

لجن صفراوی (Biliary Sludge)

ترجمه و تلخیص از دکتر عبدالرحیم مسجدی زاده*

بوده که با رسوب حلال‌های مختلف در صفرا شکل می‌گیرد. معیارها برای تمایز بین اسلاژ و سنگ‌های کوچک کاملاً واضح نبوده ولی پیشنهاد شده که یک سنگ قطر بیشتر از دو میلی‌متر داشته که توسط فشار انگشت شکسته نمی‌شود. از نظر کلینیکی اسلاژ صفراوی عمدتاً توسط اولتراسونوگرافی تشخیص داده می‌شود. در این مقاله، تأکید روی تشخیص، اهمیت کلینیکی و درمان اسلاژ صفراوی و پروتکل پیشنهادی برای تشخیص میکروسکوپ صفراوی است.

متد:

با جمع‌آوری مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی از میدلاین بین سال‌های ۱۹۶۶ تا ۱۹۹۸ و با انتخاب و بررسی خلاصه‌هایی از همایش‌های انتخابی مطالعات کلینیکی و علوم پایه روی سنگ‌های صفراوی و اسلاژ مقاله مزبور ارائه شد.

ترکیب شیمیایی:

اسلاژ صفراوی عمدتاً از کریستال‌های منوهیدرات کلسترول، گرانول‌های بیرونیات کلسیمی و یا دیگر نمک‌های کلسیمی تجمع یافته در موکوس کیسه صفرا تشکیل می‌شود. پروتئین‌ها و گزینوبیوتیک‌ها مثل سفتریاکسون، از اجزاء مهم می‌توانند باشند. اسلاژ محتوی مقادیر زیادی از بقایای نامعین کمپلکس‌های چربی، پروتئین و موسین است. گرانول‌های بیرونیات کلسیم عموماً حضور داشته بیروبین به صورت غیر کونژوگه و حداقل محلول پیدا می‌شود. منشأ بیلی‌روبین غیر کونژوگه مورد اختلاف نظر است. بیلی‌روبین به شکل دی‌گلوکورناید عمدتاً به وسیله کبد دفع می‌شود ولی مقدار کمی از مونوگلوکورناید و شکل‌های غیر کونژوگه نیز دیده می‌شود. آنزیم بتاگلوکونیداز که سبب دکونژوگه شدن بیلی‌روبین می‌شود در این موارد از اهمیت برخوردار است. شرایطی که سبب افزایش فعالیت این آنزیم می‌شود مثلاً عفونت‌های مزمن صفراوی منجر به تشکیل شدن پیگمان‌های سنگ‌های صفراوی می‌شود. بتاگلوکونیداز در صفرای غیر عفونی احتمالاً با خاستگاه اپی‌تلیوم صفراوی یافت شده است. هیدرولیز غیر آنزیمی بیروبین ممکن است رخ دهد.^۱

ترکیب شیمیایی اسلاژ با شرایط کلینیکی تغییر می‌کند. اسلاژ عمدتاً از ترکیب کریستال‌های منوهیدرات کلسترول و بیلی‌روبینات کلسیم در مقادیر مختلف شکل می‌گیرد. در بیماران تحت درمان با تغذیه وریدی، اسلاژ از بیلی‌روبینات کلسیم، در خانم‌های حامله، منوهیدرات کلسترول و در بیماران تحت درمان با دوز بالای

مقدمه:

اسلاژ صفراوی برای اولین بار با اولتراسونوگرافی در سال ۱۹۷۰ شرح داده شد. طبق تعریف اسلاژ صفراوی مخلوطی از مواد بخصوص و صفرا بوده که زمانی که مواد صفراوی در صفرا رسوب می‌کنند ایجاد می‌شوند. ترکیب آن متنوع بوده ولی کریستال‌های منوهیدرات کلسترول، بیروبینات کلسیم و دیگر املاح کلسیم شایع‌ترین اجزاء آن هستند. تابلوی کلینیکی اسلاژ صفراوی نماهای بالینی متفاوتی دارد، گاهی به طور کامل برطرف می‌شود و گاه بعد از دوره‌های تولید و تحلیل به طرف سنگ کیسه صفرا سیر می‌کند. اسلاژ صفراوی ممکن است سبب عوارضی مثل کولیک صفراوی، پانکراتیت حاد و کوله سیستیت حاد شود.

شرایط کلینیکی و عوامل منجر به تشکیل اسلاژ صفراوی شامل کاهش سریع وزن، حاملگی، درمان با سفتریاکسون و اکترتاید و پیوند ارگان‌های Solid (توپر) یا مغز استخوان می‌باشند.

اسلاژ صفراوی توسط سونوگرافی یا با بررسی میکروسکوپی صفرا تشخیص داده می‌شود و بهترین متد تشخیصی بستگی به شرایط کلینیکی دارد. این مقاله یک پروتکل مناسب را برای تشخیص اسلاژ پیشنهاد می‌کند. هیچ متد اثبات شده‌ای برای جلوگیری از تشکیل اسلاژ، حتی در بیماران با ریسک بالا و بیمارانی که می‌توانند به صورت روتین برای ایجاد اسلاژ مونیوتورینگ شوند وجود ندارد. بیماران بدون علائم می‌توانند تحت پیگیری قرار گیرند. چنانچه بیماران با اسلاژ دچار علائم یا عوارض شدند کوله‌سیستکتومی به عنوان بهترین درمان در نظر گرفته می‌شود.

مطالعه بیشتری در باره پاتوژنیزس، سیر کلینیکی و شرایط همراه اسلاژ صفراوی برای فهم ما از سنگ صفراوی و دیگر اختلالات سیستم صفراوی ضروری است.

