



علل های پری بیلی روبینمی

دکتر سیدحسام الدین نفرشی

تعریف یرقان یا زردی

اگر بیلی روبین خون از مقدار مشخصی ($2-2/5 \text{ mg/dl}$) تجاوز نماید نفوذ آن به بافتها اجتناب ناپذیر شده و بافتها و از جمله پوست به رنگ زرد در می آیند که این حالت را یرقان (jaundice , Icterus) می گویند.

تولید و متابولیسم بیلی روبین

حدود ۸۰ تا ۸۵ درصد بیلی روبین از کاتابولیسم هموگلوبین بوجود می آید. کاتابولیسم «هم» حاصل از تمام پروتئین های

«هم دار» ظاهراً توسط یک سیستم کمپلکس آنزیمی به نام «هم اکسیژناز» (که توسط پورفیرینها مهار می شود) انجام می گیرد. کاتابولیسم نهایی «هم» در پستانداران بیلی روبین است (۲۰۱).

حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد بیلی روبین از منابع دیگری غیر از گلبولهای قرمز بوجود می آیند. یک منبع، تخریب سلولهای اریتروئید در حال بلوغ در مغز استخوان است که اریتروپویزیس غیر موثر (Ineffective Erythropoiesis) نامیده می شود. منبع دیگر، ترکیبات غیر اریتروئیدی به خصوص

در کبد است که از تبدیل «هم» و پروتئین‌های «هم‌دار» (مانند سیتوکرومها، میوگلوبین و آنزیمهای حاوی هم) بوجود می‌آید (۲).

بیلی‌روبین به مقدار کم در پلاسما و آب محلول است لذا بعد از آزاد شدن به داخل پلاسما، تقریباً تمام آن به پروتئین‌ها خصوصاً آلبومین متصل می‌شود. برخی ترکیبات نظیر سالی‌سیلاتها و سولفونامیدها با بیلی‌روبین برای اتصال به آلبومین رقابت می‌کنند و لذا قادرند جانشین بیلی‌روبین متصل به آلبومین شده و اثرات کلینیکی بارزی داشته باشند.

متابولیسم کبدی بیلی‌روبین

سه مرحله برای متابولیسم کبدی بیلی‌روبین شناخته شده است:

۱- برداشت کبدی (Uptake)

۲- مزدوج شدن (Conjugation)

۳- ترشح به صفرا (Excretion)

۱- برداشت کبدی

در این مرحله بیلی‌روبین که متصل به آلبومین است به کبد عرضه می‌شود. در کبد بیلی‌روبین از آلبومین جدا شده و به وسیله یک سیستم واسط حامل و اشیاع شونده در سطح سینوسی سلولهای کبدی گرفته می‌شود. این سیستم تسهیل کننده انتقال، گنجایش بسیار زیادی دارد به طوری که حتی در شرایط پاتولوژیک سبب کاهش متابولیسم بیلی‌روبین نمی‌گردد. چون این سیستم انتقال سبب تعادل بیلی‌روبین در دو طرف غشای سینوسی سلول کبدی می‌گردد، لذا مقدار برداشت بیلی‌روبین بستگی به مقدار برداشت آن در راههای متابولیکی بعدی دارد (۱).

۲- مزدوج شدن

بیلی‌روبین غیرمزدوج در آب به مقدار خیلی کم محلول است و برای ترشح به صفرا باید به ترکیبات محلول در آب تبدیل شود. واکنش در سیستم رتیلولوم اندوپلاسمیک سلولهای کبدی با واسطه آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز انجام می‌شود. واکنش در ۲ مرحله انجام می‌گیرد و ابتدا شکل مونوگلوکورونید و سپس دی‌گلوکورونید بوجود می‌آید. به طور طبیعی حدود ۸۵ درصد بیلی‌روبین مزدوج صفرا به شکل گلوکورونید و ۱۵ درصد به شکل مونوگلوکورونید است. کبد به جز در فتواکسیداسیون*، بیلی‌روبین غیرمزدوج در صفرا ترشح نمی‌کند.

