

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

وظائف الكبد الاستقلالية 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 المبطنة لأشباه الجيوب الكبدية والخلايا الوعائية والنسيجية الداعمة.

الأهمية والوظائف

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

- ١- قبط المغذيات القادمة من الأمعاء عبر الوريد البابي (كالغلوکوز والحموض الأمينية والغليسروول والحموض الدهنية متوسطة السلسلة وقصيرتها وبعض المعادن).
- ٢- التخليق الحيوي لمركبات داخلية المنشأ وخزنها وتحويلها وتقويتها إلى مركبات قابلة للإطراح (الاستقلاب). وعلى وجه الخصوص، فالكبد هو المسؤول عن التخليق الحيوي لبروتينات البلازمما جميعها تقريباً وعن تقويتها أيضاً 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 لتسهيل في تذويب الكوليسترول وغيره من المركبات الكارهة للماء التي تطرح في الصفراء. وبتخليقه للحموض الصفراوية يلعب الكبد دوراً مهماً في هضم شحميات الطعام 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) وتعطيلها. وهو أيضاً مسؤولاً عن استقلاب العديد من المواد داخلية المنشأ وإطراحها بما في ذلك الكوليسترول والحموض الأمينية والستيروئيدات والهرمونات الأخرى والنوكلويتيدات فضلاً عن نواتج التقويض والفضلات كالبيليروبين (من تقويض الهيم) والبولة وحمض البول. وفي هذا السياق يقوم الكبد بحماية الجسم من الكثير من المسطنات.

٥- استقلاب السكريات وتنظيم سكر الدم

أ. يقطب السكارر الأحادية غير الغلوکوز (الفركتوز والغالاكتوز) من الدم ويحولها إلى الغلوکوز مانعاً إطراحها في البول لأن عتبها الكلوية منخفضة.

ب. يقطب الغلوکوز من الدم ليدخله بعد الوجبة إما في الغلیکوجین (تحلیق الغلیکوجین) أو يحوله إلى ثلاثة أسيل الغلیسیرون (تحلیق الدهون) ليصدرها للأنسجة الأخرى (VLDL)

ج. عندما ينخفض سكر الدم (في الصيام) سيكون الكبد مصدر غلوکوز الدم الرئيس حيث يقوم بإضافة الغلوکوز إلى الدم من الغلیکوجين المخزون (تحلیق الغلیکوجین) فإذا نفذ هذا المخزون يتحول الكبد إلى إنتاج الغلوکوز وإطلاقه للدم من مصادر غير سكرية كالحموض الأمينية واللاكتات والبيروفات والغليسرول (سبيل استحداث الغلوکوز).

٦. استقلاب الشحميات

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

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

- ❖ . التقويض والإطراح: يحول الكبد الكوليستروول إلى حموض صفراوية وبطرحهما كليهما في الصفراء، كما أنه ينزع سمية الهرمونات الستيروئيدية 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 الشحميات.
 - ❖ . يحول الكاروتينات إلى الفيتامين A؛ ويؤستر الفيتامين A والفيتامين D مع الحموض الدهنية لخزنها.
 - ❖ . يستخدم الفيتامين K في التحليق الحيوي لعوامل التخثر الثاني والسابع والتاسع والعاشر وتفعيلها.

7. استقلاب الحموض الأمينية والبروتينات والنوكليوتيدات والهيم :

 - أ. يضبط الكبد مستويات الحموض الأمينية في البلازمما وينزع أمين الفائض منها ويقوضه (تشكيل البولة من الأمونيا)، ويستحدث الغلوکوز من هياكلها الكربونية.
 - ب. التحليق الحيوي للحموض الأمينية غير الضرورية تغذوياً، ولبروتيناته الخاصة وبروتينات البلازمما وتقويضها.
 - ت. التحليق الحيوي للبوريينات والبيريميدينات وتقويضها.
 - ث. المساهمة في تخلق الهيم وتقويضه إلى بيليروبين وقرن الأخير ونزع سميته وإطراحه.

8- يخزن الكبد مدخلات الطاقة (الغليكوجين) والمغذيات للجسم وبعض المواد المعدنية والعناصر الزهيدة والفيتامينات بما في ذلك الحديد والفيتامينات A وD وK وB12 وحمض الفوليك .

وأمراض 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 البروتوبيلين.

اختبارات وظائف الكبد

تجري معظم المخابر مجموعة موحدة من الاختبارات (اختبارات وظائف الكبد الروتينية) لا تقييم وظيفة الكبد الأصلية الحقيقة 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 والمالي كالتصوير بالأمواج فوق الصوت والتصوير المقطعي المحوس والرنين المغناطيسي والتنظير الداخلي وخرعنة الكبد.

