



جامعة حماة – كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الفصل الأول



الكيمياء الحيوية السريرية

CLINICAL BIOCHEMISTRY

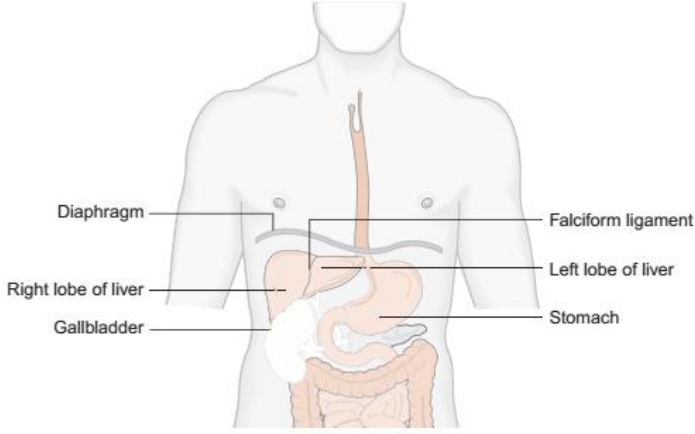
المحاضرة الثالثة

د. أسامة مخزوم

الأمراض الكبدية

Liver diseases

مقدمة



الكبد عبارة عن عضو كبير ومعقد يبلغ وزنه 1.2- 1.5 كغ تقريباً عند البالغين الأصحاء، ويتوضع في المراق الأيمن تحت الحجاب الحاجز ويلتصق به، حيث تتم حمايته بالجزء السفلي من القفص الصدري، ويتثبت في مكانه بواسطة أربطة.

على الرغم من أن الكبد معقد وظيفياً، إلا أنه ذو بنية بسيطة نوعاً ما. حيث يقسم إلى فصين غير متساويين عن طريق الرباط المنجلي. فالفص الأيمن أكبر من الفص الأيسر بست أضعاف تقريباً. تعد الفصوص غير مهمة وظيفياً، حيث يحدث الاتصال بشكل حر بين كافة مناطق الكبد.

الكبد فريد من نوعه، حيث تمتلك خلاياه القدرة على إعادة التخلق regenerate عند تخرّبها نتيجة لأذية قصيرة الأمد أو بسبب بعض الأمراض أو عند استئصال جزء منه. ولكن إذا تعرض الكبد للأذية بشكل متكرر على مدى فترة طويلة من الزمن، فإنه قد يخضع لتبدلات غير عكوسة تتداخل مع وظائفه الأساسية. وإذا فقد الكبد وظيفته بشكل كامل لأي سبب كان، سيحدث الموت خلال 24 ساعة تقريباً نتيجة لانخفاض سكر الدم.

الدوران الكبدي Hepatic Circulation:

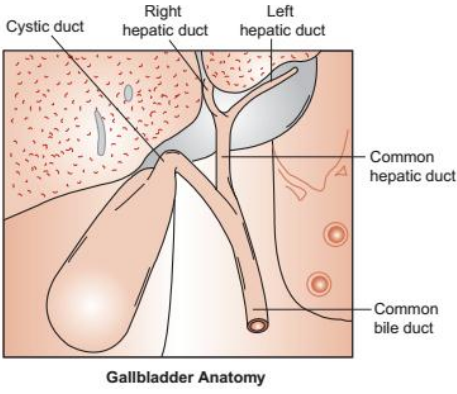
الكبد ليس كغيره من الأعضاء التي تملك مصدر تغذية وحيد، فهو غزير بالأوعية الدموية حيث أنه يملك مصدرين للتغذية الدموية: الشريان الكبدي والوريد البابي.

ينشأ الشريان الكبدي من فرع من فروع الشريان الأبهر، ويعمل على تأمين الدم الغني بالأكسجين من القلب للكبد وهو مسؤول عن مد الكبد بـ 25% من ترويته الكلية.

أما الوريد البابي فيؤمّن الدم الغني بالمواد المغذية (التي تجمع عند هضم الطعام) من القناة الهضمية، وهو مسؤول عن مد الكبد بـ 75% من ترويته الكلية.

يمر عبر الكبد تقريباً 1500 مل بالدقيقة.

يغادر الدم الكبد عن طريق الوريد الكبدي وبالنهاية إلى الوريد الأجوف العلوي.



