AL-Manara University
Faculty of pharmacy

جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

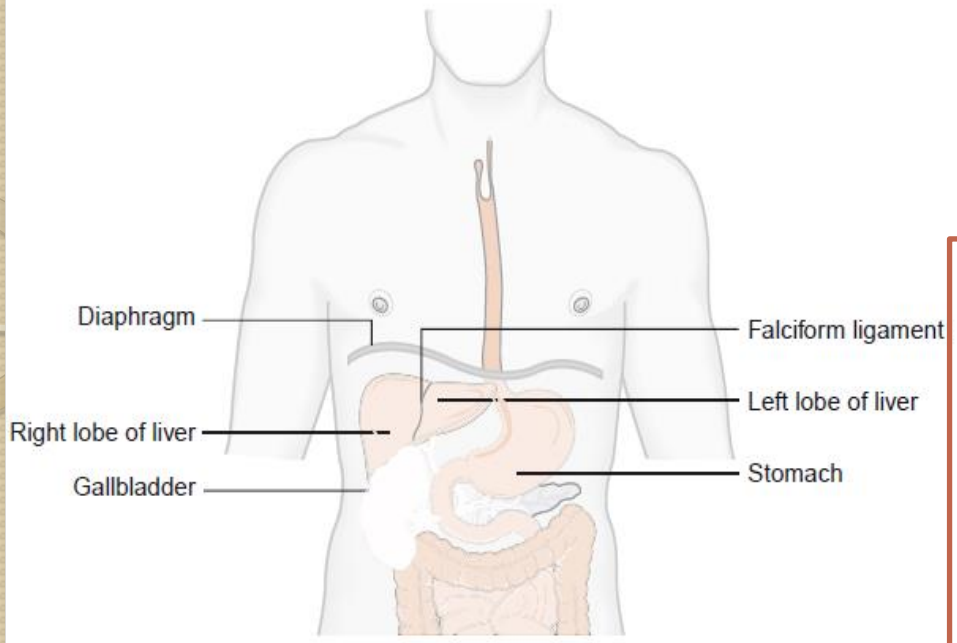
Liver function tests

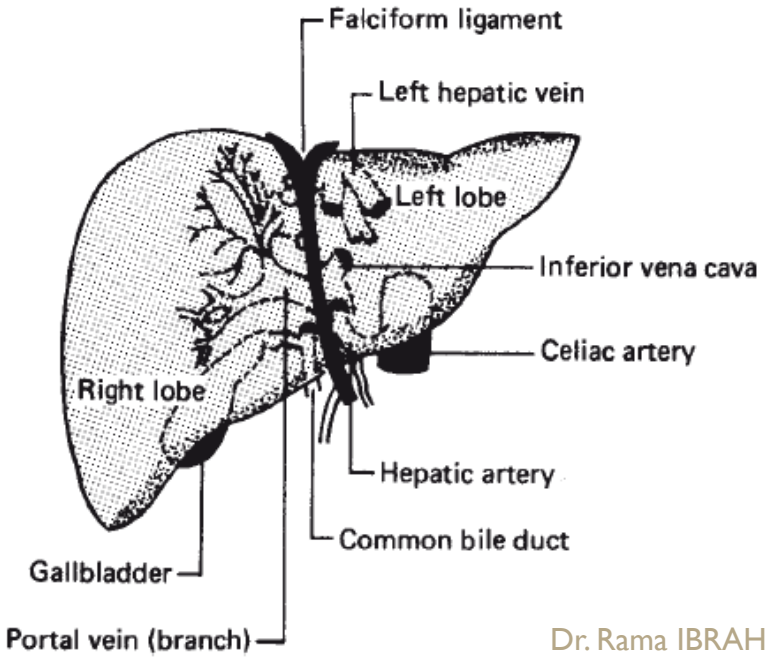
اختبارات وظائف الكبد

Lecture 3

Dr. Rama IBRAHIM
PhD Paris-11 university
2023-2024

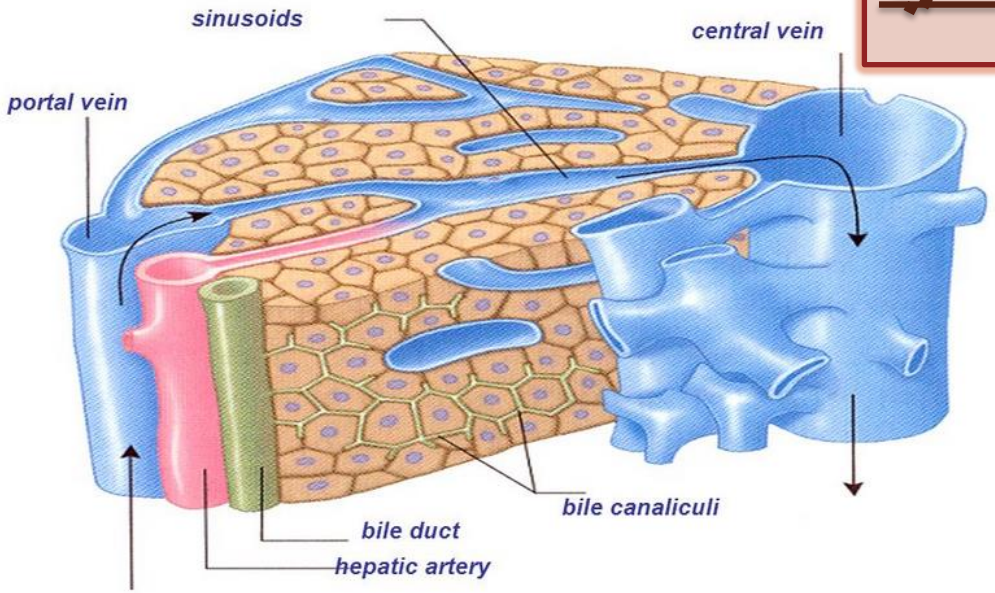
تشريح الكبد





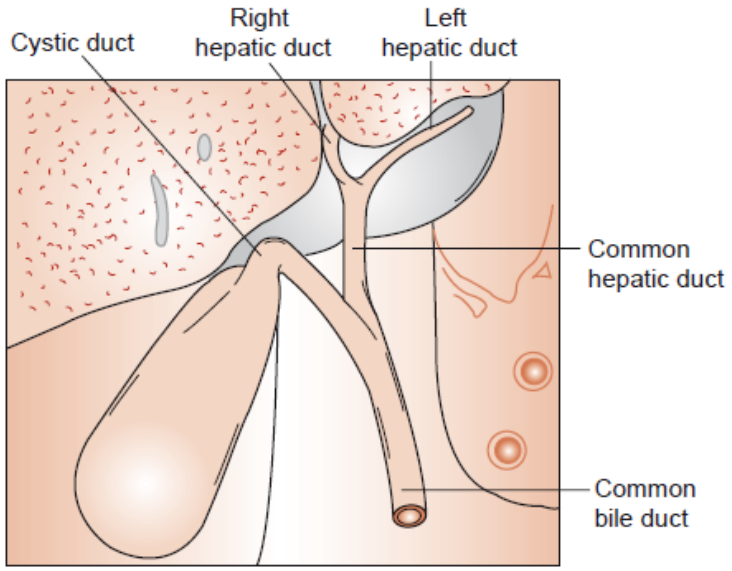
- يعتبر الكبد عضو كبير نسبياً حيث يتراوح وزنه مابين 1.2-1.5كغ.
- يتوضع الكبد أسفل الحجاب الحاجز حيث يكون مرتبطا به, ويكون محمياً بأسفل القفص الصدري.
- يقسم تشريحيا إلى فصين أيمن وأيسر بواسطة الرباط المنجلي Falciform ligament (الفص الأيمن أكبر ب 6 مرات من الأيسر).
- يتلقى الكبد ترويته الدموية من مصدرين: الشريان الكبدي (25%) والوريد البابي (75%), حيث يلتقيان ليشكلا جيوب كبدية Hepatic sinusoid تصب بدورها في الوريد الكبدي المركزي Central hepatic vein الذي يغادر الكبد.

نظام الإفراز الكبدي



- يعتبر الكبد غدة خارجية الإفراز Exocrine, حيث تشكل الخلايا الكبدية مايسمى بالعصارة الصفراوية التي تخرج منها عبر أقنية مفرغة وتصب في بداية الأمعاء.

- يبدأ نظام الإفراز الكبدي بالقنيات الصفراوية Bile canaliculi التي تتوضع بين الخلايا الكبدية المفرزة وتتجمع لتشكل القنوات الكبدية اليمنى واليسرى.
- تندمج القنوات الكبدية فيما يسمى بالقناة الكبدية المشتركة Common hepatic duct التي تلتقي بدورها مع القناة الكيسية للمرارة لتشكل مايسمى بالقناة الصفراوية المشتركة bile duct.
- تصب القناة الصفراوية في نهاية المطاف ضمن الاثني عشري في الأمعاء.