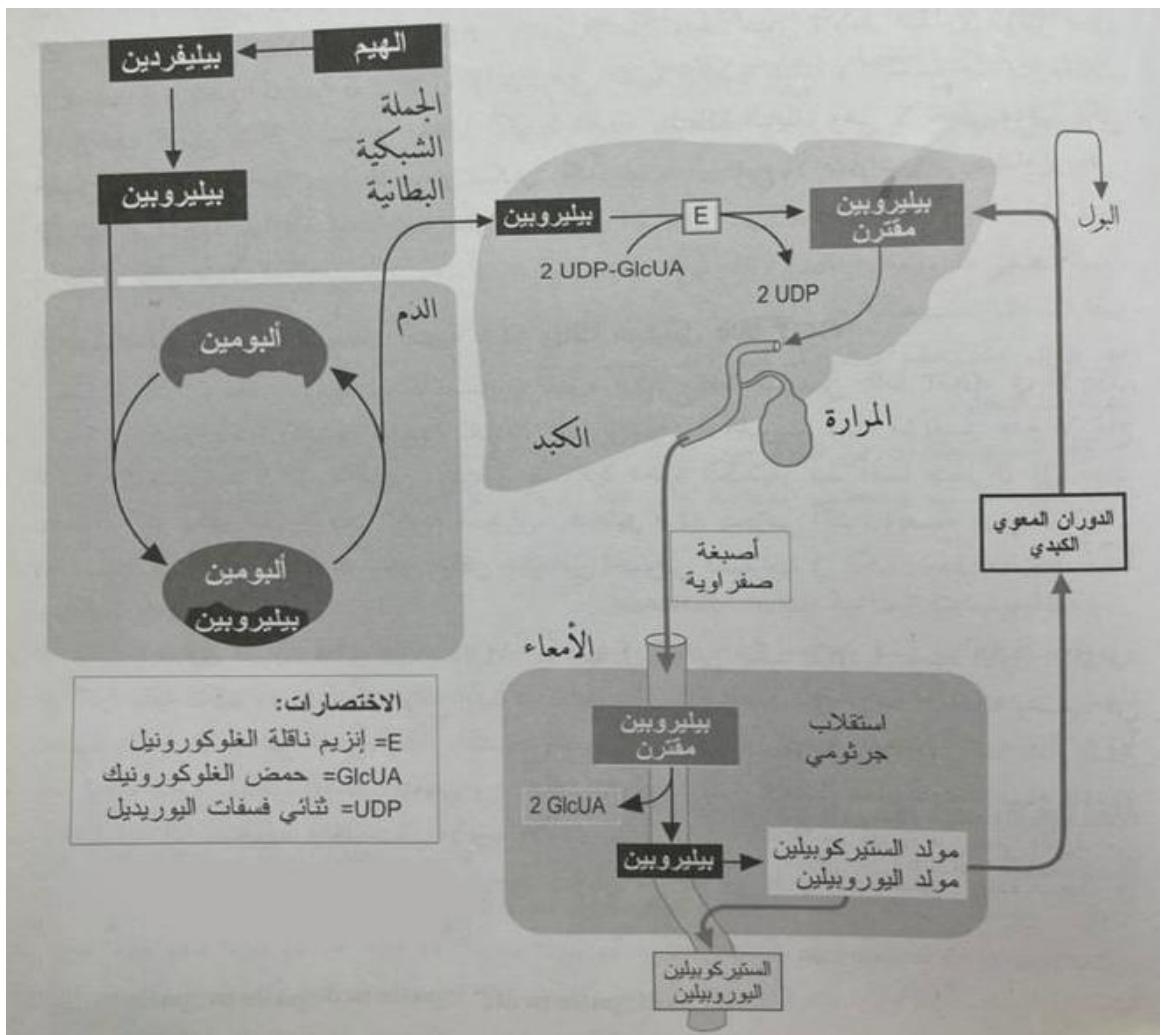
• متابعة تقدم المرض الكبدي وكشف احتلالاته.

اختبارات وظائف الكبد الروتينية:

الخاصية المقيمة	المجموعة الموحدة للاختبارات
تخليق البروتين	ألبومين المصل، زمن البروتوبالبدين
نقل الأنيونات الكبدي	بيليروبيين المصل
سلامة الخلية الكبدية	فعاليات الإنزيمات في المصل
وجود الركودة الصفراوية	AST, ALT GGT, ALP

نقل الأنيونات الكبدي: البيليروبيين (معاييره في المصل)

رغم أن الكبد ينقل أنيونات أخرى، كالحموض الصفراوية مثلاً، فقياس البيليروبيين في الدم والبول هو المستخدم لتقدير هذه الوظيفة؛ وفهم آليات تشكيل البيليروبيين والتخلص منه أساسياً لتشخيص المرضى المصابين باليرقان أو مرض كبدي مع ملاحظة أن المستويات الشاذة من البيليروبيين قد تصادف عند المرضى المصابين بمرض غير كبدي.



ينتج التخرب السوي للكريات الحمر في الشروط الفيزيولوجية عند الإنسان البالغ الذي يزن ٢٠ 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 الهيم إلى تجميعة الحديد لإعادة الاستخدام أيضاً و تقويض جزء البورفيرين من الهيم والخالي من الحديد بشكل رئيس في الخلايا الشبكية البطانية في الكبد والطحال ونقي العظام بشكل رئيس.

