



جامعة حماة – كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الفصل الأول



# الكيمياء الحيوية السريرية

## CLINICAL BIOCHEMISTRY

المحاضرة الرابعة

د. أسامة مخزوم

## الأمراض الكبدية

### Liver diseases

#### ✓ الإنزيمات Enzymes:

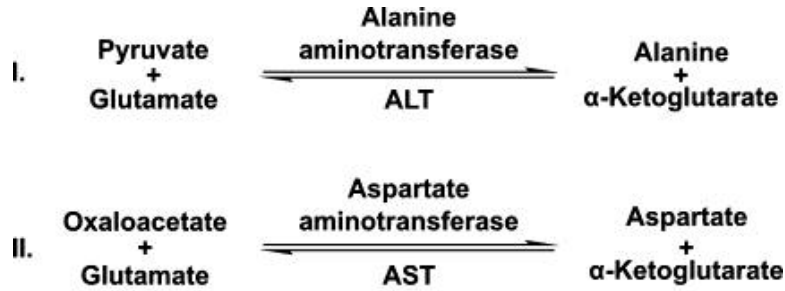
تلعب الإنزيمات الكبدية دوراً هاماً في تقييم وظائف الكبد حيث تسبب الأذية الكبدية الانحلال أو النخر الخلوي ويؤدي ذلك إلى تحرر الإنزيمات ضمن الدوران. كما تلعب الإنزيمات دوراً هاماً في التفريق بين الأمراض الكبدية (وظيفية) والانسدادية (ميكانيكياً)، حيث أنه من المهم التفريق بينهما سريرياً لأن الفشل في الكشف عن الانسداد سوف يؤدي إلى الفشل الكبدى لاحقاً إذا لم تتم معالجة الانسداد بشكل سريع.

على الرغم من اكتشاف العديد من الإنزيمات المفيدة في تقييم وظيفة الكبد، إلا أن أكثرها فائدة سريرياً هي ناقلات الأمين (aminotransferases (ALT and AST)، الفسفاتاز (ALP and 5'-nucleotidase)، GGT، lactate dehydrogenase (LDH).

#### ▪ ناقلات الأمين Aminotransferases:

أكثر ناقلين أمينين ينتشر قياسهما في المخبر السريري هما ALT المعروف أيضاً بـ SGPT (serum glutamic pyruvic transaminase) و AST المعروف أيضاً بـ SGOT (serum oxaloacetic transaminase).

إن ناقلات الأمين مسؤولة عن تحفيز تحول الالانين والاسبارتات إلى بيروفات واوكسالواسيتات على الترتيب، ويتم نقل زمرة الأمين فيهما إلى الألفا كيتوغلوتارات لينتج الحمض الأميني الغلوتامات .



هذه الإنزيمات هي الأكثر أهمية في تحديد الأذية الكبدية وذلك عند غياب النخر الشديد أو الإقفار في الأعضاء الأخرى. يتواجد ALT بشكل أساسي في الكبد (وبكميات أقل في العضلات الهيكلية والكلية)، بينما يتوزع AST بشكل واسع وبكميات متساوية في القلب، العضلات الهيكلية، الكبد، لذلك يكون ALT واصم نوعي أكثر للكبد من AST.

ترتفع الفعالية المصلية لكلا ناقلي الأمين بسرعة في كافة الأمراض الكبدية تقريباً (التي فيها أذيات خلوية) وتبقى مرتفعة من أسبوعين إلى 6 أسابيع. وتظهر التراكيز الأعلى من ALT,AST في الحالات الحادة مثل التهابات الكبد الفيروسيّة، النخر الخلوي الكبدى الناجم عن الأدوية والسموم، الإقفار الكبدى. ويكون عادةً الارتفاع في فعالية ALT أكبر من AST.

في حين وجد أن AST & ALT تكون طبيعية أو مرتفعة بشكل متوسط في حالات الأذية الكبدية الانسدادية (لا يوجد نخر خلوي).

بسبب تواجد AST, ALT في نسيج أخرى بالإضافة إلى الكبد فإن ارتفاع هذه الإنزيمات قد يكون نتيجة لخلل وظيفي أو قصور في أعضاء أخرى مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد، الاحتشاء الكلوي، أمراض العضلات.

نستطيع أن نميز أكثر بين العديد من الاضطرابات الكبدية بأخذ العلاقة بين ناقلات الأمين و الـ ALP أو بين ناقلات الأمين فيما بينها.

بشكل عام، كلما ارتفعت نسبة AST/ALP فإنه من المرجح أكثر أن تكون الحالة هي شكل من أشكال التهاب الكبد، وعلى العكس كلما انخفضت هذه النسبة كلما كانت هذه دلالة أكبر على وجود حالة اضطراب ركودي صفراوي.

تميل فعالية ALT البلازمية للارتفاع بشكل بسيط لدى المرضى المصابين بالتهاب كبدي كحولي مقارنة مع الأشكال الأخرى من الالتهابات الكبدية، بينما ترتفع فعالية AST بشكل ملحوظ. وبالتالي إذا كانت نسبة AST/ALT أكبر من 2 عند مريض سريريا أعراض التهاب كبدي فهذا يوحي بشدة أن الالتهاب كحولي.

#### ■ الفسفاتاز (الفسفاتاز القلوية) ALP:

تتوزع ALP بشكل واسع في كافة الأنسجة، ولكن وجد أن فعاليتها الأعلى تكون في الكبد، العظام، المشيمة، الأمعاء، الكلية. يتركز هذا الإنزيم في الكبد في زغيبات القنيتات الصفراوية، وبالتالي فإنها تقوم بدور واصل للانسدادات الصفراوية.

يتواجد ALP بتركيز عالية جداً في حالات الانسداد خارج الكبد مع ارتفاع بسيط في اضطرابات الخلايا الكبدية مثل الالتهابات الكبدية والتشمع.

ولأن العظم هو أيضاً مصدر للـ ALP قد يرتفع ALP أيضاً في الاضطرابات المرتبطة بالعظام مثل داء باجيت، النقائل السرطانية العظمية، النمو السريع للعظم خلال البلوغ.

نجد ALP مرتفعاً أيضاً خلال الحمل بسبب تحرره من المشيمة، حيث من الممكن أن يبقى مرتفعاً لعدة أسابيع بعد الولادة.

ونتيجة لذلك، من الصعب تفسير نتائج تراكيز ALP لأن فعالية الإنزيمية لـ ALP قد تزداد خلال غياب الأذية الكبدية. ولتحسين نوعية الاختبار نقوم بفصل النظائر الإنزيمية عن طريق الرحلان الكهربائي.

