظراملاح صفراوی‌انجام‌شد ونتیجه‌آنهادر۴بیمار درحدود طبیعی بود وبیوپسی‌کبد هم‌نسج طبیعی‌کبد را نشان‌داد، بنابراین وجود یك یرقان انسدادی خارج و داخل کبدی نیز رد شد .

۳ـ یرقانهای غیر همولیتیك وخارج‌کبدی مطرح شد. چون دو نفر از بیماران ما برادر بودند و ضمناً پدر وبرادر یکی دیگر

* دانشکده پزشکی، دانشگاه اصفهان .

از بیماران ما نیز عارضه مشابهی با خود او داشتند (از نظر بیماری) لذا بنظر رسید که یك نوع یرقان فامیلی در کار باشد. در اینجا باید امکان وجود یرقانهای غیر همولیتیك فامیلی را، مشتمل بر کریگلر ناجار، دوبین جانسون و ژیلبرت، در نظر میگرفتیم.

بیماری کریگلر ناجار معمولا در همان دوره نوزادی و هفته‌های 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 میمیرند و اگر به سن بالاتر برسند ضایعات کرنیکتروس در آنان تظاهر میکند، درحالیکه کمترین سن شروع در بیماران ما ۵/۵ سال بود وهرگز سطح بیلیروبین آنها آنقدر بالا نبود و بعلاوه هیچگونه ناراحتی عصبی نشان نمیدادند.

ـ بیماری دوبین جانسون یك نوع یرقان غیر همولیتیك فامیلی است ولی بیشتر هیپر بیلیروبین امی مستقیم وجود دارد زیرا که دراین بیماری سلولهای کبد قادر به دفع بیلیروبین کنژوگه نیستند وبعلاوه سطح بیلیروبین سرم تا ۱۹ میلی گرم درصد میرسد در حالیکه بیلیروبین خون بیماران ما هرگز به این حدود نرسید. ازهمه مهمتر آنکه بیوپسی کبد که کلید تشخیص بیماری دوبین جانسون است، تجمع گرانولهای پیگمان قهوه‌ای را که احتمالا لیپوفوشین است در سلولهای مرکز لبول نشان میدهد، درحالیکه بیوپسی کبد بیماران ما نسج عادی کبد را نشان داد.

همه مشخصات مؤید بیماری ژیلبرت، یعنی یرقان غیر همولیتیك فامیلی است که بجز هیپر بیلیروبین امی غیر مستقیم هیچگونه علامت دیگری ندارد و کلیه آزمایشهای پاراکلینیك وضع عادی وطبیعی 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 ـ ج)، دیگری ۵/۵ سال (ر ـ ن)، سومی ۲۳ سال (دکتر ك ـ غ) و یکی ۸ سال (ح ـ ن) است.

نتیجه آزمایشهای انجام شده در زیر ذکر میشود:

نتیجه آزمایشهای (ح ـ ن)، سن شروع ۸ سال:

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

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

فرمول وشمارش:

گلبولهای سفید ۸۰۰۰، گلبولهای قرمز ۴٫۶۰۰٫۰۰۰، هموگلوبین ۱۳ گرم، نوتروفیل ۴۰٪، ائوزینوفیل ۸٪، لنفوسیت ۳۸٪.

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

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

SGOT ۳۵ واحد ـ سفالین کلسترول + مثبت ـ تیمول توربیدیتی ۳/۳ واحد.

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

رادیوگرافی جمجمه ـ قفسه صدری وساده شکم طبیعی است.

الکتروفورز پروتئینهای خون ـ آلبومین ۶۰/۷٪ ـ آلفا یك گلوبولین ۱/۸٪ ـ آلفا ۲ گلوبولین ۷/۸٪ ـ بتا گلوبولین ۱۳/۳٪ ـ گاما گلوبولین ۱۶/۳. جمع ۹۹/۹٪

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

آزمایشهای مربوط به (ر ـ ن)، سن شروع ۵/۵ سال:

مقدار بیلیروبین تام وغیر مستقیم سرم که در زمانهای مختلف اندازه گیری شده است.

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

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

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

تست کومپس منفی، لام خون محیطی وضع عادی دارد.

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

تعداد رتیکولوسیت ۱ درصد.

فرمول و شمارش: گلبولهای سفید ۷۵۰۰، گلبولهای قرمز ۴٫۵۰۰٫۰۰۰، هموگلوبین ۷۵٪، نوتروفیل ۵۴٪، ائوزینوفیل ۱۲٪، لنفوسیت ۳۴٪، کلسترول خون ۲۵۰ میلی گرم درصد. سفالین کلسترول منفی است، SPGT ۴۰ واحد، تیمول توربیدیتی 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 گلبولین ۴/۱٪، آلفا ۲ گلبولین ۱۰٪، بتا گلبولین ۱۳/۳٪ و گاما ۱۶/۶٪ جمع ۹۹/۸٪.