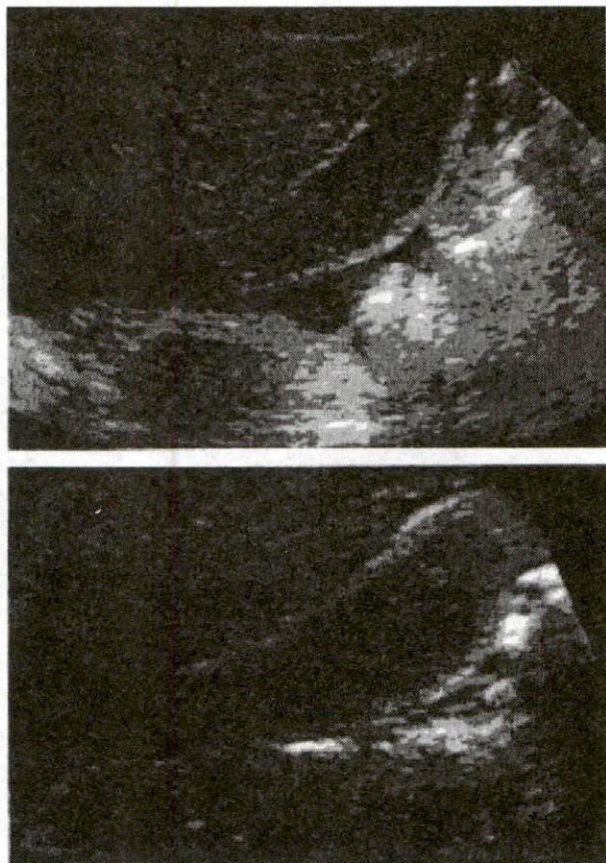
بحث:

سنگ صفراوی از شایع‌ترین گرفتاری‌های گوارش است. اسلاژ صفراوی اولین بار با اولتراسونوگرافی در سال ۱۹۷۰ شرح داده شد و به آن اسلاژ صفراوی، میکرولیتازیس، بیماری میکروکریستالین، پسودولیتازیس و شن صفراوی نیز اطلاق می‌شود. برخی معتقدند که اسلاژ یک پیش زمینه سنگ صفراوی است. در اولتراسونوگرافی، اسلاژ به صورت یک لایه با اکوژنیسیته کم در ته کیسه صفرا بدون سایه خلفی (Acoustic shadow) دیده می‌شود. (شکل یک)

اسلاژ با جا به جا شدن به آهستگی تغییر مکان پیدا می‌کند. در بررسی میکروسکوپی اسلاژ به صورت مخلوطی از مواد بخصوص و صفرا

۱ - این قسمت بیشتر در مورد سنگ‌های غیر کلسترولی مصداق دارد (ویراستار)

شکل ۱



Biliary Sludge on ultrasonography

Top. Biliary sludge appears as low-amplitude echoes without postacoustic shadowing.

Bottom. The echoes layer in the dependent portion of the gallbladder and shift slowly with positioning.

کیسه صفرا نشان می‌دهد. میزان آشکار شده‌گی آن در MRI تعیین نشده است. بررسی مستقیم میکروسکوپی محتویات کیسه صفرا دارای حساسیت بیشتری از سونوگرافی در تشخیص اسلاژ دارد. بنابراین هر چند از نظر کلینیکی نسبت به اولتراسونوگرافی کمتر استفاده می‌شود اما بررسی میکروسکوپی صفرا معیار تشخیصی طلایی (Gold Standard) اسلاژ در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر این مطالعات میکروسکوپی اجازه بررسی ترکیب اسلاژ را با تعیین ساختمان رسوبی آن می‌دهد. پروتکول‌های بسیاری برای میکروسکوپی صفرا وجود دارد که برخی از

سفت‌ریاکسون اسلاژ عمدتاً از کمپلکس‌های سفت‌ریاکسون- کلسیم تشکیل می‌شود.

پاتوژنز:

صفرا یک محلول کمپلکس با بسیاری از اجزاء شامل: لیپید، پروتئین، بیلی‌روبین و آنیون‌های غیر ارگانیک است. تشکیل اسلاژ بستگی به کنش‌های متقابل شیمیایی فیزیکی این اجزاء، اختلالات فونکسیون مخاطی کیسه صفرا، و اختلالات موتیلیتی کیسه صفرا دارد. طبق برخی فرضیات سنگ صفراوی از اسلاژ، در نتیجه افزایش تجمع رسوبات شکل می‌گیرد و عمدتاً اسلاژ پیش زمینه ضروری سنگ صفرا است. برای مثال در مواردی که سنگ با درمان دارویی حل می‌شود و بیمار از نظر عود سنگ تحت بررسی با سونوگرافی است، اسلاژ در کیسه صفرا پیش از عود سنگ دیده می‌شود. بنابراین اغلب محققین تصور می‌کنند که پاتوژنز اسلاژ مشابه سنگ صفرا است. در هر حال در برخی افراد اسلاژ به طور خود به خودی از بین می‌رود و فقط در تعداد محدودی از اشخاص به سنگ تبدیل می‌شود. این موضوع نشان دهنده این واقعیت است که اسلاژ همیشه پیش زمینه سنگ نیست و پاتوژنز دو وضعیت، مختلف است. در هر حال به دست آوردن تصاویری از سنگ‌های در حال تشکیل از صفرا بدون مرحله‌ای بینابینی که در آن تجمعات رسوبی میکروسکوپی^۱ وجود نداشته باشد مشکل است. این که چگونه این تجمعات رسوبی میکروسکوپی به شکل سنگ‌های شکل گرفته درمی‌آیند مورد بحث و اختلاف نظر است.

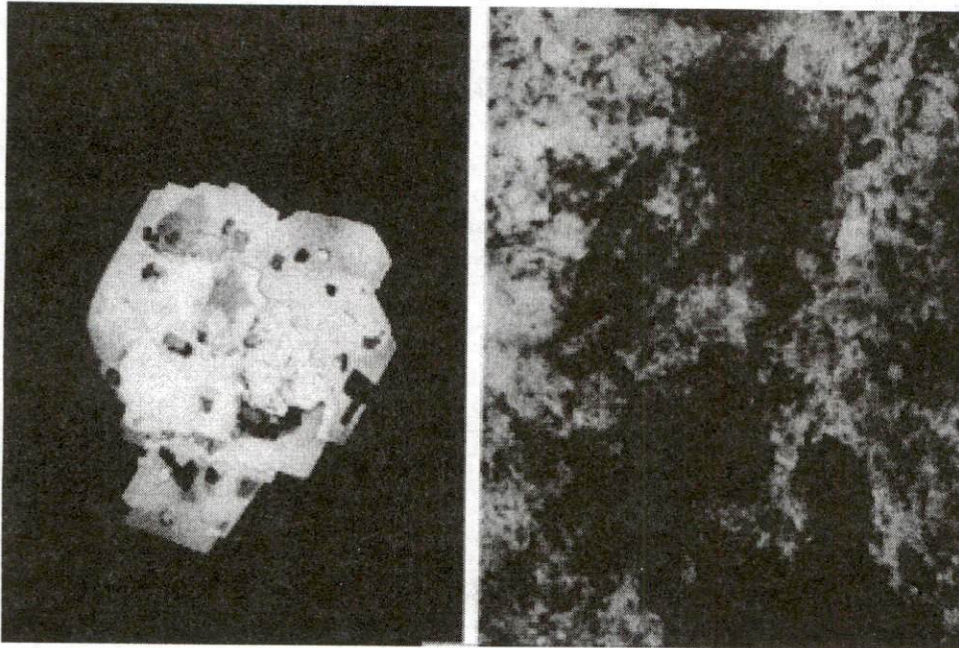
تشخیص:

اسلاژ عمدتاً به وسیله اولتراسونوگرافی بر اساس معیارهای شرح داده شده در قبل تشخیص داده می‌شود. تصویری که در اولتراسونوگرافی به دست می‌آید می‌تواند ناشی از گرانول‌های (تجمعات دانه دانه) بیلیروبینات کلسیم و یا بلورهای مونوهیدرات کلسترول با قطر نیم تا یک میلی‌متر باشد که با صفرا و موکوس درهم آمیخته شده است. این وضعیت ربطی به چسبندگی (ویسکوزیتی) صفراوی ندارد. چیزهای دیگر مانند خون، بقایای مواد نکروزه، سنگ‌های متعدد و بسیار ریز و چرک می‌توانند نمائی شبیه اسلاژ به وجود آورند. اولتراسونوگرافی شکمی حساسیت تشخیصی حدود ۵۵٪ را دارد، و نمی‌تواند ترکیب رسوبات اسلاژی را مشخص کند. آشکار شدگی اسلاژ در اولتراسونوگرافی اندوسکوپی مشابه با اولتراسونوگرافی شکمی است اما حساسیت تشخیصی اولتراسونوگرافی اندوسکوپی ۹۶٪ است. در توموگرافی کامپیوتری اسلاژ تیره‌گی^۲ کمتری از صفرای طبیعی و لایه‌های آن در

۱ - یعنی تجمعاتی که در حد دید میکروسکوپی (ریزبینی) هستند.

۲ - بحث بر این که آیا این «ه» وسط در این مورد باید آورده شود یا نه زیاد است. قدما از جمله بدیع‌الزمان فروزانفر حذف آن را درست می‌دانستند. شاملو و باطنی

شکل ۲



Biliary sludge on microscopy

Left: Cholesterol monohydrate crystals appear as rhomboid plates.

Right: Pigment granules appear as reddish-brown, amorphous clumps.

تازه نتواند فوراً مورد بررسی قرار گیرد باید سانتریفیوژ گردد. سدیمان جمع آوری شده و می‌تواند فریز و بعداً مورد بررسی قرار گیرد. نمونه صفرای خالص به راحتی مجدداً فریز نمی‌شود به علت این که آلودگی باکتریایی عموماً رخ می‌دهد. سدیمان بر روی یک اسلاید یا یک قطره از آب مقطر تحت میکروسکوپ نوری پولاریزه مورد مطالعه قرار می‌گیرد. صفرای کیسه صفرا عموماً قهوه‌ای رنگ، شفاف و بدون رسوب است. کریستال‌های منوهیدرات کلسترولی عموماً لوزی شکل و اغلب با یک شکاف میانی اند آنها عموماً به صورت دسته‌ای از کریستال‌های ساده به شکل ذرات گرد کوچک یا مواد کریستالی تشکیل می‌شوند. گرانول‌های بیلی روبینات کلسیم به صورت کلامپ‌های قهوه‌ای یا قهوه‌ای قرمز ظاهر می‌شود. (شکل ۲) بررسی میکروسکوپی صفرا عموماً یک تکنیک کیفی است بنابراین تعیین (مقدار بستگی به متد نمونه‌گیری دارد) ضروری نیست. در مطالعه ما بیشتر از دو کریستال در بزرگنمایی صد یا بیشتر از چهار کریستال در هر نمونه به عنوان نتیجه مثبت تلقی می‌شود.

سیر کلینیکی و عوارض:

اغلب مطالعات، بیماران را در شرایط کلینیکی اختصاصی مثل حاملگی یا بیماری‌های خطیر مورد بررسی قرار داده‌اند، مطالعات سیر کلینیکی عموماً بر اساس تشخیص‌های اولتراسونوگرافی بدون اثبات میکروسکوپی یا بررسی ترکیبات شیمیایی بوده است بنابراین دانسته

آنها می‌توانند بیشترین حساسیت و دقت را برای این روش داشته باشد. نظر بر این است که صفرای کیسه صفرا جهت بررسی ترجیح دارد اما ضروری نیست. اگرچه صفرای کبدی می‌تواند با کلسترول، فوق اشباع شود ولی انتقال سریع از طریق سیستم مجاری صفراوی به ندرت اجازه فرصت کافی برای تشکیل صفرای کبدی به کریستال‌های بزرگ و جامد را (برای تشخیص میکروسکوپی) می‌دهد، حتی در شرایطی که کیسه صفرا حاوی سنگ و اسلاژ کبدی باشد این کریستال‌ها دیده نمی‌شوند. بنابراین استفاده از صفرای مجاری برای جستجوی اسلاژ در کیسه صفرای دست نخورده نامناسب است، یک پروتکول برای بررسی