ومن التقنيات البديلة أيضاً إعادة مقايسة ALP بعد تسخين المصل لـ 56°C لمدة 15 دقيقة، حيث تكون النظائر الإنزيمية الكبدية والعظمية حساسة لهذه العملية. فإذا كانت الزيادة الكلية في ALP بسبب هذه النظائر فإن القيمة الأصلية له ستخفض من 15-40%. بينما لا تتأثر فعالية النظير المشيمي بالتسخين.

عملياً، عندما يكون هناك شك في مصدر ارتفاع فعالية ALP البلازمية فمن المعتاد فحص النتائج الإنزيمية المرتبطة مع الإنزيمات المرتفعة والتي تكون أكثر نوعية للكبد، وبالتالي عند ارتفاع فعالية غاما-غلوتاميل ترانسفيراز GGT أيضاً فهذا يدل على أن ارتفاع فعالية ALP كبدي المنشأ.

### ▪ $\gamma$ -Glutamyltransferase "GGT":

غاما-غلوتاميل ترانسفيراز GGT هو إنزيم غشائي التمركز يوجد بتراكيز عالية في الكبد، الكلية، البنكرياس، الأمعاء، ولكن ليس في العظام.

يلعب GGT دوراً تفريقياً في أسباب ارتفاع مستويات ALP حيث نشاهد التراكيز الأعلى لـ GGT في الانسدادات الصفراوية.

GGT هو إنزيم كبدي، وبالتالي يزيد استهلاك الكحول أو بعض الأدوية (الباربيتوريات، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، مضادات الاختلاج) من تراكيزه. إذن هو اختبار حساس للركودة الصفراوية الناتجة عن الاستهلاك المزمن للكحول أو الأدوية.

### ▪ Lactate Dehydrogenase:

مهمة هذا الإنزيم تحويل البيروفات إلى اللاكتات في الظروف اللاهوائية لاستخلاص الطاقة، أو تحويل اللاكتات إلى بيروفات من أجل اصطناع السكر.

ينتشر إنزيم LD بشكل واسع في الجسم. يتحرر ضمن الدوران عند حدوث أذية أو تحطم في خلايا الجسم، فيقوم بدور واصل غير نوعي للأذية الخلوية. يكون الارتفاع المتوسط له شائع في الالتهابات الكبدية الفيروسية الحادة، بينما قد تسبب أمراض القناة الصفراوية ارتفاعاً ضئيلاً فقط.

ونتيجة لتوزعه الواسع، لا يقدم قياس LD أية معلومات سريرية إضافية تفوق الإنزيمات سابقة الذكر. ولكن تجزئة الـ LD إلى نظائره الإنزيمية الخمسة النوعية للنسيج قد يقدم معلومات مفيدة حول الموقع الأصل لارتفاع الـ LD.

### ✓ اختبارات لقياس قدرة الكبد التصنيعية:

نحتاج إلى وظائف كبدية سليمة لاصطناع بروتينات المصل (باستثناء الغلوبولينات المناعية). وبالتالي قد نستخدم قياس بروتينات المصل في تقييم القدرة التصنيعية للكبد. على الرغم من أن هذه الاختبارات غير حساسة للأذية الكبدية الضئيلة، فإنها قد تكون مفيدة في معرفة شدة الاضطراب الكبدي.

### ○ الألبومين:

قد ينتج انخفاض ألبومين المصل عن انخفاض في تصنيع البروتينات في الكبد، فالألبومين هو البروتين الأساسي في البلازما ويصطنع بشكل حصري ضمن الكبد، وهو المسؤول عن المحافظة على الضغط الحولي للبلازما وعن ربط الهرمونات، الأدوية والأحماض الدسمة.

وترتبط مستويات الألبومين مع شدة الخلل الوظيفي وتشاهد بشكل شائع أكثر في الأمراض الكبدية المزمنة مقارنة بالحادة. ولكن حتى عند انخفاض معدل اصطناعه فإن تراكيزه البلازمية قد تبقى ضمن المجال المرجعي نوعاً ما بسبب انخفاض تعويضي في معدل تدركه.

قد يكون الانخفاض نتيجة لخسارة الألبومين في الكلى كما في المتلازمة النفروزية أو نتيجة للاعتلال المعوي المفقود للبروتين.

### ○ Prothrombin time and coagulation factors

يزداد زمن البروتروميين بشكل شائع في الأمراض الكبدية لأن الكبد غير قادر على تصنيع كميات كافية من عوامل التخثر أو بسبب انقطاع تدفق الصفراء مما يؤدي إلى نقص امتصاص الفيتامين K من الأمعاء. ولكن لا يستخدم زمن البروتروميين بشكل روتيني للمساعدة في تشخيص الأمراض الكبدية.

حاليا جرى استبدال زمن البروتروميين بـ INR (international normalized ratio) وهي عبارة عن النسبة بين PT للمريض و زمن البروتروميين العياري. عند الأشخاص الأصحاء تكون قيمة INR أقل أو يساوي 1.2.

### ○ α-globulins

تميل غلوبولينات الفا المصلية أيضاً إلى الانخفاض في الأمراض الكبدية المزمنة. α1-Antitrypsin هو البروتين الأساسي في غلوبولينات الفا 1 المسؤول عن تثبيط 90% من سعة الهضم التربسيني.

ومن الغلوبولينات الفا التي تقاس أيضاً Ceruloplasmin البروتين الناقل للنحاس.

### ○ α-Fetoprotein

يتوقف اصطناع هذا البروتين (المكافئ للألبومين عند الجنين) ضمن الشروط الطبيعية بعد الولادة بفترة قصيرة. ولكن يصطنع بكميات كبيرة (قابلة للكشف في البلازما) عند حوالي الـ 70% من مرضى الأورام الكبدية، ودرجات أقل في بعض الأورام الأخرى أو الأمراض الكبدية الحميدة.

### ✓ اختبارات قياس استقلاب النتروجين:

يلعب الكبد دوراً رئيسياً في التخلص من الأمونيا من مجرى الدم (الناجمة من استقلاب الحموض الأمينية) وتحويلها إلى يوريا لكي تصبح قابلة للطرح عن طريق الكلى. لذلك تعكس مستويات الأمونيا في البلازما قدرة الكبد على تأدية هذا التحويل. تزداد الأمونيا والسموم الأخرى في مجرى الدم في حالة الفشل الكبدي. عند ارتفاع الأمونيا يصبح المريض مرتبك (يفقد الإحساس بالزمان والمكان) أكثر فأكثر ويغيب تدريجياً عن الوعي.

