

استقصاء وظائف الكبد

Investigation of Liver Functions

كان يُشار في الماضي إلى الكبد على أنه مركز الشجاعة والانفعال والعصبية والحب وحتى مركز الروح، وكان من المعتقد أن إنتاج الصفراء ضروري من أجل صحة جيدة. أما اليوم فلقد جرى الإدراك أن الكبد عضو معقد مسؤول عن عدة وظائف استقلابية أساسية في الجسم.

التركيب البنيوي

الكبد هو العضو الأكبر حجماً والأكثر وظائفاً في الجسم. وهو يتألف من فصين كبيرين يشكلان معاً وزناً يتراوح بين 1400-1600 غراماً لدى الإنسان البالغ. ويملك الكبد تروية دموية غزيرة، حيث يتلقى ما يعادل 15 مل/د. من وعائين رئيسيين هما الشريان الكبدي و الوريد البابي. ينزح الوريد البابي من القناة المعدية المعوية وينقل معظم المواد الممتصة من الأمعاء إلى الكبد. تتفرع هذه الأوعية من خلال الأنسجة الضامة في الكبد معطية فروعاً صغيرة متعددة و التي تشكل الشبكة الوعائية حول ما يسمى الفصيصات.

يشكل الفصيصة (1-2 مم) الوحدة البنوية للكبد، ويتألف من حبال من الخلايا الكبدية. ويحد كل فصيص السبيل البابي portal tract، الذي يتكون من أنسجة ضامة تحوي فرع من الشريان الكبدي والوريد البابي والقناة الصفراوية.

يوجد بين حبال الخلايا الكبدية فراغات وعائية تدعى جيوباً sinusoids، والتي تحيط بها خلايا ابتليالية وخلايا كوففر Kupffer. تتلقى هذه الجيوب الدم من الفروع الصغيرة للشريان الكبدي والوريد البابي المتوضعة في السبيل البابي. وخلايا كوففر هي بالعات كبيرة قادرة على ابتلاع الجراثيم المواد الغريبة الأخرى من الدم المتدفق من خلال الجيوب.

ينزح الدم من الجيوب إلى الأوردة المركزية ومن ثم إلى الأوردة الكبدية والوريد الأجوف السفلي.

وظائف الكبد

يؤدي الكبد يومياً عدة مئات من الوظائف المعروفة تتضمن وظائف الاستقلاب والإفراز والإطراح.

وظائف الإفراز والإطراح

الأحماض الصفراوية

إن إفراز الأحماض الصفراوية هي إحدى أهم وظائف الكبد ويحدث فيها اضطراب في العديد من الأمراض الكبدية. تتألف الصفراء من الأحماض أو الأملاح الصفراوية والأصبغة الصفراوية (استر البيليروبيين بشكل أساسي) والكوليستيرول ومواد أخرى مستخلصة من الكبد. وتنتج الصفراء الكلية بمعدل 3 ليتر يومياً، على الرغم من أن 1 ليتر هو الذي يفرز فقط.

تتشكل الأحماض الصفراوية وحمض الكوليك وحمض كينودياوكسيكوليك في الكبد انطلاقاً من الكوليستيرول. وتقترب الأحماض الصفراوية مع الأحماض الأمينية مثل الغليسين والتورين مشكلة الأملاح الصفراوية. ويتم إفراغ الأملاح الصفراوية إلى القنويات الصفراوية بواسطة جملة نقل فعالة متوسطة بالحوامل.

أثناء الصوم وبين الوجبات فإن قسماً كبيراً من جميع الأحماض الصفراوية تتركز في المرارة حتى عشرة أضعاف.

بعد كل وجبة تنقل المرارة وتصل الأحماض الصفراوية إلى الأمعاء. ويدخل الأتني عشري كل يوم ما يقارب 500-600 مل من الأحماض الصفراوية. فالصفراء ضرورية من أجل هضم وامتصاص الشحوم.

عندما تصبح الأحماض الصفراوية المقترنة (الأملاح) بتماس مع الجراثيم في الفانفي النهائي والقولون فإنها تخضع إلى نزع الماء dehydration معطية الأحماض الصفراوية الثانوية (deoxycholic, lithocholic) التي يتم امتصاصها، وتدخل الدوران الدموي البابي وتعود إلى الكبد حيث يعاد اقترانها وإفرازها. وتحدث الدورة الكبدية الداخلية للصفراء من 2-5 مرات يومياً.