میکروسکوپی صفرا جهت وجود کریستال پیشنهاد می‌کنیم: اولین مرحله به دست آوردن نمونه کافی از صفرای کیسه صفرا است. در بیمارانی که اندوسکوپی می‌شوند اسپیراسیون محتویات دئودنوم بعد از تزریق کله‌سیستوکنین ۰/۰۵ تا ۰/۱ mg-kg وزن بدن به صورت داخل وریدی در مدت ۱۰ دقیقه قابل قبول است. کله‌سیستوکنین سبب افزایش تخلیه کیسه صفرا به وسیله تحریک انقباض کیسه صفرا و شل شدن اسفنکتر اودی می‌شود. نمونه ۱۰ تا ۲۰ دقیقه بعد از انفوزیون با برداشت ۵ تا ۱۵ (ml) از محتویات دئودنوم که شامل محتویات کیسه صفرا می‌باشد صورت می‌گیرد. ماده حاجبی که در مطالعات رادیولوژیک در ضمن ERCP مورد استفاده قرار می‌گیرد نمی‌تواند موجب تداخل در مطالعات میکروسکوپی شود. در بیمارانی که اندوسکوپی نمی‌شوند سوند معده زیر هدایت فلوروسکوپی در معده قرار می‌گیرد و بعد از تزریق کله‌سیستوکنین ساکشن‌های منفی مکرر (۵ تا ۱۰ میلی‌متر جیوه برای ۲۰ دقیقه به کار می‌رود تا حدود ۵ تا ۱۵ cc از ترشحات دئودنوم که حاوی صفرای کیسه صفرا است به دست آید. در مرحله بعد نمونه Spun در سانتریفیوژ در ۳۰۰۰ دور در دقیقه در مدت ۱۵ دقیقه می‌شود. در تجربه ما کنترل این موضوع مشکل بوده، سبب قدرت تشخیصی بیشتر نمی‌شود. در هر حال اگر نمونه‌ها فریز و بعداً بررسی شوند نتایج مثبت کاذب رخ می‌دهد. با فریز کردن کریستال‌های کلسترولی شکل گرفته که مجدداً قابل حل شدن نیستند اگر صفرای

می‌تواند به این دلیل باشد که کریستال‌های کلسترولی قبل از حل شدن سنگ، حل می‌شوند. در بیمارانی که تحت درمان با دستگاه سنگ‌شکن (Shock-Wave) قرار می‌گیرند، سنگ‌شکنی می‌تواند منجر به کولیک صفراوی، کوله‌سیستیت و پانکراتیت حاد شود. می‌توان گفت در این بیماران اسلاژ به صورت پزشک‌زاد (یا تروژنیک) به وجود آمده است.

شرایط ویژه بالینی:

اسلاژ در وضعیت‌های بالینی خاصی مانند حاملگی، کاهش شدید وزن، روزهداری طولانی، کاربرد طولانی مدت تغذیه وریدی دیده شده است.

همچنین گزارش‌هایی از اسلاژ در بیماران تحت درمان با سفتریاکسون و اکتوتاید و دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان و اعضا دیده شده است. پاتوفیزیولوژی و ترکیب شیمیایی اسلاژ در هر کدام از این شرایط متفاوت است.

حاملگی:

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان دهنده شیوع بالای اسلاژ در حاملگی است. در خانم‌های حامله بروز اسلاژ ۲۶ تا ۳۱ درصد و بروز سنگ ۲ تا ۵ درصد بوده است. اغلب این خانم‌ها در طول حاملگی و پیش از زایمان بدون علائم بوده‌اند. هر چند چاقی، سن و ماه‌های استفاده از قرص‌های جلوگیری از حاملگی از فراهم‌سازهای (ریسک فاکتورهای) سنگ هستند اما هیچ عامل آشکار شده و مشخصی، در ایجاد اسلاژ، شناخته نشده است.

سنگ و اسلاژ در بسیاری از خانم‌ها در طی سال‌های اول بعد از زایمان برطرف می‌شود که ممکن است در خانم‌های با حاملگی‌های متعدد سنگ یا اسلاژ تشکیل شده، مجدداً عود کرده، یا ادامه پیدا کند. اسلاژ در حاملگی از کریستال‌های منوهیدرات کلسترولی تشکیل می‌شود. شیوع بالای سنگ و اسلاژ در خانم‌های حامله به خاطر افزایش استعداد سنگ‌سازی (لایوتون‌سیستی صفرا) و کاهش فعالیت حرکتی (هیپوموتیلیتی) کیسه صفرا است. سطح بالای استروژن در زمان حاملگی به طور غیر مستقیم سبب افزایش اشباع کلسترول صفرا می‌شود. سطح پروژسترون بالا باعث مهار انقباض پذیری کیسه صفرا می‌شود.

کاهش سریع وزن:

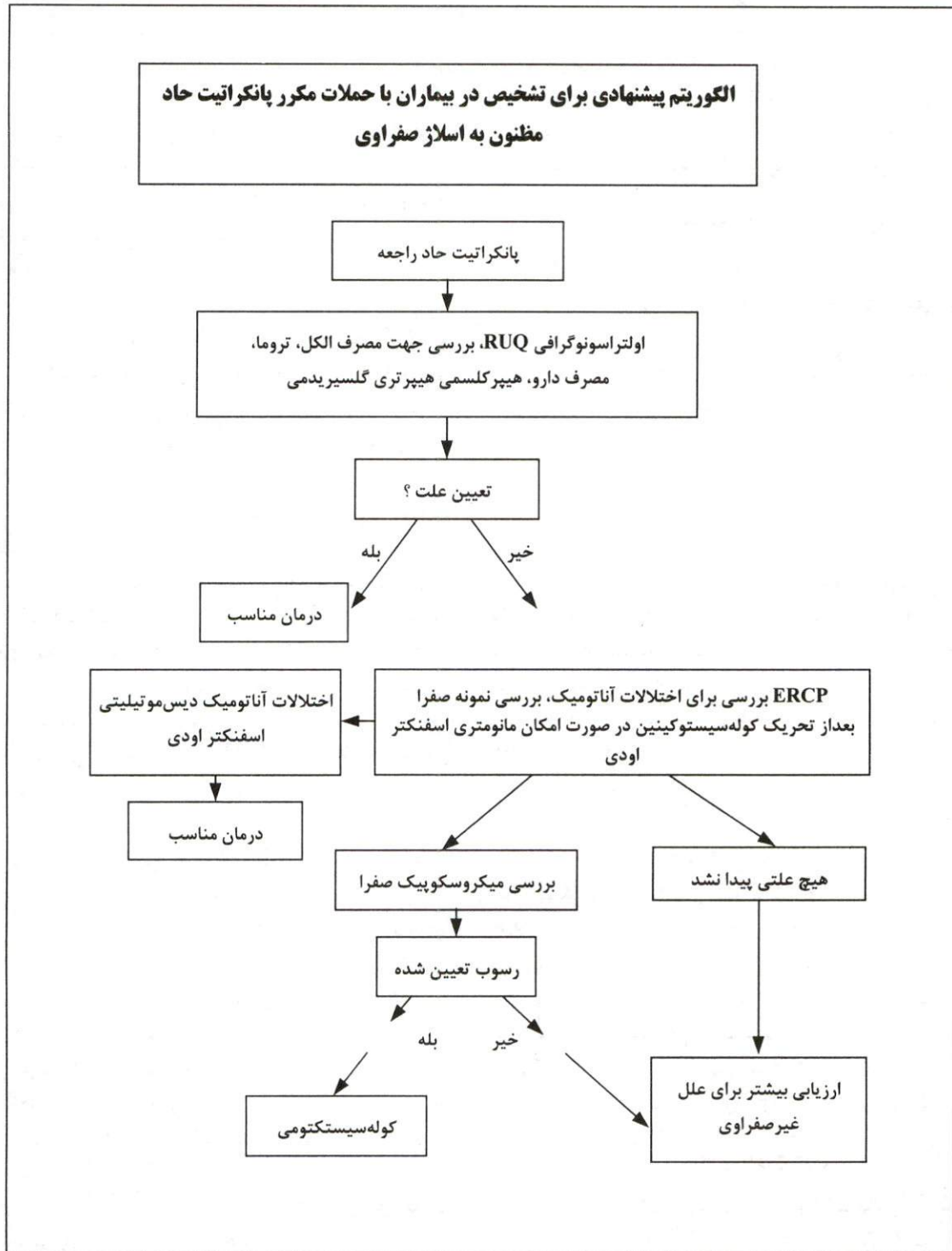
مطالعات زیادی نشان داده که بروز (انسیدانس) سنگ در طی کاهش سریع وزن بدن افزایش می‌یابد. آقای شیفمن و همکاران نشان دادند که اسلاژ صفراوی در ۱۳٪ و سنگ در ۲۶٪ بیماران بدون نشانه ۶ تا ۱۸ ماه بعد از اعمال جراحی بای پس پروگزیمال معده رخ می‌دهد. هیچ گونه ریسک فاکتوری برای افزایش اسلاژ یا سنگ تعیین نشده است. اسلاژ و سنگ تشکیل شده ناشی از کاهش وزن اساساً از جنس کلسترول است.