## تشَمَع الكبد Cirrhosis

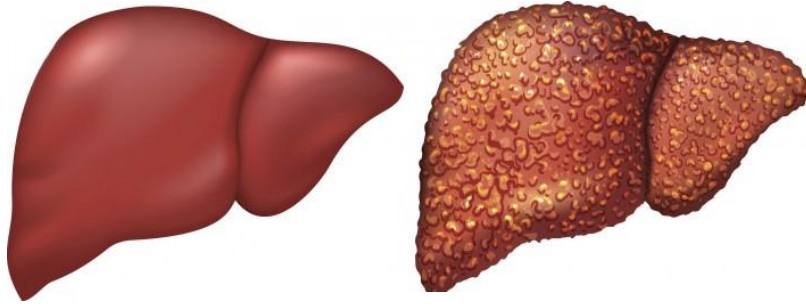
ما هو تشَمَع الكبد Cirrhosis

هو حالة يتدهور فيها الكبد ببطء ويصبح غير قادر على العمل بشكل طبيعي نتيجةً لإصابة مزمنة أو طويلة الأمد، حيث تحل الأنسجة الندبية scar tissues مكان الأنسجة السليمة وتعيق تدفق الدم عبر الكبد بشكل جزئي.

يملك الكبد القدرة على تجديد معظم خلاياه عند إصابتها، ولكن عندما تكون إصابة الكبد شديدة جداً أو طويلة الأمد، تكون عملية التجدد غير كاملة وتؤدي إلى إنتاج نسيج ندبيّة، وهذا ما يسمّى بتليّف الكبد fibrosis الذي يمكن أن يتحول إلى تشَمَع كبد cirrhosis.

يستمر الكبد بالقيام بوظائفه في المراحل المبكرة من التشَمَع ولكن مع تقدّم الحالة واستبدال المزيد من النسيج الندبيّة بدلاً من النسيج السليمة يبدأ الفشل الكبدي، وهي المرحلة الأخيرة من المرض الكبدي end stage liver disease عندها يكون الكبد غير قادر على القيام بوظائفه.

يعد تشَمَع الكبد السبب الثاني عشر من الأسباب المؤدية إلى الوفاة في الولايات المتحدة (مسؤول عن حوالي 32 ألف حالة وفاة سنوياً) وتعتبر وفيات الرجال بالتشمع الكبدي أكثر من النساء.



شكل (5): الفرق بين كبد طبيعي وكبد متشمّع.

## أسباب تشَمَع الكبد

يملك تشَمَع الكبد العديد من الأسباب، والعديد من المرضى لديهم أكثر من سبب للأذية الكبديّة.

الأسباب الشائعة

- التهاب الكبد المزمن Chronic hepatitis C.
- التهاب الكبد المزمن Chronic hepatitis B.
- أمراض الكبد المتعلقة بالكحول Alcohol related liver disease.
- مرض الكبد الدهني غير الكحولي Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).

**Signs and Symptoms** العلامات والأعراض

معظم المرضى يكونون لا عرضيين في المراحل المبكرة من المرض، ولكن مع تقدّم المرض يمكن أن يعاني المريض من الأعراض التالية:

- التعب fatigue.
- حكة itching.
- فقدان الشهية loss of appetite.
- فقدان الوزن weight loss.
- غثيان nausea.
- سهولة النزف.
- الحبن ascites (انتفاخ بطن)
- وذمات edema.
- يرقان jaundice.

**Complications of cirrhosis** مضاعفات تشمّع الكبد

تتطور مضاعفات تشمّع الكبد مع حدوث الفشل الكبدي، وعند بعض المرضى قد تكون المضاعفات هي العلامات الأولى للمرض. تشمل مضاعفات التشمّع الكبدي ما يلي:

**أولاً: ارتفاع ضغط الوريد البابي Portal hypertension:**

يقوم الوريد البابي بنقل الدم من المعدة، الأمعاء، الطحال، المرارة، والبنكرياس إلى الكبد. عند حدوث التشمّع الكبدي تقوم الأنسجة الندبية بإعاقة تدفق الدم مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الوريد البابي، ويعد ارتفاع ضغط الوريد البابي من المضاعفات الشائعة لتشمّع الكبد.

**ثانياً: الوذمة والحبن Edema and ascites:**

يمكن أن يؤدي الحبن إلى حدوث التهاب بریتوان جرثومي عفوي spontaneous bacterial peritonitis وهو حالة خطيرة تتطلب التدخل الطبي الفوري.

**ثالثاً: ضخامة الطحال splenomegaly:**

ينجم عنها زيادة في تخريب عناصر الدم المختلفة مما ينتج عنه قلة صفيحات thrombocytopenia وقلة الكريات البيض Leukopenia. وقد تكون قلة الصفيحات الدليل الأول على وجود تشمّع كبد لدى المريض.

**رابعاً: اعتلال دماغي كبدي Hepatic encephalopathy:**

عند حدوث الفشل الكبدي يصبح الكبد غير قادر على إزالة السموم من الدم، مما يؤدي إلى تراكمها نتيجة عدم تصريف الأمونيا أو النشادر (المنتج من قبل جراثيم الـ E-coli في الأمعاء بشكل أساسي أو من الحموض الأمينية).

**ملاحظات****علاج الاعتلال الدماغي الكبدي**

- اللاكتولوز وهو مسهل حلولي غير ممتص، يسحب الماء إلى الأمعاء فيزيد من ميوعتها، فكلما بقيت الكتلة الطعامية مدة أطول في الأمعاء كلما زاد عمل الـ E-coli في إنتاج النشادر، بالإضافة إلى أن اللاكتولوز سكر ثنائي تستقلبه الجراثيم إلى ثلاثة أحماض عضوية هي حمض الخل وحمض النمل وحمض اللبن، وبوجود تراكيز مرتفعة من هذه الأحماض ستتنخفض PH الأمعاء ليصبح الوسط غير مناسب لنمو جراثيم الـ E-coli فتتلاشى ويتلاشى معها النشادر، ويصبح الوسط مناسباً لنمو العصيات اللبنية Lactobacillus acidophilus التي تغني الوسط بمزيد من البروتونات التي تتحد مع النشادر معطية الأمونيوم  $NH_4^+$  وهو شكل متأين لا يمتص.
- تحديد البروتين الغذائي (لتقليل إنتاج الأمونيا).

**تشخيص تشمع الكبد Diagnosis**

يتم التشخيص بناء على الأعراض والمضاعفات ويتم تأكيد التشخيص عن طريق:

❖ الفحص السريري **clinical exam**: كالقرع على البطن لتشخيص الحبن.

