

المبادئ العامة للعمل في المخبر السريري

الوظيفة الرئيسية للمخبر السريري إعطاء المعلومات الكيميائية الحيوية لتدبير المرضى. تكون هذه المعلومات ذات قيمة فقط إذا كانت دقيقة وذات صلة بحالة المريض، وإذا كانت أهميتها موضع تقدير من قبل الأخصائي السريري. عندها يمكن أن تُستخدم بصورة ملائمة لتوجيه السريري لاتخاذ القرار الملائم. تُستخدم الاختبارات الكيميائية الحيوية على نطاق واسع في الطب، لعلاقتها بكل من الأمراض التي لها أساس استقلابي واضح (مثل الداء السكري وقصور الدرق) وتلك التي تكون تبدلاتها الكيميائية الحيوية ناجمة عن المرض (مثل الفشل الكلوي وسوء الامتصاص). تُستخدم الاختبارات الكيميائية الحيوية في التشخيص، والإنذار، والمراقبة والتقصي.

The principal function of biochemical tests

Screening	Diagnosis
Detection of Subclinical disease	Confirmation or rejection of clinical diagnosis
Monitoring	Prognosis
Monitoring progression or response to treatment	Information regarding the likely outcome of disease

الاعتيان Sampling

ينبغي جمع عينة التحليل ونقلها إلى المخبر بإتباع إجراءات نوعية. وينبغي أن تبدأ هذه الإجراءات بالشكل المطلوب للتحليل، والذي يتضمن:

- اسم المريض
- رقم المستشفى (إذا توفر بصورة ملائمة)
- العنوان
- اسم الطبيب المسؤول
- التشخيص السريري/ المشكلة
- الاختبارات المطلوبة
- نمط النموذج
- تاريخ وزمن الاعتيان
- المعالجة المرتبطة بالحالة

المريض Patient

تتأثر بعض المواد المطلوبة للتحليل بعدد من المتغيرات مثل وضعية الوقوف وزمن اخذ العينة من اليوم. وقد يكون من الضروري تحديد معيار للشروط التي يتم فيها الحصول على العينة.

Important factors which influence biochemical variable

Factor	Example of variable affected
Age	Alkaline phosphatase
Sex	Gonadal steroids
Pregnancy	Thyroxin (total)
Posture	Proteins
Exercise	Creatine kinase
Stress	Prolactin
Nutritional state	Glucose
time	Cortisol

العينة Sample

ينبغي أن تكون العينة ملائمة للاختبار المطلوب.
تُجرى معظم التحاليل على المصل أو البلازما، و يُطلب أحياناً إجراء تحاليل على الدم الكامل.
وهناك قيمة أيضاً لتحاليل البول والسائل الدماغي الشوكي وسائل الجنب.
ينبغي تجنب الانحلال عند بزل الدم، فالانحلال يسبب زيادة في تراكيز فسفات وبوتاسيوم البلازما، وفي فاعلية AST الناقلة للأمين.

ينبغي على العامل في المخبر أن يعطي الانتباه التام لأية نتائج تكون مثيرة للدهشة في قيمتها.
إن جمع الدم في الأوعية الخطأ يمكن أن يؤدي إلى نتائج خاطئة بصورة واضحة. فالـ EDTA والأكزالات المستخدمين كمضادَي تخثر من أجل بعض الاختبارات الدموية، يمكن أن يتحدا مع الكالسيوم ويسببان تناقصاً في تراكيزه المقاسة في البلازما.

ينبغي اتخاذ احتياطات خاصة لدى تحليل عينات عالية الاختطار كتلك الحاوية على فيروس B أو C أو HIV.

تحليل العينة Sample analysis

إن طريقة التحليل النموذجية تكون نوعية Specific و حساسة Sensitive ومضبوطة Accurate ودقيقة Precise.

بالإضافة إلى ذلك ينبغي أن تكون رخيصة Cheap وبسيطة Simple وسريعة الإنجاز Quick to perform.

من الملائم إجراء مجموعة من الاختبارات المرتبطة ببعضها على العينة ذاتها. مثلاً تحديد تراكيز كالسيوم وفسفات المصل وكذلك فاعلية الفسفاتاز القلوية، يمكن أن يعطي معلومات تفيد في تشخيص مرض عظمي.

النوعية specificity

تعد النوعية specificity في الاختبارات الطبية التشخيصية لمرض معين:

النسبة بين عدد الحالات السلبية الحقيقية إلى كل العينات السلبية التي تم اختبارها.

عدد الحالات السلبية الحقيقية

أي أن النوعية =

عدد الحالات السلبية الحقيقية والإيجابية الكاذبة

$$\text{Specificity} = \frac{\text{True negative}}{\text{True negative} + \text{False positive}} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}}$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{True negative}}{\text{all without disease}} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}}$$

والنوعية 100% تعني أن عينة الأشخاص الأصحاء ظاهرياً يظهرون بالاختبار أنهم أصحاء أيضاً. والنتائج كلها سلبية. النوعية وحدها لن تعطينا فكرة عن الاختبار، لأن النوعية 100% يمكن تحقيقها بسهولة باعتبار أن كل الحالات المفحوصة سلبية لذلك تجب علينا معرفة حساسية الاختبار أيضاً. والاختبار ذي النوعية العالية فيه القليل من الأخطاء.

الحساسية Sensitivity

في أي اختبار يتم إجراؤه...مثل فحص الدم لتحديد فيما إذا كان المرء مريضاً أم لا، أو في النظام الذاتي والأجهزة الذاتية، لكشف المنتجات الشاذة في المصنع:

تُعد الحساسية طريقة للتعبير عن أمور خاصة بالإجراءات المخبرية، حساسية هذا الاختبار هي النسبة بين الحالات ذات النتائج الإيجابية الحقيقية إلى كل الحالات الإيجابية الحقيقية والسلبية الكاذبة.

الحساسية =

$$\frac{TP}{TP + FN} = \frac{\text{TruePositive}}{\text{Truepositive} + \text{Falsenegative}}$$

$$\frac{TP}{TP + FN} = \frac{TP}{\text{all with disease}} = \text{الحساسية}$$

الحساسية وحدها لا تعطينا فكرة عن الاختبار، لذلك يجب أيضاً معرفة النوعية. والحساسية 100% يمكن تحقيقها بسهولة إذا اعتبرنا كل العينات المفحوصة إيجابية الاختبار.

النتائج المتوقعة الإيجابية تعطى بالعلاقة $\frac{TP}{TP + FP}$ وهي تختلف عن الحساسية.

الدقة والمضبوطة (الضبط) Accuracy and Precision

Truth المكتشفة من خلال التجارب: الصحة تعادل الملاحظات الأولية بالإضافة إلى التصحيحات المضافة أو زيادة المعرفة.

المضبوطة Accuracy: تخبرنا عن الحقيقة أو Truth، أما

الدقة Precision: تدل على القيمة ذاتها مرة تلو أخرى.

عند معظم الأشخاص فإن Accuracy وال Precision لهما المعنى ذاته لكن عند المهتمين بالقياسات والتحليل فإن العبارتين لهما معنيين مختلفين تماماً.

من الضروري التمييز بين القياس والعد بشكل واضح.

والنتائج المستخلصة من العد ستكون دقيقة تماماً بينما المستخلصة من القياسات قد تقترب من الصحة.

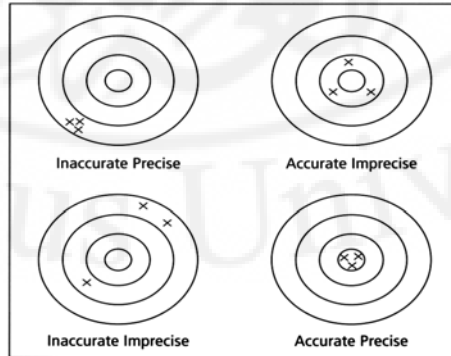
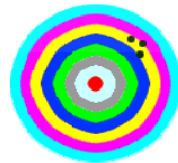
وتعاملنا يكون مع الأرقام الصحيحة تماماً، لكننا لم نتعامل مع طبيعة الأرقام التي نحصل عليها من النتائج المقاسة أو المقربة.

وقد تكون أفضل طريقة للتفريق بين ال accuracy وال precision هي استخدام ما يشابه دريئة الهدف، حيث تمثل ال (Truth الصحة) مركز الدريئة تماماً.

الدقة Precision

إن درجة الدقة في إجراء أية عملية تحليلية أو درجة فعالية الطرق والأدوات المستخدمة للحصول على نتيجة... تبدو بما يضمن تكرارية Reproducibility في النتائج.

تتعلق الدقة Precision بجودة أي إجراء والذي نحصل من خلاله على النتائج ويمكن تمييزها عن المضبوطة (الضبط) Accuracy والتي تتعلق بجودة النتيجة نفسها.



The 'dartboard' analogy can be used to illustrate accuracy and precision.

في دريئة الهدف هنالك تماثل بالقيم رغم أنها غير صحيحة In accurate وهذا التماثل يمكن تحقيقه باستخدام مجال الرؤية sighting scope أو بعضاً من أنواع أدوات الثبات بالمعرفة التي حصلنا عليها من خلال مراقبة النتائج.

إن دريئة الهدف قد تعطينا فكرة عن التعديلات المنهجية systematic adjustment (أسفل الهدف أو إلى أيسر الهدف الذي أشير إليه)، وذلك للوصول إلى نتائج أكثر صحة... بالإضافة إلى الدقة Precision التي تم الوصول إليها في هذه الطرق والتجهيزات.

الضبط (المضبوطة) Accuracy درجة التماثل مع المعياري (الصحة)

وتتعلق جودة النتيجة ويتم تمييزها عن الدقة Precision والتي تتعلق بجودة الإجراءات.

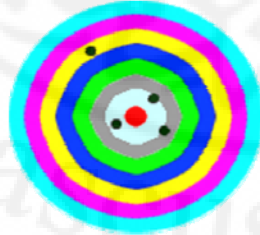


قد تشير الدريئة في الشكل إلى أن النتائج غير متلائمة مع الخبرة.

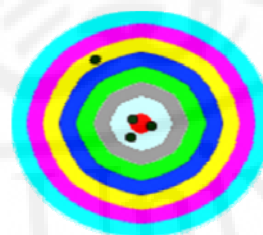
تم الاقتراب من الصحة بالرغم من عدم وجود دقة Precision كبيرة، وقد تحتاج هذه الدريئة إلى تبديل أو تعديل في التجهيزات أو في الطريقة المستخدمة للحصول على النتيجة إذا كان المطلوب درجة عالية من الدقة Precision.



يمثل الشكل النتائج التي تشير إلى كل من الـ accuracy و الـ precision وهو يختلف عن الشكل الذي يمثل فيه دريئة الهدف إحدى التعديلات المنهجية التي أشير إليها بمراعاة الـ precision دون الـ accuracy.



Accuracy with blunder



Precision with blunder

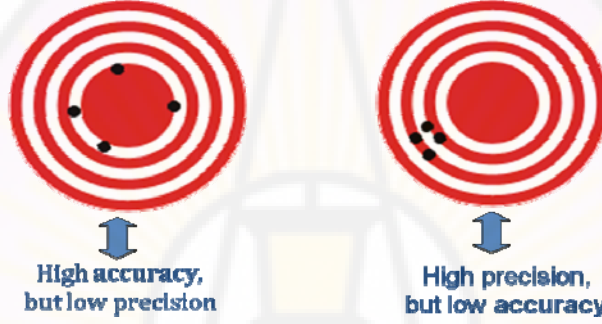
إن الحاجة إلى الدقة Precision في الأبحاث غالباً هي أكبر، وتؤدي إلى كلفة أكبر، وللحصول على درجة عالية من الدقة Precision قد يكون من الضروري استخدام تجهيزات ذات كلفة عالية أو طريقة تستهلك قدراً كبيراً من الزمن.

وعلى الباحث أو المحلل أن يحدد ما هي الطريقة والدقة Precision الناتجة، إذا كان من الضروري الوصول إلى المضبوطة (الضبط) Accuracy المطلوبة والمتلائمة مع الخبرة.

المضبوطة (الضبط) Accuracy: في العلوم - الهندسة - الصناعة - الإحصاء ... هي درجة من تماثل الكميات المقاسة والمحسوبة مع القيمة الحقيقية الفعلية.

الدقة Precision، أو ما يسمى بالاسترداد أو التكرارية، هي الدرجة التي ستعطي فيها القياسات نتائج متشابهة أو اقتراب نتائج القياسات المتكررة ... للعينة نفسها من القيمة الوسطى.

يمكن أن تكون نتائج القياسات مضبوطة accurate، لكن لا تكون دقيقة precise وقد تكون العكس، ويمكن أن تكون مضبوطة ودقيقة وفي هذا الحالة تسمى موثوقة أو متحقق من صلاحيتها (valid).



التحديد الكمي لـ Accuracy والد Precision

إن أية طريقة تحليلية يجب أن تحقق المضبوطة Accuracy و الدقة Precision والنتائج فيها يجب أن تكون قريبة ومتمركزة بشكل وثيق حول قيمة معلومة.

في دراسة لأي نتيجة: فإن القيمة 8 مثلاً سترمز إلى أن أدوات القياس قادرة على أنها تقيس ما هو أكبر من القيمة 1. فبينما القيمة 8.0 وهو كما في الرياضيات مساوية لـ 0.8 سترمز إلى أن القيمة في الموقع العشري الأقل الأول والقيمة الثابتة 8.0 أكثر دقة precision، لذلك تعد accuracy عملية تصحيح القياسات بينما الـ precision تحديد القدرة على التخلص من الفروقات الصغيرة.

تُقسم الدقة precision إلى:

التكرارية repeatability: ازدياد التبدلات عند الحفاظ على الشروط ذاتها باستخدام الأدوات نفسها والمخبريين ذاتهم وتكرار العمل في فترة زمنية قصيرة.

الاسترداد reproducibility: ازدياد التبدلات عند استخدام عمليات القياس نفسها باستخدام أدوات مختلفة وفي زمن طويل.

يعبر عادة عن الدقة precision بالانحراف المعياري في عملية القياسات، وتسمى كذلك الأخطاء المعيارية لعملية القياس.

يُعد المجال المحدد بانحراف معياري 1 مجاًلاً مرجعياً في العديد من القياسات (68.3 one sigma %).

وإذا تم إجراء قياسات كافية لتقدير الانحرافات المعيارية بشكل صحيح في عملية ما، وكذلك إذا أدت عملية القياس إلى أخطاء متوزعة بشكل طبيعي، فإن ذلك يجب أن يمثل 68.3% من القيم الحقيقية للقياسات و سوف تتوضع بانحراف معياري قدره 1.

أما نسبة 95.1% من القيم الحقيقية للقياسات فتتمثل انحرافين معياريين.

ونسبة 99.7% من القيم الحقيقية للقياسات فتتمثل 3 انحرافات معيارية.

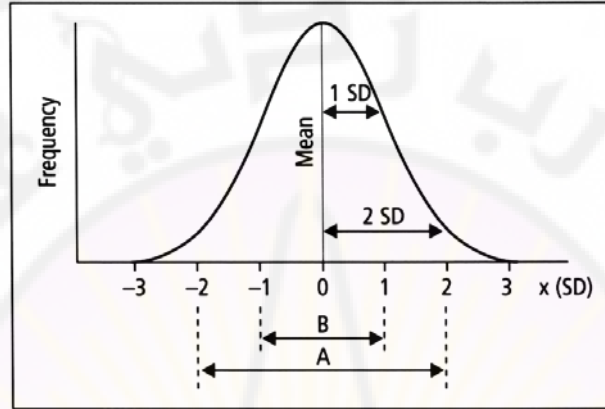


Diagram of a Gaussian (normal or symmetrical) distribution curve. The span (A) of the curve, the distance between the mean ± 2 SD, includes about 95% of the 'population'. The narrower span (B), the distance between the mean ± 1 SD, includes about 67% of the 'population'.

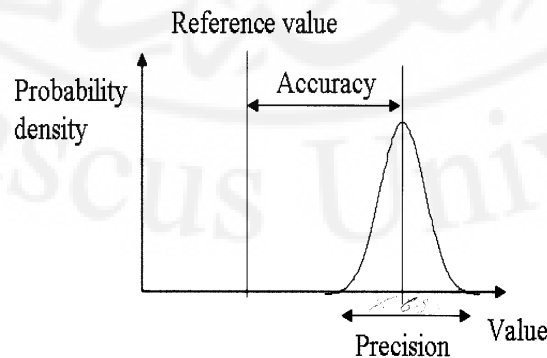
النظرية الحدية المركزية The central limit theory

تتنبأ إمكانية توزع القياسات في مجال من الطبيعي باحتمال أكبر من القياسات المفردة.

بالإمعان في المضبوطية (الضبط) accuracy: يمكن أن نميز بين أمرين:

فروقات ما بين وسطي القياسات، والقيم المرجعية والميل bias، حيث أن إجراء تصحيح للميل ضروري للمعايرة.

الآثار المرافقة لهذه العملية بالإضافة إلى آثار الدقة precision.



الكفاءة Efficiency

كفاءة الاختبار هي عدد النتائج الصحيحة مقسومة على العدد الكلي للاختبارات.

تُعطى الكفاءة بالعلاقة التالية:

القيم الإيجابية الحقيقية + القيم السلبية الحقيقية

100 X

العدد الكلي للاختبارات

TP + TN

X 100

Total number of tests

القيم المتوقعة Predictive Values

إن الاختبار عالي النوعية والحساسية ليس من الضروري أن يعطي مضمون سريري جيد، وذلك لأن قابلية الاختبار لتشخيص المرض تعتمد على انتشاره بين السكان المدروسين. وتُعطى هذه القابلية بالقيمة المتوقعة (PV) "predictive" value.

$$PV_{+ve} = \frac{TP}{TP + FP} \times 100X$$

TP + FP

TN

100X

$$PV_{-ve} = \frac{TN}{TN + FN} \times 100X$$

TN + FN

نسب الاحتمالية Likelihood ratios

إن مفهوم القيم المتوقعة غير مألوف لدى الكثيرين، والمفهوم المتفق عليه هو نسب الاحتمالية "Likelihood ratios" (LRs).

تُعطى LR للنتيجة الإيجابية بالعلاقة التالية: $LR_{+ve} = \text{sensitivity} / (1 - \text{specificity})$

وتُعطى LR للنتيجة السلبية بالعلاقة التالية: $LR_{-ve} = (1 - \text{sensitivity}) / \text{specificity}$

وتُستخدم LRS لتعكس احتمالية الحالة الموجودة قبل إجراء التحليل إلى احتمالية وجود الحالة عقب التحليل. وكلما ازدادت قيمة LR كلما كان التحليل مفيداً أكثر.

Point of care testing (Near-Patient Testing)

A particularly important benefit of Point of care testing (POCT) relates to the rapid availability of results to optimally manage the acutely ill patient.

POCT application:

- Side-room tests on urine and faeces
- Blood gas analysis
- Small chemistry analysis (often providing blood gas results and common analytes such as electrolytes, glucose, lactate, bilirubin or various combinations of test results)
- Blood glucose analyzer

الأسباب البيولوجية للاختلاف في النتائج المخبرية Biological causes of variation

- How do results vary in health?

The concentrations of all analytes in blood vary with time due to diverse physiological factors within the individual. There are also differences between individuals.

- The important causes of within - individual variation are:

- Diet
- Time of day
- Posture
- Muscular exercise
- Menstrual cycle
- Drugs

الاختلاف بين الأفراد Between – individual variation

- Age
- Sex
- Race

• Reference ranges

This range is determined, in practice, by measuring a set of reference values from a sample of particular defined population.

In practice, blood donors are very often selected as the most readily available reference population.

Laboratory Safety and Regulations



تكون المختبرات السريرية الخاصة، بحكم طبيعة العمل فيها، معرضة بشكل يومي لمختلف المخاطر القوية بما فيها: صدمة الكهرباء، الأبخرة السامة، الغازات المضغوطة، السوائل الملتهبة، المواد المشعة، المواد المخرشة، الرضح الميكانيكي، والمخاطر الوراثية من التعامل مع المواد البيولوجية؛

على كل مهني أن يكون حذراً في كل الأوقات؛

السلامة المخبرية Laboratory safety تحتم بالضرورة مراقبة فعالة للمخاطر التي توجد في المختبر السريري؛ تبدأ السلامة بالتعرف على المخاطر وتحقق من خلال تطبيق الحس العام، اتخاذ موقف السلامة، سلوك شخصي جيد، رعاية جيدة في العمل المخبري كله، ومناطق التخزين، وفوق كل هذا، الممارسة المستمرة للطرق المخبرية الحيدة.

في معظم الحالات، يمكن أن تُعزى الحوادث مباشرة إلى سببين رئيسيين: إما أفعال غير سليمة (ليس من الممكن التعرف عليها من قبل الشخص) وإما إلى ظروف بيئية غير سليمة.

السلامة المهنية والعمل الصحي (Occupational Safety and Health Act (OSHA)

. وضع القانون العام 91-596، في اجتماع عقد عام 1970.

. كان الهدف من هذا التنظيم الفيدرالي تزويد المستخدمين جميعهم (بما فيهم الشخص المخبري السريري) ببيئة العمل السليمة.

. هنالك تنظيمات فيدرالية أخرى تتعلق بالسلامة المخبرية، مثل قانون الماء النظيف، قانون حفظ الموارد والاسترداد، وقانون مراقبة المواد السامة.

. ويُطلب من المختبرات السريرية أن تمتثل لقوانين السلامة المحلية القابلة للتطبيق، مثل تلك المتعلقة بالبناء والحريق.

. إن مقاييس OSHA التي تنظم السلامة في المختبر تتضمن: المقياس الممرض المتولد عن الدم، مقياس الفورمالدهيد، المعياري المخبري، مقياس الاتصال الخطر، مقياس التنفس، مقياس ملوثات الهواء، ومقياس معدات الحماية.

. بما أنه يتم بصورة مستمرة تحديث القوانين والرموز، فإنه ينبغي باستمرار مراجعتها، ويساعد في ذلك المكتبات المحلية، الانترنت، وشركات التنظيم المحلية.

Safety Awareness for Clinical Laboratory Personnel

مسؤولية السلامة Safety Responsibility

يتقاسم المسؤولية كل من المسؤول عن العمل والعاملون في المختبر، وتتخصص مسؤوليات المسؤول عن العمل في:

- * إنشاء الطرق المخبرية وسياسات السلامة المخبرية
- * مراقبة وإرشاد العاملين في المختبر؛
- * تقديم معلومات السلامة، والتدريب، وأدوات الحماية الشخصية، والمراقبة الطبية للعاملين في المختبر؛
- * تقديم التسهيلات المخبرية وأدوات استمراريته التي تتلاءم مع متطلبات المهنة.

مسؤوليات العاملين في المختبر

معرفة وطوعية العمل بطرق السلامة المخبرية التي تم إنشاؤها؛
التمتع بمواقف إيجابية تجاه المراقبين، والمشاركين في العمل، والتدريب على السلامة؛
إعطاء ملاحظة سريعة وفورية عن الظروف أو الممارسات غير السليمة إلى المراقب المباشر والتأكد من أنه قد جرى تصحيح تلك الشروط والممارسات غير السليمة؛
الاشتراك في إدارة ممارسات العمل السليم واستخدام معدات الحماية الشخصية.

أدوات السلامة

تطورت أدوات السلامة المستخدمة في المختبر السريع بصورة نوعية. وأصبح المشرف على العمل المخبري مطالباً قانوناً بتوفير أدوات السلامة، وأيضاً مسؤولاً عن إطاعة العاملين لقواعد السلامة واستخدام أدوات السلامة؛
كافة المختبرات مطالبة بامتلاك رشاشات ماء سليمة، وأمكنة غسل العين، ومخمدات الحريق، واختبار وفحص الأدوات دورياً، ومن المنصوح به أن تعطي رشاشات الماء السليمة 30-50 غالون/د. وهناك عناصر أخرى تكون مطلوبة وهي بطانيات الحريق ووسائل المساعدة الأولية.
ينبغي استخدام أجهزة المصحات الميكانيكية من أجل الحصول على كافة أنماط السوائل في المختبر، بما فيها الماء. وينبغي الامتناع عن وضع المصحات في الفم.

• الخيم المخبرية Hoods

هنالك نوعان منها:

- . خيم المواد ذات الأبخرة المتصاعدة Fume Hoods، والتي ينبغي فحص قدرتها على حصر الأبخرة. والكيميائيات التي تحفظ في الخيم ينبغي أن لا تحصر جريان الهواء. كما ينبغي تقييم التهوية في الخيم بصورة دورية، وينبغي أن تكون سرعة الجريان في واجهة الخيمة 120 ft / min.
- . خيم السلامة الحيوية Biosafety Hoods: إن خيم المخاطر البيولوجية تعمل على إزالة الجزيئات التي قد تكون مؤذية للعاملين في المختبر والذين يتعاملون مع نماذج بيولوجية معدية. وعملت مراكز مراقبة الأمراض

والوقاية منها ومعاهد الصحة الوطنية على وصف أربعة مستويات من السلامة البيولوجية. ويعتمد مستوى السلامة البيولوجية للمختبر على العمليات التي تُجرى في المختبر، وطرق انتقال العوامل المعدية، ووظيفة المختبر أو فعاليتها.

• أدوات تخزين الكيمائيات

تتوفر أدوات تخزين الكيمائيات وأدوات التعامل معها ومع الغازات المضغوطة. وينبغي دوماً استخدام كمية منقولة من الحموض والأسس في زجاجة سعة 500 مل. وينبغي توفير الكمية التي يتطلبها العمل اليومي فقط على طاولة العمل المخبري، كما ينبغي استخدام اسطوانات خاصة لنقل الغازات.

• أدوات الحماية الشخصية

هنالك أجزاء من الجسم تكون عرضة للتأذي في المختبر السريري، مثل العينين، الجلد، والمسالك التنفسية والهضمية. لذلك من الضروري جداً استخدام وسائل الحماية الشخصية، كالنظارات الواقية، والأقنعة التي تحمي العينين والوجه، وإن العدسات اللاصقة لا تؤمن وقاية العينين. تعمل القفازات والأكمام المطاطية على حماية اليدين. ويمكن استخدام أقنعة التنفس لحماية المسلك التنفسي خاصة حين التعامل مع مرضى السل مثلاً.

السلامة البيولوجية Biologic Safety

• اعتبارات عامة

ينبغي جمع عينات الدم والسوائل الأخرى ومعاملتها ونقلها باستخدام احتياطات صارمة. وينبغي تغطية النماذج البيولوجية، ذات مصدر الخطورة العالي للعدوى، أثناء تبييدها (تثقيها).

• انسكاب السوائل

ينبغي تنظيف أي انسكاب للدم أو غيره من المواد عالية العدوى، ويتضمن التنظيف الخطوات التالية:

• ارتد أدوات الحماية الملائمة؛

• استخدم الأجهزة الميكانيكية لالتقاط الزجاج المكسور أو الأدوات الحادة الأخرى؛

• امتص المنسكب بمحارم ورقية، أو قطن، أو نسيج؛

• نظف موضع الانسكاب باستخدام منظف سائل عام؛

• أزل العدوى من موضع الانسكاب باستخدام سائل معقم يترك لزمّن ملائم؛

• اشطف موضع الانسكاب بالماء؛

• تخلص من المواد جميعها في أوعية ملائمة.

ينبغي اتخاذ احتياطات صارمة خاصة حين التعامل مع نماذج دم ممرضة، كتلك المأخوذة من مرضى مثبت لديهم التهاب الكبد، أو عوز المناعة المكتسب، أو مرض جنون البقر.

ينبغي وضع برنامج مراقبة التعرض لمرض السل، وتقييم مخاطر تعرض العاملين في المختبر له،

كما ينبغي إنشاء مناطق عزل للسل مع مراقبة تهوية نوعية، وذلك من قبل القائمين على العناية الصحية، وقد يكون مطلوباً من العاملين المعرضين لخطر الإصابة بالسل ارتداء القناع الواقي من أجل الحماية؛ كما ينبغي

إجراء تقصي لمعرفة مدى تعرضهم للعدوى بالسل.

شحن ونقل المواد المخبرية يكون خاضعاً لقواعد عامة، تقتضي هذه القواعد وضع لصاقات خاصة على المواد المعدية، ولكل نموذج مطلوب للفحص المخبري أدوات وقواعد خاصة بنقله.

السلامة الكيميائية chemical Safety

التعرض للمواد الخطرة يتطلب من المختبرات السريية ما يلي:

- . وضع خطة برنامج مكتوبة ترتبط بالمواد الخطرة، ووضعها موضع التنفيذ؛
- . الحصول على لوائح معلومات سلامة المواد لكل مركب خطر موجود في مكان العمل؛
- . تثقيف العاملين في المختبر حول تفسير اللصاقات الكيميائية، والمخاطر الصحية للكيميائيات وكيفية التعامل مع هذه الكيميائيات بصورة سليمة.
- . المحافظة على لصاقات التحذير الخطرة على الأوعية المستلمة أو المعبأة في موضع العمل.

إن صحيفة معلومات المادة (MSDA) Material Safety Data Sheet هي مصدر معلومات السلامة للعاملين في المختبر والذين قد يستخدمون مواد خطرة في وظيفتهم. ونورد هنا ملخصاً لمعلومات MSDA والذي يتضمن ما يلي:

- . اسم المنتج وهويته؛ - المكونات الخطرة؛ . حد التعرض المسموح به؛ . المعلومات الفيزيائية والكيميائية؛ .
- معلومات الخطر على الصحة والمفعول المسرطن؛ . الطرق الرئيسية للدخول؛ . مخاطر الانفجار والحريق؛ .
- معلومات التفاعل؛ . إجراءات الانسكاب والإزالة؛ . توصيات أدوات الحماية الشخصية؛ . التعامل؛ . الإجراءات
- الاسعافية والمساعدة الأولية؛ . احتياطات النقل والتخزين؛ . اسم الشركة المصنعة للمادة الكيميائية، والعنوان، ورقم الهاتف؛ . قسم المعلومات الخاصة.

وينبغي أن يكون من السهل الوصول مباشرة إلى نسخ من الـ MSDA من قبل العاملين في المختبر أثناء الانتقالات.

المعياري المخبري Laboratory Standard

يُعرف التعرض المهني للكيميائيات الخطرة باسم المعيار المخبري، والمعيار المهني للتعرض للمواد الخطرة يكون مطلوباً في كل مختبر يستخدم المواد الكيميائية الخطرة، بحيث يكون مكتوباً ضمن خطة النظافة الكيميائية. وتقوم هذه الخطة بتقديم إجراءات وممارسات العمل من أجل التنظيم وإنفاذ تعرض الأخصائي المخبري للكيميائيات الخطرة.

ينبغي أن تتضمن الخطة وصفاً لكيفية حماية العامل في المختبر من العوامل المطفرة teratogens، والمسرطنات carcinogens، والكيميائيات السامة الأخرى.

ينبغي مراجعة بروتوكول الحماية المكتوب سنوياً، وتحديثه عندما تحدث تبدلات أو تعديلات في قائمة جرد الكيميائيات.

تذكر أن عامل الممارسة وغسل اليدين من المكونات الضرورية للنظافة الكيميائية الحامية.

التأثيرات السمية الناتجة عن الخطرة Toxic effects from hazardous substances

تملك المواد السامة تأثيرات قوية (موضعية أو جهازية) بالفعل الكيميائي المباشر أو بالتدخل مع وظيفة أجهزة الجسم. فهي يمكن أن تسبب تأثيرات حادة أو مزمنة تبعاً لمدة التعرض. وفي الغالب إن أية مادة، حتى أكثرها إيذاءً، يمكن أن تحدث ضرراً خطراً لرئة العاملين في المختبر أو جلدهم، أو أعينهم، أو أغشيتهم المخاطية.

بعض الكيميائيات تكون خطرة بتركيز صغيرة جداً. إن التعرض للمواد السامة يمكن أن يكون بالتماس المباشر (الامتصاص)، الاستنشاق، الابتلاع، الحقن. ينبغي على العاملين في المختبر السريري الحذر من الأبخرة السامة الناجمة عن المذيبات الكيميائية، مثل الأسيتون، أو الكلوروفورم، أو الميثانول، أو رابع كلور الكربون، والتي تسبب تخريشاً. كما أن أبخرة الزئبق تكون سامة، وتبتعد معظم المختبرات السريرية عن استخدام المركبات الحاوية على الزئبق.

تخزين الكيميائيات والتعامل معها Storage and Handling of Chemicals

- **المواد الملتهبة والقابلة للاحتراق ويدخل ضمنها السوائل القابلة للاشتعال**، والتي يمكن أن تسبب انفجاراً أو حريقاً، تكون من المواد الخطرة الرئيسة في المختبر السريري. وتُصنف تبعاً لنقطة الاشتعال، وهي درجة الحرارة التي تتبخر عندها كمية كافية لتشكيل مزيجاً قابلاً للاشتعال مع الهواء. ومن هذه المواد الأسيتون، البنزين، الإيثانول، الإيزوبروبانول، الميثانول، التولوين، الكزيلين. ومن المفيد التذكير أن بعض المواد الملتهبة تتضمن أيضاً غازات معينة مثل الهيدروجين، ومواد صلبة مثل البارافين.
- **الكيميائيات الآكلة (المخرشة) Corrosive Chemicals** وتكون مؤذية للجلد أو العينين بالتماس المباشر، أو ضارة بأنسجة المسلكين التنفسي أو الهضمي، إذا استنشقت أو ابتلعت. والأمثلة النموذجية تتضمن حمض الأسيتيك والسلفوريك والنتريك والهيدروكلوريك، وبعض الأسس مثل هيدروكسيد الأمونيوم، وهيدروكسيد البوتاسيوم، وهيدروكسيد الصوديوم.
- **الكيميائيات المتفاعلة Reactive Chemicals** وهي المواد التي يمكن أن تتفجر تلقائياً أو تشتعل تحت ظروف خاصة، وهي تتضمن الغازات المتفجرة أو الملتهبة بالحرارة. كما تتفاعل بعض الحموض والأسس مع الماء لتوليد حرارة. ويمكن أن يحدث أيضاً احتراق تلقائي. كما أن مزج العوامل المؤكسدة، مثل البيروكسيدات، والعوامل المرجعة، مثل الهيدروجين، يولد حرارة وقد يكون متفجراً.
- **الكيميائيات المسرطنة Carcinogenic Chemicals** وهي تلك المواد التي تم تحديدها على أنها مسببة للسرطان. وهناك قائمة بالمواد المسرطنة، ويأتي البنزيدين فيها كمثال شائع مولد للسرطان. وينبغي استخدام إجراءات مختلفة في المختبر السريري لتجنب التعرض للعوامل المسرطنة.
- ينبغي اتخاذ إجراءات إسعافية حين انسكاب الكيميائيات، من حيث تعديل وامتصاص المنسكب، وليست هنالك إجراءات إسعافية واحدة لكافة أنماط الانسكاب.

السلامة الإشعاعية Radiation Safety

- **الحماية المحيطة Environmental protection**

ينبغي حفظ المواد المشعة ونقلها باتخاذ احتياطات صارمة خاصة. وينبغي التركيز على المراقبة المنهجية والنظامية، وتوثيق الأدوات المخبرية، ومناطق العمل الروتينية كجزء من الإجراءات الروتينية. وينبغي الاحتفاظ بسجلات عن كمية المواد المشعة والكمية المستهلكة منها.

• الحماية المهنية *Personal protection*

من الضروري إجراء تدريبات ملائمة للأشخاص الذين يعملون بالمواد المشعة، وكذلك مراقبة الجرعة العظمى النافذة التي يتعرض العاملون بالمواد المشعة، وذلك بإجراء تقييم منتظم لكمية الإشعاع لديهم.

• الإشعاع غير المؤين *Nonionizing Radiation*

الأشكال غير المؤينة من الإشعاع ينبغي أيضاً أخذها بعين الاعتبار في المختبر السريري. فالأجهزة غالباً ما تبتث نوعاً من أطوال أمواج الإشعاعات المغنطيسية الكهربائية التي ينبغي الوقاية منها. وتختلف التأثيرات البيولوجية الناتجة عن هذه الأجهزة، اعتماداً على طول الموجة وشدة الطاقة ومدة التعرض.

• السلامة من الحريق *Fire safety*

• كيمياء الحريق *The Chemistry of Fire*

الحريق هو بالأساس تفاعل كيميائي يشتمل على أكسدة سريعة لمادة الاحتراق أو الوقود، مع تحرر للحرارة والضوء. وفي المختبر السريري، تتوفر عناصر الحريق الأساسية من وقود وحرارة ومصادر اشتعال وأكسجين.

• تصنيف الحرائق *Classification of Fires*

تُقسم الحرائق إلى أربعة أصناف اعتماداً على طبيعة المادة المشتعلة ومتطلبات الإخماد:

- الصنف الأول Class A: مواد صلبة قابلة للإشتعال بصورة عادية مثل الورق، الخشب، البلاستيك، الأنسجة؛
- الصنف الثاني Class B: سوائل وغازات قابلة للاشتعال ومنتجات بترولية قابلة للاشتعال؛
- الصنف الثالث Class C: معدات كهربائية مولدة للطاقة؛
- الصنف الرابع Class D: معادن متفاعلة قابلة للاشتعال، مثل المغنيزيوم، والصوديوم والبوتاسيوم.

• أنماط وتطبيقات مخمدات الحريق

تُقسم مخمدات الحريق إلى أصناف تبعاً لنمط الحريق المطلوب إخماده، ومن الضروري انتقاء النمط الصحيح من مخمدات الحريق.

- تُستخدم مخمدات حريق الماء المضغوط، بالإضافة للرغوة وأنماط الكيمائيات الجافة لإخماد الحريق من الصنف الأول الناجم عن احتراق المواد الصلبة.
- ويُستخدم ثاني أكسيد الكربون والكيمائيات الجافة لإخماد الحرائق من الصنفين الثاني والثالث واللذين يضمن السوائل والغازات الملتهبة والأجهزة الكهربائية المولدة للطاقة. ومن يُنصح باستخدام مخمدات هيدروكربون المهلجنة halogenated hydrocarbon من أجل أجهزة الكمبيوتر بصورة خاصة.
- وهناك مشاكل خاصة في إخماد الحريق من الصنف الرابع، المرتبط بالمعادن المتفاعلة القابلة للاشتعال، لذلك يُترك أمر الإخماد لرجال الإطفاء باستخدام مخمدات كيميائيات جافة.
- ينبغي أن يعمل المهنيون كفريق واحد في الحالات الطارئة.

• مراقبة المخاطر الأخرى Control of other hazards

• المخاطر الكهربائية Electrical Hazards

معظم الأفراد يدركون المخاطر من الكهرباء واستخدام الأجهزة الكهربائية، فبعض المخاطر غير المباشرة قد ينجم عنها حالات وفاة. لذلك هنالك مجموعة من الإجراءات الاحتياطية التي ينبغي اتباعها حين تشغيل أو العمل بالأجهزة الكهربائية.

- . استخدم أجهزة واقية من الانفجار فقط في محيطات العمل الخطرة؛
- . كن حذراً حين تشغيل جهاز عالي الفولطاج، كأجهزة الرحلان الكهربائي؛
- . استخدم فقط الجهاز المرتبط بقطب أرضي ملائم (فيش له ثلاث مآخذ)؛
- . تُفحص الأسلاك البالية؛
- . يُجري إعداد تقرير فوري عن سوء وظيفة أي جهاز كهربائي، أو الأجهزة التي تسبب وخبراً ناجماً عن الكهرباء، من أجل إصلاحها؛
- . لا تعمل على الأجهزة ذات الأسلاك المكهربة؛
- . ينبغي معرفة الموضع الدقيق لصفحة المراقبة الكهربائية لمنطقة العمل؛
- . لا تقم بتشغيل الجهاز الكهربائي بيدين رطبتين؛
- . استخدم الطول الملائم من الأسلاك الكهربائية، ولا تقم بعمل حلقات تحميل إضافية؛
- . قم بصيانة دورية للأجهزة الكهربائية، حتى وإن لم يكن هنالك سبب لها.

• مخاطر الغازات المضغوطة Compressed Gases Hazards

تكون الغازات المضغوطة المستخدمة في المختبر السريري مصدراً لخطر الحريق، أو الانفجار، أو الاختناق، أو الأذى الميكانيكية. وهنالك العديد من المتطلبات العامة لسلامة التعامل مع الغازات المضغوطة:

- . معرفة الغاز المستخدم؛
- . أن تكون أوعية الحفظ بوضع شاقولي؛
- . حفظ الاسطوانات مغلقة بشكل آمن طوال الوقت؛
- . عدم تخزين السوائل القابلة للاشتعال والغازات المضغوطة في المنطقة ذاتها؛
- . استخدم المنظم الملائم لنمط الغاز المستخدم؛
- . لا تحاول ضبط أو إقفال تدفق الغاز بواسطة منظم الضغط؛
- . احتفظ بفجوات الحماية القابلة للإزالة في مكانها طالما بقيت الاسطوانة في موضع الاستخدام؛
- . تأكد من أن صهاريج الأستيلين وضعت ضمن أنابيب ملائمة، لأن الغاز لا يتلاءم مع أنابيب النحاس؛
- . لا تضغط بقوة أو تقسي صمام الاسطوانة؛
- . استخدم العربة اليدوية لنقل الصهاريج الضخمة؛
- . افحص الصهاريج الضخمة حين قدومها ومن ثم بصورة دورية من أجل التحري عن أية مشاكل مثل حالات نقص الغاز؛
- . تأكد من أن الاسطوانة معنونة بشكل ملائم للتعريف بهوية محتوياتها؛
- . يجب عنونة الصهاريج الفارغة بكلمة فارغ "Empty".

• مخاطر المواد المسيلة للدموع *Cryogenic Materials Hazards*

. قد يكون النتروجين السائل واحداً من أكثر السوائل المولدة للدموع استخداماً في المختبر السريري، وهناك عدد من المخاطر المرتبطة باستخدام مثل هذه الغازات: مثل الانفجار، الاختناق، ازدياد الحجم، المواد المضيقية للصدر، تأذي النسيج المشابه للحروق الحرارية.

. ينبغي فقط استخدام الأوعية المصنعة من مواد ملائمة لدرجات حرارة منخفضة جداً من أجل العمل بالمواد المسيلة للدموع؛ بالإضافة إلى حماية الوجه والعينين من التماس مع السطح فائق البرودة الناجم عن هذه المواد؛ كما ينبغي ارتداء القفازات.

. ينبغي إدخال المادة المراد تجميدها ببطء إلى الوعاء الحاوي على النتروجين السائل، منعاً للغوران الشديد.

• المخاطر الميكانيكية *Mechanical Hazards*

. بالإضافة للمخاطر الفيزيائية مثل الحرق والصدمة الكهربائية، ينبغي على الأخصائي المخبري الحذر من المخاطر الميكانيكية، مثل: المنبذات Centrifuges، الصادات الموصدة Autoclaves، المجانسات Homogenizers.

فالمنبذات مثلاً ينبغي أن تكون متوازنة ليتم توزيع الحمل بشكل متساو؛ وينبغي عدم فتحها أبداً إلا أن يتوقف الدوران بشكل كامل.

. إن الأدوات الزجاجية المخبرية ذاتها مصدر للخطر، وهناك عوامل مثل الخزرات الزجاجية تُضاف إلى السوائل عند تسخينها لمنع الثوران الناجم عن فوق الغليان، وتُستخدم الملاقط والقفازات لإزالة هذه الخزرات وغيرها من الأدوات الزجاجية من الأفران، أو الصفائح الساخنة، أو الحمامات المائية.

. ينبغي التعامل مع الممصات الزجاجية بحذر شديد، وكذلك مع الأدوات الحادة كرووس الإبر.

• مواد الخطورة وحيدة الاستخدام *Disposal of Hazardous Materials*

يتطلب الاستخدام الوحيد للكيميائيات والأدوات معرفة بكيفية تصريفها، وهناك أربعة طرق للتخلص منها :

. الشطف بماء دافق.

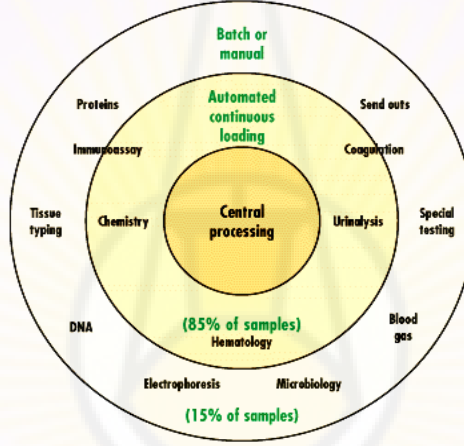
. تحويلها إلى رماد بالحرق.

. الدفن في التربة.

. إعادة تدويرها.

مراقبة الجودة في المختبر السريري Quality Control In Clinical Laboratory

ينبغي على المخبري السريري انتقاء طريقة التحليل المثالية التي تكون مضبوطة accurate، دقيقة precise، حساسة sensitive ونوعية specific. ويفضل أن تكون بسيطة ورخيصة وسريعة التطبيق. لكن في الممارسة العملية ليس هنالك اختبار مثالي. فالطرق التحليلية تكون خاضعة للإجراءات الصارمة لضبط وضمان الجودة، ومع ذلك يكون هنالك دوماً احتمال لحدوث تبدل في النتيجة. لذلك من الملائم غالباً إجراء مجموعة من الاختبارات المرتبطة بالعينة. يمكن لأجهزة التحليل الآلية متعددة القنوات أن تنجز أكثر من 20 تحليل في الوقت نفسه وعلى عينة واحدة. ويوضح الشكل التالي أهم الاختبارات التحليلية التي تُجرى في المختبر السريري.



