



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى المواساة الجامعي

الحد الأعلى الطبيعي لأنزيم ألانين ترانس
أميناز في المصل وعلاقته بالجنس ومشعر
كتلة الجسم عند الأصحاء ظاهرياً
في سوريا

Normal Upper Limit Of Serum Alanine Transaminase (ALT) And Its Relation With Gender And BMI in Syria.

مخطط البحث العلمي لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة
قسم الأمراض الهضمية

برئاسة
الأستاذة الدكتورة
ميسون قدسي

بإشراف
المدرس الدكتور
أحمد وسوف

إعداد طالب الدراسات العليا الدكتور
زياد مؤيد العلي

مخطط البحث

المقدمة النظرية

أولاً: لمحة عن ناقلات الأمين ودورها في الخلية الكبدية

ثانياً: دور ناقلات الأمين في تشخيص الأمراض الكبدية

ثالثاً: دور ناقلات الأمين في مقارنة التهاب الكبد المزمن

رابعاً: الطرق المخبرية لقياس تركيز ALT في المصل

خامساً: الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT في المصل وعلاقته بالجنس

سادساً: العلاقة بين الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT في المصل وبين مشعر كتلة الجسم وعناصر المتلازمة الاستقلابية

سابعاً: العلاقة بين الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT في المصل وبين العمر والعرق

الدراسة العملية

- هدف الدراسة والطرائق

- الدراسة الإحصائية

- النتائج

- المناقشة

- محددات الدراسة

- الخلاصة

- توصيات الدراسة

- المراجع

أولاً: لمحة عن ناقلات الأمين ودورها في الخلية الكبدية

يشكل (ALT) Alanine aminotransferase or Alanine transaminase والذي كان يسمى سابقاً SGPT (Serum glutamic-pyruvate transaminase) مع Aspartate aminotransferase or transaminase (AST) الذي كان يسمى سابقاً SGOT (Serum glutamic-oxaloacetic transaminase) مشعراً هاماً لأذية غشاء الخلية الكبدية.

يلعب كل من ALT و AST دوراً في تصنيع الغليكوحين وتحفيز نقل زمرة a-amino من كل من حمض الألانين والأسبارتيك على الترتيب إلى زمرة 2-oxo(a-keto) في حمض الكيتوغلوتاريك Ketoglutaric acid مما ينتج عنه تشكل حمض البيروفيك Pyruvic acid وحمض الأوكسالوأسيتيك Oxaloacetic acid إلى جانب الغلوتامات [1][2]، وتحتاج هذه الأنزيمات إلى مساعد أنزيم Pyridoxal-5-phosphate (P5P) والذي يستقلب من فيتامين ب6، ويعتبر ALT أكثر حساسية لعوز P5P من AST ونتيجة لذلك قد يمتلك المرضى الذين لديهم عوز فيتامين ب6 مستويات مصلية من ناقلات الأمين أقل من المتوقع مما يسبب التباساً سريرياً ومخبرياً في هذه الحالة [3].

يتوضع ALT بشكل رئيسي في سيتوبلاسما الخلية الكبدية، بينما يوجد AST بالإضافة إلى الكبد في العديد من الأنسجة الأخرى مثل خلايا العضلة القلبية والعضلات الهيكلية والكليتين والدماغ والرئتين والبنكرياس والكريات الحمر والبيض [4] وله شكلان سيتوبلازمي ومتقدري وتركيزه في المتقدرات أعلى من تركيزه في السيتوبلاسما بثلاثة أضعاف، لذلك يعد ALT اختباراً أكثر نوعية لأذية الخلية الكبدية من AST والذي يعتبر قليل النوعية حيث يمكن أن تشاهد الارتفاعات المعزولة له في أذية العضلات المخططة (سباق الماراثون والتمارين العنيفة وانحلال العضلات المخططة) وكذلك في أذية العضلة القلبية (المتلازمة الإكليلية الحادة) والتهاب البنكرياس الحاد وفي اضطرابات أخرى ويتطلب تأكيد المنشأ الكبدي له قياس مستوى ALT المصلي [6][5].

يملك ALT عمراً نصفياً في المصل يبلغ (40-48) ساعة في حين يبلغ العمر النصف لـ AST (16-18) ساعة، لذلك يكون تحسن المستويات المصلية لـ ALT متأخراً عن مستويات AST في الآفات الكبدية [7].

تسبب أذية غشاء الخلية الكبدية -سواءً بوجود تنخر أو بدونه- ارتفاعاً في قيم ناقلات الأمين ALT و AST في المصل ولا توجد صلة وثيقة بين مستوى ارتفاع هذه الخمائر وبين امتداد الأذية الكبدية، لذلك لا يشكل مستوى ارتفاعها مشعراً إنذارياً في الأمراض الكبدية [2].

ثانياً: دور ناقلات الأمين في تشخيص الأمراض الكبدية

تشكل اختبارات ناقلات الأمين الكبدية ALT و AST جزءاً من اللوحة المخبرية القياسية التي يتم طلبها للمرضى وكذلك للأشخاص اللاعرضيين مثل المتبرعين بالدم.

يؤلف كل من ALT و AST المشعر الأكثر موثوقيةً لأذية الخلية الكبدية وترتفع مستوياتهما المصلية في معظم الآفات الكبدية وكذلك في العديد من الأمراض خارج الكبد، ويعتبر ALT أكثر نوعيةً لأذية الخلية الكبدية كما ذكرنا سابقاً .

يمكن أن تُحدث أي أذية كبدية - سواءً سببت نخرًا أم لم تسبب - زيادةً في نفوذية غشاء الخلية الكبدية وبالتالي تسرب الأنزيمات بداخلها إلى المصل، وفي معظم الحالات لا ترتبط درجة ارتفاع هذه الأنزيمات مع شدة الأذية الكبدية وإنما تشكل دلائل تشخيصية هامة للآفات الكبدية، كما يمكن أن نشاهد ارتفاعاً في مستويات ناقلات الأمين بدون موجودات سريرية أو أعراض ظاهرة [8].

ويجب الإشارة هنا إلى أن المرضى الذين لديهم داء كبدي مع قصور كلوي يملكون مستويات مصلية من ناقلات الأمين أقل من المرضى الذين لديهم داء كبدي بنفس درجة الأذية مع وظيفة كلوية طبيعية [9].

بحسب الجمعية الأمريكية لأمراض الهضم (AGA) American Gastroenterological Association يوجد لدى (1-4%) من عموم السكان ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين في المصل [10]، ويصنف ارتفاع ناقلات الأمين إلى درجات كما يلي [11]:

- ارتفاع خفيف: عندما ترتفع ناقلات الأمين حتى (2-3) أضعاف الحد الأعلى الطبيعي.
- ارتفاع متوسط: عندما ترتفع بين (2-3) أضعاف حتى 20 ضعفاً من الحد الأعلى الطبيعي.
- ارتفاع شديد: عند ارتفاع هذه الأنزيمات إلى أكثر من 20 ضعفاً من الحد الأعلى الطبيعي.

تحدث الارتفاعات الخفيفة في المراحل المبكرة من التهابات الكبد الفيروسية وفي اعتلال الكبد الاحتقاني الذي يحدث نتيجة لقصور القلب الاحتقاني وكذلك في الداء الكبدي التشحمي اللاكحولي NAFLD والذي يشكل السبب الأشيع لارتفاع ناقلات الأمين الخفيف عند الأشخاص اللاعرضيين [12]، وبشكل عام تعتبر الارتفاعات الخفيفة والمتوسطة غير نوعية حيث يمكن أن تشاهد في الأمراض خارج الكبد مثل الداء الزلاقي وأمراض الدرق (قصور أو فرط نشاط) وقصور الكظر والإنذانات الجهازية وغيرها.

تدل الارتفاعات الشديدة في ناقلات الأمين على أذية كبدية هامة كما في التهاب الكبد الفيروسي الحاد والتهاب الكبد الحاد المحدث دوائياً واللذين يسببان ارتفاعاً شديداً في مستويات ناقلات الأمين في المصل (أكثر من 1000 وحدة دولية/ل) في أغلب الأحيان.

بينما تحدث الارتفاعات العالية جداً (أكثر من 5000 وحدة دولية/ل) عادة نتيجة التسمم بالأسيتامينوفين أو التهاب الكبد الحاد بالفيروسات الالتهابية مثل فيروس الحلاّ و VZV و EBV و CMV وغيرها أو التهاب الكبد الإقفاري (كبد الصدمة) [13] والذي يحدث عادةً بعد نوبة هبوط توتر شرياني عند مرضى اعتلال العضلة القلبية ويتميز بارتفاع شديد حاد في مستوى ناقلات الأمين في المصل ولكنها تتراجع خلال عدة أيام ويتوافق ارتفاع ناقلات الأمين فيه مع ارتفاع قيمة LDH في المصل [14].

هناك سبب آخر للارتفاع العابر في مستوى ناقلات الأمين في المصل هو الزيادة الحادة في الضغط داخل الطرق الصفراوية الذي يحدث نتيجة مرور حصيات القناة الجامعة حيث ترتفع ناقلات الأمين بشكل كبير قد يصل إلى 1000 وحدة دولية/ل لكنها تتراجع خلال (24-48) ساعة، لذلك يشير الارتفاع العابر في مستوى ALT أو AST عند مرضى التهاب البنكرياس الحاد إلى سبب حصوي للتهاب [15].

من المهم الإشارة إلى أن قيم ناقلات الأمين قد تكون طبيعية في المرحلة النهائية من الداء الكبدي المزمن بسبب قلة النسيج الكبدي الوظيفي المتبقي [16] وفي هذه الحالة تكون مشعرات الوظيفة الكبدية مضطربة (تطاول زمن البروترومين، نقص الألبومين المصلي، ارتفاع البيليروبين)، كذلك قد تكون ناقلات الأمين طبيعية في بعض الأمراض الكبدية التي تتميز بعدم إحداثها ارتفاعاً في مستويات ناقلات الأمين المصلية مثل الهيمالكروماتوز الوراثي وبعض حالات التهاب الكبد المزمن C والأذية الكبدية المحدثة بالميتوكرسكات وبعد المجازة الصائمية الدفاقية [17].

تفيد النسبة AST إلى ALT في التوجه نحو سبب الأذية الكبدية وتتراوح في الحالة الطبيعية بين (0,8-1) وتبقى كذلك أو تنقص في معظم الأمراض الكبدية عكس التهاب الكبد الكحولي الذي يتميز بنسبة AST إلى ALT تبلغ 2 أو أكثر ويزداد احتمال تشخيصه بشكل مباشر مع زيادة هذه النسبة بعد استبعاد أذية العضلات المخططة، مع العلم أن ارتفاع AST لا يتجاوز 400 وحدة دولية/ل في التهاب الكبد الكحولي، كما يتميز التهاب الكبد الكحولي بارتفاع هام في تركيز البيليروبين المصلي غير متناسب مع درجة ارتفاع ناقلات الأمين [8].

تفسر النسبة AST إلى ALT < 2 في التهاب الكبد الكحولي باليتين مختلفتين، الأولى هي تسرب AST المتقدري والذي يفوق تركيزه تركيز AST السيتوبلازمي بثلاثة أضعاف، أما الثانية فهي عوز فيتامين ب6 عند المرضى الكحوليين نتيجة سوء التغذية وبالتالي عوز P5P وهو العامل الأساسي لمقايسة ALT مما يسبب نقص مستوى ALT المصلي حيث يعتبر ALT أكثر حساسية لعوز P5P من AST كما ذكرنا سابقاً [11].

مقاربة مريض لديه ارتفاع في خمائر الكبد

عادةً ما يكون المرضى الذين يراجعون بارتفاع ناقلات الأمين لأول مرة غير عرضيين حيث يكتشف الارتفاع لديهم صدفةً، ونكتفي لمقاربتهم بالمراقبة مع إعادة التحاليل خلال عدة شهور في حال حققوا المعايير التالية [18]:

1- عدم وجود عوامل خطر معروفة لديهم للأمراض الكبدية.

2- درجة ارتفاع الخمائر الكبدية أقل من 3 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي.

3- وظائف الكبد طبيعية.

4- الحالة العامة للمريض جيدة وليس لديه أعراض سريرية.

تتراجع الخمائر الكبدية إلى المجال الطبيعي لدى 30% من الأشخاص الذين يحققون هذه المعايير أثناء المراقبة اللاحقة لها، ويمكن اتباع المقاربة ذاتها عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في خمائر الكبد مكتشف صدفةً ويتناولون أدوية يعرف عنها عدم إحداثها أذية كبدية إلا نادراً.

يصنف المرضى الذين لديهم اختبارات كبدية غير طبيعية ولا يحققون المعايير المذكورة وكذلك المرضى الذين تبقى الاختبارات الكبدية عندهم غير طبيعية أثناء المراقبة ضمن أحد المتلازمات الكبدية التالية مع الأخذ بعين الاعتبار إمكانية وجود تراكم فيما بينها:

أ- التهاب الكبد الحاد:

تسببه الأمراض التي تصيب الخلية الكبدية بشكل أساسي ويتميز بارتفاع بارز في مستوى ناقلات الأمين لمدة زمنية أقل من 6 شهور، وقد يشاهد ارتفاع البيليروبين المصلي وتطول زمن البروترومين في الالتهاب الشديد بسبب سوء وظيفة الخلية الكبدية حيث يدل تركيز البيليروبين المصلي فوق 15 مغ/د.ل مع تطاول زمن البروترومين واستمرار الارتفاع الشديد في ناقلات الأمين على أذية كبدية شديدة وإنذار سيء [19].

يترافق التهاب الكبد الحاد عادةً مع أعراض سريرية مثل الدعث والقهم والترفع الحروري والغثيان والإقياءات والألم البطني واليرقان.

أشيع أسباب التهاب الكبد الحاد هي التهاب الكبد الفيروسي A و التهاب الكبد الفيروسي B و التهاب الكبد الكحولي و التهاب الكبد الإقفاري و التهاب الكبد المحدث بالأدوية، ويفيد نمط ودرجة ارتفاع الخماثر الكبدية في التشخيص التفريقي لالتهاب الكبد الحاد كما شرحنا سابقاً.

عند استبعاد الأسباب الشائعة لالتهاب الكبد الحاد يجب التفكير في الأسباب الأقل شيوعاً وتتضمن: التهاب الكبد الفيروسي E و التهاب الكبد بالفيروسات اللاعنطية و هجمة التهاب كبد مناعي ذاتي و التهاب كبد حاد يحدث بأدوية أو سموم غير معروفة [20].

ب- التهاب الكبد المزمن:

تدخل الأمراض التي تسبب ارتفاعاً مديداً في ناقلات الأمين (لمدة أكثر من 6 شهور) تحت تصنيف التهاب الكبد المزمن ويكون ارتفاع ناقلات الأمين فيها أقل من ارتفاعها في التهاب الكبد الحاد حيث يتراوح بين 1,5- 5 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي ويكون ALT أعلى من AST، ومع تقدم الداء المزمن يصبح AST أعلى من ALT مع بقاء نسبة AST إلى ALT أقل من 2.

أشيع أسباب التهاب الكبد المزمن هي التهاب الكبد الفيروسي B و التهاب الكبد الفيروسي C و الداء الكبدى التشحمي اللاكحولي NAFLD و الداء الكبدى الكحولي ALD و التهاب الكبد المناعي الذاتي AIH والذي قد يتظاهر بشكل حاد أو مزمن و يسبب ارتفاعاً في مستوى ALT المصلي يتراوح بين (200-800 وحدة دولية/ل) وهو أعلى من المستويات المشاهدة عادةً في التهابات الكبد المزمنة الأخرى [21].

عند استبعاد الأسباب الشائعة لالتهاب الكبد المزمن يجب التفكير في الأمراض الأخرى التي تسبب ارتفاعاً مديداً في ناقلات الأمين مثل الأذية الكبدية المزمنة المحدثه دوائياً وهي نادرة و داء ويلسون و أمراض الدرق (قصور أو فرط نشاط) والتي تسبب ارتفاعاً في ناقلات الأمين بآلية غير معروفة و الداء الزلاقي الذي يسبب ارتفاعاً في ناقلات الأمين عند (30-50%) من المرضى ولكنها تتراجع بشكل تام عند تطبيق الحمية الخالية من الغلوتين [22] مع الأخذ بالاعتبار احتمال تشارك الداء الزلاقي مع أمراض كبدية أخرى متوسطة مناعياً مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي AIH و التشمع الصفراوي البدئي PBC و التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي PSC مما قد يفسر عدم تراجع مستويات ناقلات الأمين عند تطبيق الحمية الخالية من الغلوتين.

ج- الآفات الكبدية الصفراوية:

وهي الأمراض التي تصيب الجهاز الصفراوي بشكل أساسي وقد تكون الإصابة في الطرق الصفراوية الصغيرة كما في التشمع الصفراوي البدئي PBC أو في الطرق الكبيرة كما في الحصيات الصفراوية والأورام الخبيثة التي تسد القناة الجامعة أو في كليهما كما في التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي PSC، والاضطراب المخبري الأساسي فيها هو ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ALP مع أو بدون ارتفاع البيليروبين المباشر.

تتضمن الأسباب الشائعة للآفات الصفراوية التشمع الصفراوي البدئي والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي والأمراض التي تسبب انسداد الطرق الصفراوية الكبيرة مثل الحصيات والتضيقات الصفراوية السليمة والخبيثة وكذلك الأذية الركودية المحدثة بالأدوية والأمراض الارتشاحية مثل الأورام والنشواني والساركويد والركودة الصفراوية المرافقة للأمراض الالتهابية.

يترافق الانسداد الصفراوي الحاد الناتج عن الحصيات مع أعراض الألم البطني والترفع الحروري عادةً ويسبب ارتفاعاً شديداً عابراً في ناقلات الأمين وقد لا يسبب توسعاً في الطرق الصفراوية بالوسائل التصويرية، لذلك في حال كان الشك السريري عالياً بانسداد الطرق الصفراوية دون وجود توسع فيها بالتصوير بالإيكو أو الطبقي المحوري يستطب حينها تصوير الطرق الصفراوية بالرنين المغناطيسي MRCP أو الإيكو الباطني عبر التنظير EUS [23].

بينما يكون الانسداد الصفراوي التدريجي كالذي يحدث في التضيقات الخبيثة غير مؤلم في البداية ولا يترافق مع ترفع حروري وقد تجس المرارة بالفحص السريري ويشاهد توسع الطرق الصفراوية بشكل واضح بالوسائل التصويرية خاصة إذا كان تركيز البيليروبين في المصل أكثر من 10 مغ/د.ل وكان لدى المريض يرقان مستمر لأكثر من أسبوعين [24].

قد تسبب الآفات الارتشاحية مثل اللمفوما والنشواني والساركويد ارتفاعاً بارزاً في قيمة الفوسفاتاز القلوية مع مستويات بيليروبين طبيعية وتكون غير عرضية عادةً، كما قد تسبب أي عملية التهابية جهازية مثل الخمج أو الالتهاب المناعي اضطراباً غير نوعي في الاختبارات الكبدية ويكون عادةً مختلطاً ركودياً (ارتفاع ALP) وخلوياً كبدياً (ارتفاع ALT و AST) [25].

د- التشمع وفرط توتر وريد الباب:

قد تكون ناقلات الأمين مرتفعة أو طبيعية في المرحلة النهائية من الداء الكبدي المزمن بسبب قلة النسيج الكبدي الوظيفي المتبقي وفي هذه الحالة تكون مشعرات الوظيفة الكبدية مضطربة (تطاول زمن البروتومبين، نقص الألبومين المصلي، ارتفاع البيليروبين) وقد يتظاهر المرضى بأعراض قصور الخلية الكبدية وفرط توتر وريد الباب مثل نزف دوالي المري والحن والاعتلال الدماغي الكبدي.