Gallbladder Anatomy

وظائف الكبد

- يعتبر الكبد عضواً محورياً هاماً في الجسم حيث يؤدي الخلل الوظيفي لهذا العضو إلى الموت خلال 24 ساعة.

- **يؤدي الكبد أربع وظائف أساسية تتمثل ب:**

1) الافراز Secretion والإطراح Excretion
2) الاستقلاب Metabolism
3) التخزين Storage
4) إزالة السمية Detoxification

١) الإفراز والإطراح الكبدي:

- من أهم وظائف الكبد قدرته على معالجة العديد من المواد داخلية أو خارجية المنشأ وإطراحها ضمن الصفراء أو عن طريق البول.
- تتكون العصارة الصفراوية (الصفراء) من أملاح أو أحماض صفراوية Bile salts, أصبغة صفراوية Bile pigments, كوليسترول وغيرها من المواد المستخلصة من الدم.
- **يعتبر البيليروبين الصباغ الأساسي للصفراء وهو ناتج لعملية تقويض كريات الدم الحمراء في الخلايا البالعة في الطحال:**

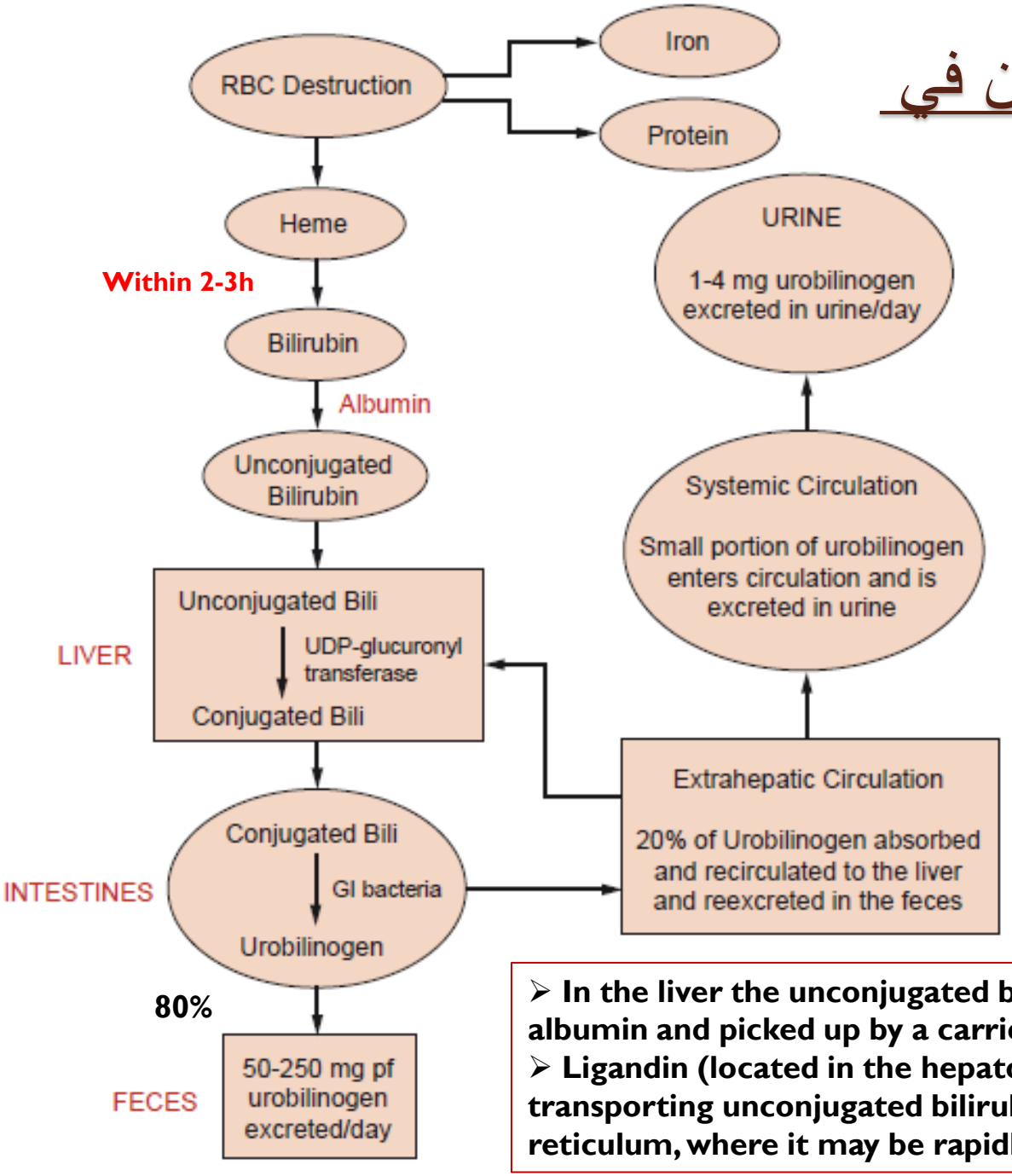
✓ تؤدي بلعمة كريات الدم الحمراء في الطحال إلى تحرر الهيموغلوبين منها, والذي يتكون من حلقة الهيم, حديد وبروتين الغلوبين.

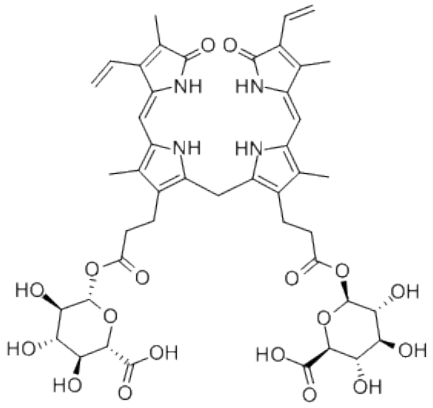
✓ يتحطم بروتين الغلوبين إلى الحموض الأمينية المشكلة له والتي يعاد استخدامها من قبل الجسم, ويرتبط الحديد ببروتين الترانسفيرين الذي ينقله إلى الكبد لتخزينه أو إلى نقي العظم ليشارك في اصطناع كريات حمراء جديدة, بينما تتحطم حلقة الهيم إلى بيليروبين خلال 2-3 ساعات.

I) الإفراز والإطراح الكبدي:

- يتشكل يوميا مايقارب 200-300 ملغ بيليروبين جراء تحطم الهيم.
- يعتبر البيليروبين مركب غير حلول بالماء, يتم نقله إلى الكبد عبر الدم بشكل مرتبط بالألبومين (ويدعى البيليروبين غير المقترن أو غير المباشر), حيث يتم قبطه من قبل الخلايا الكبدية وقرنه مع حمض الغلوكورونيك Glucoronic acid بواسطة أنزيم Uridyldiphosphate-glucuronyl transferase (UDPGT) ليتشكل البيليروبين ثنائي الغلوكورونيد Bilirubin diglucuronide (أو مايسمى بالبيليروبين المقترن أو المباشر).
- يتم إطراح معظم البيليروبين المتشكل عبر البراز على شكل ستركوبيلين (الذي يعطي اللون البني للبراز) ويتم إطراح نسبة قليلة منه على شكل يوروبيلينوجين ومستقلبه اليوروبيلين عبر البول.
- وبالتالي فإن تركيز البيليروبين في دم الشخص البالغ السليم يكون **قليل جدا (0.1 - 1 مغ/دسل) ومعظمه من الشكل غير المقترن Unconjugated bilirubin .**