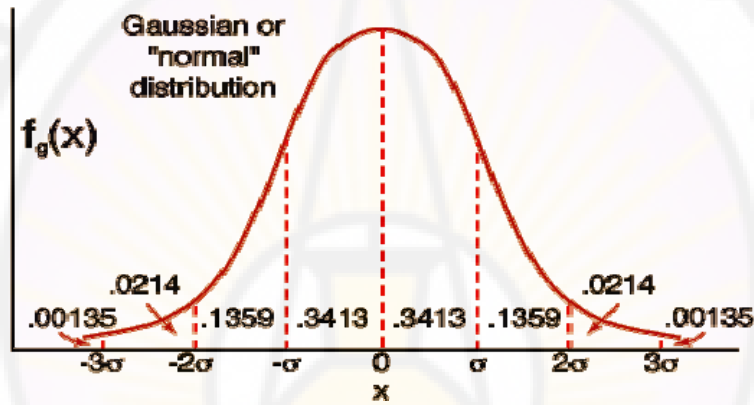
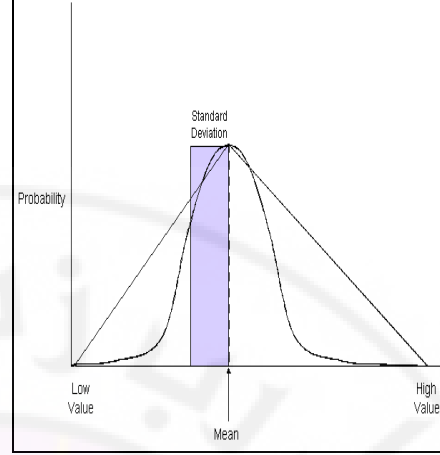
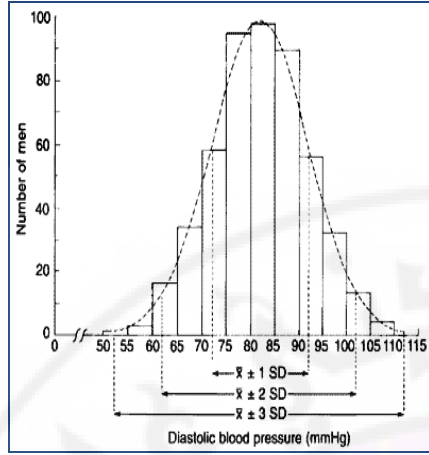
العمليات التحليلية التي تُجرى في المختبر السريري.

لا بد من الاستعانة ببعض المفاهيم الإحصائية لتأكيد مدى موثوقية الطريقة المستخدمة في التحليل السريري. وهنا يمكن استخدام الإحصائيات الوصفية Descriptive statistics لإبراز أهمية معطيات مجموعة واحدة من التحاليل؛ أو استخدام الإحصائيات الاستدلالية أو الاستنتاجية Inferential statistics لمقارنة المعطيات بين مجموعتين أو أكثر.

- الإحصائيات الوصفية للمجموعات المؤلفة من ملاحظات وجيدة:

أكثر الطرق فائدة في تمثيل المعطيات هنا تلخيصها ضمن مخططات مُنَسَّج إحصائي histogram، كتمثيل تراكيز المادة المقاسة على محور السينات وتمثيل تكرارية القياس على محور العيّنات. حيث أن القياسات المتكررة للنموذج نفسه يمكن أن تختلف تبعاً لاختلاف الكواشف وطريقة العمل والشروط المحيطة التي يجري فيها العمل كاختلاف درجة الحرارة مثلاً.

وينبغي الحصول على شكل جرسى bell shape أو توزيع غوس gaussian distribution حين معايرة أحد المتأينات الكيميائية الحيوية لدى مجموعة من الأفراد الأسوياء.



يمكن أن توصف ملاحظات غوس بالإحصائيات التي تلخص توزيعها وتوزعها. والاختبار الإحصائي الأكثر شيوعاً الذي يلخص التوزيع هو المتوسط mean، والذي يُحسب بقسمة مجموع الملاحظات على عددها.

فإذا كانت الملاحظات $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ فإن المتوسط $\bar{X}$ هو $\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$

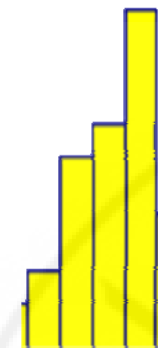
$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

هنالك أيضاً ثلاثة قياسات أخرى للتوزيع شائعة الاستخدام وهي: الناصف median، الطرز mode، الشريحة المئوية percentile.

- **الناصف median** هو القيمة التي تقسم الملاحظات إلى مجموعتين، تحتوي كل منها على أعداد متساوية من الملاحظات. والقيم في المجموعة الواحدة تكون أصغر من الناصف والقيم في المجموعة الأخرى تكون أكبر من الناصف. وإذا رُتبت الملاحظات بترتيب متزايد وكانت هنالك ملاحظات بأرقام فردية فإن الناصف هو الملاحظة التي في المنتصف.

- **الطرز mode** وهو الملاحظة الأكثر تكراراً، ومن أجل توزيع غوس فإن قيم المتوسط، والناصف، والطرز متساوية تقريباً، ولذلك يُكتفى عادة بقيمة المتوسط. أما المعطيات غير التي تتبع توزيع غوس فإنه ينبغي تحديد كل من المتوسط والناصف والطرز لها.

- الشريحة المئوية **percentile** وهي قيمة الملاحظة التي يقع تحتها جزء معين من الملاحظات والتي يمكن الحصول عليها من منهج التكرار النسبي التراكمي cumulative-frequency histogram، وهو مخطط بياني فيه عدد الملاحظات التي تساوي أو تقل عن قيمة معينة تكون ممثلة بيانياً مقابل القيمة المعنية.



Frequency Histogram

The shape of a cumulative frequency histogram will always have the rectangular bars getting bigger as you move to the right.

Example: Start with the smallest interval (75-79)

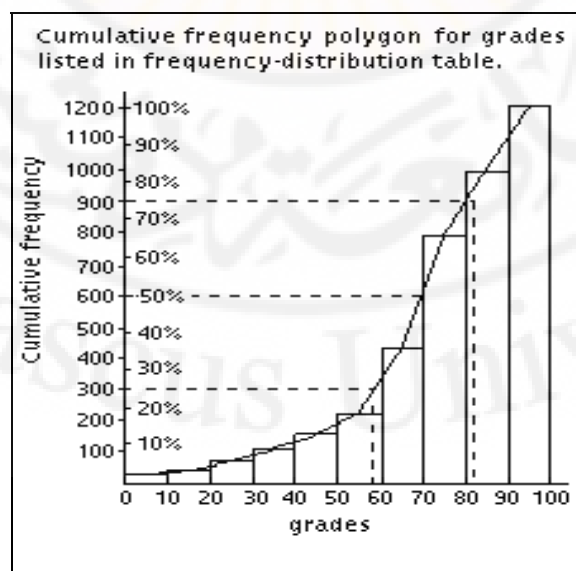
and add. $4 + 6 = 10$:

$10 + 3 = 13$:

$13 + 2 = 15$.

15 is the total number of data entries.

Math Scores	Frequency	Cumulative
75 -79	4	4
80 -84	6	10
85 -89	3	13
90 - 95	2	15



الانحراف المعياري **standard deviation** هو المدلول الاحصائي الأكثر استخداماً لوصف تشتت مجموعات الملاحظات الوحيدة. وهو يُمثل عادة بالرمز S وهو لمجموع القيم $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ ، يُعطى بالعلاقة التالية:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{(n - 1)}}$$

هناك طريقة بديلة لحساب الانحراف المعياري ولا تحتاج إلى حساب قيمة المتوسط، وهي تُمثل بالمعادلة التالية:

$$s = \sqrt{\frac{n_t(\sum x_i^2)_t - (\sum x_i)_t^2}{n_t(n_t - 1)}}$$

هناك طريقة أخرى للتعبير عن الانحراف المعياري وهي معامل الاختلاف **coefficient of variation**، ويُعطى بالعلاقة التالية:

$$CV\% = (SD / \bar{X}) 100$$

ويُسهّل الـ CV مقارنة الاختلافات المعيارية لنتائج الاختبار المعبر عنها بوحدة وتراكيز مختلفة.

- الانحراف المتوسط المطلق **(MAD) mean absolute deviation**

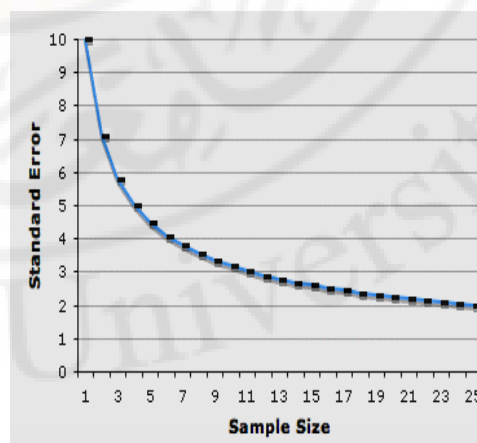
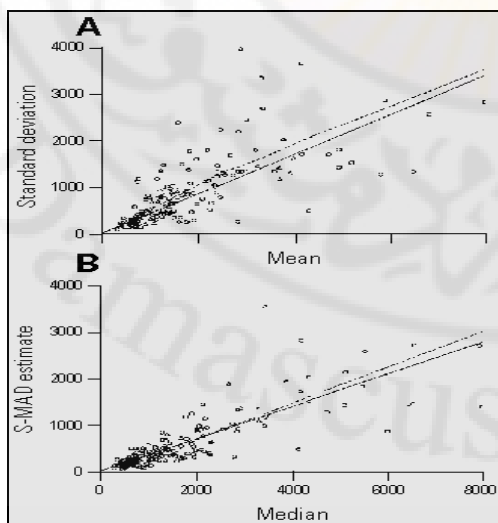
$$M.A.D. = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f_i |x_i - \bar{x}|$$

حيث N هي حجم العينة، x_i قيم العينات، $\bar{x}$ متوسط القيم، f_i هو التواتر المطلق.

- وهناك الانحراف المعياري للمتوسط **standard deviation of the mean**، وهو يدعى أيضاً الخطأ المعياري للمتوسط **(SEM) standard error of the mean**، وهو يُحسب تبعاً للمعادلة التالية:

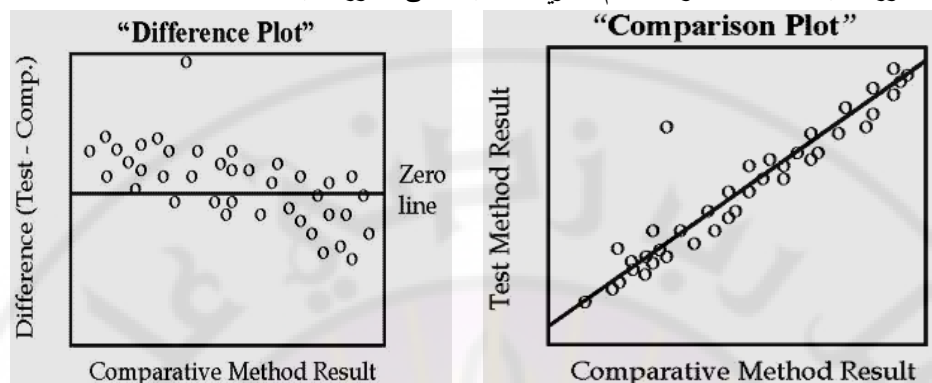
$$SEM = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

حيث S هي الانحراف المعياري و N عدد العينات.



• الإحصائيات الوصفية للمجموعات المؤلفّة من ملاحظات مزدوجة:

- إن الخطوة الأكثر غنى بالمعلومات لتقييم أية طريقة تحليلية جديدة هي مقارنتها بطريقة تجريبية معتمدة، ويكون المخطط البياني هو الأفضل لتلخيص مقارنة الطريقتين المزدوجتين. حيث تُمثل قيم الطريقة القديمة على محور السينات X-axis، وتمثل قيم الطريقة الجديدة على محور العينات Y-axis.

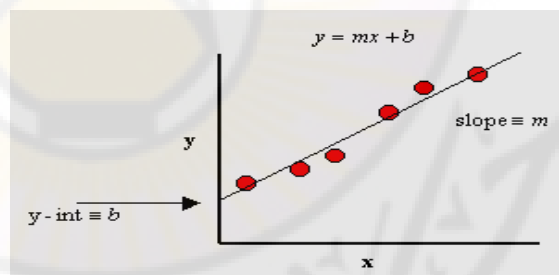


• التقهقر أو التحوف الخطي linear regression يعطي عادة قياسات غير منحازة للميل و محور الاعتراض Y.

- بافتراض أن مجموعة من المعطيات تربط فيما بينها علاقة خطية، فإنه من غير الضروري رسم منحنى المعطيات بالترتيب لتعيين الثابتين (slope) m و (y-intercept) b بالمعادلة التالية: $y = mx + b$ ، وبدلاً من ذلك يمكن أن نطبق معالجة إحصائية تُعرف بالتقهر أو التحوف الخطي linear regression للمعطيات وتعيين الثابتين.

Sample data.

x	y
1.0	2.6
2.3	2.8
3.1	3.1
4.8	4.7
5.6	5.1
6.3	5.3



ومع وجود مجموعة من المعطيات (x_i, y_i) مع عدد من نقاط هذه المعطيات N فإنه يمكن تعيين المنحدر slope والمعتضات Y وعلاقة الارتباط r ، وذلك باستخدام المعادلات التالية:

$$m = \frac{n \sum (xy) - \sum x \sum y}{n \sum (x^2) - (\sum x)^2}$$

$$b = \frac{\sum y - m \sum x}{n}$$

$$r = \frac{n \sum (xy) - \sum x \sum y}{\sqrt{[n \sum (x^2) - (\sum x)^2] [n \sum (y^2) - (\sum y)^2]}}$$

• الإحصائيات الاستدلالية أو الاستنتاجية Inferential statistics

وهي تستخدم لمقارنة المتوسطات أو الانحرافات المعيارية لمجموعتين من المعطيات.
 - فاختبار t-test يُستخدم لتعيين في ما إذا كان هنالك فرق ذو أهمية يُعتد بها إحصائياً بين متوسطين
 أو انحرافين معياريين لمجموعتين من المعطيات.

we can only estimate it with the sample standard deviation S and transfer the X into T which does not have a standard normal distribution. T follows what is called [Student's distribution](#).

$$T = \frac{\bar{X} - \mu}{S / \sqrt{n}} \sim \text{t-distribution} \quad \mu = \text{mean}$$

we assume that we know the standard deviation (σ) of the population and transferred the X into Z which is standard normal distribution and use the z -value to estimate the confidence intervals for the population mean μ

$$Z = \frac{\bar{X} - \mu}{\sigma / \sqrt{n}} \sim \text{standard normal distribution}$$

The formula for the two sample t-test is:

$$T = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

• اختبار F-test يستخدم لمقارنة أحجام الانحرافات المعيارية لطريقتين. وهو يساوي F_{calc}
 حيث $SL = (SS)^2 / (SS)^2$ هو الانحراف المعياري الأكبر و SS هو الانحراف المعياري الأصغر.

• درجات الحرية Degrees of freedom: ويقصد بها التمرکز الرئيسي للقياسات الإحصائية للعينات
 المأخوذة من مجموعة من السكان.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \mu)^2}{n}}$$

فإذا كان الانحراف المعياري في المجموعة هو

x is a value from the population, m is the mean of all x , n is the number of x in the population, $\sum$ is the summation.

فإن قياس الانحراف المعياري يمكن أن يُحسب من عينة عشوائية كما يلي:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

x is an observation from the sample, $\bar{x}$ is the sample mean, n is the sample size, $\sum$ is the summation.

- When this principle of restriction is applied to regression and analysis of variance, the general result is that you lose one degree of freedom for each parameter estimated prior to estimating the (residual) standard deviation.
- Another way of thinking about the restriction principle behind degrees of freedom is to imagine contingencies. For example, imagine you have four numbers (a , b , c

and d) that must add up to a total of m ; you are free to choose the first three numbers at random, but the fourth must be chosen so that it makes the total equal to m - thus your degree of freedom is three.

- “there are $n - 1$ degrees of freedom for error.”

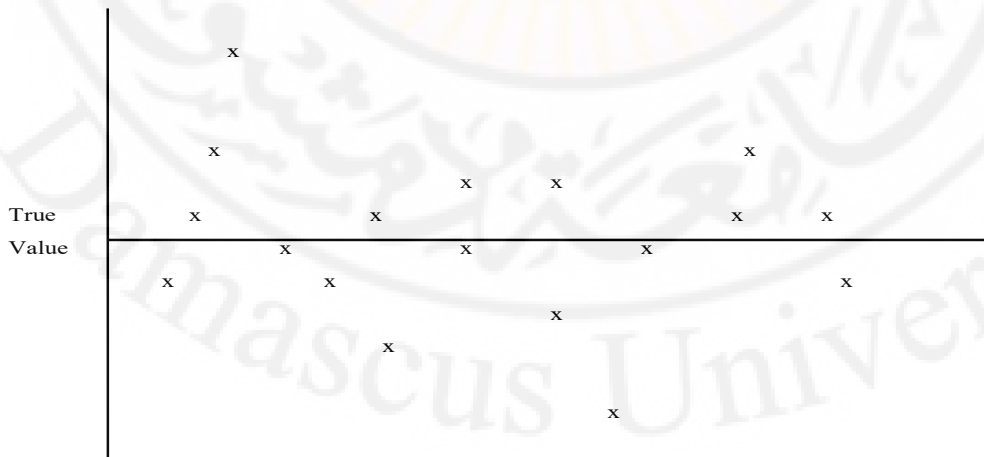
مصادر الخطأ Sources of error

- إدخال المعطيات المطلوبة، مثل المعايير المستخدمة، وقيم المعايرة calibration، والثوابت الفيزيائية؛
- خصائص ذاتية تعود للكمية المقاسة؛
- استخدام الأجهزة ، والمضبوطة ، والتكرارية؛
- أخطاء الملاحظة، أخطاء القراءة، الأخطاء الفادحة، انتقاء الجهاز، أخطاء التحليل والأخطاء التي لا يمكن تفاديها؛
- البيئة الخارجية التي تؤثر على المقايضة؛
- النظريات المفترضة في الطرق الرياضية وعمليات التقريب التي تتخللها.

الخطأ العشوائي Random Error

- هو الخطأ الذي يختلف بطريقة لا يمكن توقعها، من التوقع إلى الحجم الكبير للخطأ، وذلك عند إجراء عدد ضخم من المقايسات الكمية ذاتها ضمن ظروف متماثلة.
- تنشأ الأخطاء العشوائية من بعثرة خاصة للنتائج لأية طريقة اختبار وعدم إمكانية حصرها بالتصحيات المطبقة. ومن الصعب التخلص من الأخطاء العشوائية إلا أن التكرار ينقص من تأثير هذه الأخطاء العشوائية.
- كأمثلة على الأخطاء العشوائية نذكر: سحب العينة بالمص وتبديل مدة الحزن.
- ويمكن إنقاص الأخطاء العشوائية بالتدريب، والمراقبة، والالتصاق أكثر بطرق العمل القياسية المعتمدة وإجراء المعايير.

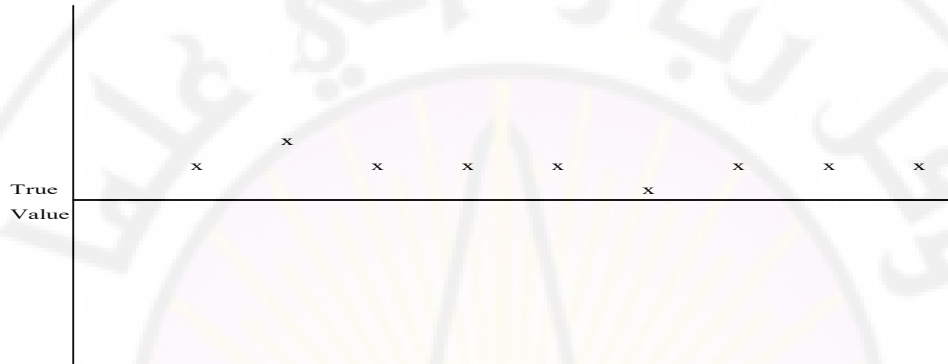
Random Errors



الخطأ المنهجي Systematic Error

- An error which, in the course of a number of measurements of the same value of a given quantity, remains constant when measurements are made under the same conditions, or varies according to a definite law when conditions change.
- Systematic errors create a characteristic bias in the test results and can be accounted for by applying a correction.
- Systematic errors may be induced by factors such as variations in incubation temperature, blockage of plate washer, change in the reagent batch or modifications in testing method.

Systematic Errors



برنامج مراقبة الجودة الداخلي للاختبارات المصلية

Internal Quality Control Program for Serological Testing

- يعتمد برنامج مراقبة الجودة الداخلي على استخدام نماذج مراقبة جودة داخلية internal quality control (IQC) specimens، وعلى رسوم بيانية تدعى Shewhart Control Charts، وعلى استخدام الطرق الإحصائية لتفسير النتائج.

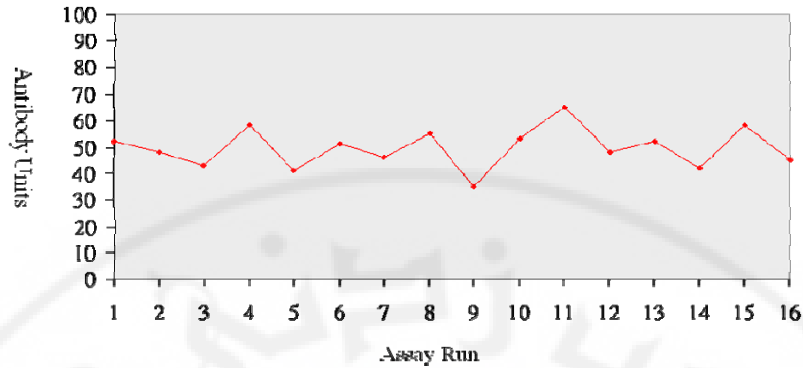
- نماذج مراقبة الجودة الداخلية Internal Quality Control Specimens تتألف نماذج الـ IQC إما (1) من مصلول المرضى المراجعين للمختبر (عينات سريرية مفردة أو بشكل جمية)، أو (2) معياريات مصل داخلية مع قيم تقع ضمن المجالات السريرية الهامة لكل منها.

Shewhart Control Charts

A Shewhart Control Chart depend on the use of IQC specimens and is developed in the following manner:-

- Put up the IQC specimen for at least 20 or more assay runs and record down the O.D./cut-off value or antibody titre (whichever is applicable).
- Calculate the mean and standard deviations (s.d.)
- Make a plot with the assay run on the x-axis, and O.D./cut-off or antibody titre on the y axis.
- Draw the following lines across the y-axis: mean, -3, -2, -1, 1, 2, and 3 s.d.
- Plot the O.D./cut-off obtained for the IQC specimen for subsequent assay runs
- Major events such as changes in the batch no. of the kit and instruments used should be recorded on the chart.

Shewhart Chart



VZV IgG ELISA: Target Value = 49 U/ml

قواعد تحذيرية Warning rules

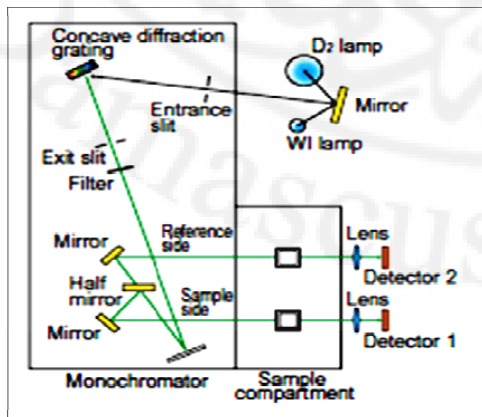
- Warning 1_{2SD} : It is violated if the IQC value exceeds the mean by $\pm 2SD$. It is an event likely to occur normally in less than 5% of cases.
- Warning 2_{2SD} : It detects systematic errors and is violated when two consecutive IQC values exceed the mean on the same side of the mean by $\pm 2SD$.
- Warning 3_{1SD} : It is violated if four consecutive IQC values exceed the same limit (mean $\pm 1SD$) and this may indicate the need to perform instrument maintenance or reagent calibration.

قواعد إجبارية Mandatory rules

- Mandatory 1_{3SD} : It is violated when the IQC value exceeds the mean by $\pm 3SD$. The assay run is regarded as out of control.
- Mandatory R_{4SD} : It is only applied when the IQC is tested in duplicate. This rule is violated when the difference in SD between the duplicates exceeds $4SD$.
- Mandatory $10x$: This rule is violated when the last 10 consecutive IQC values are on the same side of the mean or target value.

الطرق التحليلية والأجهزة في المختبر السريري Analytical Techniques and Instrumentation

- مقياس الطيف الضوئي مزدوج طول الموجة



In double beam design, the energy of the light source is divided into two with a half mirror so that one passes through the reference side, and the other through the sample side, which is unavailable with the single beam design. Since the reference-side energy is also incident on a detector, photometry is carried out on the basis of this signal. Therefore, an energy change in the light source can be compensated to ensure stable measurement for a long time.

الطرق التحليلية واستخدام الأدوات Analytical Techniques and Instrumentation

- Spectrophotometry and Photometry قياس الضوء الطيفي والقياس الضوئي
- Electrochemistry الكيمياء الكهربائية
- Electrophoresis الرحلان الكهربائي
- Chromatography الاستشراب
- Analytical Techniques for POCT (Point of Care Testing) الطرق التحليلية للاختبار في وحدة العناية (بجانب سرير المريض)

• مبادئ الكيمياء السريرية الآلية Principles of Clinical Chemistry Automation

مبادئ التحليل الآلي Steps in Automated Analysis

- Specimen preparation and identification تحضير النموذج وتعيين هويته
- Specimen measurement and delivery قياس النموذج وإيثاره
- Reagent systems and delivery المجموعات الكاشفة وإيثارها
- Chemical reaction phase طور التفاعل الكيميائي
- Measurement phase طور القياس
- Signal processing and data handling عملية معالجة الإشارة ومعالجة المعطيات

• بعض الأجهزة المستخدمة في المختبر السريري Clinical Lab Instrumentation

جهاز تحليل الأحماض الأمينية Amino Acid Analysis



يعتمد مبدأ الأجهزة الآلية المستخدمة في تحليل الأحماض الأمينية على حلقة السلسلة عديدة الببتيد بحمض قوي وبدرجة حرارة 110 م° ، ومن ثم تفصل الأحماض الأمينية بالاستشراب على عمود باستخدام مبادل شوارد ion-exchange column، وتحدد كمية الأحماض الأمينية المفصولة بتسخينها مع كاشف الننهيدرين ninhydrin الذي يعطي مركبا بلون بنفسجي مع الأحماض الأمينية .

تحليل الأحماض الأمينية Amino Acid Analysis

- تؤخذ عينات التحليل بعد صيام 6-8 ساعات.
- تؤخذ عينة البلازما الهمبارينية، ويتم تجنب الصفائح platelets والكريات البيضاء leukocytes.

- تضم اختبارات التقصي التشخيصية البدنية الاستشراب على الطبقة الرقيقة Thin layer chromatography.
- تعتمد الاختبارات الكمية لمراقبة سير العلاج أو لتأكيد التشخيص البدني، على فصل الأحماض الأمينية وتحديد كميتها بالاستشراب chromatography على مبادل شوارد هابطي cation-exchange، أو باستخدام الاستشراب السائلي الرفيع الإنجاز HPLC.
- التشخيص الدقيق لأحد الأحماض الأمينية أو أحد مستقلباتها، يتم باختبارات مكملية للاستشراب الغازي السائل GLC والمطياف الكتلي MS.
- يمكن معايرة أزوت الأحماض الأمينية في البلازما بالفورمول أو بقياس الأزوت المتشكل بتفاعل الحمض الأميني مع الأزوت، أو بطريقة التفاعل مع الننهيدرين غير النوعية.

اعتلالات الأحماض الأمينية Aminoacidopathies

- هي اضطرابات وراثية نادرة rare inherited disorders لاستقلاب الأحماض الأمينية.
- * فينيل كيتون يوريا (PKU) Phenylketonuria. (نقص أو غياب فاعلية إنزيم PAH).
 - * الألكابتون يوريا Alkaptonuria (نقص في homogentisate oxidase).
 - * داء بيلة شراب القيقب Maple Syrup Urine Disease (نقص في branched-chain α -ketoacid decarboxylase).
 - * هوموسيسنتين يوريا Homocystinuria (ضعف فاعلية cystathionin β - synthase ، لها دور في اصطناع الـ Cysteine اعتباراً من الـ Methionine).
 - * يوريا أحماض أمينية كلوية المنشأ Renal Amino acid Urea (إما لا نوعية معممة تنجم عن تخرب غير نوعي في الأنابيب الدانية وإما نوعية كبيلة السيستين).

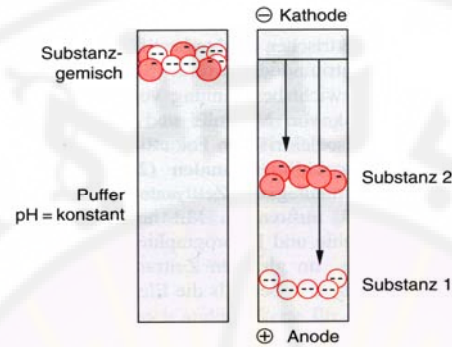
الرحلان الكهربائي Electrophoresis

الرحلان الكهربائي electrophoresis، هو طريقة فصل كيميائية حيوية لفصل وتحديد خصائص جزيئات مشحونة.

• تطبيقات الرحلان الكهربائي Applications

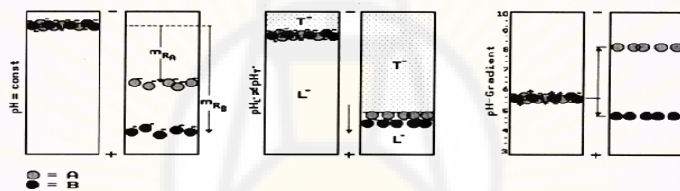
- أداة بحوث كيميائية حيوية وبيولوجية Biological and biochemical research tool,
- له أهمية صيدلانية في بحوث كيمياء البروتين، Pharmacy Proteomics, protein chemistry
- له أهمية في الطب الشرعي forensic medicine،
- له أهمية في الطب البيطري Veterinary medicine،
- له أهمية في مراقبة الطعام Food control،
- له أهمية في البيولوجية الجزيئية Molecular biology.

المبدأ: فصل الجزيئات المشحونة إلى أقسام تبعاً للشحنة الكهربائية الصافية، ولحجمها، ووزنها الجزيئي. ويُفصل مزيج الأقسام بشكل أجزاء منفردة. والأجزاء المنفصلة يمكن أن تكون: جزيئات، خلايا، حموض نووية، بروتينات، ببتيدات، أحماض أمينية، أدوية، أحماض وأسس عضوية، أنيونات Anions و كاتيونات Cations لا عضوية.



Three Basic Different Electrophoretic Procedures

Electrophoresis Isotachopheresis Isoelectric Focussing



Homogenous Buffer Systems

Electrophoresis in:

1. free solution
2. supporting media
 - paper, cellulose acetate folio
 - starch gel, agarose gels
 - polyacrylamide gels

Exotic procedures

equal velocity electrophoresis
discontinuous buffer system

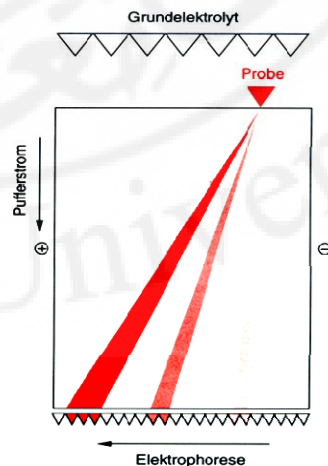
pH-gradients

Isoelectric point ampholytic compounds
proteins, peptides focussing

1. Electrophoresis in Free Solution

Principle: continuous procedure
sample und buffer flow is vertical to the electric field and to the separation direction.

Applications: soluble compounds
cells, viruses, bacteria

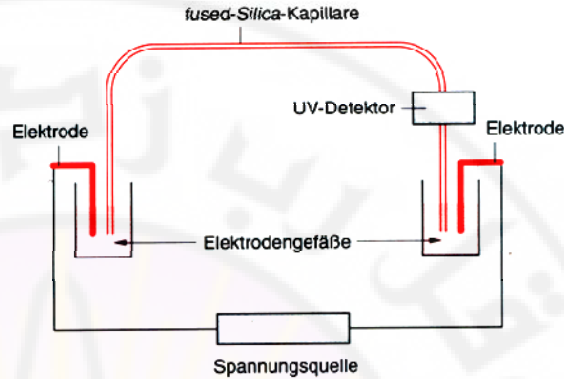


1. Electrophoresis in Free Solution

Capillary electrophoresis

Principle: 20-30 cm capillare
Ø 50-100 µm
potential 30 kV
power supply 10-20 µA

Application: Analytical methods
Micropreparation
Sequencing
Mass spectroscopy



2. Electrophoresis in Supported Media

Paper:

high molecular polysaccharides, large pores
Cellulose acetat folio
only charge dependent, clinical analytic

Starch gel:

hydrolysed potato starch, not reproducible gels

Agarose gels:

polysaccharides from red sea algen, after boiling gelation starts during cooling down, polysaccharides helices.

pores: 150 nm 1% gel, 500 nm 0,16% gel not toxic, easy to prepare, horizontal gel immuno electrophoresis.

Polyacrylamide gel:

chemical and mechanical stable, monomeres are toxic pores (5-50 nm), good sieve effects, gels formed by copolymerization of acrylamide and N',N-methylen bisacrylamide.

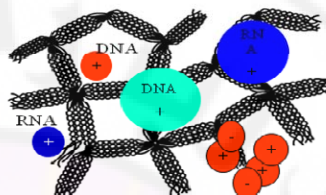
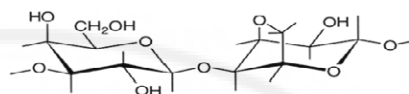
2. Electrophoresis in Supported Media

Non-restrictive gels

0,16% gel: pores 150-500 nm

Mobility is only dependent on the charge of the molecule
clinical routine: serum proteins
Immuno electrophoresis
affinity electrophoresis

Agarose-gel



Restrictive gels

1% gel: pores 150 nm

protein aggregates, DNA- und RNA-molecules and fragments

2. Electrophoresis in Supported Media

Acrylamide

toxic

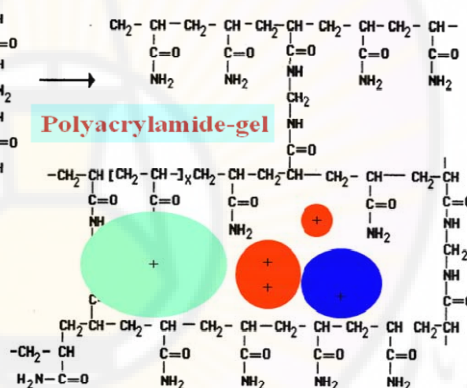
Methylen bisacrylamide

Polyacrylamide-gels

chemical and mechanical stable
good sieve effects,
Acrylamide is toxic,
pores width limited (800 nm),
gels formed by
copolymerisation with
methylen bisacrylamide

Restrictive gels

small pores: 5- 30 nm
mobility dependent on charge
and molecular size



2. Electrophoresis in Supported Media

Restrictive Agarose gels

For large molecules like protein aggregates, DNA- and RNA-molecules and fragments

“Submarine” standard technique for nucleic acids separation



Stained by ethidium bromide, very toxic
MSDS sheets: wear gloves

القيم السوية Normal Values لبروتينات المصل

بروتينات المصل الكلية Total Serum Proteins : 5.4 - 8.6 غ/د ل.

الألبومين Albumin : 2.6 - 5.6 غ/دل.

الغلوبولين Globulin : 1.9 - 3.5 غ/د ل.

يزداد البروتين الكلي في: الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma، زيادة الغلوبولين الكبروي في الدم Macroglobulinemia، الساركويد Sarcoidosis.

ينقص البروتين الكلي في: داء هودجكن Hodgkin's disease، نقص الغلوبولين غاما في الدم Acute Hypogammaglobulinemia، القرحة الهضمية Peptic Ulcer، التهاب المرارة الحاد Acute Cholecystitis، النفروز Nephrosis، فرط ضغط الدم الأساسي Essential hypertension، فشل القلب الاحتقاني Congestive heart failure.

يزداد الألبومين في: التجفاف Dehydration، التسريب الوريدي للألبومين.

ينقص الألبومين في: سوء التغذية Malnutrition، متلازمات سوء الامتصاص Malabsorption، الحمول Pregnancy، فرط الدرق Hyperthyroidism، الرضخ Trauma، الخمج Infection، الحروق Burns، إعطاء سوائل في الوريد IV fluids، العوز الولادي Congenital deficiency.

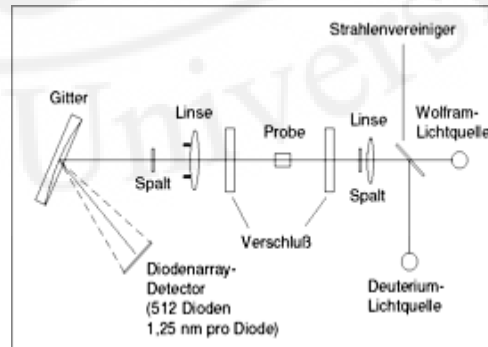
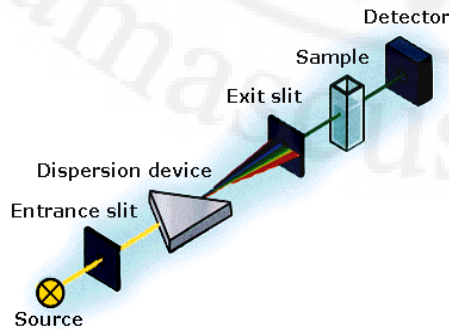
مقياس طيف الامتصاص الذري Spectrophotometer Atomic Absorption



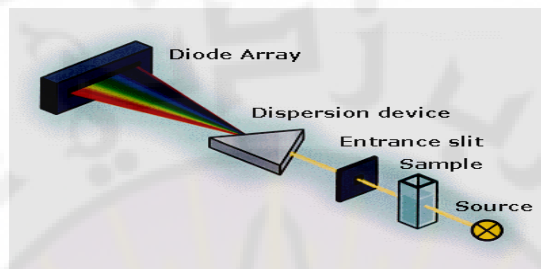
يستخدم هذا الجهاز لقياس تركيز
بكشف امتصاص الإشعاع الكهربائي
بمغناطيسي بواسطة ذرات atoms
بدلاً من أنجزينات molecules.

ينبغي أن تحتوي العينة المحللة على معدن مرجع بحالة ذرية متبخرة. وبشكل عام يمكن تحقيق هذا باستخدام حرارة اللهب لتحطيم الروابط الكيميائية وتشكيل الذرات الحرة غير المثارة. تُعد مقياس طيف الامتصاص الذري طريقة حساسة ونوعية. وهي تُستخدم روتينياً لقياس تركيز المعادن الزهيدة trace elements التي ليس من السهل إثارتها.

مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer



قياس الطيف الضوئي spectrophotometry طريقة يستخدمها معظم العاملين في العلوم. سواء من أجل تأكيد هوية المركب أو من أجل تحديد كمية الجزء المقاس. ويمكن قياس الطيف الضوئي في الطيف فوق البنفسجي ultraviolet أو المرئي visible. ولقد تطور قياس الطيف الضوئي عبر طريق طويل منذ أن قام الدكتور Arnold Beckman بتركيب الجهاز الأصلي في عام 1940. وهناك أجهزة مقياس طيف ضوئي حديثة قادرة على قياس الطيف الضوئي في المجالين المرئي وفوق البنفسجي.



يستخدم UV/Vis spectrophotometer مصدرين للضوء: a - deuterium arc lamp من أجل الشدة المتشكلة في المجال فوق البنفسجي UV (190 to 380 nm)، و b - tungsten-halogen lamp من أجل الشدة المتشكلة في الطيف المرئي visible spectrum (380 to about 800 nm). ويُبرهن على الخطية Linearity عندما ينجم عن التبدل في نتائج التركيز منحني معايرة بخط مستقيم، بحيث يتبع قانون Beer. ويمكن التحقق من الخطية باستخدام محاليل ملونة تُمدد بعناية، وذلك باستخدام طول موجة الامتصاص الأعظم لذلك اللون.

• قياس غازات الدم Blood Gases

هنالك مكونان عريضان في الدم يشكلان النافذة التنفسية والاستقلابية:

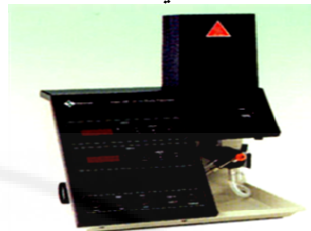
- pH وهي تعبير لغاريتمي لتركيز شاردة الهيدروجين، وحموضة وقلوية الدم. و PH الدم الشرياني السوية هي 7.4. وهنالك مجال ضيق لقيم ال pH (7.35 - 7.45) الخاصة بالجسم البشري، ونظامه المعقد للأفعال الاستقلابية التي تحدث داخله. وإن قيم pH أقل من 7 وتزيد على 7.6 تكون غير ملائمة للحياة.

- HCO_3^- تُشتق من معالجة محلل غازات الدم لمعادلة Henderson-Hasselbach. وإن أي تناقص غير معاوض في HCO_3^- يمكن أن تسبب تراجعاً في ال pH. وينجم عن زيادة HCO_3^- تقلون في الدم. وأي من الحالتين قد تكون مهددة للحياة. وإن ال- HCO_3^- الناقص ينجم عادة عن فشل كلوي أو فشل عضو أعظم، أو الداء السكري غير المراقب. بينما زيادة HCO_3^- تكون أكثر ندرة، وهي عادة نتيجة إعطاء بعد الأدوية غير الملائمة، كما هو الحال مع بعض أنواع المدرات، أو زيادة تناول ال NaHCO_3 .

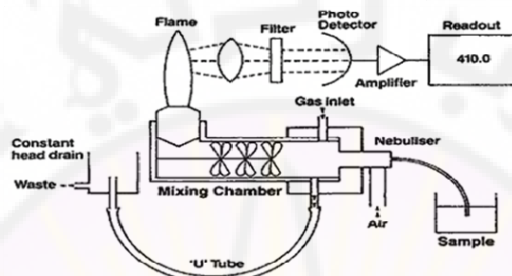
- pCO_2 يمكن قياس قيمته مباشرة بواسطة الكتروود CO_2 وقيمة CO_2 الزائدة تكون غالباً نتيجة الفشل التنفسي، أما القيمة الناقصة فتتجم عن فرط التهوية المُحرّض بالحماض الاستقلابي metabolic acidosis. والقيمة السوية لـ pCO_2 هي 40 mmHg.

- pO_2 : يُقاس الضغط الجزئي للأكسجين في الدم مباشرة بواسطة الكتروود O_2 وتبلغ القيمة السوية بين 85 و 100. وتتجم زيادة ال pO_2 عن إعطاء الأكسجين بكمية كبيرة. وينجم نقص ال pO_2 عن عدد المشاكل القلبية الرئوية والتنفسية.

مقياس الطيف اللهبى Flame Photometer



Components of a modern Flame Photometer



يُستخدم مقياس الضوء اللهبى لتعيين تراكيز الصوديوم Sodium، والبوتاسيوم Potassium، والليثيوم Lithium، بواسطة مراشح داخلية قابلة للتبديل. كما يمكن استخدامه في مقايصة الكالسيوم Calcium، والباريوم Barium في مجالات صناعية مختلفة.

وفي المجالات السريرية أصبح من الممكن قراءة تراكيز الصوديوم والبوتاسيوم والليثيوم مباشرة وبسهولة من خلال أجهزة مقياس ضوء لهبى متطورة.

تُرذ العينة السائلة ضمن مرذاذ، وتتبخّر ممتزجة بالهواء والوقود في غرفة المزج، ومن ثم تمتزج الحلاّلة الهوائية بالغاز، حيث يتبخّر محتواها من الماء، وفقط جزيئات الهيدروكسيد أو الأكسيد يمكن أن يتم تلقيّمها للقياس ضمن اللهب.

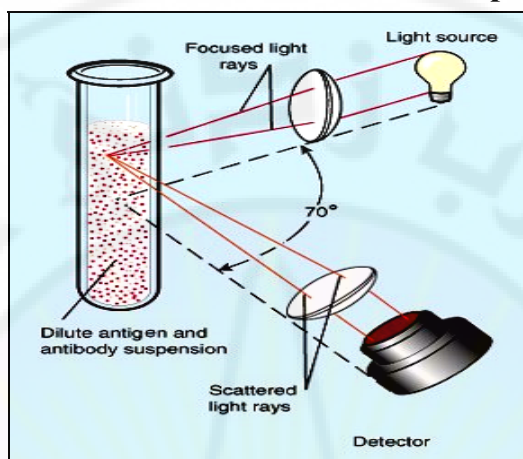
ومن الجانب الطاقى، تتفصل الإلكترونات بالتسخين بحرارة اللهب، وعندما تعبر هذه الأنواع المشحونة بالطاقة الجزء الملون من اللهب تفقد جزء من طاقتها بشكل ضوء له طول موجة محددة بعودة الذرات إلى حالتها الأساسية "ground state".



يُعطي النظام الكيمياءى المناعى Immunochemistry System فرصة لتطبيق تكنولوجيا كشف سريعة عالية الأداء، لإنجاز اختبارات دقيقة للبروتينات النوعية والأدوية العلاجية. وهو يوفر إمكانيات تطبيقية عالية الكفاءة للعمليات التي تُجرى داخل المختبر السريرى.

ولقد صُممت الأجهزة الحديثة التي تنجز عدد من الوظائف في وقت واحد، في كل خمس ثواني من النظام المعتمد للقياس بما فيها المعايرة، تقديم العينة للتحليل، بأخذ العينة والكاشف reagent وغسل المحفد .cuvette

قياس الكدر Nephelometry



وهي طريقة متبعة في علم المناعة لتعيين مستويات IgM, IgG, and IgA. وهي تُنجز بتسليط ضوء مشع على العينة، ومن ثم قياس كمية الضوء المنعكس.