البيليروبين

هو الصباغ الأساسي في الصفراء ويشتق من تحطم الهيموغلوبين.

يجري نقل البيليروبين إلى الكبد من خلال الجريان الدموي مرتبطاً مع البروتينات وبشكل أساسي مع الألبومين ومن ثم ينفصل عن الألبومين ويتم التقاطه من قبل الخلايا الكبدية. ولقد جرى عزل بروتينين من هيولى الخلية الكبدية يشار إليهما بـ Y و Z مسؤولان عن ربط ونقل البيليروبين داخل الخلية. ويحدث اقتران (أسترة) البيليروبين في الشبكة البلازمية الداخلية للخلية الكبدية.

إن إنزيم يوروديل دي فسفات غلوكورونيل ترانسفيراز (UDPGT) ينقل جزيئة حمض الغلوكورونيك إلى كلي سلسلتي حمض البروبيونيك في البيليروبين محولاً البيليروبين إلى أستر ثنائي الغلوكورونيك، ويُشار لهذا البيليروبين بالبيليروبين المقترن.

البيليروبين المقترن منحل بالماء ويفرز من الخلايا الكبدية إلى القنويات الصفراوية، حيث يمر من خلالها إلى الأفتية الصفراوية الكبيرة وأخيراً إلى الأمعاء.

في الجزء السفلي من الأمعاء وخاصة القولون تتفاعل الأصبغة الصفراوية مع إنزيمات الجراثيم المعوية معطية المنتج الأولي mesobilirubin الذي يرجع ليشكل ميزوبيليروبينوجين ومن ثم يوروبيلينوجين، وهو منتج بلا لون.

إن قسماً صغيراً من اليوروبيلينوجين يُعاد امتصاصه إلى الدوران الدموي البابي و يعود إلى الكبد، حيث يفرغ ثانية إلى الصفراء. ومع ذلك توجد كمية صغيرة تبقى في الدم. يرشح هذا اليوروبيلينوجين بشكل أساسي من الكلية ويُطرح مع البول.

يُنتج ما يعادل 200-300 مغ من البيليروبين يومياً في الشخص البالغ السليم. ويتطلب هذا وجود وظائف كبدية سليمة ليتم التخلص من هذه الكمية من البيليروبين.

إن وظيفة الإطراح تتطلب أن يكون البيليروبين بالشكل المقترن أي بالشكل ثنائي الغلوكورونيك المنحل بالماء. وفي الظروف الفيزيولوجية فإن تراكيز قليلة من البيليروبين تتشاهد في البلازما (0.2-1 مغ/دل) ويكون معظمها بالحالة غير المقترنة. إن نسبة صغيرة (0.2 مغ/دل) من البيليروبين الكلي توجد في البلازما الطبيعية بالشكل المقترن.

اضطرابات الكبد

اليرقان (Jaundice) Icterus

اليرقان هو تبدل لون الجلد والأنسجة الصلبة بسبب ارتفاع تركيز بيليروبين الدم. على الرغم من أن الحد الأعلى الطبيعي لبيليروبين الدم 1مغ/دل، فإن اليرقان لا يبدو سريراً حتى يتجاوز مستوى البيليروبين 2-3مغ/دل. يكون اليرقان ذو تحمل جيد ولا يسبب تأثيرات سريرية ضارة إلا في حالة الرضع. إن ارتفاع تركيز بيليروبين الدم إلى مستويات تتجاوز 15-20مغ/دل، يمكن أن يترافق مع يرقان نوي واضطراب في الجهاز العصبي المركزي ناشئ عن ارتفاع مستويات البيليروبين. هذا يحدث فقط عند الرضع لأن جهازهم العصبي المركزي غير الناضج ليس لديه حاجز دموي دماغي نامي بشكل كافٍ.

عندما ترتفع تراكيز البيليروبين في الدم فإن الأصبغة تبدأ بالترسب في الطبقة الصلبة sclera في العين وفي الجلد. وترسب هذه الأصبغة الصفراوية في العين والجلد يُعرف باليرقان.

يحدث اليرقان نتيجة آليات مرضية مختلفة، فعلى سبيل المثال يمكن أن يكون هناك زيادة في حمولة البيليروبين على خلايا الكبد أو اضطراب في قبض ونقل البيليروبين داخل الخلية الكبدية. كما يمكن أن يكون هناك خلل في اقتران وإفراز البيليروبين إلى الصفراء. علاوة على ذلك يمكن أن يكون نتيجة وجود عائق في القناة الصفراوية الكبيرة قبل أن يصل البيليروبين إلى الأمعاء.

