

اصول طب داخلی هاریسون



بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی

بخش ۱

تظاهرات اصلی بیماری‌ها

- فصل ۴۵ زردی ۱۰
 فصل ۴۶ اتساع شکم و آسیت ۲۰

بخش ۲

تومورهای کبد و پانکراس

- فصل ۷۸ تومورهای کبد و درخت صفراوی ۲۸
 فصل ۷۹ سرطان پانکراس ۵۰

بخش ۳

بیماری‌های کبد و مجرای صفراوی

- فصل ۳۲۹ نحوه برخورد با بیمار مبتلا به بیماری کبدی ۶۰
 فصل ۳۳۰ ارزیابی کارکرد کبد ۷۳
 فصل ۳۳۱ هیپر بیلی روبینمی ۸۱
 فصل ۳۳۲ هپاتیت حاد ویروسی ۹۲
 فصل ۳۳۳ هپاتیت توکسیک و هپاتیت ناشی از دارو ۱۳۵
 فصل ۳۳۴ هپاتیت مزمن ۱۵۱
 فصل ۳۳۵ بیماری الکلی کبد ۲۰۴
 فصل ۳۳۶ بیماری کبد چرب غیر الکلی و استئاتو هپاتیت غیر الکلی ۲۰۸
 فصل ۳۳۷ سیروز و عوارض آن ۲۱۶
 فصل ۳۳۸ پیوند کبد ۲۳۴
 فصل ۳۳۹ بیماری‌های کیسه صفرا و مجاری صفراوی ۲۵۰

بخش ۴

بیماری‌های پانکراس

- فصل ۳۴۰ رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری لوزالمعدی ۲۷۶
 فصل ۳۴۱ پانکراتیت حاد و مزمن ۲۸۳
 فصل ۴۰۷ هموکر و ماتوزیس ۳۰۶
 فصل ۴۰۸ بیماری ویلسون ۳۱۵

نمایه ۳۲۱

به نام خداوند جان و خرد کزین برتر اندیشه برنگذرد

سپاس فراوان به درگاه ایزد یکتا که توفیق انتشار اثری علمی و آموزشی در طب داخلی نصیب دوستداران و طلابه داران اعتلای دانش و فرهنگ این مرز و بوم دانش پرور نمود. در عصر انفجار اطلاعات، مرزهای علوم پزشکی به خصوص طب مادر یعنی طب داخلی، به نحو چشمگیری در حال گسترش و پیشرفت می باشد، بنابراین لازم است پزشکان و دانشجویان گروه پزشکی بیش از پیش برترین اطلاعات علمی به دست آمده در حیطه پزشکی را از منابع معتبر بیاموزند.

گرچه اینترنت و فضای مجازی می تواند آخرین اطلاعات را به سرعت به کاربران انتقال دهد اما منبع اطلاعات به دست آمده نیز قابل تأمل است. یکی از مهمترین منابع حال حاضر در مورد بیماری کبدی کتاب هاریسون می باشد که مورد قبول عموم دانشگاه های جهان و ایران می باشد.

بیماری های کبدی متأسفانه روز به روز در حال افزایش در سرتاسر جهان می باشد. گرچه هپاتیت ها در بعضی کشورها بالاخص در ایران مسیر نزولی داشته ولی متأسفانه کبد چرب در جهان به طور چشمگیری در حال افزایش می باشد، عوارض کبدی داروها نیز در حال افزایش می باشد. از این رو شناخت بهتر داروها و مکانیسم اثر آنها و توکسیکولوژی داروها بایستی مورد توجه اکثر پزشکان قرار گیرد.

بیماری های متابولیک کبدی گرچه نادر هستند ولی شناخت زودرس آنها و برخورد صحیح باعث نجات جان بیمار و جلوگیری از عوارض ناتوان کننده و گاه کشنده می گردد.

سیروز نقطه پایان بیماری های کبدی است. خوشبختانه پیوند کبد به عنوان درمان قطعی سیروز ناشی از بیماری های کبدی نقطه امید است، به همین دلیل اندیکاسیون ها و عوارض پیوند از مباحث مهم بیماری های کبدی می باشد. با توجه به اشارات گفته شده می توان پیش بینی کرد که کتاب حاضر که ترجمه بیماری های کبدی هاریسون است نسبت به ویرایش قبلی تغییرات بسیاری کرده است.

ترجمه کتاب بسیار سلیس و صفحه آرای و چاپ کتاب با دقت و سلیقه ای که شایسته کتاب ارزشمند طب داخلی هاریسون می باشد انجام گرفته است.

برای تمامی دست اندرکاران انتشارات ارجمند و سایر همکاران عزیز آرزوی موفقیت و سربلندی داریم.

دکتر سیلمحمود اسحق حسینی

فوق تخصص گوارش و کبد

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران



بخش اول

تظاهرات اصلی بیماری‌ها

توصیف می‌کنند. وجود بیلی‌روبین در ادرار^۶ نشان‌دهنده افزایش جزء بیلی‌روبین مستقیم سرم و بنابراین، وجود بیماری کبدی یا صفراوی است.

افزایش سطح بیلی‌روبین سرم هنگامی رخ می‌دهد که عدم تعادل بین تولید و پاکسازی بیلی‌روبین وجود داشته باشد. ارزیابی منطقی بیمار مبتلا به زردی، به درک تولید و متابولیسم بیلی‌روبین نیاز دارد.

■ تولید و متابولیسم بیلی‌روبین

(به فصل ۳۳۱ نیز مراجعه کنید) بیلی‌روبین، یک رنگدانه^۷ تراپیروولی، و حاصل تخریب هم (فروپروتوپورفیرین^۸ IX) می‌باشد. در حدود ۸۵-۸۰ درصد از ۴mg/kg وزن بدن بیلی‌روبین تولیدی روزانه، از تخریب هموگلوبین گویچه‌های قرمز مسن خون به‌وجود می‌آید. بقیه^۹ بیلی‌روبین از سلولهای اریترئوئید که پیش از موعد در مغزاستخوان تخریب شده‌اند و از باز گردش^۸ هموپروتئین‌هایی مانند میوگلوبین و سیتوکروم‌ها که دریافت‌های سراسر بدن یافت می‌شوند، تولید می‌گردد.

