

۴۹۷۲

۱۳۷۲

۷۳

۷۲۵



# دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## دانشکده پزشکی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی

موضوع:

بررسی بیماران مبتلا به سیروز اولیه صفراوی (P.B.C) در بیمارستان

آیت الله طالقانی (۷۲-۱۳۷۱)

استاد راهنما:

استاد محترم جناب آقای دکتر حسین الیاسی

نگارش:

فریدون دانش خواه

۱۳۸۵ / ۱۱ / ۲۸

شماره پایان نامه: ۶۹۶۵

سال تحصیلی: ۷۶-۱۳۷۳

آبجوداداعات

تایپ لیزی این پایان نامه با کامپیوتر  
در مؤسسه تایپ آتنا انجام شده است.  
تلفن: ۶۴۶۱۴۷۳

۷۵۵۳۱

۱.....	چکیده.....
۲.....	Abstract.....
۳.....	مقدمه.....
۴.....	نگاهی به سیروز صفراوی اولیه.....
۵.....	تظاهرات بالینی.....
۶.....	بیماران بدون علامت.....
۶.....	سیر بیماری.....
۸.....	تست بیوشیمی.....
۸.....	آنتی بادی ضد میتوکندری.....
۹.....	بیوپسی کبد.....
۱۰.....	تشخیص بیماری.....
۱۱.....	پروگنوز بیماری.....
۱۲.....	درمان.....
۱۴.....	Review of Literature.....
۱۵.....	material and method.....
۱۹.....	جدول شماره ۱.....
۲۰.....	جدول شماره ۲.....
۲۱.....	جدول شماره ۳.....
۲۲.....	جدول شماره ۴.....
۲۳.....	جدول شماره ۵.....
۲۴.....	بحث.....
۳۱.....	نتیجه گیری.....

## **باتشکراز:**

گلپای زندگی من، زاله، علی و عسل، که مشوق من در این راه بودند.

## باتشكر از:

استاد راهنما، جناب دكتور الیاسی، كه مراد در جمع آوری این رساله

یاری فرمودند

## چکیده

سیروز صفراوی اولیه بیماری است با اتیولوژی ناشناخته، که در زنان شایعتر از مردان می باشد، میزان شیوع آن در زنان ۹۰٪ است سن شیوع، بین ۴۰-۶۰ سالگی می باشد. شایع ترین علامت بیماری خارش می باشد. آلكالن فسفاتاز در این بیماران افزایش می یابد.

میزان آنتی بادی ضد میتوکندری در ۱۰۰٪ مواد بالا می باشد (میزان  $\leq \frac{1}{40}$ )  
سیروز صفراوی اولیه ارزش دارد). یافته های هیستولوژیک کبد در این بیماری شامل داکتوپنی، پرولیفراسیون مجاری صفراوی، اسکار و سیروز می باشد. که در حضور آنتی بادی ضد میتوکندری تأیید کننده بیماری می باشد.  
درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد. ولی تشخیص زودرس بیماری و استفاده از داروهای جدید طول عمر بیماری را افزایش داده است.

## **Abstract**

*Ethology of P.B.C is unknown. It is more common in female than male and the ratio is 9:1.*

*It occurs between 40 to 60 years. The most common symptom is pruritus.*

*Between lab findings, A.M.A in all and Alkaline phosphatase serum Levels are elevated. In PBC the AMA equal or more than  $\frac{1}{40}$  is valuable. Histologic findings includes' ductopenia, proliferation of bile ducts, scar and scirrhosis.*

*These findings with presence of A.M.A is diagnostic. there is no permanent curative way but early diagnosis with foregoing therapy will prolonged the life span.*

## مقدمه:

ترم سیروز صفراوی اولیه (P.B.C) با اتیولوژی ناشناخته، هیستولوژی مشخص، نتایج آزمایشگاهی مشخص و نداشتن درمان قطعی به عنوان یکی از معضلات طب داخلی هنوز به مطالعه‌ای وسیع و جامع نیاز دارد. اطلاعات در دست ما با استناد به منابع و کتب خارجی، توصیفی از یک بیماری مزمن و پیش رونده کبد، با التهاب و تخریب مجاری صفراوی داخل کبدی، Piece meal Necrosis، پرولیفراسیون داکتولها و سپس سیروز و سرانجام هیپرتاسیون پورت و عوارض آن می‌باشد. این بیماری ابتدا در سال ۱۸۵۱ میلادی توسط ادیسیون و گال (Gall) شرح داده شد.

