

اصول طب داخلی هاریسون

بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی



بخش ۱

تظاهرات اصلی بیماری‌ها ۹

زردی.....	۴۹	فصل ۴۹
اتساع شکم و آسیت.....	۵۰	فصل ۵۰
تومورهای کبد و درخت صفراوی.....	۸۲	فصل ۸۲
سرطان پانکراس.....	۸۳	فصل ۸۳

بخش ۲

بیماری‌های کبد و مجرای صفراوی..... ۶۷

نحوه برخورد با بیمار مبتلا به بیماری کبدی.....	۳۳۶	فصل ۳۳۶
ارزیابی کارکرد کبد.....	۳۳۷	فصل ۳۳۷
هیپربیلی‌روبینمی.....	۳۳۸	فصل ۳۳۸
هپاتیت حاد ویروسی.....	۳۳۹	فصل ۳۳۹
هپاتیت توکسیک و هپاتیت ناشی از دارو.....	۳۴۰	فصل ۳۴۰
هپاتیت مزمن.....	۳۴۱	فصل ۳۴۱
بیماری کبدی مرتبط با الکل.....	۳۴۲	فصل ۳۴۲
بیماری کبد چرب غیر الکلی و استئاتو هپاتیت غیر الکلی.....	۳۴۳	فصل ۳۴۳
سیروز و عوارض آن.....	۳۴۴	فصل ۳۴۴
پیوند کبد.....	۳۴۵	فصل ۳۴۵
بیماری‌های کیسه صفرا و مجاری صفراوی.....	۳۴۶	فصل ۳۴۶

بخش ۳

بیماری‌های پانکراس..... ۳۰۷

رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری لوزالمعدی.....	۳۴۷	فصل ۳۴۷
پانکراتیت حاد و مزمن.....	۳۴۸	فصل ۳۴۸
هموکروماتوزیس.....	۴۱۴	فصل ۴۱۴
بیماری ویلسون.....	۴۱۵	فصل ۴۱۵

نمایه ۳۵۷

به نام خداوند جان آفرین

حکیم سخن در زبان آفرین

با سپاس فراوان به درگاه حق تعالی جهت انتشار کتاب هاریسون که مرجع طب داخلی می‌باشد و در تمامی کشور به‌عنوان رفرنس مورد توجه قرار می‌گیرد. هرچند تبادل مبانی علمی در دوره انفجار اطلاعات از طریق فضای مجازی به‌راحتی میسر شده است، ولی با توجه به گستردگی علوم پزشکی و بالأخص طب مادر، یعنی طب داخلی، احتیاج به کتب مرجع جهت مطالعه فراگیران، از جمله دانشجویان، دستیاران و فلوشیپ‌های مختلف داخلی بیش از پیش احساس می‌شود. قسمت بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی از کتاب مذکور، که ترجمه آن بسیار سلیس و زیبا صورت گرفته است، شامل تغییرات بسیاری نسبت به کتب گذشته می‌باشد.

متأسفانه بیماری‌های کبد از جمله کبد چرب حدود ۴۰٪ افراد را در جهان امروز به خود مبتلا کرده است. بنابراین، در صورت شناخت و درمان به‌موقع کبد چرب و سایر بیماری‌های کبدی، می‌توان از سیروز کبدی جلوگیری کرد. از این رو، شناخت بهتر داروها و مکانیسم اثر آنها و توکسیکولوژی داروها بایستی مورد توجه پزشکان در این حوزه قرار بگیرد. ترجمه کتاب و صفحه‌آرایی با دقت و سلیقه‌ای که شایسته کتاب ارزشمند *طب داخلی هاریسون* می‌باشد به‌خوبی صورت گرفته است. جا دارد برای انتشارات ارجمند و دست‌اندرکاران آن آرزوی موفقیت و کامیابی بنمایم.

دکتر سید محمود اسحق حسینی

فوق تخصص گوارش و کبد

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران



بخش اول

تظاهرات اصلی بیماری‌ها

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 هیپربیلی‌روبینمی سرم وجود داشته باشد و نشانهٔ بیماری کبدی، یا با شیوع کمتر اختلال همولیتیک یا اختلال متابولیسم بیلی‌روبین می‌باشد. میزان افزایش غلظت سرمی بیلی‌روبین را با معاینهٔ فیزیکی می‌توان تخمین زد. بهترین روش برای شناسایی افزایش خفیف بیلی‌روبین سرم، معاینهٔ صلبیه (اسکلرا) می‌باشد که به علت مقدار بالای الاستین، میل ترکیبی خاصی برای بیلی‌روبین دارد. حضور زردی صلبیه، نشان می‌دهد که غلظت سرمی بیلی‌روبین، حداقل 3mg/dL ($51\ \mu\text{mol/L}$) می‌باشد. توانایی تشخیص زردی صلبیه در اتاقی که نور فلوروسنت دارد، مشکل‌تر می‌باشد. در صورتی که معاینه‌کننده نسبت به وجود زردی صلبیه مشکوک باشد، محل دوم برای بررسی زردی، زیربان است. همچنان که سطح سرمی بیلی‌روبین افزایش می‌یابد، پوست بدن در بیماران دارای پوست روشن نهایتاً زرد می‌شود و حتی اگر این روند طولانی‌گردد، سبزه رنگ خواهد شد. رنگ سبزه 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 داروهای کیناکرین^۴ سانیترینیب^۵ و سورافنیب^۶، و تماس بیش از حد با فنل‌ها. کاروتنودرما، زردرنگ شدن پوست، با دیابت، هیپوتیروئیدی و بی‌اشتهایی عصبی همراهی دارد، اما عمدتاً این حالت در افراد 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^۷ تجمع می‌یابد. کاروتنودرما را با توجه به عدم درگیری صلبیه می‌توان از زردی افتراق داد. کیناکرین در ۴ تا ۳۷ درصد از بیماران تحت درمان با آن باعث زردرنگ شدن پوست

