

كلية: الصيدلة	مقرر: الكيمياء الحيوية السريرية
الرمز: PHPM848	مدرس المقرر: د. رهام المقبل

وظائف الكبد الاستقلابية واختبارات اضطراباته

Metabolic Function of liver & Test of its Disorder

لمحة عن بنية الكبد

لا تشكل الخلايا الكبدية إلا نحو ٨٠٪ من خلايا الكبد؛ أما الباقي فيتكون من خلايا كوبفر البطانية المبطننة لأشباه الجيوب الكبدية والخلايا الوعائية والنسجية الداعمة.

الأهمية والوظائف Importance & function

الكبد واحد من أكبر أعضاء جسم الإنسان، يزن نحو ١,٥ كغ، رغم أنه لا يمثل أكثر من ٣-٢٪ من كتلة الجسم، فاستهلاكه للأكسجين يبلغ نحو ٢٥-٣٠٪ من إجمالي استهلاك الجسم. يقوم الكبد بالعديد من الأدوار الحياتية التي تحافظ على الاستتباب والصحة، وأهم الوظائف التي يقوم بها، والتي توجه لاختبار اختبارات وظائفه، هي باختصار:

- ١- قبط المغذيات القادمة من الأمعاء عبر الوريد البابي (كالغلوكوز والحموض الأمينية والغليسرول والحموض الدهنية متوسطة السلسلة وقصيرتها وبعض المعادن).
- ٢- التخليق الحيوي لمركبات داخلية المنشأ وتخزينها وتحويلها وتقويضها إلى مركبات قابلة للإطراح (الاستقلاب). وعلى وجه الخصوص، فالكبد هو المسؤول عن التخليق الحيوي لبروتينات البلازما جميعها تقريبا وعن تقويضها أيضا بما فيها الألبومين والبروتينات الناقلة ومعظم عوامل التخثر (كالبروترومبين) وبروتينات الطور الحاد.

٣- تركيب الصفراء وإفراغها: يخلق الكبد الحموض الصفراوية من الكوليسترول، وهي المكون الرئيس للصفراء التي تحوي أيضاً الشحميات الفسفورية التي يخلقها الكبد لتسهم في تذويب الكوليسترول وغيره من المركبات الكارهة للماء التي تطرح في الصفراء. وبتخليقه للحموض الصفراوية يلعب الكبد دوراً مهماً في هضم شحميات الغذاء وامتصاصها.

٤- نزع سمية المركبات من خلال عمليات التحولات الحيوية أو استقلاب الأجسام الأجنبية بيولوجياً، فهو العضو الرئيس المسؤول عن نزع سمية الأدوية والمواد الكيميائية الخارجية الأخرى وقرنها بمركبات قطبية (لتصبح ذوابة في الماء) وتعطيها. وهو أيضاً مسؤول عن استقلاب العديد من المواد داخلية المنشأ وإطراحها بما في ذلك الكوليسترول والحموض الأمينية والستيرويدات والهرمونات الأخرى والنوكليوتيدات فضلاً عن نواتج التقويض والفضلات كالبيليروبين (من تقويض الهيم) والبوله وحمض البول. وفي هذا السياق يقوم الكبد بحماية الجسم من الكثير من السرطنات.

٥- استقلاب السكريات وتنظيم سكر الدم

- أ. يقبض السكاكر الأحادية غير الغلوكوز (الفركتوز والغالكتوز) من الدم ويحولها إلى الغلوكوز مانعاً إطراحها في البول لأن عتبتها الكلوية منخفضة.
- ب. يقبض الغلوكوز من الدم ليدخله بعد الوجبة إما في الغليكوجين (تخليق الغليكوجين) أو يحوله إلى ثلاثيات أسيل الغليسيرول (تخليق الدهون) ليصدرها للأنسجة الأخرى (VLDL)
- ج. عندما ينخفض سكر الدم (في الصيام) سيكون الكبد مصدر غلوكوز الدم الرئيس حيث يقوم بإضافة الغلوكوز إلى الدم من الغليكوجين المخزون (تحلل الغليكوجين) فإذا نفذ هذا المخزون يتحول الكبد إلى إنتاج الغلوكوز وإطلاقه للدم من مصادر غير سكرية كالحموض الأمينية واللاكتات والبيروفات والغليسرول (سبيل استحداث الغلوكوز).

٦. استقلاب الشحميات

أ. يسهم الكبد في استقلاب الحموض الدهنية (FA) وثلاثيات أسيل الغليسيرول (TAG) فهو:

- ♣ يقبض بعد الوجبات نحو ٢٠٪ من الحموض الدهنية و ١٠٠٪ من الغليسرول مما يمتصه الجسم من الدهون.
- ♣ يخلقها بعد الوجبة من السكريات؛ أما خلال الصيام وبعد الوجبات الغنية بالدهون فيقوم الكبد بأسترة الحموض الدهنية المتحررة من النسيج الشحمي أو الناتجة عن حلمة الدهون أيضاً الممتصة فيحولها إلى TAG.
- ♣ يحرك TAG المخلقة في الكبد إلى الدوران على شكل VLDL ، كما أنه يؤكسد الحموض الدهنية والغليسرول جزئياً للحصول على الطاقة.
- ♣ يولد الأجسام الكيتونية من الحموض الدهنية (وبعض الحموض الأمينية) خلال المخمصة فتخدم كمصدر للطاقة يوفر الغلوكوز للأنسجة التي تعتمد عليه كلياً أو تحتاجه في الأوقات جميعها
- ♣ يوفر الحموض الدهنية غير المشبعة
- ♣ استحداث الغلوكوز: يقبض الكبد معظم الغليسرول الذي يتحرر من النسيج الشحمي بعد تحليل الدهون أو الناجم عن حلمة الدهون الممتصة فيحولها إلى غلوكوز.
- ب. ويسهم الكبد في استقلاب الشحميات الفسفورية والبروتينات الشحمية واستتباب الكوليسترول فهو العضو الرئيس الذي يضيف الشحميات الفسفورية إلى البلازما ويسحبها منها. وهذه الوظيفة مرتبطة بإفراز البروتينات الشحمية وقبضها، وهذا مهم في تحريك الدهون من الكبد إلى الأنسجة وفي نقل الكوليسترول منها إلى الكبد تمهيداً لإطراحه من الجسم عبر الصفراء .
- ج. ويلعب الكبد دوراً مهماً في استقلاب الستيرويدات فهو
- ♣ موقع رئيس لتخليق الكوليسترول، ومصدر مهم لكوليسترول البلازما. وهو يزيل أيضاً الكوليسترول من الدم، ويقوم بالخطوة الأولى (نزع الهيدروجين) لتحويله إلى الفيتامين D تحت الجلد فضلاً عن تحويله إلى الحموض الصفراوية.

♣. التقويض والإطراح: يحول الكبد الكوليسترول إلى حموض صفراوية ويطرحهما كليهما في الصفراء، كما أنه ينزع سمية الهرمونات الستيرويدية ويطرح بعضاً منها جزئياً.

د. وفي سياق دوره في استقلاب الفيتامينات الذوابة في الدهن:

♣. يسهم الكبد في امتصاص هذه الفيتامينات مع الكاروتينات من خلال دور الحموض الصفراوية التي يخلقها في هضم وامتصاص الشحومات.

♣. يحول الكاروتينات إلى الفيتامين A ؛ ويؤستر الفيتامين A والفيتامين D مع الحموض الدهنية ل تخزينها.

♣. يستخدم الفيتامين K في التخليق الحيوي لعوامل التخثر الثاني والسابع والتاسع والعاشر وتفعيلها.

7. استقلاب الحموض الأمينية والبروتينات والنوكليوتيدات والهيم :

أ. يضبط الكبد مستويات الحموض الأمينية في البلازما وينزع أمين الفائض منها ويقوضه (تشكيل البولة من الأمونيا)، ويستحدث الغلوكوز من هياكلها الكربونية.

