

## مورد نگاری

# کلستاز خوش خیم گزارش سه مورد

دکتر مصطفی مهربانی<sup>۱</sup>، دکتر قدره الله مداح<sup>۲</sup>، دکتر علی جنگجو<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، <sup>۲</sup> دانشیار، <sup>۳</sup> جراح عمومی - گروه جراحی بیمارستان امام رضا (ع)

تاریخ دریافت: ۸۳/۴/۲۸ - تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۱/۱

### خلاصه

**مقدمه:** یرقان خوش خیم بعد از عمل جراحی به علت کلستاز داخل کبدی روی می دهد. در این بیماران هیچ التهاب یا نکروز سلول کبد وجود ندارد. هدف از این مطالعه معرفی یرقان خوش خیم بعد از عمل جراحی جهت شناخت بیشتر این عارضه است تا با تشخیص صحیح از انجام اقدامات درمانی غیر ضروری پرهیز شود (۱،۴).

**معرفی بیماران:** از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۳ سه بیمار که علت خاصی برای یرقان آنها پیدا نشد و مشخصات یرقان بعد عمل را داشتند بررسی شدند در این سه بیمار یرقان از روز ۳-۸ بعد از عمل ظاهر شده بود. تب، خارش و هپاتواسپلنومگالی در هیچ کدام از بیماران وجود نداشت. سطح ترانس آمینازهای کبدی طبیعی و الکالین فسفاتاز افزایش مختصری داشت. بررسی کبد و مجاری صفراوی با سونوگرافی یا سی تی اسکن طبیعی بود. این بیماران با تحت نظر گرفتن وعدم انجام اقدامات درمانی پیچیده بهبود یافتند.

**نتیجه گیری:** یرقان خوش خیم بعد از عمل باید در تشخیص افتراقی یرقان بعد از عمل باشد و با رد سایر علل یرقان و زمانی که این تشخیص مطرح شد اقدام درمانی خاصی نیاز ندارد و بیماران را باید تحت نظر گرفته تا یرقان خود به خود از بین برود.

**واژه های کلیدی:** یرقان خوش خیم بعد از عمل جراحی، کلستاز، یرقان انسدادی، هپاتیت

### مقدمه

معرض این عارضه قرار می گیرند (۳). اتیولوژی های متفاوتی برای این عارضه ذکر شده، ولی احتمالاً پاتوژنز آن چندفاکتوری می باشد. بیوپسی کبد کلستاز همراه بزرگی کانالیکول های صفراوی و رسوب صفرا داخل هپاتوسیت ها را نشان می دهد ولی نکروز یا انفیلترای التهابی ندارند. این بیماری را باید از یرقان انسدادی افتراق داد (۴).

اساس درمان این بیماران تحت نظر گرفتن بیمار است. چون بیماری خود محدود شونده بوده، در اغلب موارد خود بخود بهبود می یابد. نارسائی کبد بندرت باعث مرگ شده، بلکه دلیل اصلی مرگ این افراد عفونت، نارسایی کلیه، یا دیسترس تنفسی است.

کلستاز خوش خیم بعد از عمل جراحی با کلستاز داخل کبدی بعد از اعمال جراحی مشخص می شود که اولین بار توسط کارولی در سال ۱۹۵۰ و سپس اسمیت توصیف شد (۱). یرقان معمولاً روز دوم بعد از عمل شروع شده ولی ممکن است تا روز دهم نیز به تأخیر بیفتد (۲). سطح بیلروبین، آلکالین فسفاتاز و ۵ نوکلئوتیداز بالا رفته است، در حالی که سطح ترانسفرازها، آلبومین و Pt طبیعی می باشند. سطح بیلروبین سرم تا  $4.0 \text{ mg/dl}$  نیز می رسد. هپاتواسپلنومگالی و تب وجود ندارند. بیمارانی که تحت عمل جراحی بزرگ و بیهوشی عمومی قرار گرفته اند به خصوص اعمال قلبی عروقی یا اعمال جراحی طولانی که نیاز به ترانسفوزیون خون دارند بیشتر در

