

بخش ۱

تظاهرات اصلی بیماری‌ها ۹

۱۰	زردی	فصل ۴۹
۲۲	اتساع شکم و آسیت	فصل ۵۰
۲۹	تومورهای کبد و درخت صفراوی	فصل ۸۲
۵۶	سرطان پانکراس	فصل ۸۳

بخش ۲

بیماری‌های کبد و مجرای صفراوی ۶۷

۶۸	نحوه برخورد با بیمار مبتلا به بیماری کبدی	فصل ۳۳۶
۸۳	ارزیابی کارکرد کبد	فصل ۳۳۷
۹۱	هیپربیلی روبینمی	فصل ۳۳۸
۱۰۳	هپاتیت حاد و پروسی	فصل ۳۳۹
۱۵۲	هپاتیت توکسیک و هپاتیت ناشی از دارو	فصل ۳۴۰
۱۶۸	هپاتیت مزمن	فصل ۳۴۱
۲۲۹	بیماری کبدی مرتبط با الکل	فصل ۳۴۲
۲۳۳	بیماری کبد چرب غیر الکلی و استئاتو هپاتیت غیر الکلی	فصل ۳۴۳
۲۴۳	سیروز و عوارض آن	فصل ۳۴۴
۲۶۳	پیوند کبد	فصل ۳۴۵
۲۸۰	بیماری‌های کیسه صفرا و مجاری صفراوی	فصل ۳۴۶

بخش ۳

بیماری‌های پانکراس ۳۰۷

۳۰۸	رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری لوزالمعدی	فصل ۳۴۷
۳۱۷	پانکراتیت حاد و مزمن	فصل ۳۴۸
۳۴۱	هموکروماتوزیس	فصل ۴۱۴
۳۵۱	بیماری ویلسون	فصل ۴۱۵

نمایه ۳۵۷



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 (اسکرا) می‌باشد که به علت مقدار بالای آلستین، میل ترکیبی خاصی برای بیلی‌روبین دارد. حضور زردی صلیبه، نشان می‌دهد که غلظت سرمی بیلی‌روبین، حداقل 2mg/dL ($85\ \mu\text{mol/L}$) می‌باشد. توانایی تشخیص زردی صلیبه در اتاقی که نور فلئورسنت^۳ 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^۴، زرد سبز رنگ خواهد شد. رنگ سبز به علت تولید بیلی‌رودین در اثر اکسیداسیون بیلی‌روبین ایجاد می‌شود.

تشخیص‌های افتراقی رنگ زرد پررنگ، محدود است. علاوه بر زردی، سایر تشخیص‌های افتراقی عبارت‌اند از: کاروتنودرما^۵، استفاده از داروهای کیناکرین^۶ سانیترینیب^۷ و سورافنیب^۸، و تماس بیش از حد با قفل‌ها، کاروتنودرما، زرد رنگ 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^۹ 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 زرد رنگ شدن پوست

می‌شود. این وضعیت در صورت مصرف مهارکننده‌های تیروزین کیناز، سونیترینیب 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 کتوزوگه رخ می‌دهد. بیماران اغلب رنگ ادرار خود را به صورت رنگ چای یا کولا (نوشابه سیاه مثل پیسی کولا - M) توصیف می‌کنند. وجود بیلی‌روبین در ادرار^{۱۰} نشان‌دهنده افزایش جزء بیلی‌روبین مستقیم سرم و بنابراین، وجود بیماری کبدی یا صفراوی است.

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

■ تولید و متابولیسم بیلی‌روبین

ب (فصل ۳۳۸ نیز مراجعه کنید) بیلی‌روبین، یک رنگدانه ترانسیرولی، و حاصل تخریب هم (فروپرو توپورفیرین IX) می‌باشد. در حدود ۸۵-۸۰ درصد از 2mg/kg وزن بدن بیلی‌روبین تولیدی روزانه، از تخریب هموگلوبین گویچه‌های قرمز مسن خون به‌وجود می‌آید. بقیه بیلی‌روبین از سلولهای اریترئوئید که پیش از موعد در مغزاستخوان تخریب شده‌اند و از بازگردش^{۱۱} هموپروتئین‌هایی مانند میوگلوبین و سیتوکروم‌ها که دریافت‌های سراسر بدن یافت می‌شوند تولید می‌گردد.