همراه بودن کلسترول بالا و گزانتوم پوستی موجب گشت که اصطلاح سیروز صفراوی گزانتوماتوز را برای آن انتخاب کنند. Ahren's و همکارانش نام این بیماری را سیروز صفراوی اولیه نهادند از نظر شیوع، این بیماری در سراسر جهان دیده شده است. در مطالعاتی که در کشورهای آلمان و انگلستان و سوئد شده است بترتیب  $1/4\%$ ،  $5/4\%$ ،  $1\%$  در هر صد هزار نفر گزارش شده است. در کشور ما در حال حاضر آماری در این باره نداریم. از نظر بالینی، این بیماری اکثراً در خانم‌های میانسال دیده می‌شود و شایعترین علت مراجعه بیماران خارش می‌باشد، اکثراً به پزشکان متخصص پوست مراجعه و تحت درمان دارویی قرار می‌گیرند و بهبود نمی‌یابند.

مرحله فوق مرحله آسمپتوماتیک بیماری می‌باشد. و ممکن است چندین سال ادامه یافته و به مرحله سمپتوماتیک بیماری تبدیل شود. اهمیت موضوع در اینجاست که این بیماری سریع و دقیق تشخیص داده شده و تحت درمان قرار گیرد. در این پایان‌نامه تلاش شده است تا اطلاعات جامعی در مورد بیماری سیروز صفراوی اولیه و تشخیص و درمان گردآوری شده و سپس در مورد Case‌های بستری شده در بیمارستان آیت‌الله طالقانی و بحث و نقد گردد.

## نگاهی به سیروز صفراوی اولیه

این بیماری انهدام پیشرونده گرانولوماتوز مجاری صفراوی داخل کبدی می باشد که اولین بار در سال ۱۸۵۱ توسط ادیسون و گال و سپس توسط هانوت (Hanot) شرح داده شد.

همراه بودن کلسترول بالای سرم و گزانتوم های پوستی منجر به استفاده از ترم

Xantomatous Biliary cirrhosis شد

Adheren و همکارانش نام این بیماری را سیروز صفراوی اولیه نام نهادند. در

مراحل اولیه بیماری که به صورت ندولار ژرناسیون می باشد و سیروز وجود ندارد، بهتر است از ترم کولانژیت منهدم کننده غیر چرکی استفاده کرد. ولی جایگزین نمودن آن بجای سیروز صفراوی اولیه کار مشکلی می باشد.

### ایپولوژی

ایپولوژی بیماری ناشناخته باقی مانده است. اما مکانیزم ایمنولوژیکی را در تخریب مجاری صفراوی داخل کبد دخیل می دانند. بنظر می رسد لنفوسیت های سیتوتوکسیک به اپتلیوم مجاری صفراوی حمله می کند. آنتی ژن مورد نظر احتمالاً آنتی ژن لکوسیتی خود بیمار است که با غلظت زیاد روی اپتلیوم مجاری صفراوی قرار دارد و موجب واکنش می گردد. میزان لنفوسیت های T سوپرسور کاهش یافته است. سیروز صفراوی اولیه از خیلی جهات شبیه به سندروم پیوند علیه میزبان می باشد که متعاقب پیوند مغز استخوان ایجاد می شود. همینطور شبیه مواردی است که سیستم ایمنی نسبت به پروتئین های بیگانه HLA حساس شده است. سایر مجاری که دارای غلظت بالای آنتی ژن HLA بر روی اپتلیوم می باشد. نظیر مجاری اشکی و پانکراس نیز گرفتار می شوند. به این حالت می توان سندروم dry Gland غده خشک نام نهاد.



موارد دیگری که در اتیولوژی سیروز صفراوی اولیه می‌باشد شامل:  
۱- ویروس‌ها ۲- قارچ‌ها ۳- باکتری‌ها ۴- توکسین‌های غیر اختصاصی، اسیدهای صفراوی سمی و غیرطبیعی، داروهای هپاتوتوکسیک و کمبود احتمالی سلینوم.