در ICU بستری شده ولی علائم حیاتی پایدار بوده و به ونتیلاتور نیاز نداشت. سابقه بیماری قلبی عروقی، کبدی و کلیوی نداشت. در ICU لوله توراسیک طرف راست با بیحسی موضعی گذاشته شد. بیمار افت هماتوکریت نداشت، خون دریافت نکرد. از روز هشتم بعد از عمل یرقان پیدا کرد که بتدریج در نواحی سر و گردن، چشم ها، توراکس و شکم رؤیت شد. خارش نداشت، معاینه شکم طبیعی، بدون حساسیت و هپاتواسپلنومگالی بود. اجابت مزاج طبیعی بوده و ادرار پررنگ شده بود. آزمایشات انجام شده به قرار زیر بود:

بیلیروبین کامل =  $6/7$ ، آلکالین فسفاتاز =  $169$ ، LDH =  $1233$ ،  
BUN =  $14$ ، Cr =  $0/5$ ، Pt =  $7/5/8$ ، SGOT =  $63$ ، SGPT =  $59$   
بیلیروبین مستقیم =  $3/9$ .

حداکثر میزان بیلیروبین روز دهم و  $22/4$  mg/dl بود. آلکالین فسفاتاز افزایش مختصر، LDH افزایش قابل ملاحظه داشته و بقیه آزمایشات کماکان در محدوده طبیعی قرار داشتند. بیمار چهار نوبت سونوگرافی و یک نوبت سی تی اسکن شد که طبیعی بود. پس از روز دهم یرقان بیمار کاهش یافته، روز چهاردهم پس از تحمل رژیم و بهبود تست های کبدی با حال عمومی خوب مرخص شد.

۳- خانم ۴۰ ساله که یک هفته قبل آپاندکتومی شده و بدلیل عدم بهبود علائم شکمی به مرکز پزشکی امام رضا (ع) ارجاع شد. بیمار لاپاراتومی شده و با تشخیص ایسکمی مزاتریک همی کولکتومی راست و رزکسیون-آناستوموز روده باریک در دو نطفه انجام شد. پس از عمل حال عمومی بهبود یافته ولی به دلیل پیدایش علائم شکمی روز ۱۴ پس از عمل مجدداً لاپاراتومی شده و با توجه به پیشرفت گانگرن رزکسیون وسیعتر انجام شد. طول عمل اول و دوم بترتیب حدود ۱۵۰ و ۶۰ دقیقه بود و بیهوشی با هالوتان بوده است. بیمار در مدت بستری سفتریاکسون، مترونیدازول و هپارین با دوز درمانی دریافت نمود. روز چهارم پس از عمل اول یرقان ظاهر شده که در جدار قفسه سینه، شکم و سرگردن قابل رؤیت بود. بیمار اجابت مزاج پیدانکرد. ادرار پررنگ شده، خارش و هپاتواسپلنکتومی نداشت. آزمایشات بیمار به قرار زیر بود:

در این مطالعه ۳ بیمار که یرقان به علت کلستاز خوش خیم داشتند گزارش می گردند.

## معرفی بیماران

۱- خانم ۴۵ ساله ای که به علت پولیپوز فامیلیال کولون قبلاً تحت عمل کولکتومی توتال و آناستوموز ایلئوآنال قرار گرفته برای بستن ایلئوستومی مراجعه کرده بود. بیمار سابقه بیماری دیگری نداشته و در عمل قبلی نیز یرقان پیدا نکرده است. بیمار قبل از عمل هپارین پروفیلاکتیک دریافت نموده و تا دو روز بعد از عمل نیز ادامه داشته است. آمادگی مکانیکال روده قبل از عمل و سفازولین به عنوان آنتی بیوتیک پروفیلاکسی دریافت نموده است. عمل تحت بی هوشی عمومی بوده که حدود ۴۵ دقیقه طول کشیده و در این مدت هالوتان دریافت نموده است. در طول عمل مشکل خاصی وجود نداشته و نیاز به تزریق خون پیدانشد. روز سوم بعد از عمل بیمار یرقان واضح پیدا کرد. حال عمومی خوب بود، تب و هپاتواسپلنومگالی نداشت. اجابت مزاج طبیعی بود. ولی ادرار بیمار پررنگ شده بود. آزمایشات انجام شده در روز چهارم به ترتیب زیر بود:

بیلیروبین توتال =  $16/5$  mg/dl، بیلیروبین مستقیم =  $mg/dl$   
 $7/4$ ، آلکالین فسفاتاز =  $98$ ، ازت - اوره =  $7mg/dl$ ، Cr =  $0/5$ ،  
و سطح ترانس آمیناز ها در محدوده طبیعی قرار داشتند. Pt طبیعی بود. سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی انجام شد که طبیعی بود. یرقان تا روز نهم بعد از عمل ادامه داشت و سپس کاهش یافت. رژیم بیمار از روز پنجم پس از عمل برقرار شده و بیمار روز سیزدهم بعد از عمل با حال عمومی خوب مرخص شد.

۲- آقای ۵۶ ساله که به علت شکستگی دوبرل ساق پا، شکستگی دنده و کنتوزیون ریه ها بستری شده بود. سه روز پس از ضربه بیمار تحت عمل جراحی شکستگی ساق پا قرار گرفت. جراحی حدود ۱۲۰ دقیقه طول کشید. آنتی بیوتیک پروفیلاکسی سفازولین بوده و بیمار در مدت بیهوشی هالوتان دریافت کرده است. بیمار پس از عمل به علت کنتوزیون ریه

میزان بیلیروبین روز چهاردهم بعد از عمل بود و سپس بتدریج کاهش یافته ولی هیچ موقع طبیعی نشد. بیمار پس از حدود یک ماه از عمل جراحی به دلیل پیشرفت ایسکمی مزانتریک با تابلوی شوک سپتیک فوت نمود.

مدت عمل جراحی به ترتیب ۴۵، ۱۵۰ و ۱۲۰ دقیقه بوده است. نوع عمل جراحی در بیمار اول و سوم لاپاراتومی و در بیمار دوم پلاک گذاری ساق بوده است. همه بیماران هالوتان دریافت دریافت نمودند.

در مدت عمل جراحی افت فشار خون در هیچ کدام از بیماران وجود نداشت. بیمار سوم ۴ واحد خون دریافت کرد. افت هموگلوبین بعد از عمل در بیماران پیدا نشد و به نظر نمی رسد همولیز عامل یرقان در این بیماران باشد.

در بیماران اول و دوم آنتی بیوتیک دریافتی سفازولین بوده و در بیمار سوم داروهای دریافتی سفتریاکسون، مترونیدازول و هپارین بود.

### بحث و نتیجه گیری

فاکتورهای متعددی مانند: افزایش مقدار بیلیروبین در گردش خون، اختلال مکانیسم های کبدی متابولیسم بیلیروبین، انسداد مسیر دفع صفرا در پیدایش هیپر بیلیروبینمی دخالت دارند.

افزایش میزان پیگمان به دنبال تزریق خون مکرر، جذب هماتوم های تشکیل شده و همولیز روی می دهد. هر ۵۰۰ سی سی خون ۷۵ گرم هموگلوبین تولید می کند که ۷/۵ گرم آن در ۲۴ ساعت اول تولید می شود. این مقدار هموگلوبین معادل ۲۵۰ میلی گرم بیلیروبین می باشد که به طور طبیعی در هر روز از کبد دفع می شود. تزریق چند واحد خون در یک روز مقدار زیادی هموگلوبین در اختیار کبد قرار می دهد که از توان کبد در دفع آن بیشتر است و ایجاد هیپر بیلیروبینمی غیر کنژوگه می کند (۴).