ثالثاً: دور ناقلات الأمين في مقارنة التهاب الكبد المزمن

تلعب ناقلات الأمين دوراً أساسياً في مقارنة التهاب الكبد المزمن ويتباين دورها بين الأسباب المختلفة، لذلك سنستعرض دورها في كل من الأسباب الشائعة لالتهاب الكبد المزمن كما يلي:

أ- التهاب الكبد المزمن B

يعرف التهاب الكبد المزمن B بإيجابية المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBsAg) لمدة أكثر من 6 شهور ويتطور لدى 5% من البالغين المصنوعين بالفيروس ويكون الأشخاص منقوصو المناعة المصنوعون الأكثر عرضة للإصابة نتيجة نقص الاستجابة المناعية لديهم تجاه الفيروس.

يوجد لدى ثلث سكان العالم تقريباً دليل مصلي على خمج قديم أو حالي بفيروس التهاب الكبد B ويشكل الداء الكبدي النهائي الناتج عن التهاب الكبد المزمن B نسبة (5-10%) من حالات زرع الكبد [26].

تبلغ نسبة التطور نحو التشمع عند مرضى التهاب الكبد المزمن B غير المعالجين بعد 5 سنوات من الإصابة (8-20%) ونسبة حدوث التشمع اللامعاوض عند مرضى التشمع المعاوض غير المعالجين بعد 5 سنوات هي 20%، وتتعلق المراضة والوفيات بالتضاعف المستديم للفيروس حيث يزيد من خطر التشمع وسرطانة الخلية الكبدية HCC بشكل كبير.

يلعب ALT دوراً أساسياً في المقارنة التشخيصية لالتهاب الكبد المزمن B وفي استطبابت العلاج والتنبؤ بالاستجابة للعلاج ومراقبة الاستجابة .

1- دور ALT في تحديد طور الخمج المزمن:

يقسم التاريخ الطبيعي لخمج HBV المزمن إلى خمسة أطوار قد لا تكون متتابعة بالضرورة وتدخل قيمة ALT في تعريف هذه الأطوار إلى جانب التحاليل النوعية للفيروس كما يلي:

1-1- طور التحمل المناعي: وهو شائع لدى المرضى الآسيويين المصابين بالخمج في الفترة حول الولادة ويصادف عادةً

لدى الشباب بعمر أقل من 35 سنة [27] ويتميز بإيجابية HBeAg وبمستويات عالية جداً من الدنا الفيروسي

(HBV DNA) مع قيم طبيعية للألأنين ترانسفيراز ALT بشكل مستمر وتبدي خزعة الكبد عموماً تبدلات

أصغرية لدى هؤلاء المرضى الذين يكونون معديين بشدة بسبب المستويات العالية جداً من HBV DNA.

- 1-2- **طور التهاب الكبد المزمن إيجابي HBeAg**: يتطور طور التحمل المناعي تحت تأثير المناعة إلى طور التهاب الكبد المزمن إيجابي HBeAg الذي يتميز بإيجابية HBeAg وارتفاع مستويات ALT المصلية مع مستوى HBV DNA أكبر من 10^4 وحدة/مل ولكنه أقل نسبياً من مستوياته في طور التحمل المناعي وتبدي خزعة الكبد التهاباً فعالاً مع تلف في أغلب الأحيان مما يسبب أذية كبدية متسارعة، ويحدث هذا الطور بعد سنوات من طور التحمل المناعي وهو أكثر مشاهدةً عند الأشخاص الذين يصابون بالخمج خلال مرحلة البلوغ بالتوازي مع نضج الجهاز المناعي ويكون المرضى معديين أيضاً لكن بدرجة أقل من مرضى التحمل المناعي.
- 1-3- **طور الحامل غير الفعال**: يبدي حوالي 10% من مرضى التهاب الكبد المزمن إيجابي HBeAg سنوياً استجابة مناعية كافية لتحقيق انخفاض مستويات ALT المصلية إلى الحدود الطبيعية وانخفاض مستويات HBV DNA إلى أقل من 10^4 وحدة/مل وتصفية HBeAg وظهور Anti HBe (انقلاب مصلي لـ HBeAg) وهذا ما يسمى بطور الحامل غير الفعال والذي لا يترافق عادةً مع أذية كبدية، وقد يبقى المرضى في هذا الطور لعقود من الزمن ويملكون إنذاراً أفضل من مرضى الالتهاب الفعال.
- من أجل تصنيف المريض كحامل غير فعال يجب المراقبة لمدة سنة على الأقل لكل من ALT و HBVDNA بفواصل (3-6) شهور وذلك لتفادي الالتباس مع طور الالتهاب الكبدي المزمن سلبي HBeAg الذي يتميز باحتمال تأرجح مستويات كل من ALT و HBV DNA [28].
- 1-4- **طور التهاب الكبد المزمن سلبي HBeAg**: تحدث عند ثلث الحاملين غير الفعالين إعادة تفعيل إلى التهاب كبد فعال يتميز بارتفاع مستويات ALT وارتفاع مستويات HBV DNA إلى أكثر من 10^4 وحدة/مل وقد يترافق في أحيان قليلة مع العودة إلى حالة إيجابية HBeAg ولكن الأشيع أن يكون سلبي HBeAg وإيجابي AntiHBe وهذا ما يسمى طور التهاب الكبد المزمن سلبي HBeAg والذي يترافق مع أذية كبدية متسارعة، يتميز مرضى هذا الطور بسير للمرض متموج أكثر من مرضى الالتهاب المزمن إيجابي HBeAg ويكونون عادةً أكبر سناً ولديهم تلف متقدم على خزعة الكبد وذلك لأن الالتهاب المزمن سلبي HBeAg يميل إلى الحدوث بشكل متأخر من سير الخمج [29].
- قد يحدث لدى مرضى التهاب الكبد المزمن B سواءً كانوا إيجابيين أو سلبيين HBeAg سورات حادة تتميز بارتفاع بارز في مستويات ALT وتدني الوظيفة الكبدية مع انقلاب مصلي غالباً لـ HBeAg في المرضى الإيجابيين .
- 1-5- **الطور سلبي HBsAg**: بعد فقد HBsAg قد تبقى مستويات منخفضة جداً من HBV DNA قابلة للكشف في الكبد فقط وليس في المصل، وقد يسبب التثبيط المناعي عودة تفعيل الالتهاب عند هؤلاء المرضى [30] ويتميز هذا الطور بسلبية HBsAg مع إيجابية AntiHBc مع أو بدون AntiHBs .

2- دور ALT في تحديد استئطباب العلاج

يلعب ALT دوراً هاماً في تحديد استئطباب العلاج لدى مرضى التهاب الكبد المزمن B كونه يتدخل في تحديد طور الالتهاب حيث نعالج التهاب الكبد المزمن B عموماً في حال وجود خطر لاء مترقي كما لدى مرضى طور الالتهاب المزمن سواء كان إيجابياً أو سلبياً ل HBeAg غير المتشمعين، أما بالنسبة لمرضى التشمع المعاوز فيجب معالجتهم إذا كان مستوى HBV DNA أكثر من 2000 وحدة/مل بغض النظر عن قيمة ALT المصلي بينما يعالج مرضى التشمع غير المعاوز إذا كان HBV DNA قابلاً للكشف بغض النظر عن قيمته أو قيمة ALT [31].

لا يحتاج مرضى التهاب الكبد المزمن B بشكل عام إلى خزعة الكبد لاتخاذ قرار العلاج ولكنها قد تكون مفيدة عند المرضى الذين ليس لديهم معايير حاسمة للعلاج كما يمكن إجراؤها من أجل تشخيص التليف المتقدم الذي قد يغير خطة العلاج حيث يصبح من الواجب تقييم الدوالي وترصد سرطانة الخلية الكبدية HCC.

تختلف المعايير المعتمدة لاتخاذ القرار بالعلاج عند مرضى التهاب الكبد المزمن B غير المتشمعين بين الجمعيات المختلفة بشكل طفيف ونورد مثالين عنها:

2-1- معايير الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد AASLD (2009) [32][31]:

أولاً: في حال التهاب الكبد المزمن B إيجابي HBeAg لدينا الحالات التالية:

1- إذا كان مستوى HBV DNA أقل من 2000 وحدة/مل وقيمة ALT أقل من الحد الأعلى الطبيعي ULN عندها نراقب المريض بقياس تركيز ALT في المصل ومستوى HBV DNA كل (3-6) شهور ولا حاجة للمعالجة.

2- إذا كان مستوى HBV DNA أكبر من 20000 وحدة/مل وقيمة ALT أكبر من ضعفي ULN عندها نراقب لمدة (3-6) شهور ومن ثم نعالج في حال لم يحدث فقد عفوي ل HBeAg وتكون خزعة الكبد في هذه الحالة غير ضرورية.

3- إذا كان مستوى HBV DNA أكبر من 20000 وحدة/مل وقيمة ALT تتراوح بين (1-2) ضعف ULN عندها نراقب كل (3-6) شهور وتستطب خزعة الكبد إذا كان عمر المريض أكبر من 40 سنة أو عند وجود قصة عائلية لسرطانة الخلية الكبدية HCC أو استمرار ارتفاع ALT بنفس المستوى (1-2) ضعف ULN بالمراقبات الدورية وفي حال أظهرت الخزعة التهاباً متوسطاً أو شديداً أو تليفاً هاماً تصبح المعالجة واجبة.

ثانياً: في حال التهاب الكبد المزمن B سلمي HBeAg لدينا الحالات التالية:

1- إذا كان مستوى HBV DNA أقل من 2000 وحدة/مل وقيمة ALT أقل من الحد الأعلى الطبيعي ULN عندها نراقب المريض بقياس تركيز ALT في المصل كل 3 شهور وقياس HBV DNA كل (3-6) شهور خلال السنة الأولى (حامل غير فعال) ومن ثم نتابع بعد السنة الأولى بمراقبة ALT كل (3-6) شهور.

2- إذا كان مستوى HBV DNA أكبر من 20000 وحدة/مل وقيمة ALT أكبر من ضعفي ULN تستطب المعالجة في هذه الحالة وتكون خزعة الكبد غير ضرورية.

3- إذا كان مستوى HBV DNA يتراوح بين (2000-20000) وحدة/مل وقيمة ALT تتراوح بين (1-2) ضعف ULN تستطب خزعة الكبد في هذه الحالة ويجب العلاج إذا أظهرت الخزعة التهاباً متوسطاً أو شديداً أو تليفاً هاماً. وقد اعتمدت الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد AASLD الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT عند القيمة 19 وحدة دولية/ل لدى النساء و30 وحدة دولية/ل لدى الرجال.

2-2- معايير الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد EASL (2012)[33][31]:

اعتمدت هذه الجمعية الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT عند القيمة المرجعية التقليدية 40 وحدة دولية/ل لدى كلا الجنسين، ومعايير المعالجة بحسب هذه الجمعية كما يلي:

أولاً: في حال التهاب الكبد المزمن إيجابي HBeAg لدينا الحالات التالية:

1- إذا كان مستوى HBV DNA أقل من 2000 وحدة/مل وقيمة ALT أقل من الحد الأعلى الطبيعي ULN عندها نراقب المريض بقياس تركيز ALT في المصل ومستوى HBV DNA كل (3-6) شهور ولا حاجة للعلاج.

2- إذا كان مستوى HBV DNA أكبر من 20000 وحدة/مل وقيمة ALT أكبر من ضعفي ULN عندها نراقب لمدة (3-6) شهور ومن ثم نعالج في حال لم يحدث فقد عفوي لـ HBeAg وتكون خزعة الكبد في هذه الحالة غير ضرورية.

3- إذا كان مستوى HBV DNA أكبر من 20000 وحدة/مل وقيمة ALT تتراوح بين (1-2) ضعف ULN عندها نراقب كل (3-6) شهور وتستطب خزعة الكبد إذا كان عمر المريض أكبر من 30 سنة أو عند وجود قصة عائلية لسرطانة الخلية الكبدية HCC أو استمرار ارتفاع ALT بنفس المستوى (1-2) ضعف ULN بالمراقبات الدورية وتجب المعالجة في حال أظهرت الخزعة التهاباً متوسطاً أو شديداً أو تليفاً هاماً.

4- إذا كان مستوى HBV DNA يتراوح بين (2000-20000) وحدة/مل وقيمة ALT أعلى من ULN في هذه الحالة نراقب المريض كل (3-6) شهور وتستطب الخزعة في حال استمرار ارتفاع قيم ALT ونعالج في حال أظهرت الخزعة التهاباً متوسطاً أو شديداً أو تليفاً هاماً .

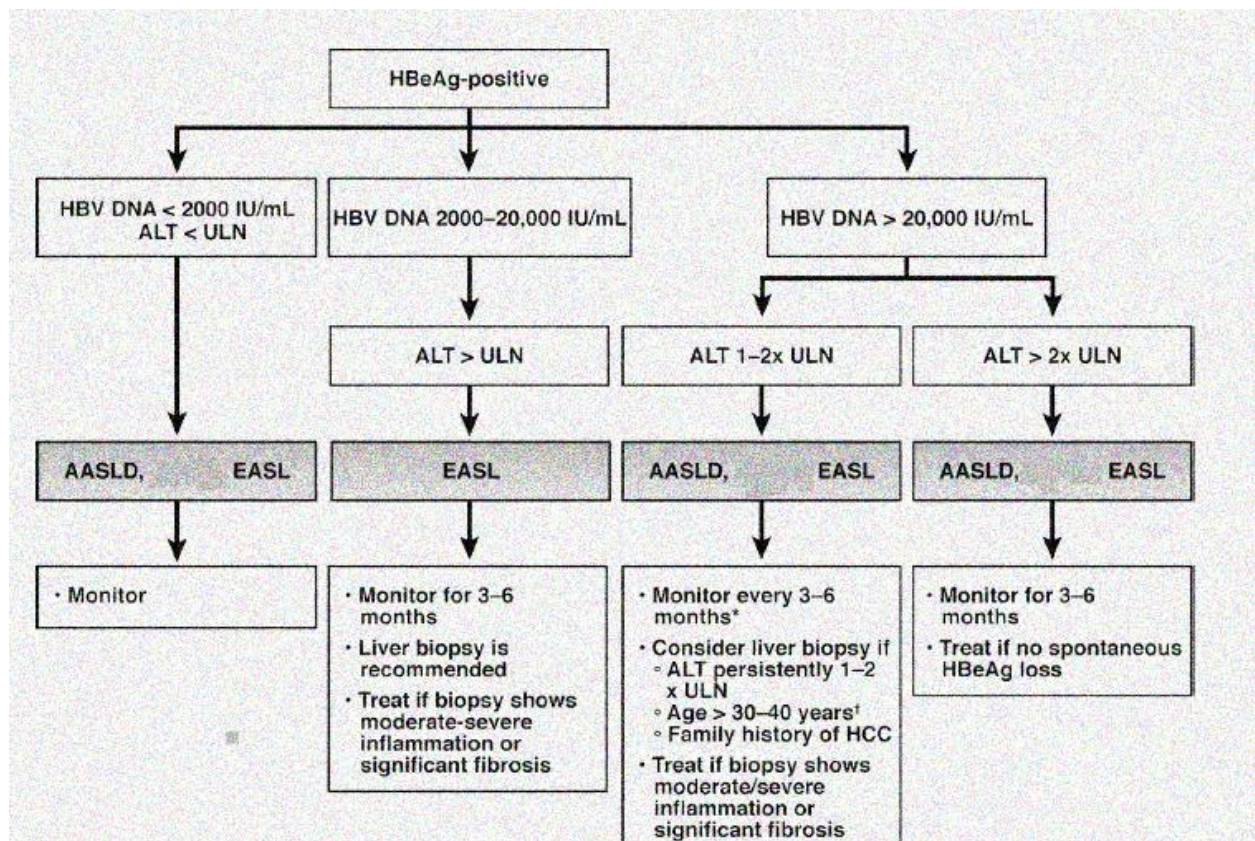
ثانياً: في حال التهاب الكبد المزمن سلبي HBeAg لدينا الحالات التالية:

1- إذا كان مستوى HBV DNA أقل من 2000 وحدة/مل وقيمة ALT أقل من الحد الأعلى الطبيعي ULN عندها نراقب المريض بقياس تركيز ALT في المصل كل 3 شهور وقياس HBV DNA كل (3-6) شهور خلال السنة الأولى (حامل غير فعال) ومن ثم نتابع بعد السنة الأولى بمراقبة ALT كل (3-6) شهور.

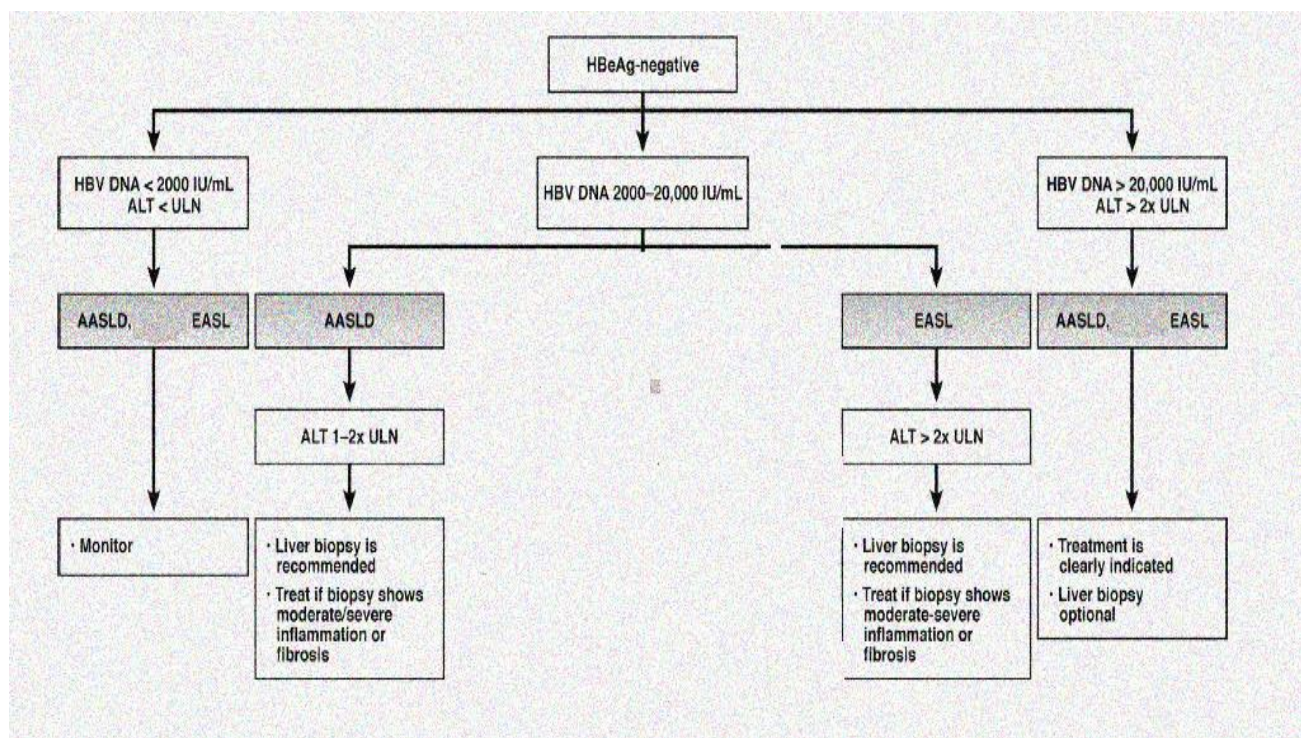
توصي EASL بمراقبة المرضى الذين لديهم قيم ALT طبيعية بشكل مستمر مع مستويات HBV DNA تتراوح بين (2000-20000) وحدة/مل وذلك بمتابعة قياس ALT كل 3 شهور وقياس HBV DNA كل (6-12) شهر خلال السنوات الثلاث الأولى وذلك لتصنيف المريض كحامل غير فعال.