وجدت العديد من التصنيفات لليرقان في الأدب الطبي، وأحد أهم التصنيفات مبني على موقع الاضطراب الفيزيولوجي أو التشريحي، وفيه توجد ثلاثة أنماط من اليرقان: قبل كبدية، كبدية، بعد كبدية.

يحدث اليرقان قبل الكبدية Prehepatic Jaundice عندما تصل كمية زائدة من البيليروبين إلى الكبد من أجل الاستقلاب، كما في حالة انحلال الدم. ويشخص هذا النمط من اليرقان بارتفاع بيليروبين الدم غير المنضم. ومع ذلك فإن مستوى بيليروبين البلازما نادراً ما يزيد عن 5مغ/دل، بسبب أن الكبد الطبيعي قادر على معاملة معظم الكميات الزائدة.

إن البيليروبين غير المقترن غير منحل بالماء ويرتبط مع الألبومين ولذلك لا يرشح من خلال الكلية، ولا يظهر البيليروبين في البول في هذا النمط من اليرقان.

إن النسبة الأكبر من المرضى لديهم **يرقان كبدية Hepatic Jaundice**، وهو يحدث نتيجة فشل القبط الخلوي أو خلل في الاقتران أو خلل في إفراز البيليروبين من الخلية الكبدية.

متلازمة جيلبرت Gillbert syndrome هي اضطراب شائع نسبياً يُشخص بفشل قبض البيليروبين من الخلية الكبدية. والأشخاص المصابين ليس لديهم أعراضاً، لكن يمكن أن يظهر لديهم يرقان متوسط، المستويات المرتفعة من البيليروبين غير المقترن أقل من 3مغ/دل.

متلازمة كريغلر نجار Crigler-Najjar syndrome هي اضطراب أكثر خطورة يحدث نتيجة عوز في إنزيم UDPGT. ويوجد نمطين لهذه المتلازمة: **النمط الأول** وهو نادر فيه غياب كامل للإنزيم في الكبد، ولا يتشكل بيليروبين مقترن وتكون الصفراء عديمة اللون، وهذا النمط قاتل. **النمط الثاني** فيه عوز إنزيمي أقل شدة و يتشكل بعض البيليروبين المقترن.

متلازمة دوبين جونسون و متلازمة روتور Dubin-Johnson and Rotor's syndrome وهما اضطرابان وراثيان يشخصان بارتفاع بيليروبين الدم المقترن نتيجة خلل في إفرازه من الخلايا الكبدية.

اليرقان بعد الكبد ينجم عن فشل إطراح البيليروبين بسبب انسداد ميكانيكي في طريق إفراغ الصفراء إلى الأمعاء. ويعزى هذا إلى وجود حصيات صفراوية أو ورم. عندما يتوقف تدفق البيليروبين إلى الأمعاء يرتفع تركيز البيليروبين المقترن في المصل ويفقد البراز صباغه الطبيعي و يصبح بلون الطين. يظهر البيليروبين المقترن في البول و تنخفض مستويات اليوروبيلينوجين في البول.

- تساعد الاختبارات المتنوعة في التمييز بين أنماط اليرقان.

التشمع Cirrhosis

إن كلمة تشمع cirrhosis مشتقة من كلمة إغريقية تعني " أصفر". على الرغم من أن الإستعمال الحالي لكلمة التشمع cirrhosis يشير إلى التندب غير العكوس الذي يطرأ على البنية الطبيعية للكبد والذي يحول بنيته إلى بنية عقيدية غير طبيعية.

يُصنف التشمع بالإعتماد على السبب المرضي. إن السبب الرئيسي لتشمع الكبد في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا الغربية وكندا هو تناول الكحول والذي يؤدي إلى نوع من التشمع صغير العقيدات. وهناك حالات أخرى للتشمع تتضمن التصبغ الدموي والتشمع التالي للنخر (والذي يحدث كنتيجة متأخرة لإلتهاب الكبد) والتشمع الصفراوي البدئي (وهو عبارة عن اضطراب مناعي ذاتي). وهناك أسباب أخرى لتشمع الكبد غير شائعة إلا أنها موجودة.

حوالي 10-20% من حالات تشمع الكبد لا يمكن تصنيفها حسب السبب المرضي.