استقلاب البيلروبين في الجسم

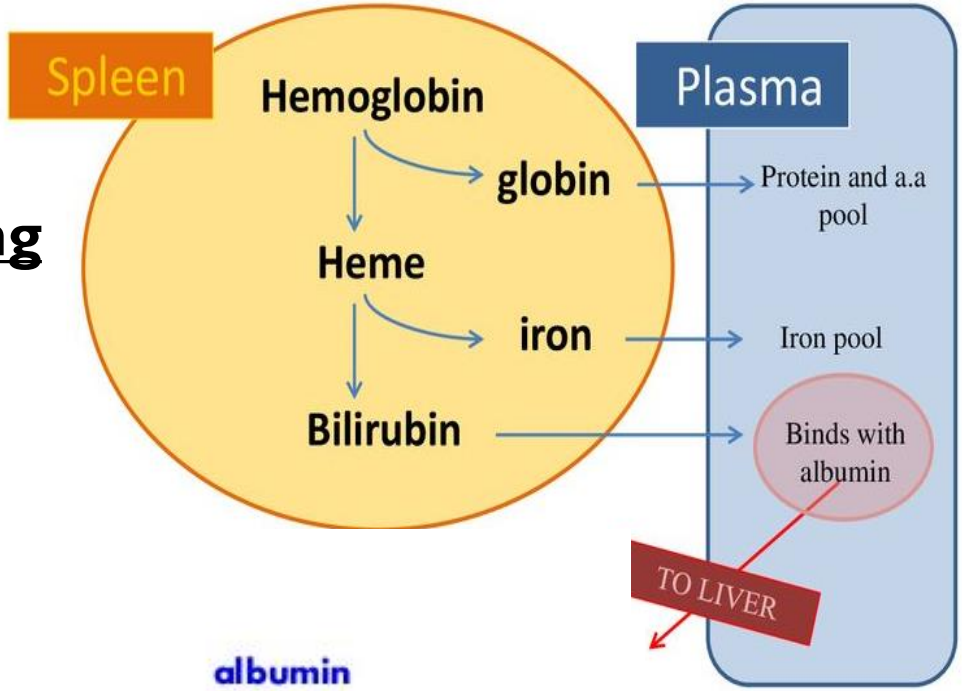


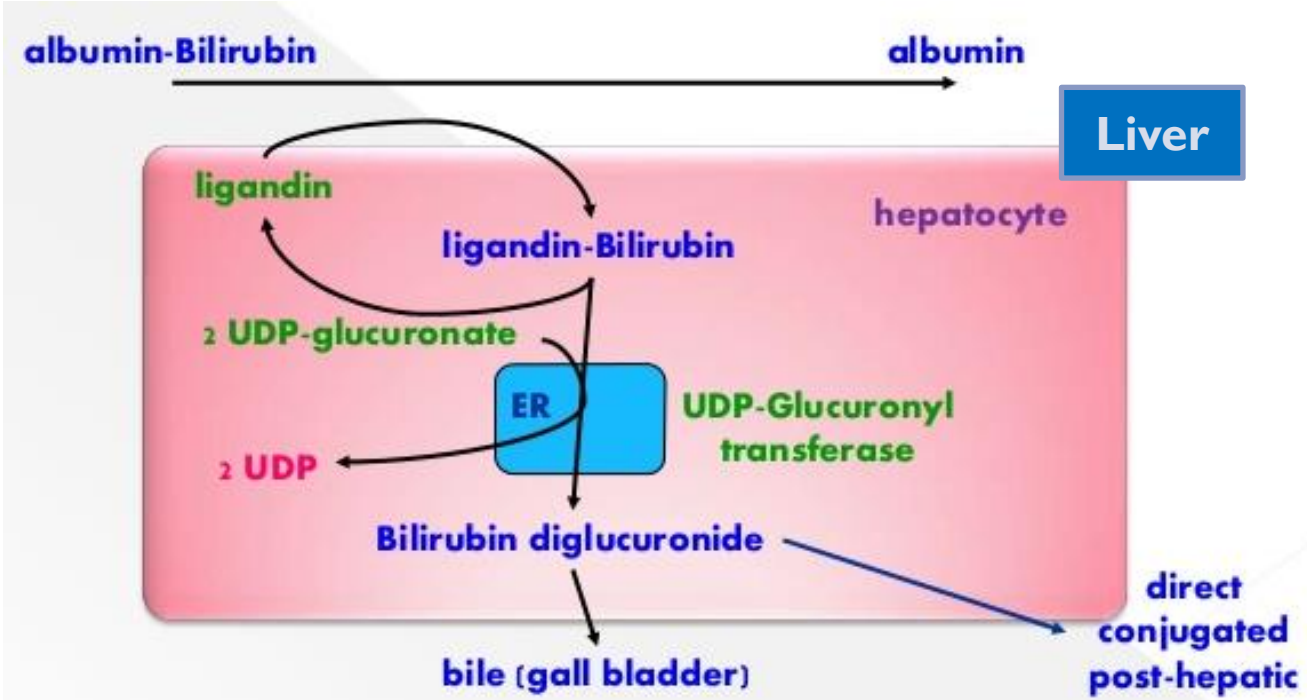


Bilirubin diglucuronide
(Conjugated Bili.)

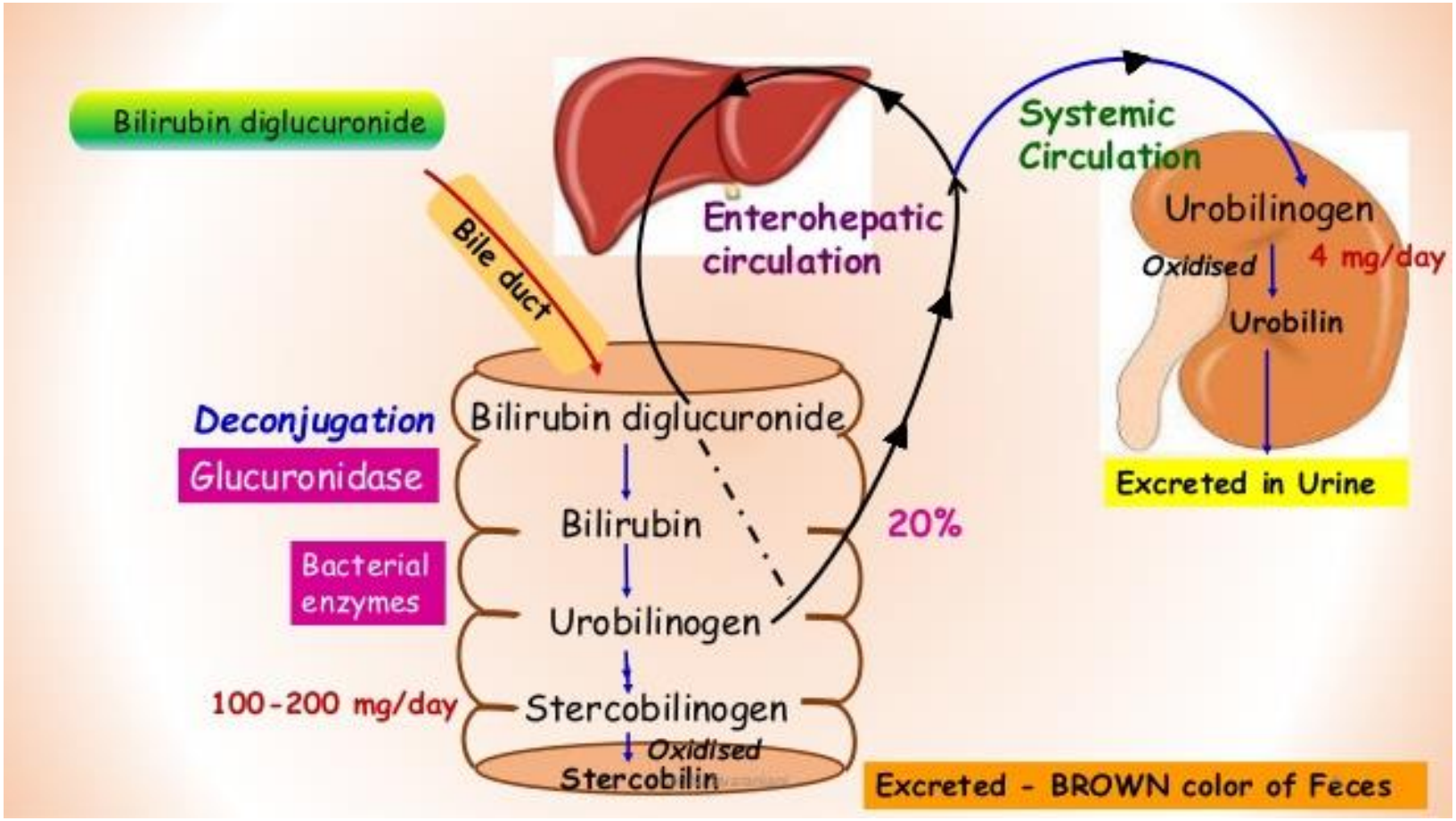
- **In the liver the unconjugated bilirubin is released from albumin and picked up by a carrier protein called Ligandin.**
- **Ligandin (located in the hepatocyte), is responsible for transporting unconjugated bilirubin to the endoplasmic reticulum, where it may be rapidly conjugated.**

Hemoglobin processing and Bilirubin formation





مخطط يوضح آلية استقلاب البيليروبين وإطراحه من الجسم



2) الاستقلاب والتخزين الكبدي:

- يعتبر الكبد مكان الاستقلاب الاساسي في الجسم حيث يتم فيه استقلاب العديد من المركبات الحيوية داخلية وخارجية المنشأ ومن أهمها السكريات, الشحوم, البروتينات وغيرها....