رادیوگرافی سینه ـ جمجمه طبیعی است .
رادیوگرافی ساده شکم ـ دیافراگم راست بالاتر ازطبیعی بنظر میرسد، کبد کمی بزرگتراز معمول است.

آزمایش‌های مربوط به‌دکتر (ک ـ غ)، سن شروع ۲۳سال:

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

(تام ۱/۵ ـ غیرمستقیم ۱/۲) (تام۳ ـ غیرمستقیم ۲/۲)
(تام ۲/۵ ـ غیرمستقیم ۴/۲) (تام۳ ـ غیرمستقیم۲/۵)
(تام ۱/۳ ـ غیرمستقیم ۱)

ارقام فوق مقدار بیلیروبین سرم است که در تاریخهای مختلف اندازه گیری شده است .
فرمول وشمارش گلبولی ـ تمام ارقام در حدود عادی است .
لام خون محیطی ـ اسفروسیت نشان نداد ـ طبیعی است.
مقاومت گلبولی ـ همولیز از ۴/۵ درهزار شروع وبه ۳/۵ در هزار ختم میشود .
تست کومپس منفی است .
کلسترول خون ۲۰۰ میلی گرم درصد، SGPT ۱۵واحد، SGOT ۲۲ واحد .
فسفاتاز قلیائی ۲/۲ واحد ، زمان پروترمبین ۱۱ ثانیه معادل ۱۰۰٪، آزمایش کامل ادرار طبیعی ، پیگمان صفراوی ندارد ، سفالین کلسترول منفی است .

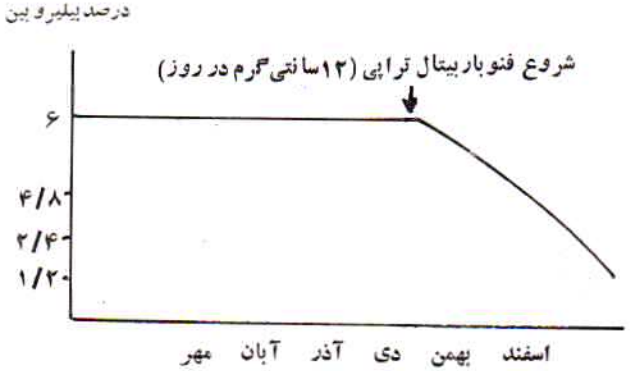
آزمایشهای مربوط به (ح ـ ج)، سن شروع یرقان در ۷ سال:

مقدار بیلیروبین سرم که درروزهای مختلف اندازه گیری شده است:
(بیلیروبین تام ۴/۳ میلی گرم درصد ـ بیلیروبین غیر مستقیم ۳/۸ میلی گرم درصد)

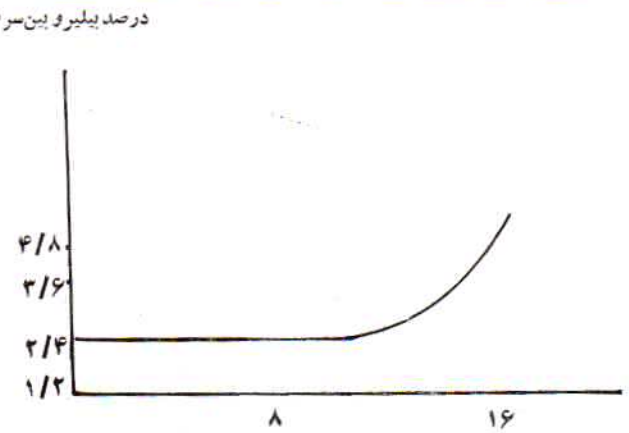
(تام۲/۶ ـ غیرمستقیم ۵/۷) (تام ۴ ـ غیرمستقیم۳/۸)
(تام ۵/۱۲ ـ غیرمستقیم۱۱) (تام ۴ ـ غیرمستقیم ۲/۸)
(تام ۵/۶ ـ غیرمستقیم۵/۸) (تام ۳ ـ غیرمستقیم ۲/۵)
(تام۵/۱۰ ـ غیرمستقیم۵/۸)