۳- ترشح

به طور طبیعی بیلی‌روبین برای ترشح به صفرا باید به شکل مزدوج باشد. با وجودی که تمام فرآیند ترشح به طور کامل شناخته نشده ولی به نظر می‌رسد مرحله ترشح بیلی‌روبین مزدوج به صفرا وابسته به انرژی بوده و مرحله محدود کننده متابولیسم (Rate limiting step) کبدی بیلی‌روبین باشد. بروز اشکال در این مرحله باعث: ۱- کاهش ترشح بیلی‌روبین مزدوج به صفرا و ۲- برگشت یا ورود مجدد بیلی‌روبین مزدوج از سلولهای کبدی به جریان خون می‌شود.

بیلی‌روبین تام و مستقیم

واکنش شیمیایی که برای شناسایی و اندازه‌گیری پیگمانهای صفراوی به کار می‌رود، واکنش واندن‌برگ (Vanden Bergh Reaction) است. این واکنش برای شناسایی بیلی‌روبین

مزدوج و غیرمزدوج از یکدیگر (به دلیل تفاوت در خواص حلالیت آنها) مورد استفاده قرار می‌گیرد.

●● **بیلی روبین به مقدار کم در پلاسما و آب محلول است، لذا بعد از آزاد شدن به داخل پلاسما، تقریباً تمام آن به پروتئین‌ها خصوصاً آلبومین متصل می‌شود.** ●●

اگر واکنش در یک محیط آبی (aqueous medium) انجام شود، بیلی روبین محلول در آب (شکل مزدوج) واکنش میکند که واکنش مستقیم (Direct) و اندن برگ نامیده می‌شود ولی وقتی واکنش در متانل انجام شود - پیوند هیدورژنی درون مولکولی بیلی روبین غیرمزدوج می‌شکند - هم بیلی روبین مزدوج و هم غیرمزدوج واکنش می‌کنند که بیلی روبین تام (Total bilirubin) نامیده می‌شود. وقتی مقدار بیلی روبین مستقیم از بیلی روبین تام کسر شود، بیلی روبین غیرمستقیم (Indirect) یا همان غیرمزدوج بدست می‌آید (توجه در این مقاله منظور از بیلی روبین همان بیلی روبین غیرمزدوج است) (۲).

علل هیپر بیلی روبینمی

با توجه به سیر متابولیسمی بیلی روبین، اختلالات مربوطه به متابولیسم بیلی روبین را می‌توان به ۴ گروه زیر تقسیم کرد:

- ۱- افزایش تولید بیلی روبین (Over production)
- ۲- کاهش برداشت کبدی بیلی روبین
- ۳- نقص در مزدوج شدن بیلی روبین
- ۴- کاهش ترشح بیلی روبین مزدوج به صفرا

در ۳ گروه اول به طور عمده بیلی روبین غیرمزدوج و در گروه آخر بیلی روبین مزدوج بالا می‌رود که می‌توان ۳ گروه اول را هیپر بیلی روبینمی احتباسی (Retention Hyperbilirubinemia) و گروه آخر را هیپر بیلی روبینمی برگشتی (Regurgitation Hyperbilirubinemia) نامید.

اختلالاتی که سبب هیپر بیلی روبینمی غیرمزدوج می‌شوند:

۱- افزایش تولید بیلی روبین:

اختلالاتی که با همولیز همراه هستند از این گروهند (شایعترین آن آنمی همولیتیک). در این روند سرعت تولید بیلی روبین بیشتر از مقداری است که کبد میتواند از خون برداشت کند در نتیجه بیلی روبین خون بالا می‌رود.

●● **بیلی روبین غیرمزدوج در آب به مقدار خیلی کم محلول است و برای ترشح به صفرا باید به ترکیبات محلول در آب تبدیل شود.** ●●

به طور کلی به جز در مورد نوزادانی که تازه به دنیا آمده‌اند افزایش بیلی روبین زیان آور نیست. اما در مورد نوزادان افزایش بیلی روبین به مقادیر بیش از ۲۰ mg/dl - به علت رسوب بیلی روبین در عقده‌های قاعده‌ای (Basal ganglia) - ممکن است منجر به بروز کرنایکتروس (Kernicterus) شود.