يبدأ جهاز الإفراز في الكبد من **القنوات الصفراوية**، وهي عبارة عن فراغات صغيرة بين الخلايا الكبدية، تشكل أفتية داخل الكبد تفرغ الخلايا إفرازاتها فيها. تجتمع الأفتية داخل الكبد لتشكل القناتان الكبديتان اليمنى واليسرى، التي تفرغ المفرزات الكبدية.

تجتمع القناتان الكبديتان اليمنى واليسرى لتشكل القناة الكبدية، والتي تجتمع أخيراً مع القناة المرارية لتشكل القناة الصفراوية (القناة الجامعة)، وتُفد المفرزات الهضمية المندمجة في الاثني عشر.

الوظائف الكيميائية الحيوية:

يقوم الكبد بعدة وظائف أساسية: الاستقلاب والقدرة على الاصطناع، إزالة السمية، الإفراز والإطراح.

• الاستقلاب والاصطناع

يمتلك الكبد قدرة استقلابية كبيرة، فهو المسؤول عن استقلاب العديد من المركبات البيولوجية بما فيها الكربوهيدرات والدهون والبروتينات.

فأحد أهم وظائف الكبد هي استقلاب **الكربوهيدرات**، وعندما يتم هضم الكربوهيدرات وامتصاصها يقوم الكبد بـ:

(1) استخدام الجلوكوز لتأمين متطلبات الطاقة الخلوية الخاصة به.

(2) تخزين الجلوكوز على شكل **جليكوجين** (الشكل التخزيني الأساسي للجلوكوز).

يلعب الكبد الدور الأكبر في المحافظة على **تراكم ثابتة من الجلوكوز** بسبب قدرته على تخزين الجلوكوز على شكل **جليكوجين (glycogenesis)** وتفكيك **الجليكوجين (glycogenolysis)** وذلك اعتماداً على حاجات الجسم.

فبعد الوجبات يتحول الجلوكوز الفائض إلى **جليكوجين** يخزن ضمن الكبد، وعند الوصول إلى أقصى سعة **جليكوجين** يقوم الكبد بتحويل الجلوكوز الفائض إلى حموض دسمة.

أما خلال حالات الجهد أو الصيام يقوم الكبد بتحطيم **الجليكوجين** المخزن، وعندما تزداد الحاجة للجلوكوز وتنفذ كميات **الجليكوجين** يقوم الكبد **بتصنيع الجلوكوز** اعتباراً من ركازات كربونية غير سكرية كالبيروفات، واللاكتات، و**الجليسيرول**، والأحماض الأمينية (**gluconeogenesis**).

يعد الكبد مسؤولاً عن استقلاب كل من **الدهون** ويقوم بتصنيع البروتينات الشحمية، كما أنه **يصنع الحموض الدسمة** عند إشباع مخازن **الجليكوجين** بدءاً **Acetyl-CoA** الناتج عن الجلوكوز الفائض، بالإضافة **لاصطناعه الأجسام الكيتونية** التي تستخدم كوقود من الدماغ في حالات الصيام.

خلافًا للمعتقدات الشائعة، يأتي أكبر مصدر **للكولستيرول** في الجسم مما ينتجه الكبد، وليس من مصدر التغذية حيث ينتج الكبد 70% تقريباً من الإنتاج اليومي **للكولستيرول**.

يتم تصنيع كافة **بروتينات** المصل تقريباً في الكبد باستثناء الغلوبولينات المناعية **immunoglobulins** والهيموغلوبين عند البالغين. لكن يلعب الكبد دوراً أساسياً في تكوين الهيموغلوبين عند الرضع.

يعد **الألبومين** أحد أهم البروتينات المصنعة في الكبد، والذي يقوم بوظائف مهمة على نطاق واسع.

يعد الكبد مسؤولاً أيضاً عن اصطناع متفاعلات الطور الحاد وبروتينات التخثر.

تتضمن الناحية الأكثر حساسية في استقلاب البروتين عمليات نقل ونزع الأمين من الأحماض الأمينية. ينتج عن نقل الأمين (بوساطة الترانساميناز) تبادل المجموعة الأمينية لحمض أميني مع المجموعة الكيتونية لحمض كيتوني آخر. بعد عملية نقل الأمين، يتم نزع الأمين لتتشكل شوارد الأمونيا التي تستخدم في اصطناع اليوريا، والتي تطرح خارج الجسم عن طريق الكلى.