ب. التخليق الحيوي للحموض الأمينية غير الضرورية تغذوياً، ولبروتيناته الخاصة وبروتينات البلازما وتقويضها.

ت. التخليق الحيوي للبروتينات والبيريميدينيات وتقويضها.

ث. المساهمة في تخليق الهيم وتقويضه إلى بيليروبين وقرن الأخير ونزع سميته وإطراحه.

٨- يخزن الكبد مدخرات الطاقة (الجليكوجين) والمغذيات للجسم وبعض المواد المعدنية والعناصر الزهيدة

والفيتامينات بما في ذلك الحديد والفيتامينات A و D و K و B12 و حمض الفوليك B9 .

وأعراض الكبد شائعة نسبياً، وأبسط اختبارات تحدد وجود المرض وتعطي إرشاداً عن طبيعته هي قياس

مستويات الألبومين والبيليروبين وفعالية إنزيماته (ALT ، AST ، ALP ، GGT) فضلاً عن زمن

البروثرومبين.

Liver function tests اختبارات وظائف الكبد

تجري معظم المخابر مجموعة موحدة من الاختبارات (اختبارات وظائف الكبد الروتينية) لا تقيم وظيفة الكبد الأصلية الحقيقية ولكنها مفيدة في:

♣ كشف وجود المرض الكبدي.

♣ وضع المرض الكبدي في فئة مناسبة من الفئات التشخيصية الواسعة مما يسمح بعده بانتقاء المزيد من الاستقصاءات المستهلكة للوقت والمال كالتصوير بالأمواج فوق الصوت والتصوير المقطعي المحوسب والرنين المغناطيسي والتنظير الداخلي وخزعة الكبد.

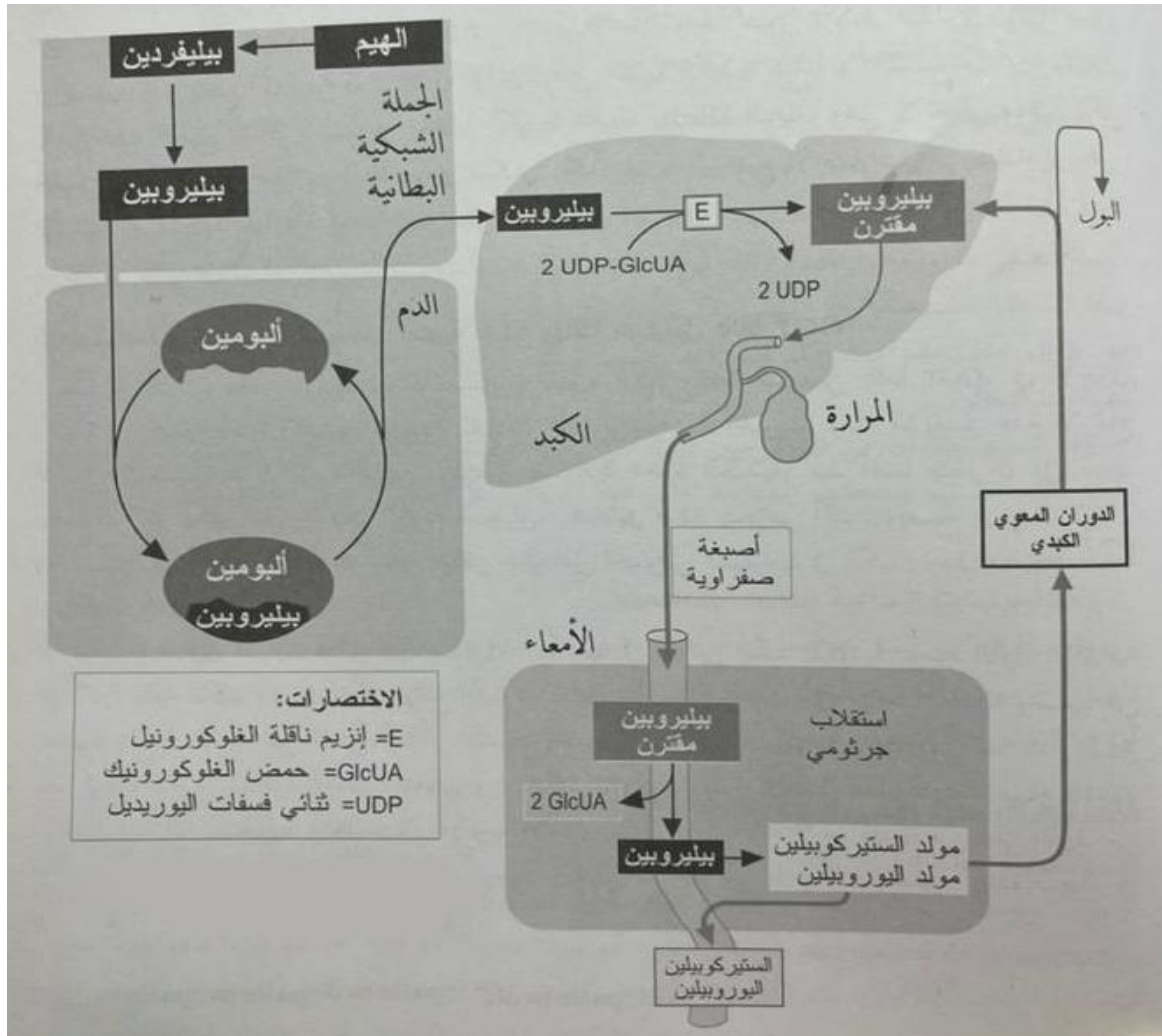
♣ متابعة تقدم المرض الكبدي وكشف اختلاطاته.

اختبارات وظائف الكبد الروتينية:

المجموعة الموحدة للاختبارات	الخاصية المقيمة
البومين المصل، زمن البروترومين	تخليق البروتين
بيليروبين المصل	نقل الأنبيونات الكبدي
فعاليات الإنزيمات في المصل	
AST ، ALT	سلامة الخلية الكبدية
GGT ، ALP	وجود الركودة الصفراوية

نقل الأنبيونات الكبدي: البيليروبين (معايرته في المصل)

رغم أن الكبد ينقل أنبيونات أخرى، كالحموض الصفراوية مثلاً ، فقياس البيليروبين في الدم و البول هو المستخدم لتقييم هذه الوظيفة؛ وفهم آليات تشكيل البيليروبين والتخلص منه أساسي لتشخيص المرضى المصابين باليرقان أو مرض كبدي مع ملاحظة أن المستويات الشاذة من البيليروبين قد تصادف عند المرضى المصابين بمرض غير كبدي.



ينتج التخرب السوي للكريات الحمر في الشروط الفيزيولوجية عند الإنسان البالغ الذي يزن ٧٠ كغ نحو ٦ غرامات من الهيموغلوبين يومياً. وعند تقويض الهيموغلوبين في الجسم، يتدرك (يتقوض) الغلوبين (الجزء البروتيني) إلى مقوماته من الحموض الأمينية التي يعاد استخدامها، ويدخل حديد الهييم إلى تجميعه الحديد لإعادة الاستخدام أيضاً و تقويض جزء البورفيرين من الهييم والخالي من الحديد بشكل رئيس في الخلايا الشبكية البطانية في الكبد والطحال ونقي العظام بشكل رئيس.

يبدو أن تقويض الهييم المشتق من جميع البروتينات الهيمية يجري في الأجزاء الصفروية من الخلايا بواسطة جملة أنزيمية معقدة تسمى أكسجيناز الهييم، وتقود إلى تشكيل الأصبغة الصفراوية وأهمها البيليفردين والبيليروبين.