درمان قلبی کرنایکتروس شامل تعویض خون و انفوزیون آلبومین برای افزایش اتصال بیلی روبین به آن و در نتیجه کاهش ورود

بیلی روبین به مغز بود. روشی که امروزه بکار گرفته می‌شود فتوتراپی است. تاباندن نور آبی به این بیماران منجر به فتوایزومراسیون بیلی روبین و دفع آن در صفرا می‌شود (تبدیل بیلی روبین به ایزومرهای محلول در آب که بدون احتیاج به مزدوج شدن به سرعت در صفرا ترشح می‌شوند). البته یک راه جدید کم کردن تولید بیلی روبین از «هم»، مهار آنزیم «هم اکسیژناز» است که بوسیله پروتوپورفیرینهای صنعتی انجام می‌شود.

۲- کاهش برداشت کبدی بیلی روبین - داروها: تعداد کمی از داروها برداشت کبدی بیلی روبین را تحت تاثیر قرار می‌دهند. فلاواسپیدیک اسید (Flavaspidic acid) که در درمان کرمهای نواری بکار می‌رود، نوویوسین (Novobiocin) و بعضی از رنگهای کوله سیستوگرافی (Cholecystographic dyes) از آن جمله‌اند.

۳- نقص در مزدوج شدن بیلی روبین (پائین بودن فعالیت آنزیم بیلی روبین گلوکورونیل ترانسفراز):

۱- ۲- ۳- یرقان فیزیولوژیک نوزادان، تقریباً همه نوزادان به یک هیپربیلی روبینمی گذرا بین روزهای دوم تا پنجم دچار میشوند. در دوران جنینی برداشت بیلی روبین از جنین توسط جفت صورت می‌گیرد در حالی که بعد از تولد برداشت بیلی روبین به عهده کبد نوزاد است. در این مرحله به علت عدم تکامل آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز (پائین بودن فعالیت آنزیم) هیپربیلی روبینمی بروز می‌کند که مقدار آن از ۵ mg/dl بیشتر نمی‌شود. فعالیت آنزیم چند روز (تا ۲ هفته) پس از تولد افزایش یافته و مقدار بیلی روبین به سطح

طبیعی برمی‌گردد. فعالیت این آنزیم با مصرف فنوباربیتال افزایش می‌یابد.

هیپوتیروئیدسم، تکامل آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز را به تعویق می‌اندازد. در افراد دچار کرتیسم، یرقان ممکن است چند هفته تا چند ماه ادامه پیدا کند. در حقیقت هیپربیلی روبینمی طولانی مدت بعد از تولد ممکن است نشانه یک هیپوتیروئیدی باشد. تاکید می‌گردد که هنگام تولد یرقان وجود ندارد بلکه بعد از آن بوجود می‌آید. اگر هنگام تولد، نوزاد یرقان داشت باید به فکر علل دیگر هیپربیلی روبینمی بود.

●● در بعضی از زنان بعد از مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی ممکن است حالتی شبیه به کلستان داخل کبدی حاملگی بروز کند. ●●

۲- ۳- کمبود ارثی آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز: در این دسته ۳ سندرم جای دارند. این سندرمها از حالت‌های خفیف کمبود آنزیم تا فقدان کامل آنزیم را در برمی‌گیرند.

۱- ۲- ۳- سندرم ژیلبرت (Gilbert's Syndrome): این سندرم مزمن با افزایش خفیف و پایدار بیلی روبین همراه است. اختلال معمولاً بعد از دهه دوم زندگی بروز می‌کند و یرقان اغلب در معاینات پزشکی یا تستهای معمول آزمایشگاهی مشخص می‌شود. مقدار بیلی روبین تام خون بین ۲mg/dl - ۱/۲ متغیر بوده و به ندرت از ۵mg/dl تجاوز می‌کند و در واکنش و اندن برگ کمتر از ۲۰٪ واکنش مستقیم می‌دهد. یرقان نوسان داشته و با گرسنگی طولانی، جراحی، تب، عفونت، فعالیت بدنی زیاد و مصرف الکل بدتر

ترانسفراز توسط عوامل مهار کننده از بین می‌رود. یرقان بعضی از نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند به حضور پرگنان - ۳، ۲۰ آلفا - دی‌آل $Pregnan - 3\beta, 20\alpha - diol$ (یک مهارکننده آنزیم گلوکوروئیل ترانسفراز) نسبت داده می‌شود (۲).