يبدو أن تقويض الهيم المستق من جميع البروتينات الهيمية يجري في الأجزاء الصغروية من الخلايا بوساطة جملة أنزيمية معقدة تسمى أكسجيناز الهيم، 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 ٣٥٠-٢٥٠ 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 كالميوجلوبين والسيتوكرومات (مثل السيتوكروم P ٤٥٠)

ولأن ذوبانية البيليروبين الناتج في الماء ضعيفة، يُنقل البيليروبين المتتشكل في الأنسجة المحيطية إلى الكبد مرتبطاً بألبومين البلازمما في الدم (البيليروبين غير المقترب أو البيليروبين غير المباشر)، وهو لذلك لا يطرح في البول لأنه لا يرُشح إلى الكبيبات السوية.

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

١. قبط البيليروبين من قبل الخلايا الكبدية بواسطة جملة توعية يتوسطها ناقل بروتيني.

٢. اقتران البيليروبين مع حمض الغلوكونيك في الشبكة الهيولية الباطنية الملساء بواسطة ناقلة غلوكونوزيل نوعية تستخدم UDP-UGT الغلوكونيك (الشكل الفعال من حمض الغلوكونيك) كمانح للغلوكونوزيل ليتشكل أولاً أحادي غلوكونيد البيليروبين ثم يتحول إلى ثنائي الغلوكونيد، وهو معظم ما تفرغه الشديات من البيليروبين. (UDP= ثنائي فسفات اليوريديل)

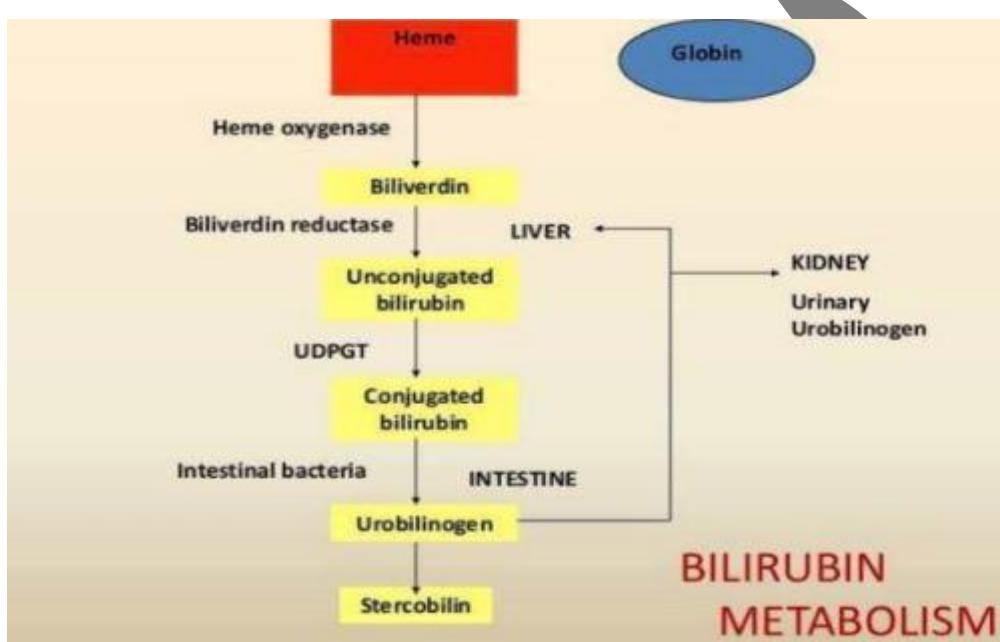
٣. إفراغ البيليروبين المقترب من الخلية الكبدية إلى القنوات الصفراوية فإنطراحته في الصفراء

٤. حالما يصل البيليروبين المقترب إلى اللقائي النهائي والمعي الغليظ، يتم نزع الغلوكونيدات بواسطة إنزيمات جرثومية نوعية (الغلوكونيداز بيتا)، ثم يرجع الصباغ بواسطة النبيت البرازي إلى مجموعة من المركبات رباعية البيروال غير ملونة تدعى مولدات اليوروبيلين أو اليوروبيلينوجينات.

يعاد في اللقائي النهائي والمعي الغليظ امتصاص جزء صغير من اليوروبيلينوجينات ليعاد إطراحتها من خلال الكبد لتشكل دورة اليوروبيلينوجين المعاوية الكبدية. والكبد يُتخلص في الحالة السوية من معظم

اليوروبيلينوجينات ليهرب جزء صغير إلى الدوران الجهازي 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 اغماق لون البراز عند تركه معرضاً للهواء عن أكسدة اليوروبيلينوجينات المتبقية إلى يوروبيلينات.