تولید بیلی‌روبین در سلول‌های رتیکولواندوتلیال، عمدتاً در طحال و کبد رخ می‌دهد. اولین واکنش، که به وسیله آنزیم میکروزومی هم اکسیژناز کاتالیز می‌شود، به صورت اکسیداتیو، پیوند α در گروه پورفیرین را می‌شکند و حلقه^{۱۰} هم را باز می‌کند. فرآورده‌های نهایی این واکنش، بیلی‌وردین، منواکسیدکربن و آهن هستند. واکنش دوم، که به وسیله آنزیم سیتوزولی بیلی‌وردین‌ردوکتاز کاتالیز می‌شود، پیوند متیلان مرکزی بیلی‌وردین را کاهش می‌دهد و آن را به بیلی‌روبین تبدیل می‌کند. بیلی‌روبین که در سلولهای رتیکولواندوتلیال تولید می‌شود، تقریباً در آب نامحلول است. این امر به دلیل پیوندهای هیدروژنی داخلی محکم بین اجزای محلول در آب بیلی‌روبین (یعنی اتصال گروه‌های کربوکسیل اسید پروپیونیک یک نیمه دی‌پیروولی مولکول بیلی‌روبین با گروه‌های ایمینو و لاکتام نیمه مقابل) است. این آرایش مولکولی مانع از دستیابی حلال به اجزای قطبی بیلی‌روبین شده و اجزای آب‌گریز را در سطح

زردی^۱، یا یرقان^۲، تغییر رنگ بافت‌های بدن به رنگ زرد ناشی از رسوب بیلی‌روبین می‌باشد. رسوب بافتی بیلی‌روبین تنها هنگامی رخ می‌دهد که هیپر بیلی‌روبینمی سرم وجود داشته باشد و نشانه بیماری کبدی، یا با شیوع کمتر اختلال همولیتیک یا اختلال متابولیسم بیلی‌روبین می‌باشد. میزان افزایش غلظت سرمی بیلی‌روبین را با معاینه فیزیکی می‌توان تخمین زد. بهترین روش برای شناسایی افزایش خفیف بیلی‌روبین سرم، معاینه صلیبه (اسکلرا) می‌باشد که به علت مقدار بالای الاستین، میل ترکیبی خاصی برای بیلی‌روبین دارد. حضور زردی صلیبه، نشان می‌دهد که غلظت سرمی بیلی‌روبین، حداقل ۳mg/dL (۵۱ μmol/L) می‌باشد. توانایی تشخیص زردی صلیبه در اتاقی که نور فلوتورسنت دارد، مشکل‌تر می‌باشد. در صورتی که معاینه کننده نسبت به وجود زردی صلیبه مشکوک باشد، محل دوم برای بررسی زردی، زیرزبان است. همچنان که سطح سرمی بیلی‌روبین افزایش می‌یابد، پوست بدن در بیماران دارای پوست روشن نهایتاً زرد می‌شود و حتی اگر این روند طولانی گردد، سبز رنگ خواهد شد. رنگ سبز به علت تولید بیلی‌وردین در اثر اکسیداسیون بیلی‌روبین ایجاد می‌شود.

تشخیص‌های افتراقی رنگ زرد پوست، محدود است. علاوه بر زردی، سایر تشخیص‌های افتراقی عبارت‌اند از: کاروتنودرما^۳، استفاده از داروی کیناکرین^۴، و تماس بیش از حد با قفل‌ها. کاروتنودرما، زردرنگ شدن پوست به علت وجود کاروتن است؛ این حالت در افراد سالمی رخ می‌دهد که مقادیر زیادی سبزیجات و میوه‌های حاوی کاروتن مانند هویج، سبزیجات برگ‌دار، کدو، هلو و پرتقال مصرف کرده‌اند. برخلاف زردی، که تغییر رنگ زرد پوست به صورت یکنواخت در بدن وجود دارد، در کاروتنودرما، رنگدانه در کف دست و پا، پیشانی، و چین‌های بینی - لبی^۵ تجمع می‌یابد. کاروتنودرما را با توجه به عدم درگیری صلیبه می‌توان از زردی افتراق داد. کیناکرین در ۴ تا ۳۷ درصد از بیماران تحت درمان با آن باعث زردرنگ شدن پوست می‌شود.

شاخص حساس دیگر که نشانه افزایش سطح بیلی‌روبین سرم می‌باشد، تیره شدن رنگ ادرار است که به علت دفع کلیوی بیلی‌روبین کنژوگه رخ می‌دهد. بیماران اغلب رنگ ادرار خود را به صورت رنگ چای یا کولا (نوشابه سیاه مثل پپسی‌کولا - م)

۱- Jaundice: از ریشه کلمه فرانسوی Jaune به معنای "زرد" است - م.

۲- Icterus: از ریشه یونانی و لاتین و به معنای زردی است. کلمه "یرقان" که عربی است نیز به همین معنا است و در کتب قدیمی ایرانی نامهای "زردکان"، "زیر"، زردویی (گوش گزیدی)، کافه و کافر برای این علامت به کار رفته‌اند - م.

3- Carotenoderma

4- quinacrine

5- nasolabial Folds

6- Bilirubinuria

7- Ferroprotoporphyrin IX

8- turnover

طبیعی روده احیا می‌شود تا یک گروه تتراپیرول بیرنگ، به نام اوروبیلینوزن و سایر محصولات را به‌وجود آورد. ماهیت و تعداد آن به فلور باکتریال ارتباط دارد. تقریباً ۹۰-۸۰٪ از این فرآورده به صورت بدون تغییر یا اکسید شده به یک مشتق نارنجی رنگ، به نام اوروبیلین، در مدفوع دفع می‌شود. ۲۰-۱۰٪ باقیمانده اوروبیلینوزن دستخوش سیکل روده‌ای کبدی می‌شود. یک قسمت کوچک آن (معمولاً کمتر از ۳mg/dL) در کبد جذب نشده، از گلوامرول‌های کلیوی فیلتره شده و در ادرار ترشح می‌شود. افزایش ترشح ادراری اوروبیلینوزن می‌تواند به دلیل افزایش تولید بیلی‌روبین، افزایش بازجذب کبدی اوروبیلینوزن از کولون یا کاهش پاکسازی کبدی اوروبیلینوزن باشد.