2- إذا كان مستوى HBV DNA أكبر من 20000 وحدة/مل وقيمة ALT أكبر من ضعفي ULN تستطب المعالجة في هذه الحالة وتكون خزعة الكبد غير ضرورية.

3- إذا كان مستوى HBV DNA يتراوح بين (2000-20000) وحدة/مل وقيمة ALT أكبر من ضعفي ULN تستطب خزعة الكبد وتجب المعالجة في حال أظهرت الخزعة التهاباً متوسطاً إلى شديد أو تليف هام، كما يمكن أخذ خزعة الكبد بعين الاعتبار لدى المرضى ذوي القيم الطبيعية من ALT مع مستوى HBV DNA أكبر من 20000 وحدة/مل. ويلخص الشكل (1) والشكل (2) ما سبق شرحه



الشكل (1) مقارنة التهاب الكبد إيجابي HBeAg تبعاً لمعايير كل من الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد AASLD والجمعية الأوروبية لدراسة الكبد EASL



الشكل (2) مقارنة التهاب الكبد سلبى HBeAg تبعاً لمعايير كل من الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد AASLD والجمعية الأوروبية لدراسة الكبد EASL

3- دور ALT في التنبؤ بالاستجابة للعلاج واختيار العلاج:

تدخل مستويات ALT ضمن العوامل التي تنبئ بالاستجابة للعلاج لدى مرضى التهاب الكبد المزمن B إيجابي HBeAg حيث يزداد احتمال الانقلاب المصلي لـ HBeAg لدى المرضى المعالجين بالإنترفيرون في حال وجود مستويات أعلى من ALT قبل العلاج إلى جانب العوامل الأخرى التي تتضمن وجود مستويات منخفضة من HBV DNA ووجود فعالية التهابية هامة على خزعة الكبد وقصر مدة الخمج بالإضافة إلى الجنس المؤنث والنمط الجيني A أو B للفيروس [34]، كما تترافق نوب ارتفاع ALT الحديثة مناعياً أثناء العلاج بالإنترفيرون مع احتمال أعلى لحدوث الانقلاب المصلي لـ HBeAg.

كذلك تنبئ المستويات العالية من ALT قبل العلاج بالانقلاب المصلي لـ HBeAg لدى المرضى الإيجابيين المعالجين بالأدوية الفموية المضادة للفيروس بالإضافة إلى العوامل الأخرى مثل الحمل الفيروسي المنخفض والفعالية الالتهابية على خزعة الكبد، بينما لا يكون للنمط الجيني للفيروس تأثير على الاستجابة للأدوية الفموية، أما لدى المرضى سلبين HBeAg فلا يوجد مؤشرات سريرية أو مخبرية قبل البدء بالعلاج يمكن من خلالها التنبؤ بالاستجابة للمعالجة.

يكون PEG INFa خياراً علاجياً مناسباً لدى مرضى التهاب الكبد المزمن B غير المتشمعين الذين لديهم مستويات مصلية من ALT أعلى من 200 وحدة دولية/ل والقادرين على تحمل تأثيراته الجانبية، وهو أكثر فعالية في الأنماط الجينية A و B لذلك يستطب تحري النمط الجيني للفيروس لدى المرضى المرشحين للعلاج بـ PEG INFa [35].

4- دور ALT في ترصد سرطانة الخلية الكبدية:

يحمل مرضى التهاب الكبد المزمن B وكذلك مرضى التشمع لأي سبب خطراً عالياً لتطور سرطانة الخلية الكبدية HCC، لذلك يجب ترصد HCC عند جميع مرضى التشمع وعند مرضى التهاب الكبد المزمن B غير المتشمعين الذين يحققون إحدى المعايير التالية [36]: الآسيويون الذكور بعمر أكبر من 40 سنة أو الآسيويات بعمر أكبر من 50 سنة أو الأفارقة من كلا الجنسين الذين تتجاوز أعمارهم 20 سنة أو عند وجود قصة عائلية لسرطانة الخلية الكبدية أو وجود ارتفاع مستمر في قيم ALT مترافق مع مستويات HBV DNA أكبر من 10^4 وحدة/مل.

يتم ترصد HCC بفواصل زمنية كل (6-12) شهر وتختلف طريقة المراقبة بين المراكز ولكن العديد منها توصي بالمراقبة بإيكو للكبد كل 6 شهور مع أو بدون مراقبة مستويات AFP [36].

ب- التهاب الكبد المزمن C:

يعد التهاب الكبد المزمن C السبب الأول للوفيات الناتجة عن أمراض الكبد والاستطباب الأول لزراعة الكبد في الولايات المتحدة الأمريكية [37].

نادراً ما يتظاهر المرضى المخموجون بـ HCV سريراً بأعراض التهاب كبد حاد وعند اكتساب الخمج يتطور التهاب الكبد المزمن C لدى (60-85%) من المرضى وتكون التصفية العفوية للفيروس عند تطور التهاب كبد مزمن C نادرة.

لا يوجد اختبار نوعي يفرق بين الخمج الحاد والمزمن لذلك نعتمد على وجود الأعراض السريرية واليرقان الذي يدل على التهاب حاد بالإضافة إلى مراقبة مدة ارتفاع ALT .

هناك نوعان من الاختبارات المستخدمة في تشخيص التهاب الكبد المزمن C هما أضداد الفيروس AntiHCV والمقاييسات الجزيئية التي تحدد الحمض النووي للفيروس HCV RNA، وليس لهذه الاختبارات دور في تقييم شدة المرض والإنذار وإنما يتم تقييم درجة الأذية الكبدية والإنذار عن طريق خزعة الكبد [38].

1- دور ALT في علاج التهاب الكبد المزمن C:

يملك أغلب مرضى خمج HCV المزمن ارتفاعاً خفيفاً أو متوسطاً في مستويات ALT المصلية ولا ترتبط درجة ارتفاعه مع شدة الأذية النسيجية، بينما يملك 30% من المرضى مستويات طبيعية من ALT بشكل مستمر والتي تعرف بوجود قيم طبيعية لـ ALT في قياسين أو ثلاثة قياسات منفصلة في الشهر لمدة 6 شهور على الأقل [39] وقد تم وضع هذا التعريف لتجنب الالتباس الذي قد يحدث بسبب احتمال تموج قيم ALT مع الوقت عند مرضى خمج HCV المزمن.

يملك مرضى خمج HCV المزمن ذوي القيم الطبيعية المستمرة من ALT بشكل عام موجودات نسيجية أقل تطوراً وخطراً أقل للداء المتقدم من المرضى ذوي القيم المرتفعة من ALT بالرغم من وجود تليف متقدم على خزعة الكبد لدى نسبة من هؤلاء المرضى ذوي القيم الطبيعية من ALT بشكل مستمر.

يتم تدبير مرضى خمج HCV المزمن ذوي القيم الطبيعية المستمرة من ALT بشكل مشابه للمرضى ذوي القيم المرتفعة من ALT [40] وبالتالي لا دور لقيمة ALT في اتخاذ قرار العلاج وإنما نعتمد على موجودات خزعة الكبد ووجود أمراض مرافقة لدى المريض والتأثيرات الجانبية المحتملة للعلاج واحتمال الاستجابة.

2- دور ALT في التنبؤ بالاستجابة للعلاج:

هناك عاملان رئيسيان ينبئان بحدوث الاستجابة الفيروسية الثابتة (SVR) Sustained Viral Response) هما النمط الجيني للفيروس حيث يكون معدل SVR أعلى لدى مرضى النمط الجيني 2 و 3 (<80%) والحمل الفيروسي المنخفض قبل العلاج حيث يكون معدل SVR أعلى عند المرضى الذين لديهم حمل فيروسي أقل من 600000 وحدة/مل، أما باقي العوامل التي تترافق مع استجابة جيدة للعلاج فهي أقل ثباتاً بين الدراسات وتتضمن ارتفاع ALT أكثر من 3 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي والجنس المؤنث وعمر أقل من 40 سنة وعرق غير الأفارقة ووزن الجسم أقل من 75 كغ بالإضافة إلى غياب المقاومة للأنسولين وغياب التليف الجسري والتشمع على خزعة الكبد[41].

ج- الداء الكبدي التشحمي اللاكحولي NAFLD

يتضمن تعبير الداء الكبدي التشحمي اللاكحولي NAFLD طيفاً واسعاً من المراضة يتراوح من التشحم الكبدي البسيط إلى التهاب الكبد التشحمي اللاكحولي NASH والذي قد يتطور إلى تشمع وقصور خلية كبدية، ويعتبر NAFLD أشيع الأمراض الكبدية المزمنة في العالم الغربي حيث يصيب ثلث البالغين وحوالي 10% من الأطفال والمراهقين من عموم السكان في أمريكا وهو السبب الأشيع لارتفاع خماثر الكبد الخفيف اللاعراضي[42].

يتطور NAFLD نتيجة وجود مقاومة للأنسولين ويلعب النسيج الشحمي الحشوي داخل البطن دوراً أساسياً في حدوث هذه المقاومة وفي زيادة شدة NAFLD حيث تلعب شحوم البطن الدور الأساسي في التطور نحو الالتهاب NASH [43]، ويقسم NAFLD إلى نوعين:

- **بدئي:** وهو الشكل الأشيع ويتوافق مع عناصر المتلازمة الاستقلابية حيث أن 90% من مرضى NAFLD لديهم زيادة وزن و 50% منهم لديهم معايير كافية لتشخيص المتلازمة الاستقلابية .
- **ثانوي:** أقل شيوعاً من البدئي ويحدث نتيجة عوامل تغذوية (نقص الوزن السريع، تغذية وريدية كاملة، سوء التغذية البروتيني الحاروري، مجازات معدية معوية) أو أسباب استقلابية (قصور النخامي، مبيض متعدد الكيسات، حثل شحمي) أو يكون ثانوياً لبعض الأخماج مثل HIV و HCV أو ناتجاً عن تأثيرات بعض الأدوية والسموم (ستيروئيدات، إستروجين، أميودارون ميتوتركسات، فالبروات، المشتقات البترولية، الفوسفور السام، الأمانيت....) .

1- دور ناقلات الأمين في تشخيص NAFLD:

يكون مرضى NAFLD غير عرضيين عادةً أو قد يشكون من تعب عام وحس امتلاء أو عدم ارتياح في الربع العلوي الأيمن من البطن ويكون الفحص السريري لديهم سويًا عدا وجود ضخامة كبدية أو شوك أسود في بعض الأحيان بالإضافة إلى البدانة المركزية وعناصر المتلازمة الاستقلابية [44].

تكون ناقلات الأمين ضمن الحدود الطبيعية لدى 78% من مرضى NAFLD ولكنها ترتفع عند 20% من هؤلاء المرضى لدى متابعتهم لاحقاً ويكون ارتفاع كل من ALT و AST في NAFLD عادةً أقل من 200 وحدة دولية/ل مع نسبة AST إلى ALT أقل من 1 ويشير ارتفاع هذه النسبة إلى تطور داء متقدم وتليف [45].

ترتفع الفوسفاتاز القلوية بشكل خفيف لدى ثلث المرضى و يترافق ارتفاعها مع ارتفاع ناقلات الأمين بينما تكون الوظائف الكبدية (الألبومين، البيليروبين، PT) طبيعية ولا تضطرب إلا عند الوصول لمرحلة التشمع اللامعاوض.

يشكل ارتفاع ناقلات الأمين اللاعرضي السيناريو السريري الأشيع الذي يقود إلى تشخيص NAFLD حيث يوضع التشخيص بعد استبعاد الأسباب الأخرى التي ترفع الخمائر مثل الالتهاب الفيروسي والكحولية بالإضافة إلى تحديد الارتشاح الشحمي في الكبد بالوسائل التصويرية مثل الإيكو أو الطبقي المحوري أو المرنان ويدعم التشخيص وجود عناصر المتلازمة الاستقلابية لدى المريض، أما المعيار الذهبي التشخيصي فهو التوافق النسيجي السريري من خلال إجراء خزعة الكبد التي تظهر الموجودات المميزة (تشحم كبير القطيرات، رشاحة التهابية مختلطة، التنكس الباليوني، هيلين مالوري، اندخال النوى بالغليكوجين، تليف) [46] مع استبعاد الداء الكبدي الكحولي ALD لدى المريض لأنه يقلد نفس المظاهر النسيجية.

تجرى خزعة الكبد فقط في الحالات التي يلتبس فيها التشخيص مثل عدم وجود تشحم كبدي بالوسائل التصويرية أو ووجود أضداد مناعية ذاتية (تشاهد لدى 23-36% من مرضى NAFLD ونادراً ما تشير إلى التهاب كبد مناعي ذاتي مرافق) [47] أو وجود فرط حمل بالحديد (يرتفع الفيريتين لدى 50% من مرضى NAFLD ويرتفع إشباع الترانسفيرين لدى 10% من المرضى) كذلك تستطب خزعة الكبد في حالة عدم انخفاض ناقلات الأمين بعد (3-6) شهور من العلاج بهدف تحري سبب آخر لارتفاع الخمائر المستمر لدى المريض [48].

2- دور ناقلات الأمين في مراقبة الاستجابة للعلاج:

لا يوجد علاج نوعي لـ NAFLD حتى الآن لذلك يوجه العلاج نحو تصحيح عوامل الخطر وعلاج الأمراض المرافقة مثل البدانة وارتفاع سكر الدم واضطراب شحوم الدم حيث يؤدي التدبير المناسب لها إلى تحسن الداء الكبدي.

يؤدي الإنقاص التدريجي للوزن إلى تحسن نسيجي في الكبد لدى مرضى NAFLD مع الانتباه إلى أن الحمية المنخفضة جداً من الحريات قد تزيد الأذية الكبدية لذلك يجب أن يكون الهدف البدئي هو إنقاص 10% من الوزن القاعدي خلال 6 شهور أي بمعدل (0.45-0.9) كغ أسبوعياً وبعد ذلك الاستمرار بإنقاص الوزن [49].

لا يوجد توصيات خاصة لمراقبة خُمائر الكبد أثناء علاج NAFLD ولكن المراقبة الشهرية لها تبدو منطقية، وفي حال عدم انخفاضها بعد (3-6) شهور من العلاج يستطب إجراء خزعة الكبد لتحري سبب آخر وراء ارتفاع خُمائر الكبد .

د-التهاب الكبد المناعي الذاتي AIH

هو التهاب مزمن يترافق مع وجود أضداد ذاتية في المصل وفطر غاماغلوبيولين الدم والتهاب كبد وجيهي Interface hepatitis على خزعة الكبد وهو العلامة النسيجية الواضحة له.

يشكل AIH نسبة 5.9% من حالات زرع الكبد في أمريكا ويحدث بشكل أشيع لدى الإناث (نسبة الإناث/الذكور تبلغ 1/3.6) ويصيب جميع الأعمار بما فيها الأطفال لكن نصف المرضى تحت سن 40 وتحدث بداية الأعراض عادةً بين العقدين الثالث والخامس.

لا يتطلب تشخيص AIH فترة 6 شهور من ارتفاع ناقلات الأمين لأنه مزمن بطبيعته وقد يتظاهر بشكل حاد يشابه التهاب كبد فيروسي أو سمي حاد [50]، ويتوافق عند 30-48% من المرضى مع أمراض المناعة الذاتية الأخرى مثل الداء الزلاقي والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي والتشمع الصفراوي البدئي والتهاب المفاصل الرثياني وأمراض الدرق وغيرها.

يكون AIH لا عرضياً لدى 25-34% من المرضى عند التشخيص والأعراض النموذجية المشاهدة في AIH هي تعب ووهن عام وقهم مع آلام عضلية ومفصلية وירقان وبشكل أقل شيوعاً يشاهد الترفع الحروري الخفيف (نادراً ما تصل الحرارة إلى 40 مئوية) وعدم الارتياح في الربع العلوي الأيمن من البطن وعد وتغيرات في الطمث، بينما تكون الحكة ونقص الوزن غير معتادين في AIH ويقترح وجودهما تشخيصاً بديلاً أو تراكباً مع مرض آخر مثل التشمع الصفراوي البدئي أو التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي [51].

1- دور ناقلات الأمين في تشخيص AIH:

ترتفع مستويات ناقلات الأمين في المصل في جميع حالات AIH وفي معظم الحالات لا يتجاوز ارتفاعها 500 وحدة دولية/ل وتشكل مفتاح التشخيص رغم أنها لا تدخل في المعايير التشخيصية لالتهاب الكبد المناعي الذاتي التي تتضمن استبعاد التهاب الكبد الفيروسي B و C وإيجابية الأضداد الذاتية (أضداد النوى ANA وأضداد العضلات الملساء ASMA وأضداد ميكروزومات الكبد والكلية Anti LKM1 والمستضد الكبدي المنحل SLA) وكذلك درجة ارتفاع IgG في المصل ووجود موجودات نوعية لالتهاب الكبد المناعي الذاتي على خزعة الكبد مثل التهاب الكبد الوجيهي [52].

2- دور ناقلات الأمين في اتخاذ القرار بالعلاج:

❖ تتدخل مستويات AST في اتخاذ القرار بالعلاج في AIH حيث يستطب العلاج في الحالات التالية [53]:

1-2- الاستطبابات المطلقة:

- أ- ارتفاع مستوى AST في المصل أكثر من 10 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي.
- ب- ارتفاع مستوى AST في المصل أكثر من 5 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي مع ارتفاع مستوى IgG في المصل أكثر من ضعفي الحد الأعلى الطبيعي.
- ج- وجود نخر جسري أو نخر متعدد الفصوص على خزعة الكبد.

2-2- الاستطبابات النسبية:

- أ- مريض عرضي.
- ب- ارتفاع مستويات AST و IgG في المصل إلى قيم أقل من القيم المعتمدة في الاستطبابات المطلقة للعلاج.
- ج- وجود التهاب كبد وجيهي دون نخر جسري أو فصيصي على خزعة الكبد.

❖ بينما يكون العلاج غير مستطب في الحالات التالية:

- أ- مريض غير عرضي مع التهاب كبد وجيهي خفيف على خزعة الكبد.
- ب- تشمع مع عدم وجود فعالية التهابية على خزعة الكبد.
- ج- تشمع مكسور المعاوضة.

يعالج AIH بالبريدنيزون لوحده أو بمشاركته مع جرعة مخففة من الأزاثيوبرين Aza (50مغ/يوم)، وكلا النظامين يحققان هدأة تامة سريرية ومخبرية ونسجية في 65% من الحالات خلال 18 شهراً من العلاج وفي 80% من الحالات خلال 3 سنوات.

ينبئ عدم تحسن المشعرات المخبرية لالتهاب الكبد ومشعرات الوظيفة الكبدية خاصة ارتفاع بيليروبين الدم خلال أسبوعين من بدء العلاج بنتائج سيئة ومعدل وفيات باكرة أعلى [54]، كذلك يشير عدم عودة ناقلات الأمين إلى القيم الطبيعية خلال 6 شهور من العلاج إلى نتائج سلبية على مستوى الكبد.