على الرغم من أنه يبدو من المنطقي أن يؤدي أي أذى في الكبد لفقدانه لوظائفه الصناعية والاستقلابية، إلا أن ذلك لا يحدث. بل يجب أن يكون الكبد تالفاً بشكل كبير قبل أن يفقد قدرته على تأدية هذه الوظائف الأساسية.

• إزالة السمية واستقلاب الدواء

يلعب الكبد دور حارس بوابة بين المواد الممتصة من السبيل المعدي المعوي و تلك المتحررة في الدوران الجهازى. فيجب أن تمر كل مادة تمتص في السبيل المعدي المعوي أولاً من خلال الكبد، وتدعى هذه العملية بالمرور الأول. وهي وظيفة هامة للكبد حيث يؤدي دور حاجز يمنع وصول المواد السامة والمؤذية إلى الدوران الجهازى.

يمتلك الجسم آليتين لإزالة سمية المواد الغريبة (الأدوية والسموم) والمنتجات المستقلبة (البيليروبين والأمونيا). فإما أن يقوم بربط المواد بشكل عكوس لتعطيل المركب وتعديل سميته (الاقتران) أو يعدل المركب كيميائياً بحيث يمكن إطراره والتخلص منه.

الآلية الأكثر أهمية هي النظام الاستقلابى للدواء في الكبد. فهذا النظام مسؤول عن إزالة سمية العديد من الأدوية من خلال الأكسدة، الإرجاع، الحلمة، الهدركسلة، الكربكسلة والتميلة. تحدث العديد من هذه العمليات في الكبد بوساطة إنزيمات cytochrome isoenzymes P-450.

• الإفراز والإطراح

إحدى أهم وظائف الكبد هي إنتاج الصفراء وإطراح المواد داخلية وخارجية المنشأ (أي غريبة عن الجسم) فيها مثل منتج تخرب الهيم، البيليروبين.

تتشكل الصفراء من الأحماض أو الاملاح الصفراوية، الأصبغة الصفراوية، الكولستيرول، وبعض المواد الأخرى المنطرحة من الدم. ينتج الجسم تقريباً 3 لتر من الصفراء في اليوم وي طرح 1 لتر منها.

مراحل التخلص من البيليروبين

البيليروبين هو الصباغ الأساسي في الصفراء، ويشترك من تحطم الكريات الحمراء، وبشكل أقل من البروتينات التي تحوي الهيم مثل الميوغلوبين والسيتوكروم. حيث تتبلعم الكريات الحمراء بعد حوالي 4 شهر من حياتها في النسيج الشبكي البطاني، ويتحرر الهيموغلوبين، الذي يتدرك إلى الهيم والغلوبين. يتحرر الحديد ويرتبط بالترانسفيرين ويعود إلى مخازن الحديد في الكبد أو نقي العظام لإعادة استخدامه. بينما يتدرك الغلوبين إلى الأحماض الأمينية المكونة له، والتي يعاد استخدامها في الجسم.

يتحول الهيم إلى البيليروبين خلال 2-3 ساعات (حيث يتأكسد أولاً إلى biliverdin ومن ثم يرجع ليشكل البيليروبين). يرتبط البيليروبين بالألبومين وينقل إلى الكبد. ويدعى هذا الشكل من البيليروبين بالبيليروبين غير المقترن أو غير المباشر. هذا الشكل من البيليروبين غير منحل في الماء ولا يمكن إزالته من الجسم حتى يقترن في الكبد. عندما يصل البيليروبين غير المقترن إلى الخلية الكبدية فإنه يتحرر من الألبومين حيث يمكن التقاطه ببروتين حامل يسمى ligandin.

الليغاندين هو المسؤول عن نقل البيليروبين غير المقترن إلى الشبكة الهيولية البطانية حيث يتم قرنه بسرعة. يحدث اقتران البيليروبين في وجود إنزيم uridyldiphosphate glucuronyl transferase (UDPGT)، الذي ينقل جزيئة حمض الجلوكورونيك إلى البيليروبين ليتشكل بيليروبين ثنائي غلوكورونيد، والذي يعرف أيضاً بالبيليروبين المقترن أو البيليروبين المباشر. هذا الشكل من البيليروبين ذواب في الماء وقادر على أن يفرز من الخلية الكبدية إلى القنوات الصفراوية.