تُستخدم هذه الطريقة بشكل واسع في المختبرات السريرية، لأنها سهلة الأتمتة نسبياً. وهي تعتمد مبدأ أن الجزيئات الصغيرة في معلق ممدد ستبعثر الضوء المار بها، وتُعين كمية التبعثر بتجميع الضوء بزاوية محددة (عادة 70 أو 75 درجة).

يجري مزج ضد مستضد بتركيز تسمح بتحوصب بسيط لا يصل إلى تجمع في الأسفل، ومن ثم تُقاس كمية الضوء المتبعثر وتُقارن مع كمية التبعثر من أمزجة معلومة. وتُعين الكمية المجهولة بواسطة منحني معياري.

المقاييسات المناعية وطرق مسبار الحمض النووي

Immunoassays and Nucleic Acid Probe Techniques

• المقاييسات المناعية Immunoassays

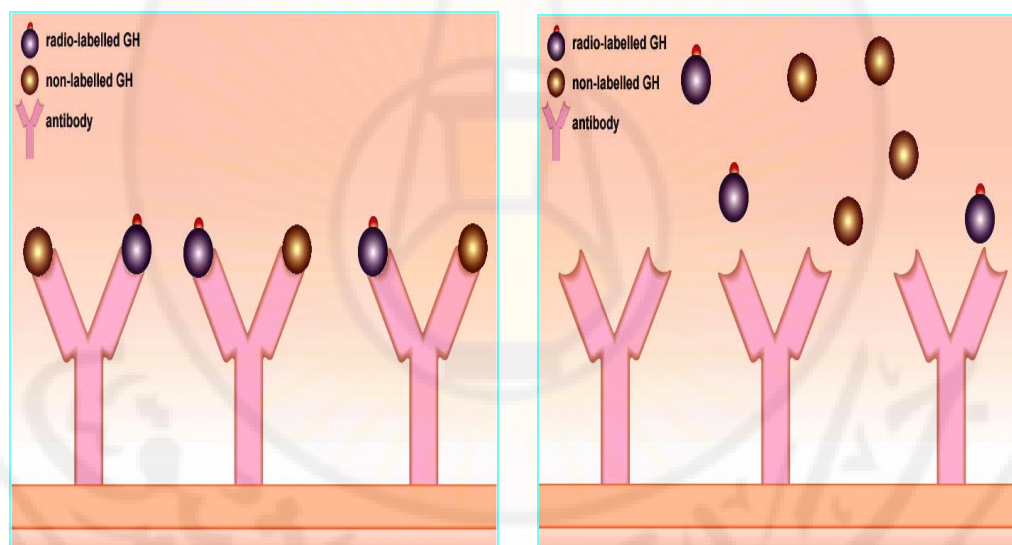
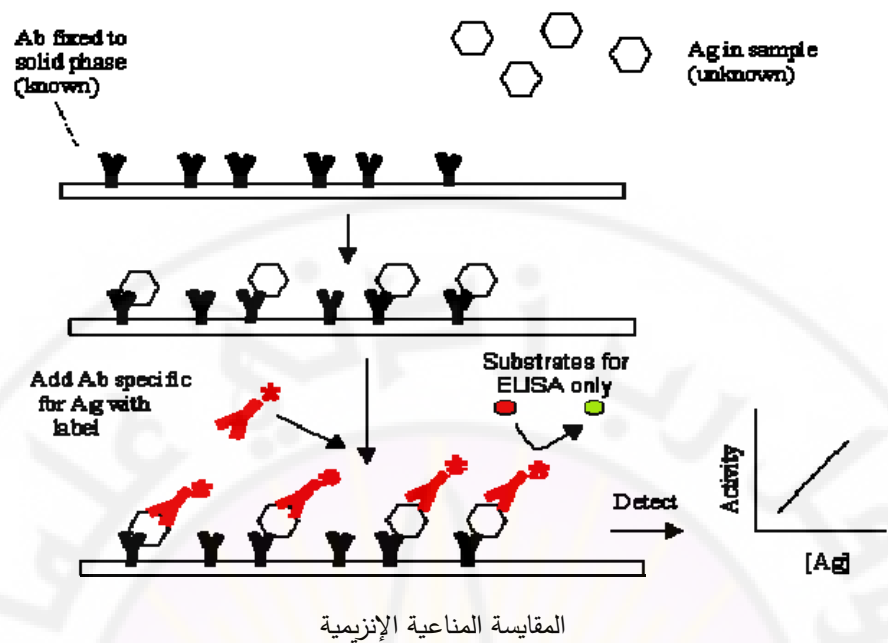
في المقاييسات المناعية يتعرف جزيء الضد antibody على المستضد antigen ويرتبط معه. والجزيء موضع الاهتمام يمكن أن يكون إما ضد وإما مستضد.

• المقاييسات المناعية غير الموسومة Unlabeled Immunoassays

- الترسيب المناعي في الهلام Immune Precipitation in Gel
- كشف معقدات ضد-مستضد الطور السائل Detection of Fluid-Phase Antigen-Antibody Complex
- (قياس العكر Turbidimetry، قياس الكدر Nephelometry)

• المقاييسات المناعية الموسومة Labeled Immunoassays

- الوسائم الفعالة شعاعياً Radioactive Labels (^3H , ^{125}I)
- الوسائم الإنزيمية Enzyme Labels
- الوسائم المتألقة Fluorescent Labels



Competitive Immunoassays المقاييس المناعية التنافسية

• **مقايضة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA)**

Enzyme-linked immunosorbent assay, Name suggests three components:

- Antibody الضد: Allows for specific detection of analyte of interest
- Solid phase (sorbent) (الممتز) الطور الصلب: Allows one to wash away all the material that is not specifically captured
- Enzymatic amplification التضخيم الإنزيمي: Allows you to turn a little capture into a visible color change that can be quantified using an absorbance plate reader

• **استخدامات الـ ELISA**

- قياس مستويات الأضداد (حالات التحسس allergies واللقاحات vaccines)؛
- كشف الفيروسات (التهاب الكبد hepatitis، عوز المناعة HIV، الأمراض التناسلية venereal diseases)؛
- كشف التبدلات الهرمونية (الحمل pregnancy)؛
- كشف الواسمات الالتهابية الجائلة (السيتوكينات cytokines).

• **محاسن Advantages الـ ELISA**

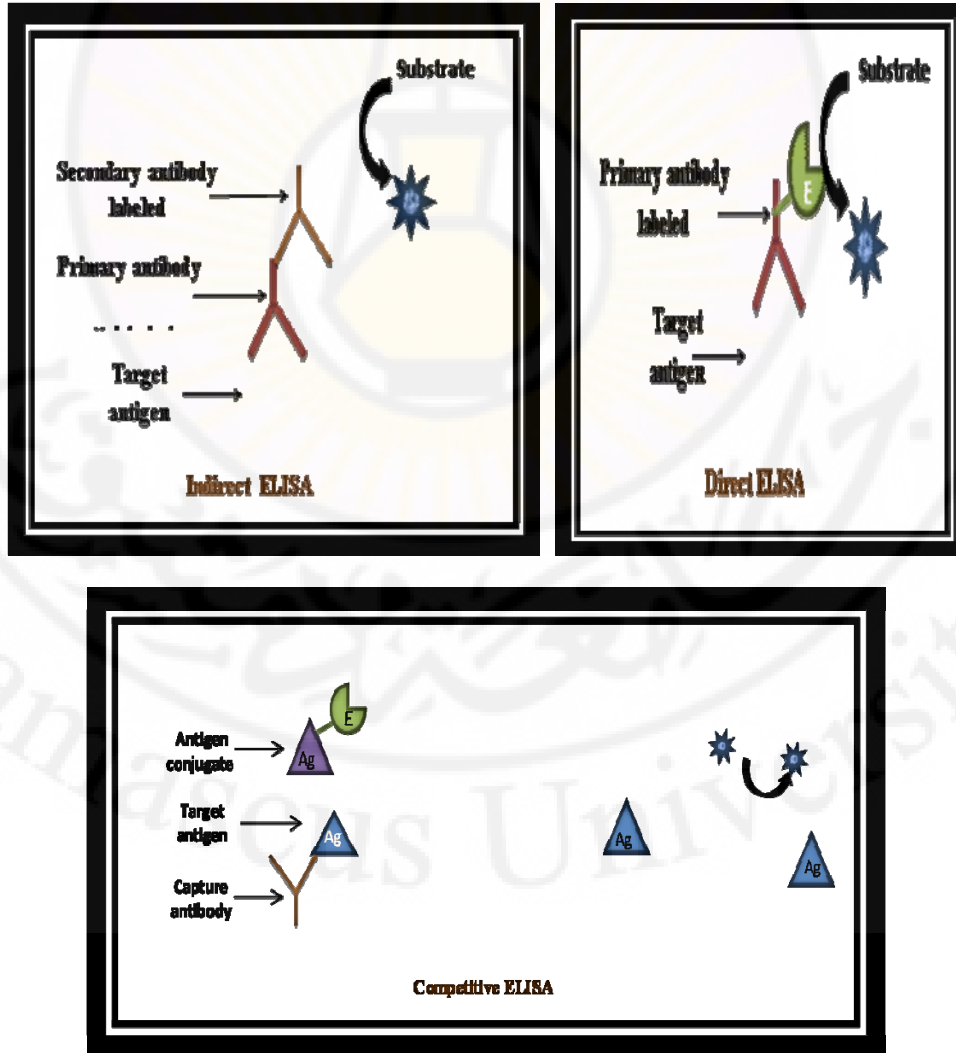
.Kit format ،Reproducible ،Quantitative ،Sensitivity

Relative sensitivities of tests (approx)

	Usual operating range [Ab] or [Ag]
precipitation immunoelectrophoresis double/radial diffusion	10 µg/ml - 1 mg/ml
immunofluorescence	0.1 - 10 µg/ml
ELISA (colour) (chemiluminescence)	0.1 - 10 ng/ml 0.01 - 10 ng/ml
radioimmunoassay	0.01 - 10 ng/ml

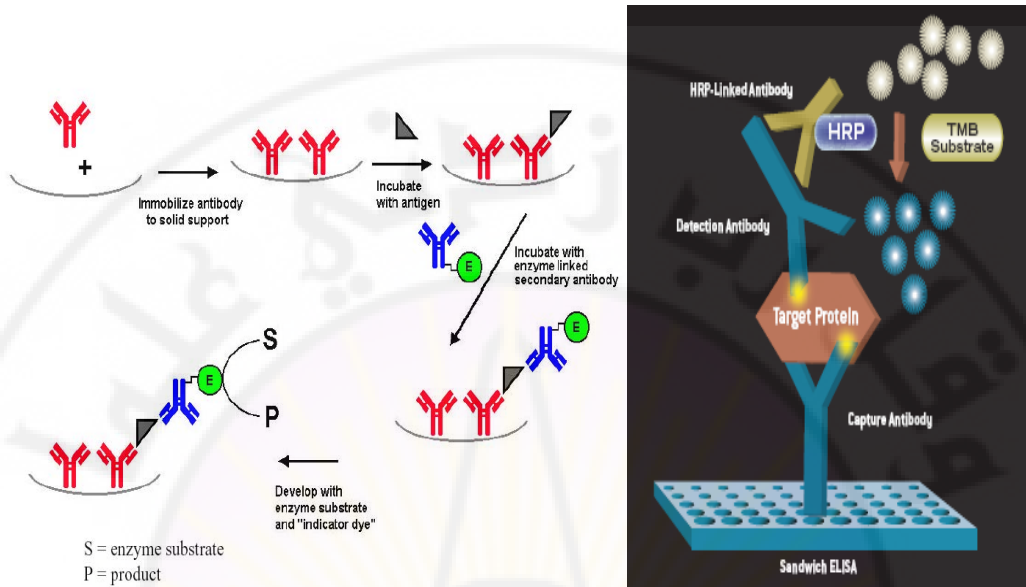
• متطلبات اختبار الـ ELISA

- مستضد منقى (إذا أردت كشف أو تحديد كمية ضد).
- ضد منقى (إذا أردت كشف أو تحديد كمية مستضد).
- محاليل معيارية (شواهد سلبية أو إيجابية).
- عينة الاختبار.
- صفائح صغيرة العيار: علب بلاستيكية مع حجرات صغيرة تُجرى فيها المقايسة.
- سائل شطف (دائرة).
- ضد مُعَلَّم بالإنزيم وركازة الإنزيم.
- قارئ ELISA (مقياس طيف ضوئي spectrophotometer) للقياسات الكمية.

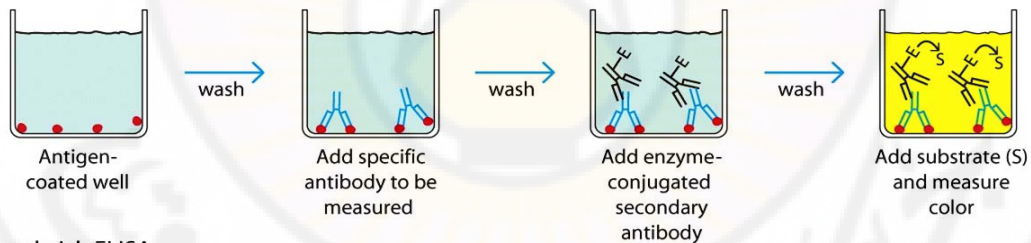


Sandwich ELISA

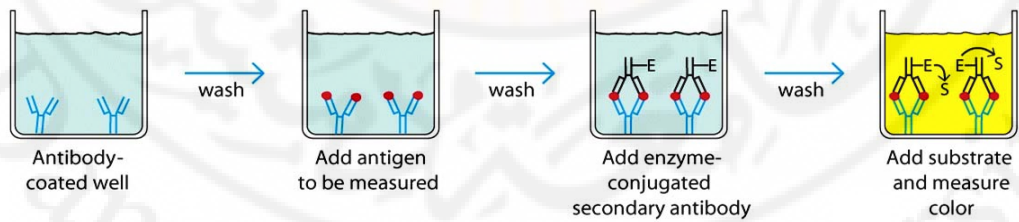
تُغلغل صفيحة الـ ELISA بالضد لكشف المستضد النوعي.



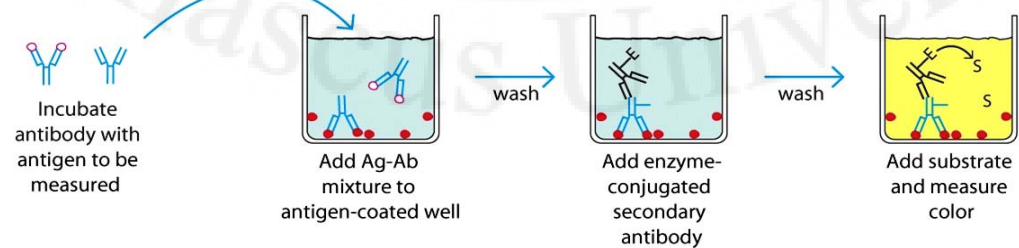
(a) Indirect ELISA



(b) Sandwich ELISA



(c) Competitive ELISA



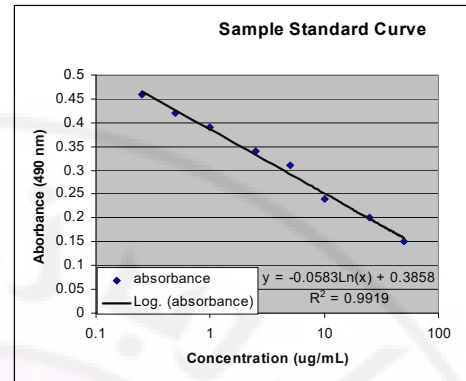
تحليل المعطيات Data Analysis

- **Standard Curve in Excel**

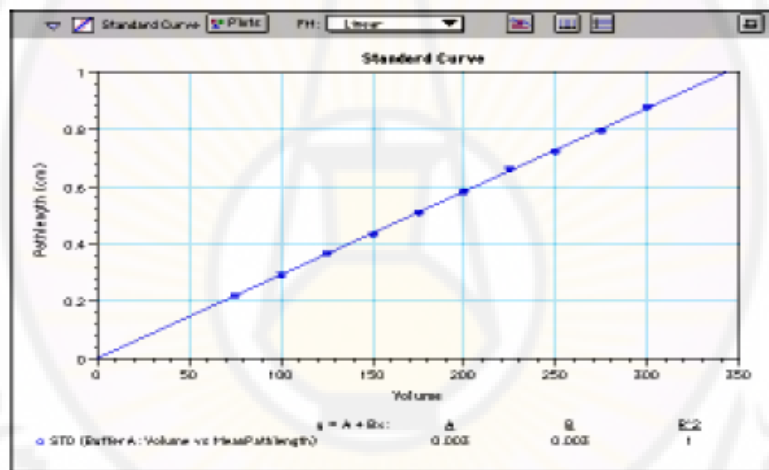
- Insert chart
- Insert trend line (logarithmic)

- **T-test**

- Ttest (array1, array2, tails, type)



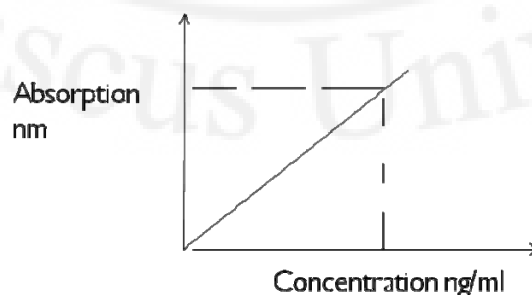
The standards concentrations is specified on the x-axis and the reading of each standard is specified on the y-axis and the standard curve is drawn.



The calibration curve relating well volume to pathlength

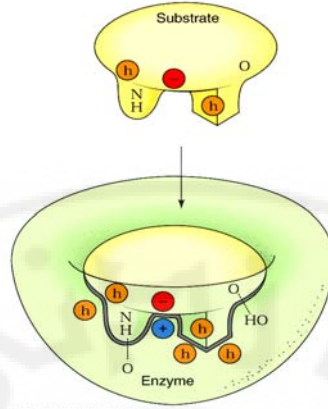
- يُعين تركيز عينة مراقبة الجودة من المنحنى المعياري وإذا كانت النتيجة في المجال المُعطى في العبدة Kit المصنعة فإن النتيجة تكون مقبولة.

This standard curve is used to determine the unknown concentration of each sample by finding the opposite concentration to the absorbance.



الإنزيمات Enzymes واستخداماتها السريرية

- تعريف الإنزيمات وخواصها العامة،
 - تصنيف الإنزيمات وتسميتها،
 - حركيات الإنزيمات،
 - الأهمية السريرية للإنزيمات:
- الكرياتين كيناز، اللاكتات ديهيدروجيناز، الأسبارتات أمينو ترانسفيراز، الألانين أمينو ترانسفيراز، الفسفاتاز القلوية، الفسفاتاز الحمضية، الغاما غلوتاميل ترانسفيراز، الأميلاز، الليباز، الغلوكوز-6 فسفات ديهيدروجيناز.
- الإنزيمات بروتينات بيولوجية نوعية تحفز التفاعلات الكيميائية الحيوية دون أن تبدل نقطة توازن التفاعل ودون أن تُستهلك أو تبدل تركيبها. وهي تقوم بتنشيط التفاعلات الكيميائية من خلال خفض الطاقة اللازمة للتفاعل.
 - توجد الإنزيمات في أنسجة الجسم جميعها، وهي تظهر غالباً في المصل بعد التأذي الخلوي، أو تظهر في بعض الأحيان بكميات أقل نتيجة تخرب في الخلايا.
- لذلك فإن مستويات إنزيمات البلازما أو المصل تكون مفيدة غالباً في تشخيص أمراض معينة أو شذوذات فيزيولوجية خاصة.
- تتألف الإنزيمات من:
- 1- جزء بروتيني (apoenzyme) موحود أي سلسلة عديد ببتيد واحدة (مثل الريبونوكلياز ribonuclease)، أو مكثور (مثل LDH أو hexokinase).
 - 2- جزء غير بروتيني يُدعى العامل المساعد cofactor للإنزيم، وقد يكون ضرورياً لفاعلية الإنزيم. والعوامل المساعدة غير العضوية، مثل شوارد الكلوريد أو المغنيزيوم تدعى المفعلات activators. أما مساعدات الإنزيم أو الزمر الضميمة coenzymes فهي عوامل مساعدة عضوية، (مثل NAD) ترتبط إلى الإنزيم الذي يدعى ال apoenzyme، وهي ضرورية لأن الكثير من تفاعلات أكسدة / إرجاع، والزمر الناقلة والمصاوعة isomerization وتشكيل الروابط يتطلب وجودها، ويشترك الكثير منها بصورة طبيعية من معقد الفيتامين B. وتضم أيضاً أدنين، ريبوز، وفسفات، وتعد من مشتقات ال AMP.
 - يحتوي كل إنزيم على موقع فعال active site يتفاعل مع الركازة بتأثره مع ثمالات residues مشحونة لأحماض أمينية معينة.



- ويحتوي الإنزيم على موقع ألوستريائي allosteric site وهو تجويف cavity مختلف عن الموقع الفعال، ويمكن أن يرتبط إلى جزيئات منظمة، وبذلك يكون هاماً لبنية الإنزيم الأساسية.
- هنالك أشكال مختلفة للإنزيمات ضمن الفرد الواحد، ويمكن تفريقها عن بعضها اعتماداً على خواص فيزيائية معينة، مثل الحركية بالرحلان الكهربائي، والذوبانية solubility، والمقاومة للتفعيل. ويطلق على هذه الأشكال اسم الإيزوإنزيمات isoenzymes، لكن الاتحاد الدولي للكيمياء الحيوية International Union of biochemistry (IUB) اقترح حصر هذه التسمية بالأشكال المتعددة للأصل الجيني الواحد. أما الأشكال المماثلة للإنزيم isoforms فتتجم عن تعديلات عقب الترجمة، وتسهم كل من الإيزوإنزيمات والأشكال المماثلة للإنزيم في متغايرية خواص ووظائف الإنزيمات.

• تسمية الإنزيمات وتصنيفها:

تسمى الإنزيمات بأسماء ركازاتها Substrates ، مضافاً إليها اللاحقة آز ase (أرجيناز، يوريزاز). وقد يشتق الاسم من وظيفة الإنزيم (أكسيداز، ديهيدروجيناز)، وتسميات قديمة ما تزال شائعة (ببسين، رنين). ويعتمد التصنيف الحديث على استخدام الرمز الإنزيمي E.C "EnzymeCode" (4 أرقام).

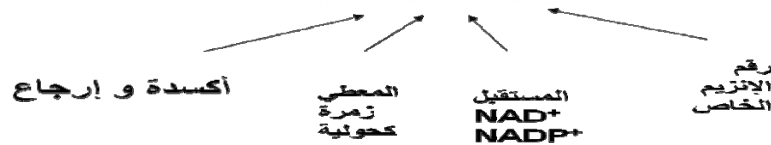
ودلالة هذه الأرقام هي:

- ❖ (1) يدل على نمط التفاعل (حلمهة ، أكسدة ، ... الخ).
- ❖ (2) يدل على العمل العام للإنزيم (المعطي).
- ❖ (3) يدل على العمل الخاص للإنزيم (المستقبل) .
- ❖ (4) يدل على رقم خاص بالإنزيم.

لهذا تصنف الإنزيمات إلى:

1- إنزيمات الأكسدة والإرجاع Oxidoreductase

تتوسط تفاعلات الأكسدة والإرجاع بين ركازتين. رمزها الإنزيمي 1: EC.



2- إنزيمات ناقلة Transferase

تنقل زمرة ما (عدا الهيدروجين) كالزمر أحادية الكربون، والثمالات الألهيدية، والفسفور، والكبريت، وزمر الكربوكسيل والألكيل والجليكوزيل.

رمزها الإنزيمي EC: 2

هكزو كيناز HexoKinase

EC : 2 . 7 . 1 . 1

نقل زمرة
فسفورية

المستقبل
زمرة كحولية

3- إنزيمات حلمهة Hydrolysis

تتوسط حلمهة الاسترات والإيترات والببتيدات.

رمزها الإنزيمي EC: 3

الفسفاتاز القلوية

EC: 3 . 1 . 3 . 1

حلمهة رابط
استري

حلمهة استر
فسفاتي
وحيد

ألفا أميلاز

EC: 3 . 2 . 1 . 1

حلمهة

حلمهة

غلوكوزيل

حلمهة

رابط
غلوكوزي

4- إنزيمات التفكك اللامائي Lyase

تتوسط نزع الزمر الكيميائية من الركازات، تؤثر في الروابط ، C-S ، C-N ، C-O ، C-C.

رمزها الإنزيمي EC: 4

ألدولاز aldolase

EC : 4 . 1 . 2 . 7

فك رابط
C-C

فك رابط ألهيدي

5- إنزيمات المزامرة Isomerase

تتوسط التفاعلات البينية للمماكبات البصرية والهندسية والوصفية تماكب مقرون - مفروق، سكاكر، ألهيدية - خلونية.

رمزها الإنزيمي EC: 5

فسفو تريوز إيزوميراز

EC : 5 . 3 . 1 . 1

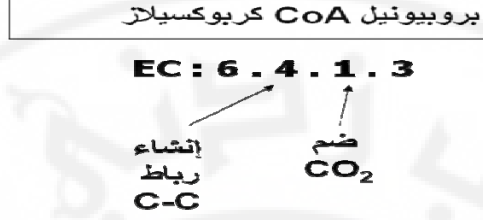
أكسدة و إرجاع
داخل الجزيء

تبديل
الدوز- كيتوز

6- إنزيمات الضم Ligase

تتوسط ربط مركبين مع بعضهما، يترافق ذلك مع تفكك رابطة فسفورية في الـ ATP. وتتوسط إنشاء روابط C-N، C-O، C-S، C-C.

رمزها الإنزيمي 6: EC.

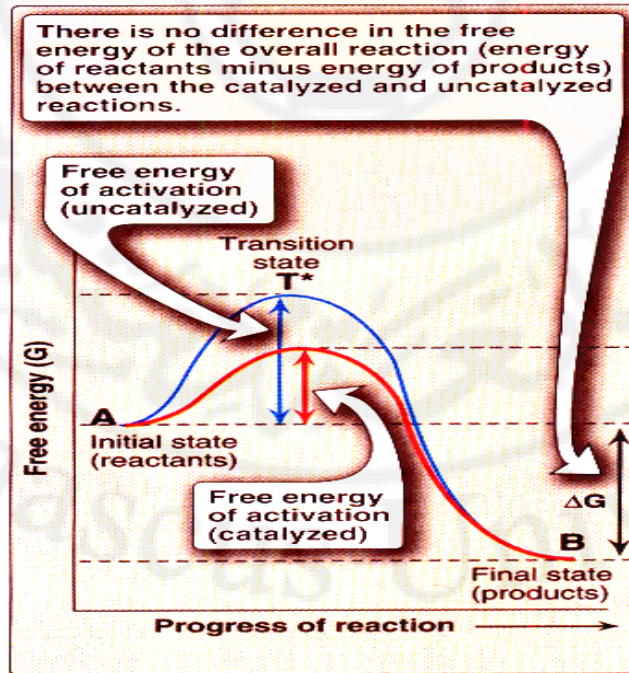


خواص الإنزيمات

- ❖ لها خواص البروتينات "تمسخ - تعطل بالحرارة".
- ❖ تتعلق الفاعلية بالبنيتين الثانوية والثالثية.
- ❖ : PH
- ❑ تؤثر على الحالة الشاردية للإنزيم.
- ❑ تبدل بنيوي.
- ❑ تبدل الشحنة للشالات الوظيفية في الموقع الفعال.
- ❑ تمسخ الإنزيم في pH عالية أو منخفضة جداً.

حركات الإنزيم

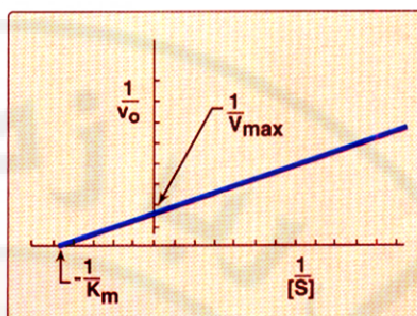
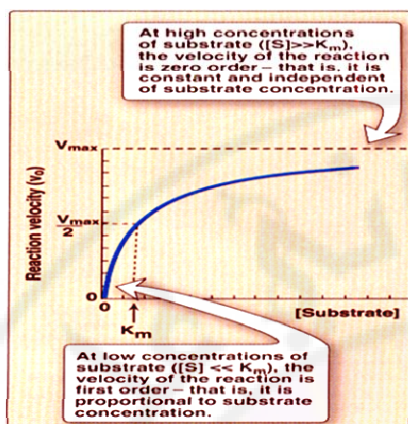
- الآلية التحفيزية للإنزيمات



تأثير الإنزيم على طاقة تفعيل التفاعل.

• العوامل التي تؤثر على التفاعلات الإنزيمية

- تركيز الركيزة



Lineweaver- Burke plot

$$\frac{1}{V_o} = \frac{K_m}{V_{max}[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

Effect of substrate concentration on reaction velocity for an enzyme-catalyzed reaction

- كلما زاد تركيز الركيزة زادت سرعة التفاعل الإنزيمي إلى أن يشبع الإنزيم بالركيزة (أي الوصول إلى السرعة العظمى للتفاعل (Vmax).

• ثابتة ميكائيليس Michaelis- Menten constant (Km)

هي كمية الركيزة المطلوبة لإنجاز 1/2 سرعة التفاعل العظمى (1/2 Vmax).

$$V = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

حيث V = سرعة التفاعل المقاسة

Vmax = السرعة العظمى

[S] = تركيز الركيزة

Km = ثابتة ميكائيليس للإنزيم من أجل ركيزة نوعية

- تركيز الإنزيم

يؤثر تركيز الإنزيم على سرعة التفاعل الإنزيمي، طالما أن هنالك تركيزاً زائداً من الركيزة، حيث تزداد سرعة التفاعل بزيادة تركيز الإنزيم.

- pH

عمل الببسين في pH حمضية (1.1-2.6).

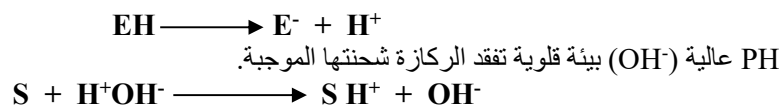
عمل الفسفاتاز القلوية في pH قلوية (10.4).

pH : تؤثر في الحالة الشاردية للركيزة أيضاً.



إنزيم - ركيزة ركيزة إنزيم

pH منخفضة (H⁺) بيئة حمضية يتم تعديل شحنة الإنزيم (يفقد شحنته السالبة)



الأشكال EH و S لا يمكنها أن تتفاعل وبالتالي في قيم pH عالية أو منخفضة ينخفض التركيز الفعال لشاردتي الإنزيم والركازة وبالتالي تنخفض سرعة التفاعل الإنزيمي.

- درجة الحرارة

تزيد الحرارة من الطاقة الحركية لجزيء الإنزيم، تزداد سرعة التفاعل الإنزيمي بارتفاع الحرارة (تضاعف الفاعلية كل 10 درجات).

• العوامل المساعدة

العوامل المساعدة اللاعضوية (Ca⁺⁺، Mg⁺⁺، Zn⁺⁺، Cu⁺⁺، K⁺، Fe⁺⁺) قد تكون ضرورية للتفاعل أو أنها تعزز سرعة التفاعل فقط، بتبديل الهيئة الفراغية للإنزيم من أجل ارتباط ملائم مع الركازة. بعض مساعدات الإنزيم coenzymes العضوية عبارة عن فيتامينات وفسفات نكليوتيد، تؤدي زيادة تراكيزها إلى زيادة سرعة التفاعل بإسلوب مشابه للزيادة في تركيز الركازة.

مثبطات فاعلية الإنزيم

1- التثبيط التنافسي:

يتم التنافس بين الركازة والمثبط على الارتباط بالمركز الفعال للإنزيم (تشابه في البنية الكيميائية بين المثبط والركازة). يتراجع التثبيط بزيادة تركيز الركازة.

2- التثبيط اللاتنافسي:

آ- العكوس:

يرتبط المثبط مع مناطق مختلفة من الإنزيم مما يخفض من سرعة التفاعل الإنزيمي (السرعة العظمى للتفاعل).

ب- غير العكوس:

Hg⁺ ، Ag⁺ (شوارد معدنية ثقيلة)، عوامل مؤكسدة: تنقص فاعلية الإنزيمات، يتعلق التثبيط بتركيز هذه المثبطات.

أمثلة للتثبيط التنافسي

- ألوپورنيول مثبط تنافسي للكرانتين أكسيداز، أي يمنع أكسدة مركبات الكزاننتين، وتشكيل حمض اليوريك، لذلك يستعمل لمعالجة النقرس.
- السلفوناميد: مشابه بنيوياً لـ BABA الضروري لنمو البكتريا بتشكيله للفوليك أسيد. وبالتالي السلفوناميد مضاد لنمو البكتريا.
- الميتوتريكسات: البنية الكيميائية هي (4- أمينو N15 ميثيل فوليك أسيد). مشابه بنيوياً للفوليك أسيد ومثبط تنافسي للفوليك ريدكتاز ويمنع تشكيل FH4. ويمنع اصطناع الـ DNA.
- مثبطات MAO: تعمل MAO على أكسدة الكاتيكولامين مثل E، NE. الأمفيتامين والإيفيدرين مشاهبان للكاتيكولامين بنيوياً، لذلك فعند استخدام هذه الأدوية يزداد مفعول الكاتيكولامين.

قياس نشاط الإنزيم Measurement of enzyme activity

نظراً لوجود الإنزيمات بكميات قليلة في السوائل البيولوجية، ونظراً لأنه من الصعب عزلها عن مركباتها المشابهة. فإن الطريقة الملائمة لتحديد كمية الإنزيم هي قياس نشاطه التحفيزي catalytic activity. والطرق الشائعة الاستخدام في هذا المجال هي:

- قياس طيفي ضوئي ل:

- الزيادة في تركيز ناتج التفاعل،
- التناقص في تركيز الركيزة،
- التناقص في تركيز الإنزيم،
- التناقص في تركيز مساعد الإنزيم،
- الزيادة في تركيز مساعد الإنزيم المتبدل.

إذا وجدت كمية زائدة من الإنزيم والركيزة في تفاعل إنزيمي ما، فإن كمية الركيزة أو مساعد الإنزيم المستخدمة في التفاعل، أو الناتج أو مساعد الإنزيم المتبدل، ستعتمد على كمية الإنزيم الموجودة لتحفيز التفاعل. لذلك فإن تراكيز الإنزيم تتجز دوماً بحركيات المرتبة صفر Zero order kinetics، بوجود زيادة كافية من الركيزة، للتأكد من أنه لن يتم تحوّل أكثر من 20% من الركيزة المتوفرة إلى الناتج.

الـ NADH هي مساعد الإنزيم coenzyme المقاس بشكل شائع في المختبرات. وهي تمتص الضوء في الموجة 340 nm، في حين أن NAD لا تقوم بذلك، ومن السهل قياس تبدل الامتصاص في الموجة 340 nm. عندما تُقدّر كمية الإنزيم بحركيات المرتبة صفر zero order kinetics، ينبغي إنقاص المثبطات في الوسط وكذلك ينبغي مراقبة المتغيرات الأخرى التي تؤثر على سرعة التفاعل، حيث يجرى التفاعل في pH ودرجة حرارة ثابتتين وغالباً ما تستخدم درجات حرارة التالية: 25°C، 30°C، 37°C.

قياس كتلة الإنزيم Measurement of enzyme mass

تتوفر طرق المقاييس المناعية immunoassay التي تحدد تركيز الإنزيم الكمي بالكتلة، وهي تُستخدم بشكل روتيني للتحديد الكمي لبعض الإنزيمات، مثل الـ CKMB. وإن العلاقة بين فاعلية وكمية الإنزيم هي خطية بشكل عام. ويمكن أيضاً تعيين كمية الإنزيم بطريقة الرحلان الكهربائي.

الإنزيمات ككواشف Enzymes as Reagents

يمكن استخدام الإنزيمات ككواشف لقياس العديد من المكونات غير الإنزيمية في المصل. مثل الغلوكوز، الكوليستيرول، حمض اليوريك. يمكن استخدام الإنزيمات أيضاً ككواشف لطرق التحليل الكمية التي تُعين فيها كمية الركازات المرتبطة بكميات الإنزيم. مثال: يمكن أن تكون اللاكتات ديهيدروجيناز كاشفاً لتعيين اللاكتات أو البيروفات المرتفعة. يمكن استخدام الإنزيمات ككواشف في المقاييس المناعية التنافسية واللاتنافسية.

الاستخدام العلاجي لبعض الإنزيمات

- **الستريبتوكيناز و اليوروكيناز:** تعمل على زيادة الإنزيمات الحالة للبروتين (البلازمين) من خلال:
 - زيادة البلازمينوجين الدوراني، وتسريع تحوله إلى البلازمين الذي يعمل على تحطيم الفيبرين و بالتالي حل الخثرة.
 - **الاستخدام:** الاحتشاء القلبي الحاد، الانصمام الرئوي.
- **L- أسبارجيناز:** تعمل على حلقة L- أسبارجين الضروري لنمو بعض الأورام. ويستعمل كعلاج للوكيميا الحادة، اللمفومات الخبيثة.
- **إنزيمات الهضم:** الليباز، الأميلاز، البروتياز: تُستخدم في حال عدم كفاية البنكرياس، التليف الكيسي، التهاب البنكرياس المزمن.

• استخدام الإنزيمات في تشخيص بعض الأمراض

• الأهمية السريرية للإنزيمات

- الإنزيمات أساس الوظيفة الخلوية، أي خلل في إنشائها (بسبب الوراثة أو البيئة) يؤدي إلى تخريب الوظيفة الخلوية، وهي تقسم حسب ضرورتها إلى:
- 1- **إنزيمات ضرورية لحياة الخلية:** بدونها تموت الخلية، منها الإنزيمات الضرورية لاصطناع DNA و RNA والبروتين والـ ATP.
 - 2- **إنزيمات ضرورية لوظيفة معينة في الخلايا:** بدونها يتشوش الاستقلاب، وهي تشاهد في بعض العيوب الوراثية التي تؤدي إلى عوز إنزيمي وبالتالي بعض الأمراض (عوز G6PD).
 - 3- **إنزيمات غير ضرورية لوظيفة الخلايا:** لا يؤدي غيابها إلى حدوث عيب صريح.

تدخل الإنزيمات المشتقة من الخلية البلازما بمقادير صغيرة نتيجة لـ :

- التقدم في عمر الخلية.
- الانتشار عبر أغشية الخلايا غير المتخربة.
- و تغادر البلازما نتيجة لـ :
- إزالة التفعيل.
- تقويض الجمعية العامة للبروتين.
- و نادراً الإطراح في البول و الصفراء .

• الآليات المحتملة المسؤولة عن الإطراح الشاذ

- يمكن أن ترتفع الإنزيمات بفعل الأمراض التي تحرض:
- زيادة معدل تحررها.
- نقصان معدل الإطراح أو التوزع.

1 - زيادة المستويات المصلية

A- زيادة التحرر بسبب:

* تنخر الخلايا ويعتمد النموذج الناتج على:

- الإنزيمات الموجودة بشكل طبيعي في النسيج،
- نمط التنخر و اتساعه.

* زيادة نفوذ غشاء الخلية بدون تنخر الخلية، كما في

- المرحلة المبكرة من التهاب الكبد الفيروسي قبل ظهور اليرقان (S-GPT).

- الحثل العضلي المتقدم (الدولاز، S-GOT، CPK).

* زيادة إنتاج الإنزيم ضمن الخلية: وتصادف أثناء المعالجة بالأدوية البانية للبروتين.

* زيادة في المصدر النسيجي للإنزيمات بسبب:

- زيادة معدل الإنتاج في الخلايا.
- أو زيادة عدد الخلايا أو الكتلة الخلوية (كالسرطان).

B- خلل الإطراح / التوزع:

- * زيادة مستويات ALP، LAP المصلية لدى مرضى اليرقان الانسدادي.
- * ارتفاع الإنزيمات في المرض الكلوي.

2 - انخفاض الإنزيمات المصلية

A- نقص تشكل الإنزيم بسبب:

- وراثي: فمثلاً في داء ويلسون ينخفض السيرولوبلازمين.
- مكتسب:
- في التهاب الكبد (ينخفض الكولين استراز الكاذب بسبب نقص إنتاجه)
- أمراض البنكرياس (انخفاض أميلاز المصل).

B- التثبيط الإنزيمي

فمثلاً تنخفض مستويات الكولين استراز الكاذب في التسمم بمبيدات الحشرات.

C- انخفاض العامل المساعد

• التشخيص أثناء التحري

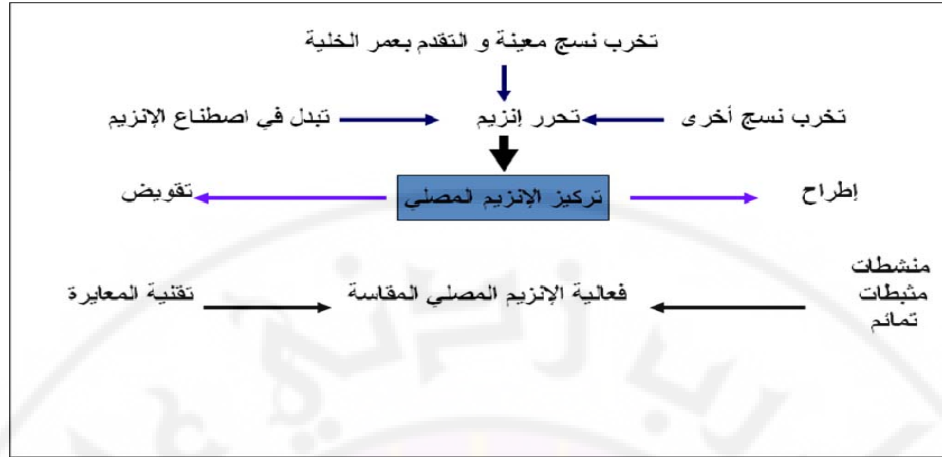
- يسبب المرض عادة تحولات في إنزيم مصلي بشكل منتظم، لذا نعاير الإنزيم عندما يكون من الضروري معرفة تطور العملية المغيرة للإنزيم في النسيج المعروف المصاب بالمرض وكيف يمكن أن يتغير لأسباب طبيعية أو استجابة للمعالجة.

فمثلاً من الضروري في التهاب الكبد الفيروسي معايرة S-GPT.

كما تلاحظ الاستجابة للمعالجة الصماوية في سرطان البروستات من تراجع الفسفاتاز الحمضية بشكل متزايد.

• التحري المبكر للمرض

- عند توقع تخرب نسيجي والذي يكون بطيئاً جداً بحيث لا يمكن تحريه.



استخدام الإنزيمات في تشخيص أمراض القلب

1- مقدمة

تعد المعايير الإنزيمية هامة في تشخيص الاحتشاء العضلي القلبي Myocardial Infarction. وتكون المتغيرات parameters الأخرى التي ترافق الاحتشاء غير نوعية. مثل ارتفاع تعداد الكريات البيضاء، فرط جلوكوز الدم، البيلة الغلوكوزية، فرط فيبرينوجين الدم، ارتفاع الكاتيكولامينات والكورتيزول الدموي. حيث أن هذه المتغيرات ترتفع أيضاً في أمراض حادة أخرى. ومن أجل التشخيص والتشخيص التفريقي لاحتشاء العضل القلبي، يوصى بإجراء معايير متكررة للإنزيمات التالية: CK، GOT، LDH، HBDH. يعد الألم الصدري أول عرض من أعراض احتشاء العضل القلبي. إلا أن هذا الألم يمكن أن يصادف أيضاً في انصمام الرئة Pulmonary Embolism وفي التهاب التامور Pericarditis أو التشنج المريئي Esophageal.

2- قيمة الإنزيم في المصل

- القيمة التشخيصية: مثلاً المعايرة الإنزيمية المصلية لـ CK في يوم الاحتشاء تكون مفيدة للتشخيص إذا كانت تبدلات ECG غير مجدية للتشخيص.
- في التشخيص التفريقي: يفيد في التمييز بين مرضين متشابهي الأعراض، أحدهما فقط يسبب ارتفاع إنزيم معين لا يرفعه الآخر.
- (كالتمييز بين احتشاء العضلة القلبية والانصمام الرئوي، حيث يترافق كل منهما مع ألم صدري).

LDH

↑

↑

GOT

↑

طبيعي

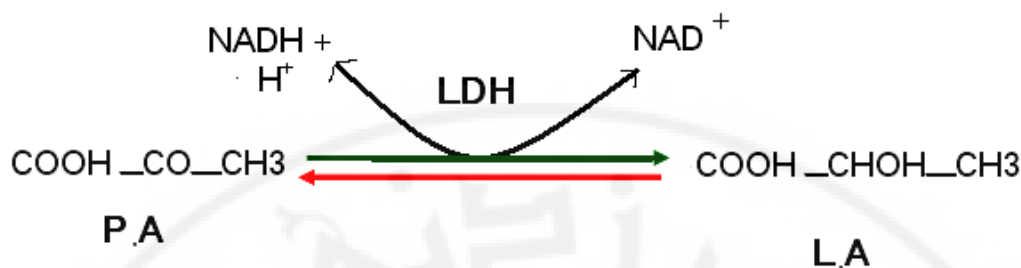
احتشاء العضل القلبي

الانصمام الرئوي

قيمة وأهمية الإيزوإنزيمات القلبية

1 - إيزوإنزيمات LDH

تحفز الأكسدة العكسية للاكتات إلى بيروفات:



- تتواجد في المصل بشكل 5 نظائر :
- (LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, LDH5)
- تفصل النظائر بالرحلان الكهربائي، و يعود الاختلاف في الرحلان لاختلاف الشحنة بسبب اختلاف المحتوى من الأحماض الأمينية.
- تحفز جميعها تفاعلات الأكسدة نفسها لكن بنسب مختلفة.
- تملك درجات pH وقيم Km فضلى مختلفة.
- يعود وجود الإيزوإنزيمات إلى الاختلاف في البنية الرباعية للبروتين الإنزيمي.