لدى المرضى الذين يستجيبون للعلاج نستمر بعلاج صيانة لمدة سنتين على الأقل قبل التفكير بسحب الدواء ويتطلب إيقاف العلاج غياب تام للأعراض مع عودة جميع المشعرات المخبرية إلى الطبيعي ونسج كبدي طبيعي على الخزعة.

3- دور ناقلات الأمين في مراقبة الاستجابة للعلاج:

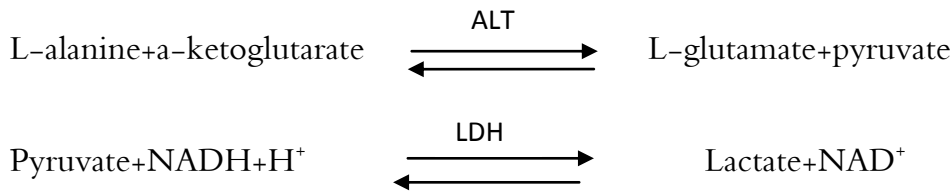
تلعب ناقلات الأمين دوراً أساسياً في مراقبة الاستجابة للعلاج وترصد النكس في AIH حيث تعرف الاستجابة غير التامة بأنها تراجع في مستويات ناقلات الأمين المصلية إلى أقل من 67% من القيمة القاعدية لها لكن دون العودة إلى المستويات الطبيعية وفي هذه الحالة يستطب العلاج بجرعة عالية من البريدنيزون 60 مغ/يوم أو بجرعة بريدنيزون 30 مغ/يوم مشاركة مع جرعة عالية من الأزاثيوبرين (150 مغ/يوم) حيث تتحقق الهدأة المخبرية لدى 75% من هؤلاء المرضى باتباع هذه المقاربة العلاجية خلال سنتين بينما تتحقق الهدأة النسيجية لدى 20% فقط منهم ويبقى هؤلاء المرضى تحت خطر تطور اختلاطات المرض [53].

يعرف النكس بارتفاع مستوى ناقلات الأمين المصلية ALT أو AST إلى ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي بعد حدوث الهدأة وإيقاف العلاج ويحدث لدى 50-86% من المرضى وفي معظم الحالات خلال 6 شهور الأولى من إيقاف العلاج وفي هذه الحالة يمكن إعادة العلاج بجرعة أزاثيوبرين 2مغ/كغ/يوم مع تخفيض جرعة البريدنيزون تدريجياً حتى إيقافه كما يمكن إعطاء جرعة مخففة من البريدنيزون كعلاج صيانة طويل الأمد ويتطلب ذلك تخفيض دقيق في جرعة البريدنيزون للوصول إلى الحد الأدنى الذي يحقق زوال الأعراض ويحافظ على مستويات AST أقل من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي ونستمر في حال النكس بعلاج الصيانة لمدة غير محددة [54].

رابعاً: الطرق المخبرية لقياس تركيز ALT في المصل

مبدأ الاختبار

يقوم ALT بدور وسيط في تفاعل عكوس بتحويل زمرة الأمين من L-alanine إلى a-ketoglutarate لينتج كل من L-glutamate و pyruvate ويعمل أنزيم LDH (Lactate dehydrogenase) كوسيط يحفز على إرجاع pyruvate إلى lactate بشكل متزامن مع أكسدة NADH إلى NAD والذي يقاس عند طول موجة 340 نانومتر [55] حيث يتناسب معدل التناقص في الامتصاصية اللونية مع فعالية ALT في عينة الاختبار، ويجرى هذا الاختبار لقياس تركيز ALT في المصل بدرجة حرارة 37 مئوية.



جمع العينة وحفظها

يجرى الاختبار على عينة غير منحلّة من المصل أو بلازما هيبارين أو EDTA حيث يبقى ALT ثابتاً في المصل لمدة 10 أيام في درجة حرارة مئوية (2-8).

التداخلات مع الاختبار [56] :

- يتداخل انحلال الدم مع الاختبار بسبب وجود أنزيم ALT في الكريات الحمر مما يعطي نتائج مرتفعة بشكل خاطئ.
- تتداخل الشحوم الثلاثية بقيم عالية بحدود 400 مغ/د.ل مع الاختبار.

خامساً: الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT في المصل وعلاقته بالجنس

يعتبر ALT مشعراً حساساً وموثوقاً لأذية الخلية الكبدية واختباراً نوعياً هاماً في مسح وتشخيص ومتابعة الأمراض الكبدية، لذلك يجب أن يكون الحد الأعلى الطبيعي ULN لـ ALT قادراً على التفريق بين الأصحاء ومرضى الكبد اللاعرضيين .

اعتبر ULN لـ ALT عند القيمة 40 وحدة دولية/ل منذ خمسينيات القرن العشرين مع تغيرات طفيفة بين المخابر تبعاً للكيت المستخدم وذلك باعتبار تعريف ULN لـ ALT بأنه المعدل الوسطي $\pm$ الانحراف المعياري لقيم ALT عند مجموعة من الأشخاص الأصحاء[57]، وقد تم تحديد هذه القيمة بناءً على الدراسات السكانية التي أجريت على متبرعي الدم قبل توافر الاختبارات المصلية لالتهاب الكبد C وقبل التعرف على الانتشار الواسع للداء الكبدي التشحمي اللاكحولي NAFLD [58] وتضمنت مجموعات السكان المرجعية آنذاك العديد من مرضى HCV ومرضى NAFLD اللاعرضيين وهذا ما جعل الباحثين يعتبرون أن ULN لـ ALT المعتمد حالياً لا يعبر عن الحالة الصحية للكبد ويحتاج إلى إعادة التقييم حيث أن اشتغال هؤلاء المرضى اللاعرضيين في مجموعات السكان المرجعية يسبب انزياح قيم ALT نحو الأيمن وبالتالي زيادة في الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT [59].

من الأسباب الأخرى كذلك التي دعت الباحثين إلى إعادة تقييم ULN لـ ALT أنه تم إغفال العديد من المرضى المصابين بداء كبدي مزمن عند استخدام اختبارات المسح التي تعتمد القيمة الحالية لـ ULN لـ ALT، حيث تم تسجيل مستويات ALT على أنها طبيعية لدى أكثر من نصف مرضى NAFLD والذي يعتبر حالياً أحد أشيع أسباب الداء الكبدي المزمن والسبب الأشيع لارتفاع ALT اللاعرضي وهناك نسبة من مرضى NAFLD ذوي القيم الطبيعية من ALT لديهم درجة متقدمة من التليف على خزعة الكبد [60]، كذلك الحال عند مرضى التهاب الكبد المزمن C حيث أظهرت عدة دراسات وجود أذية كبدية هامة على خزعة الكبد عند قسم من المرضى ذوي القيم الطبيعية من ALT بشكل مستمر [61] وبالتالي يمكن أن يتطور الداء الكبدي حتى بوجود مستويات طبيعية من ALT بشكل مستمر عند استخدام القيم الحالية لـ ULN لـ ALT.

أحد الأسباب كذلك التي دعت إلى مراجعة الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT ملاحظة زيادة الوفيات بين المرضى المصابين بأمراض كبدية بالتوازي مع زيادة مستويات ALT في المصل حتى ضمن المجال الطبيعي المعتمد حالياً حيث أجرى Kim et al. دراسة سكانية كبيرة على المرضى ووجد أن الزيادة الخفيفة ضمن المجال الطبيعي لـ ALT كانت مرتبطة بزيادة الوفيات [62].

قام Prati عام 2002 بإجراء دراسة حشدية استرجاعية في إيطاليا على 6835 شخص من متبرعي الدم الأصحاء ذوي الخطر الأقل للإصابة بالأمراض الكبدية وأوصت هذه الدراسة باعتبار الحد الأعلى الطبيعي ل ALT 30 وحدة دولية/ل عند الذكور و 19 وحدة دولية/ل عند الإناث [63]، ولدى تحليل دراسة Prati تبين أنه عند تطبيق العتبة الجديدة ل ALT على 209 مريض لديه Anti HCV إيجابي كانت هذه العتبة ذات حساسية 76,3 % في تحديد المرضى الذين لديهم تفيرس دم (HCV RNA إيجابي) مقارنة مع حساسية 55% للعتبة القديمة كما أن العتبة الجديدة كانت أكثر حساسية في تحديد المرضى ذوي الأذية الكبدية خلال المتابعة السريرية [64].

ظهرت لاحقاً دراسات عديدة لتقييم ULN ل ALT في بلدان مختلفة وجميعها خلصت إلى نتيجة أن الحد الأعلى الطبيعي ل ALT أقل من القيم المرجعية الحالية كما يختلف بين الجنسين مع وجود بعض الاختلافات بين نتائج هذه الدراسات، وتفسر هذه الاختلافات بالاختلافات العرقية بين مجموعات السكان المرجعية المتضمنة في هذه الدراسات والتي قد تؤثر على قيم ALT واختلاف الفئات العمرية بينها بالإضافة إلى اختلاف المجال الطبيعي لمشعر كتلة الجسم BMI عند الآسيويين عن غيرهم حيث يعتبر BMI طبيعياً لدى الآسيويين ضمن المجال (18,5-23) كغ/م² وهو أقل من المجال الطبيعي لدى المجموعات العرقية الأخرى والبالغ (18,5-24,9) كغ/م²، ويفسر هذا الاختلاف باختلاف نسبة الشحوم إلى وزن الجسم والتي تعتبر أكبر لدى الآسيويين عن غيرهم وبالتالي تنخفض عتبة الخطورة القلبية لديهم تبعاً للوزن.

في دراسة أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية على مجموعة من 18518 من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً من البيض غير ذوي الأصول الإسبانية والسود غير ذوي الأصول الإسبانية والأمريكيين المكسيكيين كان ULN ل ALT بحسب هذه الدراسة 29 وحدة دولية/ل عند الذكور و 22 وحدة دولية/ل عند الإناث [65].

وأظهرت دراسة أجريت في كوريا بين عامي 2005-2007 على 7403 من الأشخاص الأصحاء ظاهرياً أن ULN ل ALT يجب أن يعتبر 31 وحدة دولية/ل عند الذكور و 23 وحدة دولية/ل عند الإناث [66].

كما أظهرت دراسة أجريت في إيران بين عامي 2006-2007 أن ULN ل ALT يبلغ 21 وحدة دولية/ل عند الذكور و 19 وحدة دولية/ل عند الإناث لكن هذه الدراسة أجريت على فئة المسنين (أكبر من 50 سنة) [67].

بينما أظهرت دراسة أجريت في 3 مراكز في اليابان على 11404 من الأشخاص الأصحاء بين عامي 2009-2010 أن ULN ل ALT يبلغ 29 وحدة دولية/ل عند الذكور و 23 وحدة دولية/ل عند الإناث [68].

أظهرت جميع هذه الدراسات اختلافاً هاماً في قيم ALT بين الذكور والإناث وقد يكون السبب وراء ذلك أن مشعر كتلة الجسم BMI عند الذكور أكبر منه عند الإناث بالإضافة إلى ترافق NAFLD بشكل أكبر مع البدانة المركزية وزيادة معدل الخصر إلى الورك WHR وهي أشيع لدى الذكور منه لدى الإناث [69] حيث يتعرض الكبد إلى كميات كبيرة من الحموض الدسمة الضارة من النسيج الشحمي الحشوي والذي له علاقة مع WHR [70].

سادساً: العلاقة بين الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT ومشعر كتلة الجسم وعناصر المتلازمة الاستقلابية

ازداد انتشار التهاب الكبد المزمن سلسبي HBsAg و AntiHCV في العقود الأخيرة وذلك بسبب زيادة انتشار الداء الكبدي التشحمي اللاكحولي NAFLD على مستوى العالم [71] والذي هو حالة تتعلق بنمط الحياة حيث تعد البدانة السبب الرئيس له، ويتطلب تشخيصه تحديد المجال الطبيعي لـ ALT لأن ارتفاع الأنزيمات الكبدية قد يكون المؤشر الوحيد له.

اختبرت دراسات عديدة العلاقة بين مستوى ALT في المصل وبين مشعر كتلة الجسم BMI وعناصر المتلازمة الاستقلابية وأظهر معظمها وجود ترابط بين مستويات ALT وبين هذه العناصر [72] مما يضع تحدياً لتحديد الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT تبعاً لمشعر كتلة الجسم وعناصر المتلازمة الاستقلابية.

أظهرت دراسة Prati التي تضمنت 6835 من متبرعي الدم سلسبي HBsAg و AntiHCV أن BMI واضطراب شحوم الدم واستقلاب الكربوهيدرات هي عوامل مؤثرة بشكل مستقل في ارتفاع ALT [63]، وفي دراسة باكستانية أجريت على 143 من طلاب المدرسة الطبية الحربية لتقييم العلاقة بين مستوى ALT المصلي و BMI أظهرت النتائج وجود ترابط قوي بينهما حيث لوحظ أن قيمة ALT الوسطية لدى الأشخاص الذين لديهم BMI فوق الطبيعي أعلى بنسبة 52% من قيمة ALT الوسطية عند الأشخاص ذوي BMI الطبيعي، لكن لم يكن هناك تناسب مباشر بين قيم ALT وبين قيم BMI بحسب هذه الدراسة [73].

بينما أظهرت نتائج الدراسة الإيرانية المجراة بين عامي 2006-2007 وجود علاقة بين مستوى ALT في المصل وفرط شحوم الدم عند كلا الجنسين، بينما ارتبطت مستويات ALT المصلية مع BMI ومحيط الخصر لدى الذكور فقط ولم يكن هناك علاقة بين ارتفاع السكر الصيامي وارتفاع التوتر الشرياني مع مستويات ALT المصلية عند كلا الجنسين بحسب هذه الدراسة [67].

كذلك قيمت الدراسة اليابانية التي أجريت بين عامي 2009-2010 على 11404 من الأشخاص الأصحاء العلاقة بين مستوى ALT وبين تشحم الكبد وعناصر المتلازمة الاستقلابية وتوصلت إلى أن تشحم الكبد كان له التأثير الأكبر على مستويات ALT يليه فرط الشحوم الثلاثية في الدم ومشعر كتلة الجسم [68].

أظهرت عدة دراسات وجود ترابط بين مستوى ALT المصلي وبين حدوث المتلازمة الاستقلابية ومقاومة الأنسولين حيث لوحظ وجود علاقة بين قيم ALT وبين محيط الخصر ومستوى الأنسولين في الدوران [74]، وأكثر من ذلك لوحظ وجود علاقة بين مستويات ALT المصلية وبين تطور المتلازمة الاستقلابية على المدى البعيد عند الأشخاص غير المصابين بها أساساً حيث أن الأشخاص الذين لديهم مستويات أعلى من ALT كان لديهم خطر أكبر لحدوث المتلازمة الاستقلابية [75].

كذلك أظهرت دراسات أخرى وجود علاقة بين مستويات ALT المصلية وارتفاع التوتر الشرياني حيث لوحظ أن التوتر الشرياني كان أعلى لدى الأشخاص الذين لديهم قيم ALT أكبر من 40 وحدة دولية/ل من الذين لديهم قيم أقل من 40 وحدة دولية/ل [76] وآلية العلاقة بين مستويات ALT والتوتر الشرياني غير واضحة، وأظهرت بعض التقارير أن قيم ALT التي تتجاوز 31 وحدة دولية/ل عند الذكور و 19 وحدة دولية/ل تحمل خطراً هاماً لتشكيل الداء العصيدي لدى الأشخاص الالاعرضيين، لذلك قد يساهم ضبط الضغط الشرياني في تجنب الارتفاعات الخفيفة في قيم ALT إلى جانب الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية [77].

سابعاً: العلاقة بين الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT في المصل وبين العمر والعرق

تبقى العلاقة بين مستويات ALT المصلية والعمر مثار جدل، حيث أظهرت بعض الدراسات أن مستويات ALT تزداد مع العمر حتى العقد الرابع لتتناقص بعد ذلك وعزت ذلك إلى زيادة حدوث المتلازمة الاستقلابية مع العمر[78].

في عام 2005 نشرت الجمعية الأمريكية لأمراض الهضم (AGA) تقريراً يبين أن لا تأثير للعمر على الاختبارات الكبدية بما فيها ALT [79]، كذلك أظهرت دراسة إيرانية على متبرعي الدم الأصحاء أن مستويات ALT المصلية لا تتعلق بالعمر[80]، ومنذ ذلك الوقت أظهرت دراسات قليلة أن انتشار ارتفاع قيم ALT يتناقص مع العمر وبعض هذه الدراسات أثبتت هذه العلاقة لدى الذكور فقط وليس الإناث ومعظمها أجري باستخدام مراجعة لمخططات استرجاعية لمرضى أجري لهم تحاليل مخبرية تضمنت ALT أو لمجموعات منتقاة مثل متبرعي الدم أو لدى الآسيويين والذين قد تختلف وظيفة الكبد عندهم مقارنة مع سكان العالم الغربي.

أجريت الدراسة السكانية الأكبر في هذا المجال في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2010 وهي دراسة مقطعية مستعرضة أجريت على 2364 شخص تتراوح أعمارهم بين 30-93 سنة وتوصلت إلى أن مستويات ALT المصلية تتناقص مع زيادة العمر في كلا الجنسين وهذا التناقص مستقل عن مكونات المتلازمة الاستقلابية ومشعرات البدانة وباقي الاختبارات الكبدية وبالتالي فإن مستوى ALT الذي يعتبر طبيعياً عند اليافعين قد يكون مرتفعاً بمقدار انحرافين معياريين عند المسنين[81]، وقد كانت قيمة ALT الوسطية في هذه الدراسة كالتالي: 17، 20، 21، 23 وحدة دولية/ل على الترتيب لكل من الفئات العمرية (30-62)، (63-71)، (72-77)، (78-93)، وأسباب هذا الاختلاف والعوامل السريرية المؤثرة في انخفاض قيم ALT مع العمر غير معروفة ويتطلب إجراء دراسات جديدة لتحديد الآليات المسؤولة عن هذا الانخفاض وتحديد القيمة المثالية لـ ALT عند المسنين.

هناك معطيات متضاربة حول تأثير العرق على مستويات ALT المصلية فقد قام Schwimmer بدراسة تأثير العرق والجنس على مستويات ALT المصلية عند المراهقين البدنيين في الولايات المتحدة الأمريكية وبعد ضبط الجنس و BMI كانت مستويات ALT المصلية أعلى عند ذوي الأصول الإسبانية منها عند البيض والسود بشكل ملحوظ[82]، بينما أظهرت الدراسة التي أجريت على طلاب الكلية الطبية الحربية في باكستان أن مستويات ALT لا ترتبط بالعرق[73].

الدراسة العملية

هدف الدراسة: دراسة الحد الأعلى الطبيعي لأنزيم ALT في المصل لدى الأشخاص الأصحاء ظاهرياً في سوريا وعلاقته مع الجنس ومشعر كتلة الجسم ومقارنة النتائج مع نتائج الدراسات الأخرى المماثلة.

المواد والطرق ومكان الدراسة

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة Cross Sectional Study

مكان الدراسة: مستشفى المواساة الجامعي

مدة الدراسة: سنة واحدة

مجموعة الدراسة: المتطوعون من أعضاء الكادر الطبي والتمريضي والعاملين والموظفين والمراجعين الأصحاء ظاهرياً في مستشفى المواساة الجامعي

طرق الدراسة

تضمنت عينة الدراسة 500 شخص سليم ظاهرياً من المتطوعين من الكادر الطبي والتمريضي والعاملين والموظفين والمراجعين في مستشفى المواساة الجامعي (325 رجال، 175 نساء).

