

مطالعه درباره عقیده کنونی متابولیسم بیلیروبین

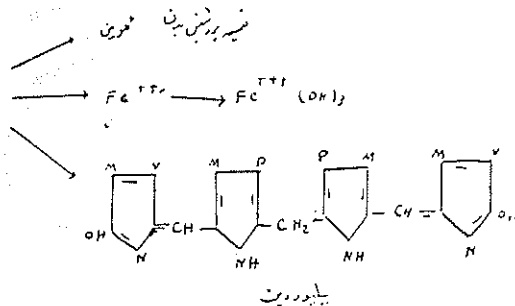
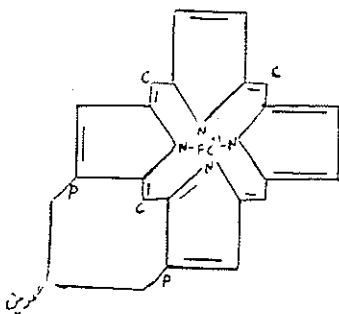
تعارف

دکتر عبدالحسین کاوندی

از آمریکا فلادلفیا

(بیمارستان دانشکده پزشکی جفرسن)

مبداء اصلی بیلیروبین همو گلوبین حاصله از تجزیه گلبول‌های قرمز است. گلبول‌های قرمز در انتهای عمر خود (بطور متوسط ۱۲۰ روز) از خون خارج و در نسج رتیکولو آندوتلیال تجزیه می‌شوند. مکانیسم دقیق تجزیه مولکول همو گلوبین در داخل این نسج هنوز کاملاً شناخته نشده است ولی سر نوشت سه عنصر متشکله آن یعنی گلوبین (۱) و آهن و پروتوپورفیرین (۲) مشخص است. گلوبین به اسیدهای آمینه تجزیه شده و ضمیمه پروتئین عمومی بدن می‌گردد. آهن احیاء شده ابتدا بشکل فریک و بعداً بشکل فریتین (۳) یا هموسیدرین (۴) در آمده و در کبد ذخیره می‌شود (شکل ۱).



- ۱- globin
- ۳- Ferritin

- ۲- Protoporphyrin
- ۴- Hemosiderin

پروتوپورفیرین هم به پیگمان صفراوی تبدیل می‌گردد. در این تبدیل یکی از پل‌های متانی باز شده و بجای حلقه معمولی پورفیرین با چهار هسته پیرولی در پیگمان صفراوی چهار هسته پیرولی در خط مستقیم قرار دارد و این پیگمان حاصله بیلیرودین (۱) است که سرعت تبدیل بیلیروین می‌گردد. بیلیروین از دستگاه رتیکولو آندوتلیال وارد پلاسما شده و از آنجا بوسیله پرتئین پلاسما (آلبومین و آلفایک گلوبولین) به کبد حمل و از راه صفرا ترشح می‌شود. در روده بیلیروین تحت تأثیر باکتری‌ها تبدیل به استرکوبیلینوژن (۲) شده و قسمت عمده آن از راه ورید باب جذب و به کبد می‌رود. قسمت جذب نشده (در حدود روزانه ۳۰ میلی‌گرم) با مدفوع دفع و باعث رنگ قهوه‌ای زرد مدفوع می‌شود. از استرکوبیلینوژن وارد به کبد مقدار جزئی (روزانه کمتر از ۴ میلی‌گرم) وارد خون شده و بصورت اوروبیلینوژن از ادرار دفع می‌شود.

گینیت ترشح بیلیروین و پیلیروین

از زمان کشف و اندنبرگ در تعیین بیلیروین سرم بادی آزور آکسیون ارایش بر حسب چگونگی رآکسیون بیلیروین را به دو نوع مستقیم و غیر مستقیم تقسیم کرده و عقیده عمومی بر این بود که بیلیروین مستقیم خالص بوده و نوع غیر مستقیم یک ترکیب بیلیروین با پرتئین است.

در سال ۱۹۵۳ کول (۳) و همکارانش با استعمال طریقه کروماتوگرافی (۴) در مطالعه سرم بیماران یرقانی ثابت کردند که بیلیروین را میتوان به دو قسمت مشخص مجزا کرد یکی از این دو قسمت شبیه بیلیروین خالص متبلور بوده جسمی است ثابت غیر محلول در آب و محلول در کلروفرم و عکس‌العمل و اندنبرگ غیر مستقیم دارد این قسمت با سم بیلیروین یا بیلیروین آزاد نامیده شد. قسمت دیگر جسمی است غیر ثابت که با سانی احیاء میشود در آب محلول بوده، عکس‌العمل و اندنبرگ مستقیم دارد. این قسمت ترکیبی از بیلیروین و اسید گلوکورونیک (۵) است. در حقیقت

۱- Biliverdin

۲- Stercobilinogen

۳- Coll

۴- Chromatography

۵- Glucuronic acid

باتر کیب این ماده آب دوست بیلیروین از صورت جسم غیر محلول در آب به صورت محلول در آب در آمده و قابل ترشح از صفرا میشود - در صفرا قسمت عمده بیلیروین (۷۵۰/۰) بشکل دی گلو کورونید (۷) یا پیگمان II است که عبارت از ترکیب دو مولکول اسید گلو کورونیک و یک مولکول بیلیروین است و بقیه (۲۵۰/۰) بشکل منو گلو کورونید یا پیگمان I است .