(ملاحظة: البيليروبين غير ذواب في الماء لذلك ينقل مرتبطاً بالألبومين، وعندما يقترب بحمض الغلوكونيك في الكبد يصبح ذواباً بالماء ويطرح في الصفراء ليتعرض للاستقلاب الجرثومي)

ملاحظة: البيليروبين المتشكل بعد الاقتران (غلوكونيد البيليروبين أو البيليروبين ثانوي الغلوكونيد):

- هو البيليروبين المقتربن (مع الغلوكونيد) ولذا فهو ذواب في الماء، وبذلك فهو الذي يفرغ في الصفراء.
- لا يحتاج لالرتباط 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 يتراافق 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 أكسيجيناز الهيم فهي :
 - هو غير ذواب في الماء لأنه غير مقترن (مع الغوكورونيد)، ولا يطرح في الصفراء عادة .
 - يحتاج لارتباط 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 المقتن 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 الميتانول ليذوب وباشر الاقتران مع كاشف الديازو.
- يكون ٩٥٪ من بيليروبين المصل في الأحوال السوية غير مقتن (غير مباشر)، ولكن يكون الشكل المقتن غالباً في الأمراض الكبدية. وقياس بيليروبين المصل الإجمالي (أي مجموع المقتن وغير المقتن) كاف لمعظم الأغراض، وخصوصاً مع تفسير النتائج استناداً لقصة المريض والموارد السريرية ونتائج قياسات اليوروبيلينوجين والبيليروبين في البول. ومع ذلك، فاحياناً يكون مساعداً أن نعير الشكلين بشكل منفصل، وخصوصاً عند الولدان.
(البيليروبين الإجمالي ١٠٠،١ مع/دل، غير المقتن أقل من ٣٠، المقتن ١٠٠،١ ، وللحصول على التركيز بالميكرومول/ل نضرب ١٧,١)

الأذية الخلوية الكبدية : قياس ناقلات الأمين Aminotransferase measurements

- يقدم قياس ALT أو AST في المصل منسباً حساساً للأذية الخلوية الكيدية علماً أن قياسات ALT أكثر نوعية للكبد من AST (SGPT).

- وتميل فعالية AST (SGOT) المصلية لارتفاع أكثر من فعالية ALT في الأمراض الخلوية الكبدية المزمنة (كالتلائم مثلًا).

- 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 تلاؤم تمتد لحو 24 ساعة من ابتداء الأذية قبل أن تبدأ تزداد مستويات الإنزيمات في البلازما .

ALT مجاله المرجعي ٤٨-٥٥ وحدة/ل ، AST مجاله المرجعي ٤٨-٧ وحدة/ل)

الركودة الصفراوية: قياس الفسفاتاز القلوية ALP وناقلة البيتيديل غاما - GGT

- ترقبط، أو تثبيت، بعض الإنزيمات، كالفسفاتاز القلوية ALP (١٤٠-٢٠ وحدة/ل) وناقلة البيتيديل غاما (ناقلة الغاما غلوتاميل) GGT (٤٨-٩ وحدة/ل)، في الأحوال السوية إلى أغشية الخلية الكبدية المواجهة للقنيات الصفراوية وأشباه الجيوب، وهذا ما يفسر عدم الارتفاع الكبير في المستويات البلازمية لهذين الإنزيمين 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 يتعرض 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 تتواءز 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 العظام، والثالث 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

التخلق الكبدي للبروتينات

يعطى قياس البروتينات بلازمة معينة مثلاً عن قدرة الكبد على تخلق البروتينات .
الألبومين :

يتعطل تخلق الألبومين في الأذية الخلوية الكبدية المزمنة فينخفض تركيزه في المصل. وقياس الألبومين يقدم منسباً 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 حقيقة، ذلك لأن نصف العمر البيولوجي للألبومين يبلغ نحو ٢٠ يوماً ويكون معدل التصفية بطيئاً . كما يوجد أسباب أخرى تؤدي إلى نقص الألبومين في المصل .

عوامل التخثر:

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

(المجال المرجعي لزمن البروتوبلازما PT هو ١٠-١٤ ثانية، وال INR هو ١,١-١,٩ وعند أخذ الممیعات يصبح المجال المرجعي ٣٠-٣٥ ثانية، أما ال PTT فهو ٤٠-٤٣ ثانية)

قد ينجم تطاول زمن البروتوبين أيضاً عن عوز الفيتامين K التالى 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 الباب الأسباب الأخرى لنقص البولة.

2. نقص سكر الدم، وخصوصاً خلال الصيام بسبب نقص استحداث السكر أو تحلل الغليكوجين أو كليهما. وهنا إجراء اختبار تحمل الغلوکوز الفموي OGTT لتمييز هذه الحالة عن حالات نقص سكر الدم الأخرى كالبيلة الغلوکوزية 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 الغلوکوز فيزداد الغالاكتوز في المصل ويطرح في البول لأن عنته 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 1,2 ملخ/دل.

- المجال المرجعي (ملخ/دل): الإجمالي: ١-١,٢؛ المباشر (المقترن $> ٠,٣$)؛ غير المباشر (غير المقترن): ١-٠,١ .

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

- والبول السوي لا يحتوي على كميات قابلة للكشف من البيليروبين بنوعيه وإنما يحتوي على نحو ٥٠-٢٤ ملخ/ساعة من اليوروبيلينوجين والتي يمكن كشفها بأشرطة البول عند نقطة الرعاية.