تم إعلام الأشخاص الداخلين في الدراسة بهدف الدراسة ومضمونها وأخذت الموافقة المستنيرة المكتوبة منهم.

تم استجواب هؤلاء الأشخاص بشكل مفصل ودقيق وأجري لهم فحص سريري كامل وذلك لاستبعاد الأفراد الذين لديهم قصة تعاطي الكحول مهما كانت الكمية والمدة وكذلك الذين لديهم سوابق شخصية أو عائلية لأمراض كبدية، كما تم استبعاد الأشخاص الذين لديهم قصة لأمراض مزمنة مثل الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني وأمراض الغدة الدرقية واعتلال العضلة القلبية والقصور الكلوي وغيرها من الأمراض الجهازية كذلك استبعد الأفراد الذين لديهم قصة استعمال أدوية حديثة خلال الشهرين الأخيرين بما فيها المسكنات والأدوية المتاحة بدون وصفة (over the counter) وأيضاً الأفراد الذين لديهم عوامل خطر للإصابة بداء كبدي مثل سوابق وشم أو نقل دم أو تعدد الشركاء الجنسيين، كما تم استبعاد الأفراد الذين أظهر الفحص السريري لديهم علامات محتملة لداء كبدي.

تم سحب عينة دم من جميع الأشخاص الداخلين في الدراسة بعد صيام 12 ساعة وأجري لهم معايرة لسكر الدم الصيامي والشحوم الثلاثية TG والكوليسترول الكلي TC والبروتين الشحمي عالي الكثافة HDL وتم استبعاد الأفراد الذين كان لديهم اضطراب في سكر أو شحوم الدم وفقاً للقيم التالية: سكر الدم الصيامي أكبر أو يساوي 100 مغ/د.ل، شحوم الدم الثلاثية TG أكبر أو يساوي 150 مغ/د.ل بعد صيام 12 ساعة، الكوليسترول الكلي TC أكبر أو يساوي 220 مغ/د.ل بعد صيام 12 ساعة، HDL أقل من 40 مغ/د.ل.

تم أخذ معلومات عن الجنس والعمر وتم قياس الطول والوزن لجميع الأفراد المقبولين في الدراسة وذلك بلباس المشفى (ثوب المشفى) دون ارتداء أحذية أو ملابس وتم حساب مؤشر كتلة الجسم BMI بالعلاقة: الوزن(كغ)/مربع الطول(م²) واعتمدنا المجال الطبيعي حسب منظمة الصحة العالمية (18,5-24,9 كغ/م²) وقسمت عينة الدراسة تبعاً لقيمة BMI إلى مجموعتين: الأشخاص الذين لديهم BMI ضمن المجال الطبيعي (أقل من 25 كغ/م²) والأشخاص الذين لديهم BMI مرتفع (أكبر أو يساوي 25 كغ/م²).

تم قياس عيار ALT في المصل بالطرق القياسية بدرجة حرارة 37 مئوية ومقدراً بالوحدة الدولية/ليتر في مخبر مشفى المواساة الجامعي حصراً لتفادي الاختلافات الممكنة بين المخابر في حال إجراؤه في أكثر من مخبر.

معايير الاشتمال

تم إدخال الأفراد السليمين ظاهرياً من الذين تتراوح أعمارهم بين (18-64) سنة من المتطوعين من الكادر الطبي والتمريضي ومن العاملين والموظفين والمراجعين في مشفى المواساة الجامعي.

معايير الاستبعاد

- 1- قصة تعاطي الكحول مهما كانت الكمية والمدة.
- 2- وجود سوابق شخصية أو عائلية لأمراض كبدية .
- 3- وجود أمراض جهازية مزمنة (مثال :ارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري، أمراض الدرق، قصور كلوي، اعتلال العضلة القلبية.....).
- 4- استعمال أدوية خلال الشهرين الأخيرين بما فيها المسكنات والأدوية المتاحة دون وصفة.
- 5- سوابق نقل دم أو تعدد الشركاء الجنسيين.
- 6- وجود وشم أو علامات محتملة لداء كبدي بالفحص السريري.
- 7- اضطراب سكر أو شحوم الدم.

الفرضية البحثية : من المفترض أن الحد الأعلى الطبيعي لأنزيم ALT في المصل يختلف حسب الجنس كما توجد علاقة بينه وبين مشعر كتلة الجسم BMI .

الدراسة الإحصائية

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام:

- الجداول التقاطعية (Cross Tables): وهي جداول تكرارية لمتغيرين معاً.
- حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الرقمية.
- اختبار T ستيدونت (T-Test) للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي متغيرين من النوع الرقمي (مثال دراسة الفروق بين متوسطي أعمار العينة حسب الجنس)، كما تمت مقارنة المتغيرات الفئوية باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) ويعتمد كلا الاختبارين على قيمة P-Value:
 - ✓ فإذا كانت قيمة P-value أصغر من (0,05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.
 - ✓ أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (0,05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.
- معامل ارتباط بيرسون (Pearson Correlation) ويستخدم لدراسة العلاقة بين المتغيرين من النوع الرقمي (مثال دراسة الارتباط بين ALT و BMI) ويعتمد هذا الاختبار أيضاً على قيمة P-Value:
 - ✓ فإذا كانت قيمة P-value أصغر من (0,05) هذا يدل على وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين المتغيرين.
 - ✓ أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (0,05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المتغيرين.

أولاً: عينة الدراسة

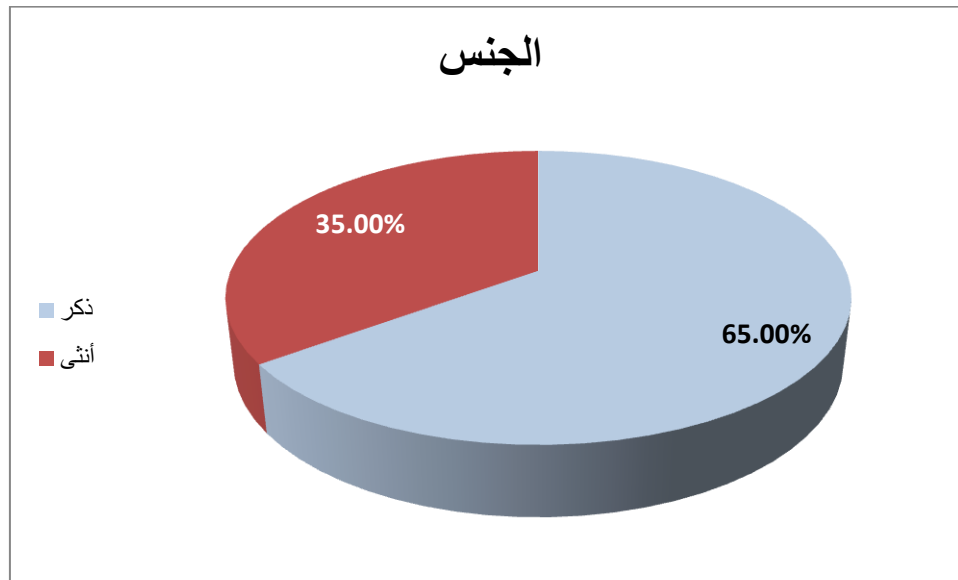
أجريت الدراسة على 500 شخص سليم ظاهرياً من المتطوعين من الكادر الطبي والتمريضي والعاملين والموظفين والمراجعين في مستشفى المواساة الجامعي توزعوا وفق المتغيرات التالية (الجنس - العمر - الوزن - مشعر كتلة الجسم) كما يلي:

1- وصف العينة حسب جنس المريض :

النسبة المئوية	التكرار	الجنس
65%	325	ذكر
35%	175	أنثى
100%	500	المجموع

الجدول (1) التوزيع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الجنس

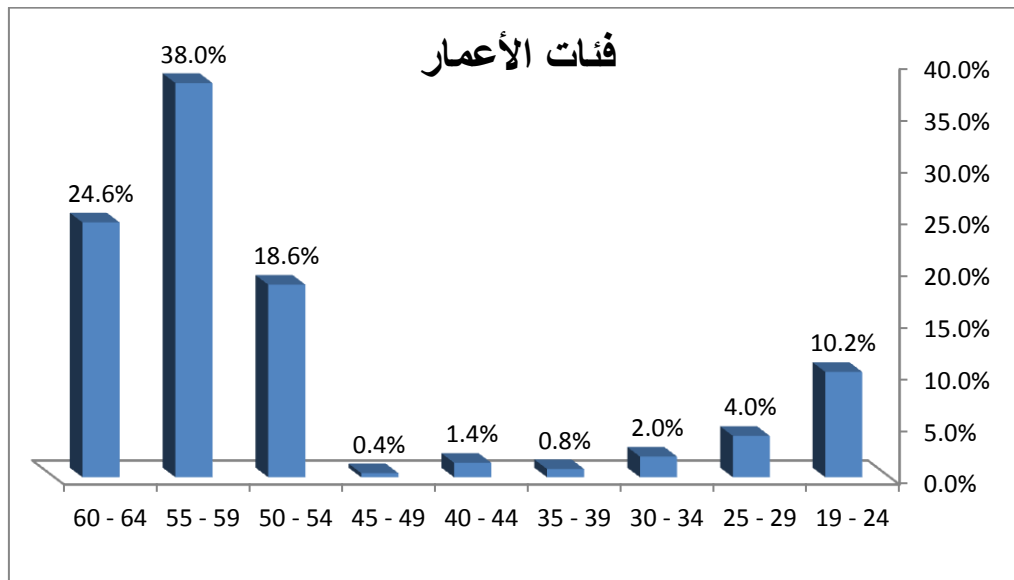
نجد من الجدول (1) أن أفراد العينة توزعوا إلى ذكور وإناث بنسب مختلفة حيث بلغت نسبة الذكور في العينة المدروسة (65%) مقابل (35%) للإناث وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشكل (3) التوزيع النسبي لأفراد العينة حسب الجنس

2- وصف العينة حسب عمر المريض بالسنوات:

نلاحظ من الشكل (4) أن أفراد العينة والذين تراوحت أعمارهم بين (19-64) سنة قد توزعوا إلى فئات عمرية مختلفة بنسب مختلفة وتراوحت أعمار أغلبهم بين (50-64) سنة حيث بلغت نسبة الفئة العمرية (50-54) سنة 18,6% من مجمل أفراد العينة في حين كانت نسبة الفئة العمرية (55-59) سنة 38% والفئة الأخيرة (60-64) سنة كانت نسبتها 24,6% من مجمل أفراد العينة.



الشكل (4) التوزيع النسبي لأفراد العينة حسب الفئات العمرية ونوع العينة

تمت مقارنة متوسط الأعمار بالنسبة لمتغير الجنس (ذكر - أنثى) باستخدام اختبار (T-Test) لمقارنة المتوسطات وهذا ما يبينه الجدول التالي:

P-Value	Df	T-Test	Std. Deviation	Mean	N	الجنس	العمر بالسنوات
0.058	498	1.9	12.521	51.84	325	ذكور	
			13.072	49.57	175	إناث	

الجدول (2) المتوسط والانحراف المعياري ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط الأعمار وفقاً لمتغير الجنس

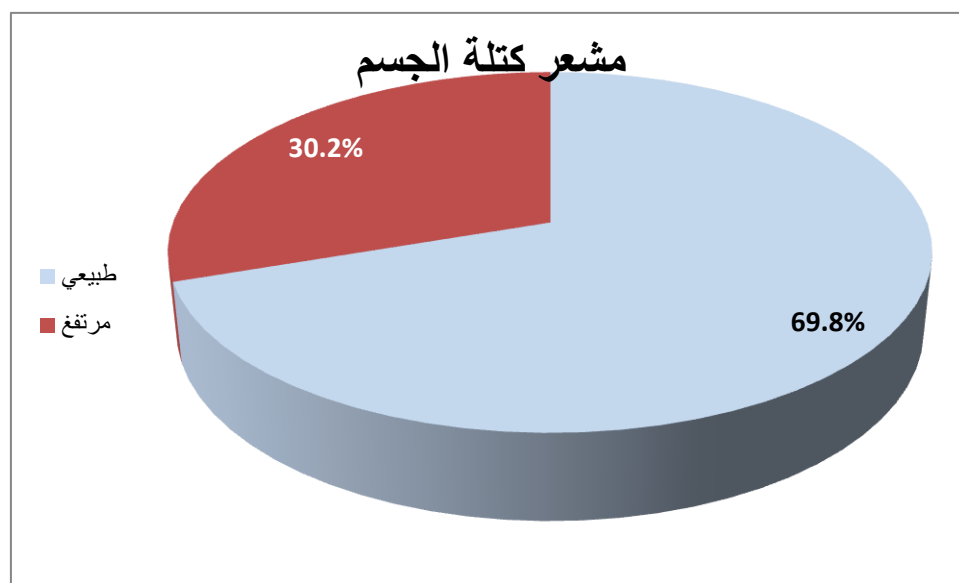
نجد من الجدول (2) أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.058) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين أعمار أفراد العينة وفقاً للجنس (ذكر - أنثى) حيث بلغ متوسط أعمار أفراد العينة الذكور (12,521±51,84) بينما كان متوسط أعمار أفراد العينة الإناث (13,072±49,57).

3- وصف العينة حسب فئات مشعر كتلة الجسم:

تم حساب مشعر كتلة الجسم لجميع أفراد العينة حسب العلاقة:

$$\text{مشعر كتلة الجسم (BMI)} = \frac{\text{الوزن (كغ)}}{\text{مربع الطول (م)}} = \frac{\text{الوزن (كغ)}}{\text{مربع الطول (م)}}$$

و تم تصنيفهم تبعاً لذلك إلى أشخاص طبيعيين في حال كان مؤشر كتلة الجسم (BMI) أقل من 25 كغ/م² وأشخاص مرتفعي كتلة الجسم عندما يكون (BMI) أكبر أو يساوي 25 كغ/م² وتوزع أفراد العينة وفق هذا التصنيف كما يبين الشكل التالي:



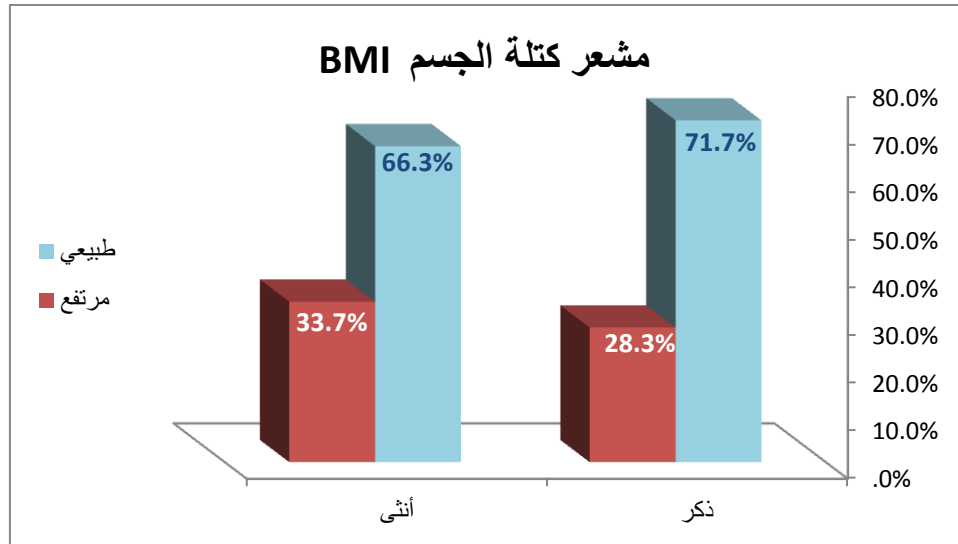
الشكل (5) التوزيع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمؤشر كتلة الجسم

من خلال الشكل (5) نجد أن (69,8%) من أفراد العينة لديهم BMI طبيعي مقابل (30,2%) من أفراد العينة لديهم BMI مرتفع وعند دراسة التوزيع التكراري والنسبي لمؤشر كتلة الجسم لأفراد العينة وفقاً لمتغير الجنس حصلنا على الجدول التالي:

P-value	Mann-Whitney U	المجموع	الجنس				
			أنثى	ذكر			
0.210	26900	349	116	233	التكرار	طبيعي	مشعر كتلة الجسم (BMI)
		69.8%	66.3%	71.7%	النسبة المئوية		
		151	59	92	التكرار	مرتفع	
		30.2%	33.7%	28.3%	النسبة المئوية		
		500	175	325	التكرار	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

الجدول (3) التوزيع التكراري والنسبي لأفراد العينة لفئات مؤشر كتلة الجسم وفقاً للجنس ونتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney) لمقارنة فئات مؤشر كتلة الجسم بالنسبة لمتغير الجنس

نجد من الجدول (3) أن (71,7%) من أفراد العينة الذكور كان لديهم BMI طبيعي مقابل (28,3%) كان لديهم BMI مرتفع، بينما كان (66,3%) من الإناث لديهم BMI طبيعي مقابل (33,7%) لديهم BMI مرتفع، أما نتائج اختبار مان وتني فقد بينت (P-value= 0.210) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين نسب فئات مشعر كتلة الجسم بالنسبة لمتغير الجنس وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشكل (6) التوزيع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمشعر كتلة الجسم والجنس

ثانياً: دراسة ALT

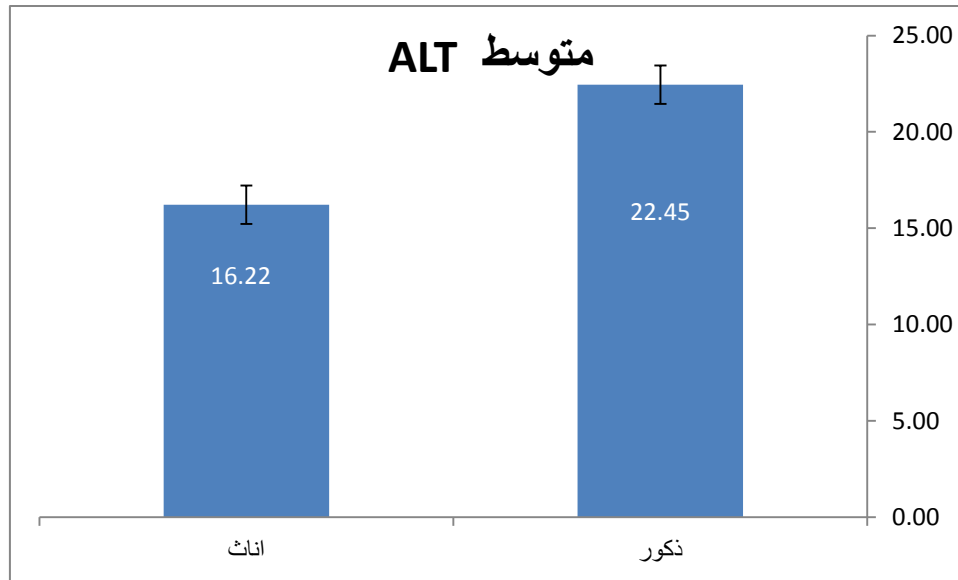
1- مقارنة ALT عند مجمل أفراد العينة وفقاً لمتغير الجنس:

عند مقارنة ALT وفقاً لمتغير الجنس (ذكر - أنثى) باستخدام اختبار ت- ستودنت (T-Test) حصلنا على الجدول التالي:

P-Value	Df	T-test	Std. Deviation	Mean	N	الجنس	ALT
0.000	498	4.565	17.591	22.45	325	ذكور	
			5.526	16.22	175	إناث	

الجدول (4) المتوسط والانحراف المعياري ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط ALT وفقاً لمتغير الجنس

نلاحظ من الجدول (4) أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.000$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT وفقاً لمتغير الجنس حيث بلغ متوسط ALT عند أفراد العينة الذكور ($17,591 \pm 22,45$) بينما كان متوسط ALT عند أفراد العينة الإناث ($5,526 \pm 16,22$) وهذا ما يمثله الشكل (8).