■ اندازه‌گیری بیلی‌روبین سرم

اصطلاحات بیلی‌روبین مستقیم و غیرمستقیم (به ترتیب بیلی‌روبین کنژوگه و غیرکنژوگه)، بر اساس واکنش واندن برگ^۱ اصلی وضع شده‌اند. از این واکنش، یا انواع آن، هنوز در بسیاری از آزمایشگاه‌های بیوشیمیایی بالینی، برای تعیین سطح بیلی‌روبین سرم استفاده می‌شود. در این روش، بیلی‌روبین با سولفانیلیک اسیدی‌ازته^۲ تماس داده می‌شود و به دو رنگدانه آزوی دی‌پیریل‌متن^۳ نسبتاً پایدار شکسته می‌شود که حداکثر جذب نوری را در طول موج ۵۴۰nm دارند و تحلیل نورسنجی را امکانپذیر می‌سازند. جزء مستقیم یا سولفانیلیک اسیدی‌ازته در غیاب یک ماده تسریع کننده، مانند الکل، واکنش می‌دهد. جزء مستقیم، بطور تقریبی، مقدار بیلی‌روبین کنژوگه^۴ سرم را نشان می‌دهد. مقدار تام بیلی‌روبین سرم، مقداری است که پس از اضافه کردن الکل، واکنش می‌دهد. جزء غیرمستقیم، تفاوت میان مقدار تام و مستقیم بیلی‌روبین می‌باشد و بطور تخمینی، مقدار بیلی‌روبین غیرکنژوگه^۵ سرم را نشان می‌دهد. بیلی‌روبین غیر کنژوگه با مصرف دیاز و هر چند آهسته حتی بدون تسریع کننده واکنش می‌دهد. بنابراین بیلی‌روبین غیر مستقیم محاسبه شده ممکن است کمتر از میزان واقعی بیلی‌روبین غیر کنژوگه در سرم تخمین زده شود.

غلظت طبیعی بیلی‌روبین سرم با روش واندن برگ بین ۱۷-۲۶ μmol/L (۱-۱/۵mg/dL) می‌باشد. غلظت بیلی‌روبین

خارجی قرار می‌دهد. برای انتقال در خون، بیلی‌روبین باید در آب حل شود. این امر، با اتصال قابل‌برگشت و غیرکووالان بیلی‌روبین به آلبومین صورت می‌گیرد. بیلی‌روبین غیرکنژوگه متصل به آلبومین، به کبد منتقل می‌شود و در آنجا، بیلی‌روبین (بدون آلبومین) توسط هپاتوسیت‌ها برداشت می‌شود. برداشت بیلی‌روبین، حداقل تا حدودی به وسیله یک مکانیسم انتقال غشایی با واسطه حامل، انجام می‌شود. هیچ گونه ناقل اختصاصی برای بیلی‌روبین تاکنون شناخته نشده است (فصل ۳۳۱، شکل ۱-۳۳۱).

پس از ورود به هپاتوسیت‌ها، بیلی‌روبین غیرکنژوگه در سیتوزول به شماری از پروتئین‌ها، از جمله پروتئین‌های عضو ابرخانواده گلوپروتئین S - ترانسفراز متصل می‌شود. این پروتئین‌ها هم موجب کاهش بازگشت بیلی‌روبین به سرم می‌شوند و هم بیلی‌روبین را برای کنژوگه شدن آماده می‌نمایند. در شبکه رتیکیولوم آندوپلاسمیک، بیلی‌روبین به وسیله اسید گلوکورونیک کنژوگه شده و محلول در آب می‌شود. این فرآیند، پیوندهای هیدروژنی داخلی آب گریز را شکسته و بیلی‌روبین منوگلوکورونید و دی‌گلوکورونید را به‌وجود می‌آورد. واکنش کنژوگاسیون بیلی‌روبین با اسید گلوکورونیک، به وسیله آنزیم بیلی‌روبین اوریدین - دی‌فسفات گلوکورونوزیل ترانسفراز^۱ (UDPGT) کاتالیز می‌شود. اکنون، بیلی‌روبین کنژوگه آب‌دوست از شبکه رتیکیولوم آندوپلاسمیک به غشای کانالیکلار انتشار می‌یابد و در آنجا، بیلی‌روبین منوگلوکورونید و دی‌گلوکورونید، به صورت فعال به وسیله یک مکانیسم وابسته به انرژی، به صفرای موجود در کانالیکل‌ها منتقل می‌شوند. در این انتقال، پروتئین ۲ مرتبط با مقاومت چند دارویی (MRP2)^۲ نقش دارد. یک قسمت از بیلی‌روبین گلوکورونیده به داخل سینوزوئیدها و جریان خون پورت از طریق MRP3 منتقل می‌شود. در این حالت بیلی‌روبین در معرض جذب مجدد به داخل هپاتوسیت قرار می‌گیرد. این عمل جذب به وسیله پروتئین ناقل آنیونی ارگانیک سینوزوئیدی 1B1(OATP1B1) و 3(OATP1B3) انجام می‌شود. بیلی‌روبین کنژوگه ترشح شده به صفرا، به دوازدهه منتقل می‌شود و بدون تغییر از قسمت ابتدایی روده‌باریک عبور می‌کند. بیلی‌روبین کنژوگه از مخاط روده جذب نمی‌شود. که به علت سایز بزرگ و خاصیت آب‌دوستی بیلی‌روبین است. هنگامی که بیلی‌روبین کنژوگه به قسمت انتهایی ایلئوم و کولون می‌رسد، به وسیله آنزیم باکتریال β-گلوکورونیداز، به بیلی‌روبین غیرکنژوگه هیدرولیز می‌شود. بیلی‌روبین غیرکنژوگه به وسیله باکتری‌های

1- bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyl transferase

2- multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)