الأهمية السريرية

- يرتفع LDH المصل عند تخرب النسيج القلبية أو الكبدية و أحياناً قد يفيد تحديد منشأ الإنزيم في التشخيص السريري.
- في المصل الطبيعي الإيزوإنزيم السائد هو LDH2، والقمة الأقل لـ LDH5.
- بينما تسود بعد احتشاء القلب الإيزوإنزيمات الأسرع ارتفاعاً وهي LDH1 و LDH2.
- في حين أنه في التهاب الكبد الفيروسي الحاد تسود الإيزوإنزيمات الأبطأ ارتفاعاً (LDH4 و LDH5).
- ويوضح الجدول التالي النسبة المئوية لتوزع إيزوإنزيمات اللاكتات ديهيدروجيناز.

The percentage distribution of the isoenzymes of lactate dehydrogenase.

Isoenzyme	Cardiac muscle	Kidney	Erythrocytes	Skeletal muscle	Liver
LD1	60	28	40	3	0.2
LD2	30	34	30	4	0.8
LD3	5	21	15	8	1
LD4	3	11	10	9	4
LD5	2	6	5	76	94

LDH الكبدى	LDH القلبي
يتثبط باليوريا	أكثر ثباتاً تجاه الحرارة
أقل فعالية تجاه أوكسو بوتيرات	يستخدم أوكسوبوتيرات بشكل مفضل كتمالة

* كما ترتفع إيزوإنزيمات LDH في الخبثاء، حيث يترافق كل نمط سرطاني مع ارتفاع إيزوإنزيم معين.

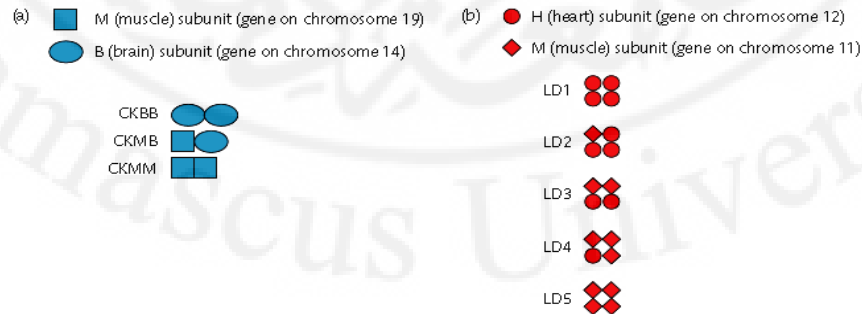
2- إيزوإنزيمات CPK

النمط	السلسلة عديدة الببتيد	الموجودات النسيجية
CPK-1	BB	الدماغ
CPK-2	MB	العضلة القلبية
CPK-3	MM	العضلات الهيكلية

ويبين الجدول التالي النسبة المئوية لتوزع نظائر الكرياتين كيناز المختلفة.

The percentage distribution of the isoenzymes of creatine kinase

Isoenzyme	Brain	GI	Cardiac muscle	Skeletal muscle
CKBB (CK1)	100	95-96	1	0
CKMB (CK2)	0	1-2	22	3
CKMM (CK3)	0	3	77	97



Cartoons showing the subunit arrangements of the isoenzymes of: (a) Creatine kinase (CK). Creatine kinase can form three different dimeric (two subunits) isoenzymes from its two different subunits. (b) Lactate dehydrogenase (LD). Lactate dehydrogenase is a tetramer (4 subunits) and its two different subunits can give rise to five isoenzymes.

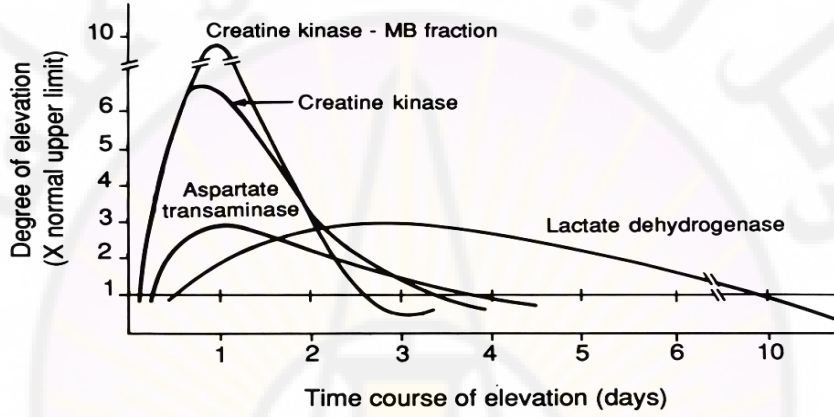
ويمكن فصل هذه الإيزوإنزيمات ب : 1- الرحلان الكهربائي.

2- الاستشراب بالتبادل الشاردي.

• ملاحظة:

بشكل طبيعي: CK-2 صغير جداً (يشكل 4,5 إلى 20% من فعالية CK الكلي في البلازما) ولا يمكن التحري عنه غالباً، ويزداد في احتشاء القلب إلى حوالي 20 ضعفاً.

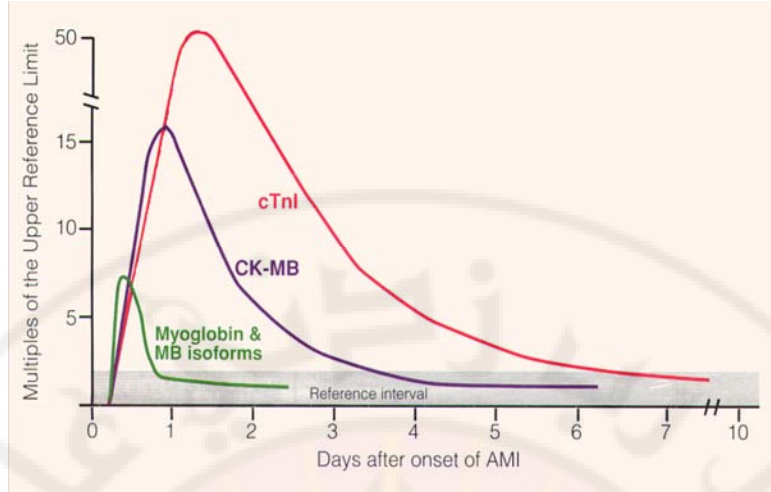
ويبين الشكل التالي المساق الزمني لظهور الإنزيمات القلبية في الدم بعد احتشاء عضل القلب.



Time course of myocardial enzymes appearing in the blood after myocardial infarction

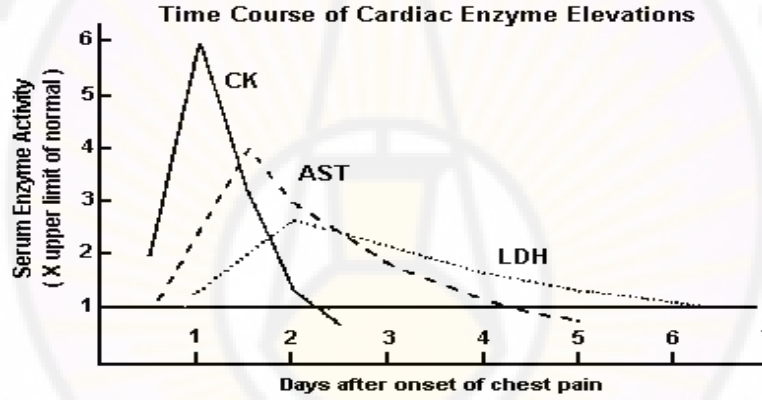
- الميوجلوبين: من المتأبئات القلبية وهو بروتين مؤخوذي (وحيد التماثر) monomeric، منخفض الوزن الجزيئي، ناقل للأكسجين داخل الخلوي. والذي يصبح مرتفعاً بشكل مبكر بعد 4 ساعات من احتشاء العضل القلبي MI. إلا أن الميوجلوبين غير نوعي للعضل القلبي.
- نظائر CK-MB: هنالك نظيران لل CK-MB: CK-MB2: هو الشكل الذي ينطلق حديثاً من النسيج ويتميز بوجود ليزين مطرافي-C. و CK-MB1 هو الشكل الموجود في الدوران لفترة كافية من الزمن لشطر الليزين المطرافي-C بواسطة الكربوكسي ببتيداز carboxypeptidase.
- تُعاد إذابة الشكلان بواسطة قطعة مخصصة من جهاز الرحلان الكهربائي. وإن وجود جزء معتبر من CK-MB2 المحررة حديثاً هو تشخيصي لـ MI. ويرتفع النظير CK-MB2 بصورة مبكرة كالميوجلوبين وهو أكثر نوعية. إلا أن الحاجة إلى جهاز رحلان كهربائي خاص هي الجانب السيء في الاعتماد عليه في التشخيص.

وهناك أيضاً **التربونين I** من المتأبئات الخاصة باحتشاء العضل القلبي. ويظهر الشكل التالي ارتفاع قيم المتأبئات السابقة في حال احتشاء العضل القلبي الحاد.

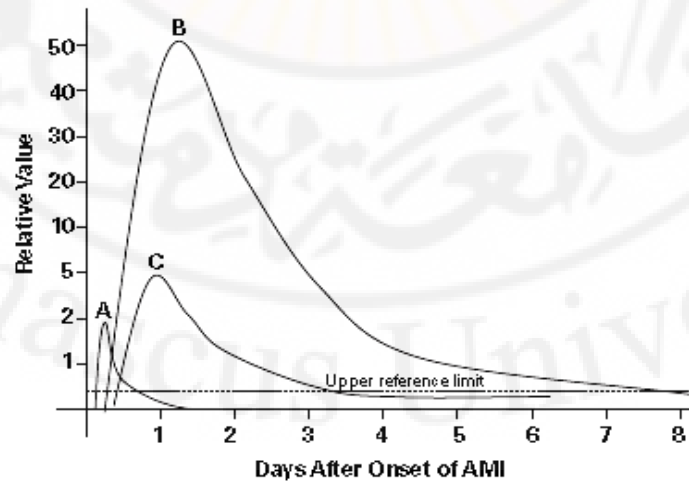


مقدار تضاعف قيمة الحد المرجعي الأعلى لبعض المتتابعات القلبية تبعاً للأيام التالية لبدء الاحتشاء.

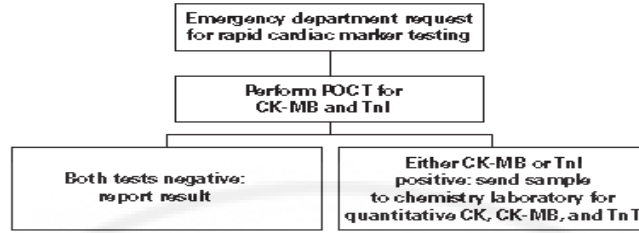
ويظهر الشكل التالي المساق الزمني لارتفاع الإنزيمات القلبية بعد احتشاء العضل القلبي.



كما يظهر الشكل التالي مقدار تضاعف قيم كلاً من التروبونين والـ CK-MB والميوجلوبين بعد احتشاء عضل القلب.



Timing of release of cardiac markers. A, myoglobin; B, troponin; C, creatine kinase-MB. AMI, acute myocardial infarction.



Massachusetts General Hospital (Boston) strategy for the use of rapid point-of-care tests (POCTs) for cardiac markers in the emergency department. CK, creatine kinase; TnI, troponin I; TnT, troponin T.

3- إيزوانزيمات الفسفاتاز القلوية

• الإيزوانزيمات الموجودة بشكل أساسي في المصل مشتقة من الكبد - العظام - الأمعاء والمشيمة.

المعيرة: يمكن فصل النظائر بـ :

1- الرحلان الكهربائي،

2- التنشيط الكيميائي،

3- إزالة الفعالية بالحرارة.

ملاحظات:

* يشترك غالبية إيزوانزيم ALP في المصل الطبيعي للبالغين من الكبد، بينما لدى الأطفال في سن النمو يسود الإيزوانزيم العظمي .

* يعتمد وجود الإيزوانزيم المعوي في المصل على الزمرة الدموية و الحالة الإفرازية.

فالأشخاص ذوي الزمر الدموية B و O أو المفرزين يميلون لامتلاك الإيزوانزيم المعوي.

* يرتفع الإيزوانزيم العظمي بسبب زيادة فاعلية بانيات العظم، كما يزداد بشكل طبيعي لدى الأطفال في سن النمو و لدى البالغين بعد الخمسين.

* أثناء الحمل: يزداد النظير المشيمي خلال الأسابيع الستة الأخيرة، و هو ثابت تجاه الحرارة و مقاوم لتمسخ بالحرارة في الدرجة 65° م لنصف ساعة، و يتشط بـ L-فينيل ألانين.

* يزداد الإيزوانزيم المعوي بعد استهلاك وجبة دسمة وفي العديد من أمراض القناة المعوية المعوية والتشمع الكبدي، و يشخص كما يلي:

حركة بطيئة بالرحلان الكهربائي - يتشط بالفينيل ألانين - مقاوم للنورأمينيداز.

إيزوانزيمات الـ ALP غير النموذجية

هي نظائر شاذة مرتبطة بالأورام: إيزوانزيم Regan، إيزوانزيم Nagao.

وتواتر حدوثها لدى مرضى السرطان 3 إلى 15 %.

الخواص: يهاجر إيزوانزيم Regan بالرحلان إلى موقع النظير العظمي نفسه وهو مقاوم للحرارة ويتشط بالـ L-فينيل ألانين.

إيزوانزيم Nagao: خواصه مشابهة للسابق، كما يمكن أن يتشط بالـ L-لوسين.

الأهمية السريرية:

• إيزوانزيم Regan: ينتج من النسيج الخبيث ويتحرى عنه في سرطانات الثدي، الرئة، القولون والمبيض.

• إيزوانزيم Nagao: يتحرى عنه في النقائل السرطانية (له أهمية تحذيرية)، و يختفي عند نجاح العلاج.

استقصاء وظائف الكبد

Investigation of Liver Functions

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

التركيب البنيوي

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

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

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

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

وظائف الكبد

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

وظائف الإفراز والإطراح

الأحماض الصفراوية

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

تتشكل الأحماض الصفراوية وحمض الكوليك وحمض كينوديوكسيكوليك في الكبد انطلاقاً من الكوليستيرول. وتقترب الأحماض الصفراوية مع الأحماض الأمينية مثل الغليسين والتورين مشكلة الأملاح الصفراوية. ويتم إفراغ الأملاح الصفراوية إلى القنويات الصفراوية بواسطة جملة نقل فعالة متوسطة بالحوامل. أثناء الصوم وبين الوجبات فإن قسماً كبيراً من جميع الأحماض الصفراوية تتركز في المرارة حتى عشرة أضعاف.

بعد كل وجبة تنقل المرارة وتصل الأحماض الصفراوية إلى الأمعاء. ويدخل الأثني عشري كل يوم ما يقارب 500-600 مل من الأحماض الصفراوية. فالصفراء ضرورية من أجل هضم وامتصاص الشحوم. عندما تصبح الأحماض الصفراوية المقتزنة (الأملاح) بتماس مع الجراثيم في اللغائفي النهائي والقولون فإنها تخضع إلى نزع الماء dehydration معطية الأحماض الصفراوية الثانوية (deoxycholic, lithocholic) التي يتم امتصاصها، وتدخل الدوران الدموي البابي وتعود إلى الكبد حيث يعاد اقترانها وإفرازها. وتحدث الدورة الكبدية الداخلية للصفراء من 2-5 مرات يومياً.

البيليروبين

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

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

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

في الجزء السفلي من الأمعاء وخاصة القولون تتفاعل الأصبغة الصفراوية مع إنزيمات الجراثيم المعوية معطية المنتج الأولي mesobilirubin الذي يرجع ليشكل ميزوبيليروبينوجين ومن ثم يوروبيلينوجين، وهو منتج بلا لون. إن قسماً صغيراً من اليوروبيلينوجين يُعاد امتصاصه إلى الدوران الدموي البابي و يعود إلى الكبد، حيث يفرغ ثانية إلى الصفراء. ومع ذلك توجد كمية صغيرة تبقى في الدم. يرشح هذا اليوروبيلينوجين بشكل أساسي من الكلية ويُطرح مع البول.

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

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

اضطرابات الكبد

اليرقان (Jaundice) Icterus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- تساعد الاختبارات المتنوعة في التمييز بين أنماط اليرقان.

التشمع Cirrhosis

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

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

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

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

الأورام Tumors

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

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

إن أورام الكبد الحميدة هي غير شائعة نسبياً.

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

متلازمة راي Reye' s Syndrome

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

وهي عموماً نوع من تخرب الكبد التالي عادة للشفاء من عدوى فيروسية كالحماق (varicella) أو الإفلونزا. ولها علاقة بالعلاج بالأسبرين. وتشاهد لدى المريض بعد حدوث العدوى بفترة قصيرة اضطرابات عصبية و التي يمكن أن تتضمن نوبات صرعية أو إغماء.

- تكون وظيفة الكبد دائماً غير سوية إلا أن مستوى البيليروبين لا يرتفع عادةً. إذا لم تحدث معالجة يحدث تدهور سريع لحالة المريض السريرية مما قد يؤدي إلى موت المريض.

الاضطرابات المرتبطة بالكحول والأدوية

إن العديد من الأدوية والمواد الكيميائية سامة للكبد. وربما تنتج هذه السمية عن النخر الشديد مما يؤدي إلى الإغماء والموت، وقد يكون دوين السريري ويمر بشكل غير ملاحظ كلياً. ومن بين جميع السموم الكبدية، الإيتانول هو الأكثر أهمية. يمكن أن يسبب الكحول بكميات صغيرة أذية خفيفة غير ظاهرة. ويؤدي التناول الأكبر وفترات طويلة يؤدي إلى تشمع الكبد.

إن الكمية الدقيقة اللازمة لإحداث التشمع غير معروفة، وإن أقلية من المدمنين تحدث لديهم هذه الحالة. ومع ذلك فهي تسبب مراضة ووفيات في الولايات المتحدة.

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

تقييم وظيفة الكبد

تحليل البيليروبين

اليوروبيلينوجين في البول والبراز

الاختبارات الإنزيمية في المرض الكبدي:

- الفسفاتاز القلوية «ALP»

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

- «5» نكليوتيداز

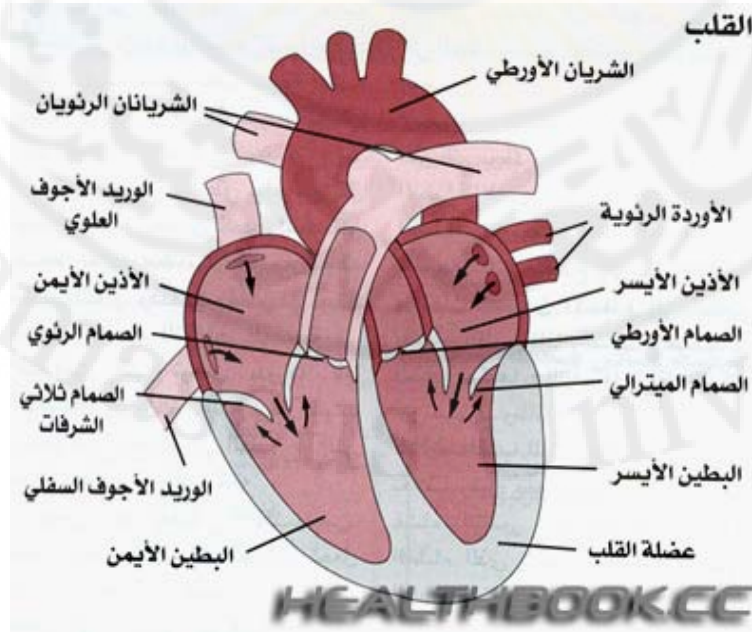
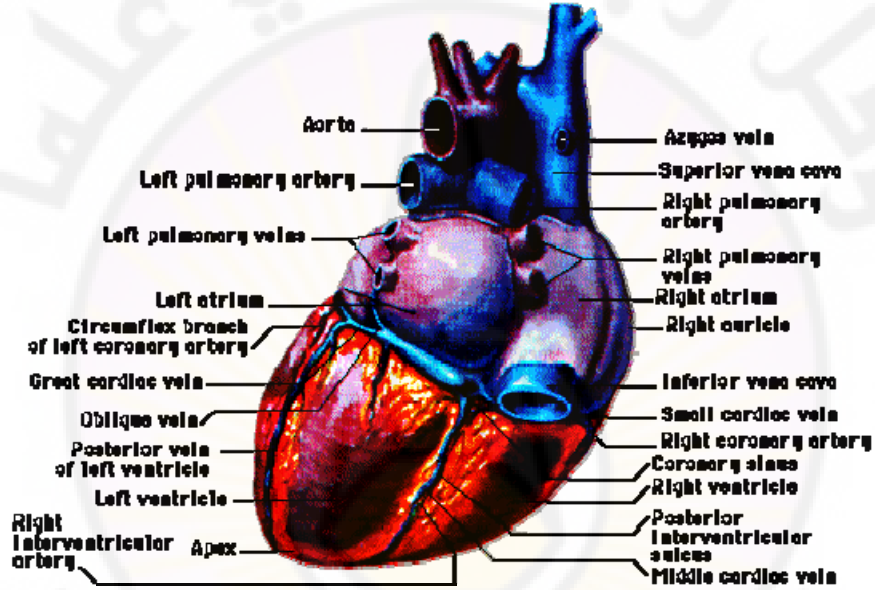
- γ غلوتاميل ترانسفيراز «GGT»

- ليوسين أمينو ببتيداز

الوظيفة القلبية

Cardiac Function

يوضح الشكلان التاليان أجزاء العضلة القلبية.



• مرض القلب

مرض القلب شائع وهو يصيب ملايين المرضى كل عام، لكن الوصول إلى تشخيص دقيق له ما يزال من الأمور الصعبة. إن قصة المريض الدوائية والشعاعية ونتائج الفحوص المخبرية لا تؤمن غالباً المعلومات الكافية لتأكيد العناية الطبية المفيدة وخاصة المرضى الذين يتظاهرون بألم صدري. إن التشخيص المبكر والدقيق لهؤلاء المرضى سيحسن الإنذار ونوعية الحياة، كما أنه ينقص من اختطار تطور مشاكل قلبية وجهازية أخرى. حفزت الرعاية الطبية الاهتمام في تطوير أساليب التشخيص الحديثة للأمراض القلبية وهي تسمح بتفريق المرضى الذين يحتاجون إلى إجراءات تداخلية (كالمجازات الأكليلية، والتصنيع الوعائي، والمعالجة الحالة للخثرات) عن المرضى الذين يمكن تدبيرهم دوائياً بأمان.

• أعراض المرض القلبي

يبين الجدول التالي أهم أعراض المرض القلبي الشائعة وغير الشائعة.

أعراض غير شائعة	أعراض شائعة
السعال	الزلة
الألم البطني	الغشي
نفث الدم	الزراق
الصداع	الألم
التعرق	الخفقان
اضطرابات في الرؤية و الكلام	التعب
ضعف الأطراف، نقص وزن، غثيان/إقياء، حمى	الوذمة

يكون مرضى القلب غالباً لا أعراضيين حتى مرحلة متأخرة من حالتهم، وأكثر الأعراض التي تتظاهر في مرض القلب هي: الزلة، الألم الصدري، الخفقان، الغشي، التعب، الوذمة.

• **الزلة:** هي تحذير لصعوبة التنفس، وقد تكون ناجمة عن أمراض قلبية أو تنفسية وقد تكون استجابة طبيعية خلال التمرين عند الأشخاص الأصحاء.

والزلة الناجمة عن مرض قلبي قد تحدث أثناء الجهد فقط أو قد تتظاهر عند الراحة في مراحل متقدمة.

• يسبب قصور القلب الأيسر **وذمة رئوية**، نقصاً في مطاوعة الرئة، وزيادة في كمية الجهد اللازم للتنفس والزيادة في معدل التنفس نتيجة تنبيه المستقبلات الرئوية.

• **الزلة الاضطجاعية:** هي صعوبة التنفس عندما يكون المريض مضطجعاً وتحدث عند إعادة توزيع الدم في وضع الاستلقاء وزيادة ضغط محتويات البطن على الحجاب الحاجز؛

• **الزلة الانتيابية الليلية:** تراكم السوائل في الرئتين أثناء الليل وغالباً توقظ المريض من النوم ليصارع من أجل التنفس؛

• **الأزيز** نتيجة الوذمة في القصبات؛

• **السعال المنتج للقشع والمدمى** هو عرض شائع أيضاً؛

- **الزرق:** هو تلون الجلد بلون أزرق وهو نتيجة واضحة للزلة، ويحدث بسبب زيادة الهيموغلوبين غير المؤكسج في الدم، ويظهر الزرق عند مستوى ≤ 5 مغ/دل من الهيموغلوبين غيرالمؤكسج أو عند وجود نقص في الهيموغلوبين.
- **الذبحة الخناقية:** هي العرض الأكثر شيوعاً المرتبط بأمراض القلب الإقفارية، وهي ألم صدري مركزي يأتي بشكل ضاغط أو عاصر ويمكن الإحساس به حول الصدر أوعميقاً فيه، ويمكن أن ينتشر الألم إلى العنق أوالفك، وبشكل أقل إلى الظهر أو البطن، ويرتبط بثقل وخدر، وألم في الطرف الأيسر أو كلا الطرفين، ويشند هذا الألم عند الجهد ويتحسن أثناء الراحة، ويحدث هذا الألم غالباً بسبب نقص تأكسج العضلة القلبية نتيجة عدم كفاية الجريان الدم التاجي (الإكليلي).
- **الخفقان:** زيادة شدة في ضربات القلب الطبيعية أوالإحساس بزيادة أو بطء أوعدم انتظام ضربات القلب، واضطراب النظم الأكثر شيوعاً والذي يتجلى بالخفقان هو خوارج الانقباض.
- **الغشي القلبي الوعائي** عادة ما يكون مفاجئاً وقصيراً، والأعراض هي نتيجة اضطراب في نظم القلب كالتباطؤ، ودون إنذار يسقط المريض على الأرض بنظم ضعيف أو غائب، وبعد عدة ثواني يستعيد المريض وعيه وعادة لا توجد مضاعفات.
- **إن نوبات الغشي** هي منعكس مبهمي وليست نتيجة مرض خطير وهي تترافق عادة بغثيان أوتعرق أوطنين في الأذنين.
- **التعب:** فهو عرض قلبي شائع لكنه غير نوعي ويترافق الوسن مع قصور القلب واضطراب النظم القلبي.
- **الوذمة:** غالباً ما تكون غائبة في الصباح، لأنه يعاد امتصاص السوائل عند الاضطجاع، ولكنها تشتد خلال النهار ويمكن أن تصل حتى الربلة والعجان ويمكن أن تتطور إلى حين أوانصباب جنب.
- **السعال:** يمكن أن يكون شكوى أساسية عند بعض مرضى الاحتقان الرئوي، والسعال غير المنتج هو الذي يميز هؤلاء المرضى عن مرضى العدوى الرئوية.
- **نفث الدم:** يحدث في قصور القلب الاحتقاني وخاصة عند مرضى التضيق التاجي.
- **البوال الليلي:** شائع عند مرضى قصور القلب الاحتقاني كما يشاهد قمه، تطبل بطن، مضض في المراق الأيمن عند مرضى قصور القلب المتقدم، ولكنها أعراض نادرة عند المرضى متوسطي الشدة وفي المرض الباكر.

آفات القلب الولادية

- تشكل آفات القلب الولادية حوالي 2% من أمراض القلب، وتحدث في حوالي 8% من الولادات الحية، وإصابة الذكور بشكل عام أكثر من إصابة الإناث، على الرغم من أن بعضها تحدث بتواتر أكثر عند الإناث، وهي سبب شائع للوفاة في السنة الأولى من العمر.
- تتضمن آفات القلب الولادية: **الآفات الصمامية** التي تتدخل مع الجريان الطبيعي للدم، و**الآفات الحاجزية** التي تسمح باختلاط الدم المؤكسج من الدوران الرئوي مع الدوران غير المؤكسج للدوران الجهازية.
- الآلية الإيمراضية غالباً مجهولة السبب، ولكن معظم الآفات تكون متعددة الأسباب وتعكس مشاركة تأثير جيني ومحيطي.

- ونظراً لأن القلب يتطور باكراً في الحياة الجنينية وينتهي تشكله ويبدأ بوظيفته في الأسبوع العاشر للحمل فكل آفات القلب الولادية تتطور قبل الأسبوع العاشر للحمل.
- من العوامل المثبتة التي تؤدي إلى تطور آفات القلب الولادية نذكر: العدوى بالحصبة الألمانية الولادية، إدمان الكحول الوالدي، الأدوية، التشعيع وتشوهات جينية وصبغية محددة.
- ثبت منذ زمن طويل أن فيروس الحصبة الألمانية يسبب آفات قلب ولادية، فعوى الوالدة خلال ثلاثة أشهر الأولى من الحمل تترافق مع احتمالية عالية للإصابة بأفة قلبية ولادية عند الجنين فالفيروس يعبر المشيمة، ويدخل الدوران الجنيني ويصيب القلب أثناء تطوره.
- متلازمة الطفل الكحولي: تترافق غالباً مع آفات قلبية، ويتدخل الكحول بشكل مباشر في تطور القلب الجنيني، وعلى الرغم من أن الآلية مجهولة السبب إلا أنه يُفترض أن الكحول سام لخلايا قلب الجنين ويدمرها.
- العديد من الأدوية والمخدرات تعبر المشيمة وتؤدي القلب الجنيني.
- تترافق التشوهات الصبغية مع متلازمات تطويرية عديدة تشمل أمراض القلب والمثال الأكثر شيوعاً متلازمة داون أو تثالث الصبغي 21/ والتي غالباً ما تترافق مع آفات الحاجز الأذيني.
- يمكن أن تكون أعراض آفات القلب الولادية واضحة عند الولادة أو خلال الطفولة المبكرة أو ربما لا تظهر حتى وقت متأخر من الحياة.

الأعراض الشائعة عند مرضى آفات القلب الولادية

- الزرقة، ارتفاع التوتر الرئوي، تبقراط الأصابع، تشكل صمات أو خثرات، غشي.
- آفات القلب الولادية الأكثر شيوعاً هي: آفات الحاجز الأذيني البطيني، بقاء القناة الشريانية، تضيق برزخ الأبهر، آفات صمامية، رباعي فالو.
- **الفتحة بين البطينين:** وتعرف أيضاً بفتحة في القلب وهي التشوه الأكثر شيوعاً، في هذه الحالة يجري الدم خلال الفتحة من البطين الأيسر إلى البطين الأيمن مسبباً ضخ كمية أقل من الدم من البطين الأيسر، وينخفض النتاج القلبي إلى الدوران الجهازى، تدخل كمية أكبر من الدم إلى الدوران الرئوي مسببة زيادة الحمل على الأوعية الرئوية، ويؤدي هذا إلى أذية غير عكوسة في الأوعية الرئوية ويرتفع التوتر الرئوي.
- بعض الفتحات تغلق بشكل عفوي ولكن الفتحات المتوسطة والكبيرة يجب أن تصلح جراحياً قبل تطور ارتفاع توتر رئوي شديد.
- **العيب الحاجزي الأذيني:** غالباً ما يشخص عند البالغين لأول مرة وهذا العيب يسبب اتصالاً في الدم أيسر-أيمن بين الأذينتين.
- إن ارتفاع الضغط الرئوي واضطرابات النظم الأذينية شائعة عندما يكون المريض أكبر من 30 عاماً من العمر، لكن معظم الأطفال في هذه الحالة غير عرضيين و ينبغي الإصلاح الجراحي المبكر قدر الإمكان.
- القناة الشريانية تصل بين الشريان الرئوي إلى الأبهر النازل. وهذه القناة تنقل الدم، في الحياة الجنينية، بين الدوران الرئوي والدوران الجهازى حيث يتأكسج هذا الدم حين يمر بالمشيمة. وعند الولادة يحرض المحتوى العالي للأكسجين في الدم يحرض إغلاق القناة، وإذا كان هناك تشوه في القناة أوتحتوي كفاية من النسيج المرن فسوف لن تغلق، والقناة السالكة تولد اتصالاً مستمراً بين الأبهر والشريان الرئوي يتمثل بقصور قلب

أيسر شديد. وفي كثير من الحالات لا توجد أعراض حتى مرحلة متأخرة في الحياة عند تطور قصور قلب أو إنبات شغاف القلب.

غالباً مايولد الخدج بقناة شريانية سالكة وهذا يعد طبيعياً من الناحية التشريحية. ويُعالج هؤلاء الخدج بالأندوميثاسين الذي يحرض إنتاج البروستاغلاندين وإغلاق القناة أو يمكن أن تصلح القناة جراحياً مع اختطار قليل.

تضيق برزخ الأبهر: هو تضيق الأبهر عند دخول القناة الشريانية في معظم الحالات. وترتبط هذه الحالة بوجود دسام ثنائي الشرف أكثر من ثلاثي الشرف للأبهر. وقد تبقى هذه الحالة لا أعراضية عدة سنوات وتجري المعالجة بتدخل جراحي للتضيق.

- **مشاكل الدسامات الخلقية:** قد تصنف كتضيق (تضيق في الدسام يحدد حركة الدم للأمام) أو كقصور في الدسام (يفشل الدسام في الإغلاق بشكل كامل فيسمح للدم بالرجوع للخلف). ومن هذه المشاكل: تدلي الصمام التاجي، وريقة الصمام تكون متضخمة غير طبيعية أو متحركة.

- **رباعي فالو:** هو من أشيع العيوب الولادية المزركة عند الأطفال، وهو عبارة عن تشارك أربع آفات، فتحة بين البطينين، تضيق في مخرج البطين الأيمن، توضع غير طبيعي للأبهر فوق الفتحة بين البطينين، ضخامة في البطين الأيمن.

والأعراض التي تظهر عند الأطفال في هذه الحالة هي: زلة، تعب، نوبات نقص تأكسج عند الجهد. والإصلاح الجراحي التام ممكن حتى في فترة حياة الوليد.

فشل القلب الاحتقاني

- ينتج فشل القلب الاحتقاني عندما يصبح القلب غير قادر على ضخ الدم بشكل فعال. يتميز بتجمع السوائل بشكل بدئي في الرئتين ولاحقاً في كافة مناطق الجسم.

- ويجري سنوياً معالجة 4.6 مليون شخص من فشل القلب وتشخيص أكثر من 550 ألف شخص مصاب بفشل القلب الاحتقاني.

- عندما يصبح القلب غير قادر على ضخ الدم بشكل كافٍ فإن النتاج القلبي ينخفض.

- عندما يفشل القسم الأيسر من القلب تتجمع السوائل الزائدة في الرئتين مؤدية إلى وذمة رئوية وإنقاص في نتاج الدم إلى الدوران الجهازي.

- تستجيب الكليتان لهذا النقص في الجريان الدموي باحتباس السوائل بشكل كبير مؤدية إلى جعل الفشل القلبي أسوأ.

أكثر الأسباب شيوعاً لفشل القلب الاحتقاني هو مرض الدسام التاجي، الاعتلال العضلي القلبي، التهاب عضلة القلب، المرض الدسامي واللا تنظيمية القلبية؛

- يحدث الموت في السنة الخامسة يحدث في 50% من الحالات؛

- يقود تصلب العصيدي للشرابين التاجية إلى فاقة دموية احتباسية وبتلك العملية يتم استبدال العضلة القلبية الفعالة بنسيج ليفي لا يعمل وظيفياً كعضلة القلب؛

- يؤدي انسداد الأوعية القلبية إلى إنقاص جريان الدم وإجبار عضلة القلب على سلوك الطريق اللا هوائي للاستقلاب؛

- الأمر الذي يؤدي إلى نواتج استقلابية تؤذي خلايا الأنسجة؛
- إن نقص الكتلة العضلية للقلب يزيد من الحمل الذي تحمله النسيج المتبقية مما يؤدي لزيادة الضغط على القلب والأذية القلبية؛
- تتراوح الأعراض السريرية لفشل القلب الاحتقاني من الأعراض المعتدلة، التي تظهر فقط عند بذل الجهد، إلى الحالات الأكثر تقدماً والتي يكون فيها القلب غير قادر على أداء وظيفته من دون دعم خارجي.
- يجري تحديد فشل القلب الاحتقاني بسهولة إذا أصيب المرضى بالاحتشاء العضلي القلبي، أو الخناق (الذبحة)، أو اللا نظمية؛
- ولكن يجري تحري فشل القلب الاحتقاني بصورة أكبر في حالات الزلة التنفسية، أو الوذمة، أو السعال، أو الخناق؛
- وهناك أعراض أخرى شائعة مثل عدم تحمل التمرين، التعب.

المتلازمة التاجية الحادة

- وتتراوح أعراضها من خناق غير مستقر إلى تنخر نسيجي ممتد في احتشاء العضلة القلبية الحاد؛
- يكون المخبر السريري حرجاً في تشخيص هذه الحالات، تقييم إعادة التروية بعد المعالجة بالأدوية الحالة للخرات.
- يؤدي التصلب العصيدي إلى زيادة سماكة وصلابة جدران الشرايين التاجية بسبب ترسبات الكوليستيرول، الشحوم، الكالسيوم في بطانة الشرايين وتؤهب عوامل الاختطار التسعة التالية: إلى تطور هذه اللويحات العصيدية الشريانية.

1. **العمر:** يزداد اختطار التصلب العصيدي مع التقدم بالعمر؛
2. **الجنس:** يميل الرجال للتأثر بالتصلب العصيدي أكثر من النساء قبل سن الإياس، وبعد الإياس يبدأ الفرق بالظهور حيث يبدو لدى النساء تحسناً في المستويات الأعلى من البروتين الشحمي المرتفع الكثافة HDL حتى تنخفض الإستروجينات في الإياس.
3. **القصة العائلية:** يتواجد التصلب العصيدي غالباً في أفراد من العائلة نفسها ولكن نموذج الوراثة المباشر لم يتم كشفه حتى الآن؛

يلعب نمط حياة العائلة دوراً في هذه العملية؛
في بعض الحالات تكون هناك وراثة مباشرة كما في ارتفاع مستويات الكوليستيرول العائلي وارتفاع شحوم الدم العائلي.

4. **ارتفاع شحوم الدم:** يبدو أن هنالك ارتباطاً وثيقاً بين ارتفاع تراكيز الكوليستيرول المصلية والتصلب العصيدي. إن تخفيض الكوليستيرول المصلي وخصوصاً البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL يؤدي إلى تخفيض مؤشر مرض الشريان التاجي ويبطئ تقدم التصلب العصيدي فيه. ولم تحدد بشكل تام العلاقة بين تشكل اللويحة ومستويات ثلاثيات الغليسيريد.

5. **التدخين:** هناك علاقة مباشرة بين عدد السجائر المدخنة واختطار الإصابة بمرض الشرايين التاجية في الرجال الذين لديهم مستويات منخفضة من كوليستيرول HDL والذين لديهم مستويات مرتفعة من كوليستيرول LDL، حيث أن التدخين يزيد التصاق الصفائح ويضيق الأوعية ويزيد الفيبرينوجين وتشكل الجلطة clot.

6. ارتفاع ضغط الدم: يترافق ارتفاع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي مع زيادة اختطار تصلب العصيدى عند كل من الرجال والنساء .

7. نمط الحياة القعيد (كثير الجلوس): أظهر التمرين المنتظم بعض التحسين ضد تطور أمراض القلب، وبشكل معاكس فإن نمط الحياة كثير الجلوس هو عامل قوي في تطور المرض القلبي التاجي.

8. الداء السكري: نظراً للعلاقة القوية بين الداء السكري والمرض الوعائي، توجد زيادة اختطار مرض الشريان التاجي في المرضى المصابين بالسكري وبشكل خاص المرضى الذين يكون ضبط السكر لديهم غير دقيق.

9. الاستجابة للكرب: يكون اختطار الإصابة بالمرض التاجي عند الأشخاص العدوانيين، الطموحين، المكهرين أكبر بمرتين تقريباً من الناس الذين ليست لديهم هذه الصفات.

• الخناق غير المستقر هو الشكل الأكثر شدة، ويأتي الألم غالباً في وقت الراحة ويترحض الألم بالتمارين المعتدلة أو الكرب وحتى أنه يمكن أن يبدأ بعد تناول وجبة كبيرة يستغرق الألم وقتاً طويلاً ويكون شديداً ولا يستجيب سريعاً للمعالجات المعتادة.

• كثير من مرضى الخناق غير المستقر يتطور لديهم بشكل سريع احتشاء عضلة القلب.
• على الرغم من صعوبة التمييز بين الخناق واحتشاء العضلة القلبية في بعض الحالات فلا توجد تبدلات تقليدية في مخطط كهربائية القلب ECG أو زيادة الإنزيمات في الخناق.
• وعادة لا يحدث الأذى القلبي إلا إذا استمر طويلاً أو كان شديداً جداً.

• يحدث الاحتشاء العضلي القلبي أو الهجمة القلبية عندما يحدث إحصار مفاجئ لجريان الدم الى منطقة من عضلة القلب، يقود الى فاقة دموية احتباسية وتموت في النسيج العضلي القلبي، ويصاب النسيج القلبي بالالتهاب والنخر وتتبع نقطة الانسداد بإطلاق الإنزيمات الخلوية والبروتينات إلى الدم.

• تتسبب العوامل العدوائية في قسم من الأمراض القلبية المختلفة.
• تتضمن أكثر الأمراض العدوائية انتشاراً أمراض القلب الروماتزمية rheumatic heart disease، التهاب الشغاف العدوائي infectious endocarditis، والتهاب التامور pericarditis.

• إن الحمى الروماتزمية rheumatic fever هي مرض عدوائي يصيب الأطفال واليافعين والبالغين، وهو يحدث نتيجة تعقيدات تتجم عن العدوى التي تسببها المكورات العقدية والعنقودية.

• هناك نمطان لإنتان شغاف القلب الحاد و تحت الحاد: إن أعراض التهاب شغاف القلب تحت الحاد غير واضحة فهي تتظاهر مبكراً بشكل حمى خفيفة، إعياء fatigue، فقدان شهية anorexia، تضخم في الطحال splenomegaly، أما في الإنتان المتقدم فتحدث رفرفة قلبية heart murmurs وفشل قلب احتقاني CHF.

• الإنتان الحاد: يسبب ارتفاعاً مفاجئاً في الحرارة، ورجفاناً chills وخمولاً.
• يستجيب كلا النمطين (الحاد وغير الحاد) للمعالجة المناسبة المبكرة بالمضادات الحيوية.

• التهاب التامور: يكون عادة تالياً لظروف أخرى وغالباً حالات قلبية أخرى، ومن الممكن أن يكون السبب جراثيم أو فيروسات أو فطور وهذا مرتبط باضطرابات مناعية ذاتية autoimmune عديدة مثل الذئبة الحمامية الجهازية SLE.

- ومن الممكن أن نفرق بين أنماط التهاب التامور بواسطة الأنماط المختلفة للسائل المتجمع ضمن كيس التامور والذي هو سمة ظاهرة لهذه الحالة. حيث أن النضحة القبيحية تشير إلى إنتان جرثومي، والسائل الصافي يشير إلى إنتان فيروسي، أما النضحة الليفية المصلية فترتبط بالأذى الشديد مثل مرض القلب الروماتزمي.
- تتنوع أعراض التهاب التامور تبعاً لأسبابها، والأعراض الشائعة هي تسرع قلب و ألم صدري، وقصر النفس والسعال؛
- تقود الكمية الكبيرة للسائل إلى تضخم أوردة الرقبة، إغماء، أصوات في القلب، وتبدلات في الصورة الكهربائية للقلب ECG.

تشخيص الأمراض القلبية diagnosis of heart diseases

- وضعت منظمة الصحة العالمية ثلاثة معايير لتشخيص احتشاء العضلة القلبية، وهي:
 - 1- تاريخ وجود ألم صدري طويل، وشديد، وحاد؛
 - 2- تبدلات صريحة في مخطط كهربائية القلب ECG؛
 - 3- التبدل الصريح في مكونات المصل الإنزيمية/ البروتينية، حيث يحدث ارتفاع بدئي يعقبه هبوط في التراكيز.
- استخدمت معايرة إنزيم AST كأول متتابة في التشخيص المخبري لاحتشاء العضلة القلبية الحاد AMI، إلا أنها تفتقر إلى النوعية القلبية وحالياً ليس لها أهمية سريرية في تشخيص الـ AMI.
- استخدمت أيضاً مقايصة اللاكتات ديهيدروجيناز LD لتحديد الـ AMI، وهي إنزيم موجودة في البلازما الخلوية لمعظم الخلايا في الجسم، بما فيها القلب إلا أنها غير نوعية لتشخيص الأمراض القلبية.
- إن تحديد نظائر الإنزيم LD يزيد من نوعيتها من أجل الأنسجة القلبية، حيث أن ارتفاع النظيرين LD1، LD2 يحددان الإصابات القلبية.

• إنزيم الكرياتين كيناز (CK)

- وهو من مكونات هيولى الخلية، و يتدخل في نقل الطاقة في الاستقلاب الذي يجري في العضلات، وهو يتألف من وحيدتين: B أو الشكل الدماغي و M أو الشكل العضلي، و ينجم عن ذلك وجود ثلاثة نظائر لإنزيم CK وهي:
 - نظير الإنزيم CK-BB (CK1) وهو يوجد في الدم فقط اذا اخترق الحاجز الدموي الدماغي (BBB).
 - النظير CK-MM (CK3) وهو يرتبط بنشاط الـ CK في العضلات الهيكلية.
 - النظير CK-BM (CK2) وله النوعية الأفضل للعضلة القلبية بالرغم من أنه يساهم بنسبة 3-20 % فقط من فعالية الـ CK في القلب.
- وكعلامة مبكرة للـ AMI فإن الـ CK الكلي يبدي حساسية 40% فقط، ونوعية 80% فقط.
- إن إنزيم CK-MB هو أداة هامة في تشخيص AMI بسبب نوعيته العالية نسبياً في الأذيات القلبية، و لقد أثبتت التجربة الشاملة أنه علامة مميزة و قاعدة ذهبية تستند عليها بقية العلامات القلبية، ومهما يكن فإنه يحتاج إلى 4-6 ساعة من بداية الألم الصدري ليصل الى المستوى الفعال في الدم، وتكون قمة مستواه في الدم بعد 12-24 ساعة، ويعود هذا المستوى الى طبيعته في البلازما بعد 2-3 أيام.

