

۲۷۰۲

دانشگاه جندی شاپور

دانشکده پزشکی

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه جندی شاپور

موضوع :

" اثر فنوپرسیتال در تغییر پیلیروینمی انکوزوگه مادرزادی "

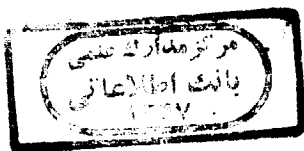
براهنمایی :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر هاشم امیراحمدی

نثارش :

کامبیز معاضد

سال ۵۲ - ۱۳۵۳



۲۷۰۲

تقدیریم به :

پدر بزرگ کرامی، آقای دکتر اود معاضد الممالک

۲۷۰۲

تشمس‌الدین بیگانه :

پدر ارجمند، آقای دکتر علی اکبر معاضد

تقدیریم به :

استاد محترم ، جناب آقای دکترو همایون امیر احمدی

## فهرست منسک رجات

---

- ۱ - مقدمه
- ۲ - روش و معرفی بیماران
- ۳ - فیزیولوژی متابولیسم بیلیروبین در انسان
- ۴ - سندرم ژیلبرت
- ۵ - ضایعاتی که ایجاد هیپر بیلیروبینمی انکو نژوگه مینماید .
- ۶ - مقدمه درمان
- ۷ - نتیجه
- ۸ - جداول
- ۹ - رفرنسها

مقدمه

از سال ۱۹۶۰ تا کنون تحقیقات متعددی درباره "یرقان های انکو نژوگه" شده است (۱ تا ۱۶) و نشان داده شده است که این بیماری بعلت عدم فعالیت و یا کمبود انزیم "گلوکرونیل ترانسفراز" است که در وضع طبیعی در کبد باعث کونژوگاسیون بیلیروبین در میکروزوم سلولهای کبدی میشود .

بیشترین مواردی که در این بررسی ها مورد تحقیق قرار گرفته اثر درمانی باربیتوراتها در روی این بیماران بوده است . که این مواد احتمالا " بطور مستقیم یا غیر مستقیم اثر فعالیت این انزیم را تشدید میکنند .

در نتیجه این گزارشات بود که تصمیم گرفته شد عوامل <sup>تغییر</sup> دهنده بیلیروبین انکو نژوگه را و در درجه اول اثر فنوباربتال را بر روی بیماری که مبتلا به هیپر بیلیروبینمی انکو نژوگه ( احتمالا " مبتلا به بیماری مادر زادی ژیلبرت بوده است ) تحقیقات متعددی انجام - میگیرد .

در ضمن مطالعات اثر باربیتوراتها در هیپر بیلرژوبینمیهای انکو نژوگه مختلف نیز تا حدی مطالعه شد .

روش :

قسمت اول :

بررسی دو بیمار با تشخیص احتمالی سندرم ژیلبرت است . بیمار اول پس از تشخیص تحت تحقیق بارزیم کم کالوری و پر کالوری و درمان با فنوباربتال قرار گرفت ، که نتایج آن در بحث ذکر خواهد شد . بیمار دوم فقط تحت درمان با فنوباربتال قرار گرفت .

قسمت دوم :

بررسی دو نوزاد مبتلا به هیپربیلیروبینمی انکو نژوگه نوزادی .  
 دو بیمار تحت درمان با فنوباربیتال قرار گرفتند که نتایج آنها ذکر خواهد شد .  
 قسمت اول :- تحقیق در افراد بالغ مبتلا به هیپربیلیروبینمی انکو نژوگه .

بیمار اول : سن ۲۵ سال جنس مذکر تاریخ ۵۰/۷/۸  
 سه سال قبل بعلت سوب ایگتر به این مرکز مراجعه کرده . در سابقه فامیلی یرقان  
 نمیکند در سابقه خود بیمار نیز یرقان نبوده و بیماری مهمی ذکر نمیکند . در -  
 معاینات بالینی قلب و ریه طبیعی کبد اندازه طبیعی و طحال لمس نمیشد لنف  
 ادنوپاتی موجود نبوده و علائم بیماری کبدی موجود نبود و هیچ نکته مثبتی  
 از نظر بیماری دیگر موجود نبود .