يقدر أن غراماً واحداً من الهيموغلوبين يعطي ٣٥ مغ من البيليروبين ويتشكل يومياً لدى البشر البالغين نحو ٢٥٠-٣٥٠ مغ من البيليروبين ينشأ نحو ٨٠٪ منه من هيموغلوبين الكريات الحمر الناضجة، بينما يأتي الباقي من طلائع الكريات الحمر المتخربة في نقي العظم (" تكون الكريات الحمر غير الفعال ") ومن البروتينات الهيمية الأخرى كالميوغلوبين والسيتوكرومات (مثل السيتوكروم P ٤٥٠)

ولأن ذوبانية البيليروبين الناتج في الماء ضعيفة، يُنقل البيليروبين المتشكل في الأنسجة المحيطة إلى الكبد مرتبطاً بألبومين البلازما في الدم (البيليروبين غير المقترن أو البيليروبين غير المباشر)، وهو لذلك لا يطرح في البول لأنه لا يرشح إلى الكبيبات السوية.

ويجري متابعة استقلاب البيليروبين في الكبد بشكل رئيس حيث يمكن تقسيم العمليات الاستقلابية التي تحدث هناك إلى ثلاث مراحل:

1. قبط البيليروبين من قبل الخلايا الكبدية بواسطة جملعة نوعية يتواسطها ناقل بروتيني.

2. اقتران البيليروبين مع حمض الغلوكورونيك في الشبكة الهيولية الباطنية الملساء بواسطة ناقلة غلوكورونوزيل نوعية تستخدم UDP- الغلوكورونيك (الشكل الفعال من حمض الغلوكورونيك) كمانح للغلوكورونوزيل ليتشكل أولاً أحادي غلوكورونيد البيليروبين ثم يتحول إلى ثنائي الغلوكورونيد، وهو معظم ما تفرغه الشديات من البيليروبين. (UDP= ثنائي فسفات اليوريديل)

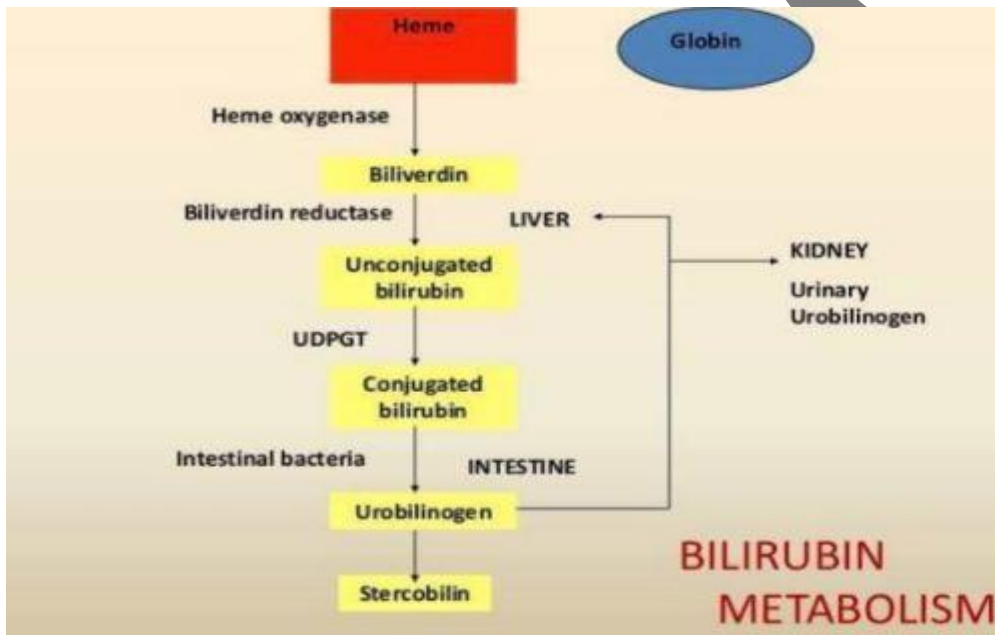
3. إفراغ البيليروبين المقترن من الخلية الكبدية إلى القنيات الصفراوية إفراجه في الصفراء

٤. حالما يصل البيليروبين المقترن إلى اللغائفي النهائي والمعوي الغليظ، يتم نزع الغلوكورونيدات بواسطة إنزيمات جرثومية نوعية (الغلوكورونيداز بيتا)، ثم يرجع الصباغ بواسطة النبيت البرازي إلى مجموعة من المركبات رباعية البيروول غير ملونة تدعى مولدات اليوروبيلين أو اليوروبيلينوجينات.

يعاد في اللغائفي النهائي والمعوي الغليظ امتصاص جزء صغير من اليوروبيلينوجينات ليعاد إفراجه من خلال الكبد لتشكل دورة اليوروبيلينوجين المعوية الكبدية. والكبد يُخلص في الحالة السوية من معظم

اليوروبيلينوجينات ليهرب جزء صغير إلى الدوران الجهازى ويرشح عبر الكبيبات فيفرغ في البول ويسهم في إعطائه لونه.

تخضع معظم اليوروبيلينوجينات عديمة اللون المتشكلة في القولون بفعل الفلورا للأكسدة إلى يوروبيلينات (ملونة) وتفرغ في البراز. وينجم اغمقاق لون البراز عند تركه معرضاً للهواء عن أكسدة اليوروبيلينوجينات المتبقية إلى يوروبيلينات.



(ملاحظة: البيليرويين غير ذواب في الماء لذلك ينقل مرتبطاً بالألبومين، وعندما يقترن بحمض الغلوكورونيك في الكبد يصبح ذواباً بالماء وي طرح في الصفراء ليتعرض للاستقلاب الجرثومي)

ملاحظة: البيليرويين المتشكل بعد الاقتران (غلوكورونيد البيليرويين أو البيليرويين ثنائي الغلوكورونيد):

- هو البيليرويين المقترن (مع الغلوكورونيد) ولذا فهو ذواب في الماء، وبذلك فهو الذي يفرغ في الصفراء.
- لا يحتاج للارتباط بالألبومين لنقله في الدم.
- لا يعبر الحاجز الدماغي الدموي مهما كان تركيزه.

- قابل للإطراح في البول، ولذا فاليرقان الناجم عن ارتفاعه يصنف على أنه يرقان البيلة الصفراوية (البيلة الصفراوية هي وجود أصبغة صفراوية في البول) لأنه يترافق مع إطراح كميات كبيرة من البيليروبين في البول .
- هو البيليروبين المباشر لأنه يتفاعل مباشرة مع كاشف ديازو ولا يحتاج لإذابة بالميثانول .
أما خصائص البيليروبين الذي نتج عن جملة أكسجيناز الهيم فهي :
- هو غير ذواب في الماء لأنه غير مقترن (مع الغوكورونيد)، ولا يطرح في الصفراء عادة .
- يحتاج للارتباط بالألبومين لنقله في الدم.
- يستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي (كاره للماء) عندما ترتفع كمياته في الدم عن سعة ارتباطه بالألبومين، فيصل إلى الجملة العصبية المركزية، وبذلك يمكن أن يحدث اعتلال الدماغ الناجم عن فرط بيليروبين الدم (اليرقان النووي) فقط عندما يرتفع تركيز البيليروبين غير المقترن في الدم (فرط الإنتاج مثلاً).
- لا يطرح في البول؛ فاليرقان الناجم عن ارتفاعه يصنف كيرقان عديم البيلة الصفراوية.
- هو البيليروبين غير المباشر لأن قياسه يتطلب الميثانول ليذوب ويباشرا الاقتران مع كاشف الديازو.
- يكون ٩٥٪ من بيليروبين المصل في الأحوال السوية غير مقترن (غير مباشر)، ولكن يكون الشكل المقترن غالبا في الأمراض الكبدية. وقياس بيليروبين المصل الإجمالي (أي مجموع المقترن وغير المقترن) كاف لمعظم الأغراض، وخصوصاً مع تفسير النتائج استناداً لقصة المريض والموجودات السريرية ونتائج قياسات اليوروبيلينوجين والبيليروبين في البول. ومع ذلك، فاحياناً يكون مساعداً أن نعاير الشكلين بشكل منفصل، وخصوصاً عند الولدان.
- (البيليروبين الإجمالي ٠,١ - ١,٢ مع/دل، غير المقترن أقل من ٠,٣ ، المقترن ٠,١ - ١ ، وللحصول على التركيز بال ميكرومول/ل نضرب ١٧,١)