3- Van den Bergh reaction

4- diazotized sulfanilic acid

5- dipyrlylmethene azopigments

طولانی‌بودن نیمه عمر بیلی‌روبین کنژوگه متصل به آلبومین، ۲ پرسش را که قبلاً در بیماران دچار زردی به علت بیماری کبدی، بدون توضیح مانده بودند، روشن نمود: (۱) این موضوع که بعضی بیماران دچار هیپر بیلی‌روبینمی کنژوگه طی دوره بهبودی بیماری، بیلی‌روبین‌اوری ندارند، زیرا بیلی‌روبین دلتا، اگرچه کنژوگه است، به‌صورت کووالان به آلبومین متصل است و بنابراین، از گلوبول‌ها فیلتره نمی‌شود، و (۲) سطح سرمی بالای بیلی‌روبین، در بعضی بیماران که به‌نظر می‌رسد از سایر جهات بهبودی یافته‌اند، کندتر از حد موردانتظار کاهش می‌یابد. در انتهای دوره بهبودی اختلالات کبدی - صفراوی، تمام بیلی‌روبین کنژوگه ممکن است از نوع متصل به آلبومین باشد.

■ اندازه‌گیری بیلی‌روبین ادرار

بیلی‌روبین غیرکنژوگه در سرم، همیشه به آلبومین متصل است و به وسیله کلیه پالایش نشده و در ادرار دیده نمی‌شود. بیلی‌روبین کنژوگه در گلوبول‌ها پالایش می‌شود و اکثر آن به وسیله توبول‌های پروگزیمال بازجذب می‌گردد؛ قسمت کوچکی از آن در ادرار دفع می‌شود. هر مقدار بیلی‌روبین که در ادرار یافت شود، از نوع کنژوگه است. وجود بیلی‌روبین اوری در تست نواری ادرار (Ictotest) نشان‌دهنده افزایش در جزء بیلی‌روبین کونژوگه می‌باشد که نمی‌تواند از کبد ترشح شود و اشاره به وجود بیماری کبدی - صفراوی دارد. در بیماران مبتلا به کلاستاز طول کشیده، به علت غلبه بیلی‌روبین دلتا که به صورت کووالان به آلبومین باند می‌شود و بنابراین توسط گلوبول کلیه پالایش نمی‌شود، ممکن است به صورت منفی کاذب باشد.

درمان

زردی

هدف این فصل بیان عوامل ایجادکننده زردی، نمی‌باشد. بلکه ارائه چهارچوبی منطقی جهت ارزیابی بیمار مبتلا به زردی، به پزشک می‌باشد. (شکل ۱-۴۵).

به بیان ساده، قدم اولیه انجام تست‌های خونی مناسب جهت تعیین این موضوع است که آیا بیمار افزایش مطلق بیلی‌روبین سرم دارد یا خیر (افزایش بیلی‌روبین به تنهایی).

تام سرم در ۹۵٪ جمعیت عادی بین $1.4/4 - 1.4/4 \mu\text{mol/L}$ می‌باشد. افزایش بیلی‌روبین غیر کنژوگه در خون وقتی که جزء مستقیم بیلی‌روبین کمتر از ۱.۵٪ بیلی‌روبین تام سرم باشد ظاهر می‌شود. حضور حتی مقادیر کم بیلی‌روبین کنژوگه واقعی در سرم پاتولوژی کبدی - صفراوی مهمی را مطرح می‌کند. هایپر بیلی‌روبینمی کنژوگه همیشه با بیلی‌روبینوری مرتبط است (به‌جز در حضور دلتا بیلی‌روبین در کلاستاز طول کشیده وقتی زردی واضح است). لذا شناسایی بیلی‌روبین در ادرار از طریق dipstick جهت تأیید وجود هایپر بیلی‌روبینمی کنژوگه در بیماران با افزایش خفیف جزء مستقیم خیلی سودمند است.

چندین تکنیک جدید، اگرچه از لحاظ عملی مشکلتر هستند، اما درک ما از متابولیسم بیلی‌روبین را بطور چشمگیری افزایش داده‌اند. نخست آنکه، مطالعاتی که از این روش‌ها استفاده کرده‌اند نشان داده‌اند که در افراد طبیعی یا در افراد مبتلا به سندرم ژیلبرت^۱، تقریباً ۱۰۰٪ بیلی‌روبین سرم، از نوع غیرکنژوگه است و کمتر از ۳٪ از بیلی‌روبین، به صورت بیلی‌روبین منوکونژوگه می‌باشد. دوم اینکه، در بیماران دچار زردی به علت بیماری کبدی - صفراوی، غلظت تام بیلی‌روبین سرم که با این روش‌های جدید و دقیق‌تر اندازه‌گیری شده است، نسبت به مقادیری که با روش‌های دیازو (diazotization) بدست می‌آیند، کمتر بوده است. این یافته پیشنهاد می‌کند که در سرم بیماران مبتلا به بیماری کبدی - صفراوی، ترکیبات دیازو - مثبتی بجز بیلی‌روبین وجود دارند. سوم اینکه، این بررسی‌ها حاکی از آن است که در بیماران دچار زردی به علت بیماری کبدی - صفراوی، مقدار منوگلوکوروئیدهای بیلی‌روبین از دی‌گلوکوروئیدها بیشتر هستند. چهارم اینکه، قسمتی از بیلی‌روبین مستقیم واکنش دهنده، شامل بیلی‌روبین کنژوگه‌ای است که به صورت کووالان به آلبومین متصل شده است. این جزء بیلی‌روبین کونژوگه متصل به آلبومین (جزء دلتا، دلتا بیلی‌روبین، یا بیلی‌پروتئین^۲)، قسمت مهمی از بیلی‌روبین تام سرم را در بیماران مبتلا به کلاستاز و اختلالات کبدی - صفراوی تشکیل می‌دهد. دلتا بیلی‌روبین هنگامی در سرم تشکیل می‌شود که دفع کبدی بیلی‌روبین گلوکوروئیده، دچار اختلال شده و گلوکوروئیدها در سرم تجمع یافته باشند. به علت اتصال محکم این نوع بیلی‌روبین به آلبومین، سرعت پاکسازی دلتا بیلی‌روبین از سرم تقریباً معادل نیمه عمر آلبومین (۱۲ تا ۱۴ روز) می‌باشد، برخلاف نیمه‌عمر کوتاه بیلی‌روبین، که حدود ۴ ساعت است.