❖ اختبارات الدم **blood test**:

اضطراب الأنزيمات الكبدية (بشكل معتدل)، تطاول زمن الـ PT، وارتفاع البيليروبين وانخفاض الألبومين، ونقص الصفائح والكريات الحمر.

كما يمكن أن تساعد اختبارات الدم في تحديد سبب تشمع الكبد كتشخيص التهاب الكبد B أو C.

❖ الاختبارات التصويرية **imaging tests**: إيكو، الرنين المغناطيسي MRI.

❖ خزعة كبدية **liver biopsy**

**علاج تشمع الكبد Treatment**

يكون هدف العلاج في بداية التشمع هو إبطاء تطور المرض وتندب الأنسجة الكبدية ومنع المضاعفات، وعند تقدّم التشمع يصبح المريض بحاجة إلى علاجات إضافية والدخول إلى المشفى لتدبير المضاعفات.



يمكن أن يشمل العلاج ما يلي:

- تجنب الكحول والممنوعات .Avoiding alcohol and illegal substances
  - تجنب مشاكل تناول الأدوية Preventing problems with medications: يجب على مرضى التشمع الكبدي أن يكونوا حذرين عند البدء بدواء جديد وعليهم استشارة الطبيب قبل البدء بتناول أي دواء سواء كان من الأدوية التي تباع بوصفة أو OTC أو حتى الفيتامينات. حيث أنّ التشمع يبطئ قدرة الكبد على تصفية الأدوية من الدم، وبالتالي تتراكم الأدوية في الجسم وتؤثر لفترات أطول، وبعض الأدوية والفيتامينات يمكن أن تؤثر بحد ذاتها على الوظيفة الكبدية.
  - التلقيح ضد التهابات الكبد الفيروسيّة وتحريّ وجودها Viral hepatitis vaccination and screening: لقاح التهاب الكبد A و B، وتحريّ وجود فيروس التهاب الكبد C، حيث يمكن أن تزيد الالتهابات الفيروسيّة حالة التشمع سوءاً.
  - علاج أسباب التشمع Treating causes of cirrhosis: على سبيل المثال تناول المضادات الفيروسيّة في التهاب الكبد B و C.
  - علاج أعراض ومضاعفات التشمع Treating symptoms and complications:
- يوضّح الجدول أهم العلاجات الدوائيّة المتبعة في علاج مضاعفات التشمع الكبدي:

Symptom	Treatment
Portal hypertension	Beta blockers or nitrates
Hepatic encephalopathy	Lactulose
Edema and ascites	Diuretics

بالإضافة لفيتامين K لتناول PT.

العلاجات الشائعة لمضاعفات تشمع الكبد

### زرع الكبد Liver transplantation

يمكن أن يتم اللجوء إلى زراعة الكبد عندما يؤدي التشمع إلى فشل كبد أو عندما يكون علاج المضاعفات غير فعّال.

## أمراض الكبد الكحولية

## Alcoholic Liver Diseases

تعتبر أمراض الكبد الكحولية سبباً رئيسياً للموأة والمرضة في الولايات المتحدة، وتشمل أمراض الكبد الكحولية: تشحم الكبد Fatty liver، التهاب الكبد الكحولي Alcoholic hepatitis، وتشحم الكبد الكحولي Alcoholic cirrhosis.

تعتبر حالة تشحم الكبد Fatty liver حالة حميدة قابلة للعكس بالامتناع عن الكحول، ولكن يمكن أن تتطور إلى التهاب كبد كحولي وتشحم وعندها تتحوّل الحالة إلى حالة مهددة للحياة.

حيث يتطور لدى 15-20% من الأشخاص الذين يسرفون في تناول الكحول لفترة من الزمن التهاب كبد كحولي alcoholic hepatitis أو تشحم cirrhosis وتصل نسبة الكحول المتناولة يومياً حتى يتطور لدى المريض هذه الأنواع من أمراض الكبد الكحولية 80 غرام يومياً أي ما يعادل 6 إلى 8 مشروبات يومياً لعدة سنوات.

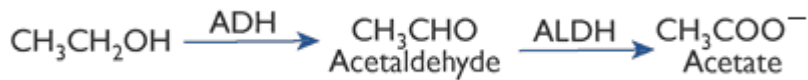
النساء لديهم خطورة أكبر لتطور أمراض كبد كحولية مقارنة مع الرجال، يعتقد أنّ السبب هو انخفاض الاستقلاب المعدي للكحول لدى النساء نتيجة انخفاض فعالية إنزيم alcohol dehydrogenase.

## الآلية الإراضية Pathophysiology

يوجد العديد من الآليات التي يعتقد أنها تفسر كيفية تضرر الكبد بالكحول وأحدها:

## 1- التبدل في استقلاب الشحوم:

يستقلب الإيتانول في ميتوكوندريا الخلايا الكبدية حيث يتم أكسدته بواسطة إنزيم alcohol dehydrogenase ومن ثم بواسطة aldehyde dehydrogenase إلى الأسيئات. تؤدي هذه التفاعلات إلى فرط إنتاج NADH وتغيّر حالة الأكسدة والإرجاع redox state للخلية وهذا يؤثر على استقلاب الشحوم (لصالح تصنيع الشحوم وعدم أكسدتها) مما يسبب تراكم الشحوم الثلاثية TG في الكبد مسببة كبد متشحم Fatty liver.



## 2- الاستجابة الالتهابية Inflammatory response:

يشكل الأستألدهيد (الناتج من استقلاب الكحول) روابط تشاركية مع البروتينات مما يؤدي إلى تشكّل جزيئات محرّضة للمناعة، ويؤدي التعرّض طويل الأمد للكحول إلى تجميع أضداد ضد هذه الجزيئات مما ينتج عنه استجابة مناعية خلطية وخلوية وإنتاج للطلائع الالتهابية مثل السيتوكينات cytokines والتي تؤدي إلى تليف كبد fibrosis يتطور إلى تشحم Cirrhosis.

## الأعراض Symptoms

العديد من مرضى تشحم الكبد يكونون لا عرضيين، وقد تكون ضخامة الكبد لدى الفحص العلامة الوحيدة للمرض الكبدي.

## العلاج treatment

التوقف عن تناول الكحول، معالجة عرضية: مدرات Diuretics للوذمات - فيتامين K لتطاول PT.

## مرض الكبد الدهني (التشحمي) غير الكحولي

## Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

## تعريف

هو مرض شائع ويعد السبب الرئيس لتشمع الكبد مجهول السبب، ولا يصيب الأشخاص زائدي الوزن فقط، بل يمكن أن يصيب حتى الأشخاص النحيلين والأشخاص المعانين من سوء تغذية.