اختلال عملکرد سلول های کبدی بعد از بی هوشی عمومی، جراحی، داروها، شوک طولانی مدت، عفونت و نارسایی

بیلیروبین کامل =  $10/7$ ،  $ALKP = 160$ ،  $SGPT = 48$ ،  $PT = 14$ ،  $PTT = 60$ ، بیلیروبین مستقیم =  $6/5$ . سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی طبیعی گزارش شد. در عمل دوم بررسی کبد و مجاری صفراوی پاتولوژی ظاهری نداشت. بیمار پس از حدود یک ماه بستری با شوک سپتیک به علت پیشرفت ایسکمی مزانتریک فوت کرد.

یرقان به ترتیب در روز های سوم، هشتم و چهارم بعد از عمل در این بیماران ظاهر شد. حد اکثر بیلیروبین بترتیب  $16/5$ ،  $22/4$  و  $10/7$  بود. ادرار در همه بیماران پر رنگ شده بود. مدفوع تغییر رنگ واضحی پیدا نکرده بود. فقط در بیمار سوم که علائم پرتونیت به علت ادامه ایسکمی مزانتریک داشت تب بروز کرد. هیچ کدام از بیماران هپاتواسپلنومگالی نداشتند. خارش نیز در هیچ کدام از بیماران وجود نداشت. در بیماران اول و دوم حال عمومی خوب بود. یافته های آزمایشگاهی تقریباً در هر سه بیمار مشابه بودند.

سطح ترانس آمینازها در هر سه بیمار طبیعی بود  $SGOT$  حداکثر  $69$  و  $SGPT$  حداکثر  $62$  واحد بود. سطح آلکالین فسفاتاز افزایش مختصر داشت وحد اکثر  $160$  واحد بود. تست های انعقادی در موارد اول و دوم طبیعی بود. در بیمار سوم به دلیل دریافت هپارین با دوز بالا  $PTT$  غیرطبیعی و معادل  $60$  ثانیه بود. در هر سه بیمار بررسی کبد و مجاری صفراوی جهت رد پاتولوژیهای ایجاد کننده یرقان در کبد و مجاری صفراوی انجام شد که مورد اول فقط با سونوگرافی و مورد دوم با سونوگرافی و سی تی اسکن و مورد سوم با سونوگرافی و بررسی مستقیم کبد و مجاری صفراوی در جراحی مجدد بود.

سابقه بیماری کبد و مجاری صفراوی در هیچ کدام از بیماران وجود نداشت. سیر یرقان در بیمار اول و دوم به طرف بهبودی یرقان و کاهش سطح بیلیروبین طبیعی بود. در بیمار اول بیلیروبین از روز نهم کاهش قابل ملاحظه ای پیدا کرد و روز سیزدهم بعد از عمل طبیعی شده، بیمار با حال عمومی خوب مرخص شد. بیمار دوم حداکثر میزان بیلیروبین روز دهم بعد از عمل بود. سپس بیلیروبین کاهش یافته، روز چهاردهم طبیعی شده و با حال عمومی خوب مرخص شد. در بیمار سوم حداکثر

و کانالیکول های صفراوی و آسیب صفراوی منتشر می باشد. در یرقان انسدادی تجمع صفرا در مجاری بین لوبی، بزرگ شدن فضاهای پورت، پرولیفراسیون مجاری صفراوی و آسیب صفراوی مرکز لوبولی یافته های پاتولوژیک تی پیک می باشند بر خلاف مطالعات قبلی که بیماران به دنبال تحمل اعمال جراحی طولانی مدت و مشکل دچار این عارضه می شوند در این مطالعه اعمال جراحی انجام شده به خصوص در بیماران اول و دوم کوتاه مدت و غیر پیچیده بود. یرقان ایجاد شده در این بیماران روی سیر بیماری تأثیری نداشت و عارضه ای ایجاد نکرده بود. هیچ کدام از بیماران اختلال انعقادی، نارسایی کبد، انسفالوپاتی یا کوما و خارش نداشتند. به جز افزایش بیلروبین که بیشتر از نوع مستقیم بود و افزایش مختصر آلکالین فسفاتاز تمامی تست های کبدی در محدوده طبیعی بودند، که این موضوع در گزارشات دیگر نیز تأیید شده است (۷،۶).