- تعطى قياسات تركيز بيليروبين المصل منسباً كمياً يدل على مدى وخامة اليرقان ، بينما تسمح قياسات فعاليات الإنزيمات المصلية، مع اختبارات نقطة الرعاية لتحري وجود اليوروبيلينوجين والبيليروبين، عادة 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 البلازماء:

- فرط بيليروبين الدم الاحتياطي الناجم عن فرط الإنتاج، ويزداد فيه وبالتالي تركيز البيليروبين غير المقترب في الدم، لذا يخشى معه من حدوث اليرقان النووي.
- فرط بيليروبين الدم القلسي الناجم عن قلس (عوده) البيليروبين إلى مجاري الدم بسبب الانسداد الصفراوي.
 - ١- فرط بيليروبين الدم قبل الكبدي وينجم عن فرط إنتاج البيليروبين في المصل، ومعظمها من الشكل غير المقترب (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 والفالو)؛ وهي أسباب مهمة لفرط البيليروبين غير المقترب في الدم رغم أن هذا الفرط يكون طفيفاً عادة (أقل من ٤ ملخ/دل)، حتى مع الانحلال الدموي الواسع، بسبب سعة الكبد السليم المعافي الكبيرة على التعامل مع البيليروبين
 - اليرقان "الفيزيولوجي" (أو الغريزي) الوليدي: حالة عابرة هي السبب الأكثر شيوعاً لفرط البيليروبين غير المقترب في الدم. وهي تنتجم عن انحلال الدم المتتسارع 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 المقتن، فهو قادر على اختراق الحاجز الدموي الدماغي عندما يتجاوز تركيزه اللازمي مقدرة الألبومين على ربطه (٢٥-٣٠ 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 المقتن بتحويل بعض البيليروبين لمشتقات ومصاوغات أخرى قابلة للإفراغ في الصفراء.

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

- الأمراض الانحلالية عند الولدان بسبب عدم تواافق العامل الريزوسي rhesus، واختصاره Rh
- تكون الحمر غير الفعال كما في فقر الدم الوليد (نقص B12).
- فرط تكسر الكريات الحمر
- تخرُّب الخلايا العضلية الواسع (الميوغلوبين)
- انحلال الريبيات (انحلال الأرومات العضلية المخططة - من الميوغلوبين -)
- فرط بيليروبين الدم الخلوي الكبدي

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

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

- فعالية منخفضة لناقلة الغلوکورونیل بسبب عوز خلقي (متلازمة جلبرت ومتلازمة كريغлер نجاري) أو عدم نضوج الإنزيم (عند الخدج)، فهو يتطور عادة نحو تمام الحمل، أو تبيط تنافسي تقوم به بعض الأدوية (مثل النوفوبيوسين: مضاد حيوي من زمرة أمينوكومارين). وفي هذه الحالة سيرتفع بيلروبين المصل غير المقترب.

٣- فرط بيلروبين الدم الرکودي الصفراوي

وقد تكون الرکودة الصفراوية (أو الانسداد) داخل كبدية أو خارج كبدية (بعد كبدية)، وفي كلا الحالتين، وبسبب الانسداد، لا يمكن إطراح البيلروبين ثانئي الغلوکورونید، لذا فهو يقلس إلى الأوردة الكبدية والأوعية اللمفاوية ويظهر البيلريوبين المقترب في الدم والبول (يرقان البيلة الصفراوية).

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

- أما الرکودة 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- أدوات فرط بيلريوبين الدم الخلقية The congenital hyperbilirubinaemias Gilbert's syndrome

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

- يحدث فرط بيلروبين الدم الإجمالي وغير المقترب

- ويكون لا عرضياً عادة، ويتموج فيه تركيز البيلريوبين ليصل أعلى مستوياته عند تعرض المريض لمرض آخر (كالأنسفونزا، 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 تقريراً ٣ مغ/دل)، ولكن ليست نادرة مصادفة التراكيز الأعلى. أما اختبارات وظائف الكبد الأخرى الشائعة فهي سوية، ولا يوجد البيليروبين في البول
- سبب هذه المتلازمة هو نقص التعبير عن جين ناقلة الغلوكونيل A1 بسبب طفرة في معاززها
- 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 البيليروبين مؤشراً على الإصابة بمتلازمة جلبرت).
- أما الاختبارات المؤكدة لمتلازمة جلبرت فمنها مراقبة تأثيرات نقص مدخول الطاقة (٤٠٠ كيلوكالوري/يوم)، وخصوصاً نقص مدخول الشحميات، لمدة ٢٢ ساعة على تركيز بيلروبين المصل. سيؤدي هذا على الأقل إلى مضاعفة تركيز البيليروبين غير المقترن عند مرضى هذه المتلازمة بينما لن يرتفع عند الأصحاء لأكثر من ٢٥ ميكرومول/ل (١,٥ مغ/دل).