تشکیل بیلیروین گلو کورونیدیک کیفیت آنزیمی است که بطور عمده در کبد و بمقادیر خیلی کوچکت در کلیه و مخاط روده انجام میگردد . برای این کار باید اسید گلو کورونیک بشکل فعال خود یعنی اوریدین دی فسفات گلو کورونیک اسید (۲) وجود داشته باشد - سیستم آنزیمی که اسید گلو کورونیک را از اوریدین دی فسفات گلو کورونید اسید به بیلیروین منتقل می کند با اسم گلو کورونیل ترانسفراز (۳) بوده و در میکروزوم های کبدی وجود دارد .

بنابراین اثر کبد روی بیلیروین شامل دو مرحله جدا گانه است که اولی تر کیب آنزیمی پیگمان با اسید گلو کورونیک و دومی ترشح و غلظت آن در صفرا است ، در شرایط فیزیولوژیکی این دو مکانیسم کاملاً مؤثر بوده و احتباس محسوسی از بیلیروین وجود ندارد - اما اگر پیگمانی که به کبد میرسد زیاد شود (آنمی همولیزی) مکانیسم ترکیبی کبد کفایت نکرده و در نتیجه بیلیروین آزاد در پلاسما باقی میماند و ایجاد یرقانی میشود که مشخص با وجود بیلیروین با عکس العمل و اندنبرگ غیر مستقیم در پلاسما و فقدان بیلیروین در ادرار است .

تجربیات لابراتواری و مطابقت آن با رتاناها

۱ - مطالعه روی یرقان سگهای هیپاتکتومی شده نشان داد که قسمت عمده پیگمان احتباس یافته از بیلیروین آزاد و بقیه پیگمان I تشکیل شده ولی هیچ پیگمان II وجود ندارد . با برداشتن کلیه پیگمان I هم در خون باقی نمی ماند و باین

۱- Diglucuronide

۲- Uridine Diphosphateglucuronic acid

۳- Glucuronyl transferrase

ترتیب معلوم میشود که کبد مبداء تر کیب دی گلو کورونید بوده ولی کلیه هم بمقدار کمتری از پیگمان I درست می کند . در تجربیات بعدی زوی حیواناتی که کبدشان باتتراکلروردو کر بن یا اتیونین (۱) ضایع شده بود دیده شد که مقدار کمی از پیگمان سرم بصورت دی گلو کورونید بوده و قسمت عمدت منو گلو کورونید است . بنابراین یک کبد سالم جهت ایجاد پیگمان II لازم است .

در کلینیک در مورد یرقان های انسدادی مانند سنگ کولدوک یا سرطان سر لوزالمعده تر کیب بیلیروین در کبد مختل نشده ولی بواسطه وجود مانع نمیتواند بروده برسد و در نتیجه ایجادر گورژیتاسیون بیلیروین تر کیب شده وارد پلاسمامیشود از این جهت قسمت عمدت پیگمان سرم یعنی بالاتر از ۰.۵٪ و گاهی تا ۰.۷٪ از پیگمان II تشکیل شده است در صورتی که در مورد یرقان های حاصله از هپاتیت های حاد یا مزمن تجمع بیشتری از پیگمان I وجود داشته و نسبت پیگمان II کمتر است - ولی در هر حال نسبت این دو پیگمان در صفر طبیعی است .

۲ - باتوجه باینکه تر کیب بیلیروین لازم برای ترشح آن به صفر است اگر اختلالی در عمل تر کیب بیلیروین ایجاد شود باعث اختلال در ترشح و بنابراین احتباس در پلاسمای گردد و در این صورت یک شکل احتباس بیلیروین باعکس العمل غیر مستقیم و بدون بیلیروین اوری ایجاد خواهد شد که باشکل همولیزی متفاوت است زیرا مقدار رنگدانه حاصله زیاد نشده بلکه ظرفیت تر کیبی کبد کم شده است . چنین کیفیتی ابتدا در موش های ویستار (۲) بوسیله گان (۳) ذکر شد در مطالعه روی این موش ها ابتدا مجرای صفراوی بخارج باز شد و بعد از اندازه گیری غلظت بیلیروین در صفر ابتدا مقداری بیلیروین متبلور بطور داخل وریدی تزریق شد و دیده شد که غلظت بیلیروین تغییر واضحی نکرد . بعد مقداری بیلیروین گلو کورونید تزریق شد که باعث افزایش شدید بیلیروین در صفر گردید که نشان میدهد اگر کبد این موش میتواند بیلیروین را تر کیب کند اشکالی در ترشح آن نداشت .