- **دور الكبد في استقلاب السكريات:**

يلعب الكبد **الدور الأهم في المحافظة على تركيز الغلوكوز في الدم** من خلال قيامه بالعمليات الاستقلابية التالية:

1. استخدام الغلوكوز كمصدر للطاقة لعملياته الحيوية الذاتية (Glycolysis)
2. تخزين الفائض من الغلوكوز على شكل غليكوجين Glycogenesis.
3. تزويد باقي أنسجة الجسم بالغلوكوز إما من خلال تقويض الغليكوجين Glycogenolysis أو من خلال تصنيع الغلوكوز انطلاقا من مركبات لاسكرية Gluconeogenesis وذلك عند نفاذ مخزونه من الغليكوجين.

2) الاستقلاب والتخزين الكبدي:

❖ **دور الكبد في استقلاب البروتينات:**

- ✓ يقوم الكبد باصطناع تقريبا جميع بروتينات الجسم ماعدا الغلوبولينات المناعية وهيموغلوبين البالغين حيث أنه تتجمع به الحموض الأمينية الناتجة عن عملية تقويض البروتينات.
- ✓ **يعتبر الألبومين من أهم البروتينات التي يتم اصطناعها في الكبد, بالإضافة إلى متفاعلات الطور الحاد الإيجابية والسلبية, وعوامل التخثر.**
- ✓ أهم العمليات الاستقلابية التي تطرأ على الحموض الأمينية في الكبد هي عمليات نقل مجموعة الامين Transamination أو نزعها Deamination.
- ✓ تسمح عملية نقل الأمين بالتحولات بين الأحماض الامينية, بينما تسمح عملية نزع الأمين بتقويض الحموض الأمينية من خلال نزع الوظيفية الأمينية وتحويلها إلى شاردة أمونيوم التي ستستخدم لاحقا في اصطناع اليوريا لتطرح عن طريق الكلية.

2) الاستقلاب والتخزين الكبدي:

❖ **دور الكبد في استقلاب اللبيدات:**

- ✓ يلعب الكبد دورا هاما في استقلاب كل من اللبيدات والبروتينات الشحمية Lipoproteins, ويعتبر المكان الأساسي لاصطناع كل من الشحوم الثلاثية والكوليسترول في الجسم.
- ✓ يقوم الكبد بتجميع الحموض الدسمة الحرة (القادمة من الغذاء أو التي يقوم بتصنيعها) وتحطيمها إلى أستيل كو-أ Acetyl-CoA. يدخل الاستيل كو-أ الناتج بعدة عمليات استقلابية ليساهم باصطناع كل من الشحوم الثلاثية والفوسفولبيدات والكوليسترول (يتولى الكبد اصطناع مايقارب 70% من الانتاج اليومي للكوليسترول بالجسم).
- ✓ **تجدر الإشارة إلى أن الكبد يحافظ على قدرته على اصطناع المركبات الكيميائية الحيوية واستقلابها إلا إذا وصلت درجة الفشل الكبدي لحدود كبيرة.**

3) نزع السمية واستقلاب الدواء:

- يلعب الكبد دور الحارس Gatekeeper مابين المواد التي يتم امتصاصها في الأمعاء والمواد التي يتم اطلاقها إلى الدوران, حيث أنه يسمح للمواد المفيدة بالوصول إلى الدوران بينما يشكل حاجز في وجه المواد الضارة والسامة.
- يقوم الكبد بنزع سمية المواد خارجية المنشأ (سموم أو أدوية) أو داخلية المنشأ كنواتج العمليات الاستقلابية (بيليروبين و أمونيا) من خلال مجموعة من العمليات الكيميائية الحيوية التي يتم معظمها بواسطة أنزيمات السيتوكروم P-450.
- من أهم هذه العمليات:

Oxidation, reduction, hydrolysis, hydroxylation, carboxylation, and demethylation.

الأمراض التي تترافق بتغيرات في وظائف الكبد

Jaundice اليرقان

- يستخدم مصطلح اليرقان لوصف اللون الاصفر الذي يصيب كل من جلد المريض والعيون والأنسجة المخاطية نتيجة لتراكم البيليروبين وترسب الأصبغة الصفراوية الناتجة عنه في أماكن مختلفة من الجسم.
- بالرغم من أن الحدود العليا للتركيز الطبيعي للبيليروبين في البلاسما يتراوح بين 1 - 1.2 مغ/دسل إلا أن اليرقان لايتظاهر سريريا وخاصة في العين إلا إذا وصل مستوى البيليروبين لحدود 3-5 مغ/دسل.
- **يصنف اليرقان عادة بحسب موقع الإضطراب الفيزيولوجي أو التشريحي إلى:**

a) **يرقان ماقبل كبدي Pre-hepatic**

b) **يرقان كبدي Hepatic**

c) **يرقان بعد كبدي Post-hepatic**

- من المهم جدا تحديد نوع اليرقان لدى المريض نظرا لتأثيره الكبير على طريقة المعالجة وتدبير المرض.

اليرقان ماقبل كبدي

- يحدث اليرقان ماقبل الكبدي عندما تكون المشكلة المسببة لليرقان سابقة للاستقلاب الكبدي, وتؤدي إلى وصول كمية كبيرة من البيليروبين إلى الكبد من أجل استقلابها.
- **السبب الأكثر شيوعا لهذا النوع من اليرقان هو حالات انحلال الدم الحادة والمزمنة** Acute and chronic hemolytic anemiasالتي تسبب تحرر كميات كبيرة من الهيموغلوبين الذي سيتحول بدوره إلى بيليروبين لكي يتم استقلابه في الكبد.
- **في هذا النوع من اليرقان يرتفع البيليروبين الكلي لصالح البيليروبين غير المقترن لذلك يدعى أيضا *Unconjugated hyperbilirubinemia***, ومع ذلك نادراً مايتجاوز مستوى البيليروبين في البلاسما 5 مغ/دسل نظرا لأن الكبد الطبيعي سيستجيب لهذه الزيادة في البيليروبين غير المقترن بالعمل بأقصى طاقة له بحيث يكون قادراً على التعامل مع معظم هذه الكميات الزائدة.

- نظراً لأن البيليروبين غير المقترن غير حلول بالماء ويتواجد مرتبطاً بالألبومين في البلاسما فبالتالي لن يرشح عبر الكلية وسيبقى لون البول طبيعيا نسبيا لعدم وجود بيليروبين (تزداد نسبة اليوربيلينوجين في البول قليلا في هذا النوع من اليرقان), كما أن لون البراز يبقى طبيعيا.

اليرقان مابعد كبدي (الانسدادي)

- يحدث هذا النوع من اليرقان نتيجة فشل في إطراح البيليروبين بسبب وجود عائق ميكانيكي (حصاة صفراوية أو ورم) في طريق اطراح الصفراء إلى الأمعاء.

- نظرا لتوقف تدفق البيليروبين المقترن إلى الأمعاء فإنه يتسرب إلى الدوران وترتفع مستوياته في الدم والبول **(يصبح البول غامق كالشاي)**, وبالمقابل فإن **البراز يفقد صباغه الطبيعي ويصبح فاتح بلون الطين** نظراً لعدم وصول البيليروبين المقترن إلى الأمعاء.

- في هذا النوع من اليرقان ترتفع مستويات **البيليروبين الكلي في الدم لصالح البيليروبين المقترن.**

اليرقان الكبدي

- يحدث اليرقان الكبدي نتيجة عيب أواضطراب على مستوى الكبد ذاته, يؤدي **لخلل في عملية استقلاب البيليروبين أو نقله** (كما في متلازمات جيلبرت, كريغلر نجار, دوبن جونسون أو اليرقان الولادي) أو نتيجة **حدوث تخرب وتدمير على مستوى الخلايا الكبدية** (كما في حالات التهاب الكبد الفيروسي أو تليف الكبد).

- يؤدي هذا النوع من اليرقان إلى ارتفاع في البيليروبين المقترن أو غير المقترن بحسب السبب المؤدي لحدوثه (يلاحظ في متلازمة جيلبرت أو كريغلر نجار أو اليرقان الولادي ارتفاع في البيليروبين غير المقترن, في حين أن متلازمة دوبن جونسون ومتلازمة روتور تؤديان إلى ارتفاع البيليروبين المقترن).

اليرقان الكبدي

A. متلازمة جيلبرت Gilbert Syndrome

- ✓ من أكثر أسباب اليرقان الكبدي الوراثي شيوعا.
- ✓ عبارة **عن اضطراب وراثي جسمي متنحي يحدث نتيجة لطفرة في مورثة UGT1A1** التي تشفرلأنزيم اليوريديل داي فوسفات غلوكورونيل ترانسفيراز UDPGT الموجودة على الكروموزوم 2, حيث تؤدي هذه الطفرة إلى انخفاض في مستويات التعبير عن الأنزيم ليصبح أقل ب 20-30% من مستوياته الطبيعية.
- ✓ يعتبر مرض حميد, ولايترافق عادة بأية أعراض سريرية (نظراً لاستمرار قدرة الكبد على استقلاب البيليروبين) ويشخص **بارتفاع طفيف في مستويات البيليروبين الكلي (1.5-3 مغ/دسل) لصالح البيليروبين غير المقترن** مع غياب حالة انحلال للدم.