۱- تلفظ صحیح تر آن، "ژیلبرت" است زیرا نام پزشکی فرانسوی (نیکلاس آگوستین ژیلبرت) می‌باشد و کلمه "Gilbert" در فرانسوی، "ژیلبرت" خوانده می‌شود - م.

2- delta fraction 3- biliprotein

شکل، و کمبود آنزیم‌های گویچه‌های قرمز مانند پیرووات کیناز و گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز. در این بیماری‌ها، بیلی‌روبین سرم به‌ندرت از 5mg/dL ($86\mu\text{mol/L}$) بیشتر می‌شود. سطوح بالاتر غلظت بیلی‌روبین هنگامی رخ می‌دهد که اختلال عملکرد همزمان هپاتوسلولار یا کلیوی یا همولیز حاد، مانند بحران داسی شدن سلول‌ها، به وجود آید. در ارزیابی زردی در بیماران مبتلا به همولیز مزمن، یادآوری این امر مهم است که میزان بروز سنگ‌های صفراوی رنگدانه‌ای (بیلی‌روبینات کلسیم) در این گروه بالا می‌باشد، که احتمال وجود سنگ مجرای کلدوک را به عنوان توجیهی دیگر برای وجود هیپر بیلی‌روبینمی افزایش می‌دهد.

اختلالات همولیتیک اکتسابی عبارت‌اند از: کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (مانند سندرم همولیتیک - اورمیک)، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه، کم‌خونی سلول‌های خاردار، همولیز ایمنی و عفونت‌های انگلی نظیر مالاریا و باپریوز. خونسازی غیرمؤثر در شرایط کمبود کوبالامین، فولات و آهن روی می‌دهد. جذب هماتوم‌ها و تزریق خون‌های حجیم هر دو می‌توانند آزادسازی هموگلوبین را افزایش دهند و در نتیجه باعث تولید بیش از حد بیلی‌روبین گردند.

در غیاب همولیز، پزشک باید وجود مشکل در برداشت کبدی یا کنژوگاسیون بیلی‌روبین را مدنظر قرار دهد. برخی داروها، مانند ریفامپین و پروبنسید ممکن است از طریق کاهش برداشت کبدی بیلی‌روبین موجب هیپر بیلی‌روبینمی غیرکنژوگه شوند. اختلال در کنژوگاسیون بیلی‌روبین در ۳ حالت ژنتیکی رخ می‌دهد: سندرم کریگلر - نجارتپ I و II و سندرم ژیلبرت. سندرم کریگلر - نجارتپ I، اختلالی بسیار نادر است که در نوزادان دیده می‌شود و با زردی شدید (بیلی‌روبین بالاتر از 20mg/dL [$342\mu\text{mol/L}$]) و اختلالات عصبی به علت کرن‌ایکتروس مشخص می‌گردد و غالباً در دوره شیرخوارگی یا کودکی منجر به مرگ می‌شود. فعالیت آنزیم بیلی‌روبین UDPGT اصلاً در این بیماران وجود ندارد و این بیماران کلاً قادر به کنژوگاسیون بیلی‌روبین، و در نتیجه ترشح آن، نیستند.

کریگلر - نجارتپ II، تا حدودی از تیپ I شایعتر است. بیماران مبتلا به این اختلال، تا بزرگسالی زنده می‌مانند و سطح بیلی‌روبین سرم آنها بین 6mg/dL تا 25mg/dL

اگر چنین است، آیا این افزایش بیلی‌روبین ناشی از افزایش بیلی‌روبین کنژوگه است یا غیر کنژوگه؟ اگر افزایش بیلی‌روبین همراه با غیر طبیعی بودن سایر تست‌های کبدی است آیا این اختلال هپاتو سلولار است یا کلستاتیک؟ اگر کلستاتیک است خارج کبدی است یا داخل کبدی؟ تمام این پرسش‌ها می‌توانند به کمک یک شرح حال اندیشمندانه، معاینه بالینی و تفسیر تست‌ها و روش‌های آزمایشگاهی و رادیولوژیک پاسخ داده شوند.

میزان بیلی‌روبین موجود در سرم، برآیند تولید بیلی‌روبین و برداشت کبدی/ صفراوی این رنگدانه است. هیپر بیلی‌روبینمی ممکن است به علل زیر رخ دهد: (۱) تولید بیش از حد بیلی‌روبین؛ (۲) اختلال در برداشت، کنژوگاسیون، یا ترشح بیلی‌روبین؛ یا (۳) پس‌زدن بیلی‌روبین کنژوگه یا غیرکنژوگه از سلول‌های کبدی یا مجاری صفراوی آسیب دیده. افزایش بیلی‌روبین غیرکنژوگه سرم ناشی از تولید بیش از حد، اختلال در برداشت، یا کنژوگاسیون بیلی‌روبین می‌باشد. افزایش بیلی‌روبین کنژوگه، به علت کاهش دفع آن به مجاری کوچک صفراوی یا نشت این رنگدانه به سمت عقب رخ می‌دهد. مراحل اولیه در ارزیابی بیمار مبتلا به زردی عبارت‌اند از: (۱) تعیین اینکه، هیپر بیلی‌روبینمی بیشتر از نوع کنژوگه است یا غیرکنژوگه، و (۲) تعیین اینکه، آیا سایر آزمون‌های بیوشیمیایی کبدی نیز غیرطبیعی هستند یا خیر. تفسیر هوشمندانه داده‌های محدود، ارزیابی منطقی بیمار را امکان‌پذیر می‌سازد (شکل ۱-۴۵). تمرکز این بحث تنها بر روی ارزیابی بیمار بزرگسال مبتلا به زردی می‌باشد.

