

## اتیولوژی هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نوزادان

دکتر اسداله مجتبائی \*

اما تحقیقات متعددی که در سالهای اخیر در این زمینه انجام شده نشان میدهد که علل متعددی در پدید آوردن آن دخالت دارند و کمبود آنزیم گلوکرونیل ترانسفراز تنها عامل وحتمی احتمالاً مهم‌ترین عامل بوجود آوردن هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نوزادان نیست.

در حقیقت باید گفت که در کلیات هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نوزادان در مرحله شروع زندگی خارج رحمی و در نتیجه اختلالات و تغییرات فیزیولوژیکی متعددیست که در بدن نوزاد و کودکان بزرگتر موقت و گذرا بوده و در مدت کوتاه چندین روز تا چندین هفته پس از تطابق با محیط خارج رحمی از میان میرود.

علل هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نوزادان از نقطه نظرهای زیر مورد بررسی قرار میگیرد:

- ۱- افزایش تولید بیلیروبین.
  - ۲- نارسائی **Insufficiency** کبد در برداشت **uptake** بیلیروبین از پلاسما.
  - ۳- نارسائی کبد در کنتر و گه کردن بیلیروبین.
  - ۴- جذب مجدد بیلیروبین.
  - ۵- وضع خاص گردش خون کبدی.
- الف - افزایش تولید بیلیروبین از متلاشی شدن گلبول‌های سرخ: قسمت اعظم بیلیروبین از هموگلوبین که خود از متلاشی شدن گلبولهای قرمز پیر حاصل میشود تولید میگردد بدین ترتیب که هموگلوبین بدو ملکول هم **Heme** که آهن‌دار است و گلوبین که پروتئین است تجزیه میگردد. آهن ملکول هم **Heme** توسط جریان‌های متابولیک اکسیداتپو از آن جدا شده و ملکول بیلیروبین تولید میشود. تجزیه هموگلوبین و تولید بیلیروبین در سیستم رتیکیولوآندوتلیال در مدت زمان نسبتاً کوتاه (چند ساعت) انجام می‌پذیرد و از هر یک گرم هموگلوبین ۳۴ میلی‌گرم بیلیروبین بدست می‌آید.

مقدار بیلیروبین سرم در بزرگسالان و کودکان پس از دوره نوزادی  $0/4$  تا  $0/8$  میلی‌گرم درصد میلی‌لیتر است که قریب نیمی از آن بیلیروبین غیر مستقیم (غیر کنتر و گه) و بقیه آن بیلیروبین مستقیم (کنتر و گه) است.

در مقایسه با مقادیر فوق کلیه نوزادان در طی روزهای اول پس از تولد دچار هیپر بیلیروبینمی - **Hyperbilirubinemia** میگردند که قسمت اعظم آنرا بیلیروبین غیر مستقیم تشکیل میدهد. در تقریباً دو سوم نوزادان این افزایش بیلیروبین تاحدی است که موجب تشخیص ایکتر (زردی) در نوزاد میگردد.

افزایش بیلیروبین در نوزاد فول‌ترم **Full term** طبیعی چند ساعت پس از تولد شروع گشته و در حدود روزهای سوم و چهارم به حداکثر مقدار خود میرسد و از آن بعد بتدریج کاهش یافته و پس از چند روز بمقادیر طبیعی کودکان بزرگتر میرسد.

در نوزاد پرماتور **Premature** یا کم‌وزن **Low birth weight** افزایش بیلیروبین تدریجی‌تر انجام گشته و در روزهای پنجم تا هفتم به حداکثر مقدار خود میرسد و سپس تدریجاً کاهش یافته و پس از یکی دو هفته بمقدار طبیعی کودکان بزرگتر میرسد.

هیپر بیلیروبینمی و از نظر بالینی ایکتر فوق هیپر بیلیروبینمی یا ایکتر فیزیولوژیک نامیده میشود و حداکثر مقدار بیلیروبین سرم به ۱۲ میلی‌گرم درصد در نوزاد فول ترم طبیعی و ۱۵ میلی‌گرم درصد در نوزاد پرماتور یا کم‌وزن میرسد.

هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک معمولاً برای نوزاد فول ترم طبیعی کاملاً بدون خطر است اما در نوزاد پرماتور یا کم‌وزن ممکن است در تحت شرایطی موجب عوارضی گردد.