متلازمة كريغлер نجار : Crigler-Najjar syndrome :

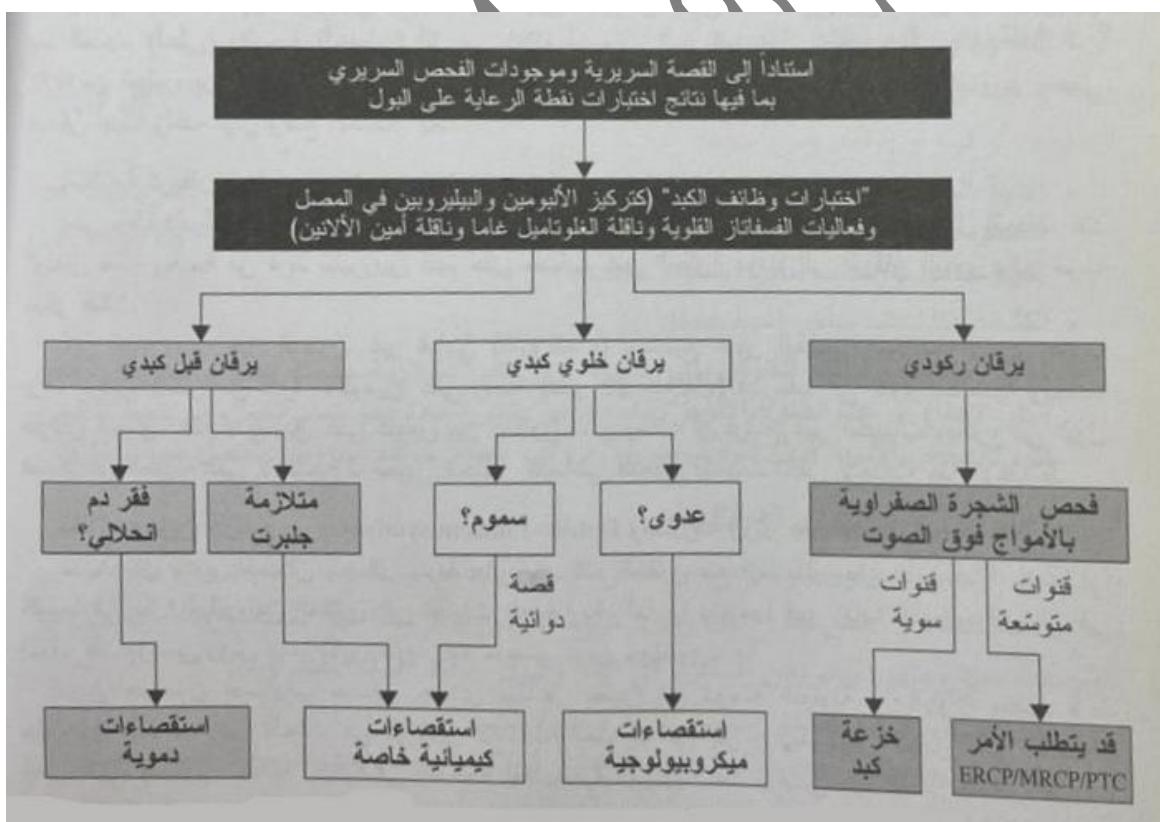
- وهي حالة نادرة تنتجم عن عيب وراثي يؤدي إلى نقص (أو غياب) فعالية ناقلة الغلوكونيل ليحدث عند الولدان حالة وخيمة من فرط بيلروبين الدم على حساب غير المقترن مؤدياً إلى اليرقان النووي وإلى موت مبكر غالباً.
- لأن البيليروبين غير المقترن غير قطبي (كاره للماء) يستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي عندما يزداد تركيزه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

متلازمة دوبن جونسون Rotor syndrome ومتلازمة روتر Dubin-Johnson syndrome

- اضطرابان نادران حميدان يتصفان بفرط بيلروبين الدم المقترن مع فرط بيليروبين الدم.

- هناك عيب في كليهما في نقل البيليروبين المترن إلى القنوات الصفراوية .
- أما ما يميزها فهو زيادة الكوبروبيرينات في البول عند مرضى روتير (يرتفع من ٢ إلى ٥ أضعاف) بينما تكون سوية عند مرضى دوبن جونسون .
- دوبن جونسون اضطراب صبغي جسدي صادر (متنحي) يظهر في مرحلة الطفولة أو البلوغ؛ وينجم فرط بيليروبين الدم فيه عن طفرات في البروتين ٢- MRP المشارك في إفراز البيليروبين المترن إلى الصفراء. وتحتوي الخلايا الكبدية في المنطقة الفصيصية 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 إيبشتاين بار أو الفيروس المضخم للخلايا) ، كما يمكن لبعض الأدوية والسموم(الباراسيتامول والإيتانول) أن تؤدي

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

والاليوروبيلينوجين في البول.