می‌شود. این وضعیت در صورت مصرف مهارکنندگان تیروزین کیناز، سونیتینیب و سورافنیب نیز گزارش شده است. 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) توصیف می‌کنند. وجود بیلی‌روبین در ادرار^۸ نشان‌دهندهٔ افزایش جزء بیلی‌روبین مستقیم سرم و بنابراین، وجود بیماری کبدی یا صفاوی 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 ۳۳۸ نیز مراجعه کنید) بیلی‌روبین، یک رنگدانهٔ تتراپیرولی، و حاصل تخریب هم (فروپرو توپورفیرین^۹ IX) می‌باشد. در حدود ۸۵-۸۰ درصد از 4mg/kg وزن بدن بیلی‌روبین تولیدی روزانه، از تخریب هموگلوبین گویچه‌های قرمز مسن خون به‌وجود می‌آید. بقیهٔ بیلی‌روبین از سلولهای اریتروئید که پیش از موعد در مغزاستخوان تخریب شده‌اند و از بازگردش^{۱۰} هموپروتئین‌هایی مانند میوگلوبین و سیتوکروم‌ها که در بافت‌های سراسر بدن یافت می‌شوند، تولید می‌گردد.

تولید بیلی‌روبین در سلول‌های رتیکولواندوتلیال، عمدتاً در طحال و کبد رخ می‌دهد. اولین واکنش، که به وسیلهٔ آنزیم میکروزومی هم اکسیژناز کاتالیز می‌شود، به صورت اکسیداتیو، پیوند α در گروه پورفیرین را می‌شکند و حلقهٔ هم باز می‌کند. فرآورده‌های نهایی این واکنش، بیلی‌وردین،

۱- Jaundice: از ریشهٔ کلمهٔ فرانسوی Jaune به معنای "زرد" است - م.

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

3- Carotenoderma
4- quinacrine
5- sunitinib
6- sorafenib
7- nasolabial Folds
8- Bilirubinuria
9- Ferroprotoporphyrin IX
10- turnover

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 به‌وسیله پروتئین ناقل آنیونی ارگانیک سینوزوئیدی OATP1B1 (OATP1B3) و OATP1B3 انجام می‌شود. بیلی‌روبین کنژوگه^۳ ترشح شده به صفرا، به دوازده منتقل می‌شود و بدون تغییر از قسمت ابتدایی روده^۴ باریک 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 طبیعی روده احیا می‌شود تا یک گروه تتراپیرول بی‌رنگ، به نام اوروبیلینوژن 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 اوروبیلینوژن دستخوش سیکل روده‌ای کبدی می‌شود. یک قسمت کوچک آن (معمولاً کمتر از ۳mg/dL) در کبد جذب نشده، از گلومرول‌های کلیوی فیلتره شده و در ادرار ترشح می‌شود. افزایش ترشح ادراری اوروبیلینوژن می‌تواند به دلیل افزایش تولید بیلی‌روبین، افزایش بازجذب کبدی اوروبیلینوژن از کولون یا کاهش پاکسازی کبدی اوروبیلینوژن باشد.

■ اندازه‌گیری بیلی‌روبین سرم

اصطلاحات بیلی‌روبین مستقیم و غیرمستقیم (به ترتیب بیلی‌روبین کنژوگه و غیرکنژوگه)، بر اساس واکنش واندن برگ^۳ 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،

منواکسیدکربن و آهن هستند. واکنش دوم، که به وسیله آنزیم سیتوزولی بیلی‌وردین‌ردوکتاز کاتالیز می‌شود، پیوند متیلن 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 دی‌پیرولی 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 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. هیچ‌گونه ناقل اختصاصی برای بیلی‌روبین تاکنون شناخته نشده است (فصل ۳۳۸، شکل ۳۳۸-۱).