تا چند سال پیش علت هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نوزادان را فقط نتیجه کمبود آنزیم گلوکرونیل ترانسفراز **Glucuronyl transferase** سلولهای کبدی میدانستند

دیگر وجود مواد پروتئینی بخصوصی در داخل سیتوپلاسم سلولهای کبدی است که قابلیت این را دارند که آنیونهای ارگانیک Organic anions را بخود متصل نمایند از این پروتئینها دو نوع مشخص شده که بنامهای پروتئین Y و پروتئین Z نامیده شده است. ابتدا پروتئین Y بیلروبین را بخود متصل میسازد و وقتی این ترکیب بحد معینی رسید پروتئین Z به بیلروبین اتصال مییابد.

پس از اتصال بیلروبین به پروتئین های Y و Z در داخل سلول به شبکه اندوپلاسمیک

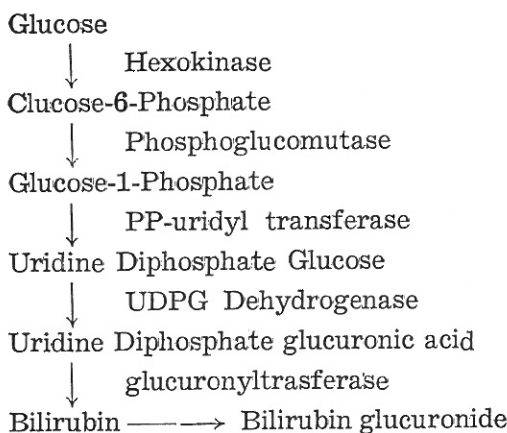
### Endoplasmic reticulum

منتقل میشود تا کتر و گه گردد.

کبد نوزاد نسبت به برداشت uptake بیلروبین غیرمستقیم نسبت به کودکان بزرگتر دچار نارسائی است که علت آن باتوجه به تحقیقات اخیر بنظر میرسد پروتئین Y سلولهای کبد نوزاد کمتر از کودکان بزرگتر باشد. احتمال دارد آنیونهای دیگری به پروتئین Y متصل گشته و بدین طریق مانع از اتصال بیلروبین بدان گردد.

۳- نارسائی کبد در کتر و گه کردن بیلروبین

بیلروبین غیرمستقیم در سلولهای کبدی توسط آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز Glucuronyl transferase با اسید گلوکورونیک Glucuronic acid با شکل منوگلوکورونیدودی گلوکورونیدوحتی بمقدار بسیار کم با سایر اسیدها (مثلا اسید سولفوریک) کتر و گه میگردد. اسید گلوکورونیک بشکل یوریدین دی فسفات گلوکورونیک اسید Uridine diphosphate glucuronic acid در نتیجه اثر آنزیم یوریدین دی فسفات گلوکزیدی هیدروژناز UDPG dehydrogenase در روی یوریدین دی فسفات گلوکز Uridine diphosphate glucose تولید میشود.



فعالیت آنزیمهای گلوکورونیل ترانسفرازودی-هیدروژناز UDPG dehydrogenase در روزهای اول پس از تولد کم است و بتدریج افزایش یافته پس از چند هفته بمیزان کودکان بزرگسال میرسد.

عواملی از قبیل افزایش بیلروبین غیرمستقیم سرم و بعضی از داروها مانند فنوباریتال و الکل اتیلیک موجب

بنابراین تولید بیلروبین از هموگلوبین بتعداد گلبولهای سرخ - میزان هماتوکریت و هموگلوبین خون و عمر گلبولهای سرخ بستگی دارد.

بطور متوسط تعداد گلبولهای سرخ نوزاد ۵/۶ میلیون در میلیمتر مکعب هماتوکریت ۵۶ درصد و هموگلوبین ۱۷ گرم درصد است که از مقادیر مشابه آن در کودکان بزرگتر تا حد قابل ملاحظه ای بالاتر است. همچنین عمر متوسط گلبولهای سرخ در نوزاد کوتاه تر و تقریباً دوسوم عمر گلبولهای قرمز در کودکان بزرگتر است. (عمر متوسط گلبولهای سرخ در بزرگسالان ۱۲۰ روز و در نوزادان ۸۰ روز است).

باتوجه به نظرات فوق روشن است که میزان تولید بیلروبین از تجزیه گلبولهای سرخ بیشتر از کودکان بزرگتر است.