حالما يصبح في القناة الكبدية يجتمع مع مفرزات المرارة عبر القناة المرارية ويقذف إلى الأمعاء عبر القناة الصفراوية. تعمل الجراثيم المعوية (خاصةً الجراثيم في الجزء الأسفل من الأمعاء) على البيليروبين المقترن لتنتج في النهاية urobilinogen (منتج عديم اللون). الذي يتأكسد معظمه (تقريباً 80%) لمنتج برتقالي اللون يسمى urobilin (stercobilin) يطرح في البراز، وهو ما يعطي البراز لونه البني.

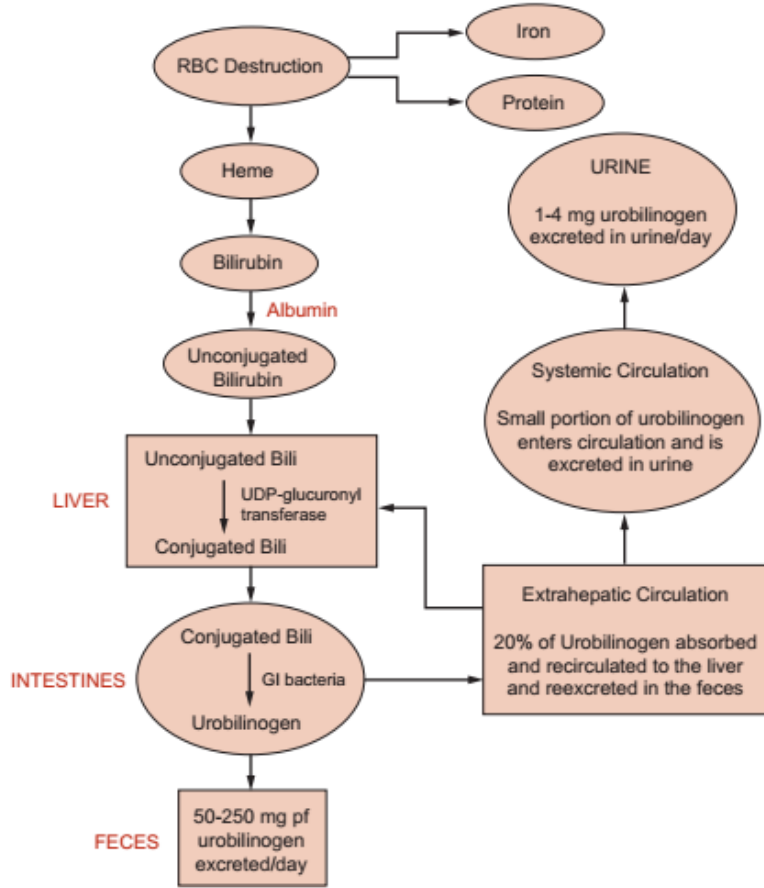
هناك خياران قد يحدثان لبقية اليوروبيلينوجين (20%):

- يمتص القسم الاكظم إلى الدوران الكبدي لتتم إعادة معالجته في الكبد ويعاد إطراحه.

- في حين تدخل الكمية الصغيرة جداً المتبقية للدوران الجهازى وبالتالي تصفى في الكلية وتطرح في البول.

ينتج تقريباً 200-300 ملغ من البيليروبين في اليوم، ولا بد من سلامة عمل وظيفة الكبد لمعالجة البيليروبين وطرحه من الجسم. يطرح تقريباً كل البيليروبين المتشكل في البراز (على شكل يوروبيلين)، وتطرح كمية صغيرة من المنتج غير الملون (اليوروبيلينوجين) في البول.

يمتلك البالغين الأصحاء مستويات منخفضة جداً من البيليروبين الكلي (0.2 إلى 1 ملغ/دل) في المصل، والغالبية من هذه الكمية هي من الشكل غير المقترن.



الشكل: استقلاب البيليروبين

اليرقان

تأتي كلمة يرقان jaundice من الكلمة الفرنسية jaune والتي تعني أصفر، وهي واحدة من أقدم الحالات المرضية المسجلة، حيث وصفها الطبيب أبوقراط. يستخدم مصطلح اليرقان لوصف تبدل لون الجلد والعيون والأغشية المخاطية للأصفر والتي تكون غالباً نتيجةً لاحتباس البيليروبين. على الرغم من أن الحد الأعلى الطبيعي للبيليروبين الكلي هو من 1 إلى 1.5 ملغ/دل فإن اليرقان عادةً لا يكون ملاحظاً بالعين المجردة حتى تصل مستويات البيليروبين من 3 إلى 5 ملغ/دل.