الأذية الخلوية الكبدية : قياس ناقلات الأمين Aminotranferase measurements

- يقدم قياس ALT أو AST في المصل نسباً حساساً للأذية الخلوية الكبدية علماً أن قياسات ALT (SGPT) أكثر نوعية للكبد من AST .
- وتميل فعالية AST (SGOT) المصلية للارتفاع أكثر من فعالية ALT في الأمراض الخلوية الكبدية المزمنة (كالتشمع مثلاً).
- وناقلات الأمين هذه تتوضع بشكل رئيس في الخلايا الكبدية المحيطة بالمنطقة البابية، وهي لا تعطي مؤشراً يمكن التعويل على أذية الخلايا في الفصيص المركزي.
- وكما هو حال جميع الاختبارات التي تستند إلى تحرر الإنزيمات من الخلية المتأذية، هناك فترة تلكؤ تمتد لنحو ٢٤ ساعة من ابتداء الأذية قبل أن تبدأ تزداد مستويات الإنزيمات في البلازما .
(ALT مجاله المرجعي ٧-٥٥ وحدة/ل، AST مجاله المرجعي ٨-٤٨ وحدة/ل)
- الركودة الصفراوية: قياس الفسفاتاز القلوية ALP وناقلة الببتيديل غاما - GGT
- ترتبط، أو تثبت، بعض الإنزيمات، كالفسفاتاز القلوية ALP (٢٠-١٤٠ وحدة/ل) وناقلة الببتيديل غاما (ناقلة الغاما غلوتاميل) GGT (٩-٤٨ وحدة/ل)، في الأحوال السوية إلى أغشية الخلية الكبدية المواجهة للقنيات الصفراوية وأشباه الجيوب، وهذا ما يفسر عدم الارتفاع الكبير في المستويات البلازمية لهذين الأنزيمين بعد أذية الخلية الكبدية، ولكنهما يتحرران بكميات أكبر بكثير عند حدوث الركودة الصفراوية.
- يتحرر ALP و GGT إلى البلازما عند حدوث الركودة الصفراوية، فتخليق ALP يتحرض أكثر، ويصبح الإنزيمان ذوابان (والسبب، جزئياً على الأقل هو وجود تراكيز عالية من الحموض الصفراوية في الكبد وهذا ما يجعل أيضاً ارتباطهما بالغشاء أضعف)
- غالباً ما تتوازي تغيرات فعالية GGT و ALP البلازمية في أمراض الكبد الركودية . وميزة الأول الإضافية أنه أكثر نوعية للكبد لأن ALP قد ترتفع أيضاً في حالات فيزيولوجية (كما في مراحل الطفولة والنمو، من العظم، والثلث الأخير من الحمل، النظير المشيمي) ومرضية غير كبدية (أمراض العظام). كما تزداد ALP

بعد الوجبة الغنية بالدهون (النظير المعوي وربما الكبدي)، ولذا فمن الأفضل معايرتها بعد صيام ١٢-١٠ ساعة.

- بيد أن الكحول، والعديد من الأدوية الأخرى كمضادات الاختلاج، قد يحرض على المزيد من التعبير عن GGT دون أن تسبب ركودة صفراوية. وبالتالي فلا بد من الحذر عند تفسير الزيادة المنعزلة في فعالية GGT المصلية

التخليق الكبدي للبروتينات

يعطى قياس البروتينات بلازمية معينة نسباً معقولاً عن قدرة الكبد على تخليق البروتينات .
الألبومين :

يتعطل تخليق الألبومين في الأذية الخلوية الكبدية المزمنة فينخفض تركيزه في المصل . وقياس الألبومين يقدم نسباً جيداً إلى حد ما عن تقدم المرض الكبدي المزمن، بيد أنه قد لا توجد تغيرات في تركيز الألبومين بالمصل مع المرض الكبدي الحاد، وإن وجدت فهي خفيفة، ذلك لأن نصف العمر البيولوجي لألبومين يبلغ نحو ٢٠ يوماً ويكون معدل التصفية بطيئاً . كما يوجد أسباب أخرى تؤدي إلى نقص ألبومين المصل .

عوامل التخثر:

ينقص تخليق البروترومبين وغيره من عوامل التخثر في المرض الكبدي مما يقود إلى تطاول زمن البروترومبين PT . وقد يكون هذا هو الشذوذ الأبرك المصادف عند مرضى الأذية الخلوية الكبدية لأن العمر النصفي للبروترومبين قصير (أقل من ٦ ساعات). وغالباً ما يتم التعبير عن PT على شكل نسبته إلى قيمة الشاهد المضبوطة، وهي تسمى النسبة العالمية المعيرة (International Normalized Ratio (INR)، وتستخدم معايراتها، فضلاً عن تقييم وظيفة لكبد، في ضبط المعالجات بمميعات الدم أو مضادات التخثر.

(المجال المرجعي لزمن البروترومبين PT هو ١٠-١٤ ثانية، وال INR هو ٠,٩-١,١ وعند أخذ المميعات يصبح المجال المرجعي ٢-٣,٥، أما ال PTT فهو ٣٠-٤٠ ثانية)

قد ينجم تطاول زمن البروترومين أيضاً عن عوز الفيتامين K التالي لنقص امتصاص الشحميات، ولكن هذا السبب يستجيب للمعالجة بحقن هذا الفيتامين في حين لا تتأثر حالة الأذية الكبدية بهذه المعالجة. الاختبارات الأخرى لوظائف الكبد

منها ما يقيس نتائج خلل الوظيفة الكبدية الوخيم على الاستقلاب حيث قد يوجد:

1. نقص شديد في تركيز البولة في المصل بسبب قصور الكبد في تحويل الأمونيا إلى بولة، وهو يحدث متأخراً، ويجب ألا يغيب عن البال الأسباب الأخرى لنقص البولة.
 2. نقص سكر الدم، وخصوصاً خلال الصيام بسبب نقص استحداث السكر أو تحلل الغليكوجين أو كليهما. وهنا إجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي OGGT لتمييز هذه الحالة عن حالات نقص سكر الدم الأخرى كاليلة الغلوكوزية والورم المفرز للأنسولين.
 3. زيادة تركيز الشحميات إذا كانت الركودة الصفراوية موجودة. ويصادف نوع شاذ من البروتينات الشحمية، وهو البروتين الشحمي X، في المصل في جميع حالات الركودة تقريباً، وهو يحتوي كميات عالية جداً من الشحميات الفسفورية.
 4. عدم تحمل الغالاكتوز، فالكبد في المراحل الأخيرة من المرض يفقد قدرته على استقلاب الغالاكتوز وتحويله إلى الغلوكوز فيزداد الغالاكتوز في المصل ويطرح في البول لأن عتبه الكلوية منخفضة. ويمكن في هذه الحالة تطبيق اختبار تحمل الغالاكتوز.
- استخدام الاختبارات الكيميائية في تشخيص أمراض الكبد

اليرقان Jaundice

- اليرقان هو التظاهرة السريرية لفرط بيليروبين الدم الذي يمكن تعريفه بارتفاع بيليروبين المصل الإجمالي لأكثر من ١,٢ ملغ/دل.
- المجال المرجعي (ملغ/دل): الإجمالي: ١,٢-٠,١؛ المباشر (المقترن > ٠,٣)؛ غير المباشر (غير المقترن): ١-٠,١.