يتمثل مرض الكبد الدهني غير الكحولي NAFLD بطيف من التبدلات في نسيج الكبد، والتي تتميز في الدرجة الأولى بتراكم للشحوم داخل الخلايا الكبدية لتتحول إلى خلايا شحمية.

أوضحت الدراسات أن NAFLD يمكن أن يتطور إلى تشمع كبد، وسرطان كبد.

ويمكن القول أن السمتين الرئيسيتين لهذا المرض هما:

- ارتشاح الشحوم إلى داخل أكثر من 5% من خلايا الكبد.
- غياب تناول كميات كبيرة من الكحول.

## سرطان الكبد

## Hepatocellular carcinoma

## الأسباب Causes

إن أشيع سبب هو تشمع الكبد، كما أن مرضى التهاب الكبد B أو C لديهم خطورة عالية لتطور سرطان الكبد حتى وإن لم يتطور لديهم تشمع كبدي.

## الأعراض symptoms

- ألم بطني خصوصاً في الجزء العلوي الأيمن من البطن.
- فقدان وزن غير متوقع.
- سهولة النزف.
- الحين والوذمات.
- اليرقان.

## الاختبارات والفحوص Exams and tests

يظهر خلال الفحص السريري تضخم بالكبد بالإضافة إلى علامات تشمع الكبد الأخرى، ومن الاختبارات التي يمكن إجراؤها:

- تصوير الكبد MRI scan - CT scan
- خزعة الكبد (المعيار الذهبي).
- اختبارات وظائف الكبد بشكل عام بالإضافة لاختبار البروتين الجنيني ألفا alpha fetoprotein.

**العلاج Treatment** : الجراحة في حال عدم انتشار الورم – علاج كيميائي – أشعة – زرع الكبد.

## التهاب الكبد Hepatitis

تمثل العدوى الفيروسية غالبية حالات التهاب الكبد التي لوحظت سريرياً وتشمل الأنواع الفرعية له A و B و C و D و E. العدوى مع هذه الفيروسات يمكن أن تؤدي إلى ظهور مرض حاد مع أعراض مثل اليرقان ، والبول الداكن، والتعب ، والغثيان ، القيء وآلام البطن. وإن فيروس التهاب الكبد B و C ، يمكن أن يؤديان إلى الارتفاع لفترات طويلة من المستوى المصلي لأنزيم الـ (ALT) transaminase (أكثر من 6 أشهر)، ويطلق على هذه الحالة التهاب الكبد المزمن. تختلف طرق النقل والعدوى من نوع فرعي فيروسي إلى آخر. وعادةً ما يحدث التهاب الكبد A بسبب ابتلاع الطعام أو الماء الملوث. أما التهاب الكبد B و C و D فيحدث نتيجة الاتصال بالحقن مع سوائل الجسم المصابة (على سبيل المثال، عمليات نقل الدم أو الإجراءات الطبية الغازية باستخدام المعدات الملوثة) والاتصال الجنسي.

### التهاب الكبد الفيروسي A (HAV)

التهاب الكبد A (HAV)، المعروف أيضاً باسم التهاب الكبد العدوائي هو الشكل الأكثر شيوعاً من التهاب الكبد الفيروسي في جميع أنحاء العالم. يحدث بسبب فيروس RNA غير مغلف من عائلة Picornavirus. عشرات الملايين من العدوى بـ HAV تحدث سنوياً وهي الأكثر شيوعاً حيث إن مصدر العدوى تحدث عن طريق الغذاء الملوث أو غير المناسب؛ حيث إن فيروس الـ HAV يفرز في الصفراء وينطرح مع البراز، والتي يمكن أن تحتوي على أكثر من  $10^9$  فيروس عدوائي لكل غرام، وإن الطريق الفموي البرازي هو الوسيلة الرئيسية لانتقال HAV.

المرضى المصابين بعدوى الـ HAV يترافقون بأعراض الحمى، وفقدان الشهية، والغثيان، والانزعاج البطني والبول الداكن واليرقان. الأعراض عموماً محددة ذاتياً ويتم الاستشفاء منها تلقائياً في غضون 3 أسابيع. العلامات السريرية للتشخيص وتطور وترقي العدوى بفيروس الـ HAV تقاس من خلال وجود الأضداد المصلية. أضداد الفيروس من النمط IgM anti-HAV (IgM anti-HAV) يمكن اكتشافها في أو قبل بداية المرض السريري والانخفاض في 3 إلى 6 أشهر (تصبح الأضداد غير قابل للكشف عن طريق الاختبارات التشخيصية المتوفرة تجارياً). أضداد الـ IgG لفيروس الـ HAV (IgG anti HAV) تظهر بعد وقت قصير من IgM ، وتستمر لسنوات بعد الإصابة، ويعطي الحصانة والمناعة مدى الحياة. تستخدم أضداد المستضد M (anti-HAV) IgM كمؤشر أساسي للعدوى الحادة.

### الوقاية Prevention :

1. الغاما غلوبولين IgG: وهي أضداد جاهزة للارتباط بالعامل الممرض (مناعة منفعة Passive)، تعطى حقناً ويبدأ تركيزها المصلي بالتناقص تدريجياً بعد فترة من إعطائها .
2. اللقاح Vaccine : وهو عبارة عن فيروس غير مفعول وهو يمثل المناعة الفاعلة Active .
3. إعطاء الاثنين معاً : فتؤمن الأضداد فعالية مباشرة ويؤمن اللقاح حماية طويلة الأمد .

## التشخيص :

القصة المرضية والفحص السريري.

اجراء التحاليل المخبرية وهي :

1. أنزيمات ناقلات الامين (AST، ALT): حيث ترتفع هذه الانزيمات الى 10 حتى 100 ضعف من الحد الاعلى الطبيعي UNL ومجرد ان ترتفع قيمتها الى أكثر من 500 فهذا يشير الى اصابة كبدية حادة ، وعادة ما يرتفع الـ ALT اكثر من الـ AST، اما الـ ALP فيكون طبيعياً او يرتفع بشكل بسيط .
  2. البيليروبين Bilirubin.
  3. معايرة الأضداد IgM : المضادة لهذا الفيروس.
  5. مركب الفا فيتوبروتين (AFP): الذي يرتفع في طور الشفاء بصورة عابرة، وهو يعبر عن عودة تجدد الخلايا الكبدية .
- العلاج : عرضي فقط والراحة النسبية في السرير حتى تتحسن الاعراض هي التدبير الاول.