وعلى الرغم من أن نوعية الـ CK-MB من أجل أنسجة القلب تصل إلى 85%، فقد وجد في العضلات الهيكلية، وربما نحصل على إيجابية كاذبة من جراء التداخلات الانحلالية وبعض الحالات السريرية مثل: أمراض العضلات و الأذيات العضلية الحادة منها أو المزمنة.

- خلال السنوات الأخيرة استبدل تحليل نشاط الـ CK-MB بكتلته و التي يقيس تركيز بروتين الـ CK-MB أكثر من قياس نشاطه.

وهذه الإجراءات المخبرية مبنية على تقنيات التحليل المناعية و التي تستخدم أعداداً وحيدة النسيلة، والتي لها تداخلات أقل وحساسية تحليلية أعلى من التحليل الذي يستند على النشاط.

يمكن أن يكشف اختبار الكتلة الزيادة في التركيز البلازمي لـ CK-MB قبل ساعة تقريباً من طرق قياس النشاط. وبمتابعة العمل فإن لتركيز الكتلة الطبيعي للـ CK-MB، بعد فترة 6-8 ساعات قيمة تحري سلبية بنسبة 97%.

ولقد اقترح لزيادة نوعية CK-MB للأنسجة القلبية حساب النسبة: CKMB mass/ CK activity

البروتينات القلبية cardiac proteins

من الممكن مراقبة العديد من البروتينات في حال الشك بوجود AMI لإعطاء معلومات تشخيصية هامة، ومن هذه البروتينات:

• الميوجلوبين myoglobin

- وهو بروتين الهيم ويرتبط مع الأكسجين و يشكل 5-10% من جميع بروتينات البلازما جميعها، و هو يتحرر بسرعة من العضلات المخططة (الهيكلية والقلبية) في حال تأذيها. ومهما يكن فإنه يصفى بسرعة من الكلية بسبب حجمه الصغير و لهذا السبب فهو لا يعد دليلاً موثقاً في الأذيات القلبية. ولا يمكن اعتبار الميوجلوبين ذا قيمة و مقبولاً في التحاليل الروتينية لتشخيص AMI إلا في حال كان تحليله سريعاً وكمياً.

- الميوجلوبين أكثر حساسية من CK و نشاط الـ CK-MB، أثناء الساعات الأولى بعد حدوث الألم الصدري، و يعود إلى مستواه الطبيعي بعد 18-24 ساعة.

- إذا بقي تركيز الميوجلوبين ضمن المجال الطبيعي خلال 8 ساعات بعد حدوث الألم الصدري فإنه يمكن أن تكون قد تمت السيطرة على الـ AMI؛

- إن الحساسية المبكرة لكتلة CK-MB مفضلة على الميوجلوبين، لدى المرضى الذين اعترفوا بالألم الصدري بعد 10-12 ساعة، لأن تركيز الميوجلوبين في هذه الفترة يكون قد عاد الى مستواه الطبيعي؛

- لا يستخدم الميوجلوبين للتشخيص المبكر للـ AMI للمرضى المصابين بأمراض كلوية، و خاصة في الفشل الكلوي، لأن الميوجلوبين يكون قد ارتفع بسبب زيادته الناجمة عن انخفاض تصفيته عبر الكلية؛

- إن الاختفاء السريع للميوجلوبين من البلازما يسمح باستخدامه كمحتر عن عودة الإحتشاء reinfarction؛

• التروبونين Troponin

توجد إلى الآن ثلاثة أنواع من التروبونين هي: C، و I، و T.

1. التروبونين C: ليس نوعياً للقلب؛

2. التروبونين T: يسمح بالتشخيص المبكر والمتأخر للـ AMI؛

يبدأ تركيز TnT بالارتفاع في غضون ساعات قليلة من حدوث الألم الصدري و يصل إلى أعلى مستوى له بعد يومين، و يستمر هذا التركيز المرتفع عادة من 2-5 أيام، و يبقى التركيز البلازمي مرتفعاً حتى اليوم السابع قبل أن يعود إلى قيمته المرجعية؛

- إن الظهور المبكر لـ TnT لا يعطي معلومات تشخيصية أفضل من CK-MB أو من تركيز الميوجلوبيين خلال الأربع ساعات الأولى بعد حدوث الألم الصدري، و لكن حساسية الـ TnT لتحري احتشاء العضلة القلبية هي 100% من 12 ساعة إلى 5 أيام من حدوث الألم الصدري. أيضاً إن درجة ارتفاع TnT بعد AMI مهمة، و غالباً يزداد التركيز 200 مرة فوق الحد الأعلى للقيم المرجعية؛

- إن تركيز TnT مفيد جزئياً في تشخيص احتشاء العضلة القلبية لدى المرضى الذين لا يتلقون رعاية طبية عادة خلال 2-3 أيام و التي يكون CK الكلي و CK-MB قد ارتفعا خلالها؛
- وكذلك فهو مفيد في التشخيص التفريقي لأذيات العضلة القلبية عن أذيات العضلات الهيكلية، لأن نتيجة TnT تحدد بوضوح و بنوعية عالية شدة الإصابة القلبية و هذا يتعارض مع الأذيات العضلية.

إن لـ TnT القلبي أهمية أيضاً في مراقبة المرضى بعد إعادة التروية للشريان التاجي؛
- فعند إعادة التروية السريعة لدى مرضى AMI تظهر قمم تركيز TnT في المصل مبكراً وبشكل أوضح منه لدى أولئك المرضى الذين تعود التروية لديهم بشكل متأخر، أو تحدث لديهم إعادة تروية غير كاملة؛
- هناك زيادة مهمة في TnT بعد بداية المعالجة بحالات الخثرة، و هذا يحدد إعادة تروية مقبولة للشريان التاجي؛

- يمكن استخدام درجة ارتفاع TnT في الأيام 3-4 بعد AMI كتقدير عملي و مقبول لحجم الاحتشاء في العضلة القلبية.

3- التروبونين I: يوجد فقط في العضلة القلبية عند البالغين مما يجعل منه نوعياً بقوة للأمراض القلبية. و قد وجد بتركيز أعلى بكثير من CK-MB في العضلة القلبية و الذي يجعل منه مؤشراً حساساً للإصابات القلبية؛

- إن TnI هو متحرر كيميائي جيد للأذيات القلبية للمرضى ذوي الحالة الحرجة، الذين لديهم فشل في عدد من الأعضاء، و في الوضع الذي يكون فيه من الصعب تفسير ارتفاع CK/CK-MB.

بعد 4-6 ساعات من حدوث AMI يرتفع TnI فوق المستوى المرجعي ويعطي ذروة بعد 12-18 ساعة، ثم يعود إلى الحدود المرجعية في غضون 6 أيام، و يعتمد كل هذا على حجم الـ AMI؛

- يميل TnI للبقاء مرتفعاً مدة أطول، و يبدي حساسية أعلى بعد 7 أيام من حدوث الاحتشاء بالمقارنة مع TnT؛
- حسن تحليل قياس التآلق المناعي (ILMA) immuno lumino metric مصداقية TnI لمراقبة أذيات العضلة القلبية أثناء أنماط معينة من المعالجة الكيميائية و فشل القلب الاحتقاني (CHF).

يشمل التقلص العضلي أيضاً السلاسل الخفيفة للميوزين القلبي Myosin Light Chain (MLC). وقد ساد الاعتقاد، في البداية أنها بروتينات فريدة للعضلة القلبية، و لكن أكد البحث أن MLC ليست أكثر حساسية للإصابات القلبية من محددات CK-MB؛

- وكما في التروبونين فإن MLC تتحرر من الأنسجة فقيرة التروية ischemic tissues.
وعلى الرغم من أهمية التحري السريع لـ MLC فهو لا يقدم أي مزايا فوق ما يقدمه تحليل التروبونين القلبي، لذا فإن MLC ما زال ذو أهمية سريرية محدودة كمؤشر قلبي.

• واصمات الاضطرابات الالتهابية والتخثرية

- أبدى المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية غير المستقرة لويحات تصلب عصيدي و مستويات جهازية مرتفعة من متفاعلات الطور الحاد؛
- إن المواد المتعلقة بتفعيل وظائف التخثر و حالات الفبرين قد تكون ذات قيمة سريرية في مراقبة الإقفار التاجي الحاد؛
- **HS-CRP**: إن البروتين المتفاعل - C عالي الحساسية (HS-CRP) هو مُتنبئ موثوق لاختطار المتلازمة التاجية الحادة، وهو واحد من متفاعلات الطور الحاد، ويُنتج بشكل رئيسي من الكبد، ويجري تحريض إنتاجه من قبل الإنترلوكين-6، و هو يزداد بسرعة بوجود الالتهاب؛
- وهو يرتفع بشكل واضح في الاستجابة للأذيات و العدوى، و الظروف الالتهابية الأخرى، كما أنه لا يتواجد بكميات يمكن قياسها لدى الأشخاص الأسوياء. وعلى الرغم من أن استجابته غير نوعية للالتهابات، إلا أن تواجده يشير إلى وجود حالة التهابية في الجسم، لقد أثبت أن ازدياده يكون أصغرياً في المتلازمات التاجية الحادة و غالباً ما يبقى ضمن المجال المرجعي.
- تُشير المعطيات الوبائية إلى وجود ترافق إيجابي ما بين HS-CRP وانتشار الأمراض الشريانية التاجية، وإن مستويات الـ HS-CRP المرتفعة لها علاقة مباشرة باختطار أعلى لإمراضيات قلبية وعائية مستقبلية، و معدلات الوفاة عالية بين هؤلاء الأشخاص مع أو بدون أعراض سريرية لمرض وعائي؛
- بالنسبة للمرضى المصابين بمرض وعائي فإن كل تدرجة عيارية في قياس HS-CRP يترافق مع ارتفاع بنسبة 45% في اختطار حدوث احتشاء العضلة القلبية المميت، أو الموت القلبي المفاجئ إذا ما استمرت هذه الزيادة لمدة عامين؛
- إن الارتفاع المعتدل لمستويات HS-CRP بين الأشخاص الأصحاء ظاهرياً تترافق مع مخاطر مستقبلية طويلة الأمد للأمراض القلبية الوعائية؛
- إن هذه القدرة التنبؤية تساعد المرضى على تلقي العلاج للتخفيف من الالتهاب وبالتالي تقليل الاختطار لديهم.

- **الفبرينوجين Fibrinogen**: وهو بروتين سكري ذواب، يُنتج في الكبد و هو يتواجد ضمن تجمع الصفائح وضمن عملية التخثر، و هو أيضاً من بروتينات الطور الحاد التي تُنتج كاستجابة للعدوى. وهناك علاقة ما بين ارتفاع مستويات الفبرينوجين ومخاطر الأمراض القلبية والوعائية، و من الممكن أن تساعد من أجل التنبؤ طويل الأمد.

- **D- Dimer**: هذا البروتين هو المنتج النهائي في العملية المستمرة لتشكيل الخثرة والانهلال، والتي تحدث في موضع اللويحات الفعالة للمتلازمات التاجية الحادة، ولأن هذه العملية تسبق أذية الخلية القلبية وتحرر المحتويات القلبية فإنه يستخدم من أجل التحري المبكر عنها؛
- وهو يبقى مرتفعاً عدة أيام، لذلك فإنه من الممكن أن يكون واصماً فيزيولوجياً للتحري السهل عن اللويحات غير الثابتة، حتى عندما لا ترتفع قيم التربونين والـ CK-MB، و يفقر بروتين D- Dimer إلى النوعية، فهو يرتفع في حالات تخثرية أخرى.

• واصمات قصور القلب الإحتقاني

• **BNP**

• الواصمات الأخرى:

□ نظير إنزيم غليكوجين فسفوريلاز *GPBB*

Glycogen Phosphorelase Isoenzyme BB

□ البروتين الرابط للأحماض الدهنية القلبية

Heart Fatty Acid – Binding Protein

□ نظير إنزيم الكربونيك أنهيدراز *III*

Carbonic Anhydrase(CA) Isoenzyme III

□ ألبومين الإقفار المعدل

Ischemia – Modified Albumin

□ الهوموسيسستئين *Homosysteine*

BNP: الببتيد *B* المدر للصوديوم، وهو عبارة عن هرمون ببتيدي يُفرز بشكل أساسي من قبل البطينات القلبية، و يعمل على مستوى الكبيبات الكلوية ليحرض الإطراح البولي للصوديوم و ليزيد بالنتيجة جريان البول من دون التأثير على معدل الرشح الكلوي و الضغط الدموي والجريان الدموي الكلوي؛ - تزداد التراكيز البلازمية لـ *BNP* في الأمراض التالية:

الفشل الكلوي، تشمع الكبد مع وجود حبن، الألدوستيرونية الأولية، فشل القلب الإحتقاني، التضخم البطيني، الإجهاد *strain* - النمو المنتبذ من السرطانات، مرض الغدة الدرقية، المستويات الدورانية المفرطة من القشرانيات السكرية - نقص التأكسج؛

- تشير الدلائل إلى أن المرضى الذين تكون لديهم مستويات الـ *BNP* المصلية أقل من 20 بيكومول/ل، من غير المحتمل أن يصابوا بفشل القلب الإحتقاني؛ - يكون الـ *BNP* مناسباً سريرياً من أجل متابعة سير المرض لدى المرضى، وخصوصاً لأولئك الذين شخص لديهم فشل قلب احتقاني، أو الذين يعانون حالياً من *AMI*؛

• الهوموسيسستئين *Homosysteine*

- هو حمض أميني يتواجد بشكل طبيعي في الدم وهو يترافق مع الفيتامين *B12* والفيتامين *B6* وحمض الفوليك؛ - إن المستويات المرتفعة من الهوموسيسستئين تشكل عامل اختطار محتمل لأمراض القلب التاجية، وأمراض الأوعية المحيطية بتحريض تشكل اللويحات العصيدية؛ - ومن المعروف أنه بالتدعيم بالفيتامين *B12* والفيتامين *B6* وحمض الفوليك تنقص تراكيز الهوموسيسستئين، إلا أن فائدة هذه المعالجة مازالت غير محددة.

• دور المخبر في مراقبة المرض القلبي

The role of the laboratory in monitoring heart disease

- إن وظيفة المخبر السريري في مراقبة الوظيفة القلبية تتضمن بشكل رئيسي قياس تأثيرات القلب على الأعضاء الأخرى مثل الرئتين والكبد والكليتين؛
- إن قياس غازات الدم الشريانية تحدد توازن الحمض - القلوي وحالة الأكسجين لدى المرضى؛
- إن المرضى المصابين بالوذمة سوف تتطور لديهم تبدلات في الكهرليات والحلوية، نتيجة الاحتفاظ بالسوائل وإعادة توزع الشوارد؛
- إن انخفاض نتاج القلب سيؤدي إلى الاحتفاظ بالصوديوم من قبل الكليتين و لكن يسبب أيضاً احتفاظاً متزايداً بالسوائل، لذلك فإن الصوديوم المصلي يبقى عموماً ضمن القيم المرجعية أو قد يكون منخفضاً بشكل طفيف؛
- إن تحديد قيم كهارة المصل بما فيها الصوديوم و البوتاسيوم والكلور والكالسيوم هام بالنسبة لمراقبة الإدرار والمعالجة الدوائية لدى المرضى المصابين بالأمراض القلبية.
- إن المستويات المرتفعة من الأسبارتات أمينوترانسفيراز *AST* والألانين أمينو ترانسفيراز *ALT* والفسفاتاز القلوية *ALP* غالباً ما تُشاهد لدى المرضى الذين لديهم فشل مزمن في البطين الأيمن؛
- كما أن قيم غاما غلوتاميل ترانسفيراز *GGT* المفترضة تكون ضعفي الحد الأعلى للمجال الطبيعي مما يدعو إلى الإقتراح بوجود احتقان أوذية في الكبد؛
- كما أن الشحوم المرتفعة ترفع من اختطار أمراض الشرايين الإكليلية، فالحفاظ على قيم قريبة من الطبيعية من كل من *HDL* - كوليستيرول و *LDL* - كوليستيرول وثلاثيات الغليسيريد هو إجراء منصوص به بشدة لدى مرضى القلب؛
- إن تحديد البروتينات الشحمية الشبيهة بال *LDL* والتي تدعى البروتينات الشحمية *Lipoprotein(a)* يمكن أن يُشار إليه كعامل اختطار مستقل مترافق مع تطور مرض الشريان التاجي المبكر والأمراض الوعائية؛
- إن خللاً في وظيفة الغدة الدرقية قد يسبب فشل قلب ثانوي والذي يمكن تحديده باستخدام معايرة هرمون الدرق؛
- كما أن المخبر يقوم أيضاً بدور هام جداً في مراقبة المعالجة الدوائية التي تتبع تشخيص المرض القلبي؛
- إن التحليل الروتيني للدم الكامل مهم أيضاً من أجل تحري فقر الدم في العداوى، كما أن انحلال الدم قد يشير إلى ضرورة إجراء اختبارات إضافية عن بيلة الهيموغلوبين وبيلة الميوجلوبين، وهما يعدان مؤشران لوجود أذية قلبية وعائية أو أمراض العضلة القلبية؛
- إن ارتفاعاً في خلايا الدم قد يشير إلى التهاب التامور - التهاب شغاف القلب - التهابات دسامية؛
- إذا ما حدث خلل في وظيفة الكلية كنتيجة لمرض قلبي فإن فقر الدم في هذه الحالة يُعزى إلى تطور حالة نقص إنتاج مكونة الحمر *Erythropoietin* الكلوية. كما أن الخمج المترافق مع مشاكل دسامية يمكن تحديدها من خلال زرع الدم.

• المعالجة

- تُستخدم أدوية متنوعة لضبط العديد من المشاكل المتغيرة المترافقة مع المرض القلبي، وهي تتألف عادة من موسعات الاوعية *Vasodilators* والمدرات، حاصرات *B*، حاصرات قنوات الكالسيوم، *Cardiac glycosides*، موانع التخثر؛

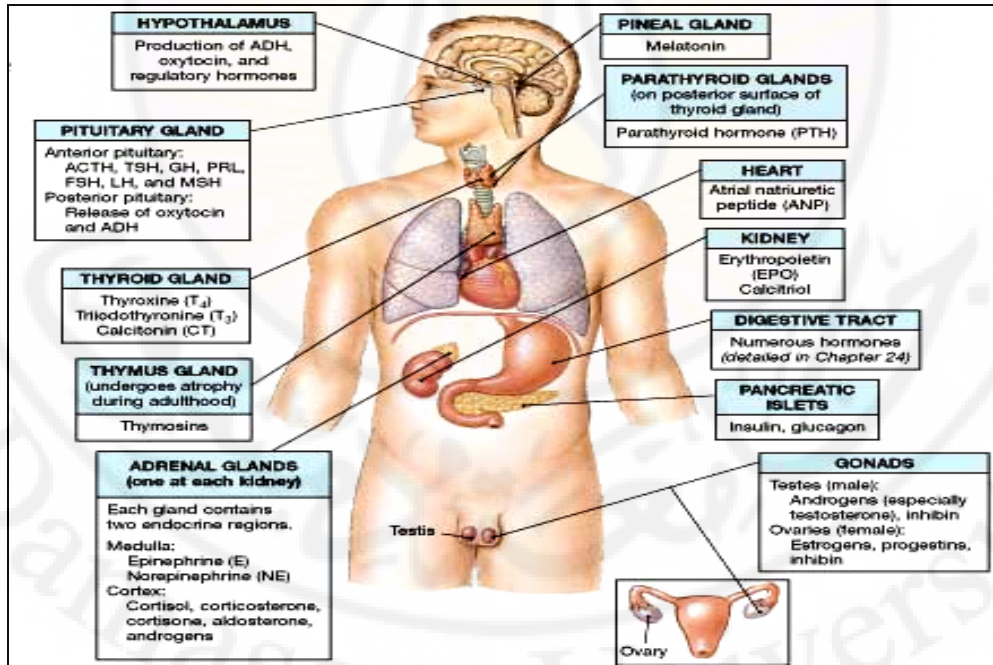
- تُستخدم النترات أيضاً، فهي تزيد امداد الدم الى عضلة القلب وتقلص ضغط الدم، النيتروغليسرين تحت اللساني يُستخدم كثيراً لتخفيف الذبحة angina وهو جزء من المعالجة الروتينية لفشل القلب الاحتقاني congestive heart failure، واحتشاء العضلة القلبية؛
- أكثر موسعات الاوعية شيوعاً هي مثبطات الانزيم المحول للانجيوتنسين ا مثل الهيدرالازين والكابتوبريل، هذه الادوية توسع الشرايين المحيطية والأوردة وتقلص كمية الجهد الذي يبذله القلب لضخ الدم؛
- **حاصرات مستقبلات B الأدرينية**، تُستخدم لمعالجة تسرع القلب، واضطراب النظم.
- تُستخدم **الغليكوزيدات القلبية**، وبشكل خاص الديجوكسين، لزيادة قلوصلية القلب ولبطء معدل القلب. والديجوكسين هو أكثر الغليكوزيدات القلبية الموصوفة بسبب حرائكها الدوائية الملائمة والطرق البديلة لتطبيقها والتوافر الواسع لمقاييسات مستوى الدواء المصلي؛
- تُعطى المدرات لمساعدة الكليتين على زيادة طرح الماء والصوديوم من البلازما لتقلل من حجم الدم، وبذلك تقلص الجهد اللازم من القلب؛
- تجري إعادة التروية بجل الخثرة، وتقلص مساحة الاحتشاء ومعدل الوفيات، والعوامل الحالة للخثرة مثل ستربتوكيناز، يوروكيناز، العامل لنسيجي المفعّل للبلازمينوجين يمكن أن تحرض حل الخثرات الدموية في AMI، والانصمام الرئوي الحاد، والخثار الوريدي العميق الحاد.

أمراض الجهاز الصماوي

Endocrine System Diseases

مصطلحات الجهاز الصماوي

- Endocrine داخلي الإفراز
- Exocrine خارجي الإفراز
- Hormone هرمون
- Target organ العضو الهدف
- Hypersecretion فرط الإفراز
- Hyposecretion نقص الإفراز



الجهاز الصماوي Endocrine System

تقسم أمراض الجهاز الصماوي إلى ثلاثة أقسام:

1- فرط إنتاج المُفَرَز Hyperfunction؛

2- نقص إنتاج المُفَرَز Hypofunction؛

3- تأثيرات الكتلة Tumors.

في معظم الحالات من المهم جداً ارتباط الصورة السريرية والمقاييس الهرمونية والموجودات الكيميائية الحيوية مع الصورة المرضية.

• أمراض الغدة النخامية Pituitary Gland Diseases

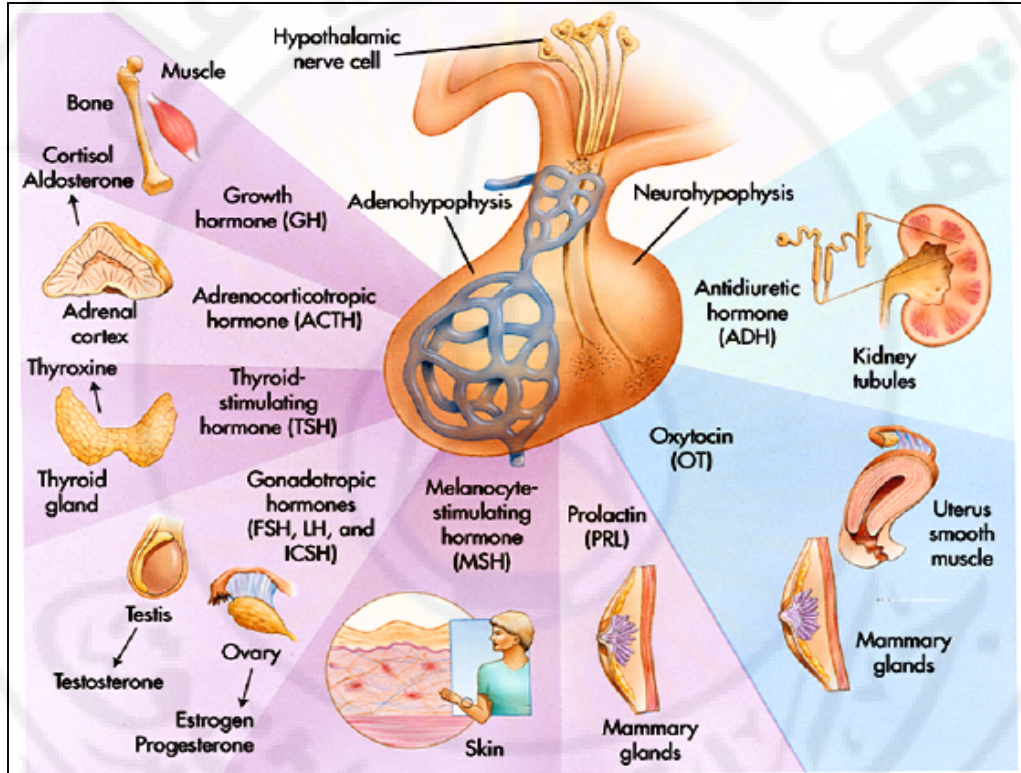
تتألف النخامية في الواقع من غدتين هما:

1- النخامية الأمامية Anterior pituitary وهي النخامية الغدية Adenohypophysis؛

2- النخامية الخلفية Posterior pituitary وهي:

– النخامية العصبية Neurohypophysis

– امتداد الوطاء hypothalamus



الهرمونات والأعضاء المتأثرة بعمل الغدة النخامية.

A- Anterior pituitary (Adenohypophysis)

تفرز النخامية الأمامية (الغدية) الهرمونات التالية:

- 1-Somatotrophs from acidophilic cells → Growth H.
- 2- Lactotrophs from chromophobe cells → Prolactin
- 3- Corticotrophs from basophilic cells → ACTH, MSH .
- 4- Thyrotrophs from pale basophilic cells → TSH
- 5- Gonadotrophs from basophilic cells → FSH, LH

B- Posterior pituitary (Neurohypophysis)

وتفرز النخامية الخلفية (العصبية) الهرمونين التاليين:

- 1- Oxytocin
- 2- ADH

- السبب الرئيسي لأمراض النخامية هو الأورام الغدية الحميدة benign adenomas
- معظم الأورام الغدية الفعالة هرمونياً تتظاهر بِوَرَمٍ بِرُولَاكْتِينِي prolactinoma

فرط النخامية والورم الغدي Pituitary Adenoma

في معظم الحالات، تنجم زيادة الهرمونات عن ورم غدي ينشأ في الفص الأمامي. تتضمن الأسباب الأقل شيوعاً كلاً من:

* فرطُ التَّنَسُّج Hyperplasia

* سَرَطَانَة Carcinoma

* إنتاج مُنْتَبِذ للهرمون Ectopic hormone production

* بعض الاضطرابات الوطائية Some hypothalamic disorders

1- الورم البرولاكتيني Prolactinoma

- تكون 30% من الأورام الغدية كارهة للون أو أليفة للحمض بشكل ضعيف.
- وظيفية حتى وإن كانت صغيرة، لكن هذا مرتبط بالحجم.
- تتضمن الأسباب الأخرى ↑ البرولاكتين: المعالجة بالاستروجين، الحمل، الريزربين، قصور الدرقية
- ----- الخ.
- يمكن أن تتداخل أية كتلة في المنطقة فوق السَّجِّجِ التُّركِي مع تثبيط البرولاكتين السوي ← ↑ البرولاكتين (أثر السويقة Stalk effect).
- إن الارتفاع الطفيف في البرولاكتين لا يشير دوماً إلى ورم غدي مفرز للبرولاكتين.
- الأعراض: . ثَرُّ اللَّبَنِ Galactorrhea
- - صَهَى (انْقِطَاعُ الْحَيْض) Amenorrhea
- - نقص الرغبة الجنسية Decrease libido
- - العقم Infertility

2- الورم الغدي المفرز لهرمون النمو Growth hormone secreting adenoma

- 40% من الحالات مرتبطة بطفرة جينية.
- الإفراز المستمر لهرمون النمو يؤدي إلى إفراز عامل نمو مشابه للأنسولين Insulin – like GF ← ظهور أعراض فرطه.
- تشكيل خلايا محببة أليفة للحمض.
- يمكن أن يختلط الأمر مع إفراز برولاكتين.
- تتأخر الأعراض عادة إلا أن تصبح الأورام الغدية كبيرة.
- ينجم عن ذلك العملاقة Gigantism أو ضخامة النهايات Acromegally
- الأعراض الأخرى: السكري diabetes، ضخامة الفك والأيدي large jaw & hands، التهاب المفاصل arthritis، تَخَلُّلُ العَظْم osteoporosis ----- الخ.

3- الورم الغدي لخلايا الموجهة القشرية Corticotroph cell adenoma

- تكون عادة أورام غدية صغيرة microadenomas.
- الفرصة أكبر لتصبح خبيثة malignant.
- خلايا كارهة للون Chromophobe أو أليفة للأساس basophilic.
- خلايا عديمة الوظيفة أو داء كوشينغ Cushing's disease ($\uparrow$ ACTH).
- قد ينجم عن استئصال الكظر ثنائي الجانب Bilateral adrenalectomy أو التخرّب ورم غدي عدواني aggressive adenoma: متلازمة نيلسون Nelson's Syndrome.
- الورم الغدي الصغري للخلايا الموجهة القشرية Corticotroph microadenoma ← الورم الغدي الكبير Macroadenoma.

4- الورم الغدي غير الوظيفي Non-functioning adenoma

يشكل 20% من الحالات وتكون صامتة أو خلايا عديمة الواسمات أو غير وظيفية وتنتج فقط تأثيراً كتلوياً.

5- الموجهة القشرية المنتجة لـ LH و FSH

- تشكل 10-15% من الحالات وتكون صامتة وظيفياً أو تكون وظيفتها في حدها الأدنى والتظاهر المتأخر ينجم بصورة رئيسة عن أثر حجم الكتلة.
- ينتج تحت الوحيدة ألفا لموجهة الغدد التناسلية gonadotrophin α subunit، β -FSH & β -LH.

6- الورم الغدي المنتج لـ TSH

نسبته 1% وهو سبب نادر لفرط الدرقية hyperthyroidism.

7- السرطانة النخامية Pituitary carcinoma

نادرة بشدة وتُشخص فقط بواسطة النقائل metastases.

• الأمراض النخامية النوعية Specific Pituitary Diseases

• فرط النخامية Hyperpituitarism

فرط إفراز هرمون النمو (GH) growth hormone من النخامية.

- العملاقة Gigantism

فرط إفراز GH أثناء البلوغ وأعوام النمو: يكون الشخص طويلاً جداً، ومناسبه سوية.

- ضخامة النهايات Acromegaly

- فرط إفراز GH لدى البالغين.

- تشوهات فرط نمو العظام والأنسجة الرخوة.

• مظاهر أخرى

الععلقة Gigantism

- ظهور مفاجيء إلى حد ما
- غير مهدد للحياة
- نمو حتى حوالي 6 بوصة (15 سم)/ عام

ضخامة النهايات Agromegaly

- ظهور تدريجي للأعراض
- نقصان في متوسط العمر المتوقع
- صداع، مشاكل الجيوب الأنفية sinus problems، تبدلات جلدية، مَدَلْ paresthesias، ألم مفصلي، اضطرابات في الرؤية.

• قُصُورُ النُّخَامِيَّة Hypopituitarism

- عوز في واحد من الهرمونات النخامية أو جميعها.
- يشمل هذا العوز عادة
- هرمون النمو GH ومُوجِّهَةُ الغُدِّ النَّاسِلِيَّة gonadotropin
- LH, FSH, Prolactin, Oxytocin
- والحالات الأقل شيوعاً تتضمن ACTH و TSH
- قُصُورُ نُخَامِيٍّ شَامِل Panhypopituitarism: عوز تام في الهرمونات جميعها.
- تختلف أعراض قصور النخامية تبعاً لعوز الهرمون والعمر حين بدء المرض.
- في مرحلة الطفولة: قَزَامَة dwarfism وتطور متأخر للصفات الجنسية الثانوية.
- لدى البالغين: تتظاهر الأعراض بشكل ضَهَى (انْقِطَاعُ الحَيْض) amenorrhea، عقم infertility، انخفاض مستويات التستوستيرون، نقص الرغبة الجنسية، فقدان الشعر.
- عوز ACTH & TSH: الأعراض العامة هي: تعب fatigue، شحوب pallor، قهم anorexia، استجابة إجهادية ضعيفة poor stress response.
- المعالجة: إعطاء الهرمون الناقص hormone replacement.

• متلازمات النخامية الخلفية Posterior Pituitary Syndromes

- 1 - A - عوز الفازوبريسين vasopressin أو الهرمون المضاد للإدرار (ADH) antidiuretic hormone يسبب الوَالَةُ النَّقْهَة Diabetes Insipidus.
- الأعراض: بوال، عطش، إنتاج بول ممدد بسبب عدم القدرة على إعادة امتصاص الماء من النبيبات، مما يؤدي إلى التجفاف dehydration.
- السبب: أي شيء يخرّب النخامية (رضح الرأس head trauma، الأورام والالتهابات في النخامية أو الوطاء ----- الخ) أو يكون مجهولاً.
- المعالجة: تعويض السوائل، تعويض الهرمون (أقراص، ارذاذ أنفي nasal spray).

1- B - متلازمة إفراز ADH غير الملائم Syndrome of inappropriate ADH secretion:

تسبب زيادة في إعادة امتصاص الماء، مما يؤدي إلى انخفاض صوديوم الدم (كالإصابة بالسرطانة الرئوية صغيرة الخلايا Small Cell CA of Lung).

2- الإفراز الشاذ للأوكسيتوسين oxytocin

• **أمراض الغدة الدرقية Thyroid Gland Diseases**

• **التسمُّم الدرقي Thyrotoxicosis:** حالة فرط استقلابية تنجم عن $T_4, T_3 \uparrow$

A- مترافق مع فرط الدرقية hyperthyroidism

أولي Primary: داء غريفز Graves Disease

الدراق عديد العقيدات السمي Toxic multinodular goiter

الورم الغدي السمي Toxic adenoma

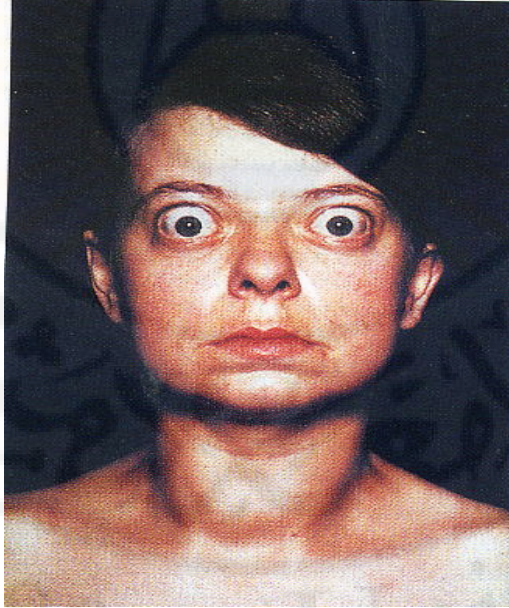
ثانوي Secondary: الورم الغدي النخامي المفرز للـ TSH

B- غير المترافق مع فرط الدرقية hyperthyroidism

التهاب الدرقية Thyroiditis

سلعة مبيضية Struma ovarii

تناول التيروكسين خارجي المنشأ Exogenous thyroxine intake.



• **تشخيص فرط الدرقية Diagnosis of Hyperthyroidism**

- قياس TSH المصل ($\downarrow$) + free T4 هو الاختبار الأكثر فائدة لتحري التسمُّم الدرقي thyrotoxicosis.

- مستويات TSH $\uparrow$ في التسمم الدرقي الثانوي.

- لدى بعض المرضى، $T_3 \uparrow$ ، لكن T_4 سوي أو $\downarrow$.

- قياس قبط اليود المشع يكون مؤشراً مباشراً على الفاعلية ضمن الغدة.

• قصور الدرقية Hypothyroidism

• أولي Primary

- 1- Loss of thyroid tissue due to surgery or radiation Rx.
- 2- Hashimoto's thyroiditis
- 3- Iodine deficiency specially in endemic areas
- 4- Primary idiopathic hypothyroidism
- 5- Congenital enzyme deficiencies
- 6- Drugs e.g. iodides, lithium.....
- 7- Thyroid dysgenesis (developmental)

• ثانوي Secondary

Pituitary or hypothalamic failure

- Hyposecretion of thyroid hormones more common in women, esp. over 40 YOA
- Two versions:
 - **Cretinism** الفدامة
 - Congenital form
 - **Myxedema** الوذمة المخاطية
 - Starts in childhood or adulthood
- **Etiology:**
Dietary, congenital, iatrogenic, metabolic, قوت غذائي, استقلابي, التهابي, chronic autoimmune مزمنة, خلقية, inflammatory, خلقية
- **Treatment:** Hormone replacement medications.

• القصور الدرقي شائع في المناطق التي يتوطن فيها عوز اليود

وهو يسبب

- **فدامة Cretinism:** قصور درق في سن الرضاع وهو مرتبط مع بدء حدوث العوز. إذا كان في مرحلة مبكرة من الحياة الجنينية ← تخلف عقلي، قامة قصيرة، فتق hernia، شذوذات هيكلية.
- **وذمة مخاطية Myxedema لدى البالغين** ← اللامبالاة (خمول)، تطور عقلي بطيء، عدم تحمل البرد، تكس عديدات السكر المخاطية في النسيج تحت الجلدي.
- **الفحوصات المخبرية:** $\uparrow$ TSH في قصور الدرق الأولي، وهو لا يتأثر في الحالات الأخرى، $\downarrow$ T4 في كليهما.

• التهاب الدرقية Thyroiditis

- آليات مناعية ذاتية بمعظمها autoimmune mechanisms
- العدوى الجرثومية نادرة
- يتضمن الأنماط التالية:

- 1- التهاب الدرقية اللمفاوي المزمن (Hashimoto's).
 - 2- التهاب الدرقية الورمي الحبيبي تحت الحاد (de Quervain)
 - 3- التهاب الدرقية اللمفاوي تحت الحاد Subacute
 - 4- داء ريدل (الدُّرَاقُ الالتهابِيُّ اللَّيْفِيُّ) Riedel's disease
 - 5- التهاب الدرقية الجسي Palpation thyroiditis
- الأعراض: قد يكون لأعراضياً أو تتضخم الغدة الدرقية، مع ألم وعسر بلع dysphagia
 - التهاب الدرقية المناعي الذاتي Autoimmune thyroiditis هو النمط الأكثر شيوعاً لدى النساء.
 - تختلف المعالجة تبعاً للنمط:
 - تعويض الهرمون Hormone replacement، ستيرويد steroid مضادات حيوية antibiotics،
 - مضادات التهاب anti-inflammatories، مداواة الألم pain medications.
- **Hashimoto's Thyroiditis "Chronic Lymphocytic Thyroiditis"**
 - Autoimmune disease characterized by progressive destruction of thyroid tissue.
 - Commonest type of thyroiditis.
 - Commonest cause of hypothyroidism in areas of sufficient iodine levels
 - F:M = 10-20 :1, 45-65 yrs.
 - Can occur in children
 - **Subacute Granulomatous Thyoiditis**
 - Middle aged , more in females. Viral etiology ?
 - Self-limited (6-8w) محدود ذاتياً
 - Acute onset of pain in the neck , fever, ↑ESR, ↑WBC
 - Transient thyrotoxicosis.
 - **Grave's Disease داء غريفز**
 - Hyperthyroidism
 - Grave's disease is most common hyperthyroid disease
 - Hypersecretion of T3 and T4
 - May cause thyrotoxicosis
 - Diffuse effect, multiple symptoms
 - Females mostly, 30-40 YOA
 - M: F ratio is 1: 7
 - More common in western races
 - **Etiology:** Genetic or immunologic
 - **Commonest cause of endogenous hyperthyroidism**
 - **Lab findings :** ↑ T4, ↑T3 ,↓ TSH



• العُقيدات الدرقية Nodules in the thyroid

- Metعددة أو وحيدة Nodules in thyroid may be multiple or solitary
- Any solitary nodule in the thyroid has to be investigated as some are neoplastic. أي عُقيدة وحيدة في الدرقية يكون لها بعض الجوانب الورمية.
- HOT nodule takes up radioactive substance
(العقيدة الحارة تقبض المادة الإشعاعية (وظيفية functional)
- COLD nodule does not it take up
(العقيدة الباردة لا تقبض المادة الإشعاعية (لا وظيفية nonfunctional)
- **General rules of nodules in the thyroid :**
 - 1- Solitary nodule is MORE likely to be Neoplastic than multiple.
 - 2- Hot nodules are more likely to be Benign.
 - 3- Not every cold nodule is malignant .
Many are nonfunctioning adenomas, or colloid cysts , nodules of nodular goitre.....etc.
Up to 10% of cold nodules prove to be malignant.
 - 4- Nodules in younger patients are more likely to be Neoplastic.
 - 5- Nodules in males are more likely to be Neoplastic.
 - 6- History of previous radiation to the neck is associate with increased risk of malignancy.

- **Parathyroid Diseases** أمراض الدريقات
 - **Hyperparathyroidism** فرط الدريقات
 - Affects women more than men (2:1)
 - Excessive secretion of PTH by gland causes abnormalities of calcium (Ca^{++}) and phosphates (PO_4^-)
 - Effects:
 - Hypercalcemia (most important effect)
 - Hypophosphatemia.
 - **Primary Hyperparathyroidism**
 - Commonest cause of asymptomatic hypercalcemia
 - Female:Male ratio = 2-3 : 1.
 - Causes : Adenoma 75%-80%
Hyperplasia 10-15%
Carcinoma < 5%
 - Majority of adenomas are sporadic فرادي
 - Biochemical findings :
 $\uparrow$ PTH , $\uparrow$ Ca , $\downarrow$ phosphate , $\uparrow$ alkaline phosphatase.
 - In other causes of hypercalcemia, PTH is $\downarrow$.
 - **Hyperparathyroidism, clinical picture**
 - 50% of patients are asymptomatic.
 - Patients show $\uparrow$ Ca & $\uparrow$ Parathormone levels in serum.
 - Symptoms and signs of hypercalcemia:
Musculoskeletal, Gastrointestinal tract, Urinary and CNS symptoms.
 - Commonest cause of silent hypercalcemia .
 - In the majority of symptomatic hypercalcemia commonest cause is wide spread metastases to bone.
 - **Secondary Hyperparathyroidism**
 - Occur in any condition associated with chronic hypocalcemia, mostly chronic renal failure.
 - Glands are hyperplastic مُفرطة التَّنَسُّج
 - Renal failure $\rightarrow$ $\downarrow$ phosphate excretion $\rightarrow$ increased serum phosphate, $\downarrow$ Ca $\rightarrow$ $\uparrow$ PTH.
 - **Tertiary Hyperparathyroidism**
Extreme activity of the parathyroid $\rightarrow$ autonomous function (وظيفة مستقلة) & development of adenoma (needs surgery).
 - **Hyperparathyroidism Treatment** معالجة فرط الدريقات
 - Surgical removal of gland(s)
 - Increasing fluid & sodium intake

- Meds that increase calcium excretion
- Treatment varies with the etiology, primary or secondary

• **Hypoparathyroidism** قصور الدريقات

• **Causes:**

- Damage to the gland or its vessels during thyroid surgery.
- Idiopathic, autoimmune disease.
- Pseudohypoparathyroidism, tissue resistance to PTH.

• **Clinical features:**

- Tetany تشنج عصبية عضلية, convulsion اختلاج, neuromuscular irritability تهيجية عصبية عضلية, cardiac arrhythmias لا تنظيمية قلبية.....

• **Hypoparathyroidism treatment** معالجة قصور الدريقات

- Vitamin D and calcium supplements.
- Periodic lab tests to determine serum levels of calcium, Vitamin D and PTH.
- High calcium, low phosphorus diet.

• **Pancreatic Diseases** أمراض البنكرياس

Diseases mainly include :

- Diabetes
- Islet Cell Tumors

• **Diabetes** الداء السكري

- Chronic disorder in which there is abnormal metabolism, of carbohydrate, fat & protein , characterized by either relative or absolute insulin deficiency, resulting in hyperglycemia.
- Most important stimulus that triggers insulin **synthesis** from β cells is **GLUCOSE**.
- Other agents stimulate insulin **release**.
- Level of insulin is assessed by the level of C - peptide.

• **تشخيص الداء السكري**

- 1- Random glucose $\geq 200\text{mg} / \text{dL}$ + symptoms.
- 2- Fasting glucose of $\geq 126\text{mg} / \text{dL}$ on more than one occasion.
- 3- Abnormal OGTT (اختبار تحمل الغلوكوز الفموي) when glucose level is more than $200\text{mg}/\text{dL}$ 2hrs. after standard glucose load of 75 g.

• **تصنيف الداء السكري**

Causes could be Primary in the pancreas or secondary to other disease conditions

Primary diabetes is classified into :

- A- Type 1
- B- Type 2
- C- Genetic & Miscellaneous causes

Whatever the type, complications are the same.