- ومع الوقت، يظهر اليرقان السريري وترتفع فعالية ALT و AST عادةً للأعلى من 6 أضعاف، وأحياناً لأكثر من 100 ضعف، الحد الأعلى المرجعي. قد يكون هنا البراز شاحباً جداً بسبب تعطل عملية الإفراغ الصفراوي للبليريوبيين، ثم يختفي اليوروبيلينوجين من البول بدرجات متفاوتة . أما ALP فتزداد فعاليتها عادةً 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 الكيمائية إلى السواء خلال أسبوعين قليلة دون أن يكون هناك حالات من الإز蔓ان. والفيروس ينتقل بالطريق الشرجي الفموي. بالمقابل، ففيروسات التهاب الكبد B و C تنتقل عبر منتجات الدم أو سوائل الجسم الأخرى المعدية. وقد تحدث الهجمة الحادة مع الفيروس B لكن هذا نادر مع الفيروس C الذي يتحول التهاب الكبد عند نحو 80% من المصابين به إلى الإزمان بينما لا تتجاوز هذه النسبة 10-5% من المصابين بالتهاب الكبد. B

التسمم والأدوية

- يمكن ملاحظة الموجات المشاهدة في التهاب الكبد الحاد ذاتها عند المرضى المصابين بالسمية الخلوية الكبدية التي تحدثها بعض الأدوية (كالجرعات المفرطة من الباراسيتامول) وبيرقان الهالوتان والتسمم برباعي كلور الكلرbon .

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

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

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

القصور الكبدي الحاد *Acute liver failure*

عادةً ما تحدث هذه الحالة نتيجة التهاب الكبد الوبائي للتسمم بالباراسيتامول أو العدوى الفيروسية . ولا تتناسب مستويات فاعالية ناقلات الأمين جيداً مع مدى وخامة الحالة، والإندار سيء غالباً مالما يتم العلاج بزرع الكبد الذي نشر أنه يسمح بمعدل بقياً 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 معاقة الكحول، وقد يكون منشأه مناعياً ذاتياً. وعادةً ما يكون لدى هؤلاء المرضى ارتفاع منعزل في فاعالية ALT حتى يتحول المرض إلى التشمع.

أمراض الكبد الركودية *Cholestatic liver disease*

- تنجم الركودة الصفراوية عن أسباب خارج كبدية (كحصيات 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؛ غالباً ما يصبح اليوروبيليروجين غير قابل للكشف في البول، ترتفع فاعالية ALP و GGT المصلية غالباً إلى أكثر من ثلاثة أضعاف الحد المرجعي الأعلى بينما يكون ارتفاع فاعالية ALT و AST معتدلاً.

- وقد يتعطل تخليق البروتينات مع طول أمد الركودة، و كنتيجة لذلك تبدأ فاعالية ALP بالانخفاض (الأنزيمات هي بروتينات) ، وربما تعود إلى السواء. وهذا ما يؤكد على أهمية إجراء مجموعة من نتائج الاستقصاءات 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 فاعالية ALP و GGT في المصل

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

Cirrhosis of the liver تشمُّع الكبد

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

- وهناك اهتمام كبير بأن وبائيات البدانة المترافقه مع مرض تشحُّم الكبد غير الكحولي

NAFLD، و اختصاره nonalcoholic fatty liver disease، قد تقود إلى زيادة حالات التشمُّع عند نسبة صغيرة من مرضى NAFLD والذين يترقى عندهم المرض نحو التشمُّع عبر التهاب الكبد الركودي غير الكحولي nonalcoholic steatohepatitis و اختصاره NASH.

- ومن الأسباب الأخرى الأقل شيوعاً لتشمُّع الأضطرابات الاستقلالية كداء ويلسون والتليف الكيسي وداء ترسب الأصبغة الدموية وفرط الغالاكتوز في الدم.

- قد لا تظهر في الحالات الخفيفة من التشمُّع أية شذوذات سريرية بسبب القدرة الوظيفية الاحتياطية في الكبد (معاوضة). ويشكل ارتفاع فعالية GGT وسائل حساسة لكشف الحالات الخفيفة مع ملاحظة أنها ترتفع أيضاً عند معاقي الكحول دون تشمُّع، 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 التشمُّع فقد تظهر الشذوذات التالية منفردةً أو مجتمعةً: قيء الدم والحبن وانكسار المعاوضة الكبدية الحاد غالباً ما يكون قاتلاً. قد يظهر اليرقان وينقص ألبومين المصل ويصبح PT شاذًاً. وقد يعلن التدهور السريري المصحوب بتناول زمن التخثر وبيلة الحموض الأمينية المعممة وزيادة أمونيا البلازما ونقص بولة المصل تطور حالة القصور الكبدي الحاد.

- الهيالورونان (حمض الهيالورونيك) هو أحد أنواع الغليكوزامينوغликانيات وتخليقه خلايا اللحمة 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 وتشحّم الكبد. ويمكن التعويل على قياس هذا الحمض في حالة الصيام لتميّز التشمع عن أمراض الكبد الأخرى غير التشعّمية، ويمكن اعتباره اختباراً مفيدةً في تشخيص تشمع الكبد، وخصوصاً عند تعذر الحصول على خزعة. كما تتناسب مستويات الهيالورونان مع مدى وخامة التشمع لكنه لا يميّز بين أسبابه المختلفة.

Copper in liver disease

- الكبد هو العضو الرئيسي المسؤول عن استقلاب النحاس، وبقاء محتواه من النحاس ضمن الحدود السوية يتم من خلال إفراجه عن طريق الصفراء وإقحامه في السريلوبلازمين الذي ينقله في البلازما (مع الألبومين) ويزداد محتوى الكبد من النحاس في التشمع الصفراوي الأولي والركودة الصفراوية خارج الكبدية طويلة الأمد وترقى 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.