يصنف Jaundice في الغالب اعتماداً على موضع الخلل: يرقان قبل كبدي- كبدي- بعد كبدي. هذا التصنيف مهم لأن معرفة تصنيف اليرقان سوف يساعد في وضع العلاج الملائم أو الخطة العلاجية.

سبب اليرقان قبل الكبدي أو بعد الكبدي، كما توحى تسميتهما هو اضطرابات خارج الكبد سواءً قبله أو بعده. في هذه الحالة تكون وظائف الكبد طبيعية، أو ربما قد يؤدي الكبد وظائفه بأقصى سعة وذلك لتعويض الاضطراب الحاصل في مكان آخر. لا يكون الحال هكذا في اليرقان الكبدي، حيث يكون سبب اليرقان مشكلة في الكبد بد ذاته (عيب كبدي داخلي أو مرض كبدي).

■ اليرقان قبل الكبدي Pre-hepatic jaundice:

يظهر اليرقان قبل الكبدي عندما تحدث المشكلة المسببة لليرقان قبل الاستقلاب الكبدي. ويكون سببها عادةً زيادة في كميات البيليروبين المقدمة للكبد كالتالي ترى في فقر الدم الانحلالي الحاد والمزمن (مثل: فقر الدم المنجلي أو فقر الدم الانحلالي بسبب مهاجمة الجهاز المناعي للكريات الحمراء). حيث يسبب فقر الدم الانحلالي زيادة في كمية تفويض الكريات الحمراء، وبالتالي تحرر كميات متزايدة من البيليروبين المقدم للكبد ليقوم بمعالجتها. يستجيب الكبد فيقوم بوظيفته بأقصى سعة، وبسبب ذلك من النادر أن يملك الأشخاص المصابون باليرقان قبل الكبدي مستويات من البيليروبين تزيد على 5 ملغ/دل لأن الكبد يكون قادراً على التعامل مع الحمولة الزائدة، وترتفع بالنتيجة كميات اليوروبيلينوجين في البول و اليوروبيلين في البراز.

قد يشار أيضاً إلى هذا النوع من اليرقان بـ unconjugated hyperbilirubinemia (زيادة بيليروبين الدم غير المقترن) لأن قسم البيليروبين الذي يزداد عند الأشخاص المصابين باليرقان قبل الكبدي هو القسم غير المقترن.

أو قد يستخدم مصطلح اليرقان عديم البيلة الصفراوية acholuric jaundice في وصف اليرقان المرافق للانحلال الدموي، لأن البيليروبين يكون غير مقترن ومرتبطة مع الألبومين وبالتالي لن يظهر في البول.

وبالتالي عندما يعاني المريض من يرقان معتدل، دون وجود بيليروبين في البول، فإن فحص المشعرات الدموية سيكون ملائماً لتشخيص بعض أنواع فقر الدم الانحلالي، وخاصةً عندما تكون وظائف الكبد طبيعية. في حال لم نجد أي دليل على الأمراض الانحلالية يكون سبب اليرقان غالباً متلازمة جيلبرت Gilbert's syndrome.

■ اليرقان الكبدي hepatic jaundice:

يحدث اليرقان الكبدي عندما تكمن المشكلة الأساسية المسببة للمرض في الكبد. يمكن أن يكون سبب المرض اضطراباً في تحويل البيليروبين وخلل في نقله (متلازمة كريغلر نجار، متلازمة دوبيين جونسون، مرض جيلبرت، اليرقان الفيزيولوجي الوليدي عند حديثي الولادة) أو بسبب أمراض ناتجة عن أذية الخلية الكبدية وتخرّبها.

متلازمة جيلبرت Gilbert's syndrome ومتلازمة كريغلر نجار Crigler-Najjar syndrome واليرقان الوليدي الفيزيولوجي هي أسباب كبدية لليرقان ينتج عنها ارتفاع في مستويات البيليروبين غير المقترن. أما حالات مثل متلازمة دوبيين جونسون Dubin-Johnson syndrome هي أسباب كبدية لليرقان ينتج عنها ارتفاع في البيليروبين المقترن.