Type 1

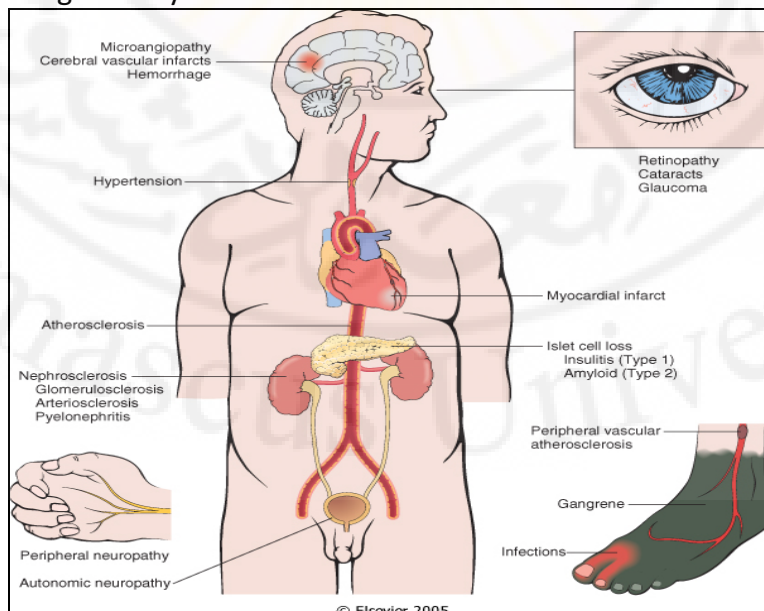
- Absolute deficiency of insulin due to β cell destruction (10%)
- $> 90\%$ of β cells lost before metabolic changes appear
- Age ≤ 20 yrs but may be latent
- Normal or decreased weight
- Ketoacidosis is common

Type 2

- Due to a combination of peripheral resistance to insulin action & inadequate secretory response by the pancreatic β cells
- Commoner (80 - 90%)
- Insulin normal (relative insulin deficiency)
- Patient is overweight
- Rare ketoacidosis

Type 3 : Miscellaneous causes

- **Genetic defects :**
 - β cell function
e.g. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) caused by a variety of mutations.
 - Genetic defects of insulin processing or action
e.g. Insulin gene or Insulin receptor mutations.
- **Secondary Miscellaneous Causes :**
 - Diseases of exocrine pancreas e.g. chronic pancreatitis
 - Endocrinopathies e.g. Cushing's Syndrome, Acromegally
 - Infections e.g. CMV
 - Drugs e.g. glucocorticoids
 - Gestational diabetes
 - Other genetic syndromes associated with diabetes



المضاعفات Complications

- **Complications المضاعفات**

- 1- **Atherosclerosis التصلب العصيدي**

- Cardiovascular
- CNS complications
- Peripheral circulation

- 2- **Diabetic microangiopathy اعتلال الأوعية الدقيقة**

- Hyaline arteriolosclerosis (التصلب العصيدي الهyalيني), exaggerated in hypertension (مبالغة في فرط ضغط الدم)
- Diffuse thickening in capillaries of skin, retina peripheral nerves, renal medulla → Leaky vessels → nephropathy اعتلال الكلى, retinopathy اعتلال الشبكية, neuropathy اعتلال الأعصاب

- **معالجة السكري**

- **Type 1:** insulin administration
- **Type 2:** diet & exercise
Oral hypoglycemics
Insulin

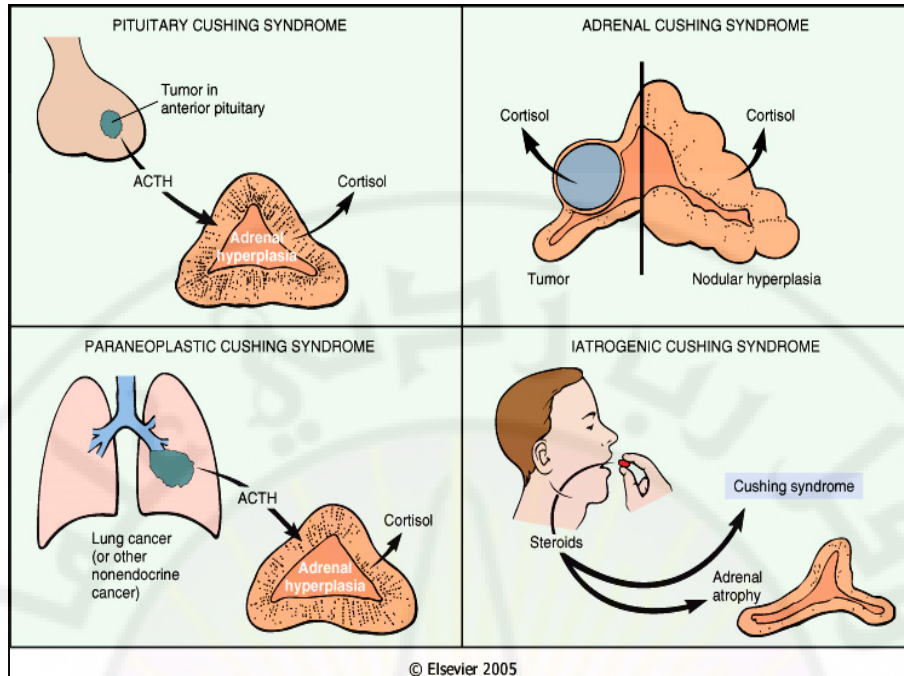
- **Diabetic Emergencies طوارئ سكرية**

- Insulin shock (severe hypoglycemia)
- Diabetic Ketoacidosis
 - Severe hyperglycemia & ketoacidosis
 - Altered mental status, possible coma
 - Severe dehydration

- **Adrenal Disease أمراض الكظر**

- **Cushing's Syndrome متلازمة كوشينغ**

- Hypersecretion of hormones by the adrenal cortex
- Cortisol excess
- More common in women
- May be due to:
 - Oversecretion of ACTH
 - Benign or malignant neoplasm of adrenal cortex
تنشؤ (ورم) خبيث أو حميد لقشر الكظر
 - Iatrogenic (prolonged steroid treatment)
علاجي المنشأ (معالجة مطولة بالستيرويدات)



- **Symptoms** الأعراض

“moon facies”, truncal obesity (بدانة جذعية) with thin limbs (أطراف نحيلة),
 “buffalo hump” (سنام الجاموس), decreased glucose tolerance, muscle weakness,
 hypertension, anxiety, depression.

- **Treatment** المعالجة

Surgery for tumor removal, drug or radiation to decrease ACTH secretion.

- **Addison's Disease** داء أديسون

- Hyposecretion of adrenal cortex hormones
- Decreased ability to handle physiological stress
- Low BP, increased temperature

- **Pheochromocytoma** ورم القواتم

- Tumor of adrenal medulla
- Secretes catecholamines
 - Epinephrine
 - Norepinephrine
 - Like SNS, increases blood pressure, heart rate, skin flushing

الحمل واختبارات التحري قبل الولادة

Pregnancy and Antenatal Screening Tests

مقدمة

الحمل هو ظاهرة فيزيولوجية طبيعية تتوافق مع العديد من التبدلات الكيميائية الحيوية التي تتراوح ما بين تبدلات في تراكيز الشوارد إلى تبدلات أكثر تعقيداً مثل استقلاب الكالسيوم والكورتيزول، لذا فإنّ نتائج الفحوص الكيميائية الحيوية خلال الحمل تختلف عن القيم السوية، وبالتالي قد تفسر عن طريق الخطأ باعتبارها قيماً غير سوية، مما يجعل من الأهمية بمكان معرفة هذه القيم وشذوذاتها التي لا تشخص بالضرورة حالة مرضية ما، إنما تحدد نسبة الاختطار وبناء عليها ترشح بعض الحالات لإجراء فحوص أدق مثل بزل السلى Amniocentesis.

التحري قبل الولادة = Antenatal Screening = Prenatal Screening

إنّ الكشف عن الأخطاء سواء كانت وراثية أو غير وراثية خلال تطور الجنين يعدّ حجر الأساس لهذه الاختبارات. ويجرى بالفحص بالأمواج فوق الصوتية، فالحمل مسؤول عن الكثير من التبدلات الفيزيولوجية والاستقلابية وهذا ما يؤثر على نتائج التحاليل الكيميائية الحيوية، لذا سنناقش كيف نستفيد من هذه التحاليل للمساعدة في التشخيص والتعامل مع بعض التعقيدات أثناء الحمل. وهنا يجب معرفة كيفية تطبيق هذه الاختبارات في برامج فحص الحوامل لكشف حالات الأجنة المهددة بالإصابة بتشوهات الأنبوب العصبي (Neural Tube Defects) NTDs ومتلازمة داون (Down's Syndrome) (21 Trisomy): وجود صبغي 21 ثالث، الحالة السوية زوج صبغي (Diploid).

❖ الوحدة الجنينية المشيمية The Foetoplacental Unit

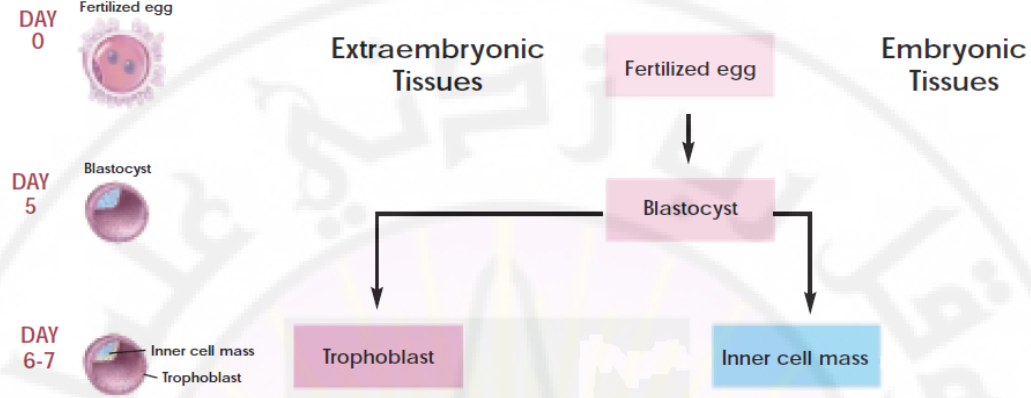
تنتج المشيمة العديد من البروتينات، مثل:

1. الهرمون المشيمائي البشري (Human Chorionic Gonadotropin) HCG
2. محفز الإلبان البشري المشيمي (Human Placental Lactogen) HPL
3. كمية كبيرة من الهرمونات الستيرويدية
4. هي المصدر الرئيسي للبروجسترون خلال الحمل

I. الهرمون المشيمائي البشري

Human Chorionic Gonadotropin

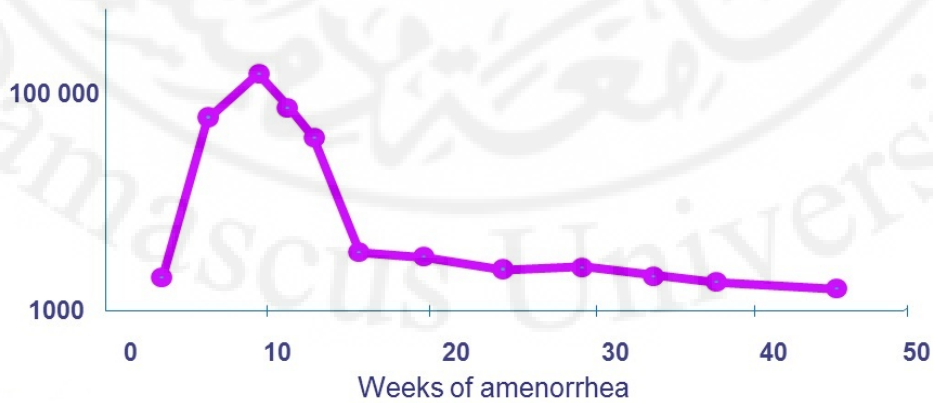
- الأرومة Blastocyst: هي مرحلة مبكرة من التطور المضعي Embryonic Phase (الأسبوع الثامن) حيث يتكون من كرة من الخلايا مع ثخانة موضعية تدعى الأرومة الغذائية (Trophoblast) الشكل (1).



الشكل (1): يمثل الأرومة والأرومة الغذائية

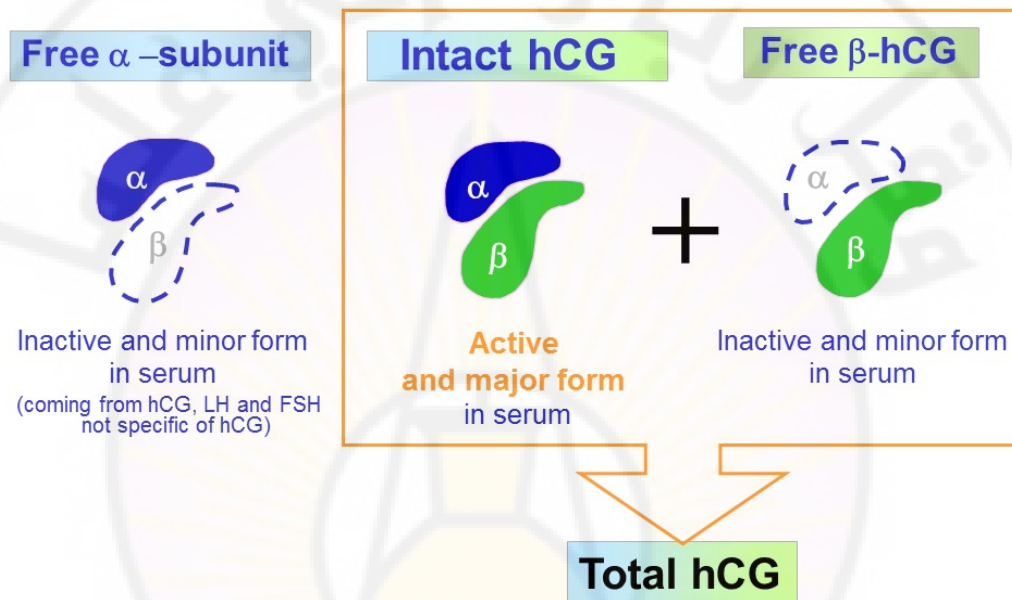
- الأرومة الغذائية Trophoblast: هي النسيج الذي يشكل جدار الـ Blastocyst، تقوم بإنتاج بروتينات نوعية للحمل Pregnancy Specific Protein تفرز إلى دوران الأم.
- أهم هذه البروتينات هو الـ HCG الذي يصل تركيزه إلى قمة دموية في مراحل الحمل المبكرة (12 أسبوعاً) الشكل (2) وينخفض إنتاجه بعدها بسرعة.
- يصبح الـ HCG قابلاً للكشف في البول بعد 10 أيام من الحمل، وهذا هو مبدأ جهاز كشف الحمل.

- hCG : signs the pregnancy
- hCG level doubles every 48 hours at the beginning of pregnancy.



الشكل (2): يمثل مستويات الـ HCG المصلية بالوحدة الدولية في اللتر IU/l بعد انقطاع الطمث

- يفرز الـ HCG في سرطان Trophoblast الذي يمكن أن يحدث عند الذكور (سرطان الخصية Testicular Teratoma) أو الاناث، وهو يتضمن تشكّل Hydatidiform Mole (تجمع كبيسات مملوءة بسوائل تتطور عندما يتدرك الغشاء الكوريوني المحيط بالجنين في مرحلة مبكرة، مما يؤدي إلى موت الجنين وتضخم الرحم)، تتطور بعد ذلك الحالة السرطانية Choriocarcinoma التي نستدل عليها بإفراز كميات كبيرة من HCG وتؤكد عدم وجود الحمل.
- يتألف الـ HCG من تحت وحيدتين α و β (الشكل 3) وتتواجد تحت الوحيدة α بتركيز منخفضة في المصل، علماً بأنها لا تتواجد في الـ HCG فقط بل أيضاً في الـ LH والـ FSH والـ TSH.



الشكل (3): رسم تخطيطي لتحت وحيدتي الـ HCG.

- تتواجد تحت الوحيدة β أيضاً بتركيز منخفضة بالمصل وارتفاعها خلل معين غالباً على المستوى الصبغي عند الجنين.
- قياس الـ HCG الكلي هو قياس كل من الـ HCG الفعال والـ β -HCG.

II. الهرمونات الستيرويدية في الحمل Steroids In Pregnancy

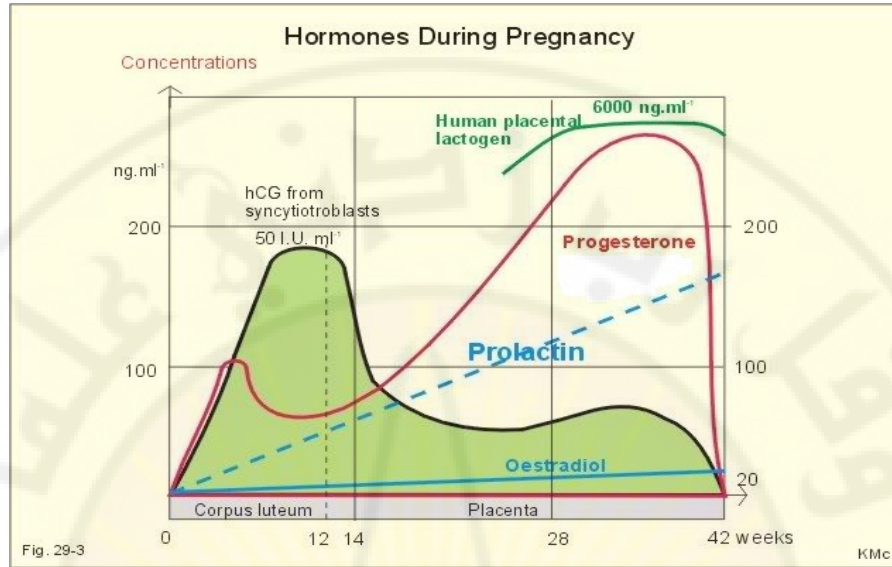
- تفرز الإستروجينات والبروجسترونات من الجسم الأصفر Corpus Luteum خلال الأسابيع الستة الأولى من الحمل (الشكل 4)، بتحريض من الـ HCG الذي يرتبط مع مستقبلات الـ LH على الجسم الأصفر (باعتبار أنهما يمتلكان تحت الوحيدة α نفسها).
- تتطور خلالها المشيمة لتصبح المصدر الأكثر أهمية لهذه الهرمونات، لكنها لاتصنع الـ Estradiol بطريق DE novo، إنما تنتجه انطلاقاً من ذات الـ 19 ذرة كربون والتي تنتج من كظر الجنين بشكل Dehydroepiandrosteron Sulphate يذهب إلى المشيمة ويتحول إلى:

a. استراديول بالدرجة الأولى

b. 17- β Estradiol

c. Estrone بكميات أقل.

- النتيجة: إنتاج الإستروجينات في الحمل يتطلب مشاركة الأم والجنين، من هنا أتى مصطلح Foetoplacental Unit.



الشكل (4): التبدلات في تراكيز بعض الهرمونات أثناء الحمل وإنتاجها من المشيمة بعد الأسبوع السادس

III. هرمونات التوالد Reproductive Hormone

يرتفع بثبات تركيز كل من:

a. التستوستيرون Testosterone

b. الإستروجين Estrogen

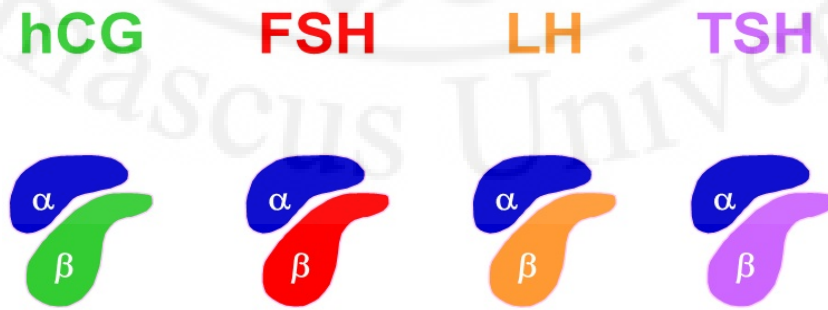
c. البرولاكتين PRL

d. الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (SHBG) Sex Hormone Binding Globulin

ترتفع تراكيز LH أثناء الحمل لكن هذه النتيجة غير دقيقة لوجود تفاعل متصالب مع HCG، حيث يشتركان كما ذكرنا بتحت الوحدة α (الشكل 5).

α -subunit : common to hCG, LH, FSH, and TSH

β -subunit : specific to each hormone.



الشكل (5): رسم تخطيطي لاشتراك تحت الوحدة α في كل من HCG وFSH وLH وTSH.

كما ينخفض تركيز كل من:

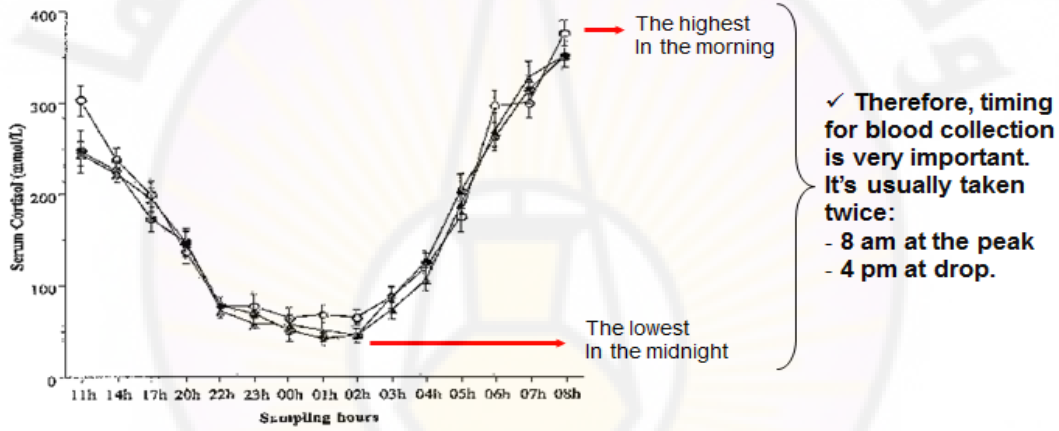
a. GH

b. Pituitary Gonadotropin

IV. الكورتيزول Cortisol

يلاحظ ارتفاع كبير في تركيز الكورتيزول المصلي، ناجم عن ارتفاع الـ CBG (Cortisol Binding Globulin)، لكنه يحتفظ بنظمه اليومي Diurnal Rhythm (يصل إلى أعلى تركيز في السادسة صباحاً ثم يعود لينخفض في منتصف الليل إلى أدنى قيمة، لذا فإن توقيت أخذ عينة الدم أمر هام (عادةً ما تؤخذ عينتان في الثامنة صباحاً والرابعة بعد الظهر) (الشكل 6).

● Cortisol has a circadian rhythm!



الشكل (6): النظم اليومي للكورتيزول (تركيزه بالميلي مول/ل خلال ساعات النهار).

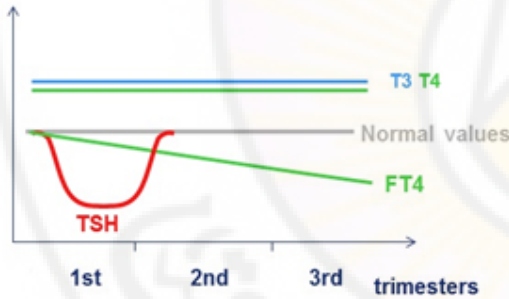
- إلا أن ارتفاع الكورتيزول الحر والمرتبط لا يعزى فقط إلى ارتفاع تراكيز البروجستيرون والـ (CRH) Corticotrophin-Releasing Hormone، إنما بسبب تبدل حساسية المحور الوطائي-النخامي-الكظري HPA Axis.
- يحدث أيضاً ارتفاع في الكورتيزول الحر فقط وفي اطراحه خلال بول 24 ساعة يعزى لتبدل حساسية HPA Axis وإنتاج المشيمة مادة شبيهة بالـ ACTH لا تكون قابلة للكبح بشكل كامل بالتراكيز العالية من القشرانيات وهذا ما يفسر كون النساء الحوامل يظهرن أحياناً:
 - a. عدم تحمل الغلوكوز
 - b. تطور صفات شبيهة بمتلازمة كوشينغ
- هذه التبدلات تجعل تشخيص متلازمة كوشينغ صعباً في حال الحمل لذا يعتمد على غياب النظم اليومي لتراكيز الكورتيزول عند الحوامل كدليل جيد للتشخيص.
- أثناء الحمل يزداد حجم الغدة النخامية بسبب زيادة إفراز البرولاكتين والـ ACTH من الفص الأمامي وزيادة إنتاج الأوكسيتوسين من الفص الخلفي، حيث سيخزن حتى تتخفض مستويات البروجستيرون.

V. اختبارات وظيفة الغدة الدرقية Thyroid Function Tests

- خلال الحمل يزيد الإستروجين إنتاج الـ TBG (Thyroxin Binding Globulin)، مما يؤدي إلى ارتفاع الـ T_3 و T_4 الكلي.
- أيضاً فإنَّ الارتفاع الكبير في تركيز الـ HCG يملك فعالية محرضة ضعيفة على إنتاج هرمونات الدرق بارتباطه بمستقبلات الـ TSH.
- كنتيجة لذلك كله يرتفع تركيز الـ T_4 والـ T_3 الحر قليلاً، خلال بداية الثلث الأول، مما يؤدي إلى انخفاض كبير في تركيز الـ TSH بالتقييم الراجع السلبي.
- في الثلث الثاني والثالث من الحمل تركيز الـ T_4 والـ T_3 الحر تحت القيم المرجعية للمرأة غير الحامل (الشكل 7).
- بعد الولادة تعود قيم الهرمونات الدرقية والـ TSH إلى الحالة السوية ما قبل الولادة.

× During pregnancy

- **increased level of carrier proteins :**
 - > increase total hormones (T_3 , T_4)
 - > sometimes decrease free hormones (particularly FT_4)
- **Decrease of TSH, due to high level of hCG** (hCG stimulates thyroid gland)



- هناك حاجة متزايدة لليود أثناء الحمل بسبب زيادة إنتاج الهرمونات الدرقية ولتغطية حاجة الجنين، كذلك كنتيجة لزيادة إطراره الكلوي، لذا تنصح الحوامل والمرضعات جميعهن بتناول 250µg من اليود يومياً.

الشكل (7): تبدل تراكيز الهرمونات الدرقية أثناء الحمل.

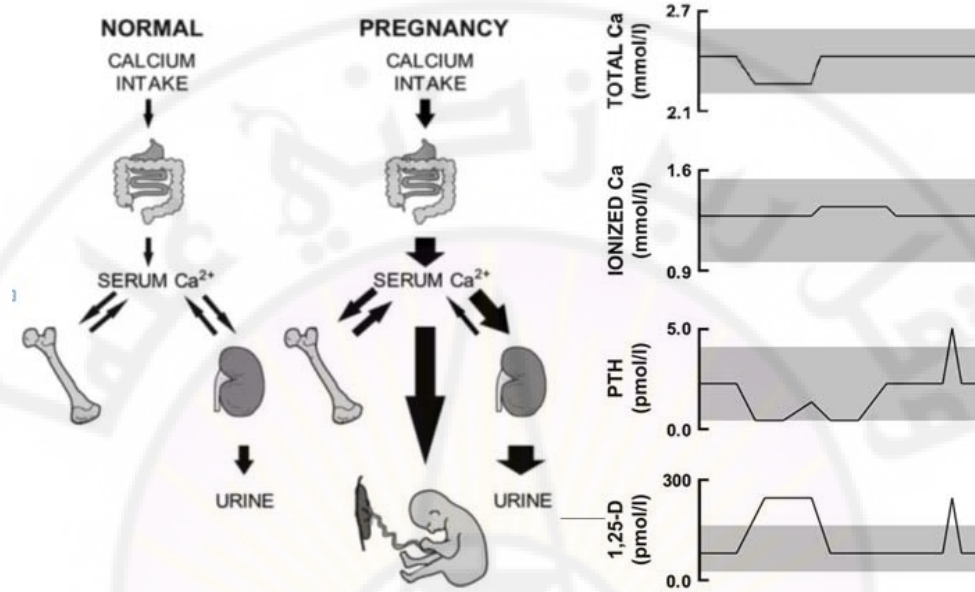
VI. حجم البلازما والوظيفة الكلوية

Plasma Volume and Renal Function

- يزداد حجم البلازما ومعدل الرشح الكبيبي GFR بنسبة 50% ويترافق هذا الارتفاع مع انخفاض في تراكيز الشوارد مثل:
 - الصوديوم
 - اليوريا
 - الكرياتينين
 - المغنسيوم
 - الفسفات
 - الكالسيوم الكلي الذي يتأثر أيضاً بانخفاض تركيز الألبومين

- لكن تراكيز الكالسيوم الشاردي تبقى ضمن المجال المرجعي رغم الحاجة المتزايدة له من الجنين وزيادة إطراره الكلوي، والسبب في ذلك ليس كما كان يعتقد سابقاً وهو تحريض إفراز الـ PTH الذي وجد بالقياس أن تراكيزه

- تتخفّض أثناء الحمل بنسبة 50% خصوصاً في الثلث الأول، إنما بسبب زيادة تراكيز $Vit D_3$ الذي يزيد امتصاص الكالسيوم إلى الضعف أثناء الحمل كما نلاحظ في (الشكل 8).
- إنَّ ارتفاع قيم الكالسيوم الكلي أثناء الحمل يدل على فرط نشاط الدريقات.



الشكل (8): مقارنة تراكيز الكالسيوم الكلي والشاردي وامتصاصه وتوزعه وإطراحه وتراكيز الPTH والـ $Vit D_3$ في حالتي الحمل وعدمه.

VII. شحوم وبروتينات البلازما Plasma Lipids and Proteins

- ترتفع ثلاثيات الغليسيريد TG ثلاثة أضعاف.
- يرتفع الكوليستيرول والـ LDL والـ HDL ولكن بقيمة أقل.
- يرتفع كل من الـ Fibrinogen والـ Ceruloplasmin.

VIII. اختبارات وظيفة الكبد (LFT) Liver Function Test

تتخفّض قيم اختبارات وظائف الكبد جميعها نتيجة لتمدد البلازما بما فيها:

1. Albumin
2. Prealbumin
3. Trans Aminase (الألانين ALT والأسبارتات AST)
4. Bilirubin Total

الاستثناء الوحيد من هذه القائمة هو الـ (ALP) Alkaline Phosphatase ، حيث يحرر أثناء الحمل الإيزوانزيم الخاص بالمشيمة، بالنتيجة يرتفع الـ Total ALP ثلاثة أضعاف قيمه السوية في حال عدم الحمل.

IX. الحديد والفيريتين Iron and Ferritin

ينجم عن زيادة اصطناع الكريات الحمر عند الأم والحاجة لنقل الحديد إلى الجنين الآخذ بالتطور زيادة الطلب على الحديد، مما يؤدي إلى:

1. انخفاض حديد البلازما
2. انخفاض مخازن الحديد
3. انخفاض فيريتين البلازما إلا إذا كانت الحامل تتناول مكمّلات حديد
4. ارتفاع الترانسفيرين
5. ارتفاع السعة الرابطة للحديد TIBC.

مضاعفات الحمل Complications in Pregnancy

I. الحمل خارج الرحم Ectopic Pregnancy

- في حال عشتت البيضة الملقحة في التجويف البطني أو في حال بقيت ضمن المبيض أو نغير فالوب (الأكثر شيوعاً)، عندها سيؤدي نمو الجنين إلى تمزق ونزيف في الأنبوب يليه موت الجنين خلال ثلاثة أشهر.
- منتجات موت الجنين ستصل إلى دوران الأم، مما يساعد في تشخيص الحالة بالإضافة للأمواج فوق الصوتية.
- يجب أن تزال هذه المنتجات بالتنظير قبل أن يتمزق نغير فالوب.
- من النادر أن يستمر الحمل حتى إجراء قيصرية بالضرورة لقوم مولود سليم.
- في حالة الحمل خارج الرحم تفشل مستويات الـ HCG بالارتفاع كما في الحمل الطبيعي، حيث يتضاعف خلاله تركيز الـ HCG كل 2-3 أيام.
- تعدّ حالة الحمل حمل خارج الرحم بنسبة 90% إذا فشلت مستويات الـ HCG بالارتفاع بنسبة 66% خلال يومين.
- عملياً يبنى التشخيص على ارتفاع الشك السريري بالإصابة بالإضافة إلى اختبارات الحمل النوعية والتنظير والأمواج فوق الصوتية.

II. السكري Diabetes Mellitus

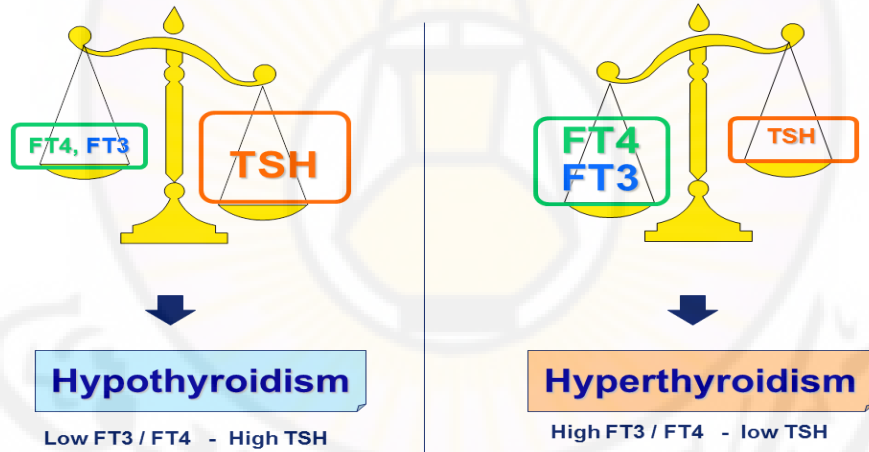
1. النمط الأول (السكري الشبابي): يكون اختطار حدوث مضاعفات أثناء الحمل خلاله مرتفعاً مثل:
 - a. موت متأخر داخل الرحم
 - b. ضائقة جنينية Fetal Distress
 - c. تشوهات تكوينية
 - d. انخفاض سكر الدم
 - e. متلازمة عسر التنفس
 - f. يرقان Jaundice

- للتقليل من هذه الأخطار يجب التحكم بغلوكوز الأم والهيموغلوبين الغلوكوزي Hb A_{1c} قبل الحمل وخلال (بحيث تكون القيم في المجال الطبيعي دون وجود اختطار عالٍ لهبوط السكر).
- يوجد ضرورة للتركيز على مراقبة الغلوكوز 4-6 مرات يومياً بالإضافة إلى حماية الإنسولين (أدوية الحمل B تجتاز المشيمة بكمية قليلة).
- 2. النمط الثاني: الإصابة به أقل احتمالاً خلال سنوات الخصوبة لكن العناية به أثناء الحمل شبيهة بالنمط الأول.
- 3. السكري الحلمي Gestational Diabetes: مصطلح يعبر عن عدم تحمل الغلوكوز (إصابة بالسكري) خلال الحمل.
- من المهم تحديد فيما إذا كانت المرأة مصابة بسكري نمط أول أو ثاني غير مشخص، علماً بأن قيم السكر غير المضبوطة لها آثار ضارة على الجنين كما على الأم.
- يتم كشف الغلوكوز واليوريا في البول في اختبارات الحمل الروتينية لأن عتبة الإطراح الأنبوبي تنخفض أثناء الحمل، مما يؤدي إلى إطراح اليوريا والأحماض الأمينية والسكر تلقائياً، ذلك يحد من استخدام فحص البول لكشف السكري أو لتقييم التبدلات الاستقلابية.
- بالرغم من هذا فإن ارتفاع الغلوكوز في عينة البول الثانية (نرمي أول عينة) بعد صيام طوال الليل هو دليل جيد.
- يبنى التشخيص على أساس اختبار تحمل الغلوكوز الفموي (GTT) Glucose Tolerance Test: يفحص سكر الدم بعد صيام 24 ساعة في حال كان 7 mmol/l ، ثم يجري تناول شراب يحوي 75 غ من الغلوكوز ويفحص سكر الدم بعد ساعتين إذا كانت النتيجة 11.1 mmol/l فالحالة هي سكري نمط أول أو ثاني، أما إذا كانت القيم بعد صيام 24 ساعة 7 mmol/l وبعد ساعتين من الاختبار بين $7-11.1 \text{ mmol/l}$ فهو سكري حلمي لكنهن ذوات قابلية للإصابة بالسكري فيما بعد.
- هناك طريقة لمقاربة التشخيص: وهو فحص النساء الذين لديهم عوامل اختطار مثل التاريخ العائلي كقدوم مولود سابق ضخم الحجم (يعود السبب إلى أنّ انخفاض إفراز أو فعل الإنسولين عند الأم يحرض إفراز الإنسولين عند الجنين وبالتالي تراكم الدهن والجليكوجين وزيادة النمو بالإضافة إلى هبوط سكر جنيني).
- يجب إعادة تقييم الشذوذات الطفيفة خلال ما لا يقل عن 6 أسابيع بعد الولادة.
- في معظم حالات السكري الحلمي تعود الاستجابة لاختبار تحمل الغلوكوز بعد الحمل إلى المجال الطبيعي لكن 50% من هؤلاء يتطور لديهم مرض سكري فيما بعد خلال سبع السنوات القادمة.

III. الاضطرابات الدرقية Thyroid Disorders

1. قصور الدرق Hypothyroidism
 - هو أي ارتفاع في قيم TSH مترافق مع انخفاض في قيم FT₄ الحر (الشكل 9).
 - أو ارتفاع في قيم TSH أكثر من 10 ml U/l مترافق مع قيم سوية لـ FT₄.
 - في أول ثلث من الحمل يكون للغدة الدرقية للجنين الأخذ بالتطور فعالية منخفضة.
 - الهرمونات الدرقية للأم ضرورية للتطور الطبيعي لنسج الجنين العصبية، لذا فإن إصابة الحوامل بقصور الدرق غير المعالج بشكل كافٍ أو غير المشخص قد يؤدي إلى ارتفاع اختطار خسارة الجنين أو قصور بمستوى ذكائه.
- Intelligence Quotient (I.Q).
- هنالك زيادة على الطلب من FT₄ أثناء الحمل، لذا يجب على المرأة المصابة بقصور الدرق أن تزيد جرعتها من FT₄ ($25-50 \text{ µg/day}$ أثناء الحمل).

- يجب أن يراقب العلاج بإجراء تحاليل TSH و FT₄، خلال كل ثلث لضبط جرعة التيروكسين بحيث يقع تركيز TSH في المجال 0.4-2ml/l ويقع تركيز FT₄ في المجال المرجعي الخاص بكل ثلث.
- يقاس تركيز TSH بعد 4 أسابيع من وضع المولود فعندها تخفض جرعة التيروكسين كما كانت قبل الحمل.
- 2. فرط الدرق Hyperthyroidism
 - هو تركيز منخفض من الـ TSH أقل من 0.1ml U/l بوجود تراكيز مرتفعة من الـ FT₄ الحر (الشكل 9).
 - يجب إعادة النظر في جرعة الأدوية المضادة لهرمونات الدرق للنساء المصابات عند تشخيص حالة الحمل لديهم علماً بأن هذه الأدوية تعبر المشيمة، مما قد يسبب قصوراً درقياً عند الجنين.
 - الفحص المتكرر هام وجرعة الأدوية يجب أن تبقى في الحدود الدنيا، أما المرضى المعالجين بالـ Carbimazole فالأفضل تغييره علماً بأنه يسبب تشوهات خلقية خصوصاً في الثلث الأول لذا يستبدل بالـ Propylthiouracil الذي يمتلك إيجابيات أكثر أثناء الحمل وهو مفضل وقت الإرضاع.
 - هدف العلاج هو الحصول على تركيز FT₄ عند أعلى حد أو أكثر بقليل من المجال المرجعي الخاص بالنساء غير الحوامل، وهو أمر هام جداً في أول ثلث، فينبغي تجنب قصور الدرق ولو كان طفيفاً بسبب الاختطار على الجنين.
 - يمكن علاج أعراض العاصفة الدرقية بإعطاء بروبرانولول بجرعة 20-40mg كل 6-8 ساعات. واستئصال الغدة الدرقية خلال الحمل هو خيار غير مفضل، لكنه الحل الوحيد إذا لم يستطاع التحكم بأعراض فرط الدرق.



الشكل (9): التبدل في تراكيز الـ TSH والـ FT₄ والـ FT₃ في حال قصور وفرط الدرق.

- 3. داء غريفز Graves' disease
 - هو متلازمة ناجمة عن ارتفاع إنتاج وإفراز هرمونات الدرق (أسباب أخرى لارتفاع الهرمونات: فرط نشاط بسيط أو ورم حميد مفرز للهرمونات أو سرطان غدة درقية) يتميز بوجود أعراض إضافية مثل جحوظ العينين وضخامة العنق (ناجمة عن ضخامة الغدة).
 - وجود هرمونات الدرق بكميات كبيرة في الدم يؤدي إلى:
 - a. تسرع قلب
 - b. تعرق
 - c. رجفان
 - d. قلق
 - e. زيادة الشهية

f. خسارة الوزن

g. عدم تحمل الحرارة

■ التشخيص: يتم بقياس الـ TRAbs (Thyroid Stimulator Hormone Receptor Anti Bodies) الذي يكون إيجابياً بدءاً غريفي.

■ التراكيز العالية من الـ TRAbs قد تعبر المشيمة وتعرض Thyrotoxicosis عند الجنين.

4. الإقياء الحملي Hyperemesis Gravidarum

■ هو الإقياء الشديد أثناء الحمل يبدأ من المراحل المبكرة للحمل (بسبب الكميات المتزايدة من الهرمونات

الستيرويدية المنتجة من المبيض) ثم يستمر ليسبب علامات تجفاف ملحوظة وضرراً كبدياً وقد تسوء الحالة على الرغم من العلاج الفعال عندها يفضل إيقاف الحمل.

■ يكون لدى هؤلاء المرضى نتائج فحوص وظيفة الدرق تشير إلى فرط الدرق (TSH مكبوح و FT₄ مرتفعة)، هذه القيم ناجمة عن الارتفاع الشديد للـ HCG ذي الفعل التحريضي لدرقية الأم.

■ من المهم في هذه الحالة استبعاد Graves' disease بقياس الـ TRAbs الذي يجب أن يكون سلبياً.

5. التهاب الدرقية التالي للولادة Post-Partum Thyroiditis:

■ يحدث عند 5% من سكان المناطق الغنية باليود بعد 2-6 أشهر من الولادة أو الإجهاض Miscarriage.

■ غالباً ما يتظاهر بطور Thyrotoxic سريع يتبع بطور Hypothyroidism، عادة ما تكون محددة لذاتها.

■ النساء اللاتي يعانين من أعراض تدل على الإصابة بالتهاب الدرقية التالي للولادة يجب أن يفحص لديهن

الـ TSH والـ FT₄ خلال 6-8 أسابيع من الولادة أو الإجهاض، فإذا كانت النتائج تشير إلى الإصابة بفرط درق

يجب عندها إجراء فحوص إضافية للتمييز بينها وبين Graves' disease مثل الـ TRAbs والـ Isotope

Uptake، فإذا كان الارتفاع بالهرمونات ناجماً عن التهاب الدرقية التالي للولادة فلا حاجة للعلاج، لكن يجب

إجراء اختبار الـ TFT (Thyroid Function Test) لكشف بداية طور قصور الدرق لتجري المعالجة عندها

بالتيروكسين الذي يمكن إيقافه بعد 7 أشهر في حال الاستشفاء.

الجدول (1): القيم السوية لهرمونات الدرق أثناء الحمل وتبدلاتها.

Distinguishing hyperemesis gravidarum and thyrotoxicosis during pregnancy			
	Reference range in pregnancy	Graves' disease	Hyperemesis gravidarum
Thyroid stimulating hormone (IU/L)	0.1-4.0	<0.05	<0.05
Free tetra-iodothyronine (pmol/L)*	10.0-25.0	↑↑↑	↑ to ↑↑
Free tri-iodothyronine (pmol/L)*	3.5-6.0	↑ to ↑↑↑	↑ to ↑↑
Human chorionic gonadotrophin	Normal* for gestational age	Normal* for gestational age	↑↑↑ for gestational age
Thyroid stimulating immunoglobulin	Absent	Present	Absent
Thyroid - myeloperoxidase antibodies	Absent or present in low titre	Absent	Absent or low
↑ increase			
* Reference ranges often vary between laboratories			

نلاحظ ما يلي:

1. انخفاض قيم TSH عن 0.05 IU/L دليل وجود خلل معين.
2. إيجابية TRABs والارتفاع الشديد في التركيز الحر لل T_3 وال T_4 دليل الإصابة بداء غريفز (قيم HCG سوية).
3. غياب TRABs والارتفاع المتوسط في التركيز الحر لل T_3 وال T_4 دليل الإصابة بالإقياء الحملي (ارتفاع شديد في قيم HCG).