نشده که سیر طبیعی اسلاژ با غالبیت بلی روبینات کلسیم تفاوتی با اسلاژ با غالبیت منوهیدرات کلسترولی داشته باشد. مطالعاتی که سیر طبیعی اسلاژ را بررسی کرده‌اند اندک هستند و اغلب آنها به علت پی‌گیری ناکافی ارزش محدودی دارند. تنها یک مطالعه با پی‌گیری دقیق انجام شده است. در این مطالعه سه نتیجه کلینیکی دیده شد: بهبود کامل، دوره‌های ایجاد و تحلیل و بالاخره تشکیل سنگ. به نظر می‌رسد که در بیماران با درد شکمی که دارای اسلاژ باشند در ۵۰ درصد موارد به طور خود به خود اسلاژ از بین می‌رود و در مدت بیش از ۳ سال در ۲۰ درصد موارد بدون علامت باقی می‌ماند. در کم و بیش از زمان‌ها ممکن است در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد بیماران علامت‌دار شوند و سنگ‌ها در ۵ تا ۱۵ درصد بیماران رو به پیدایش و افزایش گذارد. اگر یک علت مستعد کننده اختصاصی برای اسلاژ وجود داشته باشد با برداشتن آن علت اسلاژ هم از بین می‌رود. اگر علت زمینه‌ای عود یا ادامه پیدا کند سنگ تشکیل می‌شود. برای مثال اسلاژ و سنگ در حاملگی‌های متعدد یا کاربرد طولانی مدت تغذیه وریدی، همراه با هم دیده می‌شوند.

شبه سنگ‌ها اسلاژ هم عموماً بدون نشانه است. علاوه بر زمینه‌سازی در ایجاد سنگ، اسلاژ می‌تواند منتهی به عوارضی مثل کولیک صفراوی شود. حدود ۳۱ درصد بیماران با پانکراتیت غیر الکلی دارای اسلاژ بوده و نشان داده شده است که متجاوز از ۷۴ درصد بیماران با پانکراتیت ایدیوپاتیک (که مصرف زیاد الکل، سنگ‌ها، اختلالات متابولیک و علل دارویی در آنها رد شده) دارای اسلاژ بوده‌اند. عوارض گزارش شده دیگر اسلاژ، کولانژیت و کوله‌سیستیت حاد بدون سنگ بوده است.

خلاف آنچه گفته شد، برخی مطالعات سوای ایجاد سنگ هیچ عارضه‌ای را به اسلاژ نسبت نداده‌اند، البته این مطالعات اغلب کوتاه مدت بوده و بر روی بیماران بدون علامت (آسمپتوماتیک) و در شرایط بالینی خاصی صورت گرفته‌اند، به غیر از این پروتکول‌ها و نحوه پی‌گیری بیماران نیز در آنها به گونه‌هایی متفاوت بوده و از این رو نمی‌توان از آنها نتیجه کلی گرفت. با در نظر گرفتن همه اینها می‌توان گفت، برآورد عوارض اسلاژ کار مشکلی است و عواملی که سبب‌ساز این عوارض می‌شوند ناشناخته هستند. در مجموع اما می‌شود گفت که نزدیک به ده درصد بیماران اسلاژی دچار کولیک صفراوی و در همین حدود دچار ضایعات و عوارض دیگر مانند پانکراتیت می‌شوند.

اگر فردی بپذیرد که اسلاژ می‌تواند در ایجاد گرفتاری‌ها و علائم مسئله‌ساز باشد می‌توان از آن، این فرضیه هیجان‌برانگیز را به دست آورد که درد و التهابی که ناشی از بیماری سنگ صفراوی است می‌تواند به علت اسلاژ باشد، به عنوان نمونه: در بیماران علامت‌داری که سنگ صفراوی دارند هنگامی که با اورسوداوکسی کولیک اسید (UDCA) درمان می‌شوند، در مدت ۳ ماه علائم آنها برطرف می‌شود، و این در حالی است که از اندازه و تعداد سنگ‌ها کاسته نشده است. این امر