Alcoholic liver disease

الفطر المزمن في تناول الكحول سبب شائع لأمراض الكبد بما في ذلك تشحّم الكبد والتّشمع والتهاب الكبد الكحولي. وتشخيص معاقرة الكحول صعب لكن قد تكون الاختبارات التالية ذات قيمة :

1- فعالية GGT وحجم الكرينة الحمراء الوسطي: (MCV) يحرض الكحول على التخلّق الكبدي الزائد لأنزيم GGT ، ولكن قياس هذا الإنزيم وحده للتعرّف 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 معاقة الكحول.

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

الترانسفيرين هو بروتين سكري تضاف إلى حموضه الأمينية في الكبد كميات كبيرة من السكريات (يتشكل عادة الترانسفيرين رباعي حمض السياليك ويطرح في الدوران). أما عند متناول الكحول المفرطين فتنقص قدرة الكبد على إضافة السكر ويغلب في الدوران وجود الترانسفيرين ناقص السكريات (أحادي حمض السياليك) أو يغيب عنه حمض السياليك.

يمكن قياس CDT بتقنيات الاستشراط، رغم اعتباره عموماً وأصماً عالياً النوعية لمعاقة الكحول إلا أنه يجب الانتباه إلى السلبيات الكاذبة التي قد تصادف عند النساء وغير المدخنين ومن لديهم زيادة في منسوب كتلة الجسم.

٣. تركيز إيتانول الدم .

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

والتهاب الكبد الركودي غير الكحولي (NASH) Nonalcoholic steatohepatitis

- مرض تشحّم الكبد غير الكحولي NAFLD هو أذية شحمية للكبد لفت الانتباه إليها التفاقم العالمي لمشكلة البدانة الذي زاد من حصولها حيث يقدر أنها تصيب ٣٠-٢٠٪ من البالغين المصابين بالبدانة . يغطي هذا المرض طيفاً من المرضيات تبدأ بالتبديل الشحمي البسيط أو التنسّك الدهني مروراً بالتهاب الكبد الركودي غير الكحولي NASH، وصولاً إلى التليف الأكثر وخامة فالتشمع. ومعظم مرضى NAFLD لديهم تنسّك 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 التنسك الدهني بتبذلات شحومية في الخلايا الكبدية دون وجود درجة مهمة من الالتهاب أو التليف، ويتم التخخيص نموذجيا بالارتفاعات الخفيفة في فعالية ALT وGGT (لا يزيد الأول عن ثلاثة أضعاف الحد المرجعي الأعلى) مع وجود بینة أخرى على مقاومة الأنسولين (ارتفاع سكر الدم الصيامي أو وجوده ضمن الحد المرجعي الأعلى؛ البدانة المركزية).
- وقد تقدم بعض الاستقصاءات التصويرية مساعدة في التخخيص، ومنها تصوير أعلى البطن بالأمواج فوق الصوت والذي يثبت التبدل الشحمي في الكبد. كما أن التخخيص 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 للتفرق بين التنسك الدهني البسيط وNAFLD أو الدرجات الأكثر وخامة.
- رغم أن المصابين بمرض تشحيم الكبد غير الكحولي NAFLD ليسوا بالضرورة سكريين، فالحالة تترافق مع اختطار أعلى للإصابة بالسكري ويحتمل أن تكون واصمةً للأمراض القلبية الوعائية. ولذا يجب التشديد على المعالجات التي تخفض 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 والحموض الاستقلابي وتكون الأدلة الكيميائية الحيوية على الخلل الوظيفي الكبدي واضحة عند المرضى القادمين بعد ٢٠ ساعة.

يعرض نحو ١٠٪ من الباراسيتامول للاستقلاب في الكبد بواسطة أكسيداز السيتوكروم P ٤٥٠ المختلطة، وهو ما يحوله إلى مستقلب سام هو -N-أسيتيل-بارا-بنزو-كينونيمين، واختصاره (NABQI)، وتم 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 بالآلية مشابهة. وتحدث زيادة إنتاج NABQI عند المرضى المصابين بمشكلة كحولية مزمنة وعند المرضى الذين يتناولون أدوية محرضة للإنزيمات كالفينيتوكين والفينوباربیتون؛ 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 (أستيل السيستين حقنًا بالوريد أو الميثيونين فموياً) ويستند قرار المعالجة إلى التركيز البلازمي للباراسيتامول نسبة إلى توقيت تناول الجرعة المفرطة. وتحذر الفاقدة العظمى من هذه المعالجة خلال ١٢ ساعة من الجرعة المفرطة، وهي غير مفيدة على الأرجح إذا استخدمت بعد ٢٤ ساعة.

والتدخل الفعال باستخدام أستيل السيستين مستحسن عندما يكون توقيت الجرعة المفرطة غير معروف.

وغالباً ما يكون زمن البروثرومبين هو الاختبار الأول لوظيفة الكبد، وهو يصبح شاذًا بعد نحو ١٢ ساعة، وقيمة كبيرة في تقييم الإنذار.

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