### اپیدمیولوژی

این بیماری از تمام نقاط دنیا گزارش شده است. در مطالعاتی که در کشور سوئد و انگلستان و آلمان انجام شده. میزان شیوع آن در سوئد،  $1/4$  نفر از هر صد هزار نفر در انگلستان  $5/4$  نفر از هر صد هزار نفر و در آلمان  $1/2$  -  $0/7$  نفر در هر صد هزار نفر گزارش شده است.

در یک مطالعه انجام شده شیوع این بیماری در خانمهای بالای پنجاه سال، در انگلیس و شمال اروپا ۱ نفر در هر ۱۵۰۰ نفر می‌باشد.

میزان شیوع این بیماری در افراد شهری نسبت به روستائی شایعتر می‌باشد. سیروز صفراوی در خواهران و مادران و دختران دوقلو گزارش شده است. احتمالاً علت  $2\%$  -  $0/6$  مرگ و میر به علت سیروز را سیروز صفراوی اولیه تشکیل می‌دهد.

### تظاهرات بالینی

۹۰٪ بیماری در سنین بین ۴۰ تا ۶۰ سالگی دیده می‌شود. این بیماری در خانمها شایع می‌باشد. علت آنکه چرا این بیماری در خانمها شایع است، مشخص نمی‌باشد.

شروع بیماری به صورت خارش پوست بدن می‌باشد، محل خارش اکثراً قسمت فوقانی شکم می‌باشد، خارش اغلب موارد بدون زردی می‌باشد. بیماران ممکن است به متخصصان پوست مراجعه نمایند.

زردی در این بیماری حدود ۶-۲۴ ماه بعد از شروع خارش ایجاد می‌شود. در

۲۵٪ موارد خارش و زردی همزمان شروع می‌شود، شروع زردی قبل از خارش غیرمعمول می‌باشد. این بیماری ممکن است در زن حامله اتفاق بیفتد و با یرقان کلستاتیک ایدیوپاتیک اشتباه شود. در معاینه خانمی تیره رنگ، با اشتها خوب و یرقان او کم است یا وجود ندارد، کبد او معمولاً بزرگ و سفت و طحال او پالپابل است.

### بیماران بدون علامت

با استفاده از تست‌های Screening، موارد بدون علامت بیماری را بیشتر تشخیص می‌دهند. در مواردی که آنتی‌بادی ضد میتوکندری مساوی یا بیش از  $\frac{1}{40}$  باشد، بیوپسی کبد اندیکاسیون دارد. و اغلب موارد سیروز صفراوی اولیه را تأیید می‌کند. در خانواده‌هایی که سیروز صفراوی بدون علامت دارند، تمام افراد خانواده بایستی بررسی شوند، زیرا احتمال بیماری موجود می‌باشد. در بیماران بدون علامت، یافته‌های فیزیکی ممکنه طبیعی باشد. آنتی‌بادی ضد میتوکندری (A.M.A) همیشه مثبت است آلکالن فسفاتاز سرم و بیلی روبین ممکنه طبیعی یا مختصری افزایش یافته باشد. تشخیص زودرس بیماری ممکنه موجب افزایش طول عمر شود و گاهی به ده سال برسد. در مواردی که زردی بیماری شروع شود. سوروویوال به ۷ سال می‌رسد. در مردان خارش کمتر شایع می‌باشد و پیگمانتاسیون پوست کمتر است. سوروویوال در زنان و مردان یکسان است.

### میر بیماری

حدود ۳۰٪ بیماران بدون علامت، ۵۰٪ با علائم بیماری مزمن کبدی و ۲۰٪ با عوارض هیپرتانسیون پورت مراجعه می‌کنند. اسهال در این بیماری بعلت استئاتوره گاهی دیده می‌شود. کاهش وزن کمتر شایع می‌باشد. با وجود اینکه در این

بیماری اشتها خوب است و بیمار احساس سلامت می‌کند. تب وجود ندارد، درد شکم غیر معمول می‌باشد.