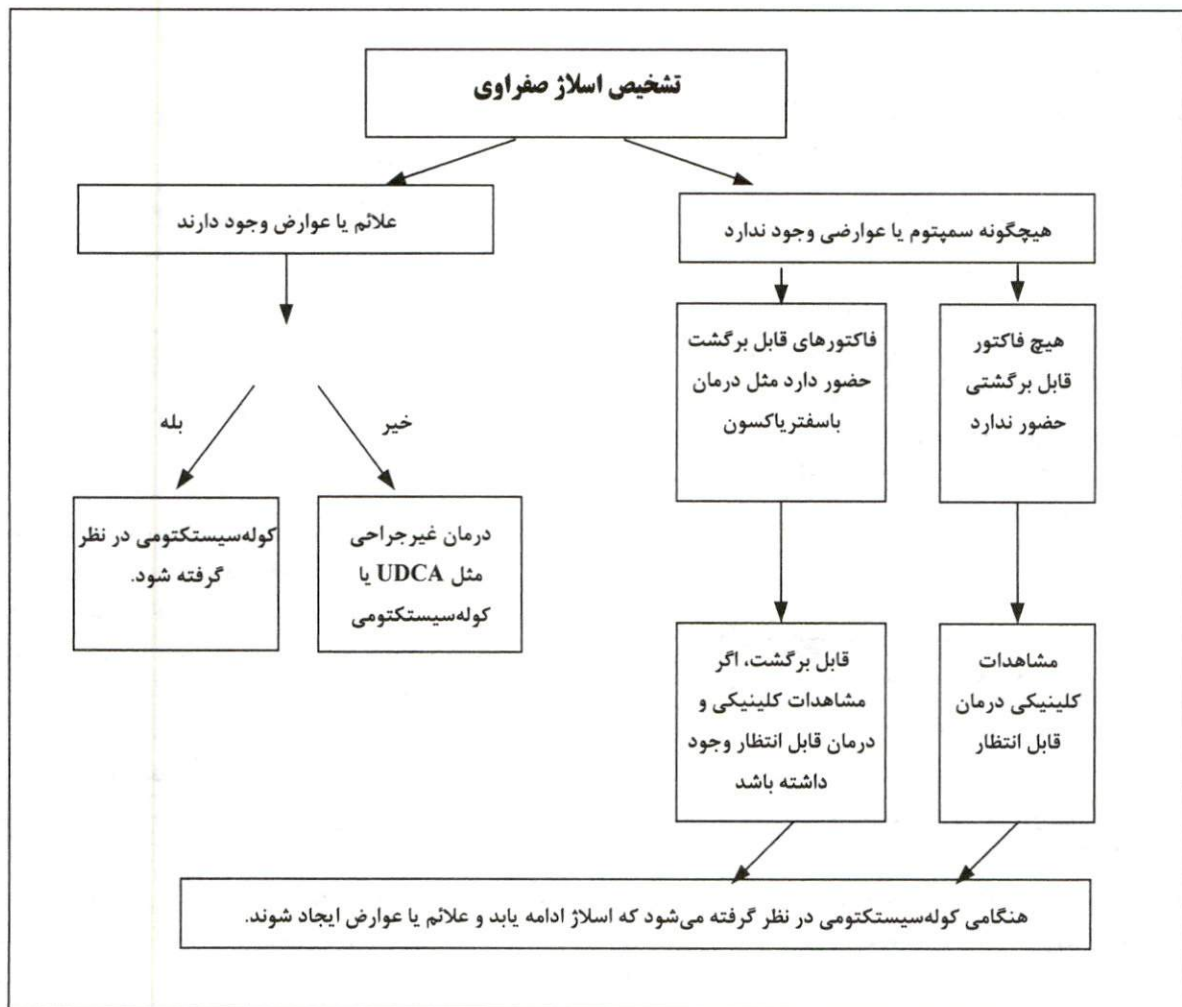


یکسان دیده نمی شود.

اکترو تاید:

یک آنالوگ مصنوعاً ساخته شده از پپتیدسوماتواستاتین روده ای است که در درمان آکرومگالی، تومورهای نوروآندوکراین و اسهال های

در طی کاهش وزن، مقدار کلسترول ترشح شده به درون صفرا افزایش می یابد که این کلسترول افزایش یافته ناشی از آب شدن بافت چربی محیطی است. بنابراین درجه اشباع کلسترول صفرا به طور متوسط افزایش می یابد. هر چند این مسئله در همه بیماران به صورت



می شود. در ۶۷٪ دریافت کنندگان بیست و هشت روز بعد از پیوند اسلاژ دیده می شود. این اسلاژ در اغلب بیماران پسران پسرقت کرده ولی می تواند در متجاوز از ۲۵٪ بیماران به سمت سنگ پیشرفت کند. در مطالعات انجام شده تا این تاریخ اغلب بیماران در طی پی گیری بدون علائم باقی می مانند. بعد از پیوند قلب، اسلاژ صفراوی و سنگ در ۲٪ و ۱۸٪ بیماران به ترتیب ایجاد می شود. متجاوز از ۸۹٪ بیماران با اسلاژ یا سنگ در این مورد احتیاج به جراحی صفراوی برای علائم و عوارض همراه پیدا می کنند. یافته های مشابهی در دریافت کنندگان پیوند کلیه دیده شده است. بعد از پیوند مغز استخوان، اسلاژ عمدتاً از بیلروبینات کلسیم تشکیل می شود. ترکیب اسلاژ بعد از پیوند اعضا توپر بررسی نشده است ولی بیلروبینات کلسیم اغلب جزء غالب می باشد. علت اسلاژ یا سنگ در دریافت کنندگان پیوند بررسی نشده ولی احتمالاً مولتی فاکتوریال است. بیماران ممکن است شدیداً بد حال بوده، ممکن است دریافت کننده تغذیه وریدی یا احتیاج به کاربرد طولانی نازکوتیک داشته باشند. ایمونوسوپرسیو باسیکلوسپرین ممکن است یک ریسک فاکتور دیگر و مدت زمان درمان با سیکلوسپرین ممکن است یک ریسک فاکتور برای

ترشعی به کار می رود. در بیماران آکرومگالی تحت درمان با اکتروتاید بعد از یک سال درمان ۶۷٪ دچار اسلاژ و ۲۴٪ دچار سنگ می شوند. ریسک برای ایجاد اسلاژ یا سنگ بستگی به طول درمان داشته، ارتباطی با دوز روزانه دارو ندارد. اسلاژ در بیماران دریافت کننده اکتروتاید اساساً از کریستال های کلستریولی است. چندین علل فیزیولوژیک ممکن است در تشکیل اسلاژ به وسیله اکتروتاید دخیل باشند. شبیه سوماتواستاتین، این دارو سبب مهار ترشح صفرای کبد و تسریع در جذب سدیم و آب به وسیله کیسه صفرا شده که منجر به افزایش تغلیظ صفراوی می گردد. اکتروتاید و سوماتواستاتین سبب مهار موتیلیتی اسفنکتر اودی و خالی شدن کیسه صفرا می شوند که این عوامل احتمالاً فاکتورهای زمینه ای ایجاد استاز صفراوی می باشند. بیماران آکرومگالی با سنگ های همراه با اکتروتاید دارای اشباع کلستریولی صفراوی بیشتر و زمان نوکلئولاسیون کریستالی کوتاه تری هستند.