## التهاب الكبد من النمط B (HBV)

- العامل المسبب :** فيروس مغلف يحمل جينوم DNA ثنائي الطاق، ينتمي للعائلة الفيروسية Hepadnavirus .
- يملك فيروس التهاب الكبد B ثلاثة أنواع من المستضدات هي :
- \*\*HBsAg المستضد السطحي (العامل الاسترالي) ضمن الفوسفوليبيدات، وهو ما يهمننا بالمناعة ضد الفيروس.
  - \*\*HBcAg المستضد اللبي core.
  - \*\*HBeAg مستضد الغلاف envelope (يحدد قابلية العدوى وانتقال المرض).

## ☒ طرق الانتقال Mode of spread:

- انتقال افقي: عن طريق الحقن (تعاطي المخدرات وردياً، العاملين بالمجال الصحي) أو عن طريق الجنس.
  - انتقال عمودي : في الفترة حول الولادة اي من الام ايجابية المستضد HBsAg لابنها.
- تركيز فيروس التهاب الكبد B في مختلف وسائل الجسم نبينها من خلال الجدول التالي :

مرتفع High	متوسط Moderate	منخفض وغير قابل للكشف Low
<ul style="list-style-type: none"> <li>• الدم ومنتجاته</li> <li>• المصل</li> <li>• نضح الجروح</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• السائل المنوي</li> <li>• سوائل المهبل</li> <li>• اللعاب</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• البول</li> <li>• البراز</li> <li>• العرق</li> <li>• الدموع</li> <li>• حليب الارضاع</li> </ul>

## ☒ الامراضية والمناعة :

- \*يدخل الفيروس الخلية الكبدية عن طريق الدم
- \*الاستجابة المناعية لهذا الفيروس تتمثل بالخلايا T السامة للخلايا cytotoxic T cells .
- \*10% من المصابين يتحولون الى حملة مزمنين حيث يتم تميزهم بأن المستضد HBsAg يبقى لديهم لمدة تتجاوز ال 6 أشهر .

\*وجود الأضداد السطحية لفيروس التهاب الكبد B يعني الحصول على مناعة مدى الحياة (IgG anti-HBs).  
\*بينما وجود الأضداد الخاصة بالغلاف الفيروسي لفيروس التهاب الكبد B (anti-HBe) يشير إلى انخفاض قابلية انتقال المرض والعدوى.

### ☒ مناقشة الانماط المصلية serology:

نلاحظ من خلال المخطط التالي الإصابة الحادة بالتهاب الكبد الفيروسي B لمريض أصيب به وشفي:  
- نلاحظ بأن عيار HBsAg عاد للانخفاض بعد ارتفاعه أي أن الجسم استطاع التخلص من الخمج لأن الحالة حادة وليست مزمنة، فلو استمر عيار الـ HBsAg لأكثر من 6 أشهر يدلنا على أن الحالة مزمنة (حيث يستمر الفيروس بالانتساخ).  
- ما يهمنا في المناعة هو الأضداد Anti-HBs التي تتشكل بعد فترة 8 أشهر تقريباً ولكننا نعاير باقي الأضداد (Anti-HBc أو Anti-HBe) لأنها تظهر باكراً قبل أضداد المستضد السطحي (خاصة Anti-HBc).  
والمخطط المبين بالشكل التالي يوضح ما ذكر سابقاً:

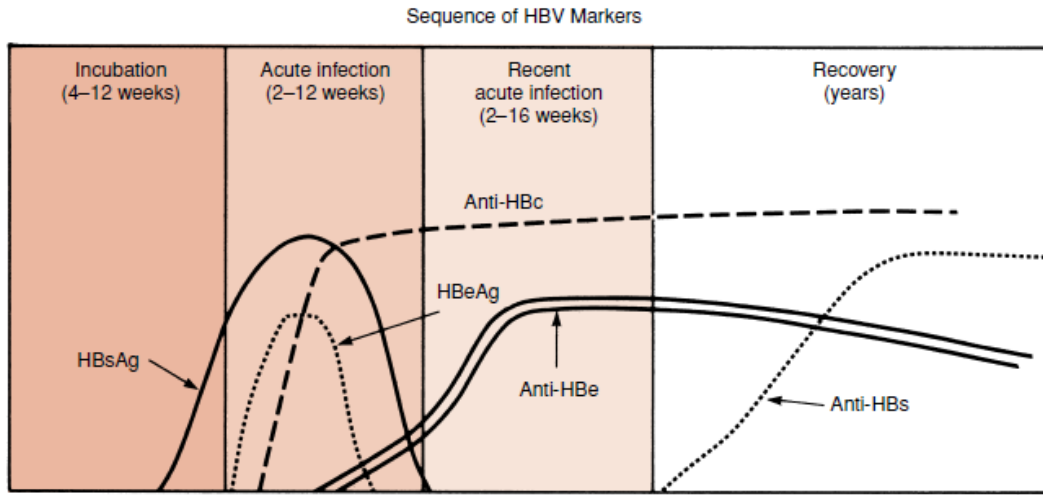
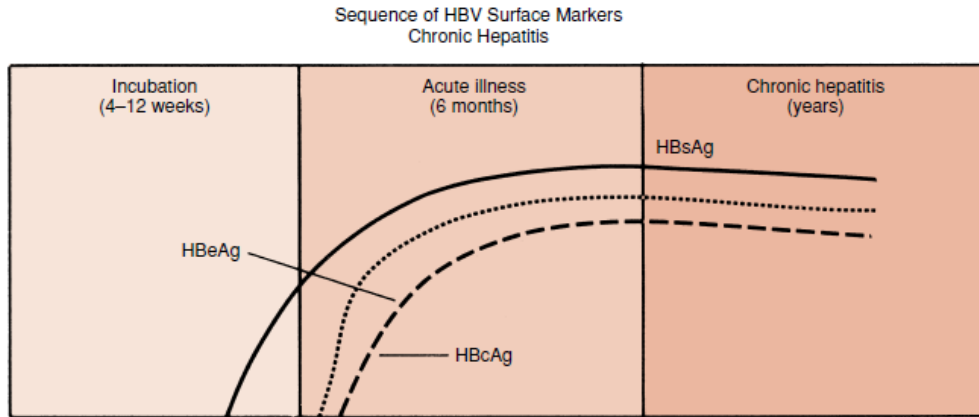


FIGURE 24-7. Serology of hepatitis B infection with recovery.

أما في حالة مريض أصيب بالتهاب كبد B مزمن chronic form فيختلف شكل المخطط الى التالي:

- نلاحظ ارتفاع المستضد HBsAg وبقائه مرتفعاً لسنوات.
- علامة الشفاء من الفيروس هي وجود أضداد Anti-HBs ، نلاحظ غياب هذه الأضداد في الحالة المزمنة .
- وجود المستضد HBeAg دليل على القدرة المرتفعة على نقل العدوى.
- لا يعد وجود أضداد الـ Anti-HBc دليلاً على الشفاء وإنما على وجود العدوى، وكذلك الأمر بالنسبة لأضداد الـ Anti-HBe (والتي تشير لنقص قابلية نقل المرض).