الشكل (8) المتوسط الحسابي لـ ALT وفقاً لمتغير الجنس

2- مقارنة ALT عند أفراد العينة الذكور وفقاً لفئات BMI:

عند مقارنة ALT لدى أفراد العينة الذكور تبعاً لفئات BMI (طبيعي - مرتفع) باستخدام اختبار ت- ستودنت (T-Test) حصلنا على الجدول التالي:

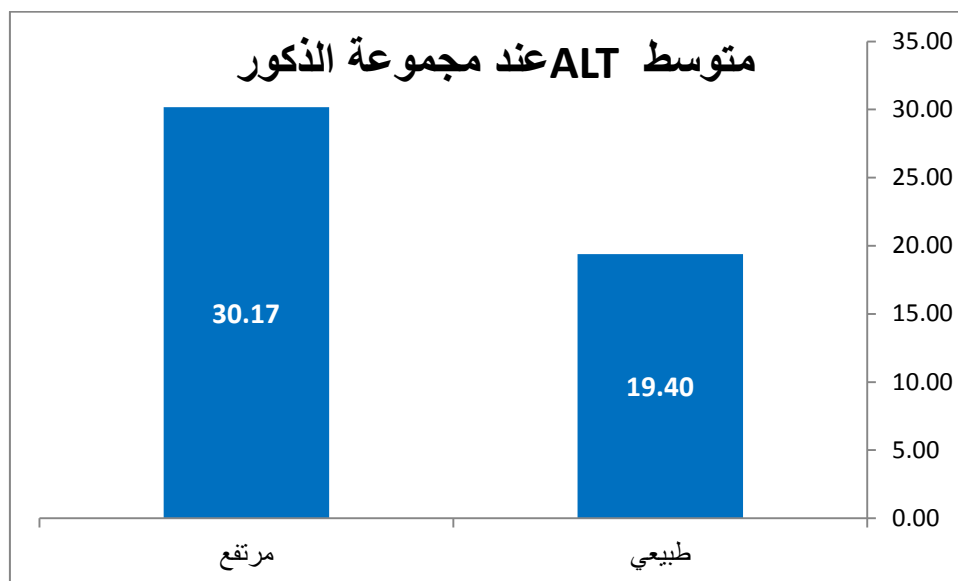
P-Value	Df	T-test	Std. Deviation	Mean	N	فئات BMI	ALT عند أفراد العينة الذكور
0.000	323	-5.168	4.804	19.40	233	طبيعي	
			10.965	30.17	92	مرتفع	

الجدول (5) المتوسط والانحراف المعياري ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط ALT عند أفراد العينة الذكور تبعاً لفئات

BMI (طبيعي - مرتفع)

نلاحظ من الجدول (5) أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.000$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT عند مجموعة الذكور تبعاً لفئات BMI (طبيعي - مرتفع) حيث بلغ

متوسط ALT عند الذكور ذوي BMI الطبيعي ($4,804 \pm 19,40$) بينما كان متوسط ALT عند الذكور ذوي BMI المرتفع ($10,965 \pm 30,17$) وهذا ما نجده في الشكل (9).



الشكل (9) المتوسط الحسابي لـ ALT عند أفراد العينة الذكور تبعاً لفئات BMI

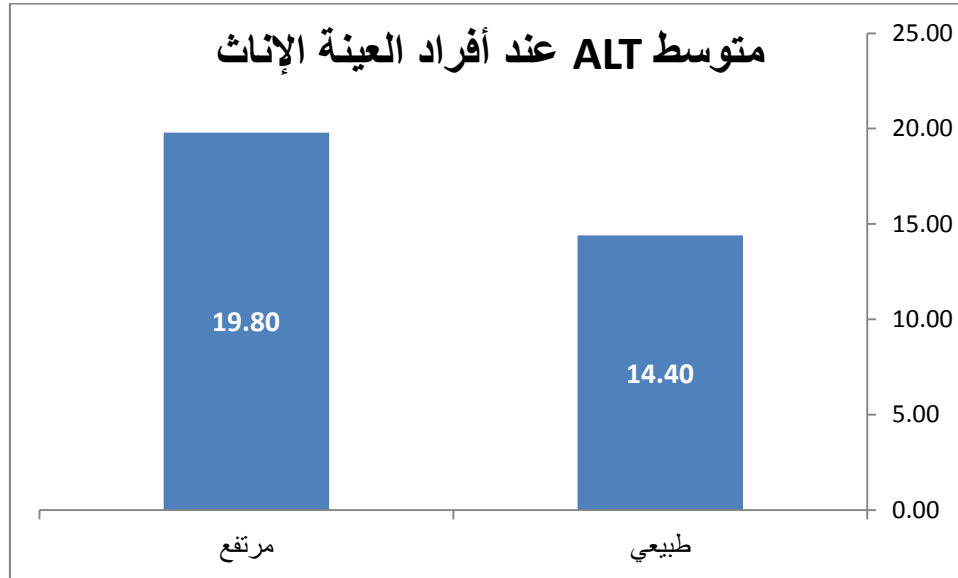
3- مقارنة ALT عند أفراد العينة الإناث تبعاً لفئات BMI:

عند مقارنة ALT لدى أفراد العينة الإناث تبعاً لفئات BMI (طبيعي - مرتفع) باستخدام اختبار ت - ستيودنت (T-Test) حصلنا على الجدول التالي:

P-Value	Df	T-test	Std. Deviation	Mean	N	فئات BMI	ALT عند أفراد العينة الإناث
0.000	173	-6.876	4.920	14.40	116	طبيعي	
			4.895	19.80	59	مرتفع	

الجدول (6) المتوسط والانحراف المعياري ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط ALT عند أفراد العينة الإناث تبعاً لفئات BMI (طبيعي - مرتفع)

نلاحظ من الجدول (6) أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT عند مجموعة الإناث تبعاً لفئات BMI (طبيعي - مرتفع) حيث بلغ متوسط ALT عند الإناث ذوات BMI الطبيعي ($4,92 \pm 14,40$) بينما كان متوسط ALT عند الإناث ذوات BMI المرتفع ($4,895 \pm 19,80$) والشكل التالي يبين ذلك:



الشكل (10) المتوسط الحسابي لـ ALT عند أفراد العينة الإناث تبعاً لفئات BMI

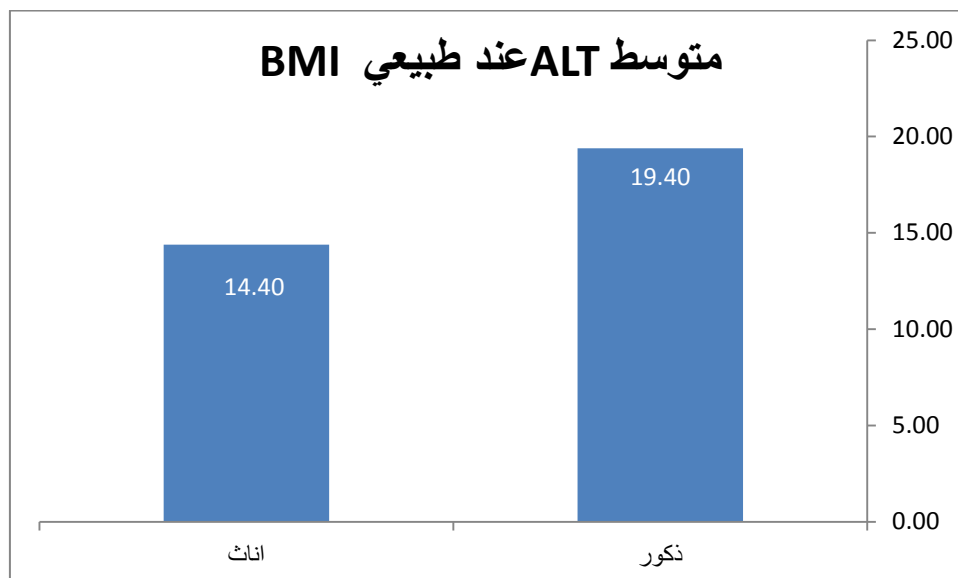
4- مقارنة ALT عند أفراد العينة ذوي BMI الطبيعي تبعاً لمتغير الجنس:

عند مقارنة ALT لدى أفراد العينة ذوي BMI الطبيعي تبعاً لمتغير الجنس (ذكر - أنثى) باستخدام اختبار ت- ستيودنت (T-Test) حصلنا على الجدول التالي:

P-Value	Df	T-test	Std. Deviation	Mean	N	الجنس	ALT عند ذوي BMI الطبيعي
0.000	498	9.091	4.804	19.40	233	ذكور	
			4.920	14.40	116	اناث	

الجدول (7) المتوسط والانحراف المعياري ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط ALT عند أفراد العينة ذوي BMI الطبيعي تبعاً لمتغير الجنس

نلاحظ من الجدول (7) أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT عند الأفراد ذوي BMI الطبيعي تبعاً لمتغير الجنس حيث بلغ متوسط ALT عند الذكور ذوي BMI الطبيعي $(4,804 \pm 19,40)$ بينما كان متوسط ALT عند الإناث ذوات BMI الطبيعي $(4,92 \pm 14,40)$ وهذا ما نشاهده في الشكل التالي:



الشكل (11) المتوسط الحسابي لـ ALT عند الأفراد ذوي BMI الطبيعي تبعاً لمتغير الجنس

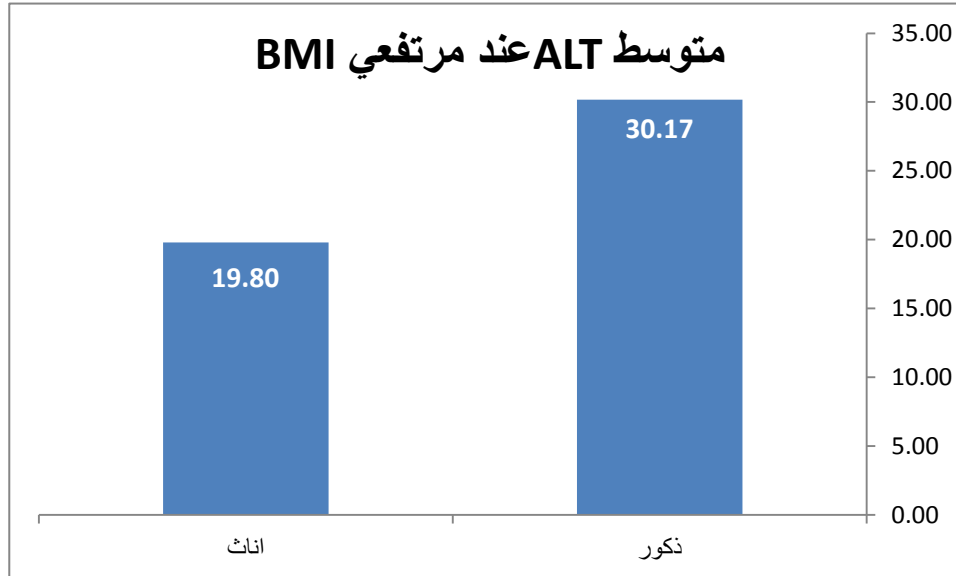
5. مقارنة ALT عند أفراد العينة ذوي BMI المرتفع تبعاً لمتغير الجنس:

عند مقارنة ALT لدى أفراد العينة ذوي BMI المرتفع تبعاً لمتغير الجنس (ذكر - أنثى) باستخدام اختبار ت- ستودنت (T-Test) حصلنا على الجدول التالي:

P-Value	Df	T-test	Std. Deviation	Mean	N	الجنس	ALT عند الأفراد ذوي BMI المرتفع
0.012	149	2.551	10.965	30.17	92	ذكور	
			4.895	19.80	59	اناث	

الجدول (8) المتوسط والانحراف المعياري ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط ALT عند أفراد العينة ذوي BMI المرتفع تبعاً لمتغير الجنس

نلاحظ من الجدول (8) أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.012$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT عند الأفراد ذوي BMI المرتفع تبعاً لمتغير الجنس حيث بلغ متوسط ALT عند الذكور ذوي BMI المرتفع ($10,965 \pm 30,17$) بينما كان متوسط ALT عند الإناث ذوي BMI المرتفع ($4,895 \pm 19,80$) وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشكل (12) المتوسط الحسابي لـ ALT عند الأفراد ذوي BMI المرتفع تبعاً لمتغير الجنس

6- دراسة العلاقة بين مستويات ALT و BMI:

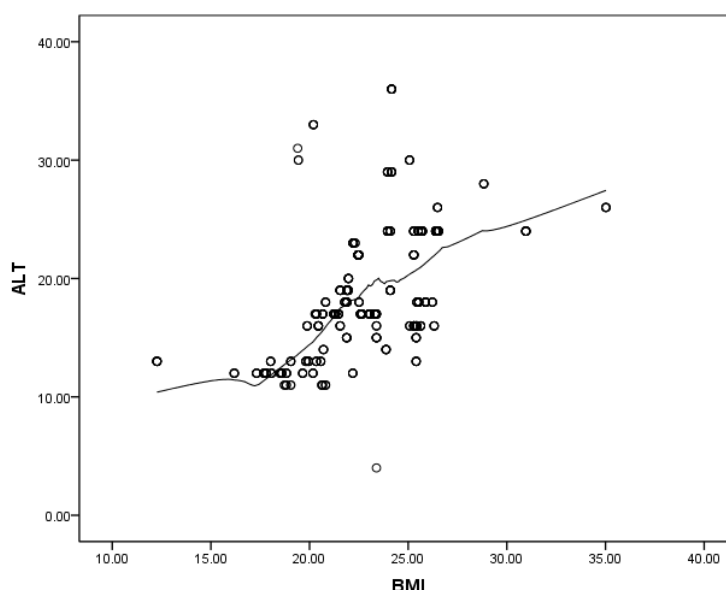
6-1- دراسة العلاقة بين مستويات ALT و BMI لدى مجمل أفراد العينة:

تمت دراسة العلاقة بين مستويات ALT و BMI لدى مجمل أفراد العينة (ذكور-إناث) باستخدام معامل اختبار بيرسون كما يبين الجدول التالي:

		BMI	ALT
BMI	Pearson Correlation	1	.535**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	500	500
ALT	Pearson Correlation	.535**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	500	500

الجدول (9) معامل اختبار بيرسون ومعنويته لدراسة العلاقة بين ALT و BMI لدى مجمل أفراد العينة

نلاحظ من الجدول (9) أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) مما يدل على وجود علاقة بين ALT و BMI لدى مجمل أفراد العينة، وقد كان معامل ارتباط بيرسون بين المتغيرين ($R = 0.598$) وهو معامل ارتباط طردي متوسط الشدة وغير خطي كما يبينه شكل الانتشار التالي:



الشكل (13) العلاقة بين متغيري BMI و ALT

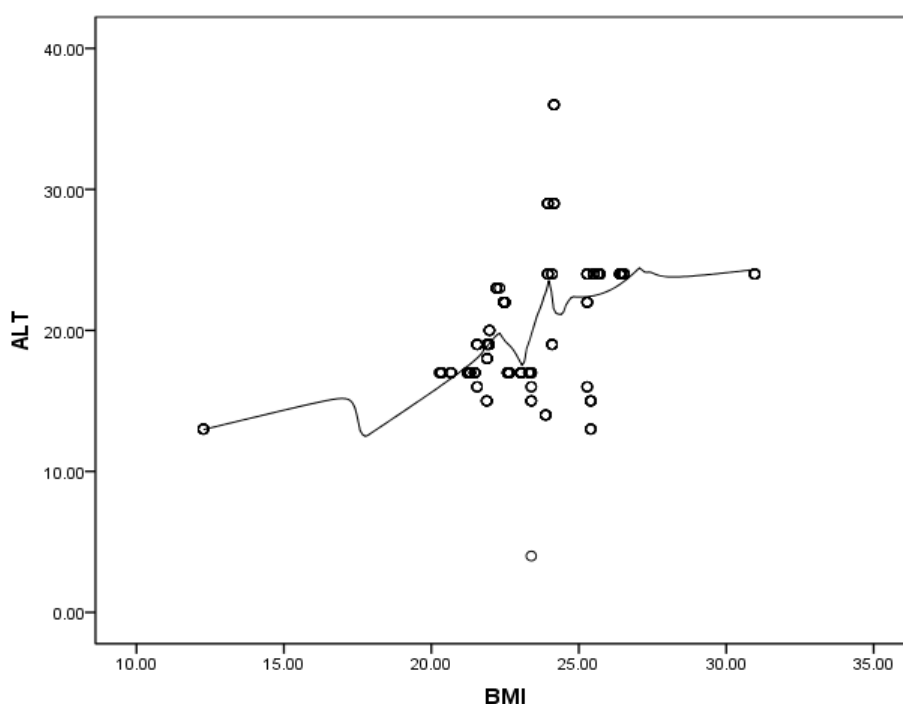
6-2- دراسة العلاقة بين مستويات ALT و BMI لدى أفراد العينة الذكور:

تمت دراسة العلاقة بين مستويات ALT و BMI لدى أفراد العينة الذكور باستخدام معامل اختبار بيرسون كما يبين الجدول التالي:

		BMI	ALT
BMI	Pearson Correlation	1	.459**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	325	325
ALT	Pearson Correlation	.459**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	325	325

الجدول (10) معامل اختبار بيرسون ومعنويته لدراسة العلاقة بين ALT و BMI لدى أفراد العينة الذكور

نلاحظ من الجدول أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) مما يشير إلى وجود علاقة بين ALT و BMI لدى أفراد العينة الذكور، وقد كان معامل ارتباط بيرسون بين المتغيرين ($R = 0.459$) وهو معامل ارتباط طردي متوسط الشدة وغير خطي كما يبينه الشكل (14).