پس از ورود به هپاتوسیت‌ها، بیلی‌روبین غیرکنژوگه در سیتوزول به شماری از پروتئین‌ها، از جمله پروتئین‌های عضو ابرخانواده گلو‌تاتیون - 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 رتیکولوم آندوپلاسمیک، بیلی‌روبین به‌وسیله اسید گلوکورونیک کنژوگه شده و محلول در آب می‌شود. این فرآیند، پیوندهای هیدروژنی داخلی آب‌گریز 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^۳ آب‌دوست از شبکه رتیکولوم آندوپلاسمیک به غشای کانالیکولار انتشار می‌یابد و در آنجا، بیلی‌روبین منوگلوکورونید و دی‌گلوکورونید، به صورت فعال به وسیله یک مکانیسم وابسته به انرژی، به صفرا موجود در کانالیکول‌ها منتقل می‌شوند. در این انتقال، پروتئین ۲

1- bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyl transferase

2- multidrug resistance- associated protein 2 (MRP2)

3- Van den Bergh reaction

بیلی‌روبین با سولفانیل‌یک اسیدی^۱ از ته^۱ تماس داده می‌شود و به دو رنگدانه^۲ آزوی دی‌پیریل متن^۲ نسبتاً پایدار شکسته می‌شود که حداکثر جذب نوری را در طول موج ۵۴۰ nm دارند و تحلیل نورسنجی را امکانپذیر می‌سازند. جزء مستقیم با سولفانیل‌یک اسیدی^۱ از ته در غیاب یک ماده^۳ تسریع کننده، مانند الکل، واکنش می‌دهد. جزء مستقیم، بطور تقریبی، مقدار بیلی‌روبین کنژوگ^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 غیرکنژوگ^۴ سرم را نشان می‌دهد. بیلی‌روبین غیر کنژوگ 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 کنژوگ در سرم تخمین زده شود.

غلظت طبیعی بیلی‌روبین سرم با روش واندن برگ بین $17-26 \mu\text{mol/L}$ ($1-1.5 \text{mg/dL}$) می‌باشد. غلظت بیلی‌روبین تام سرم در ۹۵٪ جمعیت عادی بین $3/4-15/4 \mu\text{mol/L}$ ($0.7-0.9 \text{mg/dL}$) می‌باشد. افزایش بیلی‌روبین غیر کنژوگ در خون وقتی که جزء مستقیم بیلی‌روبین کمتر از ۱۵٪ بیلی‌روبین تام سرم باشد ظاهر می‌شود. حضور حتی مقادیر کم بیلی‌روبین کنژوگ واقعی در سرم پاتولوژی کبدی - صفراوی مهمی را مطرح می‌کند. هایپربیلی‌روبینمی کنژوگ همیشه با بیلی‌روبینوری مرتبط است (به جز در حضور دلتا بیلی‌روبین در کلستاز طول کشیده وقتی زردی واضح است). لذا شناسایی بیلی‌روبین در ادرار از طریق dipstick جهت تأیید وجود هایپربیلی‌روبینمی کنژوگ 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^۳، تقریباً ۱۰۰٪ بیلی‌روبین سرم، از نوع غیرکنژوگ است و کمتر از ۳٪ از بیلی‌روبین، به صورت بیلی‌روبین منوکنژوگ می‌باشد. دوم اینکه، در بیماران دچار زردی به علت بیماری کبدی - صفراوی، غلظت تام بیلی‌روبین سرم که با این روش‌های جدید و دقیق تر

اندازه‌گیری شده است، نسبت به مقادیری که با روش‌های دیازو (diazotized) 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 منوگلوکوروبیلهای بیلی‌روبین از دی‌گلوکوروبیلهای بیشتر هستند. چهارم اینکه، قسمتی از بیلی‌روبین مستقیم واکنش دهنده، شامل بیلی‌روبین کنژوگ^۴ است که به صورت کووالان به آلبومین متصل شده است. این جزء بیلی‌روبین کنژوگ متصل به آلبومین (جزء دلتا^۴، دلتا بیلی‌روبین، یا بیلی‌پروتئین^۵)، قسمت مهمی از بیلی‌روبین تام سرم را در بیماران مبتلا به کلستاز و اختلالات کبدی - صفراوی تشکیل می‌دهد. دلتا بیلی‌روبین هنگامی در سرم تشکیل می‌شود که دفع کبدی بیلی‌روبین گلوکوروبیله، دچار اختلال شده و گلوکوروبیله 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 نیمه عمر کوتاه بیلی‌روبین، که حدود ۴ ساعت است.

طولانی‌بودن نیمه عمر بیلی‌روبین کنژوگ^۴ 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 هایپربیلی‌روبینمی کنژوگ طی دوره بهبودی بیماری، بیلی‌روبین‌آوری ندارند، زیرا بیلی‌روبین دلتا، اگرچه کنژوگ است، به صورت کووالان به آلبومین متصل است و بنابراین، از گلوبولین‌ها فیلتره نمی‌شود، و (۲) سطح سرمی بالای بیلی‌روبین، در بعضی بیماران که به نظر می‌رسد از سایر جهات بهبودی یافته‌اند، کندتر از حد موردانتظار کاهش می‌یابد. در انتهای دوره بهبودی اختلالات کبدی - صفراوی، تمام بیلی‌روبین کنژوگ ممکن است از نوع متصل به آلبومین باشد.

1- diazotized sulfanilic acid

2- dipyrromethene azopigments

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

4- delta fraction

5- biliprotein

برداشت، کنژوگاسیون، یا ترشح بیلی روبین؛ یا (۳) پس زدن بیلی روبین کنژوگه یا غیرکنژوگه از سلول‌های کبدی یا مجاری صفراوی آسیب دیده. افزایش بیلی روبین غیرکنژوگه سرم ناشی از تولید بیش از حد، اختلال در برداشت، یا کنژوگاسیون بیلی روبین می‌باشد. افزایش بیلی روبین 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، هیپربیلی روبینمی 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 امکان پذیر می‌سازد (شکل ۱-۴۹). تمرکز این بحث تنها بر روی ارزیابی بیمار بزرگسال مبتلا به زردی می‌باشد.