گزانتومای پوست در این بیماری دیده می‌شود و سرانجام ممکن است ناپدید گردد. پوست روی انگشتان و مچ پا و ساق پا ممکنه ضخیم و سفت شود. درد در انگشتان می‌تواند به علت نروپاتی محیطی گزانتوماتوز ایجاد گردد. دردهای استخوانی در مراحل آخر بیماری به علت کلستاز مزمن ایجاد شده و ممکن است با شکستگی پاتولوژیک مشاهده شود. این دردها ممکن است با استفاده از کورتن بدتر شود. زخم اثنی عشر و خونریزی در بیماران سیروز صفراوی اولیه شایع بوده و خونریزی از واریس مری اصولاً در مراحل آخر بیماری دیده می‌شود. کارسینوم هپاتوسلولز در سیروز صفراوی اولیه غیرشایع می‌باشد. بیماری‌های همراه با سیروز صفراوی اولیه در ۷۰٪ موارد بیماری‌های غیرکبدی یافت می‌شود. شامل کلاژنوزها خصوصاً آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوزیس (S.L.E)، درماتومیوزیت، بیماری بافت همبند مختلط (M.C.T.D)، تیروئیدیت، اسکلرودرمی و سندروم سیکا. همراهی سیروز صفراوی اولیه با آتروفی ویلوس ژژنوم، شبیه سلیاک گزارش شده است. ارتباطی بین سیروز صفراوی اولیه با I.T.P و آنتی‌بادی علیه رسپتور انسولین گزارش شده است.

عوارض کلیوی سیروز صفراوی اولیه به صورت گلوبولونفریت مامبرانو، اسیدروز توبولر کلیوی، عفونت ادراری در ۳۵٪ موارد بدون علامت دیده شده است.

گزارش شده است که در یک خانواده Selective Immunoglobulin A Deficiency، سیروز صفراوی اولیه شایع می‌باشد. کانسر پستان، در P.B.C، ۴/۴ شایعتر از افراد طبیعی می‌باشد میلیت عرضی، کلاینگ انگشتان، نارسائی پانکراس و سنگ کیسه صفراکه بیشتر از نوع پیگمانته می‌باشد در این بیماری شایع می‌باشد.

### تست بیوشیمی

در شروع بیماری، بیلی روبین سرم در حد طبیعی و بندرت افزایش می یابد  
آلکالن فسفاتاز سرم (گاما گلوبولین ترانسفراز) افزایش می یابد سطح آلبومین سرم  
اغلب طبیعی می باشد، میزان گلوبولین توتال سرم بطور متوسط افزایش می یابد، میزان  
IgM افزایش می یابد و بنظر می رسد که پیشنهاد کننده P.B.C باشد ولی روشی  
مطمئن جهت تشخیص نمی باشد.

### A.M.A آنتی بادی ضد میتوکندری

این آنتی بادی در ۱۰۰٪ بیماران مبتلا به P.B.C یافت می شود، به روش آنالیز  
آن را جدا می کنند، این آنتی بادی در بیماری های مختلف یافت می شود و محدود به  
سیروز صفراوی اولیه نمی باشد، در بیماری هپاتیت مزمن فعال ۳۰٪ و در بیماری  
نسیج همبند ۳٪ تست A.M.A مثبت می باشد:

این تست در مواردی که کلستاز صفراوی به علت انسداد باشد منفی می باشد،  
گاهی در فرم های کلانژیت اسکروزانت اولیه به صورت ضعیف مثبت می باشد.  
آنتی ژن میتوکندری در جدار داخلی و خارج آن قرار دارد و در شکل زیر نمایش داده  
شده.

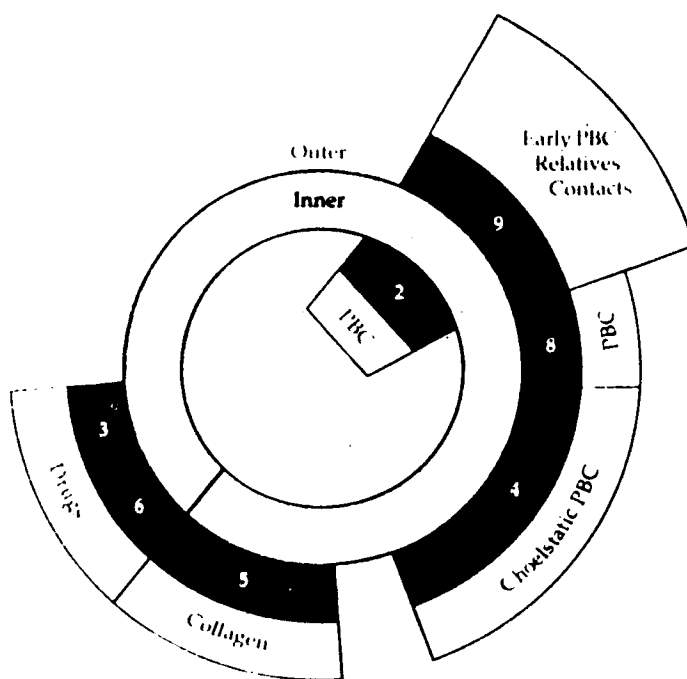


Fig. 14.4. Mitochondrial (M) antibodies (after Berg et al. 1986)

آنتی بادی ضد میتوکندری به زیر گروه‌هایی تقسیم شده،  $M_2$  در جدار داخلی و بقیه در جدار خارجی میتوکندری است.