الشكل (14) العلاقة بين متغيري BMI و ALT لدى أفراد العينة الذكور

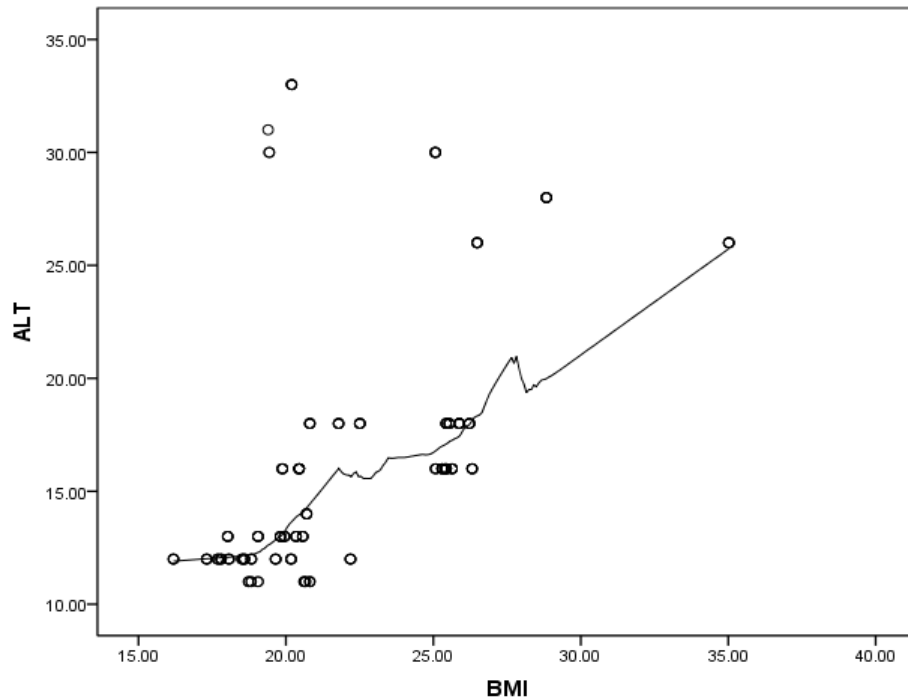
3-6- دراسة العلاقة بين مستويات ALT و BMI لدى أفراد العينة الإناث:

تمت دراسة العلاقة بين مستويات ALT و BMI لدى أفراد العينة الإناث باستخدام معامل اختبار بيرسون كما يبين الجدول التالي:

		BMI	ALT
BMI	Pearson Correlation	1	.559**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	175	175
ALT	Pearson Correlation	.559**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	175	175

الجدول (11) معامل اختبار بيرسون ومعنويته لدراسة العلاقة بين ALT و BMI لدى أفراد العينة الإناث

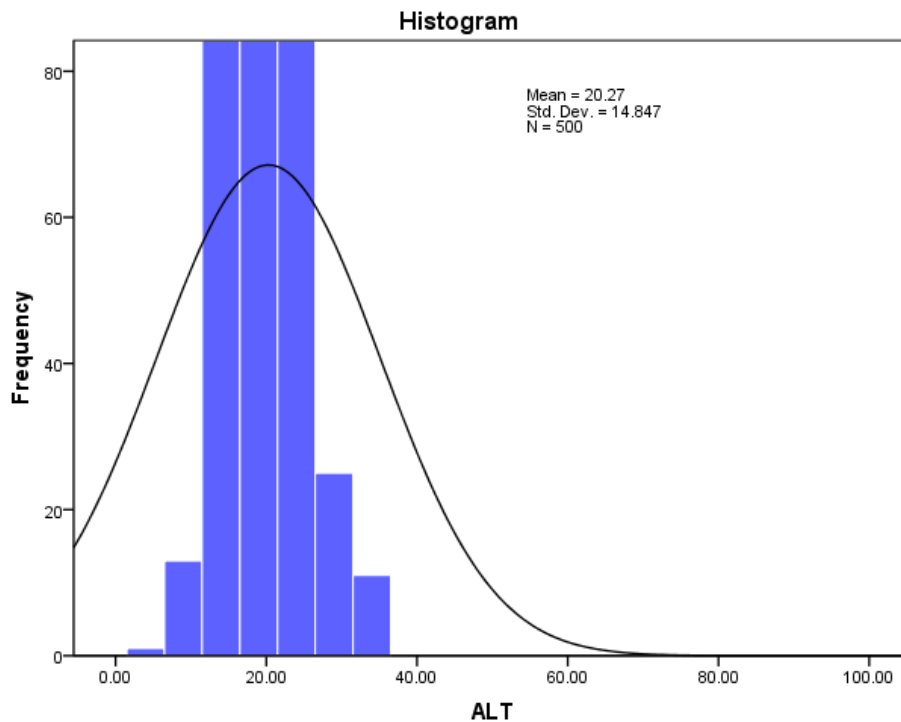
نلاحظ من الجدول (11) أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) مما يدل على وجود علاقة بين ALT و BMI لدى أفراد العينة الإناث، وقد كان معامل ارتباط بيرسون بين المتغيرين ($R = 0.559$) وهو معامل ارتباط طردي متوسط الشدة و غير خطي كذلك وهذا ما يبينه شكل الانتشار التالي:



الشكل (15) العلاقة بين متغيري BMI و ALT لدى أفراد العينة الإناث

7- دراسة التوزيع الطبيعي لمستويات ALT:

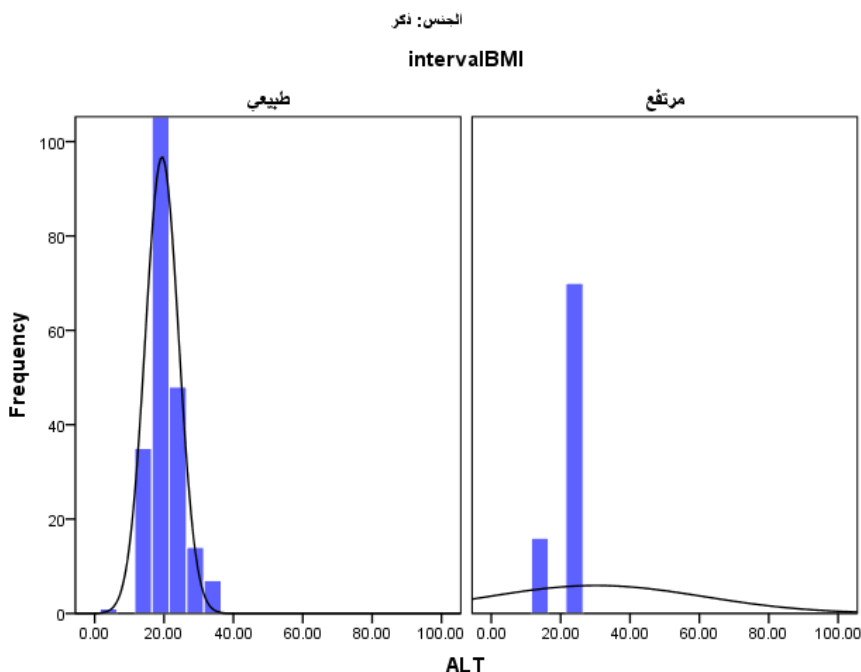
تم دراسة التوزيع الطبيعي لمستويات ALT ورسم منحنى التوزيع الطبيعي فحصلنا على الشكل التالي:



الشكل (16) توزيع مستويات ALT عند أفراد العينة

نلاحظ من الشكل (16) أن مستويات ALT أبدت توزيعاً غير طبيعي لدى أفراد العينة حيث لم يأخذ منحني التوزيع الطبيعي شكلاً متجانساً على مستويات ALT وكان ملتوياً لجهة اليسار أكثر من جهة اليمين.

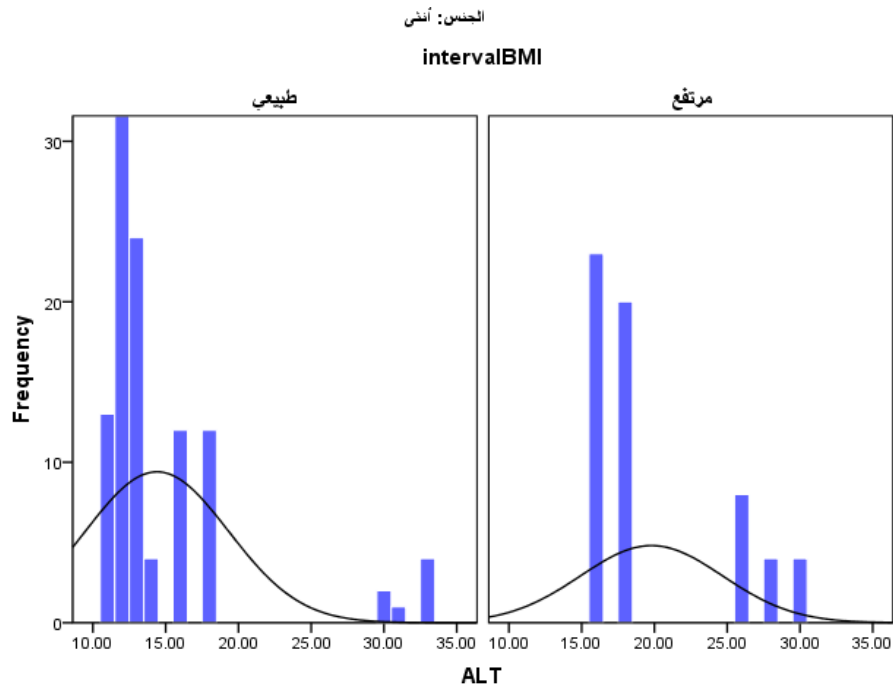
كما تمت دراسة التوزيع الطبيعي لمستويات ALT عند كل من الذكور والإناث وحسب فئات مشعر كتلة الجسم (طبيعي - مرتفع) كما يلي:



الشكل (17) توزيع مستويات الـ ALT عند الذكور حسب فئات مشعر كتلة الجسم (طبيعي - مرتفع)

نجد من الشكل (17) أن مخطط التوزيع الطبيعي لمستويات ALT عند الذكور ذوي BMI الطبيعي كان متطاولاً مما يشير إلى أن مستويات ALT لا تتبع التوزيع الطبيعي عند الذكور ذوي BMI الطبيعي، وكذلك عند الذكور ذوي BMI المرتفع لم تتبع مستويات ALT أيضاً التوزيع الطبيعي حيث كان المنحني مفلطحاً للأسفل ولم يأخذ شكلاً متجانساً.

يبين الشكل (18) مخطط التوزيع الطبيعي لمستويات ALT عند الإناث ذوات BMI الطبيعي حيث يظهر ملتوياً أكثر لجهة اليمين مما يشير إلى أن مستويات ALT عند الإناث ذوات BMI الطبيعي لا تتبع التوزيع الطبيعي، كذلك عند الإناث ذوات BMI المرتفع لم تتبع مستويات ALT التوزيع الطبيعي حيث كان المنحني مفلطحاً للأسفل ويوجد فيه التواء ولم يأخذ شكلاً متجانساً.



الشكل (18) توزيع مستويات الـ ALT عند الإناث حسب فئات مؤشر كتلة الجسم (طبيعي - مرتفع)

مما سبق نرى أن مستويات ALT لم تتبع التوزيع الطبيعي سواءً بالنسبة للجنس أو تصنيف فئات BMI وعليه تم حساب القيمة المئوية الأعلى إحصائياً لاعتبار هذه القيمة الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT فكانت عند 90% لأفراد العينة الذكور والإناث ذوي BMI الطبيعي وعند 95% لأفراد العينة الذكور والإناث ذوي BMI المرتفع والجدول التالي يبين ذلك:

Percentiles ALT							الجنس	فئات BMI
95%	90%	75%	50%	25%	10%	5%		
31	29	23	17	17	15	14	ذكر	طبيعي
20	19	16	13	12	11	11	أنثى	
36	30	26	24	23	16	14	ذكر	مرتفع
25	24	20	18	16	16	12	أنثى	

الجدول (12) القيمة المئوية لـ ALT

من الجدول (12) نجد أن:

- القيمة الأدنى الإحصائية عند 5% لمستويات ALT كانت 14 وحدة دولية/ل عند الذكور ذوي BMI الطبيعي و 11 وحدة دولية/ل عند الإناث ذوات BMI الطبيعي، بينما كانت هذه القيمة 14 وحدة دولية/ل عند الذكور ذوي BMI المرتفع و 12 وحدة دولية/ل عند الإناث ذوات BMI المرتفع.

- القيمة الأعلى الإحصائية عند 90% لمستويات ALT كانت 29 وحدة دولية/ل عند الذكور ذوي BMI الطبيعي و 19 وحدة دولية/ل عند الإناث ذوات BMI الطبيعي.
- القيمة الأعلى الإحصائية عند 95% لمستويات ALT كانت 36 وحدة دولية/ل عند الذكور ذوي BMI المرتفع بينما كانت عند الإناث ذوات BMI المرتفع 25 وحدة دولية/ل.

النتائج

تضمنت مجموعة الدراسة 325 من الذكور متوسط أعمارهم $(12,521 \pm 51,84)$ سنة و 175 من الإناث متوسط أعمارهن $(13,072 \pm 49,57)$ سنة، وقد كانت القيمة الوسطية ل ALT $(17,591 \pm 22,45)$ وحدة دولية/ل في مجموعة الذكور الكلية و $(5,526 \pm 16,22)$ وحدة دولية/ل في مجموعة الإناث الكلية.

تم اعتماد المجال الطبيعي ل BMI أقل من 25 كغ/م² وتبعاً لذلك كان 233 من الذكور من أصل 325 (71,7%) و 116 من الإناث من أصل 175 (66,3%) ضمن المجال الطبيعي ل BMI، وقد أظهرت مستويات ALT عند الأشخاص ذوي BMI الطبيعي توزعاً غير طبيعي في كل من مجموعتي الذكور والإناث وكانت القيمة الوسطية ل ALT في مجموعة الذكور ذوي BMI الطبيعي $(4,804 \pm 19,40)$ وحدة دولية/ل أما في مجموعة الإناث ذوات BMI الطبيعي فكانت القيمة الوسطية ل ALT $(4,92 \pm 14,40)$ وحدة دولية/ل.

تضمنت مجموعة الذكور ذوي BMI المرتفع 92 شخص (28,3% من مجموع الذكور) وكانت القيمة الوسطية ل ALT في هذه المجموعة $(10,965 \pm 30,17)$ وحدة دولية/ل وهي أعلى بشكل ملحوظ من القيم المشاهدة في مجموعة الذكور ذوي BMI الطبيعي ($P > 0,001$)، بينما تألفت مجموعة الإناث ذوات BMI المرتفع من 59 شخص (33,7% من مجموع الإناث) وكانت القيمة الوسطية ل ALT في هذه المجموعة $(4,895 \pm 19,80)$ وحدة دولية/ل وهي أعلى كذلك من القيم المشاهدة في مجموعة الإناث ذوات BMI الطبيعي بشكل واضح ($P > 0,001$).

بما أن مستويات ALT أبدت توزعاً غير طبيعي في كل من مجموعتي الذكور والإناث ذوي BMI الطبيعي وكذلك ذوي BMI المرتفع لذلك يمكن اعتبار القيمة المئوية الأعلى إحصائياً هي الحد الأعلى الطبيعي ل ALT، وقد اعتبرنا الحد الأعلى الطبيعي ل ALT بأنه القيمة المئوية 90% الأعلى في كل من مجموعتي الذكور والإناث ذوي BMI الطبيعي وكانت قيمته تبعاً لذلك 29 وحدة دولية/ل عند الذكور و 19 وحدة دولية/ل عند الإناث، أما في مجموعة الذكور والإناث ذوي BMI المرتفع اعتبرنا الحد الأعلى الطبيعي ل ALT عند القيمة المئوية 95% الأعلى وكانت قيمته 36 وحدة دولية/ل عند الذكور و 25 وحدة دولية/ل عند الإناث.

المناقشة

يعتبر مستوى ALT في المصل المشعر المخبري الأكثر موثوقية لتقييم أذية الخلية الكبدية ويستخدم بشكل شائع في تشخيص وتقييم ومتابعة الأمراض الكبدية، وعلى أي حال لم يدرس المجال الطبيعي ل ALT عند الأشخاص الأصحاء وتأثره بالمتغيرات المختلفة بشكل كافٍ، وقد أجريت هذه الدراسة على مجموعة من المتطوعين من أعضاء الكادر الطبي والتمريضي والعاملين والموظفين والمراجعين الأصحاء ظاهرياً في مشفى المواساة الجامعي ممن تتراوح أعمارهم بين (18-64) سنة في الفترة الممتدة من شهر آب 2013 حتى شهر تموز 2014 وذلك بهدف تحديد الحد الأعلى الطبيعي ل ALT ودراسة علاقته بالجنس ومشعر كتلة الجسم BMI.

النقطة الإيجابية الرئيسية في الدراسة هي حجم العينة الكبير (500) بالإضافة إلى التشدد في معايير الاشتمال والاستبعاد لاختيار الأفراد المناسبين للدراسة والتي لم تقتصر فقط على إجراء التحاليل المخبرية لاستبعاد الأشخاص الذين لديهم اضطراب في سكر وشحوم الدم وبالتالي تجنب التأثير المحتمل لهذه الاضطرابات على قيم ALT المصلية وإنما اعتمدنا كذلك على القصة المأخوذة بعناية والفحص السريري الدقيق لاستبعاد أي تأثير للكحول أو لأدوية حديثة الاستعمال بما فيها المسكنات والأدوية المتاحة بدون وصفة (over the counter)، وتم استبعاد الأشخاص ذوي الأمراض المزمنة التي قد تؤثر على مستويات ALT وكذلك الأشخاص الذين لديهم عوامل خطر محتملة للأمراض الكبدية مثل سوابق نقل دم أو وشم أو تعدد شركاء جنسيين أو سوابق شخصية أو عائلية لأمراض كبدية، كذلك استبعدنا الأشخاص الذين ظهرت لديهم بالفحص السريري موجودات قد تكون ذات صلة مع أمراض كبدية وهذا التشدد في معايير الاشتمال والاستبعاد يجنبنا العوامل التي قد تؤثر على مستويات ALT المصلية عند الأشخاص الأصحاء ظاهرياً ويزيد من مصداقية الدراسة.

بشكل مماثل للدراسات الأخرى المجرى أظهرت الدراسة اختلافات هامة في مستويات ALT المصلية بين الجنسين حيث كانت القيمة الوسطية ل ALT أعلى في مجموعة الذكور الكلية (17,591±22,45) منها في مجموعة الإناث الكلية (5,526±16,22) وكذلك كانت أعلى في مجموعة الذكور ذوي BMI الطبيعي (4,804±19,40) منها في مجموعة الإناث ذوات BMI الطبيعي (4,92±14,40)، وقد يكون هذا الاختلاف في مستويات ALT بين الجنسين في دراستنا ناتجاً عن اختلاف قيم BMI بينهما حيث كان المعدل الوسطي ل BMI في مجموعة الذكور الكلية (3±23,6) كغ/م² وهو أعلى من المعدل الوسطي لدى مجموعة الإناث الكلية (3,3±21,8) كذلك كان المعدل الوسطي ل BMI في مجموعة الذكور ذوي BMI الطبيعي (1,8±21,2) أعلى من المعدل الوسطي في مجموعة الإناث ذوات BMI الطبيعي (1,99±20,3)، كذلك قد يعود الاختلاف في مستويات ALT بين الجنسين إلى حقيقة أن الداء الكبدى التشحمي اللاكحولي NAFLD يترافق بشكل أكبر مع البدانة المركزية والتي هي أشيع لدى الذكور منها لدى الإناث.

أظهر التحليل الإحصائي كذلك أن مشعر كتلة الجسم BMI كان له تأثير هام إحصائياً على مستويات ALT في كلا الجنسين وهذا يتوافق مع نتائج الدراسات السابقة حيث كان المعدل الوسطي ل ALT في مجموعة الذكور ذوي BMI المرتفع $(10,965 \pm 30,17)$ أعلى منه في مجموعة الذكور ذوي BMI الطبيعي $(4,804 \pm 19,40)$ كذلك كان المعدل الوسطي ل ALT في مجموعة الإناث ذوات BMI المرتفع $(4,895 \pm 19,80)$ أعلى منه في مجموعة الإناث ذوات BMI الطبيعي $(4,92 \pm 14,40)$ ، وقد أثبتنا بالتحليل الإحصائي وجود ارتباط طردي لكنه غير خطي بين قيم ALT و BMI وذلك لدى كل من الذكور والإناث، وتجدد الإشارة إلى أن تأثير BMI على مستويات ALT مستقل عن عناصر المتلازمة الاستقلابية كون الدراسة استبعدت الأشخاص الذين لديهم اضطراب في سكر أو شحوم الدم أو ارتفاع توتر شرياني وبالتالي يمكن اعتبار BMI المرتفع عاملاً مستقلاً في إحداث ارتفاع ALT والذي قد يفسر بترافق زيادة الوزن مع NAFLD والذي يشكل السبب الأشيع لارتفاع ALT الخفيف غير العرضي.