❖ متلازمة جيلبرت Gilbert's syndrome

وصفت متلازمة جيلبرت لأول مرة في بدايات القرن العشرين، وهي عبارة عن اضطراب وراثي غير خطير منتج مرتبط بالصبغيات الجسدية ويصيب تقريباً 5% من سكان الولايات المتحدة الأمريكية.

تنتج متلازمة جيلبرت عن طفرة في المورثة UGT1A1 التي تنتج UDPGT إحدى الإنزيمات المهمة في استقلاب البيليروبين. يقع الجين UGT1A1 على الصبغي الثاني، وتسبب بعض الطفرات على نفس هذا الجين متلازمة كريغلر نجار، ويكون فيها ارتفاع البيليروبين أكثر شدة واختطاراً.

يتضمن معزاز promoter الـ UGT1A1 التالي (TA)₆TAA. إدخال TA إضافي إلى التتالي، كما نشاهد في متلازمة جيلبرت، ينفص التعبير عن المورثة UGT1A1 ليصبح 20-30% من القيم الطبيعية. هذا يعني أن نظام الاقتران الكبدي في متلازمة جيلبرت يعمل تقريباً بـ 30% من قدرته الطبيعية.

من بين العديد من أسباب اليرقان، فإن متلازمة جيلبرت هي السبب الأكثر شيوعاً، ومن المثير للاهتمام أنها لا تبدي أية إمرضية أو مواتة عند غالبية المصابين ولا تبدي أية عواقب سريرية. حيث يظهر اليرقان بشكل واضح عند التعب، نتيجة وجود مرض يتداخل مع متلازمة جيلبرت (مثل الإنفلونزا) أو عند الصيام.

تتميز بارتفاع البيليروبين غير المقترن بشكل متقطع، وهي حالة ارتفاع البيليروبين غير المقترن غير الانحلالي. يظهر ارتفاع البيليروبين عادةً بين سن المراهقة أو سن البلوغ الباكر.

يتراوح بيليروبين المصل الكلي عادةً بين 1.5 - 3 ملغ/دل، ونادراً ما يزيد عن 4.5 ملغ/دل.

❖ متلازمة كريغلر نجار Crigler-Najjar syndrome

وصفت متلازمة كريغلر نجار لأول مرة من قبل كريغلر ونجار في عام 1952 كمتلازمة ارتفاع البيليروبين غير المقترن غير الانحلالي. متلازمة كريغلر نجار مثل متلازمة جيلبرت هي اضطراب وراثي في استقلاب البيليروبين ينتج عن عيب جزيئي في المورثة المسؤولة عن اقتران البيليروبين. يمكن أن تقسم متلازمة كريغلر نجار إلى نمطين: النمط الأول، حيث يكون هناك غياب كامل في اقتران البيليروبين الإنزيمي، والنمط الثاني، حيث يكون هناك طفرة تؤدي إلى نقص شديد في الإنزيم المسؤول عن اقتران البيليروبين. على خلاف متلازمة جيلبرت، فإن متلازمة كريغلر نجار هي عبارة عن اضطراب خطير قد يؤدي إلى الموت.

نتيجة الفشل في قرن البيليروبين يصاب الرضيع خلال أيام حياته الأولى بيرقان شديد، حيث يمكن للبيليروبين غير المقترن أن يعبر الحاجز الدموي الدماغي ليترسب في النوى القاعدية مؤدياً إلى اضطرابات عصبية مميزة تدعى باليرقان النووي وتشمل هذه الاضطرابات على أعراض خارج هرمية، عيوب بصرية، مشاكل سمعية. تحدث الوفاة في النمط الأول خلال العام الأول من الولادة، على الرغم من نجاح المعالجة الضوئية المتكررة في خفض تراكيز البيليروبين (UV). أما في النمط الثاني فإن إعطاء الفينوباربيتال قد يساهم في رفع فعالية إنزيم UDPG (يحفز على اصطناع الإنزيمات) بالإضافة إلى المعالجة الضوئية، وقد سجلت العديد من حالات النجاة.

❖ متلازمة دوبيين جونسون Dubin-Johnson syndrome

بينما توصف متلازمة جيلبرت وكريغلر نجار بشكل أساسي بارتفاع البيليروبين غير المقترن، فإن متلازمة دوبيين جونسون توصف بارتفاع البيليروبين المقترن. متلازمة دوبيين جونسون هي اضطراب وراثي متنح مرتبط بالصبغيات الجسدية ناجم عن نقص في البروتين الناقل للبيليروبين المقترن داخل الكبد.