آزمایش کومپس منفی است ـ بررسی شکل ظاهری گلبولهای قرمز = بندرت پوئی کیلوسیت دیده شده است.
مقاومت گلبولی ـ همولیز از ۵ در هزار شروع وبه سه در هزار ختم میشود .
فرمول وشمارش ـ گلبول سفید ۹۶۰۰، گلبول قرمز ۴/۲۸۰/۰۰۰، هموگلوبین ۱۲/۵، نوتروفیل ۶۲٪ ، ائوزینوفیل ۶٪، لنفوسیت ۲۶٪ .
رادیوگرافی کیسه صفرا ـ کیسه صفرا خوب پرشده وتخلیه نیز خوب انجام شده است .
SGOT ـ ۲۸ واحد SGPT ـ ۲۰ واحد ، فسفاتاز قلیائی ۳/۴ واحد .
آمیلازخون ۸۰ واحد، فسفاتازقلیائی ۳/۴ واحد .
آمیلاز خون ۸۰ واحد، فسفاتاز قلیائی ۳ واحد ، زمان پروترومبین ۱۴ ثانیه ، کنترل ۱۲ ثانیه ، تیمول توربیدیتی ـ ۶واحد ، آزمایش کامل ادرار پیگمان صفراوی ندارد.
تیمول توربیدیتی ۹ واحد مکلاگان، فسفاتازقلیائی ۴/۵واحد، سفالین فولوکولاسیون + مثبت .
بیوپسی کبد ـ نسج سالم کبد را نشان داده است .

**بررسی فامیلی:** فقط دربیماری که خود پزشک بود موفق شدیم کلیه امتحانات ذکر شده در بالا را در برادرش انجام دهیم که تنها نکته مثبت وجود یرقان و هیپربیلیروبین امی غیر مستقیم بود ، وضع مشابهی نظیر بیمار اصلی داشت ولی متأسفانه حاضر به بیوپسی کبد نشد وپدرومادر دوبیماری که برادر بودند نیز امتحان شدند، یرقانی نداشتند ومقدار بیلیروبین تام سرم درمادر برابر ۸/۰٪ 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 ـ ن) و (ح ـ ن) با روش فوق تشخیص بیماری ژیلبرت درباره آنها داده شد، همزمان تحت اثر روزانه ۱۲سانتی گرم فنوباربیتال قرار گرفتند. درموقع شروع درمان مقدار بیلیروبین تام سرم آنها درحدود ۶ میلی گرم درصد و قسمت اعظم آن غیر مستقیم بود. پس از ۱۵ روز درمان، سطح بیلیروبین سرم به‌نصف رسید وقابل توجه است که بیلیروبین پس از قطع فنوباربیتال درمانی بعداز یکماه مجدداً روبه‌افزایش گذاشت. حداقل بیلیروبین سرم دراین دو بیمار ۱ میلی گرم درصد وحداکثر ۷ میلی گرم درصد بود. ضمناً پدر ومادراین بیماران هیچکدام ازنظر بالینی یرقان نداشتند و بیلیروبین سرم آنها نیز طبیعی بود (درمادر بیلیروبین تام = ۸/۰٪ ـ غیرمستقیم ۲٪. درپدر بیلیروبین تام = ۱/۴٪ غیرمستقیم ۱٪) وخواهران دو بیمار نیز علامتی نداشتند.




نمودار ۱ ـ تغییرات بیلیروبین سرم دردو بیمار

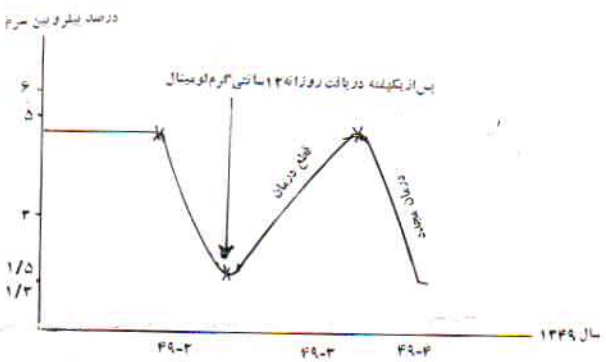



نمودار۲- تغییرات بیلیرو بین سرم بیماران پس ازقطع فنو باربیتال تراپی

تغییرات بیلیرو بین‌سرم در بیماران فوق درمنحنی نشان داده شده است. در بیمار دیگری که خود پزشك بود وکلیه امتحانات ذکر شده درباره وی انجام شد وباتشخیص بیماری ژیلبرت‌تحت درمان فنوباربیتال‌قرار گرفت، تغییرات سطح بیلیرو بین سرم‌خون‌دراین بیمار در نمودار ۳ خلاصه شده‌است. حداکثر بیلیرو بین سرم در این بیمار ۵/۲ وحداقل‌آن ۱/۳ درصد بودکه مقدار اخیر پس از فنوباربیتال تراپی بدست آمده‌است.