اليرقان الكبدي

B. متلازمة كريغلر نجار
Crigler-Najjar Syndrome

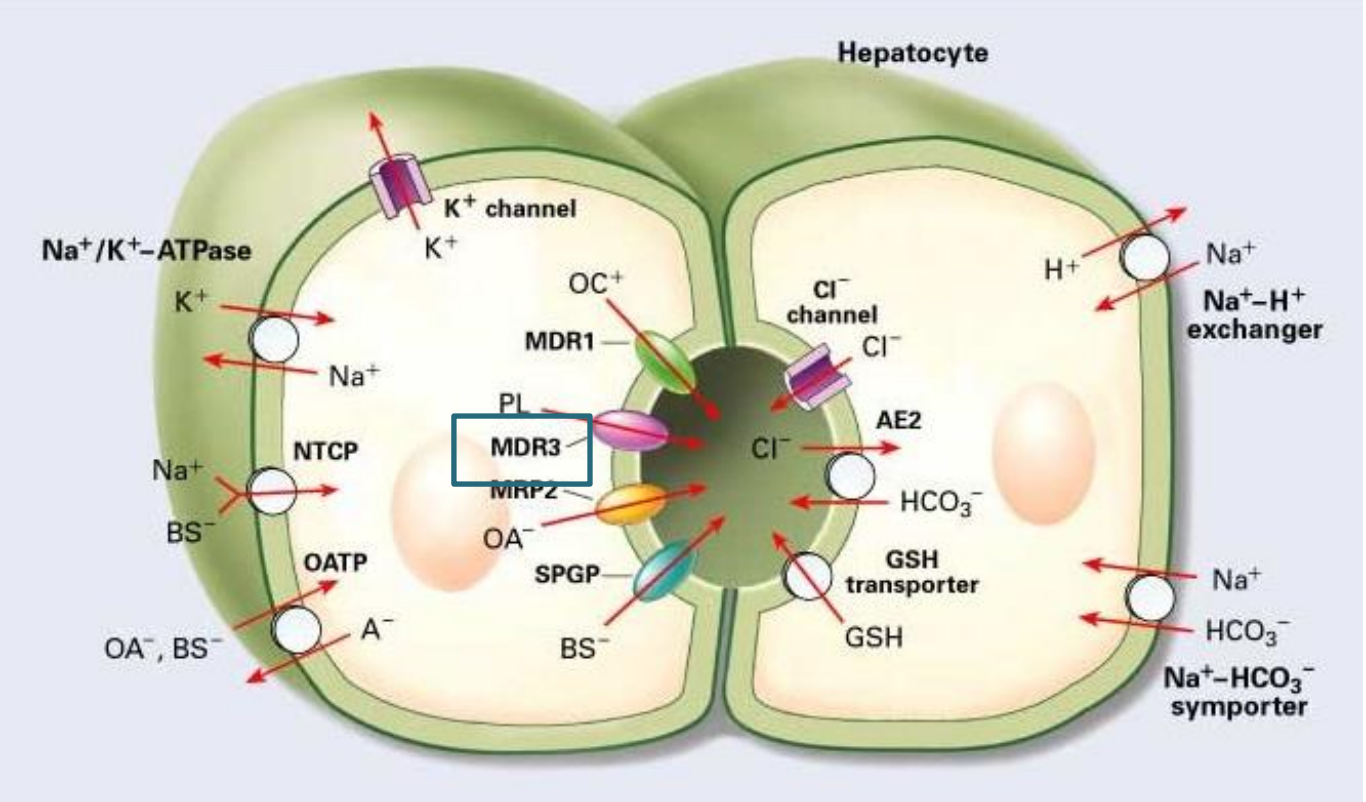
- ✓ تم توصيفها من قبل العالمين كريغلر ونجار في العام 1952 على أنها اضطراب كبدي غير انحلالي يؤدي إلى ارتفاع مستويات البيليروبين غير المقترن.
- ✓ تشبه هذه المتلازمة متلازمة جيلبرت إذ تحدث أيضا نتيجة عيب وراثي في مورثة أنزيم UDPGT,إلا أنها أكثر ندرة كما أن أعراضها أكثر حدة.
- ✓ يمكن التمييز بين نوعين من متلازمة كريغلر-نجار, أحدهما يؤدي إلى غياب تام للأنزيم والأخر يؤدي إلى انخفاض شديد في مستوياته, ولذلك فإنها تعتبر من الاضطرابات الكبدية الخطيرة التي قد تؤدي إلى الوفاة.

اليرقان الكبدي

C. متلازمة دوبن جونسون
Dubin-Johnson Syndrome

- تحدث هذه المتلازمة نتيجة **عيب وراثي متنحي نادر في مورثة أحد البروتينات (MDR2/cMOAT)** canalicular Multidrug Resistance/ Multispecific Organic Anionic Transporter protein المسؤولة عن إفراز البيليروبين المقترن من الخلايا الكبدية.
- يحدث فيها ارتفاع في المستويات البلاسمية للبيليروبين الكلي يتراوح بين 2-5 مغ/دسل لصالح البيلروبين المقترن (يشكل نسبة 50%), كما يلاحظ ارتفاع البيليروبين في البول.
- **السمة المميزة لمتلازمة دوبن جونسون هي ظهور حبيبات عاتمة (يعتقد بأنها ليزوزومات مصطبغة) في عينات لخزعات كبدية.**
- عادة مايكون متوسط عمر المرضى طبيعياً في هذه المتلازمة لذلك تعتبر المعالجة غير ضرورية.

MDR transporters



اليرقان الكبدي

D. متلازمة روتور Rotor Syndrome:

- ✓ تشبه هذه المتلازمة إلى حد بعيد متلازمة دوبن-جونسون وتؤدي أيضا إلى ارتفاع في مستويات البيليروبين المقترن, إلا ان السبب غير معروف بشكل دقيق.
- ✓ يعتقد نظريا أنها تعود إلى انخفاض في مستويات أو فعالية أحد البروتينات الرابطة أو الناقلة ضمن الخلايا الكبدية.
- ✓ **تعتبر متلازمة روتور أقل شيوعا من متلازمة دوبن-جونسون, كما أن خزعة الكبد لاتظهر حبيبات عاتمة.**
- ✓ ونظرا لكونها اضطراب حميد نسبياً فإنها لاتحتاج لمعالجة, إلا أنه من الضروري تشخيصها بشكل دقيق لتمييزها عن باقي الاضطرابات الكبدية الخطيرة التي تحتاج لمعالجة.

اليرقان الكبدي

E. اليرقان الفيزيولوجي لدى الولدان
Physiologic jaundice of the newborn

- ✓ يحدث اليرقان الولادي **نتيجة خلل في فعالية أنزيم UDPGT** الذي يعتبر من آخر الفعاليات الكبدية التي يتم تنشيطها بعد الولادة نظراً لكون الأم هي المسؤولة عن استقلاب البيليروبين في المرحلة الجنينية.
- ✓ نتيجة لاختلال عملية اقتران البيليروبين يتراكم البيليروبين غير المقترن في الدوران بشكل سريع ويعبرالحاجز الدموي الدماغي لدى الوليد ليتراكم في أنوية الخلايا العصبية الدماغية مؤدياً إلى مايسمى باليرقان النووي Kernicterus.
- ✓ نظرا لخطورة اليرقان النووي الذي قد يؤدي إلى الوفاة, يتم عادة مراقبة قيم البيليروبين لدى الولدان بحيث يتم التدخل علاجياً في حال وصلت قيم البيليروبين لمستويات حرجة (15-20 مغ/دسل).
- ✓ يعالج الأطفال عادة بتعريضهم لمعالجة ضوئية بواسطة أشعة خاصة تقوم بإضافة أوكسجين على البيليروبين Photo-oxidation لدى مروره في الشعيرات الدموية للجلد, مما يجعله منحلا بسهولة في الماء. في الحالات الشديدة يتم اللجوء لتبديل دم الطفل.