افزایش منفرد بیلی روبین سرم

هیپربیلی روبینمی غیرکنژوگه

تشخیص‌های افتراقی هیپربیلی روبینمی غیرکنژوگه منفرد، محدود هستند (جدول ۱-۴۹). مرحله مهم در ارزیابی بیمار، تعیین این امر است که آیا یک روند همولیتیک در بیمار وجود دارد که باعث تولید بیش از حد بیلی روبین شده است (اختلالات همولیتیک و خونسازی غیر مؤثر)، یا یک اختلال در برداشت کبدی/کنژوگاسیون بیلی روبین (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 داسی‌شکل، و کمبود آنزیم‌های گوچه‌های قرمز مانند پیرووات کیناز و گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز. در این بیماری‌ها، بیلی روبین سرم به‌ندرت از 5 mg/dL ($86 \mu\text{mol/L}$) بیشتر می‌شود. سطوح بالاتر غلظت بیلی روبین هنگامی رخ می‌دهد که اختلال عملکرد همزمان هپاتوسلولار یا کلیوی یا همولیز

اندازه‌گیری بیلی روبین ادرار

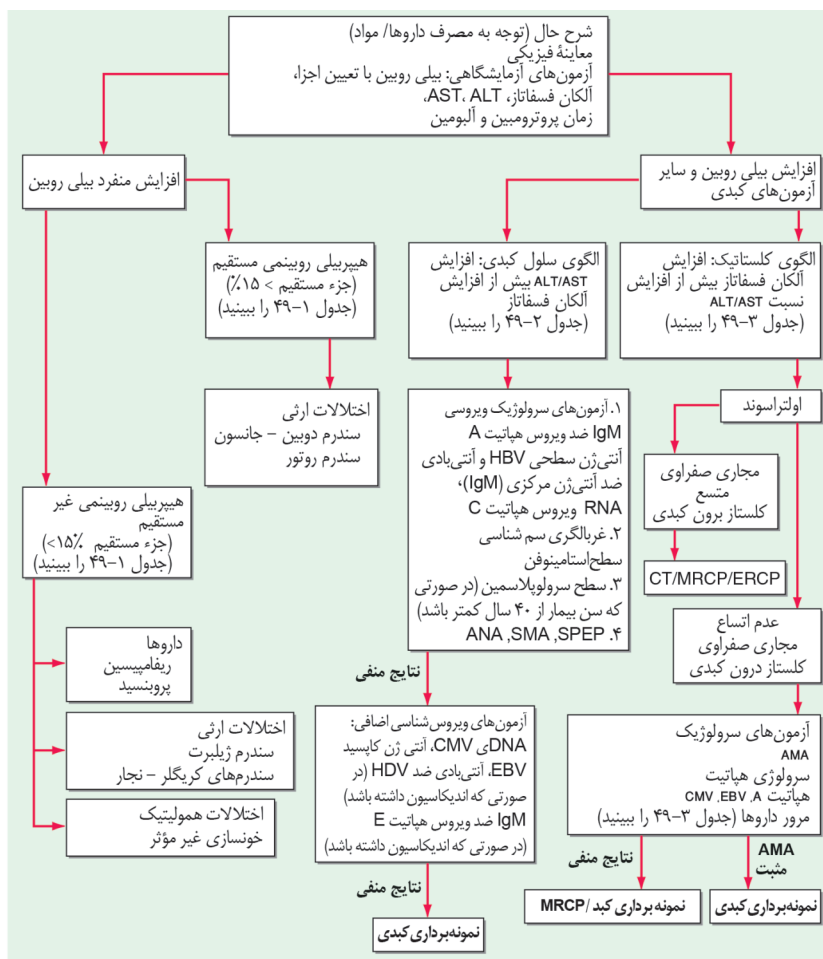
بیلی روبین غیرکنژوگه در سرم، همیشه به آلبومین متصل است و به وسیله کلیه پالایش نشده و در ادرار دیده نمی‌شود. بیلی روبین کنژوگه در گلوبول‌ها پالایش می‌شود و اکثر آن به وسیله توبول‌های پروگزیمال بازجذب می‌گردد؛ قسمت کوچکی از آن در ادرار دفع می‌شود. هر مقدار بیلی روبین که در ادرار یافت شود، از نوع کنژوگه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

رویکرد به بیمار

زردی

هدف این فصل بیان عوامل ایجاد کننده زردی، نمی‌باشد. بلکه ارائه چهارچوبی منطقی جهت ارزیابی بیمار مبتلا به زردی، به پزشک می‌باشد (شکل ۱-۴۹). به بیان ساده، قدم اولیه انجام تست‌های خونی مناسب جهت تعیین این موضوع است که آیا بیمار افزایش مطلق بیلی روبین سرم دارد یا خیر (افزایش بیلی روبین به تنهایی). اگر چنین است، آیا این افزایش بیلی روبین ناشی از افزایش بیلی روبین کنژوگه است یا غیر کنژوگه؟ اگر افزایش بیلی روبین 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 بیلی روبین موجود در سرم، برآیند تولید بیلی روبین و برداشت کبدی/صفراوی این رنگدانه است. هیپربیلی روبینمی ممکن است به علل زیر رخ دهد: (۱) تولید بیش از حد بیلی روبین؛ (۲) اختلال در