پیوند اعضا توپر یا مغز استخوان:

در طی سه تا پنج روز بعد از پیوند مغز استخوان اسلاژ ایجاد

تشکیل سنگ در دریافت کنندگان پیوند کلیه باشد. سیکلوسپرین درمانی سبب کلستاز می‌شود و ممکن است سبب افزایش اسلاژ صفراوی بشود.

بررسی کلینیکی اسلاژ صفراوی:

در بیمارانی که با درد شکمی مراجعه می‌کنند؛ کولیک صفراوی واقعی باید از ناراحتی‌های شکمی غیر اختصاصی متمایز شود. کوله سیستکتومی که برای کولیک صفراوی واقعی عموماً انجام می‌شود، معالجه کننده بوده ولی علائم (سمپتوم‌ها) در صورتی که عمل برای بیماران با دیسپپسی غیراختصاصی و کوله‌لیتیا‌زیس انجام شود ادامه می‌یابد. در هر حال علی‌رغم موجود بودن بسیاری از تکنیک‌های تصویری که در بررسی اسلاژ یا سنگ به کار می‌رود، تشخیص کولیک صفراوی بر اساس قضاوت کلینیکی است.

در بیمارانی که شک اسلاژ صفراوی وجود دارد، انتخاب روش‌های تشخیصی بر اساس شرایط کلینیکی، حساسیت، اختصاصی بودن و ارزش تست‌های تشخیص موجود است. به علت ارزش نسبتاً پائین و غیرتهاجمی بودن، اولتراسونوگرافی شکمی به عنوان اولین تست استفاده می‌شود. در هر حال به دلیل حساسیت تقریبی (۵۵ تا ۶۰٪) این روش، چنانچه نتیجه با بررسی با آن منفی باشد و نیز شک کلینیکی بالائی به اسلاژ یا سنگ وجود داشته باشد (مثلاً در بیمار مبتلا به حملات پانکراتیت ایدیوپاتیک راجعه) بایستی از بررسی‌های دیگر استفاده شود. اگر تشخیص مهم و پی‌جوئی اهمیت داشته باشد، ERCP یا بررسی میکروسکوپی صفراوی ممکن است انتخاب شوند. عموماً بررسی میکروسکوپی صفرا، استاندارد برای تشخیص است. حساسیت این تست برای اسلاژ یا سنگ از ۶۷٪ تا ۸۶٪ و اختصاصی بودن آن از ۸۸ تا ۱۰۰٪ متغیر است. در صورتی که صفرا به صورت مستقیم از مجرای مشترک صفراوی در خلال ERCP به دست آید حساسیت ۸۳٪ خواهد بود. در یک مطالعه اخیر نشان داده شده است که اگر صفرا از طریق اینتوباسیون دئودنوم در طی اندوسکوپی حاصل شود، حساسیت بیشتر خواهد بود. اما در این مطالعه مشخص نشده است که جمع‌آوری نمونه‌ها تنها هنگام اندوسکوپی بوده است یا نه. حساسیت میکروسکوپی صفرا، اگر نمونه‌ها از کیسه صفرا جمع‌آوری شده باشد همانند است. اولتراسونوگرافی از طریق اندوسکوپی (EU) با گستردگی کمتری از بررسی میکروسکوپی صفرا بررسی شده است. داهان و همکاران حساسیت ۹۶ درصد در این روش را در مقابل حساسیت ۶۷ درصد روش درناژ دوازدهه گزارش کرده‌اند. اختصاصی بودن دو روش نزدیک به هم (۸۶٪ و ۹۱٪) بوده است. حساسیت توامان دو روش با هم در بررسی‌ها حدوداً ۹۲٪ گزارش شده است.

بنابراین در بیماران با شک به اسلاژ صفراوی که دارای نتایج سونوگرافی شکمی منفی هستند، تست‌های بیشتری بسته به وضع کلینیکی مورد نیاز است. ما در بیمارانی که شک بالای اسلاژ در آنها

وجود دارد و درمان‌هایی مانند کوله‌سیستکتومی برایشان مورد نظر است، نمونه‌گیری صفرا و بررسی آن را توصیه می‌کنیم. انتخاب متد جمع‌آوری صفرا بستگی به شرایط کلینیکی بیمار دارد. برای مثال اگر بیماری‌های فوقانی دستگاه گوارش در تشخیص افتراقی مطرح باشد، انجام اندوسکوپی فوقانی و آسپراسیون صفرا ضمن اندوسکوپی برای مطالعات میکروسکوپی ضروری است. چنانچه اندیکاسیون برای اندوسکوپی فوقانی نباشد، جمع‌آوری صفرا از طریق انتوباسیون دئودنوم ضروری است. بیماران با حملات مکرر پانکراتیت ایدیوپاتیک حاد که ERCP می‌شوند صفرا از دئودنوم یا مجرای مشترک صفراوی در طی انجام ERCP جمع‌آوری می‌شود. بیمارانی که دارای اندیکاسیون‌های خاصی برای انجام اندوسکوپی اولتراسونوگرافی هستند، از قبیل بیمارانی که بررسی‌های قبلی دستگاه گوارش چنین بررسی را در مورد آنها ضروری دانسته است بایستی مورد اندوسکوپی اولتراسونوگرافی قرار گیرند. اگر اسلاژ در تصویر دیده نشد، بعد از آن صفرا برای مطالعات میکروسکوپی مورد بررسی قرار می‌گیرد. ما اولتراسونوگرافی اندوسکوپی را به دلیل بهای بالا، کمتر در اختیار بودن، در صورتی که اندیکاسیون‌های دیگری برای انجام آن وجود نداشته باشد، کمتر توصیه می‌کنیم.