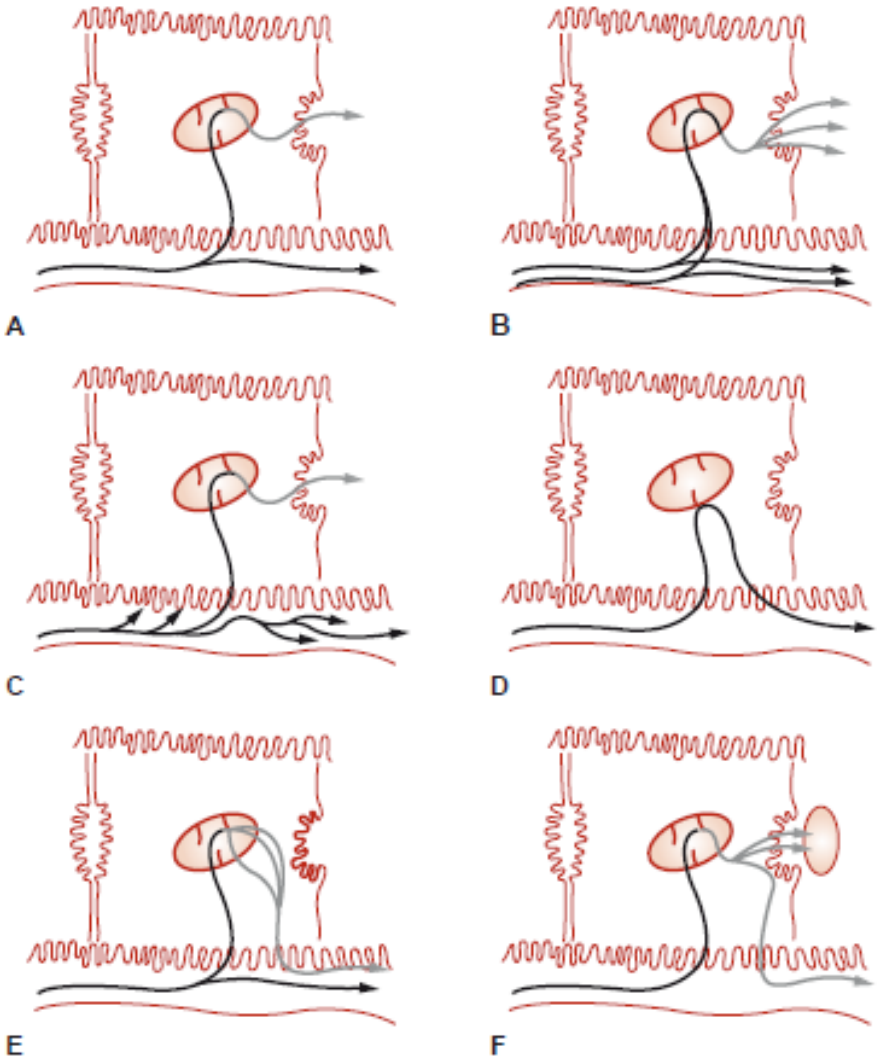
Phototheray

Laboratory findings for bilirubin and its metabolites in different types of jaundice

TABLE 25-1 CHANGES IN CONCENTRATION OF BILIRUBIN IN THOSE WITH JAUNDICE

	SERUM		
TYPE OF JAUNDICE	**TOTAL BILIRUBIN**	**CONJUGATED BILIRUBIN**	**UNCONJUGATED BILIRUBIN**
Prehepatic	↑	↔	↑
Hepatic			
• Gilbert's disease	↑	↔	↑
• Crigler-Najjar syndrome	↑	↓	↑
• Dubin-Johnson	↑	↑	↔
• Rotor syndrome	↑	↑	↔
• Jaundice of newborn	↑	↔	↑
Posthepatic	↑	↑	↔ ↑

Mechanisms of hyperbilirubinemia



A. Normal bilirubin metabolism.
B. Hemolytic jaundice.
C. Gilbert's disease.
D. Physiologic jaundice.
E. Dubin-Johnson syndrome.
F. Intrahepatic or extrahepatic obstruction.

اليرقان الكبدي

F. تليف الكبد Cirrhosis:

- يعتبر تليف الكبد أحد الاضطرابات الكبدية التي تحل فيها خلايا متندبة مكان الخلايا السليمة مما يعيق جريان الدم إلى الكبد ويمنعه من القيام بوظائفه بشكل سليم.
- نادرا ما يسبب تليف الكبد علامات وأعراض في مراحله المبكرة، ولكن مع استمرار تدهور وظائف الكبد تبدأ العلامات والأعراض، بما في ذلك التعب، الغثيان، فقدان الوزن، اليرقان، النزيف من القناة الهضمية، والتورم في الساقين والبطن.
- من أهم أسباب تليف الكبد: الكحولية المزمنة, التهاب الكبد الفيروسي المزمن [Hepatitis B (HBV), C (HCV), and D (HDV)], التهاب الكبد المناعي الذاتي, التهاب الكبد الدهني غير الكحولي Nonalcoholic steatohepatitis, انسداد القنوات الصفراوية, بعض الأدوية والسموم, العدوى, بالاضافة إلى بعض الاضطرابات الوراثية مثل:

α1-antitrypsin deficiency, Wilson disease, hemochromatosis, and galactosemia.

- لا يمكن عكس الأذيات الكبدية الناتجة عن تليف الكبد بسهولة ، ويهدف العلاج عادة إلى إيقاف أو تأخير تطور المرض بحسب السبب الذي أدى لحدوث التليف (إيقاف استهلاك الكحول, معالجة التهاب الكبد الفيروسي, إعطاء الستيروئيدات القشرية في حالة التهاب الكبد المناعي الذاتي,,,).

اليرقان الكبدي

G. التهاب الكبد Hepatitis:

- يقصد بالتهاب الكبد حصول إصابة كبدية مترافقة مع وجود التهاب في أنسجة الكبد.
- تقسم أسباب التهاب الكبد إلى أسباب معدية Infectious causes مثل الالتهابات الفيروسية والبكتيرية والطفيلية، وأسباب غير معدية مثل الإشعاع والمخدرات والمواد الكيميائية وأمراض المناعة الذاتية والسموم.
- تشكل العدوى الفيروسية غالبية حالات التهاب الكبد الملاحظة سريريا, وتشتمل على الاصابات الفيروسية التالية:
- [Hepatitis A (HBA), B (HBV), C (HCV), D (HDV) and E (HBE)]

- تؤدي الإصابات الفيروسية إلى ظهور **أعراض المرض الحاد** بما في ذلك اليرقان ،البول الداكن، التعب، الغثيان، التقيؤ، فقدان الشهية وآلام البطن.
- بعض الأنواع االفيروسية مثل HBV and HCV يمكن ان تؤدي إلى الارتفاع المطول لمستويات الأنزيمات ناقلة الأمين Transaminases (أكثر من 6 أشهر) وهذا مايسمى بحالة التهاب الكبد المزمن.
- تختلف طرق انتقال المرض من نوع فيروسي إلى أخر كما هو مبين في الجدول التالي:

TABLE 25-3 THE HEPATITIS VIRUSES

	NUCLEOTIDE	INCUBATION PERIOD	PRIMARY MODE OF TRANSMISSION	VACCINE	CHRONIC INFECTION	SEROLOGIC DIAGNOSIS AVAILABLE
Hepatitis A	RNA	2–6 wk	Fecal–oral	Yes	No	Yes
Hepatitis B	DNA	8–26 wk	Parenteral, sexual	Yes	Yes	Yes
Hepatitis C	RNA	2–15 wk	Parenteral, sexual	No	Yes	Yes
Hepatitis D	RNA	—	Parenteral, sexual	Yes	Yes	Yes
Hepatitis E	RNA	3–6 wk	Fecal–oral	No	?	Yes

يتسم التهاب الكبد الفيروسي الحاد بظهور النتائج المخبرية التالية:

1. ارتفاع قيم بيليروبين البلاسما إلى أكثر من 40-50 ميكرومول/ليتر (أكثر من 3مغ/دسل).
2. ارتفاع قيم خمائر الكبد الناقلة للأمين إلى أكثر من 1000 وحدة دولية /ليتر.
3. ارتفاع بسيط في قيم الفوسفاتاز القلوية ALP (أقل من ضعفي الحد الطبيعي الأعلى لها).

جدول تفريقي للأنواع المختلفة من اليرقان

Types of jaundice	Pre hepatic	Hepatic	Post hepatic
Type of bilirubin elevated	unconjugated bilirubin	Both conjugated & unconjugated bilirubin	conjugated bilirubin
Serum bilirubin - Van den Bergh test	Indirect positive	Biphasic	Direct positive
Urine ✓ Conj.Bilirubin ✓ Urobilinogen ✓ Bile salt	 Absent +++ Absent	 ++ + early, obst.-dec. +	 +++ Absent ++
Urine color	Normal-**Acholuric**	Dark - **Choluric**	Dark - **Choluric**
Stool color	Dark brown colour	N /decreased	Clay colored stools
AST & ALT	Normal	Very high	inc.
ALP Levels	Normal	2-3 times increased	10-12 times inc.