- إن تشمع الكبد هو اضطراب خطير وهو أحد الأسباب العشر المؤدية إلى الموت في الولايات المتحدة الأمريكية، ويسبب العديد من المضاعفات.

الأورام Tumors

تعرف أورام الكبد الخبيثة عالمياً بـ hepatocellular carcinoma, hepatocarcinoma, hepatoma والتي هي أحد أهم أسباب الوفاة بالسرطان.

تعزى معظم حالات سرطان الكبد إلى إصابة سابقة بفيروس التهاب الكبد. تنتشر هذه الأورام بشكل خاص في أجزاء من إفريقيا و آسيا و هي غير شائعة في شمال أمريكا وغرب أوروبا. يتدخل الكبد بصورة ثانوية في حالة الأورام المنتشرة في الأعضاء. إن الأورام المنتقلة إلى الكبد من مواقعها البدئية كأورام الرئة والبنكرياس وأورام السبيل المعدي المعوي وأورام المبيض شائعة.

إن أورام الكبد الحميدة هي غير شائعة نسبياً.

- وسواء كان الورم الخبيث أولياً أو ثانوياً فإنه يُعد من الموجودات الخطيرة وهو ذو إنذار سيء. يعتمد الأمل الوحيد في الشفاء عادةً على العمل الجراحي والذي يكون غالباً مستحيلاً. وتقدر فترة بقاء المرضى المصابين بخبائات كبدية عادةً بأشهر.

متلازمة راي Reye' s Syndrome

إن متلازمة راي هي اضطراب غير معروف السبب يصيب الكبد ويصيب بصورة أساسية الأطفال على الرغم من أنه قد شوهدت بعض الحالات لدى البالغين.

وهي عموماً نوع من تخرب الكبد التالي عادة للشفاء من عدوى فيروسية كالحماق (varicella) أو الإنفلونزا. ولها علاقة بالعلاج بالأسبرين. وتشاهد لدى المريض بعد حدوث العدوى بفترة قصيرة اضطرابات عصبية و التي يمكن أن تتضمن نوبات صرعية أو إغماء .
- تكون وظيفة الكبد دائماً غير سوية إلا أن مستوى البيليروبين لا يرتفع عادةً. إذا لم تحدث معالجة يحدث تدهور سريع لحالة المريض السريرية مما قد يؤدي إلى موت المريض.

الاضطرابات المرتبطة بالكحول والأدوية

إن العديد من الأدوية والمواد الكيميائية سامة للكبد. وربما تنتج هذه السمية عن النخر الشديد مما يؤدي إلى الإغماء والموت، وقد يكون دوين السريري ويمر بشكل غير ملاحظ كلياً. ومن بين جميع السموم الكبدية، الإيتانول هو الأكثر أهمية. يمكن أن يسبب الكحول بكميات صغيرة أذية خفيفة غير ظاهرة. ويؤدي التناول الأكبر لفترات طويلة يؤدي إلى تشمع الكبد.
إن الكمية الدقيقة اللازمة لإحداث التشمع غير معروفة، وإن أقلية من المدمنين تحدث لديهم هذه الحالة. ومع ذلك فهي تسبب مرضاً ووفيات في الولايات المتحدة.

هنالك أدوية معينة تتضمن المهدئات النفسية كالفينوتيازين ومضادات حيوية معينة والعوامل المانعة للأورام والأدوية المضادة للإلتهاب يمكن أن تسبب أذية كبدية. عادةً تكون هذه الأذية خفيفة و تتظاهر بارتفاع في اختبارات وظيفة الكبد، والتي تعود إلى مجالها السوي عند زوال العامل المسبب. إلا أنها قد تسبب أحياناً فشلاً كبدياً أو تشمعاً. فلا acetaminophen هو واحد من أكثر الأدوية شيوعاً والتي من الممكن أن يسبب أذية كبدية عند تناوله الكثيف بكميات أكبر من الجرعة. وهو يسبب نخرًا كبدياً مميتاً ما لم تحدث معالجة سريعة.

تقييم وظيفة الكبد

تحليل البيليروبين

اليوروبيلينوجين في البول والبراز

الاختبارات الإنزيمية في المرض الكبدية:

- الفسفاتاز القلوية «ALP»

- ناقلات الأمين: AST «SGOT» و ALT «SGPT»

- «5» نكليوتيداز

- γ غلوتاميل ترانسفيراز «GGT»

- ليوسين أمينو بيتيداز