در جدا داخلی  $M_2$  قسمتی از پیروات دهیدروژناز میتوکندری می‌باشد.

اخیراً به روش فلوسیتومتری آنتی بادی علیه پیروات دهیدروژناز را یافته‌اند، ترکیب پیروات دهیدروژناز اخیراً شناخته شده و شامل  $E_1$  و  $E_2$  و پروتئین X می‌باشد با یافتن آنتی بادی علیه  $E_2$ ، تقریباً مسجل شده که این بیماری منشأ اتوایمن دارد این تست حدود ۹۴٪ حساسیت و ۱۰۰٪ اختصاصی برای سیروز صفراوی اولیه دارد.

۲ آنتی ژن اختصاصی جدار داخل میتوکندری  $P_{62}$  و  $P_{48}$  می‌باشد آنتی بادی ضد  $M_9$  با سیروز صفراوی اولیه زودرس در ارتباط می‌باشد و در ۶۵٪ افرادی که P.B.C دارند مثبت و در ۱۰-۱۵٪ افراد سالم به صورت مثبت کاذب می‌باشد.

- آنتی بادی ضد  $M_8$ : در لایه خارجی میتوکندری موجود می‌باشد. فقط در افرادی که از نظر  $M_2$  مثبت هستند، این تست ارزش دارد.

- آنتی بادی ضد  $M_3$ : با راکسیون داروئی در ارتباط می‌باشد همانند لوپوس داروئی

- آنتی بادی ضد  $M_6$ : در ارتباط با Iproniazid Hepatitis و Collagen Vascular می‌باشد.

#### بیوپسی کبد:

تشخیص بیماری با بیوپسی کبد می‌باشد، ضایعه در سیتوم یا مجاری صفراوی داخل کبد می‌باشد. گاهی نمی‌توان به طریقه بیوپسی سوزنی ضایعه را تشخیص داد. از این رو بهتر است از طریقه جراحی Surgical Biopsy استفاده شود. در مراحل زودرس بیماری سیروز صفراوی اولیه، تخریب در مجاری صفراوی با قطر کمتر از ۷۰-۸۰ میکرومتر شروع می‌شود، سلولهای اپتلیال به

صورت نامنظم و باد کرده و لومن مجرا، نامنظم و ممبران بازال آن تخریب شده می‌باشد. اطراف مجاری صفراوی تخریب شده، مملو از لنفوسیت و پلاسموسیت و اتوزینوفیل و هیستوسیت می‌باشد.

بعد از مرحله تخریب مجاری صفراوی و تجمع سلولهای لنفوئید، پرولیفراسیون مجاری صفراوی شروع شده و بدنبال آن فیبروز ناحیه پورت و درجات متغیری از Piece meal Necrosis و رژنراسیون ندول کبدی ایجاد می‌شود رسوب هیالن در سلول کبدی در ۲۵٪ موارد مشاهده می‌شود.

تظاهرات هیستولوژیک سیروز صفراوی اولیه به ۴ مرحله تقسیم می‌شود.

۱- Stage I: ضایعه مجاری صفراوی

۲- Stage II: پرولیفراسیون مجاری صفراوی Ductular Prolifration

۳- Stage III: اسکار (فیبروز سپتوم و پل)

۴- Stage IV: سیروز

#### تشخیص بیماری:

بایستی تشخیص را در خانم میانسال با خارش با یا بدون زردی، آلکالن فسفاتاز بالا، آنتی‌بادی ضد میتوکندری مثبت و IgM بالا، در نظر گرفت و جهت تأیید تشخیص حتماً بایستی بیوپسی کبد انجام داد.