بمعنى آخر قدرة الكبد على قبط وقرن البيليروبين فعالة، ولكن هناك خلل في التخلص من البيليروبين المقترن وطرحه في الصفراء. وهذا يؤدي إلى تراكم البيليروبين المقترن وبعض غير المقترن في الدم، مؤدياً إلى ارتفاع بيليروبين الدم hyperbilirubinemia و بيلة بيليروبينية bilirubinuria (البيلة للمقترن).

يبقى تركيز البيليروبين الكلي عادةً بين 2-5 ملغ/دل، أكثر من 50% منه من القسم المقترن. هذه المتلازمة غير شديدة بطبيعتها مع إنذار ممتاز. يتوقع للأشخاص المصابين بمتلازمة دوبيين جونسون حياة طبيعية، لذلك لا ضرورة لأي علاج.

❖ اليرقان الفيزيولوجي عند حديثي الولادة

يحدث اليرقان الفيزيولوجي عند حديثي الولادة نتيجة النقص في إنزيم الغلوكورونيل ترانسفيراز، أحد آخر الوظائف الكبدية التي تفعل في الحياة ما قبل الولادة حيث تتم عملية معالجة البيليروبين عند أم الجنين. قد يولد الأطفال السابقين لأنهم من دون الإنزيم المسؤول عن قرن البيليروبين الغلوكورونيل ترانسفيراز، أو حتى قد يكون الأنزيم غير ناضج تماماً للمولودين على وقتهم. يؤدي هذا النقص إلى الارتفاع السريع في البيليروبين غير المقترن عند حديثي الولادة، والذي يمكن أن يكون مميتاً فعند تراكم البيليروبين غير المقترن لدى الولدان لا يمكن معالجته ويتراكم في النوى الدماغية وتتكس الخلايا العصبية، مما يؤدي إلى يرقان نووي kernicterus وتستمر هذه الحالة حتى يتم إنتاج الغلوكونيل ترانسفيراز.

يعالج الرضع المصابون بهذا النوع من اليرقان عادةً بالأشعة فوق البنفسجية لتحطيم البيليروبين حيث تمر عبر شعيرات الجلد الدموية.

في الحالات الشديدة، يحتاج بعض الرضع لتبديل الدم. ولأن هذه الحالة خطيرة جداً فإن مستويات البيليروبين يجب أن تراقب بشكل حذر ومتكرر لنستطيع الكشف عن المستويات العالية الخطيرة من البيليروبين غير المقترن (تقريباً 20 ملغ/دل) ونعالجها.

▪ اليرقان بعد الكبدى Post-hepatic jaundice:

ينتج اليرقان بعد الكبدى عن الأمراض الانسدادية الصفراوية، عادةً من انسداد فيزيائي (حصيات أو أورام) يمنع جريان البيليروبين المقترن في القناة الصفراوية. بما أن الخلايا الكبدية تؤدي وظيفتها، يقترن البيليروبين بفعالية، ولكن لا يمكن طرحه بشكل ملائم من الكبد إلى الصفراء. وبما أن الصفراء لا تذهب إلى الأمعاء، يخسر البراز مصدره في الصباغ الطبيعي ويصبح طيني اللون.

تستخدم العوامل التصويرية الموسومة للتشخيص.

نلخص تبدلات تركيز البيليروبين في حالة اليرقان بالجدول التالي (الجدول 1):

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	↑	↑	↑
• Jaundice of newborn	↑	↔	↑
Posthepatic	↑	↑	↑

Adapted from Table 27-3 of Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak S. Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2003.

الجدول 1: تبدلات تراكيز البيليروبين عند المصابين باليرقان

الحالة	بيوروبين غير مقترن بالدم	بيوروبين مقترن بالدم	بيلة بيوروبين	بيوروبينوجين بول/براز
فقر دم انحلاي	+	طبيعي	لا يوجد	تزيد الكمية لزيادة كمية المقترن المصنعة
جيلبرت	+	طبيعي أو تنقص قليلا	لا يوجد	كالعادة أو أقل بقليل لانخفاض كمية المقترن نسبيا
كريغلر نجار	++	طبيعي أو تنقص	لا يوجد	قليل جدا لانعدام كمية المقترن تقريبا
دوبين جونسون	+	+	+	قليل لعدم طرح المقترن بالصفراء نسبيا
انسداد صفراوي	+	+	+	قليل جدا لانسداد مجرى الصفراء

اختبارات وظائف الكبد Liver function tests

✓ البيلوروبين:

تساعد معرفة تراكيز البيلوروبين في اثبات تشخيص الأمراض ومراقبة تطور الأمراض، وفي تقييم الاستجابة العلاجية في اليرقان عند حديثي الولادة، وللكشف عن ارتفاع بيوروبين الدم المتوقع وغير الظاهر سريريا.