- وعندما يرتفع تركيز البيليروبين الإجمالي لأكثر من ٢ ملغ/دل يبدأ بالارتشاح تحت الجلد والأغشية المخاطية ليعطي اللون الأصفر، وهذا ما يسمى اليرقان ويضحى جلياً سريراً عندما يصل إلى نحو ٣ ملغ/دل.

- والبول السوي لا يحتوي على كميات قابلة للكشف من البيليروبين بنوعيه وإنما يحتوي على نحو ٢,٥-٠,٠٥ مغ /٢٤ ساعة من اليوروبيلينوجين والتي يمكن كشفها بأشرطة البول عند نقطة الرعاية .

- تعطى قياسات تركيز بيليروبين المصل نسباً كميّاً يدل على مدى وخامة اليرقان ، بينما تسمح قياسات فعاليات الإنزيمات المصلية، مع اختبارات نقطة الرعاية لتحري وجود اليوروبيلينوجين والبيليروبين، عادةً بتحديد سبب اليرقان وتصنيفه إلى اليرقان قبل الكبدي والخلوي الكبدي والركودي الصفراوي؛ ليتم بعد ذلك طلب المزيد من الاختبارات المناسبة.

- ومن التصنيفات الأخرى لفرط بيليروبين الدم ذاك الذي يعتمد على نوع البيليروبين المرتفع في البلازما:

- فرط بيليروبين الدم الاحتباسي الناجم عن فرط الإنتاج، ويزداد فيه بالتالي تركيز البيليروبين غير المقترن في الدم، لذا يخشى معه من حدوث اليرقان النووي.

- فرط بيليروبين الدم القلبي الناجم عن قلس (عودة) البيليروبين إلى مجرى الدم بسبب الانسداد الصفراوي.

١- فرط بيليروبين الدم قبل الكبدي وينجم عن فرط إنتاج البيليروبين فيزداد في المصل، ومعظمه من الشكل غير المقترن (لا يطرح في البول؛ ولذا فاليرقان الناجم عن ارتفاعه يصنف على أنه اليرقان عديم البيلة الصفراوية (البيلة الصفراوية هي وجود أصبغة صفراوية في البول)؛ ومن أسبابه

- فاقات الدم الانحلالية (كما في التلاسيمية والفوال): وهي أسباب مهمة لفرط البيليروبين غير المقترن في الدم رغم أن هذا الفرط يكون طفيفاً عادة (أقل من ٤ مغ/دل)، حتى مع الانحلال الدموي الواسع، بسبب سعة الكبد السليم المعافى الكبيرة على التعامل مع البيليروبين

- اليرقان "الفيزيولوجي" (أو الغريزي) الوليدي: حالة عابرة هي السبب الأكثر شيوعاً لفرط البيليروبين غير المقترن في الدم. وهي تنجم عن انحلال الدم المتسارع بعد الولادة وعدم نضج جملة قبط البيليروبين

وقرنه وإفرازه في الكبد. ولا تنخفض فعالية ناقلة الغلوكورونيل فحسب، بل يكون تخليق حمض الغلوكورونيك الفعال ناقصاً أيضاً. ولأن البيليروبين الزائد هو غير المقترن، فهو قادر على اختراق الحاجز الدموي الدماغي عندما يتجاوز تركيزه البلازمي مقدرة الألبومين على ربطه (٢٥-٢٠ مغ/دل). ويمكن أن يؤدي ذلك إلى اعتلال الدماغ السمي بفرط بيليروبين الدم (اليرقان النووي) والذي يمكن أن يسبب التخلف العقلي. يعزز التعرض للضوء الأزرق (المعالجة الضوئية) الإطراح الكبدي للبيليروبين غير المقترن بتحويل بعض البيليروبين لمشتقات ومساوغات أخرى قابلة للإفراغ في الصفراء.

لاحظ أن اليرقان الفيزيولوجي عند الوليد يجمع بين زيادة الإنتاج (تكسر الكريات الحمر الأمومية) وعدم تطور الجملة الإنزيمية المسؤولة عن الاقتران.

- الأمراض الانحلالية عند الولدان بسبب عدم توافق العامل الريزوسي rhesus، واختصاره Rh
- تكون الحمر غير الفعال كما في فقر الدم الوبيل (نقص B12).
- فرط تكور الكريات الحمر
- تخرب الخلايا العضلية الواسع (الميوغلوبين)
- انحلال الرييدات (انحلال الأرومات العضلية المخططة - من الميوغلوبين -)
- ٢- فرط بيلروبين الدم الخلوي الكبدي

وربما يسبب زيادة بيلروبين المصل بنوعيه حسب الحالة ومرحلة المرض، وينجم عن خلل في قبط البيليروبين أو قرنه أو إفراغه، ومن أسبابه:

- الأذية الخلوية الكبدية التي تسببها العدوى (الفيروسية وغيرها) والأدوية والسموم: كما يحدث عند التسمم بالكلوروفورم ورابع كلور الكربون والأسيتامينوفين (الباراسيتامول) والتسمم بفطر الأمانيت.
- التشمع (كاختلاط متأخر نسبياً عادة)

- فعالية منخفضة لناقلة الغلوكورونيل بسبب عوز خلقي (متلازمة جلبرت ومتلازمة كريغلر نجار) أو عدم نضوج الإنزيم (عند الخدج)، فهو يتطور عادة نحو تمام الحمل، أو تثبيط تنافسي تقوم به بعض الأدوية (مثل النوفويوسين: مضاد حيوي من زمرة أمينوكومارين). وفي هذه الحالة سيرتفع بيلروبين المصل غير المقترن.

٣- فرط بيلروبين الدم الركودي الصفراوي

وقد تكون الركودة الصفراوية (أو الانسداد) داخل كبدية أو خارج كبدية (بعد كبدية)، وفي كلا الحالتين، وبسبب الانسداد، لا يمكن إخراج البيلروبين ثنائي الغلوكورونيد، لذا فهو يقلس إلى الأوردة الكبدية والأوعية اللمفاوية ويظهر البيلروبين المقترن في الدم والبول (يرقان البيلة الصفراوية).

- ومن أسباب الركودة الصفراوية داخل الكبدية: الأذية الخلوية الكبدية الحادة (كما في التهاب الكبد العدوائي)، والتشمع، والسرطانة داخل الكبدية، والتشمع الصفراوي الأولي، والأدوية (مثل ميتيل التستوستيرون والفينوتيازينات)

- أما الركودة الصفراوية خارج الكبدية فغالباً ما يكون سببها حصيات المرارة، أو سرطانة رأس البنكرياس، أو سرطانة الشجرة الصفراوية، أو انضغاط القناة الصفراوية لأي سبب آخر.

٤- أدواء فرط بيلروبين الدم الخلقية The congenital hyperbilirubinemia

متلازمة جلبرت Gilbert's syndrome

وهي اضطراب جسدي صاغر (متنحي - أي متماثل الأليلات) يصيب الذكور أكثر من الإناث بنحو ٧-٢ مرات ويوجد في نحو ٣-٢٪ من الرجال

- يحدث فرط بيلروبين الدم الإجمالي وغير المقترن
- ويكون لا عرضياً عادة، ويتموج فيه تركيز البيلروبين ليصل أعلى مستوياته عند تعرض المريض لمرض آخر (كالأنفلونزا، السكري، الصيام أو اتباع نظام غذائي منخفض السعرات الحرارية، الجفاف، الحيض، ممارسة التمارين الشاقة، التوتر)

- يبقى تركيز بيلروبين المصل عند معظم المرضى أقل من ٥٠ ميكرومول/ل (أي ما يعادل تقريباً ٣ مغ/دل)، ولكن ليست نادرة مصادفة التراكيز الأعلى. أما اختبارات وظائف الكبد الأخرى الشائعة فهي سوية، ولا يوجد البيلروبين في البول
- سبب هذه المتلازمة هو نقص التعبير عن جين ناقلة الغلوكورونيل A1 بسبب طفرة في معزازها
- وأيسر طريقة لتمييز هذه المتلازمة عن الدرجة المعتدلة من فرط بيلروبين الدم التي تصاحب فاقات الدم الانحلالية هي الاستقصاءات الدموية (يعتبر اجتماع النتائج القياسية لأنزيمات الكبد مع ارتفاع مستوى البيلروبين مؤشراً على الإصابة بمتلازمة جلبرت).
- أما الاختبارات المؤكدة لمتلازمة جلبرت فمنها مراقبة تأثيرات نقص مدخول الطاقة (٤٠٠ كيلو كالوري/يوم)، وخصوصاً نقص مدخول الشحومات، لمدة ٧٢ ساعة على تركيز بيلروبين المصل. سيؤدي هذا على الأقل إلى مضاعفة تركيز البيلروبين غير المقترن عند مرضى هذه المتلازمة بينما لن يرتفع عند الأصحاء لأكثر من ٢٥ ميكرومول/ل (١,٥ مغ/دل).