ب - افزایش خون سازی غیر موثر -

Ineffective erythropoiesis بطور طبیعی قسمت کمی (کمتر از ۱۰ درصد) از بیلروبین در نتیجه از میان رفتن گلبولهای سرخ نارس Immature red cell precursors که در مغز استخوان و یا بلافاصله پس از رها شدن در جریان خون از میان میروند حاصل میشوند فدیده فوق که خون سازی غیر موثر Ineffective Erythropoiesis نامیده میشود در نوزادان تشدید مییابد و ۱۰ تا ۲۵ درصد بیلروبین در نوزادان بخصوص نوزادان پره ماتوره را تولید می نماید.

ج - افزایش تولید بیلروبین از مواد غیر هموگلوبین

قسمت کمی (کمتر از ۱۰ درصد) بیلروبین در شرایط طبیعی از تجزیه مواد غیر هموگلوبین از قبیل میوگلوبوین - سیتوکروم cytochrome کاتالاز catalase تریپتوفان پیرولاز pyrrolase و غیره حاصل میشود.

میزان بیلروبین حاصل از مواد غیر هموگلوبین نیز در نوزادان بیش از کودکان بزرگتر است.

میزان تولید بیلروبین در نوزاد با توجه بموارد فوق (بالا بودن تعداد گلبولهای سرخ - کم بودن عمر متوسط گلبولهای سرخ - افزایش خون سازی غیر موثر - افزایش تجزیه مواد بیلروبین زای غیر هموگلوبینی) در نوزاد ۸/۵ میلیگرم بازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز مییابد که باتوجه بمقدار مشابه آن در بزرگسالان که ۳/۵ میلیگرم بازاء هر کیلوگرم وزن در روز است افزایش قابل ملاحظه ای (بیش از ۲ برابر) را نشان میدهد.

۲- نارسائی insufficiency کبد در برداشت

uptake بیلروبین از پلاسمای :

سلولهای کبدی بطور طبیعی تمایل شدیدی به ربودن بیلروبین غیرمستقیم از پلاسمای دارند و علت آن بر طبق اطلاعات موجود از یکطرف دیواره سلولهای کبدی است که از مواد بخصوصی ساخته شده که گیرنده receptor بوده موجب جذب بیلروبین غیرمستقیم میگردد. از طرف

شدن فلورمیکربی روده گشته و در نتیجه موجب تجزیه بیلیروبین میگردد .

۵- وضع خاص گردش خون کبدی - در زمان جنینی کبد قسمت اعظم خون خود را توسط ورید باب از طریق وریدنافی که دارای خون اکسیژنه است دریافت میدارد . بلافاصله پس از تولد با قطع بند ناف این منبع خون اکسیژنه برای کبد از میان میرود و میزان اکسیژن خون ورید باب شدیداً نقصان مییابد . این تغییر ناگهانی در میزان اکسیژنی که به کبد میرسد موجب حالتی بنام شوک فیزیولوژیک Physiologic shock میگردد که بعقیده بسیاری موجب اختلالات و تاخیدی نارسائی موقت کبدی ( مثلاً در مورد متابولیسم بیلیروبین ) میشود . بنظر میرسد پس از مدت چند روز تا چند هفته کبد خود را با شرایط جدید تطابق داده و نارسائی در اعمال کبد از میان میرود .

از طرف دیگر کانال وریدی Ductus venosus که ورید باب را به ورید اجوف تحتانی در زمان جنینی مربوط می نماید و واسطه انتقال خون از ورید نافی به ورید اجوف تحتانی میباشد معمولاً پس از تولد بسته میشود اما مسدود شدن کامل کانال وریدی ممکن است مدت چندین روز بطول انجامد و در این مدت موجب شود که قسمتی از خون ورید باب بدون اینکه از کبد عبور نماید و از نظر بیلیروبین تصفیه Clearance شود وارد قلب گردد این مکانیسم بخصوص در هیپر بیلیروبینمی نوزادان پرده ماتور نقش مهمی را ایفا می نماید .

عللی که از نظر اتیولوژی هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نوزادان در فوق مورد بررسی قرار گرفت از نظر اهمیت نقشی که در ایجاد هیپر بیلیروبینمی دارند دارای ارزش مساوی نیستند و چون هنوز بسیاری از نکات درباره فیزیولوژی نوزادان روشن نشده است و تحقیقات وسیع تری در این زمینه مورد نیاز است بدین جهت نمیتوان بطور مسلم بیان داشت که کدامیک از عوامل فوق نقش اصلی را در هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نوزادان دارد و احتمالاً در شرایط مختلف و در نوزادان مختلف ( فول ترم - پره ماتور ... ) نقش بعضی از عوامل فوق تشدید یا تخفیف می یابد .