اختبارات وظائف الكبد

Liver Function Tests (LFTs)

ا. معايرة بيليروبين البلاسما:

- كما وجدنا سابقاً, فإن العديد من الاصابات الكبدية تترافق بتغير في مستويات البيليروبين البلاسمية. في حال تبين ارتفاع مستويات البيليروبين الكلي, من الضروري جدا تحديد نوع البيليروبين المرتفع (مقترن أو غير مقترن) نظرا لمساهمته بشكل كبير في توجيه التشخيص.

- **من الضروري جداً إبقاء العينة بمعزل عن الضوء منعا لتخرب البيليروبين, كما ان انحلال العينة وارتفاع الشحوم يؤثر على تركيز البيليروبين.**

المستويات الطبيعية لبيليروبين البلاسما

TABLE 25-2 REFERENCE RANGES FOR BILIRUBIN IN ADULTS AND INFANTS

POPULATION	TYPE OF BILIRUBIN	REFERENCE RANGE
Adults	Conjugated bilirubin	0.0–0.2 mg/dL (0–3 µmol/L)
	Unconjugated bilirubin	0.2–0.8 mg/dL (3–14 µmol/L)
	Total bilirubin	0.2–1.0 mg/dL (3–17 µmol/L)
Premature infants	Total bilirubin at 24 h	1–6 mg/dL (17–103 µmol/L)
	Total bilirubin at 48 h	6–8 mg/dL (103–137 µmol/L)
	Total bilirubin 3–5 d	10–12 mg/dL (171–205 µmol/L)
Full-term infants	Total bilirubin at 24 h	2–6 mg/dL (34–103 µmol/L)
	Total bilirubin at 48 h	6–7 mg/dL (103–120 µmol/L)
	Total bilirubin 3–5 d	4–6 mg/dL (68–103 µmol/L)

2. تحري فعالية بعض الأنزيمات في البلاسما :

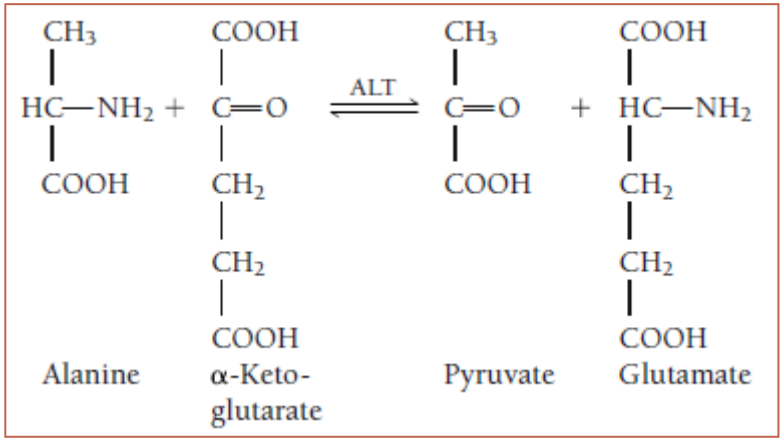
- يعتبر تحري بعض الأنزيمات الكبدية من الاختبارات الهامة لتقصي الوظيفة الكبدية نظراً لأن حدوث تخرب أو تحلل في الخلايا الكبدية يؤدي إلى تحرر محتواها من الأنزيمات إلى الدم. بالإضافة إلى ذلك فإن هذه الاختبارات بالمشاركة مع الاختبارات الأخرى **تعتبر ذات أهمية تفريقية مابين أمراض الكبد الناتجة عن أذيات كبدية وتلك الناتجة عن حدوث انسدادات** مما يسمح بالتدخل العلاجي المناسب لمنع تطور الأذية.

- **من أهم الأنزيمات المستخدمة على نطاق واسع لتحري وظائف الكبد:**

a) **Aminotransferases (ALT and AST).**
b) **Phosphatases (ALP and 5′-neucleotidase).**
c) **GGT.**
d) **Lactate dehydrogenase (LDH).**

ALT (Alanine Transaminase)/ SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase)

- يسمح هذا الأنزيم بالتحول بين الألانين والبيروفات من خلال عملية نقل أمين من حمض أميني إلى حمض ألفا كيتوني.



- يتواجد هذا الأنزيم بشكل أساسي في الكبد وبدرجة أقل في العضلات الهيكلية والكلية ولذلك يعتبر ذو **أهمية تشخيصية انتقائية** لاضطرابات الكبد.
- ترتفع مستويات ALT بشكل كبير في المصل عقب معظم الاعتلالات الكبدية وتبقى مستوياته مرتفعة من 2-6 أسابيع.

- **تشاهد أعلى مستويات ALT في الحالات الحادة مثل التهاب الكبد الفيروسي، نخر الكبد الناجم عن الأدوية والسموم، ونقص التروية الكبدي.**
- **عادة ماتكون قيم الأنزيمات الناقلة للأمين ALT و AST طبيعية أو قليلة الارتفاع في أمراض الكبد الانسدادية.**
- من المفيد إجراء معايرة للأنزيمات الناقلة للأمين للمريض على فترات متتابعة وخاصة في حالات التهاب الكبد الفيروسي لمراقبة تطور المرض. كما تجدر الإشارة إلى انه في بعض الحالات النادرة من التهاب الكبد الحاد الشديد يشاهد انخفاض في مستويات هذه الأنزيمات نظرا لاستنزافها بشكل كبير من الكبد.
- **المجال الطبيعي:** 7-45 وحدة دولية/ليتر

AST (Aspartate Transaminase)/ SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase)

- يعتبر هذا الأنزيم مسؤولاً عن عملية التحول بين الأسبرتات والأوكسالوأسيتات من خلال عملية نقل أمين مشابهه لألية عمل ALT.
- يعتبر AST أقل انتقائية من ALT للاعتلالات الكبدية نظرا لتوزعه بكميات متساوية بين الكبد والقلب والعضلات الهيكلية.
- يشابه AST أنزيم ALT من حيث حرائك الارتفاع وحالات الارتفاع الحادة إلا أن مستويات ارتفاعه تكون عادة أقل من ALT.
- نظرا لتواجد الأنزيمات الناقلة للأمين وخاصة AST في اماكن مختلفة من الجسم فإنه من المتوقع حدوث ارتفاع في مستوياتها في بعض الأمراض خارج الكبدية مثل احتشاء العضلة القلبية, الاحتشاء الكلوي والحثل العضلي المترقي وغيرها.
- **المجال الطبيعي:** 5-35 وحدة دولية/ليتر

الفوسفاتاز القلوية Alkaline Phosphatase (ALP)

- تضم عائلة الفوسفاتاز القلوية مجموعة من الايزوأنزيمات واسعة الانتشار في جميع الأنسجة مع مستويات أعلى في **أنسجة الكبد والعظام**, بالاضافة لتواجدها في الأمعاء, الكلية والمشيمة.
- تكمن الفائدة السريرية لهذه الانزيمات في قدرتها على التمييز بين أمراض الكبد الصفراوية وأمراض الكبد الأخرى, بالاضافة لتحري الأمراض من منشأ عظمي.
- في الكبد, تتوضع هذه الانزيمات في زغيبات القنيات الصفراوية لذلك تعتبر مشعر مهم جدا لأمراض الكبد الانسدادية مثل وجود حصيات في الأقنية الصفراوية أو ركودة صفراوية. بينما يكون **ارتفاعها قليل جدا إلى متوسط في الأمراض المتعلقة بالخلية الكبدية** مثل التهاب الكبد أو التليف.
- نظرا لتواجد الفوسفاتاز القلوية بنسبة عالية في العظام, تشاهد أيضا ارتفاعاتها **في الأمراض المتعلقة بالعظام** مثل داء باجيت، تشكل النقائل العظمية السرطانية، الأمراض المرتبطة بالخلايا بانيات العظم، والنمو العظمي السريع أثناء البلوغ.
- **المجال الطبيعي**: يختلف المجال الطبيعي للفوسفاتاز القلوية بحسب العمر والجنس.
- وسطيا عند البالغين: 40-100 وحدة دولية/ليتر
- عند الأطفال: أقل من 350 وحدة دولية/ليتر

5′-Nucleotidase (5-NT) 5′-نكليوتيداز

- يعتبر أنزيم 5′-نكليوتيداز من انزيمات الفوسفاتاز المسؤولة عن حلمة النكليوزيد 5′-فوسفات.
- بالرغم من الانتشار الواسع لهذا الأنزيم في الكثير من خلايا الجسم إلا أن مستوياته ترتفع بشكل ملحوظ في اضطرابات الكبد الصفراوية, **ونظرا لعدم تواجده في العظام فإنه يستخدم في التشخيص التفريقي لأمراض الكبد الصفراوية** عن باقي الاضطرابات التي ترتفع فيها مستويات ALP.
- يلاحظ أيضا ارتفاع في مستويات هذا الأنزيم في **السرطان الكبدي النقائلي وبشكل تالي للعمليات الجراحية البطنية.**