متلازمة كريغلر نجار : Crigler-Najjar syndrome

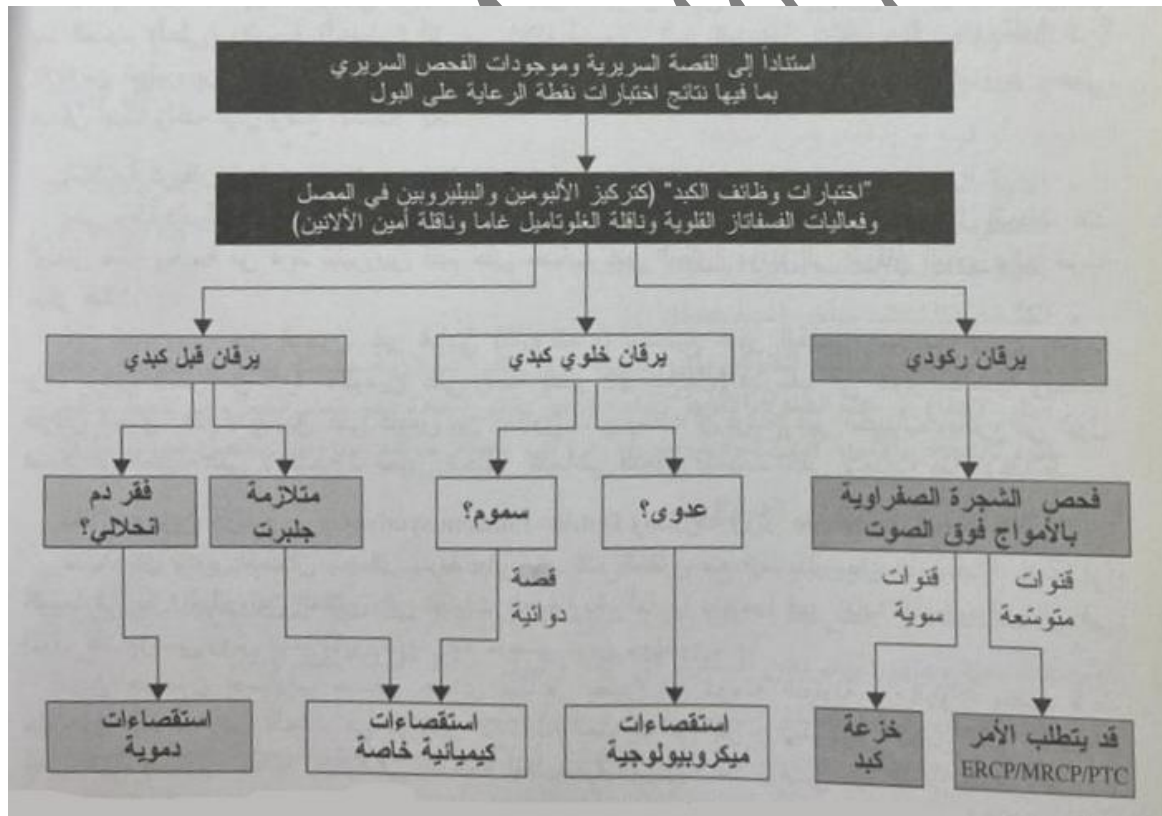
- وهي حالة نادرة تنجم عن عيب وراثي يؤدي إلى نقص (أو غياب) فعالية ناقلة الغلوكورونيل ليحدث عند الولدان حالة وخيمة من فرط بيلروبين الدم على حساب غير المقترن مؤدياً إلى اليرقان النووي وإلى موت مبكر غالباً.
- لأن البيلروبين غير المقترن غير قطبي (كاره للماء) يستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي عندما يزداد تركيزه لأكثر من قدرة الألبومين على ربطه (نحو ٢٠ ملغ/دل) فيترسب في النوى القاعدية ويحدث اليرقان النووي. هذا لا ينطبق على البيلروبين المقترن الذي يمكنه أن يرشح عبر الكبيبات وي طرح في البول فضلاً عن قطبيته التي لا تسمح له بعبور الحاجز الدماغي الدموي بكميات تكفي لأحداث هذا الاختلاط.

متلازمة دوجن جونسون Dubin-Johnson syndrome ومتلازمة روتر Rotor syndrome:

- اضطرابان نادran حميدان يتصفان بفرط بيلروبين الدم المقترن مع فرط بيلروبين الدم.

- هناك عيب في كليهما في نقل البيليروبين المقترن إلى القنيات الصفراوية .
- أما ما يميزها فهو زيادة الكوبروبرفيرينات في البول عند مرضى روتر (يرتفع من ٢ إلى ٥ أضعاف) بينما تكون سوية عند مرضى دوجن جونسون .
- دوجن جونسون اضطراب صبغي جسدي صاغر (متنحي) يظهر في مرحلة الطفولة أو البلوغ؛ وينجم فرط بيليروبين الدم فيه عن طفرات في البروتين ٢-MRP المشارك في إفراغ البيليروبين المقترن إلى الصفراء. وتحتوي الخلايا الكبدية في المنطقة الفصيصة المركزية عند مرضى هذه المتلازمة على صباغ أسود شاذ .

الاستراتيجية المتبعة في تحري المريض اليرقاني:



التهاب الكبد الحاد : Acute hepatitis

- وتسببه عادة الفيروسات (فيروسات التهاب الكبد A أو B أو C أو D أو E أو إيبشائين بار أو الفيروس المضخم للخلايا) ، كما يمكن لبعض الأدوية والسموم (الباراسيتامول و الإيتانول) أن تؤدي

إلى أذية الخلية الكبدية .وغالباً ما يوجد طور قبل يرقاني تزداد فيه فعاليات ALT و AST واليوروبيلينوجين في البول.

- ومع الوقت، يظهر اليرقان السريري وترتفع فعالية ALT و AST عادة لأعلى من ٦ أضعاف، وأحياناً لأكثر من ١٠٠ ضعف، الحد الأعلى المرجعي. قد يكون هنا البراز شاحباً جداً بسبب تعطل عملية الإفراغ الصفراوي للبيليروبين، ثم يختفي اليوروبيلينوجين من البول بدرجات متفاوتة . أما ALP فتزداد فعاليتها عادة باعتدال ولا تتجاوز ضعفي الحد المرجعي الأعلى، لكنها قد تزداد كثيراً في حالات غير شائعة نسبياً توجد فيها ركودة صفراوية ملحوظة مثلما يحدث في حالات التهاب الكبد الكحولي الحاد .