آزمایشاتی که در سابقه بیمار موجود است که در ۵ سال قبل گرفته شده است :

		تاریخ ۴۸/۸/۲
۷۲۰۰	گلبول سفید	هموگلوبین ۱۴/۷ گرم
%۵۶	نوتروفیل	هما توکریت ۰/۴۳
%۴	ائوزینوفیل	سدیمانتاسیون ۲
%۴۰	لنفوسیت	V. D. R. L منفی
منفی	مدفوع ز نظر انگل	A. S. T. O ۱۲۵

آزمایش ادرار طبیعی

آزمایشات بیمار در موقع مراجعه : تاریخ ۵۰/۷/۸

طبیعی	فراژ لخته گلبول سرخ	۱۸/۱ گرم	هموگلوبین
منفی	تست کومیز مستقیم	%۵۵	هما توکریت

گلیول سفید	۷۸۰۰	زمان پروترومبین	٪۱۰۰
نوتروفیل	٪۷۰	ترومبوتست ۱۲ با کنترل	۱۲
لنفوسیت	٪۳۰	التالن فسفاتاز (کینگ)	۱۸
سدیمان تاسیون	۱ میلیتر در ساعت اول - S.G.O.T	۵ واحد	
آزمایش ادرار	طبیعی	S.G.P.T	۱۷ واحد
صفرا در ادرار	منفی	پروتئین سرم	۷/۳
اوروبیلینوزن ادرار	۷۵	آلبومین	۴/۸۶
آزمایش مفرز استخوان	طبیعی	گلبولین	۲/۴۴
عکس نقشه سینه	طبیعی	بیلیروبین کل	۱/۶ میلیگرم٪
		بیلیروبین مستقیم	۰/۲ میلیگرم٪
		تست تیمول	۳
		آمیلاز سرم	۳۰ واحد
		اوره سرم	طبیعی
		تست گلوکوز - ۶ - فسفات	
		دهیدروژناز	طبیعی

در رادیوگرافی کیسه صفرا که ۱۲ ساعت بعد از خوردن ماده حاجب گرفته شد کیسه صفرا بخوبی پروکدر شده بود کناره های آن منظم و در آن علائم و تغییرات مرض و تصویر سنگ دیده نشد در گلیشه ای که پس از خوردن ماده چرب گرفته شد کیسه بخوبی انقباض یافت و طبیعی بود . و بیمار با تشخیص هیپر بیلیروبینی انکو نژوگه مرخص گردید .



بیمار سال بعد در تاریخ: ۵۱/۸/۱۶ با سوب ایکتر مراجعه کرد .

بیلیروبین گل ۱/۲

بیلیروبین مستقیم ۰/۱

۹ ماه بعد نیز در تاریخ: ۵۲/۵/۲۲ دوباره با سوب ایکتر مراجعه نمود .

بیلیروبین گل ۱/۸

بیلیروبین مستقیم ۰/۱

الف - باید متذکر شوم که بیمار دویا سه بار دیگر هم متوجه سوب ایکتر شده

بود ولی مراجعه نکرد بود . درم اینات بالینی نکته مثبت پیدا نشد تست های

کبدی طبیعی و بمدت ۷ روز روزی ۱۸۰ میلیگرم فنوبار بیتال ( ۶۰ میلیگرم سه

بار در روز ) تحت نظر بود که نتیجه آن در جدول ( ۱ ) نشان داده شده --

سپس سه ماه بعد مجدداً یعنی در تاریخ: ۵۲/۸/۱۶ مراجعه نمود .

بیلیروبین گل ۱/۶

بیلیروبین مستقیم ۰/۱

غیر مستقیم ۱/۵

و بمدت سه روز روزی فنوبارب با دوز ۱۸۰ میلیگرم در روز گذاشته شد که

باز نتیجه آن در جدول شماره ( ۱ ) ذکر شده است

ب - در تاریخ ۵۲/۱۱/۱۸ یعنی سه ماه بعد با بیلیروبین نرمال ( ۱ میلیگرم در

صد ) مراجعه کرد . بعلمت تحقیقاتی که توسط شرانک و اونزه ( ۱۰ ) پیشنهاد

شده بود که با گرسنگی میشود بیماری هیپر بیلیرینی انکوئزوگه ( ژیلبرت ) را -

تائید کرد .

این بیمار بمدت سه روز تحت رژیم ۴۰۰ کالری قرار گرفت ( رژیم ۴۰۰ کالری مصرف

شده عبارت بود از يك لیوان شیر - یشتخم مرغ آب پز دو سیخ کباب بدون چربی  
در ۲۴ ساعت ) .