تم التعرف على قسمين من أقسام البيلوروبين، البيلوروبين المقترن (المباشر) والبيلوروبين غير المقترن (غير المباشر). وكما نعلم البيلوروبين غير المقترن غير قطبي وغير منحل في الماء يوجد في البلازما مرتبطاً بالألبومين. بسبب هذه الخصائص فإن البيلوروبين غير المقترن سيتفاعل مع كاشف الديازة diazotized sulfanilic acid فقط في حال وجود المسرع (مساعد الذوبان) أي بشكل غير مباشر. بينما البيلوروبين المقترن هو مركب قطبي منحل في الماء يوجد في البلازما بشكله الحر (غير مرتبط بأي بروتين) ويتفاعل هذا النمط من البيلوروبين بشكل مباشر مع محلول diazotized sulfanilic acid (بدون وجود مسرع). وبالتالي، تاريخياً تم التفريق بين أقسام البيلوروبين المقترن وغير المقترن عن طريق انحلاليتهما. حيث يتفاعل البيلوروبين المقترن في غياب المسرع (بشكل مباشر)، بينما يتطلب البيلوروبين غير المقترن وجود مسرع (غير مباشر).

ولسنوات عديدة كانت تسجل نتائج البيلوروبين كمباشر وغير مباشر، ولكن هذه المصطلحات حالياً قديمة. ويجب أن تسجل نتائج البيلوروبين المباشر وغير المباشر بـ المقترن وغير مقترن على الترتيب.

طريقة Jendrassik-Grof لتحديد البيلوروبين الكلي والمقترن:

المبدأ: يتفاعل صباغ البيلوروبين في المصل أو البلازما مع كاشف الديازة (sulfanilic acid in hydrochloric acid and sodium nitrite)، مؤدياً إلى إنتاج منتج بنفسجي اللون هو الأزوبيلوروبين، الذي يقاس بالمقياس الطيفي وهو يعبر عن البيلوروبين المقترن فقط.

يتم نفس التفاعل مع كاشف الديازة بالإضافة للمسرع (caffeine-benzoate)، حيث يحل caffeine-benzoate المضاف القسم غير المنحل من البيلوروبين وبالتالي يعطي قيمة البيلوروبين الكلي (بكافة أقسامه).

ويحسب البيلوروبين غير المقترن عن طريق طرح تركيز البيلوروبين المقترن من تركيز البيلوروبين الكلي.



ويبين الجدول 2 المجالات الطبيعية للبيليروبين عند البالغين والرضع:

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)

الجدول 2: المجالات الطبيعية للبيليروبين

✓ يوروبيلينوجين Urobilinogen في البول والبراز:

يوروبيلينوجين هو المنتج النهائي الطبيعي لاستقلاب البيليروبين، وهو منتج عديم اللون يؤكسد بالبكتيريا المعوية ليعطي صبغ بني اللون (يوروبيلين).

يطرح 80% من اليوروبيلينوجين عند الأشخاص الطبيعيين في البراز على شكل يوروبيلين، في حين يعاد امتصاص كمية صغيرة منه لتذهب إلى الدوران الباطني ومنه إلى الكبد، وتبقى كمية صغيرة في الدم لتطرح عن طريق الكلى على شكل يوروبيلينوجين (عديم اللون).

تشاهد مستويات مرتفعة من اليوروبيلينوجين البولي في حالات انحلال الدم (نتيجة زيادة الوارد) بينما نلاحظ غيابه في البول والبراز في الانسدادات الصفراوية التامة (ومتلازمة كريغلر نجار).

تعتمد معظم الطرق الكمية للكشف عن اليوروبيلينوجين على تفاعل إيرلخ، حيث يتفاعل اليوروبيلينوجين مع كاشف إيرلخ ليعطي منتج أحمر اللون يقاس امتصاصه الطيفي.