گاهی اوقات لازم می‌باشد جهت رد سیروز ثانویه صفراوی، از سونوگرافی و E.R.C.P استفاده شود. در بعضی موارد تفکیک کلانژیت اسکروزانت اولیه از سیروز صفراوی اولیه مشکل می‌باشد از این رو، کولانژیوگرافی با نشان دادن نامنظمی در مجاری صفراوی تشخیص را تأیید می‌کند. مصرف داروها به صورت طولانی مانند پرومازین در بعضی موارد تصویری شبیه سیروز صفراوی اولیه ایجاد می‌کند، شروع آن به صورت حاد بوده و زردی بیمار بعد از ۴-۶ هفته بهبود می‌یابد.

هپاتیت مزمن فعال C.A.H هم قادر است تابلوئی شبیه P.B.C ایجاد نماید  
تست‌های فونکسیونل کبدی در هر دو مختل و در بیوپسی کبد، Piece meal  
Necrosis و کلتاز اطراف سیتوم و تجمع لمفوسیت‌ها مشاهده می‌شود. در مواردی  
مثل بیماری پاژت، افزایش الکالن فسفاتاز مشاهده می‌شود. جهت تفکیک آن از  
سیروز صفراوی اولیه اندازه‌گیری gamma-G-T لازم می‌باشد. که در سیروز صفراوی  
اولیه افزایش نشان می‌دهد.

### Prognosis پروگنوز بیماری:

دوره بیماری بدون علامت متغیر و غیر قابل پیش‌بینی می‌باشد. اندازه‌گیری  
بیلی‌روبین سرم اندیکاتور خوبی جهت پروگنوز بیماری می‌باشد. چنانچه میزان آن  
بیش از  $6\text{mg}/100^{\text{cc}}$  سوروویوال بیمار کمتر از ۲ سال می‌باشد. مواردی که سوروویوال  
زندگی را کم می‌کند شامل سن بالا، هپاتواسپلنومگالی، آسیت، آلبومین سرم کمتر از  
۳ گرم در صد سی‌سی، از نظر هیستولوژی وجود Piece meal Necrosis، کلتاز،  
bridging Fibrosis و سیروز.

پیشرفت بیماری از ناحیه پورت به اطراف پورت، دلیل پیشرفت بیماری و  
مشاهده گرانولوم در بیوپسی کبد، پیش‌بینی‌کننده سوروویوال طولانی می‌باشد و وجود  
سندروم سیکا و فنومن رینود و تیروئیدیت در ارتباط با کاهش سوروویوال می‌باشد.  
در مرحله پایان بیماری، گزانتوم از بین رفته، خارش شدیداً کاهش یافته و سطح  
کلتترول و آلبومین پائین می‌آید، زردی و ادم و آسیت پیشرفت می‌نماید. عوارض  
هیپرتانسیون پورت با خون‌ریزی از واریس و آنسفالوپاتی کبد در مرحله آخر اتفاق  
می‌افتد.

## درمان

درمان اختصاصی برای این بیماری وجود ندارد.

### کورتیکواستروئیدها:

موجب کاهش التهاب و فعالیت لنفوسیت‌ها می‌شود. در امتحانات اخیر، عده‌ای از بیماران را تحت درمان با کورتن به مدت یکسال قرار داده و خارش و خستگی بیماران بهبود یافته، آلكالن فسفاتاز سرم و ترانس آمیناز و پروکلاژن III کاهش یافته و بیوپسی کبد بهتر شده، اما عوارض مهم آن نازک شدن استخوان بوده از این رو در درمان P.B.C جانی ندارد و جزء داروهای کنترااندیکه می‌باشد.

### آزاتیوپرین:

ثابت نشده که این دارو از پیشرفت بیماری جلوگیری کند، اما موجب کاهش مورتالیتی آن می‌گردد.

### D- پنی سیلامین

در دو مطالعه انجام شده، موجب بهبود تست‌های بیوشیمی و افزایش سورویوال بیماری و کاهش میزان مس کبد شده است. در بیوپسی کبد بیماران تحت درمان با پنی سیلامین، کاهش التهاب، Picemeal Necrosis و افزایش فیبروز کبد مشاهده می‌شود. این دارو دارای عوارض زیر می‌باشد. سوءهاضمه، پروتئوری، ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی، سندروم‌های مختلف شامل میاستنی، پلی‌میوزیت و لوپوس و .... به علت عوارض و عدم تحمل این دارو کنار گذاشته می‌شود.