γ-Glutamyltransferase (GGT) غاما غلوتاميل ترانسفيراز

- يتواجد أنزيم GGT بتركيز عالي في خلايا الكبد, الكلية, البنكرياس, الأمعاء والبروستات **ولكن لايتواجد بالعظام.**
- وبشكل مشابه ل 5-NT يستخدم GGT في التشخيص التفريقي لحالات ارتفاع مستويات ALP نظرا لكون أعلى مستويات لارتفاعه تشاهد في الانسدادات الصفراوية.
- يلاحظ أيضا ارتفاع في مستويات هذا الأنزيم عقب تناول الكحول وبعض الأدوية مثل الباربيتورات ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة, وبالتالي فإنه يعتبر من الاختبارات الحساسة لحالات **الركودة الصفراوية المحرضة بالكحول أو الأدوية.**

Lactate Dehydrogenase (LD) اللاكتات ديهايدوجيناز

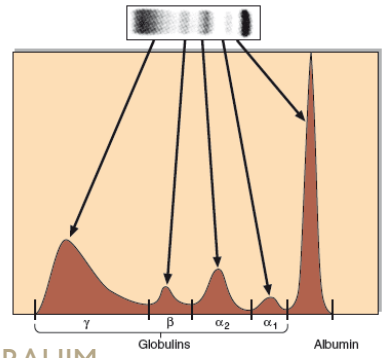
- يعتبر اللاكتات ديهايدروجيناز من الأنزيمات واسعة الانتشار في مختلف أنسجة الجسم.
- يتحرر اللاكتات ديهايدروجيناز إلى الدوران عقب تعرض الأنسجة للتنخر والتخرب ولذلك فإنه يعتبر واسم غير نوعي للأذيات النسيجية في أماكن مختلفة من الجسم.
- **في الكبد:** يلاحظ **ارتفاع معتدل** في مستويات هذا الأنزيم عقب حالات التهاب الكبد أو التليف الكبدي بينما يشاهد **ارتفاع كبير** في مستوياته في الأورام الكبدية. وعادة لا تترافق اضطرابات الكبد الانسدادية إلا بارتفاعات بسيطة في مستوياته.
- **المجال الطبيعي :** من 125-220 وحدة دولية/ليتر

3. معايرة بروتينات البلاسما :

- يتأثر تركيز البروتينات في البلاسما بحالة التوازن مابين توفر طلائعها من أحماض أمينية, معدل عملية اصطناعها وتحررها وتصفيتها بالإضافة لعملية تقويضها.
- يعتبر الكبد المكان الرئيسي لاصطناع معظم بروتينات الجسم (باستثناء الغلوبولينات المناعية), فمن البديهي أن يتأثر تركيز بروتينات المصل عقب الاصابات الكبدية.
- تسمح مقايسة بعض انواع البروتينات (مثل الألبومين وبروتينات التخثر) بتقييم سلامة وظائف الكبد, بينما تستخدم مقايسة أنواع اخرى محددة من البروتينات (مثل ترانسفيرين, α1-Antitrypsin, α-Fetoprotein, و السيرولوبلاسمين...) بتوجيه التشخيص نحو افات كبدية محددة.
- تقسم بروتينات البلاسما بشكل أساسي إلى: ألبومين وغلوبولينات (α1, α2, β, and γ).
- يتم عادة مخبريا حساب تركيز كل من بروتينات البلاسما الكلية وتركيز الألبومين بالإضافة إلى نسبة الألبومين إلى الغلوبولين A/G . ونظرا لأن نسبة الألبومين تفوق قليلا نسبة الغلوبولين, تكون عادة هذه النسبة أكبر قليلا من 1 في الحالة الطبيعية.

القيم السوية:

- **Total serum proteins,** 6-8 g/dL.
- **Albumin,** 53% to 65% of the total protein (3.5 to 5.0 g/dL)
- **α1-Globulin,** 2.5% to 5% (0.1 to 0.3 g/dL)
- **α2-Globulin,** 7% to 13% (0.6 to 1.0 g/dL)
- **β-Globulin,** 8% to 14% (0.7 to 1.1 g/dL)
- **γ-Globulin,** 12% to 22% (0.8 to 1.6 g/dL)



الألبومين Albumin

- يعتبر الألبومين البروتين الرئيسي في البلاسما (حيث يشكل مانسبته 55-65% من مجمل بروتينات البلاسما), ويصطنع حصريا من قبل الكبد, ويبلغ عمره النصفي في البلاسما حوالي 21 يوم.
- يملك الألبومين العديد من الوظائف أهمها نقل العديد من المركبات الحيوية مثل الهرمونات والبيليروبين و الحموض الدسمة بالاضافة للعديد من الأدوية. يساهم الألبومين بالمحافظة على الضغط الحلولي في البلاسما وبالتالي يمنع تدفق السوائل باتجاه الأنسجة, كما أنه يعبر عن حالة التغذية لدى المريض.
- تؤدي **أمراض الكبد المزمنة** إلى انخفاض في مستويات الألبومين, إلا أنه هناك العديد من الأسباب غير الكبدية التي تؤدي إلى انخفاض مستويات الألبومين المصلية أهمها:

1. سوء التغذية أو سوء الامتصاص.
2. خسارة البروتينات عبر السبيل الهضمي (إقياءات أو إسهالات).
3. أمراض الكلية (وخاصة الاصابات على مستوى المرشحة الكبيبية).
4. الحروق الواسعة.
5. قصور الدرق.
6. بعض الطفرات التي تؤثر على عملية اصطناعه في الكبد.

- يعتبر ارتفاع مستويات الألبومين أقل شيوعا من انخفاضه ويشاهد في حالات التجفاف الوخيم

Globulin:

- **Four different fractions α1, α2, β, and γ.**
- **Different proteins with different functions.**

α1-GLOBULINS	α2-GLOBULINS	β-GLOBULINS	γ-GLOBULINS
α1-Antitrypsin	*Haptoglobin*	Transferrin	Immunoglobulin G
α1-Fetoprotein	Ceruloplasmin	Hemopexin	Immunoglobulin A
α1-Acid Glycoprotein (Orosomucoid)	α2-Macroglobulin	Pre-β lipoprotein	Immunoglobulin M
α1-Antichymotrypsin		β-Lipoprotein	Immunoglobulin D
α1-Lipoprotein		β2-Microglobulin (B2M)	Immunoglobulin E
Gc-globulin		Fibrinogen	
		CRP	
		Complement	

α1-Antitrypsin

- يعتبر الغلوبولين **α1** الرئيسي في البلاسما.
- يترافق عوزه مع تطور أمراض الكبد المزمنة وخاصة حالة تليف الكبد.

α-Fetoprotein

- يعتبر من البروتينات الجنينية التي يتوقف إنتاجها تقريبا بعد الولادة.
- ترتفع مستوياته بشكل ملحوظ في 70% من أورام الكبد, ويلاحظ ارتفاعه أيضا بدرجة اقل في أمراض الكبد الاخرى أو في أورام أخرى في الجسم.

Transferrin

- يعتبر البروتين الرئيسي الناقل للحديد في الجسم, وهو من نوع غليكوبروتين.
- يؤدي استهلاك الكحول إلى تشكل أشكال شاذة من البروتين على مستوى سلسلة الغليكان المرتبطة بالبروتين تدعى Carbohydrate-deficient transferrins, وتعود هذه الأشكال إلى وضعها السليم بعد أسبوعين من التوقف عن تناول الكحول, لذلك يستخدم هذا البروتين كواسم لحالات استهلاك الكحول.

Ceruloplasmin

- يعتبر البروتين الرئيسي الناقل للنحاس في البلاسما.
- يستخدم للتحري عن داء ويلسون حيث ان مستوياته المصلية تكون شبه معدومة في هذا الداء.

متفاعلات الطور الحاد Acute phase reactant

- لدى حدوث أذية نسيجية في مكان ما من الجسم, فإن الكبد يزيد معدل اصطناع بعض البروتينات التي تعتبر جزء اساسي من التفاعل الالتهابي وتدعى بذلك متفاعلات الطور الحاد, أهمها:

C-reactive protein, α1-antitrypsin, antichymotrypsin, fibrinogen and ceruloplasmin.

4. قياس زمن البروترومبين Prothrombin time:

- يتم استخدام زمن البروثرومبين كمؤشر على سلامة الوظيفة الاصطناعية للكبد.
- يعتبر زمن البروترومبين مقياس لنشاط بعض عوامل التخثر التي يصنعها الكبد (عوامل المسار الخارجي للتخثر: العوامل I "الفيبرينوجين" و II "البروثرومبين" وV و VII وX.
- يعتبر العمر النصفي للبروترومبين في البلاسما قصيراً جداً، وبالتالي فإن زمن البروثرومبين المتزايد هو أول مؤشر على انخفاض القدرة الاصطناعية للكبد.