و نتیجه مقدار تغییرات بیلیروبین خون بیمار در جدول شماره ( ۲ ) آمده است .  
ح - طبق مقاله فوق از شر لاک ( ۱۰ ) بیمار بلافاصله روی رژیم پر کالری قـــرار  
گرفت ( رژیم پر کالری شامل - روزی سه قوطی کمپوت - دو عدد غذای کامل و در  
ضمن هر دو سه ساعت يك وعده غذای سبک میخورده است ) . ( حدود ۴۰۰۰ -  
کالری ) .

که نتیجه آن نیز در جدول شماره ( ۴ ) ثبت شده است .

بیمار دوم : سن ۴۰ سال جنس مذکر تاریخ ۵۲/۶/۲۱  
بیمار ۵ ماه پیش با سوب ایگتر مراجعه کرد در معاینه بالینی قلب و ریه طبیعی -  
شکم نرم - کبد اندازه طبیعی و طحال لمس نشده - لنف آدنوپاتی نداشت .  
نکته مثبت دیگری مشاهده نشد . در ضمن ۴ سال پیش با تشخیص بالینی هیپاتیت -  
ویروسی بستری شده بود و طی آزمایشاتی که بعمل آورده بودند فقط يك هیپو -  
بیلیروبینو مختصر انکو نژوگه نشان داده اند . و تسهتهای کبدی و آزمایشات دیگر  
نرمال بوده اند . عکسبرداری قسمت فوقانی دستگاه گوارش با باریم طبیعی .

۹۰	قند خون	۱۶/۵	هموگلوبین
۳۱	اوره خون	۴۸	هم توکریت
۷/۷	پروتئین سرم	۷۰۰۰	گلبول سفید
۵/۳	آلبومین	٪۳۳	پولی مرفونو کثر
۲/۴	گلوبولین	٪۴۲	لنفوسیت

۱۱ کنترل ۱۱	بیروترومبین	۱۱	سدیما نتاسیون
طبیعی	ترانسامینازها	۱/۷ نرمال ۰/۸ - ۲/۹	الکالین فسفاتاز
۰/۲	بیلیروبین مستقیم	۱/۱	بیلیروبین کل
طبیعی	آزمایش مدفوع	طبیعی	آزمایش ادرار
منفی	خون در مدفوع		انگلیز ترگور پیر در مدفوع

سپس بیمار روی درمان فنوبار بی‌تال بمقدار ۱۰ میلی‌گرم در روز (۳۰ میلی‌گرم سه بار در روز) بمدت یک هفته گذاشته شد که نتیجه آن در جدول (۲) آمده است.

قسمت دوم تحقیق در باره نوزادان مبتلا به هیپر بیلیروبینی انگلیز نژاد فیزیولوژیک :

نوزاد اول : سن ۴ روز جنس مذکر

گروه خونی نوزاد  $AB +$  گروه خونی مادر  $AB +$

بیمار با بزرگان مراجعه کرد - تب نداشت - معاینات بالینی قلب و ریه طبیعی -

شکم طبیعی و نتیجه آزمایشات وی از این قرار است :

گرمز مستقیم	منفی	هم و گوبین	۱۶/۲ گرم
هماتوکریت	۴۹	رتیکولوسیت	۲٪
روز اول	بیلیروبین کل	۱۴/۳	مستقیم ۰/۳
روز دوم	" "	۱۶/۲	مستقیم ۰/۳
روز سوم	" "	۱۴	۰/۲
روز چهارم	" "	۱۳	مستقیم ۰/۱

بیمار بعد از سه روز پس از از بین رفتن علائم بی‌الینی ای‌کتر مرخص شد.

این بیمار بمدت ۶ روز، روزی ۱۵ میلیگرم لومینالت گرفته ( ۵ میلیگرم سه بار در روز ) و سپس مرخص شده که نتیجه آن در جدول شماره ( ۴ ) ثبت شده است.

نوزاد دوم : سن ۲ روزه جنس مؤنث

گروه خون نوزاد A + گروه خون مادر O -

نتیجه معاینات نکته مثبت نداشت و نوزاد سالم بنظر میرسید . فقط رنگ بیمار زرد

بود نتیجه آزمایشات :

کومبز مستقیم	مثبت	هموگلوبین	۱۳/۲ گرم
هماتوکریت	٪۴۱	رتیکولوسیت	٪۳
گلبول سفید	۱۱۵۰۰	نوتروفیل	٪۴۸
لنفوسیت	٪۵۲		
روزاول	بیلیروبین کل	۱۵/۲	مستقیم ۰/۳
روزدوم	" "	۱۶/۳	" ۰/۲
روزسوم	" "	۱۹	" ۰/۲
روزچهارم	" "	۱۹	" ۰/۳
روزپنجم	" "	۱۶/۸	" ۰/۲

از روی چهارم روی لومینالت ۱۵ میلی گرم ( ۵ میلیگرم در سه بار در روز ) قرار گرفت و بعد از بهبودی مرخص شد نتیجه آزمایشات در جدول ( ۵ ) ثبت شده است .