افزایش منفرد بیلی‌روبین سرم هیپر بیلی‌روبینمی غیرکنژوگه

تشخیص‌های افتراقی هیپر بیلی‌روبینمی غیرکنژوگه منفرد، محدود هستند (جدول ۱-۴۵). مرحله مهم در ارزیابی بیمار، تعیین این امر است که آیا یک روند همولیتیک در بیمار وجود دارد که باعث تولید بیش از حد بیلی‌روبین شده است (اختلالات همولیتیک و خونسازی غیرمؤثر)، یا یک اختلال در برداشت کبدی/کنژوگاسیون بیلی‌روبین (اثرات داروها یا اختلالات ژنتیکی) وجود دارد.

اختلالات همولیتیک که باعث تولید بیش از حد هم می‌شوند، ممکن است ارثی یا اکتسابی باشند. اختلالات ارثی عبارت‌اند از: اسفروسیتوز، تالاسمی، کم‌خونی سلول داسی

خون، استفاده از داروهای وریدی و داخل بینی، خالکوبی، و فعالیت جنسی باید پرسش شود. سایر سؤالات مهم عبارتند از: مسافرت اخیر، تماس با فرد دچار زردی، تماس با غذای احتمالاً آلوده، تماس شغلی با مواد دارای سمیت کبدی، مصرف الکل، مدت زمان زردی، و وجود هر گونه علائم همراه مانند دردمفصلی^۲، درد عضلانی^۳، بثورات پوستی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، درد شکم، تب، خارش، و تغییرات ادرار و مدفوع. در حالی که هیچ یک از این علائم آخر برای یک بیماری، اختصاصی نیستند، اما هر کدام از آنها ممکن است یک تشخیص خاص را مطرح سازند. سابقه دردمفصلی و عضلانی قبل از بروز زردی، هپاتیت را مطرح می‌کند (هپاتیت ویروسی یا مرتبط با داروها). زردی همراه با بروز ناگهانی درد شدید ربع فوقانی راست شکم و لرز تکان‌دهنده، سنگ مجرای کلدوک و کلانژیت بالارونده را مطرح می‌سازد.

معاینه فیزیکی ارزیابی عمومی بیمار باید بررسی وضعیت تغذیه‌ای بیمار را نیز شامل شود. از دست رفتن ماهیچه‌های گیجگاهی و پروگزیمال اندامها^۴، بیماری‌های طولانی‌مدت مانند سرطان لوزالمعده یا سیروز را مطرح می‌کنند. نشانه‌های بیماری مزمن کبدی، از جمله خال عنکبوتی^۵، اریتم کف دست، ژنیکوماستی، کاپوت مدوزا^۶، انقباض دوپویتن^۷، بزرگی غدد پاروتید، و آتروفی بیضه، در موارد پیشرفته سیروز الکلی (لایتنک^۸) بطور شایع، و در سایر انواع سیروز، به صورت گهگاهی مشاهده می‌شوند. بزرگی گره لنفاوی فوق‌ترقوهای چپ (گره ویرشو^۹) یا گرهک اطراف ناف (گرهک خواهر ماری ژوزف^{۱۰})، وجود یک بدخیمی شکمی را مطرح می‌کنند. اتساع ورید ژوگولار، که نشانه نارسایی سمت راست قلب است، احتقان کبدی را مطرح می‌کند. افوزیون جنبی سمت راست، در غیاب آسیت واضح بالینی، ممکن است در موارد سیروز پیشرفته مشاهده گردد.

۱- سوءمصرف این مواد در افرادی که بدنسازی می‌کنند رایج است - م.

- | | |
|--|-------------------|
| 2- arthralgias | 3- myalgias |
| 4- proximal | 5- Spider nevi |
| ۶- caput medusae: مدوزا موجود اسطوره‌ای یونان که به جای مو، روی سرش مارهای متعدد داشته است. سیاهرگهای بزرگ شده و پیچ‌درپیچ اطراف ناف را به سر مدوزا تشبیه می‌کنند - م. | |
| 7- Dupuytren's Contractures | |
| 8- Laennec's | 9- Virchow's node |
| 10- Sister Mary Joseph's nodule | |

استرس، بیماری همزمان، استفاده از الکل یا گرسنگی، قابل تشخیص است. برخلاف دو سندرم کریگلر - نجار، سندرم ژیلیرت بسیار شایع می‌باشد. میزان بروز گزارش شده این سندرم، ۳ تا ۷ درصد از جمعیت می‌باشد و ابتلای مردان به‌طور غالب بیشتر از زنان و با نسبت ۷-۱/۵ به ۱ می‌باشد.

هیپربیلی‌روبینمی کتوزگه هیپربیلی‌روبینمی کتوزگه در ۲ بیماری ارثی نادر مشاهده می‌شود: سندرم دوین - جانسون و سندرم روتور (جدول ۱-۴۵). بیماران با هر یک از این شرایط با زردی بدون علامت تظاهر می‌کنند. نقص در سندرم دوین - جانسون، جهش‌هایی در ژن پروتئین ۲ مرتبط با مقاومت چندارویی (MRP2) است. در این بیماران، ترشح بیلی‌روبین به مجاری صفراوی تغییر یافته است. سندرم روتور با کمبود ناقل‌های اصلی برداشت دارویی کبد (OATP1B3, OATP1B1) نشان داده می‌شود. افتراق این سندرم‌ها امکان‌پذیر است، اما از لحاظ بالینی لازم نیست، زیرا سیر خوش‌خیمی دارند.

افزایش بیلی‌روبین سرم همراه با اختلال سایر آزمون‌های کبدی

بقیه این فصل به ارزیابی بیمار دچار هیپربیلی‌روبینمی کتوزگه همراه با اختلال سایر آزمونهای کبدی اختصاص دارد. این گروه از بیماران را می‌توان به گروه مبتلا به پروسه اولیه هپاتوسولار، و بیماران مبتلا به کلستاز درون یا برون‌کبدی تقسیم نمود. افتراق این دو گروه، بر اساس شرح حال و معاینه فیزیکی، و همچنین الگوی اختلال آزمونهای کبدی صورت می‌گیرد و باعث هدایت ارزیابی پزشکی می‌شود (شکل ۱-۴۵).