شکل ۱-۴۹. ارزیابی بیمار مبتلا به زردی. ALT: آلانین آمینوترانسفراز؛ AMA: آنتی بادی ضد میتوکندری؛ ANA: آنتی بادی ضد هسته‌ای؛ AST: آسپارات آمینوترانسفراز؛ CMV: سیتومگالوویروس؛ EBV: ویروس ایشتاین - بار؛ LKM: آنتی بادی میکروزوم کبدی - کلیوی؛ MRCP: کلانزیوپانکراتوگرافی با تشدید مغناطیسی؛ SMA: آنتی بادی ماهیچه صاف؛ SPEP: الکتروفورز پروتئین سرم.

کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (مانند سندرم همولیتیک - اورمیک)، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه، کم‌خونی سلول‌های خاردار، همولیز ایمنی و عفونت‌های انگلی نظیر مالاریا و بابزیوز. 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

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 (بیلی روبینات کلسیم) در این گروه بالا می‌باشد، که احتمال وجود سنگ مجرای کلدوک را به عنوان توجیهی دیگر برای وجود هیپربیلی روبینمی افزایش می‌دهد. اختلالات همولیتیک اکتسابی عبارت‌اند از:

I. هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم

A. اختلالات همولیتیک

B. خونسازی غیر مؤثر

C. افزایش تولید بیلی روبین

۱. تزریق خون های حجیم (massive blood transfusion)

۲. جذب هماتوم

D. داروها

۱. ریفامپین (Rifampin)

۲. پروبنسید (Probenecid)

۳. آنتی بیوتیک ها - سفالوسپورین ها و پنی سیلین ها

E. بیماری های ارثی

۱. کریگلر - نجار تیپ I، II

۲. سندرم ژیلبرت

II. هیپر بیلی روبینمی مستقیم (بیماری های ارثی)

A. سندرم دو بین - جانسون (Dubin-Johnson syndrome)

B. سندرم روتور (Rotor syndrome)

زنده می ماند و سطح بیلی روبین سرم آنها بین 6mg/dL تا 25mg/dL ($103-428\mu\text{mol/L}$) می باشد. در این بیماران، جهش در ژن بیلی روبین UDP گلوکورونوزیل ترانسفراز باعث کاهش فعالیت آنزیم به میزان $10\% \leq$ فعالیت طبیعی آن می شود. فعالیت آنزیم بیلی روبین UDP گلوکورونوزیل ترانسفراز را با مصرف فنوباریتال می توان تحریک نمود، و بدین ترتیب می توان سطح بیلی روبین سرم را در این بیماران کاهش داد. علیرغم زردی شدید، این بیماران معمولاً تا بزرگسالی زنده می ماند، اگرچه این بیماران در مواقع استرس ناشی از بیماری همزمان یا جراحی در معرض کرن ایکترس قرار دارند.

سندرم ژیلبرت نیز با اختلال کنژوگاسیون بیلی روبین (به تقریباً $35-10\%$ نرمال)، به علت کاهش فعالیت بیلی روبین - UDP گلوکورونوزیل ترانسفراز مشخص می شود. بیماران مبتلا، هیپر بیلی روبینمی غیر کنژوگه خفیف داشته و سطح بیلی روبین سرم آنها تقریباً همیشه کمتر از 6mg/dL ($103\mu\text{mol/L}$)، می باشد. سطح سرمی بیلی روبین ممکن است نوسان داشته باشد. و زردی غالباً تنها در دوره های استرس، بیماری همزمان، استفاده از الکل یا گرسنگی، قابل تشخیص است. برخلاف دو سندرم کریگلر - نجار، سندرم ژیلبرت بسیار شایع می باشد. میزان بروز گزارش شده این سندرم، ۳ تا ۷ درصد از جمعیت می باشد و ابتلای مردان به طور غالب بیشتر از زنان و با نسبت ۷-۱/۵ به ۱ می باشد.

هیپر بیلی روبینمی کنژوگه هیپر بیلی روبینمی کنژوگه در ۲ بیماری ارثی نادر مشاهده می شود: سندرم دو بین - جانسون و سندرم روتور (جدول ۱-۴۹). بیماران با هر یک از این شرایط با زردی بدون علامت تظاهر می کنند. نقص در سندرم دو بین - جانسون، جهش هایی در ژن پروتئین ۲ مرتبط با مقاومت چندداری (MRP2) است. در این بیماران، ترشح بیلی روبین به مجاری صفراوی تغییر یافته است. سندرم روتور با کمبود ناقل های اصلی برداشت دارویی کبد (OATP1B1 ، OATP1B3) نشان داده می شود.

نتیجه باعث تولید بیش از حد بیلی روبین گردند.