والشكل التالي يوضح الكلام السابق :



**FIGURE 24-8.** No antibody is formed against HBsAg. The persistence of HBeAg implies high infectivity and a generally poor prognosis. This patient would likely develop cirrhosis unless seroconversion occurs or treatment is given.

### ✗ احصائيات عن ال HBV :

- 10% من الاصابات عند البالغين قابلة لأن تتحول من خمج حاد الى مزمن.
- 90% من البالغين المصابين سوف يشفون ويطورون أضداد وقائية ضدّ الاصابات المستقبلية بالتهاب الكبد .B

### ✗ التشخيص التفريقي لالتهاب الكبد B

الفحص الاول الذي يتم إجراؤه هو فحص اختبار إيجابية ال HBsAg :

تشير ايجابية العامل الاسترالي الى العدوى بالتهاب الكبد B، والذي يمكن أن يكون:

- التهاب كبد B حاداً، ويميزه أن تكون أعداد المستضدات اللبية Anti-HBc من النمط IgM.
  - التهاب كبد B مزمناً، ويميزه أن تكون أعداد المستضدات اللبية Anti-HBc من النمط IgG، والحمل الفيروسي أكبر من 2000 وحدة دولية لدى اجراء فحص ال PCR، وتكون خمائر الكبد مرتفعة .
  - ويمكن أن يكون المريض حاملاً مزمناً غير فعال، ونجد لديه أن خلايا الكبد تكون طبيعية وخمائر الكبد طبيعية وان عدد الفيروسات أقل من 2000 وحدة دولية، ويظهر هذا من فحص ال HBV DNA PCR .
  - ويمكن تحديد قدرة المريض على نقل العدوى بإجراء فحص ال HBeAg .
- والجدول (4) يبين التفسيرات والدلائل المخبرية وفقاً لنتائج التحاليل المصلية لالتهاب الكبد B :

SEROLOGIC MARKER				
HBsAg*	TOTAL ANTI-HBc†	IGM‡ ANTI-HBc	ANTI-HBs§	INTERPRETATION
-¶	-	-	-	Never infected
+***	-	-	-	Early acute infection; transient (up to 18 days) after vaccination
+	+	+	-	Acute infection
-	+	+	+ or -	Acute resolving infection
-	+	-	+	Recovered from past infection and immune
+	+	-	-	Chronic infection
-	-	-	+	Immune if concentration is $\geq 10$ mIU/mL after vaccine series completion; passive transfer after hepatitis B immune globulin administration

\* Hepatitis B surface antigen.

†Antibody to hepatitis B core antigen.

‡Immunoglobulin M.

§Antibody to HBsAg.

¶Negative test result.

\*\*Positive test result.

### ☒ العلاج Treatment

- ❖ مشتقات الانترفيرون لمدة سنة.
- ❖ مضادات الفيروسات الفموية لفترة غير محدودة :
- Lamivudine : بجرعة 100ملغ فموياً مرة يومياً.
- Adefovir : بجرعة 10ملغ فموياً مرة يومياً.

### ☒ الوقاية Prevention :

- ✓ مناعة فاعلة Active : باستخدام اللقاح وهو لقاح مأشوب عالي الفعالية للمستضد السطحي S.
- ✓ مناعة منفعلة Passive : باستخدام الأضداد الجاهزة Anti-HBs .

### التهاب الكبد الفيروسي من النمط C (HCV)

- العامل المسبب : فيروس مغلف من النمط RNA وحيد الطاق ينتمي للعائلة الفيروسية Flavivirus ويملك 6 انماط مصلية رئيسية genotypes و50 تحت نمط subtypes .
- طرق الانتقال : عبر الدم والسائل المنوي وغسيل الكلى وينتقل عبر المشيمة ولكن بشكل نادر.
- الوبائية :
- يكون غالبية المرضى المصابين بال HCV لا عرضيين، غير أنه سيتطور عند 15-20 % منهم التهاب كبد حاد .
- بينما يتطور حوالي 85% من المصابين الى التهاب كبد مزمن قد يؤدي الى اذية كبدية متقدمة .
- في الوقت الراهن تعد العدوى بال HCV المسبب الرئيسي الأول لنقل الكبد في مختلف أنحاء العالم.
- التشخيص :
- ترتفع التراكيز المصلية للأنزيمات ناقلة الأمين لكن ارتفاعها ليس نوعياً للإصابة بال HCV لكنه يدل على وجود مشكلة كبدية.
- تتظاهر الأضداد anti-HCV في المصل ووجودها دليل على وجود الخمج بالفيروس ولكنها ليست بالضرورة دليل على الشفاء .
- يتم تأكيد التشخيص بوجود جينوم الفيروس HCV RNA في المصل، ويكشف عن وجوده بال PCR (وهو الفحص الأفضل والأكثر حساسية )، ولمعرفة الحمل الفيروسي نلجأ الى القيام بـ PCR كمي حيث يبدأ هذا الحمل بالتناقص تدريجياً عند الاستجابة للمعالجة.
- المعالجة Treatment:
- ❖ Ribavirin : يعطى فموياً، يملك فعالية ضد مجال واسع من الفيروسات، حيث يمتلك فعالية خفيفة ضد ال HCV اذا استعمل لوحده .
- ❖ Interferon alpha : يمكن استخدامه لوحده ولكن استخدامه سيقترن على الأنماط الجينية المستجيبة .



## التهاب الكبد من النمط D (HDV)

- ✓ العامل المسبب : فيروس يحمل جينوم RNA وحيد الطاق ومعيب defective، فهو غير قادر على أن يخمج الجسم لوحده، وبحاجة إلى مَطيّة هي فيروس التهاب الكبد B، فبدون هذا الفيروس لا يصاب الشخص بال HDV.
- ✓ طريقة الانتقال : الدم والسائل المنوي ، ويعبر المشيمة.
- ✓ الوقاية : لا يوجد لقاح، ولكن بمجرد التلقيح ضد الفيروس HBV نكون قد قمنا بشكل عفوي بحماية أنفسنا من ال HDV لاعتماد ال HDV على ال HBV.
- ✓ تكون العدوى بال HDV تالية او متزامنة مع الإصابة بالتهاب الكبد B وهذا ما يزيد من حالة التهاب الكبد B سوءاً.