IV. مقدمات الارتعاج Pre-eclampsia

- الارتعاج Eclampsia: هو عبارة عن اختلاجات لا تعزى للإصابة بالصرع أو النزيف الدماغي تصيب المرأة الحامل، يسبق هذه الاختلاجات ارتفاع ضغط حملي ووذمة، تتبع هذه الاختلاجات عادة بغيبوبة، مما يهدد حياة كل من الأم والجنين.
- ارتفاع الضغط الحملي (Pregnancy Induced Hypertension): هو الضغط الأعلى من $140/90$ عند الحامل الذي كان ضغطها طبيعياً قبل الحمل، غالباً ما يترافق مع احتباس سوائل شديد، كما يترافق مع بيلة بروتينية، وهو سبب رئيسي يؤثر على إمرائية وبقاء الأم والجنين بنسبة 3% من حالات الحمل أول مرة، يتطور عادة خلال الثلث الثالث بعد 32 أسبوعاً.
- الشذوذات في الفحوص الكيميائية الحيوية الأكثر شيوعاً لتشخيص مقدمات الإرتعاج هي:
 1. البيلة بروتينية: هي أول دليل يظهر، قد يتجاوز $1\text{g}/24\text{hr}$ مع تدهور الحالة
 2. ارتفاع كرياتينين البلازما
 3. اختبارات وظيفة كبد غير طبيعية
 4. ارتفاع اليوريا في البلازما: يجب اعتبار قيمة يوريا البلازما الموافقة لـ 7mmol/l غير سوية حكماً، علماً بأنها تنخفض أصلاً في الحمل بسبب زيادة حجم البلازما.
 5. مع تدهور وظيفة الكلية أو كنتيجة للإقياء أو التجفاف يمكن أن يتطور لدى النساء المصابات قصور كلوي مع ارتفاع كرياتينين وتثبيط للتصفية الأنبوبية لحمض البولة، الذي يعتبر تراكيزه البلازمية مرتفعة إذا كانت $<0.35\text{mmol/l}$ قبل مرور 32 أسبوع أو $<0.4\text{mmol/l}$ بعد مرور 32 أسبوع على الحمل.
- مضاعفات ارتفاع الضغط الحملي: الإصابة بخثرات وعائية ونقص أكسجة كبدية، مما قد يؤدي إلى متلازمة HELLP (Hemolysis Elevated Liver Enzyme & Low Platelets) التي تشاهد عند 4-12% من النساء المصابات وتسبب بدورها ارتفاع تركيز HDL.

V. الركود الصفراوي الحملي Obstetric Cholestasis

الركود الصفراوي: هو فشل وصول كميات طبيعية من الصفراء للمعي، مما يؤدي إلى يرقان إنسدادى وتبدل لون البول للغامق وحكة، قد يكون السبب:

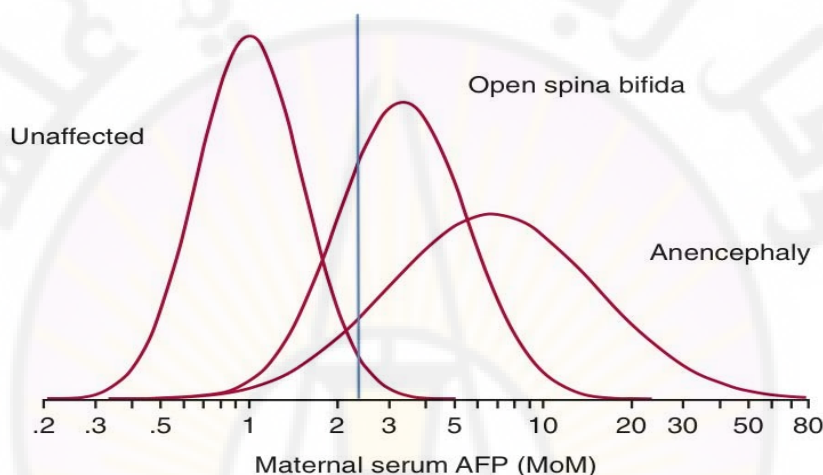
1. عائق ميكانيكي (حصاة)
2. مرض كبدي سببه تحسس دوائي بالChlorpromazine

3. الحمل: يحدث عادةً في الثلث الثالث، يؤثر على 0.5% من الحوامل في المملكة المتحدة، يختلف انتشاره بين الشعوب السبب يعود لتعلقه بالجهازية الوراثية التي تؤدي لزيادة الحساسية للعوامل الهرمونية (الإستروجين بشكل خاص) والبيئية، هذا قد يعرض الجنين لاضائقة جنينية أو اختطار الموت أو الولادة المبكرة.
- على الرغم من وضوح مظاهره السريرية التي تتجلى بالحكة، إلا أن الحكة شائعة بالحمل كما أنه من المهم تمييز الركود الصفراوي الحلمي عن أمراض أخرى كبدية.
 - يعدّ القياس المصلي للحموض الصفراوية هو الاختبار الكيميائي الأكثر حساسية وأهمية، فقد يرتفع مئة ضعف الحد الطبيعي كما يلاحظ أيضاً ارتفاع متوسط للترانس أميناز 2-3 مرات.

تشخيص الشذوذات الجنينية عند الحوامل Prenatal Diagnosis of Fetal Abnormalities

- I. عيوب الأنبوب العصبي (NTDs) Neural Tube Defects
- يبدأ كبد الجنين بإنتاج الـ α -Fetoprotein (AFP) بدءاً من الأسبوع السادس من الحمل ويصل إلى أعلى تركيز في مصل الجنين في الثلث الثاني لينخفض بعدها بالتدريج حتى نهاية الثلث الثاني.
 - يزداد في السائل الأمنيوسي بثبات من المراحل المبكرة ليصل إلى أعلى تركيز في الأسبوع 13-14 ثم ينخفض.
 - في مصل الأم يستمر MSAFP بالارتفاع بدءاً من أخفض قيمة له: 0.2 ng/ml حتى يصل إلى قمة في الثلث الثالث: 250 ng/ml.
 - إذا كان للجنين أنبوب عصبي مفتوح، عندها سيتسرّب الـ AFP إلى السائل الأمنيوسي ومنه إلى مصل الأم، مما يؤدي لنتائج مرتفعة وغير سوية لتحليله.
 - يجري اختبار الـ MSAFP في العديد من البلدان في الفترة بين 16-18 أسبوع من الحمل، حيث تمّ خلالها اكتشاف 80% من حالات الـ NTDs (مثل السنسة المشقوقة Spina Bifida: وهي حالة وجود فجوة في العمود الفقري عند الجنين، هذا ما يجعل جزء من النخاع الشوكي مكشوفاً، مما يؤدي في النهاية إلى شلل أرجل وتخلف عقلي).
 - يتم هذا الاختبار بقياس تركيز الـ MSAFP للمرأة الحامل ثم نسب النتيجة إلى قيمة متوسطة للـ MSAFP لمجموعة قياسات عند عينة نساء حوامل ذات قيم MSAFP سوية، هذا ما يسمى بالـ Multiples of the Median (MOM) "مضاعفات المتوسط" والسبب هو اختلاف الـ MSAFP بين الحوامل.
 - مثلاً: القيمة (1 MOM) تعني أنّ نسبة MSAFP عند المرأة الخاضعة للاختبار إلى متوسط قيم الـ MSAFP تساوي 1 (أي القيمتان متساويتان) وبالتالي هي قيمة سوية ولا يوجد إختطار بالإصابة.
 - بشكل عام تعبر القيم $> (2.5 \text{ MOM})$ عن سلبية الاختبار، أما القيم $< (2.5 \text{ MOM})$ (أي أكبر من 2.5 ضعف المتوسط) تعني وجود إختطار عالي للإصابة بـ NTDs (الشكل 10)، وبالتالي ترشح الحالة لإجراء فحوص أدق مثل الأمواج فوق الصوتية أو بزل السلى للتأكد من وجود إصابة، الذي إذا تمّ قبل مرور 20 أسبوع يقترح إيقاف الحمل.
 - القيم العالية جداً للـ MSAFP تدل على إختطار إصابة باعتلال دماغي.

- أسباب أخرى لارتفاع الـMSAFP:
 - يرتفع في الحمول المتعددة وفي شذوذات جنينية غير عصبية نادرة مثل:
 - a. Esophageal-Duodenal Atresia: رتق المري والاثني عشر (نقص أو تضيق وراثي)
 - b. Renal Abnormalities: شذوذات كلوية
 - c. Abdominal Wall Defects: خلل في جدار البطن
 - d. شذوذات في الصبغيات
- إن اختطار الإصابة بـSpina Bifida ينخفض عند تناول مكمّات غذائية من حمض الفوليك خصوصاً خلال الأشهر الثلاثة الأولى.



الشكل (10): يمثل توزيع قيم مضاعفات المتوسط للـAFP في مصل الأم، الخط باللون الأزرق يمثل القيمة الحدية للـMOM (2.5) المحور X هو قيم الـMOM والمحور Y هو عدد الحالات.

II. الكشف عن تثالث الصبغي 21: Screening For Trisomy 21

(Down syndrome متلازمة داون):

- ينتشر بنسبة 1\800 بين الحوامل ويختلف انتشاره باختلاف عمر المرأة الحامل:
 1. الحوامل بعمر < 37 يكون الاختطار 1\250 مع العلم أنهم يشكلون فقط 5-7% من مجمل حالات الحمل.
 2. الحوامل بعمر < 25 يكون الاختطار 1\1100.
- يمكن الكشف عن متلازمة داون بالتحليل الصبغي للخلايا المستحصل عليها ببزل عينة من السلى Amniocentesis في الثلث الثاني.
- الشذوذات في قيم الفحوص المصلية لحالات الحمل المصابة بمتلازمة داون هي:
 - a. انخفاض قيم الـMSAFP
 - b. انخفاض قيم الـPAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A): هو بروتين ينتج من المشيمة في المراحل المبكرة من الحمل قيمه غير السوية ترتبط باختطار إصابة على الصبغيات.
 - c. انخفاض قيم الإستريول غير المرتبط
 - d. ارتفاع قيم الـHCG Total المصلي

e. ارتفاع قيم β -HCG الحر: قيمه غير السوية ترتبط أيضاً بالشذوذات الصبغية.

f. ارتفاع قيم Inhibin A

- كل من هذه المقاييس تتداخل بين متلازمة داون والحالة السوية.
- إذا كان توزع التراكيز لهذه الاختبارات بين حالات الحمل المصابة والسوية معروفاً يمكن عندها حساب اختطار إصابة الأجنة بالـ Trisomy 21.
- هذه القيم بالاشتراك مع قيم الاختطارات المتعلقة بالعمر توظف لحساب الاختطارات الكلية وبناءً عليها يقترح إجراء Amniocentesis.
- أصبح حالياً الفحص أثناء الثلث الثاني للـ Trisomy 21 جزءاً أساسياً من ممارسة العناية بالحوامل، وتتضمن البروتوكولات رغم اختلافها بين المراكز قياس الـ MSAFP وإما الـ HCG Total أو الـ β -HCG الحر، مما يؤمن نسبة كشف تصل إلى 60% ونسبة إيجابية كاذبة إلى إيجابية الكاذبة والحقيقية 5%.
- هنالك عدد قليل من المخاطر تجري أيضاً اختبار الإستراديول المصلي غير المرتبط والـ Inhibin A، مما يزيد دقة الكشف بإنقاص الحالات الإيجابية الكاذبة.
- يمكن أيضاً إجراء الفحص في الثلث الأول، حيث يحسب الاختطار عندها اعتماداً على عمر المرأة الحامل وقيم التحاليل الكيميائية الحيوية (الـ β -HCG الحر والـ PAPP-A) بالإضافة إلى Ultrasonographic Measurement of Feta nuchal Translucency thickness، أي القياس بالأمواج فوق الصوتية لثخانة نفوذية الجلد في المنطقة خلف العنق عند الجنين (كلما كانت أثنى كانا اختطار الإصابة أكبر)، يوفر هذا الاختبار نسبة كشف 80% ونسبة إيجابية كاذبة إلى إيجابية الكاذبة والحقيقية 5%، لكنه غير مطبق حالياً في المملكة المتحدة.

ويوضح الجدول 2 القيم السوية في الحالة السوية وفي حالة الحمل.

الجدول (2): القيم السوية في حالة عدم وجود حمل وفي حالة الحمل وتفسير شذوذاتها أثناءه.

Normal reference ranges and their interpretation during pregnancy *			
Analytes	Normal (non-pregnant)	Pregnancy	Abnormalities and possible interpretations
Haemoglobin (g/dL)	11.5-16.5	11.0-15.0	} Abnormal results need to be considered in conjunction with the patient's clinical state
White cell count ($\times 10^6$ per mL)	4.0-11.0	Unchanged	
Platelets ($\times 10^6$ per mL)	150-450	Unchanged	
Sodium (mmol/L)	135-145	132-140	} Abnormal results need to be considered in conjunction with the patient's clinical state
Potassium (mmol/L)	3.5-5.5	3.2-4.6	
Urea (mmol/L)	2.5-6.8	1.0-3.8	
			↑ in: dehydration hyperemesis gravidarum late stages of pre-eclampsia renal impairment
Creatinine (mmol/L)	0.06-0.1	0.04-0.08	↑ in: renal impairment late stages of pre-eclampsia
Fasting glucose (mmol/L)	3.0-5.4	3.0-5.0	↑ in: gestational diabetes mellitus (refer to reference 3 for diagnostic criteria)

Total calcium (mmol/L)	2.2-2.60	2.0-2.40	↑ in: primary hyperparathyroidism
Ionized calcium (mmol/L)	1.16-1.30	1.16-1.30	
Magnesium (mmol/L)	0.6-1.0	0.6-0.8	↓ in: vomiting hyperemesis gravidarum
Albumin (g/L)	33-41	24-31	↓ in: malnutrition recurrent vomiting hyperemesis gravidarum
Bilirubin (micromol/L)	3-22	3-14	↑ in: intrahepatic cholestasis of pregnancy HELLP late stages of pre-eclampsia acute fatty liver viral hepatitis
Alanine aminotransferase (U/L) 1-40		1-30	↑ in: intrahepatic cholestasis of pregnancy HELLP late stages of pre-eclampsia acute fatty liver viral hepatitis
Aspartate aminotransferase (U/L) 1-30		1-21	↑ in: intrahepatic cholestasis of pregnancy HELLP late stages of pre-eclampsia acute fatty liver viral hepatitis
Alkaline phosphatase (U/L)	25-100	125-250	↑ in: metabolic bone disorders but placental serum alkaline phosphatase needs to be excluded
Adapted from reference 7			
↑ increased concentration			
↓ decreased concentration			
HELLP Haemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets			
* Each laboratory, where practicable, should develop its own reference ranges for pregnant women. Care should be exercised in comparing results from different laboratories due to differences in assay methodologies.			

حيث نلاحظ:

1. عدم تبدل قيم فحوصات تعداد الدم الكامل CBC أثناء الحمل.
2. ارتفاع اليوريا عن قيمه السوية أثناء الحمل يشير للإصابة بـ:
 - a. تجفاف
 - b. قصور كلوي
 - c. إقياء حملي
 - d. مراحل متأخرة من مقدمات الإرتجاج
3. ارتفاع الكرياتينين بالحمل يشير إلى:
 - a. قصور كلوي
 - b. مراحل متأخرة من مقدمات الإرتجاج
4. إنخفاض قيم المغنيزيوم المصلي في الحمل يشير للإصابة بالإقياء الحملي.

5. انخفاض قيم الألبومين أثناء الحمل:

a. عوز غذائي

b. إقواء حملي

6. ارتفاع قيم البيلوروبين والـAST والـALT أعلى من الحد السوي أثناء الحمل يشير إلى الإصابة بـ

a. التهاب كبء فيروسي

b. تشمع كبء حائل

c. HELLP

d. مراحل متأخرة من مقدمات الإرتعاج

e. ركوء صفراوي داخل الكبء

7. ارتفاع قيم الـALP بعد استبعاد الإيزوانزيم المشيمي في المصل يشير إلى خلل استقلابي عظمي.

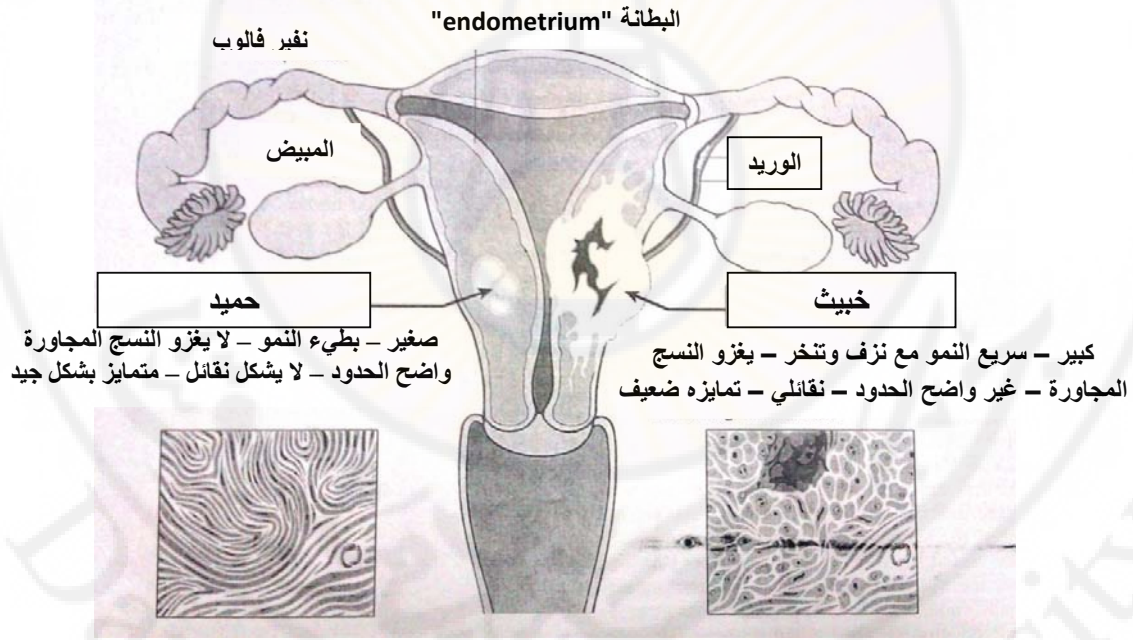
الواصمات الورمية Tumor Markers

المحاضرة الثامنة

مقدمة

السَّرطان، بالتعريف هو نمو شاذ وغير مضبوط للخلايا في مكانٍ ما من الجسم، تدعى هذه الخلايا بالخلايا السرطانية Cancer Cells، الخبيثة Malignant Cells أو الورمية Tumor Cells، وهي تُشكّل في معظم الحالات ورماً، يستثنى من ذلك بعض أنواع السرطانات التي نادراً ما تشكل ورماً، كاللوكيميا "Leukemia".

وليس كل ورم هو سرطان، إذ إنّ بعض الأورام تكون غير سرطانية "حميدة" وتمتاز بكونها غير مهدّدة للحياة وغير محدثة للنقائل، ولكن من الممكن أن تسبّب بعض المشاكل الصحية نتيجة ضغطها على الأنسجة والأعضاء السليمة. وإنّ تناذر د الورم الخبيث للبطانة الرحميات السرطان وأنماطه تتأثّر بالعديد من العوامل كالعمر، الجنس، العرق، العوامل البيئية المحيطة، الغذاء والوراثة. ويبيّن الشكل 1 بين الورم الحميد والورم الخبيث للبطانة الرحمية.



الشكل 1: مقارنة بين الورم الحميد في البطانة الرحمية leiomyoma، الورم الخبيث من نفس الأصل leiomyosarcoma.

وبالاستناد إلى إحصائيات منظمة الصحة العالمية "WHO"، جرى تأكيد النقاط التالية:

- يعد السرطان مسؤولاً عن 13% من الوفيات حول العالم (2004).
 - سرطانات الرئة، المعدة، الكبد، والثدي هي سبب أغلب الوفيات بالسرطان كل عام.
 - تتزايد الوفيات الناجمة عن السرطان حول العالم، ويُقدّر بأنّها ستصل إلى 12 مليون وفاة في عام 2030.
- وتبعاً لتصنيفات الجمعية الوطنية للسرطان "NCI" National Cancer Institute (2010)، فالسرطانات الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة الأمريكية يبينها الجدول 1.

الجدول 1: السرطانات الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة الأميركية (عن ال NCI).

Cancer type	Estimated new cases	Estimated Deaths
Bladder	70,530	14,680
(female-male)Breast	207,090-1,970	39,840-390
and rectal (combined)Colon	142,570	51,370
Endometrial	43,470	7,950
(renal cell)Kidney	53,581	11,997
Leukemia	43,050	21,840
(including bronchus)Lung	222,520	157,300
Melanoma	68,130	8,700
Non-Hodgkin lymphoma	65,540	20,210
Pancreatic	43,140	36,800
Prostate	217,730	32,050
Thyroid	44,670	1,690

فالسرطانات الأكثر شيوعاً لدى النساء، الرجال والأطفال في الولايات المتحدة الأميركية هي التالية:

- الرجال: سرطان البروستات، الرئة والقولون والمستقيم.
- النساء: الثدي، القولون والمستقيم، والرئة.
- الأطفال: اللوكيميا، الأورام الدماغية واللمفوما.

تسمية الأورام

الأورام الحميدة: تدعى بإضافة اللاحقة "**-oma**" إلى النمط الخلوي الذي اشتق منه الورم (مثال: الورم الليفي "**fibroma**") أما الأورام الظهارية الحميدة فتدعى تبعاً لنموذجها تحت المجهر (مثال: غُدوم "**adenoma**" للأورام التي يكون شكلها غُدّي تحت المجهر، وخُليموم "**papilloma**" للأورام التي تبدي نتوءات بشكل أصابع اليد). الأورام الخبيثة: تدعى الساركوما بإضافة "**-sarcoma**" إلى اسم النسيج الذي اشتق منه الورم (مثال: غرن ليفي "**fibrosarcoma**"). أما الكارسينوما، فتدعى إما حسب النسيج أو حسب نموذج الورم تحت المجهر (مثال: السرطانة الغدية "**adenocarcinoma**"، سرطانة حرشفية "**squamous cell carcinoma**").

ويستنتج من هذه التسمية الأورام الخبيثة التالية: الميلانوم (الورم الجلدي) "**melanoma**"، اللمفوم "**lymphoma**"، المنيوم (الورم الخصوي المنوي) "**seminoma**"، ورم الظهارة المتوسطة "**mesothelioma**" والمسخوم (الورم المسخي) "**teratoma**". لا بُدّ لدى دراسة السرطان من التمييز بين المصطلحات التالية:

الكارسينوما Carcinomas: التنتشوات الخبيثة التي تنشأ اعتباراً من خلية ظهارية Epithelial Cell، أي هو الورم الذي يصيب الخلايا التي تغطي سطح الجسم من الداخل والخارج، كسرطان الرئة والثدي والقولون. **الساركوما Sarcomas:** التنتشوات الخبيثة التي تنشأ في النسيج المتوسطي Mesenchymal Tissue أو مشتقاته، أي هو الورم الذي يصيب الأنسجة الداعمة للجسم، كالعظام والعضلات. **اللوكيميا Leukemia:** التنتشوات الخبيثة التي تبدأ في النسيج المكونة للدم، كنقيّ العظام، وتتسبّب بإنتاج عدد كبير من خلايا الدم الشاذة التي تدخل إلى الدوران.

اللمفوما Lymphoma والميلوما Myeloma: التنتشوات الخبيثة التي تبدأ في خلايا الجهاز المناعي. وأياً كان نوع السرطان، فإنّ نموّ الخلايا السرطانية يسبب شذوذات في القيم الكيميائية الحيوية الطبيعية في الجسم، وانسدادات في الأوعية الدموية واللمفاوية والأقنية الصفراوية، ونزوفات وتنفّرات وإنتانات في الأنسجة المحيطة، وكذلك حدوث النقائل السرطانية ومن ثمّ الموت السريع للمريض.

النقائل السرطانية

عندما يغزو السرطان جسم الإنسان، تحدث ظاهرة النقائل السرطانية Metastasis، إذ تتحرّك الخلايا السرطانية من العضو المصاب بالسرطان إلى المجرى الدموي أو اللمفاوي، لتذهب بدورها من هنالك إلى مكان آخر في الجسم، قد يكون بعيداً عن المكان الأول، وتنمو فيه بشكل شاذ. وكلّما كان الورم الأولي مرفّعاً Anaplastic (أي أقلّ تمايزاً وأكبر حجماً)، كلما زاد

احتمال انتشار النقائل (مع وجود بعض الاستثناءات)، وفي جميع الأحوال، فإن انتشار النقائل السرطانية إلى أحد الأعضاء الهامة، قد أن يكون سبباً لفشل جهازٍ عام وعواقب كارثية.

وتبعاً لجمعية السرطان الوطنية "NCI" National Cancer Institute، فإن السرطانات النقائلية الأكثر شيوعاً هي السرطانات التي انتقلت إلى الرئتين، الكبد، العظام، العقد اللمفية أو الدماغ. وتجدر الإشارة هنا إلى أن النقائل الدماغية عادةً ماتحدث في مرحلة متأخرة من المرض، وهي إنذار سيئ يشير إلى أن معدل البقاء المتوقع للمريض لا يزيد عن أربعة أشهر.

وتنتشر النقائل وفقاً للطرق التالية:

- النمو ضمن أجواف الجسم، وفيه تغزو السرطانات أجواف الجسم الطبيعية، وتعد هذه الطريقة مميزة لسرطان المبيض وسرطانات الجهاز العصبي المركزي "CNS" Central Nervous system.

- الانتشار اللمفاوي، وهو الأكثر شيوعاً في حالة الـ Carcinoma، ويعتمد على موقع الورم البدني، فمثلاً ينتقل سرطان الرئة أولاً إلى العقد اللمفية الموضعية في القصبات. كذلك سرطان الثدي يظهر نقائل في العقد اللمفية الإبطية.

ولابد من الانتباه هنا إلى أن تضخم العقد اللمفاوية لا يدل بالضرورة على وجود نقائل، حيث أن منتجات تتحرر الورم ومستضدات الورم غالباً ما تحرض تبدلات فعالة في العقد اللمفية، كتضخم وفرط تنسج الجريبات اللمفاوية وتكاثر البلاعم الكبيرة.

- الانتشار بالطريق الدموي "Hematogenous"، وهو الطريق المفضل للسرطان Sarcoma.

يعد دخول الخلايا السرطانية إلى الوريد أسهل من دخولها إلى الشريان، وبالتالي تسير هذه الخلايا مع مجرى التصريف الوريدي وتقف غالباً في أول سرير شعري تصادفه، وعلى اعتبار أن تصريف المنطقة البابية يتدفق إلى الكبد بشكل كامل وأن كل الدم الجوفي يتدفق إلى الرئة، فمن المنطقي اعتبار كل من الكبد والرئة، المواقع الثانوية الأكثر شيوعاً في انتشار السرطان بالطريق الدموي.

ونظراً للتداخل الكبير بين الدوران الدموي والدوران اللمفاوي، فإن كل أنواع السرطان قابلة للانتشار بإحدى الطريقتين أو بكتنهما.

ويُفضل كل من سرطان الثدي وسرطان البروستات الانتشار إلى العظام، كما ينتشر الورم العصبي الـ neuroblastoma بشكل مفضل إلى الكبد والعظام. وعادةً ما يكون الميلانوم "Melanoma" قابلاً للشفاء بنسبة 95%، ولكن إذا حدث نكس، تتشكل النقائل وتصبح الحالة أكثر خطراً، ومن أهم المواقع التي يمكن أن ينتقل إليها هي العقد اللمفاوية ومناطق أخرى من الجلد، الرئتين والمساحة ما بين الرئتين، الكبد، المرارة، الدماغ، العظام، الجهاز الهضمي وملحقاته، الكلية والغدة الدرقية.

عادةً ما يمر مرضى السرطان بما يدعى "صراعات نقص القيمة الشخصية" بسبب شعورهم بعدم القيمة في الحياة، فأتناء الطور الفعال للمرض، يصيب العظام أو المفاصل القريبة من مكان الورم، نقص في النسيج العظمي، يدعى سرطان العظم الحال للعظم "Osteolytic Bone Cancer" (فالحالة هنا ليس نمو ورم، بل على العكس، هي خسارة في نسيج عظمي). وهذا ما يُفسّر إصابة الرجال، بعد تشخيص إصابتهم بسرطان البروستات، بسرطان عظم في الحوض والشوكة القطنية، القريبين تشريحياً من البروستات (60% من كل النقائل العظمية لدى الرجال تكون مرتبطة بالبروستات).

بشكلٍ مماثل، يتطور لدى مريضات سرطان الثدي، سرطان عظم في الأضلاع أو في عظم القص (70% من كل النقائل العظمية لدى النساء تكون مرتبطة بسرطان الثدي).

وهذا ينطبق أيضاً على تطور اللمفوم lymphoma في العقد اللمفاوية الإبطية كنتيجة لسرطان الثدي، أو في منطقة الحوض كنتيجة لسرطان البروستات. وبالتالي إذا كان سرطان العظم ناتجاً عن الإصابة بسرطان الثدي، فإنه سيكون سرطاناً ثانوياً ناتجاً فقط عن "نقص القيمة الذاتية" التي يختبرها المريض، حين يكون سرطان الثدي قد بات في طور الشفاء! (ولكن لم يُفسر بعد، كيف تنشئ خلايا الثدي فجوات "سرطانية" في العظام دون أن يتدخل الدماغ في هذه العملية).

ملاحظة: في بعض الحالات، تحرر الخلايا السرطانية مواداً تحرض الخلايا بانبات العظم على تشكيل العظام. وهذا يجعل مناطق من العظام أقسى من غيرها، وهي حالة تدعى "التصلب sclerosis".

ولابد من الإشارة إلى أن كلا نمطي النقائل العظمية الباني والحال للعظم يمكن أن يسبب ألماً شديداً للمريض؛ حيث تعد النقائل العظمية من الأسباب الأكثر شيوعاً للألم الشديد لدى مرضى السرطان. إضافةً إلى أن انتشار النقائل إلى العمود الفقري يمكن أن يضغط عليه، مسبباً تخرباً في الأعصاب يمكن أن يتطور إلى شلل إذا لم يُعالج.

وهناك نظريتان مثبتتان علمياً للنقائل:

- تقترح النظرية الأولى أن الخلية النقلة هي نوع من خلايا الورم الأصلي ذاته (مثال، إذا نشأ سرطان في الثدي وهاجر إلى العظام، ستكون الخلايا السرطانية في العظام خلايا سرطان ثدي).

- بينما تقترح النظرية الثانية أن خلايا سرطان الثدي مثلاً، كي تستطيع أن تهاجر إلى العظام، يجب أن تخضع لتبدل شكلي يحولها من خلايا ثدي إلى خلايا عظم.

الدَّنف السرطاني Cancer cachexia

بالتعريف هو اعتلال عام مصحوب بالهزال، يحدث نتيجة الإصابة بالسرطان، من علامات الدَّنف السرطاني فقدان الشهية للطعام، فقدان الوزن، الضعف العضلي، الإسهال، فقر الدم والارتفاع في درجة الحرارة. إن سبب حدوث الدَّنف السرطاني هو عدم وجود توازن بين الطاقة التي يأخذها الجسم من الغذاء، والطاقة التي يتطلبها الجسم وذلك وفقاً للآليات التالية:

- 1- المدخول الغذائي غير كافي.
 - 2- عمليتا الهضم والامتصاص معيبتان.
 - 3- التَّنَافس الحاصل بين جسم الإنسان المُصاب بالورم، والورم على الأغذية، لأنَّ الورم بحاجة إلى معدل استقلابي مرتفع لينمو، ومن الممكن أن يحرم الورم الجسم من الأغذية وخاصة إن كان حجمه كبيراً. إحدى عواقب هذا التَّنَافس هو انخفاض كوليستيرول البلازما لدى مرضى السرطان.
 - 4- ارتفاع المقدار الذي يتطلبه جسم المريض من الطاقة، لأن رد فعل الجسم تجاه الورم، مماثلة لرد الفعل الاستقلابي الحاصل لدى التعرض إلى أذية جسيمة، حيث يرتفع معدل استقلاب الأنسجة في كلا الحالتين.
- ملاحظة:** إنَّ الورم السرطاني وإن كان صغيراً، فهو سيفرز أو يُسبب إفراز العوامل الهرمونية التي تتوسط التبدلات الاستقلابية الملاحظة في الدَّنف السرطاني (مثال، إفراز عامل النخر الورمي Tumor Necrosis Factor (TNF)، وهو سيتوكين يُفرز بواسطة البلاعم المُفعَّلة، ويعمل على أنسجة متعددة كالعضلات والكبد والأنسجة الشحمية).

المسرطنات وتكوُّن السرطان Carcinogenesis

التسرطن هو عملية متعددة الخطوات، تجري على المستويات الجينية والظاهرية، نتيجة تراكم عدّة طفرات. هنالك أربعة أصناف من الجينات المنظمة الطبيعية، والتي تعد الأهداف الرئيسية للتخرب الجيني، هي:

- 1) الجينات المسببة للسرطان البدئية "المحفزة للنمو" "Growth-promoting proto-oncogenes".
- 2) الجينات الكابتة للورم "المثبطة للنمو" "Growth-inhibiting tumor suppressor genes".
- 3) الجينات التي تنظّم استماتة للخلية "Apoptosis".
- 4) الجينات التي تشارك في إصلاح الـ DNA.

وهناك سبع نظريات لنشوء السرطان:

- i. الكفاية الذاتية في إشارات النمو "Self-sufficiency in growth signals".
- ii. عدم التحسس للإشارات المثبطة للنمو "Insensitivity to growth-inhibitory signals".
- iii. التهرب من الاستماتة "Evasion of apoptosis".
- iv. القدرة التضاعفية اللامحدودة "Limitless replicative potential".
- v. التكوُّن المستمر للأوعية الدموية الجديدة "Development of sustained angiogenesis".
- vi. القدرة على الغزو وتشكيل النقائل "Ability to invade and metastasize".
- vii. عدم الثباتية الجينية، الناتجة عن عيوب في إصلاح الـ DNA.

"Genomic instability resulting from defects in DNA repair"

1. الكفاية الذاتية في إشارات النمو: الجينات مولدة الورم البدئية "Proto-oncogenes". هي جينات خلوية سوية، تقوم منتجاتها بتحفيز تكاثر الخلية.

الجينات مولدة الورم "Oncogenes". هي النسخ الطافرة من الجينات المسببة للسرطان البدئية التي تعمل بشكل تلقائي دون الحاجة إلى الإشارات المحفزة للنمو السوية.

في الظروف الفيزيولوجية، تتكاثر الخلية وفق الخطوات التالية:

- 1) ارتباط عامل النمو "growth factor" إلى مستقبله على غشاء الخلية، (2) تفعيل المستقبل وانتقال الإشارة عبر بروتينات نقل التنبيه إلى الهيولى، (3) وصول الإشارة إلى النواة عبر الـ second messenger أو عبر شلال فسفرة، (4) تحريض العوامل المنظمة في النواة التي تبدأ انتساخ الـ DNA لتدخل الخلية في دورة خلوية جديدة.
- وبالتالي فإنَّ الخلايا المولدة للسرطان يمكن أن تحرض تكاثر غير مضبوط للخلية وفق آليات مختلفة:
- التعبير المستقل عن التنبيه لعوامل النمو ومستقبلاتها النوعية على سطح الخلية (مثال، عامل النمو المشتق من الصفائح "PDGF" Platelet-Derived Growth Factor و"PDGF" المستقبل في أورام الدماغ).

- ◀ الطفرات في الجينات المرمزة لمستقبلات عوامل النمو، مما يجعلها تنقل إشارات انقسام مستمرة للخلايا حتى بغياب عامل النمو (مثال، عائلة مستقبلات عوامل النمو "EGF" Epidermal Growth Factor التي تتضمن HER2/NEU في سرطان الثدي والرئة).
- ◀ الطفرات في الجينات المرمزة لعوامل نقل الإشارة (مثال، الـ RAS وهي الجين المولدة للسرطان البدئية الطافرة الأكثر شيوعاً في أورام البشر. تعد مسؤولة عن 30% من مجمل الأورام وخاصةً في السرطانات الغدية التي تصيب البنكرياس والقولون).
- وكمثال آخر، انتقال جين الـ ABL إلى الكروموزوم 22 لتلتحم مع جين الـ BCR ما يؤدي إلى تفعيل غير ملائم للتيروزين كيناز وبالتالي تلقائية النمو، وإلى خلل في تنبيه الاستماتة للخلية (كما يحدث في اللوكيميا النقوية المزمنة "CML" Chronic Myeloid Leukemia).
- ◀ فرط إنتاج عوامل الانتساخ (مثال، يسبب الانتقال "translocation 8;14" في جين الـ MYC في بعض أنواع الللمفوما وخاصةً لمفوما بوركت "burkitt lymphoma"، تعبيراً مفرطاً وغير منظم للجينات التي يفعّلها والمسؤولة عن تنظيم الدورة الخلوية (جينات الـ CDKs والـ CDKIs)).
- ◀ الطفرات التي تفعّل جينات السيكلين cyclin أو التي تبطل تفعيل المنظمات السوية للسيكلينات ولإنزيمات الكيناز المعتمدة على السيكلين "Cyclin-dependent kinases (CDKs)".

2. **عدم التحسس للإشارات المثبطة للنمو:** تمارس جين الـ RB تأثيراً مضاداً للتكاثر من خلال التحكم بالانتقال من الطور G₁ إلى الطور S "G₁-to-S transition" في دورة حياة الخلية. تعد خسارة ضبط دورة حياة الخلية أساسية للتحويل الخبيث، حيث تملك كل السرطانات تقريباً نقاط تفتيش G₁ معطوبة، بسبب طفرات في الجين RB أو في الجينات التي تنظم عمل الجين RB، كالسيكلين D "cyclin D"، الـ CDK4، والـ CDKIs. وإن العديد من الفيروسات المولدة للسرطان، مثل فيروس الورم الحليمي البشري "HPV"، ترمز بروتينات ترتبط إلى الجين RB وتبطل وظيفتها.
3. **التهرب من الاستماتة:** تفعّل الجين المضادة للاستماتة "BCL2" من خلا التنقل (t(8;14)، في 85% من لمفومات الخلايا البائية الجريبية "Follicular B-cell Lymphomas".
4. **القدرة النضاعفية اللامحدودة:** حيث تعيد الخلايا الورمية تفعيل التيلوميراز، مما يسرع الانقسام الخيطي والوصول إلى الخلود.
5. **التكون المستمر للأوعية الدموية الجديدة:** تكون الأوعية الدموية الجديدة ذات ترابط حيوي مهم مع السرطان، حيث أن نوعية الأورام أساسية من أجل نموها.
6. **القدرة على الغزو وتشكيل النقائل:** تعد القدرة على غزو النسيج علامة مميزة للسرطان، وتظهر في أربع مراحل:
 - فقد الارتباط بين الخلية النقيلة ومجاوراتها من الخلايا "cell-cell contacts".
 - تحطيم المادة خارج الخلية "ECM".
 - الارتباط إلى مكونات المادة خارج الخلية الجديدة.
 - هجرة الخلايا الورمية.
7. **عدم الثباتية الجينية:** الأفراد الذين يحملون طفرات موروثية في الجينات المشتركة بنظام إصلاح الـ DNA سيكون لديهم اختطار أعلى لأن يصابوا بالسرطان (مثال، يحمل مرضى سرطان القولون الغير سليلي الوراثي Hereditary non-polyposis colon cancer "HNPCC" عيوباً في الـ "Mismatch Repair System" وغالباً ما يصابوا بسرطان قولون، فلقد أظهر هؤلاء المرضى عدم ثباتية في السواتل الصغرية "microsatellite instability" (MSI)، حيث يتبدل فيها طول تكرارات صغيرة في الجينوم).

والمسرطنات بشكل عام، هي كل مادة يؤدي التعرض إليها إلى الإصابة بالسرطان، فالسرطان هو عبارة عن خلل في بنية الدنا، وسبب هذا الخلل هو حدوث طفرة Mutation في المجين البشري، هذه الطفرة قد تكون موروثية Inherited من الآباء أو تكون نتيجة الإصابة بعوامل إمراضية مختلفة Pathogenic agents (إصابة جرثومية Bacteria أو فيروسية Viral) أو نتيجة التعرض إلى الأشعة (قد يكون التعرض إلى أشعة الشمس هو السبب) أو التدخين وقد لا تؤثر المسرطنات على الدنا بشكل مباشر، ولكنها تؤدي إلى حدوث السرطان بشكل أو بآخر، كأن تزيد في معدل سرعة انقسام الخلية، مما يزيد فرصة حدوث تبدلات في بنية الدنا. ولا تسبب كل المسرطنات المرض بالخطورة نفسها، وإنما يعتمد ذلك على كيفية ومدة وشدة التعرض للمادة المسرطنة والتكوين الوراثي للشخص نفسه.

المسرطنات الكيميائية chemical carcinogen

العوامل ذات الفعل المباشر direct-acting agents

إنَّ هذه العوامل لا تحتاج إلى تحولات استقلابية "metabolic conversion" لتصبح مسرطنة وهي تعد بصورة عامة من المسرطنات الضعيفة، لكن تكمن أهميتها تكمن بكون البعض منها يستخدم كأدوية كيميائية لعلاج السرطان "chemotherapeutic drugs" كالعوامل المؤكدة "alkylating agents" التي حققت نجاحاً في علاج بعض أنواع السرطان والسيطرة عليها، أو تأخير معاودة حدوثها. ومن هذه السرطانات نذكر اللوكيميا leukemia، اللمفوم lymphoma، لمفوما هودجكين Hodgkin lymphoma وسرطانة المبيض ovarian carcinoma.. إلا أنَّ هذه العوامل أدت للإصابة اللاحقة بأنواع أخرى من السرطان وخاصة اللوكيميا.

كما تسببت هذه العوامل أيضاً بإحداث السرطان لدى المرضى الذين استعملوا العوامل المؤكدة في الاضطرابات غير السرطانية كالتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis أو wegner granulomatosis (ورم وبغرن الحبيبي)، وعلى الرغم من كون اختطار حدوث السرطان قليل إلا أنَّ إمكانية حدوثه تفرض الاستخدام الحذر لمثل هذه العوامل.

Alkylating agents: β -propiolactone, dimethyl sulphate, diepoxy butane, anticancer: cyclophosphamide, chlorambucil, nitrosamines and others.

Acylating agents: 1-acetyl-imidazole, dimethyl carbonyl chloride.

العوامل ذات التأثير غير المباشر "Indirect-acting agent"

وهي المواد الكيميائية التي تتطلب تحولاً استقلابياً لتصبح مسرطنة.

تعد الفحوم الهيدروجينية المتعددة الحلقات polycyclic hydrocarbons الموجودة في الوقود الأحفوري fossil fuels من أقوى المسرطنات الكيميائية ذات الفعل غير المباشر.

وتتدرج ضمن هذه القائمة مركبات عديدة مثل البنزو ألفا بيرين benzo α pyrene الناتج عن احتراق التبغ بدرجات الحرارة العالية أثناء تدخين السجائر. والتي تعد سبب سرطان الرئة لدى مدخني السجائر.

وقد تشق الفحوم الهيدروجينية المتعددة الحلقات من الدهون الحيوانية بعملية شوي اللحم، وتتواجد في اللحوم والأسماك المدخنة. كما تعد الإيبوكسيدات المنتجة الأساسية الفعالة في العديد من الفحوم الهيدروجينية التي تشكل روابط تساهمية مع الجزيئات ضمن الخلية وبخاصة الدنا وكذلك الرنا والبروتينات.

تصنف الأمينات العطرية وأصبغة الأزو ضمن المسرطنات ذات التأثير غير المباشر (مثال، β -naphthylamine الذي سبب سابقاً تضاعف بحالات الإصابة بسرطان المثانة bladder cancer حوالي الخمسين ضعف عند العاملين المعرضين بشكل كثيف لأصبغة الأنيلين و العاملين بالصناعات المطاطية).

وبما أن العوامل المسرطنة ذات التأثير غير المباشر تحتاج إلى تفعيل استقلابي لتتحول إلى عوامل مخربة للدنا، فقد جرى الاهتمام بصورة خاصة بالطرق الأنزيمية المسؤولة عن هذا التحول مثل جلة السيتوكروم CYP450-dependent monooxygenases.

إنَّ الجينات المشفرة لهذه الإنزيمات هي متعددة الشكل polymorphic، لذا فإنَّ فعالية هذه الإنزيمات تختلف باختلاف الفرد. ومن المعتقد أنَّ الحساسية تجاه المسرطنات الكيميائية تعتمد ولو بصورة جزئية على الشكل الأليلي النوعي للإنزيم الموروث (specific allelic form of the enzyme inherited).

ويعتقد مستقبلاً إمكانية تقييم اختطار الإصابة بالسرطان لدى الفرد تبعاً لتحليل الجيني للتعديد الشكلي لهذه الإنزيمات enzyme polymorphisms.

عوامل أخرى مسرطنة ذات تأثير غير مباشر

Aflatoxin β 1: وهي مادة تنتج بشكل طبيعي من بعض سلالات فطر الرشاشية aspergillus وهو فطر ينمو ضمن الحبوب والمكسرات المخزنة بصورة غير ملائمة.

وقد وجدت علاقة وثيقة تربط ما بين مستوى هذه المادة بالأطعمة وبين مستوى حدوث سرطانة الخلايا الكبدية hepatocellular carcinoma في بعض مناطق إفريقيا والشرق الأقصى.

ومن المسرطنات المحتمل تواجدها في أماكن العمل وحول المنزل نذكر:

vinyl chloride, arsenic, nickel, chromium, insecticides, fungicides, and poly chlorinated biphenyls. وأخيراً نذكر النتريت nitrite المستخدم كمادة حافظة للأغذية حيث سببت القلق بسبب نترزتها للأمينات الموجودة بالأغذية nitrosylation و تشكيل النيتروزأمينات التي يشك بتأثيرها المسرطن.

* آلية عمل المسرطنات الكيميائية

بما أن التحولات المرضية malignant transformation تنجم عن الطفرات، فمن غير المفاجيء كون معظم المسرطنات الكيميائية مطفرة.

تملك المسرطنات المباشرة والمسرطنات المطلقة ultimate carcinogens مجموعات محبة للإلكترون عالية الفعالية highly reactive electrophile groups قادرة على تشكيل معقدات كيميائية chemical adducts مع الدنا والبروتينات والرنا.

وعلى الرغم من قدرة المسرطنات الكيميائية على استهداف أي جين، إلا أن المورثات الأكثر تعرضاً للطفرات هي مولدات الورم oncogenes وكابتات الورم tumor suppressors (مثال، RAS و p53 للذان يعدان أهداف مهمة للمسرطنات الكيميائية). تزداد سرطانية بعض المواد الكيميائية بإحاقها بمواد محفزة promoters (مثال: phenols, phorbol esters, hormones, drugs).