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

کریگلر - نجار تیپ II، تا حدودی از تیپ I شایعتر است. بیماران مبتلا به این اختلال، تا بزرگسالی

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 هیپر بیلی‌روبینمی کنژوگه همراه با اختلال سایر آزمون‌های کبدی اختصاص دارد. این گروه از بیماران را می‌توان به گروه مبتلا به پروسه اولیه هیاتوسولولار، و بیماران مبتلا به کلتاز 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 پزشک می‌شود (شکل ۱-۴۹).

شرح حال گرفتن یک شرح حال پزشکی کامل، احتمالاً مهمترین قسمت ارزیابی بیمار مبتلا به زردی بدون توجه می‌باشد. موارد مهم و قابل توجه در سابقه فرد عبارت‌اند از: استفاده یا تماس با هر ماده شیمیایی یا دارویی، خواه با تجویز پزشک یا از داروهای 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 خون، استفاده از داروهای وریدی و داخل بینی، خالکوبی، و فعالیت جنسی باید پرسش شود. سایر سؤالات مهم عبارت‌اند 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 درد مفصلی^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 درد مفصلی 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 دوپوئترن^۷، بزرگی غدد پاروتید، و آتروفی بیضه، در موارد پیشرفته سیروز الکلی (لاینگ^۸) بطور شایع، و در سایر انواع سیروز، به صورت گهگاهی مشاهده می‌شوند. بزرگی گره لنفاوی فوق‌ترقوه‌ای چپ (گره ویرشو^۹) یا گرهک اطراف نافی (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. افزون‌جینی سمت راست، در غیاب آسیت واضح بالینی، ممکن است در موارد سیروز پیشرفته مشاهده گردد.

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 گزیفوئید 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 هپاتیت ویروسی یا الکلی، یک فرآیند ارتشاحی مانند آمیلوئیدوز، یا با احتمال کمتر، احتقان حاد کبد ثانویه به

۱- سوم مصرف این مواد در افرادی که بدستازی 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

جدول ۲-۴۹. بیماری‌های سلول کبدی که ممکن است زردی

ایجاد کنند

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

1. pyrrolizidine alkaloids
2. Amanita phalloides

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 (کلتتاتیک و هپاتوسلولار)، کاملاً متفاوت است.

بیماری‌های سلول کبدی^۲ بیماری‌های سلول کبدی که می‌توانند زردی ایجاد کنند، عبارت‌اند از: هپاتیت ویروسی، سمیت دارویی یا محیطی، الکل، و سیروز مرحله نهایی به هر علت (جدول ۲-۴۹). بیماری ویلسون عمدتاً در بالغین جوان رخ می‌دهد. هپاتیت

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، آلکالین فسفاتاز و آلبومین سرم؛ و زمان پروترومبین. آزمون‌های آنزیمی [آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST)، و آلکالین 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 ۱-۳۳۷ و شکل ۱-۴۹ را ببینید). در بیماران مبتلا به بیماری سلول‌های کبدی، سطح آمینوترانسفرازها به صورت غیرمتناسب با آلکالین فسفاتاز، افزایش یافته است. در بیماران مبتلا به کلتساز، سطح آلکالین 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 حادتر مانند هپاتیت ویروسی یا سنگ مجرای کلدوک را نشان می‌دهد. افزایش زمان پروترومبین، نشان‌دهنده کمبود ویتامین K به علت زردی طول کشیده و سوء جذب ویتامین K، یا اختلال شدید عملکرد سلول‌های کبدی می‌باشد. عدم تصحیح زمان پروترومبین، علی‌رغم تزریق

1- Murphy's sign
 2- hepatocellular conditions

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 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^۳ و آمانیتا ورنائا^۴ که حاوی آمانتوکسین‌های شدیداً هپاتوتوکسیک هستند.

بیماری‌های کلتسازی هنگامی که الگوی آزمون‌های کبدی، یک اختلال کلتسازی را مطرح می‌کنند، مرحله بعدی تعیین این امر است که کلتساز، درون یا برون کبدی می‌باشد (شکل ۱-۴۹). افتراق کلتساز درون و برون کبدی ممکن است دشوار باشد. شرح حال، معاینه 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، کلتساز درون کبدی را مطرح می‌کند، در حالی که وجود اتساع مجاری صفراوی، نشان‌دهنده کلتساز 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.

خودایمن بطور تیپیک در زنان جوان تا میانسال دیده می‌شود، اما ممکن است مردان و زنان 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، به‌طور 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 کلتسازی 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 افزایش یافته 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. تا ۶ هفته به طول می‌انجامد تا آنتی‌بادی ضد هپاتیت C قابل‌ردیابی شود، و به همین دلیل در موارد مشکوک به هپاتیت C حاد، این آزمون غیرقابل‌اعتماد است. بررسی ویروس هپاتیت D، ویروس اپشتاین-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