## التهاب الكبد من النمط E (HEV)

- العامل المسبب : فيروس غير مغلف، يحمل جينوم RNA وحيد الطاق.
- طريقة الانتقال: السبيل البرازي الفموي .
- الوقاية Prevention: لا يوجد لقاح ، فهو يشبه الفيروس A بكل شيء عدا أنه ليس له وقاية.

ويلخص الجدول أهم النقاط الأساسية لكل:

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

## الأمراض الكبدية الاستقلابية الوراثية

## INHERITED METABOLIC HEPATIC DISORDERS

## الصباغ الدموي HEMOCHROMATOSIS:

يمكن تقسيم مرض التصبغ الدموي إلى قسمين :

القسم الأول: وهو التصبغ الدموي الأساسي Primary hemochromatosis، وهو نادر رغم أنه أكثر الأمراض الكبدية الوراثية شيوعاً، لكنه يبقى نادراً لأنه يحدث بسبب وراثي (اضطراب جيني جسدي متنحي) يتميز بزيادة امتصاص الحديد 2-3 مرة مما يؤدي لتراكمه.

القسم الثاني: وهو التصبغ الدموي الثانوي Secondary hemochromatosis ، وهذا يعني وجود حالة معينة أدت إلى حدوث هذا المرض.

حيث يحدث في هذا المرض تراكم غير طبيعي للحديد في النسيج البرانشيميّة ومنها الكبد يؤدي في النهاية إلى تمعدن العضو وتسممه .

## التصبغ الدموي الثانوي :

يحدث بسبب عمليات نقل دم متكررة، حيث تخضع تراكيز الحديد بالجسم إلى توازن شديد الضبط، فمن الناحية الأولى لا يتجاوز امتصاص الحديد اليومي عبر الوارد الغذائي 1-2 ملغ وذلك في منطقة العفج duodenum، ومن ناحية ثانية لا وسيلة للجسم لإطراح الحديد، حيث أنه لا يطرح إلا بكميات قليلة في البول والصفراء . وبالتالي يجري امتصاص 1-2 ملغ حديد ويتم التخلص من 1-2 ملغ حديد وهذا هو التوازن المضبوط المذكور سابقاً .

فالخلل يكون : نتيجة الزيادة في كمية الحديد المأخوذة دون وجود وسيلة للإطراح وبالتالي تراكم الحديد.

ومن الأمراض التي تؤدي إلى الصباغ الدموي الثانوي (تتطلب نقل دم مستمر):

✚ التلاسيما.

✚ فقر الدم المنجلي .

✚ عوز أنزيم البيروفات كيناز (انحلال كريات حمراء نتيجة عوز تحلل السكر ونقص الطاقة).

✚ فقر الدم الناتج عن الشذوذ الخلقي بتكون الكريات الحمراء.

## مضاعفات الصباغ الدموي complication of hemochromatosis:

المضاعفات الأكثر شيوعاً هي تشمع الكبد وسرطان الكبد.

## معالجة الصباغ الدموي :

بواسطة خالبات الحديد Iron chelation therapy وهي مواد يفترض أن ترتبط بالحديد وتسمح بطرحه والتخلص منه خارج الجسم مثل الديفيروكسامين Deferoxamine ، أو نحدث نزف دموي حيث أن نزف 500 مل دم يقابله خسارة 250 ملغ حديد.

## داء ويلسون Wilson disease :

هو عبارة اضطراب وراثي جسدي متنح ونادر متعلق باستقلاب النحاس، حيث بالحالة الطبيعية يخزن النحاس ضمن الكبد وي طرح الفائض في الصفراء.

يحدث هذا الشذوذ الفيزيولوجي بسبب خلل بإطراح النحاس من الكبد عبر الصفراء نتيجة سوء البروتين الناقل. ما يميز هذه الحالة هو التوضع الفائض للنحاس وترسبه في الكبد ، والدماغ والأنسجة الأخرى كالعين. عند اجراء معايرة النحاس في خزعة من النسيج الكبدي نجد تراكيز مرتفعة من النحاس وقد يصل تركيزه الى 250 ميكرو غرام لكل غرام من وزن الكبد.

تعتمد المعالجة على اعطاء مخربات مثل البنسيلامين حيث يطرح النحاس عن طريق البول او اعطاء الزنك الذي يدخل في تنافس مع النحاس في عملية الامتصاص.

## عوز الألفا-1 أنتي ترپسين a1 antitrypsin deficiency :

خلل وراثي (صفة فاهرة) تؤدي إلى عوز البروتين النوعي a1 antitrypsin الذي يحمي النسيج من هجمات الأنزيمات الهاضمة.

حيث يقوم إنزيم التريپسين بقولبة البروتينات وتفصيلها على المتطلبات الوظيفية للخلايا والأعضاء إضافة الى قيامه بوظيفته الهضمية بعملية الهضم .

ولكن لا بد من وجود شيء ما يوقف عمل هذه البروتينات بعد أداء مهمتها، وفي حال عدم وجود هذه المكابح فستهضم الإنزيمات البروتينات جميعها ضمن النسيج !

فكما يوجد إنزيم التريپسين، يوجد الأنتي تريپسين الذي يوقف عمل التريپسين بعد أداء وظيفته، وبعض الأشخاص لسبب وراثي معوزين بهذا البروتين، وبالتالي ستحدث أمراضاً عديدة مرتبطة بهذا الموضوع، وعلى الرغم من تصنيف هذا المرض ضمن الأمراض الكبدية إلا أن التظاهرات السريرية لهذا المرض تتعلق بالرئة بشكل رئيسي، حيث نلاحظ إصابة المعوز بهذا البروتين بمرض انتفاخ الرئة emphysema نتيجة حلمة بروتين الإلاستين.

توجد الكثير من المحاولات للعلاج، ولكن في الواقع فإن العلاج الوحيد لهذه الحالة هو العلاج على المستوى الجيني، وبالمقابل توجد الكثير من إشارات الاستفهام حول هذه المعالجة، فإذا كان المريض لديه عوز تام بهذا البروتين وقمنا بتعويضه به بما يسمى بالمعالجة الإعاضية سيتعرف عليه الجسم على أنه بروتين غريب ويشكل رد فعل تجاهه، وبالتالي لا تكون المعالجات الإعاضية فعالة دوماً، ونلاحظ عدم حدوث هذا الأمر عند إعطاء الإنسولين لمريض السكري لأن الجسم قبل الإصابة كان يفرز الإنسولين بشكل طبيعي ودون أية مشاكل، بينما في عوز الأنتي تريپسين كان لدينا فقد تام وفجأة قمنا بالتعويض .