اعتبرنا تعريف الحد الأعلى الطبيعي ل ALT بأنه القيمة المئوية 90% الأعلى عند الأشخاص الأصحاء ذوي BMI الطبيعي وذلك لأن قيم ALT كانت ذات توزيع غير طبيعي في مجموعة الدراسة الكلية وكذلك في مجموعة الأفراد ذوي BMI الطبيعي لذلك كان استخدام القيمة المئوية 90% الأعلى كتعريف للحد الأعلى الطبيعي ل ALT مناسباً أكثر من الحد الأعلى لفاصل الثقة 95% [83] وتبعاً لهذا التعريف كان الحد الأعلى الطبيعي ل ALT 29 وحدة دولية/ل عند الذكور و 19 وحدة دولية/ل عند الإناث، وعند اعتبار القيمة المئوية 95% الأعلى لمستويات ALT في مجموعة الأفراد ذوي BMI المرتفع كانت النتائج 36 وحدة دولية/ل لدى الذكور و 25 وحدة دولية/ل لدى الإناث.

على الرغم من الاختيار الدقيق والمناسب لأفراد الدراسة إلا أن كلاً من مجموعتي الدراسة الكلية والأفراد ذوي BMI الطبيعي تضمنت أفراداً ذوي قيم حدية أو ناشئة إحصائياً (خارج الخط) ويمكن إغفال هؤلاء الأفراد من خلال استبعاد النواشر إحصائياً، كذلك ينبغي للحد الأعلى الطبيعي أن يكون حساساً بشكل كافٍ لاختبارات المسح ولذلك اعتبرنا القيمة المئوية 90% الأعلى كحد طبيعي أعلى ل ALT مناسباً أكثر.

استبعدت الدراسة الأشخاص الذين لديهم اضطراب في شحوم الدم (HDL, TC, TG) مما يزيد من مصداقية النتائج كون الارتفاعات الصغرى في مستويات ALT مع وجود أذية كبدية محتملة أو التهاب كبدي قد تنتج عن ارتفاع الشحوم الثلاثية والكوليسترول في المصل، كذلك يجنب ضبط الضغط الشرياني لدى أفراد الدراسة الارتفاعات الصغرى في مستويات ALT التي قد تنتج عن الأمراض العصيدية والقلبية الوعائية [84].

إن نتائج هذه الدراسة تتوافق مع نتائج الدراسات المجراة سابقاً إلى حد كبير فعند مقارنتها مع نتائج دراسة Prati [63] التي أجريت في إيطاليا نجد تقارباً كبيراً بينهما حيث خلصت دراسة Prati إلى أن الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT يبلغ 30 وحدة دولية/ل عند الذكور و 19 وحدة دولية /ل عند الإناث وهي نفس نتائج دراستنا تقريباً (29 وحدة دولية/ل عند الذكور و 19 وحدة دولية/ل عند الإناث) على الرغم من اختلاف متوسط أعمار الجمهرة بين الدراستين حيث كان متوسط أعمار الجمهرة في دراسة Parti (10±30) سنة بينما كان متوسط الأعمار في دراستنا (12,521±51,84) سنة لدى الذكور و (13,072±49,57) سنة لدى الإناث، كذلك أثبتت دراسة Prati أن BMI هو عامل مؤثر بشكل مستقل في ارتفاع ALT لدى كلا الجنسين وهو ما توصلت إليه دراستنا كذلك.

بينما أظهرت نتائج الدراسة التي أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية [65] على البيض غير ذوي الأصول الإسبانية والسود غير ذوي الأصول الإسبانية والأمريكيين المكسيكيين اختلافات طفيفة عن نتائج دراستنا حيث كان الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT في تلك الدراسة (29 وحدة دولية/ل عند الذكور و 22 وحدة دولية/ل عند الإناث) وهنا يبرز دور الاختلافات العرقية في التأثير على المستويات الطبيعية لـ ALT .

كان هناك بعض الاختلافات كذلك بين نتائج دراستنا ونتائج الدراسة الكورية [66] حيث كان الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT في تلك الدراسة (31 وحدة دولية/ل لدى الذكور و 23 وحدة دولية/ل لدى الإناث) وهي أعلى قليلاً من القيم الموجودة في دراستنا ويمكن تفسير هذا الاختلاف باختلاف المجموعات العرقية بين الدراستين واختلاف المجال الطبيعي لـ BMI عند الآسيويين عن المجال المعتمد في دراستنا، وهذه الأسباب تفسر كذلك الاختلاف بين نتائج دراستنا ونتائج الدراسة اليابانية [68] التي أظهرت أن الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT كان لدى الذكور 29 وحدة دولية/ل ولدى الإناث 23 وحدة دولية/ل كما أثبتت وجود تأثير هام لـ BMI على مستويات ALT عند كلا الجنسين بشكل مستقل عن عناصر المتلازمة الاستقلابية وهو ما توصلت إليه دراستنا أيضاً.

بينما نجد اختلافات هامة عند مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسة الإيرانية [67] والتي كان الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT فيها 21 وحدة دولية/ل عند الذكور و 19 وحدة دولية/ل عند الإناث وأظهرت وجود ارتباط بين مستويات ALT و BMI لدى الذكور فقط وليس لدى كلا الجنسين كما في دراستنا ولكن الدراسة الإيرانية أجريت على فئة المسنين (أكبر من 50 سنة)، كذلك كان هناك اختلافات هامة بين نتائج دراستنا ونتائج الدراسة الباكستانية [73] حيث كان المعدل الوسطي لـ ALT في الدراسة الباكستانية 32,1 وحدة دولية/ل عند الذكور و 22,6 وحدة دولية/ل عند الإناث بينما كان المعدل الوسطي لـ ALT في دراستنا (22,45 عند الذكور و 16,22 عند الإناث) كما أظهرت تلك الدراسة وجود تأثير هام لـ BMI على مستويات ALT في كلا الجنسين حيث كان المعدل الوسطي لـ ALT لدى الأفراد ذوي BMI المرتفع أعلى بنسبة 52% منه لدى الأفراد ذوي BMI الطبيعي إلا أن الدراسة الباكستانية أجريت على عينة ذات حجم صغير (143) كما أنها لم تقيم العوامل الأخرى التي قد تؤثر على مستويات ALT مثل ارتفاع سكر الدم واضطراب الشحوم

محددات الدراسة

أحد محددات الدراسة هو احتمال اشتغالها على أفراد غير عرضيين لديهم داء كبدي كامن مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي أو التشمع الصفراوي البدئي أو أذية كبدية دوائية غير عرضية، إلا أنه يمكن إغفال هذه النقطة بسبب ندرة هذه الآفات والتشدد في معايير الاشتغال والاستبعاد والتي اعتمدت على القصة المرضية المأخوذة بعناية والفحص السريري الدقيق لاستبعاد الأشخاص الذين لديهم سوابق شخصية أو عائلية لأمراض كبدية أو قصة دوائية حديثة أو موجودات سريرية قد تكون ذات صلة بالآفات الكبدية، ومن المحددات الأخرى كذلك الاعتماد في تقييم الكحولية على الاستجواب فقط مما قد يسبب ارتفاعاً مضللاً في قيم ALT ناتجاً عن الكحولية بسبب إنكار الأفراد لقصة تعاطي الكحول.

أحد المحددات كذلك عدم إجراء اختبارات لمسح التهابات الكبد الفيروسيّة المزمنة (HBsAg و AntiHCV) عند اختيار جمهرة الدراسة مما قد يؤثر على مستويات ALT نتيجة احتمال وجود أفراد غير عرضيين مصابين بالتهاب كبد فيروسي مزمن في جمهرة الدراسة، إلا أن التشدد في معايير الاشتغال والاستبعاد من خلال استبعاد الأشخاص الذين لديهم عوامل خطر محتملة لالتهابات الكبد الفيروسيّة المزمنة (سوابق نقل دم أو وشم أو تعدد الشركاء الجنسيين) بالإضافة إلى حجم العينة الكبير والتحليل الإحصائي المستخدم الذي استبعد القيم الحدية أو الناشئة كل هذه العوامل تجعل تأثير هذا المحدد على نتائج الدراسة قليل الأهمية .

المحدد الأخير لدراستنا هو أننا لم نجر إيكوغرافي للكبد لأفراد الدراسة لتحري الداء الكبدي التشحمي اللاكحولي NAFLD لديهم وبالتالي معرفة إذا ما كان تأثير ارتفاع BMI على مستويات ALT ذا علاقة مع NAFLD ولكننا استبعدنا الأشخاص الذين لديهم عوامل خطر للداء الكبدي التشحمي اللاكحولي مثل اضطراب سكر وشحوم الدم وارتفاع التوتر الشرياني، و تحذر الإشارة هنا إلى أن الكبد قد يكون طبيعياً بالتصوير الإيكوغرافي عند بعض مرضى NAFLD ولذلك يتطلب التشخيص الصحيح لـ NAFLD/NASH تقييم العوامل المتعلقة بنمط الحياة إضافة إلى المشعرات المخبرية والموجودات التصويرية وخزعة الكبد.

الخلاصة

إن الحد الأعلى الطبيعي لـ ALT أقل من القيم المرجعية الحالية وهو يختلف بين الذكور والإناث حيث يبلغ 29 وحدة دولية/ل عند الذكور و19 وحدة دولية/ل عند الإناث، كما أنه يتأثر بمشعر كتلة الجسم BMI حيث توجد علاقة طردية غير خطية بينهما عند كلا الجنسين وهذا التأثير لمشعر كتلة الجسم على قيم ALT مستقل عن عناصر المتلازمة الاستقلابية.

توصيات الدراسة

- ضرورة إعادته الدراسة بعد تلافي سلبياتها للحصول على قيم تؤخذ بالاعتبار عند تفسير النتائج المخبرية أثناء اختبارات المسح وكذلك عند تقييم ومتابعة مرضى الأمراض الكبدية المزمنة.
- الأخذ بالاعتبار تأثير البدانة وزيادة مشعر كتلة الجسم BMI على قيم ALT عند تفسير النتائج المخبرية سواء أثناء اختبارات المسح أو عند تقييم مرضى الداء الكبدى المزمن.
- إجراء دراسات أخرى لتحديد العلاقة بين BMI و ALT بشكل أدق وتحديد قيم مرجعية لـ ALT تبعاً لقيمة BMI.
- إجراء دراسات لتحديد علاقة مستويات ALT مع العمر.

References

- [1] Feldman M , Brandt J , Sleisenger MH , eds. Sleisenger & Fordtran ' s Gastrointestinal and Liver Disease , 8th edn. Vol. 1 .Philadelphia: Saunders Elsevier , 2006.
- [2] Schiff ER , Maddrey WC , eds. Schiff ' s Diseases of the Liver , 8th edn. Vol. 1 . Philadelphia : Lippincott – Raven , 1999 .
- [3] Dufour DR. Liver Disease. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. St. Louis, MO: Elsevier/Saunders; 2006;1777–1848.
- [4] Pratt DS , Kaplan MM . Evaluation of abnormal liver – enzyme results in asymptomatic patients . N Engl J Med 2000 ; 342 : 1266 – 71 .
- [5] Begum T , Oliver MR , Kornberg AJ , et al . Elevated aminotransferase as a presenting finding in a patient with occult muscle disease . J Paediatr Child Health 2000 ; 36 : 189 – 90 .
- [6] Helfgott SM , Karlson E , Beckman E . Misinterpretation of serum transaminase elevation in “ occult ” myositis . Am J Med 1993 ; 95 : 447 – 9 .
- [7] Dufour DR. ed. Laboratory Guidelines for Screening, Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. National Academy of Clinical Biochemistry, 2000.
- [8] Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. NEJM. 2000;(342);1266–1271.
- [9] American Gastroenterological Association. Evaluation of Liver Chemistry Tests. Gastroenterology. 2002;123:1364–1366.
- [10] Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests Gastroenterology 2002;123:1367–84.

- [11] Ahmed A, Keefe, E. Liver Chemistry and Function Tests. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 2006: www.accessmedicine.com. Accessed November 10, 2008.
- [12] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221–31.
- [13] Ioannou G N, Boyko E J, Lee S P. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 76 –82.
- [14] Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med*. 2000 Aug 1;109(2):109–13.
- [15] Attasaranya S , Fogel EL , Lehman GA . Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis . *Med Clin North Am* 2008 ; 92 : 925 – 60 , x.
- [16] Pincus M, Tierno PM, Dufour DR. Evaluation of Liver Function. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21st ed. St. Louis, MO: Elsevier/Saunders;2007:263–278.
- [17] Chopra S. Patterns of plasma aspartate and alanine aminotransferase levels with its liver disease. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA; 2008. www.uptodate.com. Accessed October 23, 2008.
- [18] Sherwood P, Lyburn I, Brown S, Ryder S. How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact. *BMJ* 2001;322:2768.
- [19] CDC . Surveillance for acute viral hepatitis – United States, 2006 . *MMWR* 2008 ; 57 (No. SS – 2).
- [20] Yousfi MM , Rakela J . Other hepatitis viruses . In: Boyer TD , Wright TL , Manns MP (eds) *Zakim and Boyer ' s Hepatology: A Textbook of Liver Disease* , 5th edn. Saunders Elsevier , Philadelphia, 2006: 725 – 33.
- [21] Johnston DE. Special consideration in interpreting liver function tests. *AAFP*. 1999;59:2223–2230.

- [22] Abdo A , Meddings J , Swain M . Liver abnormalities in celiac disease . Clin Gastroenterol Hepatol 2004 ; 2 : 107 – 12 .
- [23] Newton JL. Fatigue in primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis 2008 ; 12 : 367 – 83 .
- [24] Rubens DJ . Hepatobiliary imaging and its pitfalls . Radiol Clinics North Am 2004 ; 42 : 257 – 78 .
- [25] Chand N , Sanyal AJ . Sepsis– induced cholestasis. Hepatology 2007 ; 45 : 230–41 .
- [26] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004;350: 1118–1129.
- [27] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507–539.
- [28] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. J Hepatol 2002;36:543–546.
- [29] Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen–negative chronic hepatitis B. Hepatology 2001;34:617–624.
- [30] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2008;49:652–657.
- [31] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661–662.
- [32] Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. Gastroenterology 2012;142:1360–1368, e1361.
- [33] EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167–185.
- [34] Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. J Hepatol 2008;48 (Suppl. 1): S2–S19.

- [35] Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection :an update for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2007 Aug;82(8):967–75.
- [36] EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–943.
- [37] Williams R. Global challenges in liver disease. *HEPATOLOGY* 2006;44: 521–526.
- [38] Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis* 2005;25:52–64.
- [39] Ahmed A, Keeffe EB. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;126:1409–1415.
- [40] Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
- [41] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
- [42] Angulo P . GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 883 – 9 .
- [43] Weisberg SP , McCann D , Desai M , et al . Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue . *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 1796 – 808.
- [44] Stranges S , Dorn JM , Muti P , et al . Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population based study . *Hepatology* 2004 ; 39 : 754 – 63 .
- [45] Angulo P , Keach J , Batts KP , et al . Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease . *Hepatology* 1999 ; 30 : 1356 – 62.

- [46] Kleiner DE , Brunt EM , Van Natta M , et al . Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease . *Hepatology* 2005 ; 41 : 1313 – 21 .
- [47] Adams LA , Lindor KD , Angulo P . The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease . *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 :1316 – 20 .
- [48] Adams LA , Lymp JF , St Sauver J , et al . The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population – based cohort study . *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 113 – 21.
- [49] Adams LA , Angulo P . Treatment of nonalcoholic fatty liver disease . *Postgrad Med J* 2006 ; 82 : 315 – 22 .
- [50] Czaja AJ , Freese DK . Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis . *Hepatology* 2002 ; 36 : 479 – 97 .
- [51] Silveira MG , Talwalkar JA , Angulo P , Lindor KD . Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long – term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 1244 – 50 .
- [52] Hennes EM , Zeniya M , Czaja AJ , et al . Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis . *Hepatology* 2008; 48 :169 – 76 .
- [53] Czaja AJ ,Manns MP.Advances in the diagnosis,pathogenesis,and management of autoimmune hepatitis.*Gastroenterology*.2010 Jul;139(1):58–72.
- [54] Selvarajah V,Montano-Loza AJ,Czaja AJ.Systematic review :managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs.*Aliment Pharmacol Ther*.2012 Oct;36(8):691–707.
- [55] Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes.Part2.IFCC method for alanine aminotransferase.*J Clin Chem Clin Biochem* 1986;24:451–95.

- [56] German Society for Clinical Chemistry. Recommendation of carrying out standard ECCLS procedures for the catalytic concentration of alanine aminotransferase at 37°C. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:901–9.
- [57] Karmen A, Wroblewski F, LaDue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955; 34: 126–133.
- [58] Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest.* 1955;34(1):126–31.
- [59] Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver–enzyme results in asymptomatic patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1266–71.
- [60] Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, Abrams GA. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology* 2005; 42:650–6.
- [61] Liu CH, Lin JW, Tsai FC et al. Noninvasive tests for the prediction of significant hepatic fibrosis in hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferases. *Liver Int.* 2006; 26:1087–94.
- [62] Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ.* 2004; 328: 983.
- [63] Prati D, Taioli E, Zanella A et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 1–10.
- [64] Massard J, Ratziu V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl.): S19–24.
- [65] Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55: 447–54.
- [66] Lee JK, Shim JH, Lee HC et al. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010; 51: 1577–83.

- [67] Jamali R, Pourshams A, Amini S, Deyhim MR, Rezvan H, Malekzadeh R. The upper normal limit of serum alanine aminotransferase in Golestan Province, northeast Iran. *Arch Iran Med*. 2008;11(6):602–7.
- [68] Eguchi Y, Hyogo H, Ono M et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012; 47:586–95.
- [69] Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:71–9.
- [70] Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17–26.
- [71] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–31.
- [72] Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e561–5.
- [73] Bilal M, Tariq A, Khan S, Quratulain , Shahid MF, Khan MW, et al. Influence of gender, BMI, and ethnicity on serum ALT levels of healthy students of a medical school. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2011;23(1):70–2.
- [74] Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 2007; 133:1814–20.
- [75] Suh SY, Choi SE, Ahn HY, Yang HM, Kim YI, Sung NJ. The association between normal alanine aminotransferase levels and the metabolic syndrome: 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism* 2009; 58: 1731–6.
- [76] Wu WC, Wu CY, Wang YJ et al. Updated thresholds for serum alanine aminotransferase level in a large-scale population study composed of 34 346 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 560–8.

- [77] Siddiqui MS, Sterling RK, Luketic VA et al. Association between high-normal levels of alanine aminotransferase and risk factors for atherogenesis. *Gastroenterology* 2013;145: 1271–9.
- [78] Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin. Chem.* 2000; 46: 2027–49.
- [79] Hall KE, Proctor DD, Fisher L, Rose S (2005) American Gastroenterology Association Future Trends Committee Report: Effects of aging of the population on gastroenterology practice, education, and research. *Gastroenterology* 129:1305–1338.
- [80] Mohamadnejad M, Pourshams A, Malekzadeh R, Mohamadkhani A, Rajabiani A, et al. (2003) Healthy ranges of serum alanine aminotransferase levels in Iranian blood donors. *World J Gastroenterol* 9: 2322–2324.
- [81] Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM, Handelsman DJ, Naganathan V, et al. (2010) The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65: 712–717.
- [82] Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(5):e561–5.
- [83] Hyndman RH, Fan Y. Sample quantiles in statistical packages. *Am Stat* 1996; 50: 3615.
- [84] Iso H, Naito Y, Sato S et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 490–9.