فیزیولوژی متابولیسم بیلیروبین در انسان

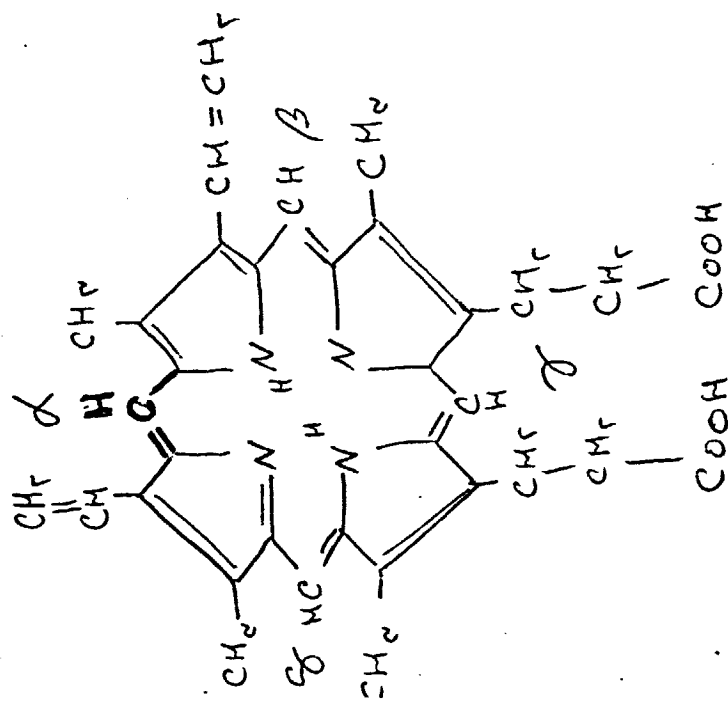
شرح :

۱- تشکیل شیمیائی : ( ۱-۲-۳ )

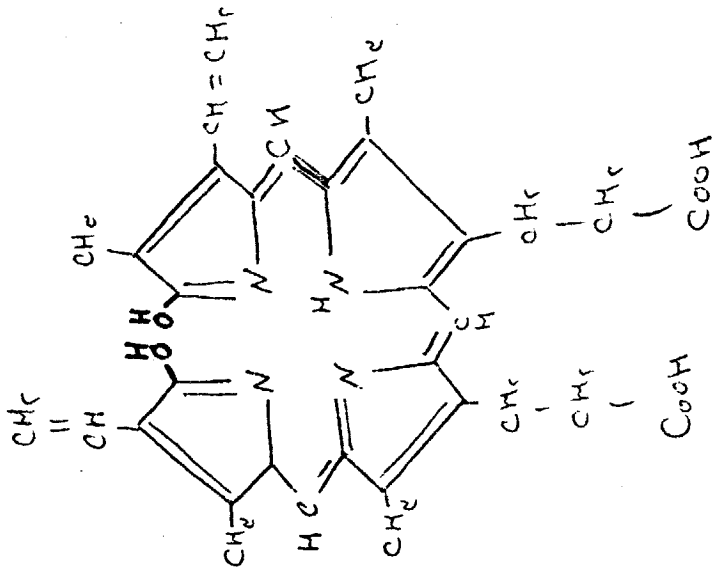
در سال ۱۹۳۶ ( Hans Fischer ) از دانشگاه هاروارد اظهار داشت که وقتی انسان این سؤال را از خودکود که علت رنگ سبز گیاهان یا رنگ قرمز خون چیست باید این سؤال را هم مطرح میکرد که علت رنگ زرد صفرا چیست؟ وی در همان سال موفق شد ثابت کند که ( Meme ) هموگلوبین و کروفوسیل گیاهان و پیگمان زرد صفرا ( بیلیروبین ) همگی دارای ساختار مولکولی شبیه به هم هستند .