مسلماً هرگونه تحقیق و فهم بیشتر فیزیولوژی هیپر بیلیروبینمی نوزادان میتواند در پیشگیری و درمان هیپر بیلیروبینمی پاتولوژیک نوزادان مورد استفاده بالینی قرار گیرد .

خلاصه - هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نوزادان دارای علل گوناگونی است که عبارتند از :

- ۱- افزایش تولید بیلیروبین در نتیجه :
- الف - افزایش تولید بیلیروبین ناشی از متلاشی شدن گلبولهای سرخ .
- ب - افزایش خون سازی غیر موثر .
- ج - افزایش تولید بیلیروبین از مواد غیر هموگلوبین .

افزایش فعالیت آنزیم های فوق گشته و بعضی از داروها مانند نوو بیوسین Novobiocin و هورمن ها بخصوص ترکیبات استروئید موجب کاهش فعالیت های آنزیم های فوق میگردد . در حدود یک درصد از مادران شیرده هورمنی بنام پرگنان ۳ آلفا ۲۰ بتادیول pregane 3 alpha 20 betadial که از ترکیبات استروئید است در شیر آنها بمقدار زیاد یافت میشود و نوزادان این مادران دچار ایکتری میگرددند که با قطع شیر مادر از میان میرود و بنظر میرسد علت ایکتری مربوط به اثر متوقف کننده این هورمن در روی آنزیم گلوکوکورونیل ترانسفراز و کثرتی که کردن بیلیروبین باشد . بهر حال علت کمبود فعالیت آنزیم های گلوکوکورونیل ترانسفراز و دی هیدروژناز UDGP dehydrogenase و در نارسائی کبد در کثرتی که کردن بیلیروبین کاملاً روشن نیست . احتمال دارد که هورمن فوق که در سرم خون مادر موجود است از جفت عبور نموده و موجب کاهش فعالیت آنزیم های فوق گردد .

باتوجه به اشکالاتی که در تفسیر تحقیقات انجام شده در مورد میزان فعالیت این آنزیم ها وجود دارد هنوز در بسیاری موارد اختلاف عقیده موجود است بنا بر بعضی از تحقیقاتی که اخیراً انجام شده میزان فعالیت گلوکوکورونیل ترانسفراز UDPGT چندان هم کم نیست و بعلاوه در طی ۴ هفته اول پس از تولد میزان فعالیت آن چندان تغییر نمی یابد و بر طبق این نظریه کمبود فعالیت آنزیم فوق نقش چندان در هیپر بیلیروبینمی فیزیولوژیک نوزادان ندارد .

۴- جذب مجدد بیلیروبین - بیلیروبین مستقیم ( کثرتی که ) سریعاً از سلولهای کبدی خارج و دفع گشته و وارد مجاری صفراوی و بالاخره روده میشود . تقریباً تمام بیلیروبین در روده توسط باکتریهای موجود در روده تبدیل به اوروبیلینوژن و سپس اوروبیلین گشته و از راه مدفوع دفع میشود . قسمت بسیار کمی از اوروبیلینوژن جذب شده و وارد جریان خون میگردد و از راه ادرار دفع میشود .

در نوزاد از یک طرف فلور میکربی روده هنوز بوجود نیامده و از طرف دیگر آنزیم بتا گلوکوکورونیداز B glucuronidase در جدار روده موجود است در نتیجه بیلیروبین مستقیم در روده با اوروبیلینوژن تبدیل نشده بلکه دکوتیوگه میگردد و قسمتی از این بیلیروبین مجدداً جذب می شود و یک گردش روده ای کبدی Enterohepatic circulation برای بیلیروبین پدید می آید که موجب افزایش بیلیروبین سرم میگردد مشاهده شده است که در نوزادانی که دیر تغذیه در آنها شروع میشود Late feeding برخلاف آنها که زود تغذیه میشوند Early feeding بیلیروبین سرم افزایش بیشتری می یابد و علت آن احتمالاً افزایش جذب مجدد بیلیروبین است زیرا تغذیه موتیلیته Motility روده ها را افزایش داده موجب رفع سریع مکنیوم و محتویات روده ها میشود و زمان چندان برای جذب مجدد بیلیروبین باقی نمیگذارد همچنین موجب برقرار

- الف - موجود نبودن فلور میکربی روده .  
 ب - وجود آنزیم بتا گلوکوروئیداز در روده .  
 ۵ - وضع خاص گردن خون کبدی .  
 الف - کاهش خون اکسیژنه ورید باب .  
 ب - عدم انسداد کامل کانال وریدی .