۵- هیپر بیلی روبینمی سمی:

هیپر بیلی روبینمی غیر مزدوج ممکن است از بدکاری کبد در اثر سمومی نظیر کروفروم، تتراکلریدکربن، استامینوفن و مسمومیت حاصل از قارچ *Amanita phalloides* عارض شود (۱).

اختلالاتی که در آنها هم بیلی روبین مزدوج هم غیر مزدوج بالا می‌رود:

۱- نقص ارثی در عملکرد ترشحی کبد - سندرم دوبین - جانسون (Dubin - Jahnson Syndrome): این اختلال که همچنین یرقان ایـدیوپاتیک مزمن (Chronic Idiopathic jaundice) نامیده می‌شود، به صورت اتوزومال مغلوب بوده و با حضور رنگدانه در قسمت مرکزی لوپولهای سلولهای کبدی (Centrilobular) مشخص می‌شود.

از نظر عملکرد، نقص در ترشح صفراوی بیلی روبین، رنگهای کوله فیلیک و پورفیرینها وجود دارد. با اندازه‌گیری بیلی روبین به روش دی‌آزو، بیلی روبین سرم این بیماران بین ۱۵-۳ mg/dl و به طور عمده از نوع مزدوج است. مقدار بیلی روبین دی‌گلوکوروئید سرم از شکل مونوگلوکوروئید آن بیشتر است (عکس این موضوع در سندرم روتر اتفاق می‌افتد). عقیده بر این است که این بیشتر بودن نسبت بیلی روبین دی‌گلوکوروئید به شکل مونوگلوکوروئید آن

می‌شود. بجز آنمی‌های همولیتیک، این اختلال شایعترین علت هیپر بیلی روبینمی غیر مزدوج است. مطالعات متعدد نشان می‌دهد که این افراد دچار کمبود خفیف آنزیم گلوکوروئیل ترانسفراز هستند و بعضی از بیماران همچنین دچار همولیز و کاهش برداشت کبدی بیلی روبین نیز می‌باشند. ۲-۲-۳- تیپ I کرایگلر - نجار: در تیپ I که یک اختلال نادر بوده و به دلیل فقدان کامل آنزیم گلوکوروئیل ترانسفراز می‌باشد، سطح بیلی روبین خون نوزادان بسیار بالا و بین ۴۵ - ۲۰ mg/dl است. به دلیل فقدان کامل آنزیم، کبد به هیچ وجه بیلی روبین مزدوج تولید نمی‌کند و بنابراین بیلی روبین به صفرا ترشح نشده و در نتیجه صفرا بی‌رنگ خواهد بود. فتوتراپی به طور گذرا و سریع بیلی روبین را کاهش می‌دهد ولی فنوباریتال هیچ تاثیری ندارد زیرا آنزیمی که بتواند توسط فنوباریتال القاء شود وجود ندارد. معمولاً نوزادان در یکسال اول در اثر کرن ایکتروس می‌میرند.

۲-۲-۳- تیپ II سندرم کرایگلر - نجار: در تیپ II کمبود نسبی آنزیم گلوکوروئیل ترانسفراز وجود دارد و اختلال شدت کمتری دارد. سطح بیلی روبین بین ۲۰-۶ mg/dl است و یرقان تا بلوغ ظاهر نشده و عوارض نورولوژیک (Neurologic complications) شایع نیستند. صفرا شامل مقادیر متفاوتی از بیلی روبین مزدوج بوده و بویژه شکل مونوگلوکوروئید افزایش چشمگیری دارد. فنوباریتال در پایین آوردن بیلی روبین خون موثر است.