شرح حال گرفتن یک شرح حال پزشکی کامل، احتمالاً مهمترین قسمت ارزیابی بیمار مبتلا به زردی بدون توجیه می‌باشد. موارد مهم و قابل‌توجه در سابقه فرد عبارتند از: استفاده یا تماس با هر ماده شیمیایی یا دارویی، خواه با تجویز پزشک یا از داروهایی که بدون نسخه مصرف شده‌اند (OTC)، یا داروهای مکمل یا جایگزین (مانند فرآورده‌های ویتامینی، داروهای گیاهی) یا سایر داروها از قبیل استروئیدهای آنابولیک^۱. درباره تماس‌های تزریقی احتمالی باید به دقت از بیمار سوال به عمل آید، از جمله درباره انتقال

جدول ۲-۴۵. بیماری‌های سلول کبدی که ممکن است زردی ایجاد کنند

هیپاتیت ویروسی	هیپاتیت A، B، C، D و E
ویروس اپشتین - بار	
سیتومگالوویروس	
هرپس سیمپلکس ویروس	
هیپاتیت الکلی	
بیماری مزمن کبد و سیروز	
سمیت دارویی	
قابل پیش‌بینی، وابسته به دوز، مانند استامینوفن	
غیرقابل پیش‌بینی، ایدیوسنکراتیک، مانند ایزونیاژید	
سموم محیطی	
وینیل کلرید	
چای بوته‌ای جامائیکا - آلکالوئیدهای پیرولیزیدین ^۱	
Kava Kava	
قارچ‌های وحشی - آماتیتا فالریدس ^۲ ، A. Verna	
بیماری ویلسون	
هیپاتیت خودایمن	

1. pyrrolizidine alkaloids
2. Amanita phalloides

حادثه مانند هیپاتیت ویروسی یا سنگ مجرای کلدوک را نشان می‌دهد. افزایش زمان پروترومبین، نشان‌دهنده کمبود ویتامین K به علت زردی طول کشیده و سوءجذب ویتامین K، یا اختلال شدید عملکرد سلول‌های کبدی می‌باشد. عدم تصحیح زمان پروترومبین، علی‌رغم تزریق ویتامین K، نشان‌دهنده آسیب شدید سلول‌های کبدی می‌باشد.

نتایج آزمون‌های بیلی‌روبین، آنزیم‌ها، آلبومین و زمان پروترومبین معمولاً نشان می‌دهد که بیمار دچار زردی، به یک بیماری سلول‌های کبدی یا یک بیماری کلتسازی مبتلا می‌باشد یا خیر و همچنین تاحدی مدت و شدت بیماری را روشن می‌کند. علل و نحوه ارزیابی این دو گروه از بیماران (کلتسازیک و هپاتوسلولار)، کاملاً متفاوت است.

بیماری‌های سلول کبدی^۲ بیماری‌های سلول کبدی که می‌توانند زردی ایجاد کنند، عبارت‌اند از: هیپاتیت ویروسی، سمیت دارویی یا محیطی، الکل، و سیروز مرحله نهایی به هر علت (جدول ۲-۴۵). بیماری ویلسون عمدتاً در بالغین جوان رخ می‌دهد. هیپاتیت خودایمن بطور تیبیک در زنان جوان تا میانسال دیده می‌شود، اما ممکن است مردان و زنان

در معاینه شکم باید به اندازه و قوام کبد، قابل لمس بودن و در نتیجه بزرگی طحال، و وجود آسیت توجه شود. بیماران مبتلا به سیروز ممکن است دارای بزرگی لوب چپ کبد باشند که در زیر زائده گزیفونید لمس می‌شود و ممکن است دچار بزرگی طحال هم باشند. یک کبد گرهک‌دار که واضحاً بزرگ شده، یا یک توده واضح شکمی، وجود بدخیمی را مطرح می‌کند. بزرگی کبد همراه با حساسیت آن در لمس، می‌تواند به علت هیپاتیت ویروسی یا الکلی، یک فرآیند ارتشاحی مانند آمیلونیدوز، یا با احتمال کمتر، احتقان حاد کبد ثانویه به نارسایی سمت راست قلب باشد. حساسیت شدید ربع فوقانی راست شکم همراه با توقف تنفس هنگام دم (نشانه مورفی^۱)، نشان‌دهنده کله‌سیستیت است. آسیت در حضور زردی، نشان‌دهنده سیروز یا بدخیمی با انتشار صفاقی می‌باشد.

آزمون‌های آزمایشگاهی هنگام مواجهه با بیمار مبتلا به زردی بدون توجه، مجموعه‌ای از آزمون‌ها وجود دارند که در ارزیابی اولیه بیمار کمک می‌کنند. این آزمون‌ها عبارت‌اند از: تعیین غلظت تام و جزء مستقیم بیلی‌روبین سرم، سطح آمینوترانسفرازها، آلکالن فسفاتاز و آلبومین سرم؛ و زمان پروترومبین. آزمون‌های آنزیمی [آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، و آلکالن فسفاتاز (ALP)] در افتراق بیماری سلول‌های کبدی از یک روند کلتسازی (یک مرحله مهم در تعیین اینکه، چه بررسی اضافه‌ای ضرورت دارد)، مفید هستند (جدول ۱-۳۳۰ و شکل ۱-۴۵ را ببینید). در بیماران مبتلا به بیماری سلول‌های کبدی، سطح آمینوترانسفرازها به صورت غیرمتناسب با آلکالن فسفاتاز، افزایش یافته است. در بیماران مبتلا به کلتساز، سطح آلکالن فسفاتاز به صورت غیرمتناسب با آمینوترانسفرازها افزایش یافته است. بیلی‌روبین ممکن است افزایش چشمگیری در هر دو نوع اختلال (بیماری سلول کبدی، اختلال کلتسازی) داشته باشد و بنابراین، در افتراق این دو نوع بیماری لزوماً مفید نیست.