1- Pyrrolizidine alkaloids

2- Jamaica bush tea

3- Amanita phalloides

2- Kava

4- A. Verna

اگرچه سونوگرافی ممکن است کلستاز برون کبیدی 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، MRCP، ERCP، PTC^۳ و EUS^۴. CT اسکن و MRCP برای ارزیابی سر لوزالمعده و تشخیص سنگ مجرای کلدوک در قسمت انتهایی مجرای صفراوی مشترک، بخصوص هنگامی که اتساع مجرا وجود ندارد، از سونوگرافی بهتر هستند. ERCP، روش استاندارد طلایی^۱ برای تشخیص سنگ مجرای کلدوک می‌باشد. ERCP علاوه بر توانایی‌های تشخیصی، مداخلات درمانی را نیز امکان‌پذیر می‌سازد. مداخلات درمانی عبارت‌اند از: بیرون آوردن سنگ‌های مجرای صفراوی مشترک، و قرار دادن لولهٔ رابط^۵ PTC همان اطلاعات ERCP را در اختیار قرار می‌دهد و همچنین در بیمارانی که به علت آناتومی تغییر یافته دستگاه گوارش یا انسداد قسمت پروکسیمال مجرای صفراوی ERCP ناموفق بوده اجازه مداخله می‌دهد. MRCP جای ERCP را به عنوان یک آزمون تشخیصی ابتدایی در مواردی که نیاز به مداخله کم می‌باشد، گرفته است. EUS حساسیت و اختصاصیت قابل مقایسه‌ای با MRCP در تشخیص انسداد مجرای صفراوی دارد. همچنین EUS اجازهٔ بیوپسی از ضایعات بدخیم مشکوک را می‌دهد ولی اقدامی تهاجمی است و نیازمند داروهای آرام‌بخش است.

در بیماران مبتلا به کلستاز درون کبیدی واضح، تشخیص غالباً با آزمون‌های سرولوژیک همراه با نمونه برداری کبیدی از راه پوست معین می‌شود. فهرست علل احتمالی کلستاز درون کبیدی، طولانی و متنوع است (جدول ۳-۴۹). تعدادی از شرایطی که تابلوی بارز آنها آسیب سلول‌های کبیدی است، می‌توانند به صورت کلستاز نیز تظاهر پیدا کنند.

جدول ۳-۴۹. شرایط کلستاتیک که ممکن است باعث

زردی شوند

- I. درون کبیدی
 - A. هپاتیت ویروسی
 ۱. هپاتیت کلستازی فیبروزدهنده - هپاتیت B و C
 ۲. هپاتیت A، عفونت ویروس اپشتاین - بار، عفونت CMV
 - B. هپاتیت الکلی
 - C. سمیت دارویی
 ۱. کلستاز خالص - استروئیدهای آنابولیک و ضدبارداری
 ۲. هپاتیت کلستازی - کلرپرومازین، اریتروماکسین استولات
 ۳. کلستاز مزمن - کلرپرومازین، و پروکلرپرازین
 - D. کلانژیت صفراوی اولیه
 - E. کلانژیت اسکروزان اولیه
 - F. سندرم ناپدید شدن مجاری صفراوی
 ۱. رد مزمن پیوند کبد
 ۲. سارکوئیدوز
 ۳. داروها
 - G. هیاتوپاتی احتقانی و هپاتیت ایسکمیک
 - H. ارثی
 ۱. کلستاز داخل کبیدی خانوادگی پیشرونده
 ۲. کلستاز داخل کبیدی خوش خیم راجعه
- I. کلستاز حاملگی
 - J. تغذیهٔ کامل وریدی
 - K. سپسیس غیرکبیدی - صفراوی (nonhepatobiliary sepsis)
 - L. کلستاز خوش خیم پس از عمل
 - M. سندرم پارائتوپلاستیک
 - N. بیماری انسدادی - وریدی
 - O. بیماری پیوند علیه میزبان
 - P. بیماری ارتشاحی
 ۱. سل
 ۲. لنفوم
 ۳. آمیلوئیدوز
- Q. عفونت‌ها
 ۱. مالاریا
 ۲. لپتوسپیروز
- II. برون کبیدی
 - A. بدخیم
 ۱. کلانژیوکارسینوم
 ۲. سرطان لوزالمعده
 ۳. سرطان کیسهٔ صفرا
 ۴. سرطان آمپولاری
 ۵. درگیری بدخیم گره‌های لنفاوی Porta hepatis
 - B. خوش خیم
 ۱. سنگ مجرای کلدوک
 ۲. تنگی‌های صفراوی پس از جراحی
 ۳. کلانژیت اسکروزان اولیه
 ۴. پانکراتیت مزمن
 ۵. کلانژیوپاتی ایدز
 ۶. سندرم Mirizzi
 ۷. بیماری انگلی (آسکاریس)

1- magnetic resonance cholangiopancreatography

2- endoscopic retrograde cholangiopancreatography

3- Percutaneous transhepatic cholangiography

4- endoscopic ultrasound

5- stent

ویروس‌های هیپاتیت B و C، هر دو می‌توانند باعث هیپاتیت کلستاتیک (هیپاتیت کلستاتیک فیبروزدهنده) شوند. این نوع بیماری در افرادی که پیوند اندام‌های توپُر دریافت کرده‌اند، گزارش شده‌است. هیپاتیت A و E، هیپاتیت الکلی و عفونت EBV یا CMV نیز ممکن است به صورت بیماری کبدی کلستازی بروز کنند.