۴- کمبود اکتسابی آنزیم گلوکوروئیل ترانسفراز:

مانند هر آنزیمی، فعالیت آنزیم گلوکوروئیل

وجه تشخیص برای بیماران هموزیگوت سندرم دوبین-جانسون است. این بیماران همچنین تغییراتی در ترشح کوپروپورفیرین دارند. ادرار طبیعی بیشتر شامل کوپروپورفیرین III و مقدار کمی کوپروپورفیرین I است. در بیماران دچار این سندرم عکس این قضیه اتفاق می‌افتد و کوپروپورفیرین ادرار بیشتر از نوع I است. افراد هتروزیگوت ترشح حد واسط کوپروپورفیرینهای I و III را نشان می‌دهند.

۲- سندرم دوتر (Rotor Syndrome):

این سندرم در بسیاری از موارد شبیه

سپروز نمی‌شود.

۲- یرقان راجعه حاملگی (Recurrent Jaundice of pregnancy):

نام دیگر این نوع یرقان، کلستاز داخل کبدی حاملگی است. در تعداد کمی از زنان حامله ممکن است کلستاز داخل کبدی ظاهر شود که معمولاً در سه ماهه سوم آبستنی رخ می‌دهد (البته ممکن است بعد از هفته هفتم هم اتفاق بیفتد). علائم بالینی شامل خارش و یرقان هستند و بیلی‌روبین سرم کمتر از ۶mg/dl است. علائم بالینی ایجاد شده بلافاصله بعد از زایمان برطرف شده و

وقتی بیلی‌روبین غیرمزدوج در معرض نورآبی (طول موج ۴۳۰ تا ۴۷۰ نانومتر) قرار گیرد، فتوایزومرهای از بیلی‌روبین ایجاد می‌شوند که محلول در آب بوده و کبد بدون مزدوج کردن، آنها را به صفرا ترشح می‌کند. ۶۶

سندرم دوبین-جانسون است ولی رنگدانه در سلولهای کبدی وجود ندارد و بیلی‌روبین سرم بیشتر از نوع مونوگلوکورونید است. افزایش ترشح کوپروپورفیرین در ادرار وجود دارد ولی نسبت کوپروپورفیرین I تغییر پیدا نمی‌کند. این سندرم به شکل اتوزومال مغلوب بوده و از لحاظ ژنتیکی با سندرم دوبین-جانسون فرق دارد.

۳- کلستاز راجعه ارثی خوش خیم

(Benign familial recurrent cholestasis):

یک سندرم نسبتاً نادر بوده که با حملات راجعه خارش و یرقان مشخص می‌شود. در خلال بروز، حمله آلکالین فسفاتاز سرم و اسیدهای صفراوی به طور قابل توجهی بالا می‌روند و بیوپسی کبد نمای کلستاز را نشان می‌دهد ولی هیچ انسداد مکانیکی وجود ندارد. علت اختلال مشخص نیست و بیماری باعث

تغییرات آزمایشگاهی ایجاد شده بعد از ۷ تا ۱۴ روز به حد طبیعی باز می‌گردند. کلستاز داخل کبدی در این بیماران «راجعه» نامیده می‌شود زیرا اغلب (و نه همیشه) در حاملگی بعدی ظاهر می‌شود. معمولاً احتیاج به درمان نیست ولی ممکن است کلستیرآمین برای کاهش خارش بکار رود. این اختلال باید از علل دیگر یرقان، مثل هپاتیت ویروسی، کبد چرب حاملگی ایدیوپاتیک (Idiopathic acute fatty liver of pregnancy) و کبد چرب ناشی از تتراسیکلین تشخیص داده شده و متمایز گردد. بروز دو بیماری آخر نادر بوده و در سه ماهه سوم اتفاق می‌افتند و با مرگ و میر بالایی همراه هستند.