علاوه بر آزمون‌های آنزیمی، در تمام بیماران مبتلا به زردی، باید آزمون‌های خونی اضافی، بخصوص برای تعیین سطح آلبومین و زمان پروترومبین، برای ارزیابی عملکرد کبد بعمل آید. سطح پایین آلبومین، یک روند مزمن نظیر سیروز یا سرطان را مطرح می‌کند. سطح طبیعی آلبومین، یک روند

تعداد کمی از بیماران رخ می‌دهند. تعداد زیادی از داروها قادرند آسیب کبدی ایدیوسنکراتیک ایجاد کنند. سموم محیطی نیز، از علل مهم آسیب سلول کبدی هستند. مثال‌هایی از این سموم عبارت‌اند از: مواد شیمیایی صنعتی از قبیل وینیل کلراید، فرآورده‌های گیاهی حاوی آلکالوئیدهای پیرولیزیدین^۱ (چای بوته‌ای جامائیکا^۲) یا کاوا^۳، و قارچ‌های آمانیتا فالوئیدس^۴ و آمانیتا ورنایا^۵ که حاوی آمانتوکسین‌های شدیداً هپاتوتوکسیک هستند.

بیماری‌های کلتازی هنگامی که الگوی آزمون‌های کبدی، یک اختلال کلتازی را مطرح می‌کنند، مرحلهٔ بعدی تعیین این امر است که کلتاز، درون یا برون کبدی می‌باشد (شکل ۱-۴۵). افتراق کلتاز درون و برون کبدی ممکن است دشوار باشد. شرح حال، معاینهٔ فیزیکی، و آزمون‌های آزمایشگاهی غالباً کمک‌کننده نیستند. آزمون مناسب بعدی، استفاده از سونوگرافی است. سونوگرافی ارزان بوده، بیمار را در تماس با پرتوی یونیزان قرار نمی‌دهد، و قادر است با حساسیت و اختصاصیت بالایی، اتساع درون و برون کبدی مجاری صفراوی را تشخیص دهد. نبود اتساع مجاری صفراوی، کلتاز درون کبدی را مطرح می‌کند، در حالی که وجود اتساع مجاری صفراوی، نشان‌دهندهٔ کلتاز خارج کبدی می‌باشد. نتایج منفی کاذب در بیمارانی دیده می‌شوند که دچار انسداد ناقص مجرای صفراوی مشترک یا مبتلا به سیروز، یا کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC) هستند که وجود بافت جوشگاهی، از اتساع مجاری صفراوی درون کبدی جلوگیری می‌کند.

اگرچه سونوگرافی ممکن است کلتاز برون کبدی را نشان دهد، اما به ندرت محل یا علت انسداد را مشخص می‌کند. رؤیت قسمت انتهایی مجرای صفراوی مشترک (CBD) به وسیلهٔ اولتراسوند، خصوصاً دشوار است زیرا گاز روده‌ای بر روی آن قرار می‌گیرد. آزمون‌های مناسب بعدی عبارت‌اند از: CT،^۶ MRCP،^۷ ERCP،^۸ PTC و^۹ EUS. CT اسکن و MRCP برای ارزیابی سر لوزالمعده و تشخیص

را در هر سنی گرفتار کند. هپاتیت الکلی را بر اساس الگوی آمینوترانسفرازها می‌توان از هپاتیت ویروسی و ناشی از سموم افتراق داد. در بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی، بطور تیپیک، نسبت AST به ALT، حداقل ۲ به ۱ می‌باشد و AST به ندرت بیش از ۳۰۰ U/L می‌باشد. بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی حاد و آسیب ناشی از سموم در صورتی که آنقدر شدید باشد که ایجاد زردی کند، به طور تیپیک دارای آمینوترانسفراز بیش از ۵۰۰ U/L هستند، با ALT بیشتر یا مساوی با AST. در حالی که مقادیر ALT و AST کمتر از ۸ برابر طبیعی ممکن است در بیماری سلول‌های کبدی یا بیماری کبدی کلتازی دیده شود، اما مقادیر ۲۵ برابر طبیعی یا بیشتر، عمدتاً در بیماری‌های حاد سلول‌های کبدی مشاهده می‌شود. بیماران دچار زردی ناشی از سیروز ممکن است دارای سطوح آمینوترانسفراز طبیعی یا اندکی افزایش‌یافته باشند.

هنگامی که پزشک تشخیص می‌دهد که بیمار به یک بیماری سلول کبدی مبتلا می‌باشد، آزمون‌های مناسب برای هپاتیت حاد ویروسی عبارت‌اند از: آنتی‌بادی IgM هپاتیت A، آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B، و آنتی‌بادی IgM ضد آنتی‌ژن مرکزی، و تست RNA ویروسی هپاتیت C و بسته به شرایط آنتی‌بادی IgM هپاتیت E. چندین هفته به طول می‌انجامد تا آنتی‌بادی ضد هپاتیت C قابل‌ردیابی شود، و به همین دلیل در موارد مشکوک به هپاتیت C حاد، این آزمون غیر قابل اعتماد است. بررسی ویروس هپاتیت D، E، و ویروس اِشتاین - بار (EBV) و سیتومگالوویروس (CMV) در شرایط خاصی لازم می‌شود. اندازه‌گیری سرولوپلاسمین، آزمون غربالگری آغازین برای بیماری ویلسون می‌باشد. آزمون‌های مورد استفاده در هپاتیت خودایمن، معمولاً شامل تشخیص آنتی‌بادی ضد هسته‌ای و اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی می‌شوند.

آسیب سلول‌های کبدی ناشی از داروها را می‌توان به دو گروه قابل‌پیش‌بینی و غیر قابل‌پیش‌بینی تقسیم نمود. واکنش‌های دارویی قابل‌پیش‌بینی، وابسته به دوز بوده و در تمام بیمارانی که دوز سمی داروی مورد سؤال را مصرف کرده‌اند، رخ می‌دهند. مثال کلاسیک این واکنش‌ها، سمیت کبدی استامینوفن است. واکنش‌های دارویی غیر قابل‌پیش‌بینی یا ایدیوسنکراتیک، وابسته به دوز نبوده و در

- 1- Pyrrolizidine alkaloids
- 2- Jamaica bush tea
- 2- Kava
- 3- Amanita phalloides
- 4- A. Verna
- 5- magnetic resonance cholangiopancreatography
- 6- endoscopic retrograde cholangiopancreatography
- 7- Percutaneous transhepatic cholangiography
- 8- endoscopic ultrasound