- يشفى التهاب الكبد الفيروسي A الحاد سريعاً عادة، وتعود الشذوذات الكيميائية إلى السواء خلال أسابيع قليلة دون أن يكون هناك حالات من الإزمان. والفيروس ينتقل بالطريق الشرجي الفموي. بالمقابل، ففيروسات التهاب الكبد B و C تنتقل عبر منتجات الدم أو سوائل الجسم الأخرى المعديّة. وقد تحدث الهجمة الحادة مع الفيروس B لكن هذا نادر مع الفيروس C الذي يتحول التهاب الكبد عند نحو ٨٠٪ من المصابين به إلى الإزمان بينما لا تتجاوز هذه النسبة ٥-١٠ ٪ من المصابين بالتهاب الكبد. B

التسمم والأدوية

- يمكن ملاحظة الموجودات المشاهدة في التهاب الكبد الحاد ذاتها عند المرضى المصابين بالسمية الخلوية الكبدية التي تحدثها بعض الأدوية (كالجرعات المفرطة من الباراسيتامول) و يرقان الهالوتان والتسمم رباعي كلور الكربون .

- أما أدوية مثل الكلوربرومازين وغيرها من مضادات الالتهاب فقد تحدث ركودة صفراوية تترافق مع زيادة فعالية ALP و GGT.

- بينما تحرض أدوية مثل الفينيتوين والباربيتورات والإيتانول تخليق GGT دون أن تؤدي بالضرورة إلى أذية الخلية الكبدية .

- كما يمكن لبعض المعالجات العشبية والأدوية المرفهة، مثل الإكستازي، أن تحدث الأذية الكبدية أيضاً.

القصور الكبدي الحاد Acute liver failure

عادة ما تحدث هذه الحالة نتيجة التهاب الكبد الوبائي التالي للتسمم بالباراسيتامول أو العدوى الفيروسية . ولا تناسب مستويات فعالية ناقلات الأمين جيداً مع مدى وخامة الحالة، والإنذار سيء غالباً ما لم يتم العلاج بزرع الكبد الذي نشر أنه يسمح بمعدل بقيا لمدة سنة واحدة بعد الزرع في ٦٠٪ من الحالات .

التهاب الكبد المزمن Chronic hepatitis

وهو بالتعريف استمرار حالة الالتهاب في الكبد لأكثر من ٦ شهور، أي استمرار ارتفاع ALT ولمدة ٦ شهور. وهو قد ينجم عن العدوى الفيروسية المزمنة أو معاقرة الكحول، وقد يكون منشؤه مناعياً ذاتياً. وعادةً ما يكون لدى هؤلاء المرضى ارتفاع منغل في فعالية ALT حتى يتحول المرض إلى التشمع.

أمراض الكبد الركودية Cholestatic liver disease

- تنجم الركودة الصفراوية عن أسباب خارج كبدية (كحصى المرارة وورم رأس البنكرياس) وداخل كبدية (الأورام وبعض الأدوية) تؤدي إلى الانسداد. والتفريق بين النوعين مهم سريرياً لجهة اختيار المزيد من الاستقصاءات والمعالجة، ولكنه نادراً ما يتم من خلال الاختبارات الكيميائية.

- غالباً ما يرتفع تركيز بيليروبين المصل كثيراً مع ارتفاع بيليروبين البول؛ وغالباً ما يصبح اليوروبيلينوجين غير قابل للكشف في البول، ترتفع فعالية ALP و GGT المصلية غالباً إلى أكثر من ثلاثة أضعاف الحد المرجعي الأعلى بينما يكون ارتفاع فعالية ALT و AST معتدلاً.

- وقد يتعطل تخليق البروتينات مع طول أمد الركودة، كنتيجة لذلك تبدأ فعالية ALP بالانخفاض (الأنزيمات هي بروتينات)، وربما تعود إلى السواء. وهذا ما يؤكد على أهمية إجراء مجموعة من نتائج استقصاءات خط الأساس أبكر ما يمكن عند المصابين بالأمراض الكبدية .

- قد يترافق انسداد الشجرة الصفراوية الجزئي الناجم عن انسداد موضعي في القنوات الصفراوية الأصغر، كما في سرطانة الكبد الأولية أو الثانوية، مع زيادة ملحوظة في فعالية ALP و GGT في المصل

مع تأثير قليل أو معدوم على إفراغ البيليروبين، أي دون وجود حالة يرقانيه، على الأقل في البدايات. ويعود ذلك إلى معاوضة الجزء السليم تماماً عن دور الجزء المصاب في إفراغ البيليروبين.

تشمع الكبد Cirrhosis of the liver

- الالتهابات الفيروسية والكحولية والمرض المناعي الذاتي والركودة الصفراوية طويلة الأمد هي الأسباب الأكثر شيوعاً لتشمع الكبد، وإن كان ترتيبها يختلف بين مجتمع وآخر وبلد وآخر. وتبقى 50% من الحالات مجهولة السبب

- وهناك اهتمام كبير بأن وبائيات البدانة المترافقة مع مرض تشحم الكبد غير الكحولي

nonalcoholic fatty liver disease، واختصاره NAFLD، قد تقود إلى زيادة حالات التشمع عند نسبة صغيرة من مرضى NAFLD والذين يترقى عندهم المرض نحو التشمع عبر

التهاب الكبد الركودي غير الكحولي nonalcoholic steatohepatitis واختصاره NASH.

- ومن الأسباب الأخرى الأقل شيوعاً للتشمع الاضطرابات الاستقلابية كداء ويلسون والتليف الكيسي وداء ترسب الأصبغة الدموية وفرط الغالاكتوز في الدم.

- قد لا تظهر في الحالات الخفيفة من التشمع أية شذوذات سريرية بسبب القدرة الوظيفية الاحتياطية في الكبد (معاوضة). ويشكل ارتفاع فعالية GGT وسائط حساسة لكشف الحالات الخفيفة مع ملاحظة أنها ترتفع أيضاً عند معاقري الكحول دون تشمع، لكن هنا يمكن أن تعود للسواء بعد توقف تناوله لمدة شهرين. كما يندر أن تلاحظ شذوذات مهمة في اختبارات وظائف الكبد.

- أما في الحالات الوخيمة من التشمع فقد تظهر الشذوذات التالية منفردة أو مجتمعة: قيء الدم والحبث وانكسار المعاوضة الكبدية الحاد غالباً ما يكون قاتلاً. قد يظهر اليرقان وينقص ألبومين المصل ويصبح PT شاذاً. وقد يعلن التدهور السريري المصحوب بتطاؤل زمن التخثر وبيلة الحموض الأمينية المعقدة وزيادة أمونيا البلازما ونقص بولة المصل تطور حالة القصور الكبدي الحاد.

- الهياورونان (حمض الهياورونيك) هو أحد أنواع الغليكوزامينوغليكانات وتخلقه خلايا اللحمية المتوسطة وتقوضه الخلايا البطانية لأشباه الجيوب بعملية يتواسطها مستقبل نوعي. ترتفع مستويات هذا الحمض في التشمع أعلى بكثير من مستوياته في حالات التليف الكبدي والتهاب الكبد المزمن وتشحم الكبد. ويمكن التعويل على قياس هذا الحمض في حالة الصيام لتمييز التشمع عن أمراض الكبد الأخرى غير التشمعية، ويمكن اعتباره اختباراً مفيداً في تشخيص تشمع الكبد، وخصوصاً عند تعذر الحصول على خزعة . كما تتناسب مستويات الهياورونان مع مدى وخامة التشمع لكنه لا يميز بين أسبابه المختلفة .

النحاس في أمراض الكبد Copper in liver disease

- الكبد هو العضو الرئيس المسؤول عن استقلاب النحاس، وبقاء محتواه من النحاس ضمن الحدود السوية يتم من خلال إفراغه عن طريق الصفراء وإقحامه في السريولوبلازمين الذي ينقله في البلازما (مع الألبومين) ويزداد محتوى الكبد من النحاس في التشمع الصفراوي الأولي والركودة الصفراوية خارج الكبدية طويلة الأمد ورتق القناة الصفراوية داخل الكبدية عند الوليد، وفي داء ويلسون.
- داء ويلسون
- يكون العرض السريري الأكثر ملاحظة هو حلقة كايزر -فليشر. وهي حلقة صباغية خضراء أو ذهبية تحيط بالحدقة ناجمة عن ترسب النحاس في القرنية، وإذا كان هناك شك بداء ويلسون، يجب إجراء خزعة كبدية .