۵- نقص اکتسابی در عملکرد ترشحاتی کبد - کلستاز ناشی از داروها:

در بعضی از زنان بعد از مصرف قرصهای

ضدبارداری خوراکی ممکن است حالتی شبیه به کلسناز داخل کبدی حاملگی بروز کند. در بعضی نیز ممکن است یرقان کلسناتیک خفیفی اتفاق بیفتد. دارو (قرص‌های ضدبارداری خوراکی) منجر به بیماریهای مزمن کبدی نمی‌شود و بعد از قطع آن عملکرد کبد طبیعی می‌شود.

بعضی از آنالوگهای تستوسترون مثل متیل تستوسترون و نوراتاندرون (Nore thandrolone) با شیوع کمتری سبب یرقان و تغییرات مهم در عملکرد کبدی می‌شوند ولی برخلاف هورمونهای زنانه این عوامل به عنوان عوامل بیماریهای مزمن کبدی به خصوص سیروز صفراوی مطرح شده‌اند. بخاطر همین پدیده، هورمونهای جنسی صناعی نباید در افرادی که دچار بیماری کبدی هستند مصرف شوند و یا چنانچه یرقان در کسانی که از این داروها استفاده می‌کنند بروز کرد یا سطح ترانس آمینازها یا آلکالین فسفاتاز بالا رفت ادامه مصرف آنها ممنوع می‌شود.

۶- یرقان بعد از عمل جراحی:

عوامل متعددی بعد از اعمال جراحی سبب افزایش بیلی‌روبین خون می‌شوند. مثل افزایش تولید بیلی‌روبین (در اثر آنمی همولیتیک، تزریق خون و جذب هماتوم‌ها)، کاهش فعالیت سلولهای کبدی (در اثر داروی بیهوشی هالوتان، شوک، عفونت و هپاتیت ویروسی) و انسداد خارج کبدی (در اثر آسیب مجاری صفراوی و یا سنگ مجرای کلدوک).

۷- هپاتیت و سیروز:

وقتی سلولهای کبدی آسیب می‌بینند (مثلاً در هپاتیت ویروسی) هر سه مرحله متابولیسم بیلی‌روبین دچار اشکال می‌شود. چون مرحله

ترشح، مرحله محدود کننده متابولیسم بیلی‌روبین است و در ضمن بیشتر تحت تاثیر آسیب قرار می‌گیرد مقدار زیادی بیلی‌روبین مزدوج وارد گردش خون می‌شود. در بیشتر بیماران دچار هپاتیت و سیروز، بیلی‌روبین تام از 5.0 mg/dl بیشتر نمی‌شود.

۸- انسداد خارج کبدی مجاری صفراوی:

شایعترین علل انسداد مکانیکی یا آناتومیکی مجاری صفراوی، سنگ، تومور یا تنگی مجاری صفراوی است. برخلاف سیروز و هپاتیت سطح بیلی‌روبین سرم در یک حد ثابت می‌ماند و بندرت از 2.5 mg/dl تجاوز می‌کند. علت دقیق آن معلوم نیست اما ممکن است مربوط به ترشح کلیوی بیلی‌روبین مزدوج یا راههای دیگر کاتابولیسم بیلی‌روبین در یرقانهای انسدادی باشد (۲).

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات پرسنل محترم کتابخانه و بخش انتشارات دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌شود.

زیرنویس:

* وقتی بیلی‌روبین غیرمزدوج در معرض نورآبی (طول موج ۴۳۰ تا ۴۷۰ نانومتر) قرار گیرد، فتولیزومرهای بیلی‌روبین ایجاد می‌شوند که محلول در آب بوده و کبد بدون مزدوج کردن، آنها را به صفرا ترشح می‌کند.

منابع:

۱- بلاغی، مصباح‌الدین، فیروززای، محسن، کوچکی شلمافی، اسماعیل (مترجمین)، مروری بر بیوشیمی هارپر، چاپ دوم، انتشارات بخش فرهنگی دفتر مرکزی جهاد دانشگاهی، تهران، صفحه: ۹-۵، ۷۹۸-۵ و ۸۰۳-۸۰۷ سال ۱۳۶۷.

2. Wilson, J.D. et al.; Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition, Mc Graw Hill Inc., U.S.A, 1991 pp: 264 - 7, 1317 - 22.