تولید بیلی‌روبین در سلول‌های رتیکولوانتوتلیال، 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 هم را باز می‌کند. فرآورده‌های نهایی این واکنش، بیلی‌وردین،

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'، 'زردسر'، 'زردویسی' (گوش زردی)، 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)^۱ نقش دارد. یک قسمت از بیلی روبین گلوکورونیده به داخل سینوزوئیدها و جریان خون پورت از طریق MRP3 منتقل می شود. در این حالت بیلی روبین در معرض جذب مجدد به داخل هپاتوسیت قرار می گیرد. این عمل جذب به وسیله پروتئین ناقل آنیونی ارگانیک سینوزوئیدی (OATP1B1)IB1 و OATP1B3 انجام می شود. بیلی روبین کنژوگه ترشح شده به صفرا، به دوازدهه منتقل می شود و بدون تغییر از قسمت ابتدایی روده باریک عبور می کند. بیلی روبین کنژوگه از مخاط روده جذب نمی شود. که به علت سایز بزرگ و خاصیت آب دوستی بیلی روبین است. هنگامی که بیلی روبین کنژوگه به قسمت انتهایی ایلئوم و کولون می رسد، به وسیله آنزیم باکتریال^۲ گلوکورونیداز، به بیلی روبین غیر کنژوگه هیدرولیز می شود. بیلی روبین غیر کنژوگه به وسیله باکتری های طبیعی روده احیا می شود تا یک گروه تتراپیرول بی رنگ، به نام اوروبیلینوزن و سایر محصولات را به وجود 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^۳ تبدیل می شود. به نام اوروبیلین، در مدفوع دفع می شود. ۲۰-۱۰٪ بیلی روبین فرآورده اوروبیلینوزن دستخوش سیکل روده ای کبدی می شود. یک قسمت کوچک آن (معمولاً کمتر از ۳mg/dL) در کبد جذب نشده، از گلومرول های کلیوی فیلتره شده و در ادرار ترشح می شود. افزایش ترشح ادراری اوروبیلینوزن می تواند به دلیل افزایش تولید بیلی روبین، افزایش باز جذب کبدی اوروبیلینوزن از کولون یا کاهش پاکسازی کبدی اوروبیلینوزن باشد.

■ اندازه گیری بیلی روبین سرم

اصطلاحات بیلی روبین مستقیم و غیرمستقیم (به ترتیب بیلی روبین کنژوگه و غیر کنژوگه)، بر اساس واکنش واندن برگ^۳ اصلی وضع شده اند. از این واکنش، یا انواع آن، هنوز در بسیاری از آزمایشگاه های بیوشیمیایی بالینی، برای تعیین سطح بیلی روبین سرم استفاده می شود. در این روش،

منواکسیدکربن و آهن هستند. واکنش دوم، که به وسیله آنزیم سینتوزولی بیلی وردین ردوکتاز کاتالیز می شود، پیوند متیلان مرکزی بیلی وردین را کاهش می دهد و آن را به بیلی روبین تبدیل می کند. بیلی روبین که در سلولهای رتیکولواندوتلیال تولید می شود، تقریباً در آب نامحلول است. این امر به دلیل پیوندهای هیدروژنی داخلی محکم بین اجزای محلول در آب بیلی روبین (یعنی اتصال گروه های کربوکسیل اسید پروپیونیک یک نیمه دی پیرولی مولکول بیلی روبین با گروه های ایمینو و لاکتام نیمه مقابل) است. این آرایش مولکولی مانع از دستیابی حلال به اجزای قطبی بیلی روبین شده و اجزای آب گریز را در سطح خارجی قرار می دهد. برای انتقال در خون، بیلی روبین باید در آب حل شود. این امر، با اتصال قابل برگشت و غیر کووالان بیلی روبین به آلبومین صورت می گیرد. بیلی روبین غیر کنژوگه متصل به آلبومین، به کبد منتقل می شود و در آنجا، بیلی روبین (بدون آلبومین) توسط هپاتوسیت ها برداشت می شود. برداشت بیلی روبین، حداقل تا حدودی به وسیله یک مکانیسم انتقال غشایی با واسطه حامل، انجام می شود. هیچ گونه ناقل اختصاصی برای بیلی روبین تاکنون شناخته نشده است (فصل ۳۳۸، شکل ۳۳۸-۱).