مرض الكبد الكحولي Alcoholic liver disease

- الفرط المزمن في تناول الكحول سبب شائع لأمراض الكبد بما في ذلك تشحم الكبد والتشمع والتهاب الكبد الكحولي. وتشخيص معاقرة الكحول صعب لكن قد تكون الاختبارات التالية ذات قيمة :
- 1- فعالية GGT وحجم الكرية الحمراء الوسطي (MCV) يحرض الكحول على التخليق الكبدي الزائد لأنزيم GGT ، ولكن قياس هذا الإنزيم وحده للتعرف على معاقرة الكحول تنقصه الحساسية، ويمكن زيادة

قيمة هذا الاختبار بقياس MCV معه. وربما يقدم وجود الزيادة الخفيفة في MCV مع زيادة فعالية GGT أفضل توليفة قياسات متوافرة روتينياً لكشف معاقرة الكحول.

٢- الترانسفيرين ناقص السكريات (CDT) Carbohydrate-deficient transferrin:

الترانسفيرين هو بروتين سكري تضاف إلى حموضه الأمينية في الكبد كميات كبيرة من السكريات (يتشكل عادة الترانسفيرين رباعي حمض السيليك وي طرح في الدوران). أما عند تناول الكحول المفرط فتتقص قدرة الكبد على إضافة السكر ويغلب في الدوران وجود الترانسفيرين ناقص السكريات (أحادي حمض السيليك) أو يغيب عنه حمض السيليك.

يمكن قياس CDT بتقنيات الاستشراب، رغم اعتباره عموماً واصماً عالي النوعية لمعاقرة الكحول إلا أنه يجب الانتباه إلى السلبات الكاذبة التي قد تصادف عند النساء وغير المدخنين ومن لديهم زيادة في نسب كتلة الجسم.

3. تركيز إيتانول الدم .

مرض تشحم الكبد غير الكحولي (NAFLD) Nonalcoholic fatty liver disease

والتهاب الكبد الركودي غير الكحولي (NASH) Nonalcoholic steatohepatitis

- مرض تشحم الكبد غير الكحولي NAFLD هو أذية شحمية للكبد لفت الانتباه إليها التفاهم العالمي لمشكلة البدانة الذي زاد من حصولها حيث يقدر أنها تصيب ٣٠-٢٠٪ من البالغين المصابين بالبدانة . يغطي هذا المرض طيفاً من المرضيات تبدأ بالتبدل الشحمي البسيط أو التنكس الدهني مروراً بالتهاب الكبد الركودي غير الكحولي NASH، وصولاً إلى التليف الأكثر وخامة فالتشمع. ومعظم مرضى NAFLD لديهم تنكس دهني لكن نسبة مئوية صغيرة منهم تصل إلى NASH أو المشاكل الأكثر خطورة (يعتقد بأن نحو ٢٠٪ من مرضى NASH يمكن أن يتقدم لديهم المرض نحو التشمع .)

- يتصف التنكس الدهني بتبدلات شحمية في الخلايا الكبدية دون وجود درجة مهمة من الالتهاب أو التليف، ويتم التشخيص نموذجياً بالارتفاعات الخفيفة في فعالية ALT و GGT (لا يزيد الأول عن ثلاثة أضعاف الحد المرجعي الأعلى) مع وجود بيئة أخرى على مقاومة الأنسولين (ارتفاع سكر الدم الصيامي أو وجوده ضمن الحد المرجعي الأعلى؛ البدانة المركزية).
- وقد تقدم بعض الاستقصاءات التصويرية مساعدة في التشخيص، ومنها تصوير أعلى البطن بالأشعة فوق الصوت والذي يثبت التبدل الشحمي في الكبد. كما أن التشخيص يعتمد على القصة السريرية المتأنية والفحص السريري المتأني لاستبعاد مرض الكبد الكحولي والأمراض الكبدية الأخرى الناجمة عن الأدوية والعدوى والأسباب الاستقلابية وغيرها.
- وخزعة الكبد هي الطريقة الوحيدة المثبتة للتشخيص الدقيق وللتفريق بين التنكس الدهني البسيط و NASH أو الدرجات الأكثر وخامة.
- رغم أن المصابين بمرض تشحم الكبد غير الكحولي NAFLD ليسوا بالضرورة سكريين، فالحالة ترافق مع اختطار أعلى للإصابة بالسكري ويحتمل أن تكون واصماً للأمراض القلبية الوعائية. ولذا يجب التشديد على المعالجات التي تخفف شدة المرض بما في ذلك التغيير في نمط الحياة الذي يمكن أن يشمل إنقاص الوزن وزيادة التمارين

التسمم الحاد بالباراسيتامول (الأسيتامينوفين)

- يشكل التسمم الذاتي المقصود بالباراسيتامول النسبة الأكبر من حالات التسمم الحاد في كثير من البلدان والناجم عن تناول جرعة مفرطة من مواد دوائية (%٥٠ من الحالات في المملكة المتحدة مثلاً).
- قد يكون هناك القليل من الأعراض خلال الساعات القليلة الأولى . أما الجرعة المفرطة الكبيرة جداً فقد تسبب أعراض نقص الوعي والحمض الاستقلابي وتكون الأدلة الكيميائية الحيوية على الخلل الوظيفي الكبدي واضحة عند المرضى القادمين بعد ٢٠ ساعة .

يتعرض نحو ١٠٪ من الباراسيتامول للاستقلاب في الكبد بواسطة أكسידاز السيتوكروم P ٤٥٠ المختلطة، وهو ما يحوله إلى مستقلب سام هو N- أسيتيل-بارا-بنزوكينونيمين، واختصاره (NABQI)، وتتم إزالة سمية هذا المركب غالباً بالاقتران مع الغلوتاثيون. فإذا تم تناول كميات كبيرة من الباراسيتامول، تستنزف مخازن الغلوتاثيون في الكبد ويرتبط NABQI بشكل غير عكوس مع البروتينات في الخلايا الكبدية مسبباً نخر الفصيص المركزي. وتنتج في بعض الحالات أذية كلوية بالية مشابهة. وتحدث زيادة إنتاج NABQI عند المرضى المصابين بمشكلة كحولية مزمنة وعند المرضى الذين يتناولون أدوية محرضة للإنزيمات كالفينيتوين والفينوباربيتون؛ وهؤلاء المرضى معرضون لاختطار السمية الكبدية بجرعات أقل مما هي مع الباراسيتامول؛ وكذلك الأمر مع المصابين بسوء التغذية الذين لديهم مخزون ضعيف من الغلوتاثيون.

المعالجة النوعية متوافرة (أسيتيل السيستئين حقناً بالوريد أو الميثيونين فمويًا) ويستند قرار المعالجة إلى التركيز البلازمي للباراسيتامول نسبة إلى توقيت تناول الجرعة المفرطة. وتظهر الفائدة العظمى من هذه المعالجة خلال ١٢ ساعة من الجرعة المفرطة، وهي غير مفيدة على الأرجح إذا استخدمت بعد ٢٤ ساعة.

والتدخل الفعال باستخدام أسيتيل السيستئين مستحسنة عندما يكون توقيت الجرعة المفرطة غير معروف.

وغالباً ما يكون زمن البروثرومبين هو الاختبار الأول لوظيفة الكبد، وهو يصبح شاذاً بعد نحو ١٢ ساعة، وقيمه كبيرة في تقدير الإنذار.

أما اختبارات وظائف الكبد الأخرى فلا تبدي أي شذوذ قبل مرور ٣٦-٢٤ ساعة على الأقل من تناول الجرعة المفرطة.