## میگلوپورین A

در مطالعات اخیر نشان داده شده است که این دارو موجب بهبود تست‌های بیوشیمی کبد شده از عوارض مهم آن، نفروتوکسیسیتی می‌باشد که موجب قطع درمان می‌شود. به هر حال قضاوت در استفاده طولانی مدت از این دارو مشکل است و مشتقات دارو با سمیت کمتر در دست تهیه می‌باشد.

## کلرامبوسیل

استفاده از این دارو به مدت ۲ سال، موجب کاهش بیلی‌روبین و افزایش آل‌بومین سرم و کاهش التهاب نسج کبد می‌گردد، فیروز کبدی را کاهش نمی‌دهد. درمان طولانی مدت با کلرامبوسیل موجب سوپرس شدن مغز استخوان و لوسمی حاد می‌گردد. از این رو تجویز آن توصیه نمی‌گردد.

## کلشی سین

این دارو آکالوئیدی می‌باشد که موجب اختلال در سنتز کلاژن از طریق جلوگیری از تجمع ساب یونیت‌های توبولین در میکروتوبولها و ممانعت از انتقال کلاژن کبدی می‌گردد: ممکن است این دارو فعالیت کلاژناز کبدی را افزایش داده و موجب تخریب کلاژن گردد. سه مطالعه وسیع در مورد استفاده از کلشی سین در درمان P.B.C شده است، در دو مطالعه، تست‌های بیوشیمی کبدی بهتر شده است در هر سه مطالعه، هیچگونه تغییری در بیوپسی کبد دیده نشده است. کلشی سین بطور نسبی غیرتوکسیک می‌باشد. دوز درمانی آن روزانه 1.2mg روزانه می‌باشد و از عوارض مهم آن اسهال، گرانولوسیتوپنی می‌باشد و استفاده طولانی از آن مشخص نمی‌باشد.

اورسودزوکسی کولیک اسید (U.D.C.A):

یک ماده محلول در آب می باشد، اثر سمی کمی روی اسیدهای صفراوی دارد و بعنوان یک ماده پاک کننده اسید صفراوی موجب بهبود فونکسیون سلول کبدی می شود. دوز درمان آن ۱۳-۱۵mg/kg می باشد، اثرات درمانی آن شامل کاهش خارش، بهبود تست های بیوشیمی و فونکسیون کبد کاهش تخریب سلول کبد و بهبود کلستاز می باشد. این دارو را نبایستی در مرحله سیروز کبدی بکار برد.

### Review of Literature

J-Gastroenterol-Hepatol-1992 may-Jan 7(3): 277-82

در یک مطالعه در ۱۲ بیمار P.B.C که به مدت دو سال از رژیم UDCA روزانه 400mg، کلشی سین روزانه ۱ میلی گرم دریافت نموده اند. مشاهده شده که (۱) بیلی روبین سرم کاهش یافته (۲) آلکالن فسفاتاز و گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز و ALT بیش از ۵۰٪ کاهش یافته (۳) آلبومین سرم و کلسترول بهبود یافته (۴) یافته هیستولوژیک در ۸ مورد بهبودی التهاب پوست و Piece meal Necrosis را نشان داده است.

در یک مطالعه دیگر که بین دو گروه A و B انجام شد. گروه A از همان ابتدا تحت درمان با UDCA + کلشی سین قرار گرفته و در گروه B، در ۳ ماه اول با UDCA و در ادامه درمان کلشی سین اضافه شده بود. نشان داده شده است که گروه A پاسخ به درمان بهتری داده، این یافته ها نشان می دهد. که کلشی سین + U.D.C.A اثر سینرژسم دارند.

درمان توام کلشی سین + U.D.C.A درمان موثر و بی خطر می باشد و باعث بهبود کلینیکی و هیستولوژی بیماری می گردد.