انسداد مجاری صفراوی و علائم نکروز و التهاب در هیچ کدام از بیماران وجود نداشت. این اختلال به علت استاز داخل کبدی بدون نکروز سلول کبدی یا التهاب کبد روی می دهد. در تمام بیمارانی که پس از عمل جراحی یرقان پیدا می کنند باید بررسی کاملی انجام شود. سابقه بیماری کبد، نوع عمل جراحی، داروهای تجویز شده از جمله داروهای بی هوشی، تزریق خون حین عمل یا بعد از آن باید بررسی شوند.

تست های عملکرد کبد تا حد زیادی می توانند در تشخیص کمک کننده باشند هیپر بیلیروینمی غیر کنژوگه بدنال تزریق خون، بیماری همولیتیک قبلی، جذب هماتوم، اثرات داروها و سندرم ژیلبرت روی می دهد (۸-۹). هیپر بیلیروینمی کنژوگه بدنال بیماری های داخل یا خارج کبدی روی می دهد. افزایش ترانس آمینازها، LDH با سونوگرافی نرمال شکم به نفع آسیب ایسکمیک کبد، هپاتیت دارویی یا هپاتیت ویرال است. سونوگرافی شکم بهترین تست بررسی انسداد مجاری صفراوی است. داروها، یرقان خوش خیم بعد از عمل جراحی، سپسیس، TPN و کله سیستیت آکالکولوز از علل کلستاز داخل کبدی و هیپر بیلیروینمی کنژوگه هستند.

احتقانی قلب روی می دهد. داروها ایجاد کلستاز یا نکروز سلول های کبدی می کنند. هالوتان ایجاد هپاتیت می کند. انسداد جریان صفرا در پانکراتیت، کلانژیت، سنگ مجاری مشترک صفراوی، داروها دیده می شود (۵).

کلستاز یک بیماری نیست، بلکه یک علامت بیماری های مختلف است. در کلستاز موادی که بطور طبیعی در صفرا دفع می شوند تجمع می یابند. بیلروبین کنژوگه و نمک های صفراوی بیشترین موادی هستند که احتباس می یابند. در بیماری های مختلف همه مواد به یک میزان تجمع نمی یابند. فقط در بیماری های متابولیسم بیلروبین مثل دووین جانسون و روتور افزایش ایزوله بیلروبین کنژوگه روی می دهد. از نظر هیستوپاتولوژی کلستاز با وجود صفرا داخل کبد و آسیب ثانویه سلول های کبدی مشخص می شود. تظاهرات هیستوپاتولوژیک تی پیک کلستاز هپاتوسلولار شامل وجود صفرا در سلول های کبدی و فضاهای کانالیکولار و آسیب منتشر صفراوی می باشند. نمک های صفراوی احتباس یافته باعث کاهش سنتز صفرا شده، منجر به کاهش ذخایر نمک های صفراوی و کاهش گردش اتروپاتیک آن ها می شود.

بیلروبین سرم مخصوصاً نوع مستقیم آن و نمک های صفراوی در همه انواع کلستاز بالا می روند. سطح آلکالین فسفاتاز در همه انواع کلستاز انسدادی و اغلب کلستاز های هپاتوسلولار بالا می رود. سطح  $\alpha$  نوکتوتیداز در همه انواع کلستاز انسدادی و اغلب موارد کلستاز هپاتوسلولار بالا می رود. چربی مدفوع در همه انواع کلستاز زیاد می شود.

اولتراسونوگرافی، سی تی اسکن و PTC برای تشخیص یرقان انسدادی و اتیولوژی آن استفاده می شوند. اسکن هسته ای کبد برای تشخیص علت آناتومیک انسداد و برای افتراق یرقان انسدادی از کلستاز هپاتوسلولار استفاده می شود. در مطالعه حاضر نیز سونوگرافی علائمی به نفع انسداد مجاری صفراوی نشان نداده است.