این شباهت بخاطر آن است که تترا پیرویل خطی بیلیروبین از باز نشستن و گسستن حلقه تترا پیرویل پروتوپورفیرین بوجود میآید شکل ( ۱ ) سپر ماده بوجود آمده در مجموعه آهن دار خود ( فرو پروتوپورفیرین هم ) گروه پروستتینیک هموگلوبین و بقیه همو پروتئین هاست از آنجائیکه پروتوپورفیرین تمام ( ه-م ) های طبیعی بصورت ایزومرنوع IX ( فرو پروتوپورفیرین IX ) و از آنجا که گسستگی حلقه پورفیرین در پل  $\alpha$ -methen ایجاد میشود بنابراین این بیلیروبین ترشح صفرا فرم IX  $\alpha$  را خواهد داشت ( شکل ۱ ) که دارای ۸ زنجیر ذرفی و ۴ حلقه پیرویل است. وقتی بیلیرودین تترا پیرویل ( سبز مایل به آبی ) که بعنوان حد واسط بین تبدیل ( ه-م ) به بیلیروبین است نیز دارای فرم IX  $\alpha$  است ولی ۲ اتم هیدروژن از بیلیروبین کمتر دارد .

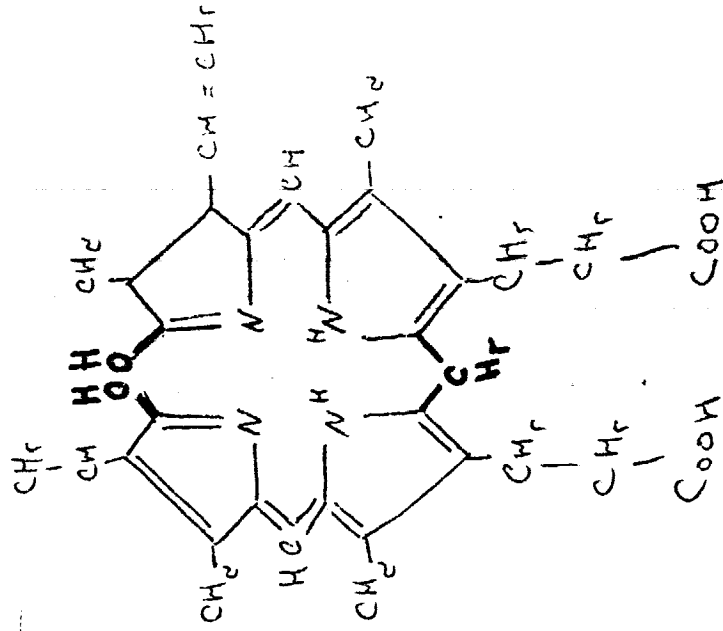
بیلیروبین یک پیگمان زرد که با کسائی در حلال های آلی حل میشود در محلول های آبی با PH فیزیولوژیک فقط بمقدار خیلی کم حل میشود و مولکول اسید



پروتوپورفیرین IX α



یورپورفیرین IX α



کوپورفیرین IX α

## وابستگی ساختاری بیروبین ، بیوردین و پروتوپورفیرین

تفاوت های ساختاری با خطوط پررنگ کشیده شده

( شکل ۱ )

پرو پینونیک که بصورت زنجیر های طرفی در مرکز ملکول قرار گرفته اند بعلت داشتن گروه کربوکسیل باعث بوجود آمدن PK حدود ۸ pKa میشود بنا بر این—  
بیلیروبین بطور ضعیفی اسیدی است و بنا بر این در محلول های بازی بهتر حل میشود .

طیف جذبی بیلیروبین در ۴۵۰ nm و در اسپکتروفتومتری مستقیم کاملاً مشخص است در هر صورت بهترین اندازه گیری توسط مخلوط کردن بیلیروبین با —  
Diazotized Sulfanilic Acid راکسیون (دی آزو) یا

راکسیون وان دن برگ Van den Bergh

این ماده است که ایجاد رنگ ارغوانی مینماید و خوبی با طیف جذبی ۴۵۰ nm قابل تشخیص است .

بیلیو وین انکوئزوگه با ماده فوق در محلول آبی فقط بعد از اضافه کردن یک ماده تسریع کننده مثل اتانل یا متانول ( راکسیون غیر مستقیم ) حل میشود و ایجاد—

راکسیون مینماید در صورتیکه بیلیروبین کونژوگه بدون وجود ماده تسریع کننده به انکوئزوگه  
آزمایش جواب میدهد ( راکسیون مستقیم ) گرچه درجه راکسیون بیلیروبین کونژوگه و

که با ماده فوق تحت تاثیر عواملی میتواند تغییر کند ولی عملاً " راکسیون —  
مستقیم بیلیروبین در پلاسما نشان دهنده بیلیروبین کونژوگه است .