پس از ورود به هپاتوسیت ها، بیلی روبین غیر کنژوگه در سینتوزول به شماری از پروتئین ها، از جمله پروتئین های عضو ابرخانواده گلو تاتیون - S - ترانسفراز متصل می شود. این پروتئین ها هم موجب کاهش بازگشت بیلی روبین به کبد می شوند و هم بیلی روبین را برای کنژوگه سازی آماده می نمایند. در شبکه رتیکولوم اندوپلاسمیک بیلی روبین به وسیله اسید گلوکورونیک کونژوگه شده و محلول در آب می شود. این فرآیند، پیوندهای هیدروژنی داخلی آب گریز را شکسته و بیلی روبین منوگلوکورونید و دی گلوکورونید را به وجود می آورد. واکنش کنژوگاسیون بیلی روبین با اسید گلوکورونیک، به وسیله آنزیم بیلی روبین اوریدین - دی فسفات گلوکورونوزیل ترانسفراز^۱ (UDPGT) کاتالیز می شود. اکنون، بیلی روبین کنژوگه آب دوست از شبکه رتیکولوم اندوپلاسمیک به غشای کانالیکولار انتشار می یابد و در آنجا، بیلی روبین منوگلوکورونید و دی گلوکورونید، به صورت فعال به وسیله یک مکانیسم وابسته به انرژی، به صفرای موجود در کانالیکول ها منتقل می شوند. 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 از ته^۱ تماس داده می‌شود و به دو رنگدانه آزوی دی‌پیریل متن^۲ نسبتاً پایدار شکسته می‌شود که حداکثر جذب نوری را در طول موج ۵۴۰nm دارند و تحلیل نورسنجی را امکانپذیر می‌سازند. جزء مستقیم با سولفانیلیک اسیدی از ته در غیاب یک ماده تسریع کننده، مانند الکل، واکنش می‌دهد. جزء مستقیم، بطور تقریبی، مقدار بیلی‌روبین کنژوگه^۳ 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^۴ 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 $17-26 \mu\text{mol/L}$ ($1-1/5 \text{mg/dL}$) می‌باشد. غلظت بیلی‌روبین تام سرم در ۹۵٪ جمعیت عادی بین $2/4-15/4 \mu\text{mol/L}$ ($0/2-0/9 \text{mg/dL}$) می‌باشد. افزایش بیلی‌روبین غیر کنژوگه در خون وقتی که جزء مستقیم بیلی‌روبین کمتر از ۱۵٪ بیلی‌روبین تام سرم باشد ظاهر می‌شود. حضور حتی مقادیر کم بیلی‌روبین^۳ هتروگانه واقعی در سرم پاتولوژی کبدی - صفراوی مهمی را مطرح می‌کند. هایپر بیلی‌روبینمی کنژوگه همیشه با بیلی‌روبینی مرتبط است (به جز در حضور دلتا بیلی‌روبین در سیتاز 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^۳، تقریباً ۱۰۰٪ بیلی‌روبین سرم، از نوع غیرکنژوگه است و کمتر از ۳٪ از بیلی‌روبین، به صورت بیلی‌روبین منوکنژوگه 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 منوگلوکورونیدهای بیلی‌روبین از دی‌گلوکورونیدها 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 کنژوگه متصل به آلبومین (جزء دلتا^۴، دلتا بیلی‌روبین، یا بیلی‌پروتئین^۵)، قسمت مهمی از بیلی‌روبین تام سرم را در بیماران مبتلا به کاستاز و اختلالات کبدی - صفراوی تشکیل می‌دهد. دلتا بیلی‌روبین هنگامی در سرم تشکیل می‌شود که دفع کبدی بیلی‌روبین گلوکورونیده، دچار اختلال شده و گلوکورونیدها 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 کنژوگه متصل به آلبومین، 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 هایپر بیلی‌روبینمی کنژوگه طی دوره بهبودی بیماری، بیلی‌روبین اوری ندارند، زیرا بیلی‌روبین دلتا، اگرچه کنژوگه 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 کنژوگه ممکن است از نوع متصل به آلبومین باشد.

1- diazotized sulfanilic acid

2- dipyrromethene azopigments

۳- تلفظ صحیح تر 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