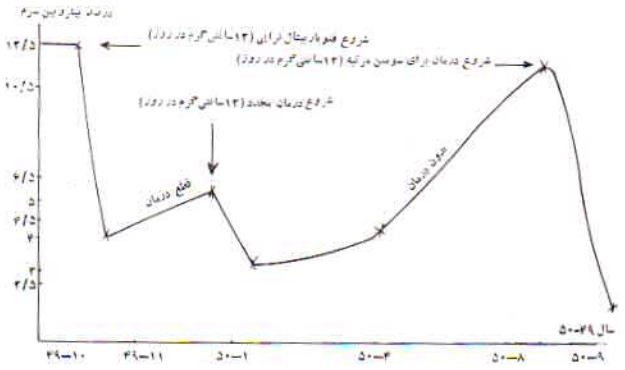
بررسی فامیلی این بیمار نشان دادکه پدروبرادر بیمار نیز یرقان خفیف‌دارندولی‌فقط درمورد برادر بیمار آزمایش‌های‌لازم‌انجام‌شده است و نتایج آنها ابتلا به بیماری ژیلبرت را تائید کرده وفنوباربیتال تراپی نیز دراو انجام شده‌که پس‌از هردوره درمان سطح بیلیرو بین سرم نزول میکرده وپس ازمدتی حدود یکماه بعداز قطع آن روبافزایش میرفته است .

در بیمار دیگر که ۱۸ ساله بود و مجموعاً ۶ دفعه در بخش‌های مختلف اطفال (ذوب‌آهن) وداخلی دانشگاه بعلت پیدایش‌یرقان بستری شده بود، پس از آزمایش‌های مکرر تشخیص بیماری ژیلبرت جهت وی داده شد دراین هنگام (۴۹/۱۰/۱۲)




(نمودار ۳)

مقدار بیلیرو بین تام سرم خون او برابر ۱۲/۵ میلی‌گرم درصد، غیرمستقیم ۱۱ میلی‌گرم در صد بود و درمان با لومینال روزی دو قرص ۶ سانتی شروع شد . مقدار بیلیرو بین سرم تدریجاً کم شد تا آنجا که ( در تاریخ ۴۹/۱۱/۷) بچهار میلی گرم درصد رسید. دراین بیمار نیز پس‌ازقطع درمان مجدداً بیلیرو بین سرم رو به‌افزایش گذاشت و با تکرار فنوباربیتال تراپی باز هم از مقدار بیلیرو بین سرم کاسته شد. تغییرات بیلیرو بین 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 فنوباربیتال بریرقان مطالعاتی کرد واز آن‌به‌بعد دراین باره درمراکزمختلف بررسی‌هائی‌انجام گرفت ومعلوم شدکه فنوباربیتال سبب افزایش گونژوگاسیون وترشح بیلیرو بین‌دریرقان نوزاد میشود واستعمال آن(۳) دربیماری همولیتیك رزوس درنوزادان گزارش‌شده ونشان داده‌اندکه تجویز فنوباربیتال بلافاصله پس‌ازتولد درنوزادانیکه تحت اثر ایمونیزاسیون رزوس قرار گرفته‌اند سبب‌کاهش‌احتیاج اگزانگینوترانسفوزیون میشود ودرمرکزدیگری اثرفنوباربیتال را برکلیرانس B.S.P در هیپربیلیرو بین‌امی نوزادان مطالعه کرده‌اند ومعتقدندکه این‌ماده برعمل‌کبد نوزاد اثر کرده وآنرا تقویت میکند .

بنظر میرسدکه اثر فنوباربیتال افزایش عمل یا اعمال رتیکولوم اندوپلاسمیك‌سلولهای‌کبدی‌ودر نتیجه‌ازدیادفعالیت‌آنزیم گلوکرونیل ترانسفرازباشد. مطالعات ما درموردا ثری که‌فنوباربیتال‌میتواند بر بیماری ژیلبرت داشته باشد نیز تاحدودی موید نظرات فوق وبطورکلی اثرلومینال برهیپربیلیرو بین امی بود. برای مثال‌در یکی‌ازبیماران ما درحالیکه‌سطح بیلیرو بین سرم۱۲/۵۴ میلی گرم

درصد بود، پس از ۱۸ روز درمان، میزان بیلیروبین سرم به ۴/۵ میلی گرم درصد رسید و این اثر قابل توجه است.

ولی درصورتیکه 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 یك یرقان فامیلی است که در آن سطح بیلیروبین غیر کونژوگه سرم بالاست. استعمال فنو باربیتال در این بیماران باعث کاهش میزان بیلیروبین سرم میشود و احتمالا این اثر از راه تقویت اثر آنزیم گلیکورونیل ترانسفراز است. در بیماران مورد مطالعه ما باهر 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.

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.