پیشگیری:

روش‌های اختصاصی برای جلوگیری از افزایش اسلاژ، غیرعملی و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نیستند. در هر حال دو راهکار پیشگیری: استفاده از اورزودوکسی کولیک اسید (UDCA) و کوله‌سیستوکینین در مطالعات مقدماتی مورد نظر بوده است. تا این زمان هیچ کدام از این روش‌ها به طور روتین برای استفاده کلینیکی حتی در جمعیت با ریسک بالا توصیه نشده است.

اورزودوکسی کولیک اسید:

اورزودوکسی کولیک اسید، اسید صفراوی است که به صورت خوراکی مصرف می‌شود و مطالعات متعددی حل شدن سنگ و نقش درمانی آن را در سیروز صفراوی اولیه نشان داده است. این دارو سبب کاهش ترشح کلسترول به داخل صفرا و طولانی شدن زمان نوکلئولاسیون کریستال می‌شود. در هر حال برخی مطالعات نقش اورزودوکسی کولیک اسید را در درمان اسلاژ صفراوی نشان داده است. در بیمارانی که به سرعت وزن خود را از دست داده‌اند اورزودوکسی کولیک اسید سبب کاهش بروز سنگ در حدود ۵۰ تا ۱۰۰٪ می‌شود. در بیماران دچار پانکراتیت ایدیوپاتیک و اسلاژ، رُس و همکاران (Ros et al) نشان دادند که بعد از درمان اولیه با اورزودوکسی کولیک اسید جهت حل کریستال‌های کلسترولی ادامه و با درمان نگهدارنده از عود اسلاژ و پانکراتیت به طور موفقیت‌آمیزی جلوگیری می‌شود.

کوله سیستوکینین:

Sitzman نشان داد که کوله سیستوکینین در پیشگیری از افزایش

باشند پیگیری توصیه می‌گردد. در صورتی که بیمار دچار علامت یا عوارض شود کوله‌سیستکتومی به عنوان درمان قطعی در نظر گرفته می‌شود.

هنوز اطلاعات ما در باره اسلاژ صفراوی و سنگ کافی نیست. برخی اختلافات در باره روند طبیعی اسلاژ صفراوی، ریسک فاکتورهای تشکیل آن و محل واقعی آن در طیف بیماری‌های مجاری صفراوی مشخص نیست. مطالعات کلینیکی آینده‌نگر می‌تواند به فهم ما در باره اختلالات مجاری صفراوی کمک کند.

اسلاژ در بیمارانی که تغذیه وریدی دریافت می‌کنند مفید است. در مطالعه دیگری در بیمارانی تحت تغذیه وریدی که به طور اولیه فاقد اسلاژ یا سنگ بودند، انفوزیون وریدی روزانه از کوله‌سیستوکینین یا پلاسبو دریافت کردند؛ در هیچ کدام از بیماران دریافت کننده کوله‌سیستوکینین اسلاژ یا سنگ کیسه صفرا یافت نشد بر عکس در ۶۲٪ گروه دریافت کننده پلاسبو اسلاژ یا سنگ ظاهر شد.

عوارض جانبی دارو اندک بود. مؤثر و مفید بودن کوله‌سیستوکینین در دیگر شرایط کلینیکی مطالعه نشده است.

درمان:

در صورت وجود علائم، بیماران باید از نظر اسلاژ یا سنگ بررسی شوند. بررسی منظم بیماران فاقد سمپتوم برای پی‌گیری روند ایجاد اسلاژ یا سنگ عموماً حتی در بیماران با ریسک بالا انجام نمی‌شود. در هر حال عموماً اسلاژ به طور تصادفی با مطالعات تصویری که به دلایل دیگری انجام می‌شود تشخیص داده می‌شود. اگر علت زمینه‌ای اسلاژ حضور داشته باشد مبادرت به محدود کردن آن ضروری است. برای اهداف درمانی، اسلاژ و سنگ کنار همدیگر مورد بررسی قرار می‌گیرند. بنابراین بیماران فاقد سمپتوم با اسلاژ بایستی تحت پیگیری قرار گیرند. اما اگر علائم یا عوارض اسلاژ رخ دهد، درمان، باید در نظر گرفته شود. بیماران با کولیک صفراوی عارضه‌دار مستعد بروز (با خطر متوسط) درد و عوارض جدی‌تر هستند ولی متجاوز از ۳۰٪ بیماران هیچ گونه علائم (سمپتوم) بیشتری ندارند. بنابراین قضاوت کلینیکی باید در تصمیم‌گیری دخیل باشد. درمان قطعی اسلاژ کوله‌سیستکتومی است که به صورت لاپاراسکوپی یا عمل جراحی باز انجام می‌شود. در هر حال چنانچه بیماری از نظر جراحی در شرایط خوبی نباشد روش‌های غیر جراحی مثل حل شدن توسط اسید صفراوی خوراکی یا کوله‌سیستوستومی در نظر گرفته می‌شود. ارزش طولانی مدت این متدها اثبات نشده است، بنابراین متدها بایستی فقط در بیمارانی که احتیاج درمانی داشته، کاندید جراحی مناسبی نیستند استفاده گردد. میزان عود اسلاژ بعد از اسید صفراوی خوراکی دانسته نشده است ولی عود سنگ در متجاوز از ۵۰٪ بیماران دیده شده است. مؤثر بودن کوله‌سیستوستومی و درناژ در درمان اسلاژ اثبات نشده است.

نتیجه‌گیری:

اسلاژ صفراوی در وضعیت‌های بالینی گوناگونی ایجاد می‌شود که به خوبی شناخته نشده‌اند. سیر بالینی آن مختلف است. پیشرفت به طرف سنگ یا روند ایجاد و تحلیل و بالاخره بهبود کامل از بی‌آمدهای احتمالی آن است. اسلاژ مثل سنگ می‌تواند عامل عوارضی مثل کولیک صفراوی، پانکراتیت حاد و کوله‌سیستیت حاد باشد. اسلاژ عموماً با اولتراسونوگرافی تشخیص داده می‌شود. اما بررسی میکروسکوپی صفرا بهترین روش تشخیص آن است. چنانچه بیماران با اسلاژ فاقد علامت

* - فلوی گوارش دانشگاه پزشکی شهید بهشتی - بیمارستان طالقانی

مأخذ:

Cynthia W. ICD, J.H. Sekijima "Biliary Sludge" Am. Intern. Med. 1999; 130:301-311