داروها نیز ممکن است باعث ایجاد کلستاز درون‌کبدی شوند. کلستاز ناشی از داروها معمولاً پس از قطع داروی مسئول آسیب، برگشت‌پذیر است، اگرچه ممکن است بهبود کلستاز چندین ماه به طول انجامد. شایعترین داروهایی که با ایجاد کلستاز مرتبط می‌باشند، استروئیدهای ضدبارداری و آنابولیک هستند. هیپاتیت کلستازی با مصرف کلرپرومازین^۱، ایمی‌پرامین، تولبوتامید^۲، سولینداک^۳، سایمتیدین، و اریترومايسين استولات^۴ گزارش شده است. این امر همچنین در بیمارانی که تری‌متوپریم، سولفامتوکسازول، و آنتی‌بیوتیک‌های دارای پایهٔ پنی‌سیلین، از قبیل آمپی‌سیلین، دی‌گلوکزاسیلین، و کلاولانیک اسید دریافت کرده‌اند، رخ می‌دهد. به ندرت، کلستاز ممکن است مزمن شود و علیرغم توقف زودرس مصرف داروی مسؤل، فیبروز پیشرونده ممکن است روی دهد. کلستاز مزمن با مصرف کلرپرومازین و پروکلرپرازین^۵ مرتبط بوده است.

کلانژیت صفراوی اولیه، یک بیماری خود ایمنی است که عمدتاً زنان میان‌سال را مبتلا می‌کند و با تخریب پیشروندهٔ مجاری صفراوی بین لوبولی مشخص می‌شود. براساس وجود آنتی‌بادی ضد میتوکندری که در ۹۵٪ بیماران یافت می‌شود، تشخیص این بیماری مسجل می‌شود. کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) با تخریب و فیبروز مجاری صفراوی بزرگتر مشخص می‌شود. PSC از طریق تصویربرداری از درخت صفراوی^۶ (MRCP یا ERCP) تشخیص داده می‌شود که تنگی‌های سگمنتال پاتوگنومونیک را نشان می‌دهد. تقریباً ۷۵٪ از بیماران مبتلا به PSC، بیماری التهابی روده دارند.

سندرم ناپدیدشدن مجاری صفراوی^۷ و کاهش مجاری صفراوی بزرگسالان^۸، اختلالات نادری هستند

که در آنها، تعداد مجاری صفراوی در نمونه‌های حاصل از بیوپسی کبدی کاهش یافته‌اند. این نمای بافت شناختی، مشابه وضعیتی است که در کلانژیت صفراوی اولیه دیده می‌شود. این تابلو در بیمارانی که پس از پیوند کبد، دچار رد مزمن پیوند شده‌اند و در افرادی که پس از پیوند مغزاستخوان، دچار بیماری پیوند علیه میزبان شده‌اند، مشاهده می‌شود. سندرم ناپدیدشدن مجاری صفراوی در موارد نادری از سارکوئیدوز، در بیمارانی که بعضی داروها مانند کلرپرومازین را مصرف می‌کنند، و به صورت ایدیوپاتیک رخ می‌دهد.

همچنین اشکال خانوادگی کلستاز درون‌کبدی نیز وجود دارند، که عبارت‌اند از: کلستاز پیشروندهٔ درون‌کبدی خانوادگی^۹ (PFIC) تیپ ۱ تا ۳ و کلستاز درون‌کبدی خوش‌خیم راجعه^{۱۰} (BRIC) تیپ ۱ و ۲. BRIC با دوره‌هایی از حملات عودکننده زردی، خارش، کلستاز در هر سنی شروع می‌شود که می‌تواند ناتوان‌کننده باشد ولی به بیماری مزمن کبدی منجر نمی‌شود. طی حملات اسید صفراوی سرم افزایش می‌یابد اما فعالیت گاما گلوتامیل ترانسفراز (γ-GT) نرمال است. PFIC در کودکی شروع می‌شود و ماهیت پیشرونده دارد. هر سه نوع این بیماری با کلستاز پیشرونده، افزایش میزان اسید صفراوی سرم و فنوتیپ مشابه همراهی دارد، اما جهش‌های ژنتیکی متفاوت دارند. تنها نوع ۳ PFIC با افزایش میزان γ-GT همراه است. کلستاز حاملگی در سه ماههٔ دوم و سوم بارداری رخ می‌دهد و پس از زایمان بهبود می‌یابد. علت این اختلال معلوم نیست، اما احتمالاً ارثی بوده و کلستاز می‌تواند با مصرف استروژن آغاز شود.

سایر علل کلستاز درون‌کبدی عبارت‌اند از: تغذیهٔ کامل وریدی^{۱۱} (TPN)، سپسیس غیر کبدی - صفراوی، کلستاز خوش‌خیم پس از عمل، و یک سندرم

- | | |
|---|--------------------------|
| 1- Chlorpromazine | 2- tolbutamide |
| 3- sulindac | 4- erythromycin estolate |
| 5- prochlorperazine | 6- Cholangiography |
| 7- Vanishing bile duct syndrome | |
| 8- Vanishing bile duct syndrome | |
| 9- Progressive Familial intrahepatic cholestasis | |
| 10- Progressive Familial intrahepatic cholestasis | |
| 11- total parenteral nutrition | |