بیوپسی کبد مفید ترین تست برای تشخیص علت کلستاز می باشد ولی تفسیر آن به تجربه بالایی نیاز دارد. در کلستاز هپاتوسلولار یافته تی پیک وجود صفرا داخل سلول های کبدی

پلازما و وجود اریتروافاگوسیتوز در سلول های کویفر کبدی در بیویسی قابل تأیید است (۱۰).

یرقان خوش خیم بعد از عمل جراحی در هر بیماری که بعد از یک جراحی بزرگ که تزریق خون نیز داشته است یرقان پیدا کند مطرح می شود. این بیماران هیچ گونه شواهدی مبنی بر افزایش تخریب گلبول های قرمز ندارند. مکانیسم پاتوژنتیک اصلی در این سندرم ناشناخته است ولی بنظر می رسد در نتیجه نارسایی موقت مکانیسم های ترشحی کبد بوجود آید. اختلال اصلی عملکرد کبد در این بیماران هیپر بیلیروینمی کتزوگه و افزایش افزایش آلکالین فسفاتاز است. این یافته ها مؤید این هستند که در این بیماران مکانیسم های دفع صفرا مختل هستند. یرقان به خودی خود تأثیری در سرانجام بیماران ندارد، بلکه بیشتر مؤید بیماری زمینه ای می باشد.

در بیمارانی که با هالوتان بی هوشی می گیرند هپاتیت ایجاد شده در اثر هالوتان نیز از تشخیص افتراقی های مهم است که باید کنار گذاشته شود. در هپاتیت هالوتان نکروز وسیع سلول های کبدی روی می دهد. تابلوی هپاتیت هالوتان با تب بعد از عمل و بدنبال آن یرقان مشخص می شود. سطح ترانس آمینازها افزایش قابل ملاحظه ای پیدا کرده اند. مجموعه این علائم بر خلاف سیر بالینی و آزمایشگاهی یرقان خوش خیم بعد از عمل جراحی می باشند (۹).

توجه به مصرف داروها به خصوص سولفونامیدها مهم است چون این داروها می توانند از علل کلیستاز باشند. در بیماران مورد مطالعه سابقه مصرف این داروها وجود نداشته است. شروع زودرس یرقان بعد از عمل رد کننده اثر این داروها در ایجاد کلیستاز می باشد (۹). یرقان به علت تزریق خون با وجود علائم همولیز داخل عروقی مثل افزایش هموگلوبین آزاد

\*\*\*\*\*

### References:

- Whittington P., Cholestasis; e medicine; 2003 April 11: 2, 11- 14.
- Paul A.K., Wallace A.J., Norton J., Kort J. I.: Severe postoperative hyperbilirubinemia simulating obstructive jaundice: The New England journal of medicine, 1967; 276: 591-598.
- Hartley S., Scott A.J., Spence M.: Benign postoperative jaundice complicating severe trauma. N.Z. Medical journal, 1977; 86(594): 174-8.
- MARK H. Bechs, M.D. and Robert Berkow, M.D.: Postoperative liver disorders: The merck Manual, Vol. 1: published by Merck research laboratories: 1999: 391-392.
- Faust TW. Reddy KR., postoperative jaundice, Clin. Liver Dis. 2004Feb;8(1): 151-66
- Taylor S., Gilbert syndrome as a cause of postoperative jaundice. Anaesthesia. 1984 Dec; 39(12): 1222-4
- Prandi D. Erlinger S., Roche-sicot J., Husson J., Lortat-Jacob JL. Benign postoperative intrahepatic cholestasis : Noov prss Med. 1975, sep 20;4(30)2165-8
- Helftenbein A., Windolf J., Sanger P., Hanisch E.: Incidence and prognosis of postoperative jaundice in surgical intensive care patients; Chirug. 1997 Dec; 68(12): 1292-6
- Gathaff W., Shillerw G., Gastmeier K.: Halothane hepatitis in the differential diagnosis of postoperative jaundice, Anaesthesial Reanin, 1990; 15(4): 195-8
- Martin S., Ake S.: Benign postoperative intrahepatic cholestasis. The New England journal of medicine, 1965; 272: 545-550.