AM-J-Gastroenterol-1993 may: 88(5): 691-700

در یک مطالعه که بر روی ۱۴ بیمار سیروز صفراوی اولیه انجام شده، به مدت ۲ سال تحت درمان U.D.C.A قرار می‌گیرد. در تمام بیماران خارش و خستگی بهبود یافته و میزان آلکالن فسفاتاز و آنزیمهای کبدی کاهش می‌یابد. در ۴ بیمار کاهش التهاب در بیوپسی کبد مشاهده شده اما هیستولوژی این بیماران تغییری نکرده است.  
J-Gastroenterol-Hepatol-1993 may-Jun 217-23

در یک مطالعه دیگر، ۱۹ بیمار به مدت ۲۰ ماه تحت درمان با U.D.C.A قرار گرفته و نتیجه آن عبارت است از خارش بیمار در ۹۰٪ مواد بهبود یافته، سطح آلکالن فسفاتاز و GGT و ALT کاهش می‌یابد. سطح بیلی‌روبین ۶ تا ۱۲ ماه بعد از مصرف دارو کاهش یافته. میزان آنتی‌بادی ضد میتوکندری تغییری نمی‌یابد.

درمان سیروز صفراوی اولیه با Low dose متوترکساید. Gastro 1332-8  
enterology-1991 Nov در یک مطالعه نزد ۹ بیمار سیروز صفراوی اولیه که در مرحله قبل از سیروز بوده به میزان ۱۵mg/WK /خوراکی به مدت ۱۲-۳۴ ماه انجام شده نتیجه شامل خارش به طور کامل ۴-۱۱ ماه بعد از شروع درمان از بین می‌رود.

تست‌های بیوشیمی کبد در تمام بیماران بهبود می‌یابد. با کاهش دوز دارو یا قطع آن در ۳ بیمار مجدداً افزایش می‌یابد میزان آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین سرم، آلانین - آمینوترانسفراز، کلسترول سرم کاهش می‌یابد بهبود هیستولوژی بافت کبد، در ۵ بیمار مشاهده می‌شود، میزان آنتی‌بادی ضد میتوکندری در ۷ بیمار کاهش یافته، نتیجه‌ای که می‌توان گرفت این است که متوترکساید در مرحله قبل از سیروز ممکن است در درمان موثر و نیاز به بررسی و امتحانات کنترل شده‌ای در طولانی مدت دارد.

### *Material and Method*

روش تحقیق ما یک مطالعه گذشته نگر در بیمارستان آیت‌الله طالقانی می‌باشد،

پرونده ۱۱ مورد بیمار که با تشخیص اولیه سیروز صفراوی اولیه در بخش‌های داخلی و جراحی بستری شده بود مطالعه گردید.

با توجه به اینکه بیماری سیروز صفراوی اولیه یک بیماری با شیوع بسیار کم و تشخیص آن مشکل و نیاز به تست‌های دقیق آزمایشگاهی و بیوپسی کبد و سایر تست‌های پاراکلینیکی دارد. سعی نموده‌ایم که علائم و نشانه‌ها و سایر تست‌های تشخیصی که برای بیماران انجام شده به صورت جدول ارائه داده و درباره آن صحبت بحث شود.

Symptom: ۱ از ۱۱ مورد پرونده مطالعه شده، ۲ مورد استفراغ داشته و ۸ مورد استفراغ نداشته و یک مورد هم در پرونده قید نشده بود، تهوع در این بیماران ۴ مورد گزارش شده ۷ مورد فاقد تهوع بوده‌اند، ۳ مورد آروغ زدن گزارش شده، ۶ مورد آروغ نداشته و ۲ مورد گزارش نشده است.

ترش کردن: یک مورد ترش کردن گزارش شده، ۷ مورد نداشته و سه مورد در پرونده درج نشده است.

اشتها: ۳ مورد افزایش اشتها، یک مورد کاهش اشتها و ۷ مورد اشتها طبیعی است.

خارش: ۱۱ مورد خارش داشته است.

کوفتگی: ۶ مورد کوفتگی داشته، ۴ مورد کوفتگی نداشته و یک مورد ثبت نشده بود.

زردی: ۶ مورد زردی گزارش شده، ۲ مورد زردی نداشته و ۳ مورد ثبت نشده است.

پیگمانتاسیون پوست: ۶ مورد افزایش پیگمانتاسیون، و ۵ مورد هم طبیعی گزارش شده است.

کلابینگ: سه مورد گزارش شده که فاقد Clubbing است. در ۸ مورد دیگر ثبت نشده است.

گزانتما: در ۴ مورد گزارش شده که فاقد گزانتما و ۷ مورد هم به آن اشاره نشده است.

گزانتاسما: یک مورد گزارش شده، ۳ مورد گزانتاسما نداشته و ۷ مورد هم اشاره