در کلینیک يك عده از یرقان‌های غیر همولیزی باعکس العمل و اندنبرگ غیر- مستقیم و بدون وجود بیلیروبین در ادرار با این کیفیت تطابق داده شد و تجربیات حاصله بانسج کبدی این بیماران هم نارسائی مکانیسم ترکیبی کبد آنها را ثابت کرد این یرقان‌ها عبارتند از :

۱- یرقان غیر همولیزی فامیلی تیپ ژیلبر (۱) با اختلال عملی و سرشتی کبد (۲) که يك یرقان فامیلی خفیفی است که مقدار بیلیروبین آزاد معمولاً از ۶ میلی گرم در ۱۰۰ سانتی متر کمتر بوده تمام تست‌های کبدی و ویروسی کبدی طبیعی است وطحال بزرگ نشده است این بیماران ممکن است فقط از سستی و خستگی و یاتهو ع شکایت داشته باشند ولی روپمرفته يك بیماری نيك خیمی است .

۲- سندروم کریگلر-ناجار (۳) - در سال ۱۹۵۲ این دو مؤلف ۷ بچه را که یرقان غیر همولیزی و بدون وجود بیلیروبین در ادرار کمی بعد از تولد در آنها پیدا شده بود شرح دادند که سرم بیلیروبین غیر مستقیم ۲۳-۴۵ میلی گرم در ۱۰۰ سی سی بوده و در عرض چندماه کریکتروس (۴) در تمام آنها غیر از یکی ظاهر شد - این سندروم را يك شکل کلینیکی شدید و نادری از بیماری ژیلبر میدانند .

۳- یرقان فیزیولوژیکی نوزادان - که در حدود روز دوم تا هفتم دیده میشود و امروزه تصور میکنند نتیجه اختلال در ترکیب بیلیروبین بعلمت عدم تکامل سیستم آنزیمی گلوکورونیل ترانسفراز در ۱۰ روزه اول زندگی است .

۴- یرقان اطفال زودرس : که نظیر کیفیت فوق منتهی با اشکال شدیدتری در اطفال زودرس دیده میشود . مقدار بیلیروبین آزاد سرم در اینجا ممکن است خیلی بالا رفته و باعث ایجاد کریکتروس شود (شکل ۲)

۱- Gilbert

۲- Constitutional hepatic disfonction

۳- Crygler - najjar

۴- Kernicterus

بیماری	مقدار بیلیروبین آزاد سرم
بیماری ژیلبر	۱۱-۱/۵ میلی گرم در ۱۰۰ cc
سندروم کریگلر ناجار	۴۸-۱۹
یرقان فیزیولوژیکی نوزادان	۲۲-۱/۵
یرقان اطفال	۷۰-۱/۵

شکل ۲ نمای اقسام یرقان کبدی همولیزی شکل بدون همولیز

خلاصه :

اطلاعات امروزی در باره متابولیسم بیلیروبین را میشو در چندین خلاصه کرد که بیلیروبین باتشکیل منو گلو کورونید و دی گلو کورونید از وضع محلول در چربی بحالت محلول در آب درمی آید و این کیفیت مسئول تمام تفاوت های شیمیائی و فیزیولوژیکی دو نوع بیلیروبین باعکس العمل مستقیم و غیر مستقیم است. با وجودی که قسمتی از منو گلو کورونید ممکن است در خارج از کبد ساخته شود قسمت اصلی تر کبید در کبد انجام گرفته و قسمت عمدۀ بیلیروبین بصورت دی گلو کوونید از صفرا ترشح میشود.

Bibliography

- 1- Coll, P.G and LATH, G.H « The separation of serum pigments giving the direct and indirect VAN DEN BERG reaction » J.CLIN.PATH 1953 .
- 2- Coll , LATHE and BILLING « separation of the bile pigments of serum, bile and urine » Biochem. J 1954_57_ Page 514 -518
- 3 - SCHMID, R. «Direct reacting bilirubin , bilirubin glucuronide in serum , bile and urine » .SCIENCE 124 JULY 1956, 76.77
- 4 - ISSELBACHER, K J «The demonstration of bilirubin sulfate in bile (abstract) » J.CLIN. INVEST 1958 904 .
- 5- HUGH, R BUTTS - Irwin, Arias - Jesse L. Bollman-Isselbacher K.J and RVDI SCHMID .«Bilirubin metabolism»Gastro enterology 1959 Vol 36 No 2 page 161-179 .
- 6- HARRY, N. HOFFMAN and FRED, F WHITCOMB « Current concep, of bilirubin metabolism in jaundice » Postgraduat medicin 1959 Vol 26 No3 - page 279- 282 .