By: **Assadoliah Mojtabae, M.D.**

### ABSTRACT

Etiology of Physiologic Neonatal Hyperbilirubinemia. Every newborn infant develops hyperbilirubinemia during the first week of life which is called "physiologic".

There are several factors responsible for the development of physiologic hyperbilirubinemia, as follows:

1. Increased bilirubin production, due to
  - a - Increased blood volume.
  - b - Decreased R.B.C. survival time.
  - c - Increased ineffective hematopoiesis.
  - d - Increased bilirubin production from non-hemoglobin sources.
2. Hepatic insufficiency in bilirubin uptake due to
  - a - Decreased Y protein in liver cells, or binding of Y protein by other anions.
3. Hepatic insufficiency in bilirubin conjugation due to
  - a - Decreased UDP glucuronyl transferase and UDPG dehydrogenase.
  - b - Inhibitory effect of maternal steroids on the activity of glucuronyl transferase.
4. Bilirubin reabsorption from intestine (entero-hepatic circulation), due to
  - a - Absence of physiologic bacterial flora of the intestine.
  - b - Presence of beta glucuronidase in the intestine.
  - c - Decreased motility of the bowels.
5. Hepatic circulation
  - a - Sudden decrease of oxygen supply to the liver after birth.
  - b - Portal blood flow bypassing liver through partially patent ductus venosus.

### REFERENCES

1. Ackerman, B.D. et al : Hyperbilirubinemia in small premature infants. *Pediatrics*, 45: 918, 1970.
2. Bergsma, D. ed: Bilirubin metabolism in the newborn. *Birth defects*. Original ar-

- ۲- نارسائی کبد در برداشت uptake بیلیروبین از پلاسما در نتیجه؟؟ کاهش پروتئین Y آزاد؟؟
- ۳- نارسائی کبد در کنتر و گه کردن بیلیروبین در نتیجه کمبود آنزیمهای گلوکوروئید ترانسفراز؟ اثر متوقف کننده استروئیدهای موجود در سرم مادر؟
- ۴- جذب مجدد بیلیروبین در نتیجه:

title series 6:1-136, 1970.

3. Bernstein, R.B. et al: Bilirubin metabolism in the fetus. *J. Clin. Invest.*, 45: 1194, 1966.
4. Cracco, J.B. et al: Bilirubin metabolism in the newborn. *Mayo Clin. Proc.* 40: 868, 1965.
5. Dawes, G.S. Fetal and neonatal physiology. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1968.
6. Ditoro, R., et al: Glucuronation of the liver in premature babies. *Nature*, 219: 265, 1968.
7. Fleischner, G. and Arias, I.M. Recent advances in bilirubin formation, transport and excretion. *Amer. J. Med.*, 49: 576, 1970.
8. Hargreaves, T. and Piper, R.F. Breast milk jaundice. Effect of inhibitory breast milk and  $3\alpha, 20\beta$  Pregnandiol on glucuronyl transferase. *Arch. Dis. Child.* 46: 195, 1971.
9. Lester, R. and Troxler, R.F. : New light on neonatal jaundice. *New Eng. J. Med.*, 280: 779, 1969.
10. Levi, A.J. et al: Two hepatic cytoplasmic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin. *J. Clin. Invest.* 48: 2159, 1969.
11. Maisels, M.J. : Bilirubin, on understanding and influencing its metabolism in newborn infant. *Pediat. Clin. N. Amer.* 19: 447, 1972.
12. Nelson, W.E. et al (eds) : *Textbook of pediatrics*: W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1969.
13. Odell, G.B. Physiologic hyperbilirubinemia in the neonatal period. *New Eng. J. Med.* 277: 193, 1967.
14. Oski, F.A. and Naiman, J.L. : Hematologic problems in the newborn. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1966.
15. Poland, R.D. and Odell, G.B. : Physiologic jaundice: The enterohepatic circulation of bilirubin. *New Eng. J. Med.* 284: 1, 1971.
16. Wennberg, R.P. et al: Early versus delayed feeding of low birth weight infants: Effect on physiologic jaundice. *J. Pediat.*, 68: 860, 1966.