لا تعد هذه المواد مسرطنة بحد ذاتها لكن إعطاؤها المتكرر أو التعرض المطول إلى هذه المحفزات والتالي لإعطاء المادة المطفرة هو الذي يعطي هذا التأثير.

من المحتمل أن يخضع الجين مولد الورم oncogene مثل الـ RAS، للتفعيل التطفري mutational activation ويتوسع تنسل الخلايا الطافرة بعد تطبيق المحفزات promoters، التي ترغم هذه الخلايا على التكاثر وبالتالي سيطراً عليها المزيد من الطفرات مودية في النهاية إلى نشوء ورم خبيث.

المسرطنات الإشعاعية

تعد العناصر المشعة على اختلاف مصدرها (مثل الأشعة فوق البنفسجية التي مصدرها الشمس UV rays والأشعة السينية X-rays والانشطار النووي nuclear fission والنوكليوتيدات المشعة radionuclides) من العوامل المسرطنة، حيث أن تعرض الأفراد غير الموقى إلى هذه العناصر المشعة يزيد من احتمالية الإصابة بسرطان الرئة لديهم لحوالي الـ 10 أضعاف. كما لوحظ باتباع الناجين من مدينتي هيروشيما وناكازاكي بعد إلقاء القنابل الذرية عليهما أنه قد ازدادت نسبة الإصابة باللويميا بينهم وبشكل خاص اللوكيميا النقوية "myeloid leukemia" بشكلها الحاد والمزمن. ولقد ظهرت هذه الحالات بعد فترة كمون دامت حوالي 7 سنوات.

كما تزايدت نسب الوفيات بسرطان الغدة الدرقية وسرطانة القولون والرئة والثدي.

يعود التأثير المسرطن للأشعة المؤينة ionizing radiation لتأثيرها المطفر، حيث تسبب تكسر الصبغيات chromosome breakage، الإزفاء الصبغي translocation وبصورة أقل تواتراً الطفرات النقطية point mutation. ويعد تكسر طاقى الدنا هو الضرر الأكثر أهمية الذي تحدثه هذه الأشعة.

وكمثال على هذه الأشعة نذكر الأشعة فوق البنفسجية وتعد الشمس مصدرها الطبيعي والتي تسبب سرطانات جلدية عدة منها (الميلانوم "melanoma"، سرطانة الخلايا الحرشفية "squamous cell carcinoma"، سرطانة الخلايا القاعدية "basal cell carcinoma").

تملك أشعة الـ UV تأثيرات بيولوجية مختلفة على صعيد الخلايا ولكن تأثيرها الفعلي كمسرطن عائد لتخريبها الدنا من خلال تشكل مثنويات بيريميدين "pyrimidine dimmers".

عادة مايجري إصلاح مثل هذه الأذيات بآلية الإصلاح بقص النكليوتيدات (NER) nucleotide excision repair، إلا أن التعرض المكثف لأشعة الـ UV، سينهك نظام الإصلاح و سيؤدي في النهاية إلى تشكل السرطان الجلدي.

ويكون المصابون بمرض xeroderma pigmentosum - وهو مرض وراثي ناجم عن طفرة صاغرة في نظام الإصلاح NER - عرضة للإصابة بسرطان جلدي عند تعرضهم لأشعة الشمس UV حيث تتشكل المثنويات البيريميدينية دون إصلاحها لغياب نظام الإصلاح، لذا يلجأ هؤلاء المرضى لارتداء بزات مشابهة لبزات رواد الفضاء.

المسرطنات الفيروسية والمكروبية

على الرغم من إثبات سرطانية العديد من الفيروسات، سواء تلك التي تملك الدنا كحمض نووي أو الرنا، على الحيوانات بدءاً من الضفادع وصولاً إلى الثدييات الأقرب للإنسان (الرئيسيات primates) إلا أن القليل منها فقط جرى تأكيد ارتباطه بالسرطانات البشرية. ومن هذه الفيروسات نذكر:

Human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1), human papilloma virus (HPV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), Epstein-Barr virus (HPV).

ومن الجراثيم المسببة للسرطان نذكر: الـ Helicobacter Pylori.

- فيروسى التهاب الكبدى (HBV and HCV)

إنَّ حوالي 70-80% من الإصابات بسرطان الخلايا الكبدية (hepatocellular carcinoma) ناتجة عن انتانات مزمنة سببها فيروس الـ HBV والـ HCV.

إنَّ التأثير المسرطن لهذين الفيروسين هو تأثير متعدد الوظائف "multifactorial"، لكن التأثير الأساسي ناجم عن الالتهاب المزمن المتواسط مناعياً والذي سيؤدي الخلايا الكبدية مؤدياً في النهاية إلى تكاثر معاوض لهذه الخلايا (compensatory proliferation)؛ وهذه العملية المعاوضة يدعمها و يحرضها العديد من الوسطاء مثل عوامل النمو، السيتوكينات، عوامل الجذب الكيميائي chemokines الناتجة عن تفعيل الخلايا المناعية والتي تنتج بالإضافة إلى ذلك الجذور الأوكسجينية الحرة التي تسبب تخرب الدنا.

يضاف إلى هذه الآلية وجود بروتينات تنتجها هذه الفيروسات كبروتين HBx المنتج من قبل فيروس الـ HBV و بروتين core protein الذي ينتجه فيروس الـ HCV واللذان قد يفعلان العديد من طرق تنبغ الإشارة "signal transduction pathways" والتي من الممكن أن تتسبب بحدوث السرطان.

- فيروس الورم الحليمي البشري "Human papilloma virus"

لقد ثبتت مسؤولية بعض أنماط فيروس الـ HPV مثل الأنماط 1,2,4,7 بإحداث سرطانة الأورام الحليمية الحميدة Benign squamous papillomas (الثآليل) لدى البشر.

وبالمقابل، توجد أنماط من هذا الفيروس ذات اختطار عالي منها النمطين 16,18 واللذان قد أثبتت مسؤوليتهما عن الإصابة بسرطانات عديدة منها السرطانة حرشفية الخلايا التي تصيب العنق cervix والمنطقة الشرجية التناسلية anogenital region و20% على الأقل من السرطانات الفموية البلعومية oropharyngeal cancers.

تعود القدرة المسرطنة للـ HPV إلى المنتجات الفيروسية للجينتين E7 و E6 حيث يقوم البروتينان الناتجان بالتداخل مع العديد من البروتينات المنظمة للنمو Growth regulating genes والمشفرة من قبل الجينات المحفزة للورم (proto oncogenes) والجينات الكابحة للورم (tumor suppressor genes).

- يرتبط البروتين E7 مع البروتين Retinoblastoma (RB) ويحل محل عامل الانتساخ E2F -الذي يرتبط بالحالة الطبيعية مع بروتين RB - ويحفز الاستمرار بدورة حياة الخلية.
- وهنا يجب أن نشير إلى أن البروتين E7 العائد للأنماط العالية الاختطار (مثال، HPV18, HPV16 له ألفة أعلى تجاه الـ RB من البروتين E7 الناتج عن الأنماط الأقل خطورة).
- كما يقوم بروتين E7 بالارتباط و تفعيل الـ CyclinE والـ CyclinA ويقوم بتعطيل الـ CDKs.
- أما البروتين E6 فله تأثير مكمل حيث يرتبط ويتواسط تخرب P53 و BAX وهم أفراد عائلة BCL2 (Pro-apoptotic family) كما يقوم بتفعيل التيلوميراز.
- لا يندمج جينوم الفيروس مع جينوم الخلية المضيفة في حالات الثآليل الحميدة الناتجة عن الـ HPV، بينما في الأنماط المسبة للسرطان مثل النمطين 16,18 نجد أن جينوم الفيروس يندمج بصورة عشوائية مع جينوم الخلية مما يزيد التعبير عن E6oncoproteins, E7.
- بالإضافة إلى أن الخلية المضيفة ستعاني من عدم ثباتية بجينومها.

وبين الجدول 2 العوامل المسرطنة المبرهن عليها والتي لم تثبت بعد مواضع السرطان التي يمكن أن تحدثها.

الجدول 2: العوامل المسرطنة وأنواع السرطان.

Cancer site	Carcinogenic agents with sufficient evidence in humans	Agents with limited evidence in humans
Lip, oral Cavity, and pharynx		
Lip		Hydrochlorothiazide Solar radiation
Oral cavity	Alcoholic beverages Betel quid with tobacco Betel quid without tobacco Human papillomavirus type 16 Tobacco, smokeless Tobacco smoking	Human papillomavirus type 18

Salivary gland	X-radiation, gamma-radiation	Radioiodines, including Iodine-131
Pharynx	Alcoholic beverages Betel quid with tobacco Human papillomavirus type 16 Tobacco smoking	Asbestos (all forms) Mate drinking, hot Printing processes Tobacco smoke, secondhand
Tonsil	Human papillomavirus type 16	
Nasopharynx	Epstein-Barr virus Formaldehyde Salted fish, Chinese-style Tobacco smoking Wood dust	
Digestive tract, upper	Acetaldehyde associated with consumption of alcoholic beverages	
Digestive organs		
Oesophagus	Acetaldehyde associated with consumption of alcoholic beverages Alcoholic beverages Betel quid with tobacco Betel quid without tobacco Tobacco, smokeless Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation	Dry cleaning Mate drinking, hot Pickled vegetables (traditional Asian) Rubber production industry
Stomach	<i>Helicobacter pylori</i> Rubber production industry Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation	Asbestos (all forms) Epstein-Barr virus Lead compounds, inorganic Nitrate or nitrite (ingested) under conditions that result in endogenous nitrosation Pickled vegetables (traditional Asian) Salted fish, Chinese-style
Colon and rectum	Alcoholic beverages Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation	Asbestos (all forms) <i>Schistosoma japonicum</i>
Anus	Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus type 16	Human papillomavirus types 18, 33
Liver and bile duct	Aflatoxins Alcoholic beverages <i>Clonorchis sinensis</i> Estrogen-progestogen contraceptives Hepatitis B virus Hepatitis C virus <i>Opisthorchis viverrini</i> Plutonium Thorium-232 and its decay products Tobacco smoking (in smokers and in smokers' children) Vinyl chloride	Androgenic (anabolic) steroids Arsenic and inorganic arsenic compounds Betel quid without tobacco Human immunodeficiency virus type 1 Polychlorinated biphenyls <i>Schistosoma japonicum</i> Trichloroethylene X-radiation, gamma-radiation
Gall bladder	Thorium-232 and its decay products	

Pancreas	Tobacco ,smokeless Tobacco smoking	Alcoholic beverages Thorium-232 and its decay products X-radiation, gamma-radiation
Digestive tract, Unspecified		Radioiodines, including Iodine-131
Respiratory organs		
Nasal cavity and paranasal sinus	Isopropyl alcohol production Leather dust Nickel compounds Radium-226 and its decay products Radium-228 and its decay products Tobacco smoking Wood dust	Carpentry and joinery Chromium(VI) compounds Formaldehyde Textile manufacturing
Larynx	Acid mists, strong inorganic Alcoholic beverages Asbestos (all forms) Tobacco smoking	Human papillomavirus type 16 Mate drinking, hot Rubber production industry Sulfur mustard Tobacco smoke, secondhand
Lung	Aluminum production Arsenic and inorganic arsenic compounds Asbestos (all forms) Beryllium and beryllium compounds Bis(chloromethyl)ether; chloromethyl methyl ether (technical grade) Cadmium and cadmium compounds Chromium(VI) compounds Coal, indoor emissions from household combustion Coal gasification Coal-tar pitch Coke production Engine exhaust, diesel Hematite mining (underground) Iron and steel founding MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen mustard-procarbazine mixture) Nickel compounds Painting Plutonium Radon-222 and its decay products Rubber production industry Silica dust, crystalline Soot Sulfur mustard Tobacco smoke, secondhand Tobacco smoking	Acid mists, strong inorganic Art glass, glass containers and pressed ware (manufacture of) Biomass fuel (primarily wood), indoor emissions from household combustion of Bitumens, occupational exposure to oxidized bitumens and their emissions during roofing Bitumens, occupational exposure to hard bitumens and their emissions during mastic asphalt work Carbon electrode manufacture <i>alpha</i> -Chlorinated toluenes and benzoyl chloride (combined exposures) Cobalt metal with tungsten carbide Creosotes Frying, emissions from hightemperature Insecticides, non-arsenical (occupational exposures in spraying and application) Printing processes 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzopara-dioxin Welding fumes

	X-radiation, gamma-radiation	
Bone, skin, and mesothelium, endothelium, and soft tissue		
Bone	Plutonium Radium-224 and its decay products Radium-226 and its decay products Radium-228 and its decay products X-radiation, gamma-radiation	Radioiodines, including Iodine- 131
Skin (melanoma)	Solar radiation Ultraviolet-emitting tanning devices Polychlorinated biphenyls	
Skin (other malignant neoplasms)	Arsenic and inorganic arsenic compounds Azathioprine Coal-tar distillation Coal-tar pitch Cyclosporine Methoxsalen plus ultraviolet A Mineral oils, untreated or mildly treated Shale oils Solar radiation Soot X-radiation, gamma-radiation	Creosotes Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus types 5 and 8 (in patients with <i>epidermodysplasia verruciformis</i>) Hydrochlorothiazide Nitrogen mustard Petroleum refining (occupational exposures) Ultraviolet-emitting tanning devices Merkel cell polyomavirus (MCV)
Mesothelium (pleura and peritoneum)	Asbestos (all forms) Erionite Painting	
Endothelium (Kaposi sarcoma)	Human immunodeficiency virus type 1 Kaposi sarcoma herpes virus	
Soft tissue		Polychlorophenols or their sodium salts (combined exposures) Radioiodines, including Iodine-131 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzopara-dioxin
Breast and female genital organs		
Breast	Alcoholic beverages Diethylstilbestrol Estrogen-progestogen contraceptives Estrogen-progestogen menopausal therapy X-radiation, gamma-radiation	Digoxin Estrogen menopausal therapy Ethylene oxide Shiftwork that involves circadian disruption Tobacco smoking
Vulva	Human papillomavirus type 16	Human papillomavirus type 18 Human papillomavirus types 18, 33

Vagina	Diethylstilbestrol (exposure in utero) Human papillomavirus type 16	Human immunodeficiency virus type 1
Uterine cervix	Diethylstilbestrol (exposure in utero) Estrogen-progestogen contraceptives Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 Tobacco smoking	Human papillomavirus types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82
Endometrium	Estrogen menopausal therapy Estrogen-progestogen menopausal therapy Tamoxifen	Diethylstilbestrol
Ovary	Asbestos (all forms) Estrogen menopausal therapy Tobacco smoking	Talc-based body powder (perineal use) X-radiation, gamma-radiation
Male genital organs		
Penis	Human papillomavirus type 16	Human immunodeficiency virus type 1 Human papillomavirus type 18
Prostate		Androgenic (anabolic) steroids Arsenic and inorganic arsenic compounds Cadmium and cadmium compounds Rubber production industry Thorium-232 and its decay products X-radiation, gamma-radiation
Testis		Diethylstilbestrol (exposure in utero)
Urinary tract		
Kidney	Tobacco smoking X-radiation, gamma-radiation Trichloroethylene	Arsenic and inorganic arsenic compounds Cadmium and cadmium compounds Printing processes
Renal pelvis and ureter	Aristolochic acid, plants containing Phenacetin Phenacetin, analgesic mixtures containing Tobacco smoking	Aristolochic acid
Urinary bladder	Aluminum production 4-Aminobiphenyl Arsenic and inorganic arsenic compounds Auramine production Benzidine Chlornaphazine Cyclophosphamide	4-Chloro- <i>ortho</i> -toluidine Coal-tar pitch Coffee Dry cleaning Engine exhaust, diesel Hairdressers and barbers (occupational exposure) Pioglitazone

	Magenta production 2-Naphthylamine Painting Rubber production industry <i>Schistosoma haematobium</i> Tobacco smoking <i>ortho</i> -Toluidine X-radiation, gamma-radiation	Printing processes Soot Textile manufacturing Tetrachloroethylene
Eye, brain, and central nervous system		
Eye	Human immunodeficiency virus type 1 Ultraviolet-emitting tanning devices Welding	Solar radiation
Brain and central nervous system	X-radiation, gamma-radiation	Radiofrequency electromagnetic fields (including from wireless phones)
Endocrine glands		
Thyroid	Radioiodines, including Iodine-131 X-radiation, gamma-radiation	
Lymphoid, hematopoietic, and related tissue		
Leukaemia and/or lymphoma	Azathioprine Benzene Busulfan 1,3-Butadiene Chlorambucil Cyclophosphamide Cyclosporine Epstein-Barr virus Etoposide with cisplatin and bleomycin Fission products, including Strontium-90 Formaldehyde <i>Helicobacter pylori</i> Hepatitis C virus Human immunodeficiency virus type 1 Human T-cell lymphotropic virus type 1 Kaposi sarcoma herpes virus Melphalan MOPP (vincristine-prednisone-nitrogen mustard-procarbazine mixture) Phosphorus-32 Rubber production industry Semustine (methyl-CCNU) Thiotepa Thorium-232 and its decay products Tobacco smoking Treosulfan X-radiation, gamma-radiation	Bischloroethyl nitrosourea (BCNU) Chloramphenicol Ethylene oxide Etoposide Hepatitis B virus Magnetic fields, extremely low frequency (childhood leukemia) Mitoxantrone Nitrogen mustard Painting (childhood leukemia from maternal exposure) Petroleum refining (occupational exposures) Polychlorophenols or their sodium salts (combined exposures) Radioiodines, including Iodine- 131 Radon-222 and its decay products Styrene Teniposide Trichloroethylene 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzopara-dioxin Tobacco smoking (childhood leukemia in smokers' children) Malaria (caused by infection with <i>Plasmodium falciparum</i> in holoendemic areas)

Multiple or unspecified sites		
Multiple sites (unspecified)	Cyclosporine Fission products, including Strontium-90 X-radiation, gamma-radiation (exposure in utero)	Chlorophenoxy herbicides Plutonium
All cancer sites (combined)	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin	

تشخيص السرطان

بعض أنواع السرطانات يمكن اكتشافها بالصدفة بالفحص الفيزيائي الروتيني. يبدأ تشخيص السرطان بالفحص الفيزيائي والقصة المرضية الكاملة، ثم التحاليل المخبرية للدم والبول والبراز. وعندما يشتبه بوجود الورم، يمكن إجراء تصوير بالأشعة السينية، تصوير طبقي محوري "CT"، رنين نووي مغناطيسي "MRI"، والأمواج فوق الصوتية "Ultrasound" لتحديد موضع الورم وحجمه. لتأكيد التشخيص يجري أخذ خزعة من الورم لتحليلها نسيجياً وتحديد نوعها.

الواصمات السرطانية Cancer Markers

إنّ الأورام السرطانية سواء كانت غدية، أم غير غدية فهي قد تُفرز الهرمونات أو الجزيئات التنظيمية الأخرى. الواصلات السرطانية: هي أي مادة يُعد وجودها ذو علاقة بوجود أو استمرار وجود الورم، وهي ليست مُفرزات خاصة بالخلايا السرطانية، ولكن يمكننا القول ببساطة أن الخلايا السرطانية قادرة على إفراز الواصلات السرطانية بكميات هائلة، تفوق الكميات التي تفرزها الخلايا الطبيعية من هذه المواد. إذا فالواصلات السرطانية هي معالم مخبرية، كيميائية حيوية سريرية، حيث تُعاير الواصلات، التي يتم إفرازها من الخلايا السرطانية في الدم.

استخدام الواصلات السرطانية

- 1- مراقبة نجاعة العلاج Monitoring treatment.
- 2- معايرة الواصلات لتقييم متابعة المرض Assessing follow up.
- 3- التشخيص Diagnosis.
- 4- الإنذار Prognosis.
- 5- تحري وجود المرض Screening for the presence of disease.

1. **مراقبة نجاعة العلاج:** إن انخفاض تركيز الواصلات السرطانية هو دليل على نجاعة العلاج واستجابة المريض له، وإذا كان انخفاض تركيز الواصم بطيئاً أكثر ممّا هو متوقع، يُعدّ هذا الأمر بمثابة دلالة على أنّ الورم لم يتم التخلص منه بشكل كامل بعد.

2. **معايرة الواصلات لتقييم متابعة المرض:** حتى بعد تلقّي المريض للعلاج الناجع، من الأفضل الاستمرار في مراقبة الواصلات لفترة معينة بعد ثبات تركيزه في الدم، إذ إن زيادة تركيز الواصم في الدم هو إشارة إلى احتمال عودة الورم، مما يحتم ضرورة دخول خطّ ثاني للعلاج فوراً.

3. **التشخيص:** في الواقع نادراً ما تستخدم الواصلات لوحدها في عملية التشخيص، وإنّما يجري التحري عنها في الدم لتأكيد التشخيص، بعد ملاحظة دلائل سريرية معينة، أو بعد إجراء الأشعة أو الاختزاع (استئصال نسيج حي ودراسته مجهرياً)، ولكن يمكن أن تساعد الواصلات في معرفة مدى اختطار إصابة المرء بالسرطان. وفي تشخيص أصل السرطان لدى المرضى، عندما يكون المرض متقدّم ومتنشر.

4. **الإنذار:** عندما يتلازم تركيز الواصم مع وجود كتلة سرطانية أو عدم وجودها (مثال، يتلازم الـ HCG مع سرطان المشيمة، ويتلازم الـ AFP مع سرطان الخصية). وتساعد بعض الواصلات السرطانية الحديثة في تقدير الشدّة التي يمكن أن يصبح عليها المرض وفي ما إذا كان سيستجيب لأدوية معينة.

5. **التحري:** لا ينبغي أن تستخدم الواصلات السرطانية للتحري في الممارسة السريرية. ولكنها في الواقع قد تُستخدم في حال حدوث تزايد متسارع في تراكيز الكالسيوم، لدى شخص لديه قصة عائلية لإصابة أحد أقاربه بسرطان الغدة

الدرقية، إذ ينصح هذا الشخص عندئذٍ بإجراء استئصال للدرق. ويوضح الجدول 3 ارتفاع تركيز بعض الواسمات السرطانية وإمكانية الاستفادة منها. ويوضح الجدول 4 صفات الواسم المثالي.

الجدول 3: بعض الواسمات السرطانية والاستفادة الممكنة من استخدامها.

الواسم	السرطان	متابعة تقييم المرض	المراقبة	الإشعار	التشخيص	التحري
AFP	سرطان الكبد	√	√	X	√	√
HCG	سرطان المشيمة	√	√	√	√	√
Acid Phosphatase	سرطان البروستات	√	√	X	√	X
CEA	سرطان المستقيم و الشرج	√	√	X	X	X
Calcitonin	سرطان الغدة الدرقية	√	√	X	√	√
Hormones	سرطان الغدد الصم	√	√	X	√	X

√ : أي أن الواسم يستخدم لهذا الغرض.

X: أي أن الواسم لا يستخدم لهذا الغرض.

الجدول 4: صفات الواسم المثالي.

Characteristics	Remarks
Highly specific	Detectable only in one tumor type
Highly sensitive	Non-detectable in physiological or benign disease states
Long lead-time	Sufficient time for alteration of natural course of disease
Levels correlate with tumor Burden	Prognostic and predictive utility of the tumor marker
Short half-life	Frequent serial monitoring of the marker levels after 5-6 half lives
Simple and cheap test	Applicability as screening test
Easily obtainable specimens	Acceptability by target population

وتصنف الواسمات السرطانية في عدة مجموعات:

1- الهرمونات

من المظاهر المميزة لبعض السرطانات إفرازها للهرمونات، حتى لو لم ينتج الورم اعتباراً من غدة صماء. تعد السرطانات صغيرة الخلايا Small Cell Carcinoma الأكثر مقاومة بين سرطانات الرئة، وهي الأكثر احتمالاً لأن تترافق مع إنتاج هرموني منتبذ Ectopic Hormone Production (مثال، ينتج عن سرطان الرئة صغير الخلايا إفراز للـ ACTH، الذي يسبب متلازمة كوشينغ Cushing's Syndrome). كما يمكن أن يطور بعض مرضى الخباثات متلازمة الزرام اللامتاسب Syndrome Of Inappropriate Antidiuresis (SIAD)، حيث يحصل احتجاز للماء، ويعاني المرضى من انخفاض صوديوم الدم، ويعد الشذوذ الكيميائي الحيوي المشاهد لدى مرضى السرطان استجابة لتنبه غير تناضحي، وهو غالباً ما ينجم عن إفراز الـ AVP النخامي. وغالباً ما يجري ربط الـ SIAD، بشكل خاطئ، بإفراز الـ AVP الهاجر، والذي يكون نادراً جداً.

يمكن أن تسبب بعض السرطانات فرط كالسيوم الدم؛ غالباً كنتيجة لإفراز البروتين المرتبط بهرمون جارات الدرق Parathyroid Hormone Related Protein (PTHrP)، والذي يدعى هكذا نتيجة ارتباط بنيته ووظيفته بهرمون PTH.

Human chorionic gonadotropin "HCG" (also known as Beta-HCG)

هو هرمون ينتج من قبل النسيج الأرومي الاغذائي Trophoblastic Tissue، يملك تحت وحدتين: ألفا وبيتا يمكن قياسهما في الدم أو في المصل.

القيم المرجعية السوية: $<2 \text{ ng/ml}$.

ترتفع مستوياته الدورانية في الحمل، الرحم الغدارية Hydatidiform Mole، السرطانة المشيمائية Choriocarcinoma، وأورام الخلايا المنقسمة Germ cells tumors، بعض أنماط سرطانات الخصية، كما تنتج النخامية الأمامية كميات صغيرة منه، وتعد مسؤولة عن المستويات المنخفضة المشاهدة أحياناً لدى المرأة بعد سن اليأس.

تحت الوحدة "ألفا" هي واصل لانوعي لأورام النخامي وأورام البنكرياس. أما تحت الوحدة "بيتا" فلا وجود لها لدى الذكور الأصحاء، وإن وجودها في المصل يدل دوماً على الخباثة، إذ يتم إفرازها من قبل بعض أورام الخلايا المنقسمة اللانوية non-seminomatous والأورام المختلطة وهو يُستخدم بالمشاركة مع الـ AFP للكشف عن النمط الخلوي النوعي لسرطان الخصية.

بعد استئصال الخصية "orchiectomy"، يجب عدم تحري الـ hCG لمدة 5-8 أيام. فإذا حافظ بعدها على ارتفاع مستوياته، فهذا مؤشر على بقاء الورم.

Thyroglobuline: وهو بروتين ينتج من قبل الغدة الدرقية بالحالة السوية، واصل يستفاد منه في مراقبة المرض والاستجابة للعلاج، إذ تشارك معايرة هذا الواصل مع معايرة الـ TSH للتحقق من احتمال عودة الورم مرة أخرى ولكن لا أهمية له في التشخيص، لأن جميع اضطرابات الغدة الدرقية تُسبب تزايداً في مستويات Thyroglobuline.

ويوجد لدى الأشخاص الأسوياء مستويات منخفضة من الأضداد المضادة للثيروغلوبولين "antithyroglobulin antibodies" قد تتداخل مع اختبار الـ Tg.

الكالسيونين: تنتج الخلايا C في الغدة الدرقية، ويزداد بشكل كبير في سرطان لبّ الدرق، في حين يبقى كالسيوم البلازما طبيعياً. يستخدم الكالسيونين لمراقبة سرطان لب الغدة الدرقية Medullary Carcinoma Of The Thyroid، وهو أحد الواصفات السرطانية النادرة التي يمكن أن تستخدم في الكشف المبكر عن سرطان لب الغدة الدرقية، إذ إنّ سرطان لب الغدة الدرقية "MTC" Medullary thyroid carcinoma غالباً ما يكون موروثاً، لذا يمكن استخدام قياس مستويات الكالسيونين في الكشف عن السرطان في مراحله المبكرة لدى أفراد العائلة ذوي الاختطار.

وتجدر الإشارة هنا إلى أن هذا الواصل يزداد في أمراض أخرى مثل الفشل الكلوي المزمن والداء الدرقي هاشيموتو Hashimoto Thyroiditis.

2- الإنزيمات

الفسفاتاز القلوية "alkaline phosphatase" (3.1.3.1): هي غلوكوبروتينات غشائية تنتج من قبل العديد من النسيج في الجسم:

- 55% في الكبد، من قبل الخلايا الكبدية القريبة من القنوات الصفراوية.
- 45% في العظام، من قبل بانيات العظم.
- 5% في قبل الأمعاء.
- كما ينتج من قبل خلايا الكلية والمشيمة.

القيم المرجعية:

الفسفاتاز القلوية "ALP"	
البالغون:	25-100 U/L
الأطفال:	أقل من 350 U/L

ترتفع مستويات الـ ALP مباشرة بعد تناول وجبة دسمة، حيث تحرر الأمعاء الدقيقة الإنزيم في مجرى الدم. كما ترتفع مستوياته في الطفولة والمراهقة بسبب فترات نمو العظم السريع.

ترتفع مستويات الفسفاتاز القلوية أيضاً في الحمل، حيث تفرز المشيمة الإيزوأنزيم الخاص بها "Placenta-like alkaline phosphatase (PLAP)"، ما يسبب ارتفاع التركيز الكلي للفسفاتاز القلوية في الدم.

- الإيزوأنزيم العظمي: يعد واصماً مبكراً لتقلّب العظام "Bone Turnover" ويكون مفيداً في تحري الحالات التي يحدث فيها تضخم في تقلّب العظام كداء باجيت "Paget Disease".

عندما ينتقل سرطان البروستات أو أي سرطان آخر إلى العظام، سيتخرب النسيج العظمي في المنطقة السرطانية ويحرر مستويات مرتفعة من الفسفاتاز القلوية ضمن مجرى الدم. كما شوهدت الفسفاتاز القلوية العظمية في أورام بانايات العظم الأولية والثانوية.

ولكن لا بد من الانتباه إلى أن ارتفاع مستويات الفسفاتاز القلوية قد لا يشير بالضرورة إلى نقائل عظمية، ولكن يعد ارتفاعها لدى رجل مشحّن بسرطان البروستات علامة مقلقة.

شوهدت مستويات مرتفعة من الـ "total ALP (T-ALP)" والـ "bone ALP (B-ALP)" لدى مرضى سرطان البروستات خاصة في حالة وجود نقائل إلى العظام.

الإيزوأنزيم المشيمي "PLAP": جرى الكشف عنه للمرة الأولى لدى مرضى سرطان الرئة.

تكون مستوياته المصلية أعلى بـ 10 أضعاف لدى المدخنين لذا يكون قليل الأهمية في تحري السرطان لدى هؤلاء المرضى. لوحظ وجود الـ PLAP في معظم أنواع المنيوم (الورم المنوي الخصوي) "seminomas" (60-70%)، السرطانات الجنينية "embryonal carcinomas" والسرطانات المشيمائية "Choriocarcinoma" ولكن نادراً ما يلاحظ في المسخوم (الورم المسخي) "teratomas".

الإيزوأنزيم الكبدي: يرتفع في أمراض الكبد قبل ظهور الشذوذ في القيم الكبدية الأخرى. حيث يرتفع في التهاب الكبد الحاد، تشمع الكبد، سرطانة رأس البنكرياس، وفي أورام الكبد الأولية والثانوية المترافقة مع انسداد صفراوي متوضع داخل الكبد، والسرطان المنتقل إلى الكبد.

يعد الإيزوأنزيم الكبدي مفيداً في تشخيص السرطانات المنتقلة إلى الكبد، حيث يرتفع بوقت مبكر ويدعى "fast liver isoenzyme".

في علم السرطان، جرى وصف أنماط جديدة من إيزوأنزيمات الـ ALP (مثال، Nagao، Regan، Kasahara)؛ والتي يمكن تمييزها عن بعضها من خلال حركيتها بالرحلان الكهربائي، أو من خلال فعاليتها تجاه المثبطات المختلفة. ويمكن أن تنتج هذه الإيزوأنزيمات غير النموذجية نتيجة الخلل في الجدار الغليكوبروتيني للخلايا السرطانية.

الإيزوأنزيم Regan: وجد في مصل مرضى التنتشوات الجديدة "Neoplasms"، فلقد عُزل لدى مرضى سرطان الرئة، الثدي، المبيض، والقولون. وبسبب تشابهه مع الـ PLAP يدعى أحياناً بالإيزوأنزيم المشيمي السرطاني "carcinoplacental isoenzyme".

يشبه الإيزوأنزيم Regan الـ PLAP فهو ثابت تجاه الحرارة، يتثبط بالـ L-phenylalanine، ويتفكك بالـ neuraminidase، ويترسب بالإضداد المضادة للمشيمة anti-placental antibodies.

ويعد Regan غير حصري لمرضى السرطان، وإنما تُشاهد مستويات منخفضة منه في التهاب القولون القرصي وهو حالة تزيد اختطار الإصابة المستقبلية بسرطان القولون.

الإيزوأنزيم Nagao: اكتشف وجود إيزوأنزيم آخر مشابه لـ Regan دعى Nagao جرى عزله من السرطانات المنتقلة إلى سطح غشاء الجنب "pleural surfaces"، ومن السرطانات الغدية "adenocarcinoma" للبنكرياس أو القنوات الصفراوية.

يهاجر Nagao إلى نفس موقع Regan على هلامة أسيتات السللوز، ويملك كل خواص الإيزوأنزيم Regan كما يمكن أن يتثبط بالـ L-leucine وهو أكثر حساسية تجاه الـ EDTA.

الإيزوأنزيم PA: هو عصابة غير طبيعية توجد في مصل مرضى سرطان البنكرياس.

وبشكل عام، يمكن أن يشير ارتفاع الـ ALP مع ظهور إيزوأنزيم Regan، إلى وجود ورم. أمّا عند المرضى المشخصين مسبقاً بالسرطان، فإن ارتفاع مستويات الـ ALP، يمكن أن يدل على وجود نقائل.

المصل هو العينة المفضلة لمعايرة الـ ALP وتؤخذ على الهيبارين لأن الأوكزالاات و السيترات و الـ EDTA تثبط فعالية الفسفاتاز القلوية، ويجب أن يكون المريض صائماً.

LDH: القيم المرجعية: 105-333 U/L.

واصم سرطاني في سرطان الخصية، وأورام الخلايا المنقسمة الأخرى، كما يرتفع في نقائل الميلانوم. لا يوازي الـ AFP والـ hCG في التشخيص لأنه يرتفع في حالات أخرى، مثل الفشل القلبي، قصور الدرق، فقر الدم، وأمراض الكبد والكلى.

- يرتفع الـ LD1 في أورام الخلايا المنقسمة.

- يرتفع ال LD2 في اللمفوما ولاسيما اللمفوما اللاهودجكن "Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)" وفي اللوكيميا اللمفاوية المزمنة "Chronic Lymphoid Leukemia "CLL". وغالباً ما تشير مستويات ال LD3 المرتفعة إلى مدة بقاء قليلة.
- يرتفع ال LD4 في الأورام الصلبة المختلفة.
- يرتفع ال LD5 في حالات انتشار السرطان في الجسم (الداء السرطاني) carcinomatosis.

Neuron-specific enolase (NSE): ال NSE، مثل الكروموجرانين (CgA)، هو واصل للأورام العصبية الصمية كسرطان الرئة صغير الخلايا Small cell lung cancer، الورم الأرومي العصبي Neuroblastoma، والأورام السرطانية Carcinoid tumors.

Prostatic acid phosphatase (PAP): في سرطان البروستات، نادراً ما يستخدم الآن لأن ال PSA أكثر حساسية.

The kallekrein family: ال Kallekreins هي زميرة "subgroup" من عائلة أنزيم السيرين بروتياز والذي يلعب دوراً مهماً في تطور السرطانات البشرية وفي تشكل النقائل.

(مثال، يجري التعبير عن ال kallekrein 4 في معظم سرطانات المبيض المصلية، ولكن بشكل نادر في الظهارة الرحمية السطحية السوية، ويرتبط التعبير عنه مع مرحلة سريرية ودرجة ورمية عالية في سرطان المبيض.

Nagalase (alpha-N-acetylgalactosaminidase): ال Nagalase هو أنزيم ومكون داخلي لبروتين الغلاف للعديد من الفيروسات، لذلك فهو يُفرز أيضاً من قبل الخلايا المخموجة بالفيروسات، كما وجدت مستويات مرتفعة من ال Nagalase في مصل مرضى المناعة الذاتية كالدنبة الحمامية الجهازية "Systemic Lupus Erythematosus" SLE.

يقوم ال Nagalase بنزع ثملات الغليكوزيل من البروتين الرابط للفيتمين (D3) "vitamin D3-binding protein" (DBP) الذي يعرف عند الإنسان بالبروتين "Gc"، البروتين "Gc" هو طليعة للعامل المفعّل للبلاعم الكبيرة "macrophage-activating factor (MAF)"، وبالتالي فإن أي خلل في فعالية الطليعة ستقود إلى تثبيط مناعي.

جرى تحري فعالية متزايدة لل Nagalase في دم مرضى سرطان البروستات، الثدي، القولون، الرئة، المريء، المعدة، البنكرياس، الكلية، المثانة واللوكيميا.

وظهران قدرة الورم على إفراز ال Nagalase تعتمد على حجم الورم، درجة الخباثة أو القدرة على الغزو. يمكن أن تتأثر قيم ال Nagalase بالعديد من الأدوية المستخدمة خلال 5 أيام قبل بذل الدم.

3- المستضدات السرطانية

المستضد المشيمي السرطاني (CEA) Carcinoembryonic antigen: ويستخدم كواصم سرطاني في سرطانات الجهاز المعدي المعوي ولاسيما سرطان القولون والمستقيم، على اعتبار أنه الأكثر احتمالاً لأن يسبب ارتفاعاً في مستويات ال CEA.

يصنف ضمن الأضداد السرطانية، وهو عبارة عن غلوبولين مناعي من نمط الغلوكوبروتين المشابه لـ IgG "IgG like glycoprotein"، مرتفع الوزن الجزيئي (180 كيلو دالتون)، وإن التراكيز المصلية لـ CEA تُستخدم بشكل واسع في الإنذار والمراقبة أثناء العلاج الكيميائي وبعد العمل الجراحي، إذ يفترض أن يعود تركيز CEA إلى القيمة السوية بعد القيام بعمل جراحي ناجح.

القيم المرجعية السوية: لدى غير المدخنين: <2.5 ng/ml، لدى المدخنين: <5 ng/ml.

يجري قياس مستويات ال CEA غالباً على مصل الدم، ولكن يمكن قياسه أيضاً في سائل البدن أو في الخزعات النسيجية. وبالرغم من كونه غير مشخص وغير نوعي لسرطان القولون والمستقيم، إلا أنه من النادر أن يكون الورم حميداً عندما تتجاوز مستويات ال CEA: 10 ng/ml. وغالباً ما تشير المستويات أعلى من 100 ng/ml إلى وجود نقائل بعيدة. يجب أن يُجرى هذا الفحص كل شهرين إلى ثلاثة أشهر لمدة ثلاث سنوات على الأقل بعد التشخيص الأولي، وإن المرضى الذين جرت مراقبة تركيز ال CEA لديهم بشكل متكرر، تحسن معدل البقاء لديهم بمعدل خمس سنوات. يمكن أن يرتفع ال CEA أيضاً في سرطان الرئة، الثدي، الغدة الدرقية، البنكرياس، المعدة، المثانة والمبيض.. ومن الجدير بالذكر أن ارتفاع تركيز ال CEA ليس من الضرورة أن يكون مؤشر على وجود خباثة، فقد يكون هذا الارتفاع ناتجاً عن أسباب حميدة، كالتهاب الكبد، تشمع الكبد، أمراض الأمعاء الالتهابية، التهاب البنكرياس، التهاب القصبات والتدخين.

البروتين الجنيني ألفا "AFP" alpha2-fetoprotein: هو بروتين ينتج بالحالة السوية من قبل الخلايا الكبدية غير الناضجة عند الأجنة، حيث يوجد بتركيز عالية في البلازما الجنينية (2500000-800000 kU/L) ويمكن أن يظهر في السائل الأمنيوسي وبلازما الأم. يستخدم للكشف المبكر عن سرطان الكبد، وذلك إذا ما جرى قياسه كل 6-12 شهراً بشكل منتظم. تظهر المستويات العالية لـ AFP (>500 ng/ml) في الدم فقط في حالات سرطانة الخلايا الكبدية (>1000)، النقائل الكبدية (من أي منشأ من الجسم) وأورام الخلايا المنقسمة للخصيتين والمبيضين. يُعابَر هذا الواسم لمراقبة المرضى الذين لديهم اختطار عالي لتطور سرطان الخلايا الكبدية، كما في حالة التشمع الكبدي، التهاب الكبد الفيروسي من النمط B، التهاب الكبد الفيروسي من النمط C وفرط حديد الدم "Hemochromatossity". يمكن أن ترتفع تراكيز الواسم المصلية في بعض الأمراض الكبدية لكن نادراً ما يكون المرض حميداً عندما تتجاوز قيمة البروتين (500 ng/ml).
القيم السوية المرجعية للبالغين وغير الحوامل: (0-15 ng/ml).

المستضد الببتيدي النسيجي (TPA) Tissue polypeptide antigen: هو بولي ببتيد وحيد السلسلة يترافق إنتاجه مع القلب السريع للخلية، وسجلت مستويات مصلية مرتفعة من الـ TPA لدى مرضى اسرطانات الرئة والمثانة. **المستضد المصلي المترافق مع السرطان (CASA) Cancer-associated serum antigen:** ترتفع مستوياته المصلية في المراحل المتأخرة من الحمل، لدى المسنين، المدخنين ومرضى السرطان. يجري التعبير عنه في كل الأنماط النسيجية لسرطان المبيض، وتبلغ حساسيته 46%-73%. أظهرت بعض الدراسات أن الـ CASA أكثر قدرة على تحري الورم صغير الحجم من الـ CA 125. **Prostate Specific Antigen (PSA):** بروتين سكري يستخدم كواسم ورمي للتشخيص ومراقبة نجاعة العلاج ومدى استجابة مرضى سرطان البروستات للعلاج.
القيم السوية المثلى: 0-2.6 ng/ml.

15% من الرجال الذين شُخِّصَ لهم سرطان البروستات، كانت لديهم تراكيز الـ PSA بين 3-4 مكغ/ل، وإن تشكل النقائل العظمية هو أمر محتمل عندما يكون تركيز الـ PSA أقل من 4 مكغ/ل. 50% من الرجال المصابين بسرطان البروستات كانت تراكيز الـ PSA لديهم 4 مكغ/ل، انتشر المرض لديهم خارج البروستات. وإن الرجال الأصحاء يمتلكون في مصلهم تركيز سوي من الـ PSA، لكن هذا التركيز يرتفع مع التقدم بالعمر وفي حال فرط تنسج البروستات الحميد و إلتانات الجهاز البولي السفلي وإصابة البروستات بأذى وبعد الفحص المستقيمي الرقمي Digital Rectal Examination. يرتبط الـ PSA باللازمي مع الـ α_1 Antichymotrypsine، ولكن هنالك جزء صغير منه يبقى غير مرتبط. النسبة: معقد (PSA + α_1 Antichymotrypsine) / PSA حرهي الفاصل الذي يقرر أن الورم خبيث أو حميد، إذ إن مرضى سرطان البروستات ترتفع لديهم هذه النسبة أكثر من الأشخاص الذين لديهم ورم حميد.

المستضد الغشائي النوعي للبروستات (PSMA) Prostate-specific membrane antigen: هو مادة توجد في كل خلايا البروستات، تزداد مستوياته في الدم مع التقدم بالعمر وفي حالات سرطان البروستات. هو واسم حساس جداً، ولكن لم يثبت أنه أفضل من الـ PSA. استعماله الحالي يقتصر على البحث عن انتشار سرطان البروستات في الجسم.

مستضد ورم المثانة "BTA "Bladder tumor antigen: يتواجد هذا الواسم في بول العديد من مرضى سرطان المثانة (لا يزال قيد الدراسة).

4- الأضداد السرطانية وحيدة النسيلة

CA 125: هو الواسم الوحيد الذي جرت الموافقة عليه للاستعمال السريري في سرطان المبيض. أما باقي الواسمات فبقيت قيد الدراسة والتجربة، وتعد واعدة كواسمات مستقبلية. من الأضداد السرطانية، وهو بروتين سكري ذو وزن جزيئي مرتفع، يتواجد بشكل طبيعي في قناة فالوبيان، غشاء عنق الرحم، بطانة الرحم، المبيض الطبيعي، غشاء الجنب وغشاء التامور.

يتزايد تركيز هذا الواصم المصلي بشكل متسارع عندما يكون هنالك ورم مترافق مع توسع وعائي، تخرب نسيجي والتهاب.

يرتفع تركيز هذا الواصم لدى 90% من النساء اللواتي يعانين من سرطان مبيض متقدم، ولدى 40% من المرضى الذين يعانون من ورم داخلي.

لا يوجد دور واضح لـ CA125 في التحري أو التشخيص أو الإنذار، ولكن يمكننا القول أن التبدلات المصلية لـ CA125 تُعدّ بمثابة واصم نسبي، يدل على مدى الاستجابة للعلاج ويعطي فكرة عن استمرار وجود الورم في الجسم. رغم استخدامه كواصم سرطاني لسرطان المبيض، وخاصة السرطانة الغدية الكيسية المصلية "serous cystadenocarcinoma"، يرتفع الـ CA 125 في العديد من خباثات الجهاز المعدي المعوي، الرئة والثدي. يرتفع تركيز هذا الواصم أثناء الدورة الشهرية والحمل وفي الحالات المرضية الحميدة، كالتهاب بطانة الرحم وتشمع الكبد وخاصة في حالة الحَبْن (الاستسقاء) أي تجمع السوائل في البطن. القيم السوية المرجعية: 35 U/ml .

يترافق الورم الغدي الكيسي المخاطيني المبيضي "ovarian mucinous cystadenoma" مع ارتفاع الـ CEA والـ CA 19-9 أكثر من ارتفاع الـ CA 125.

CA 15-3: يستخدم الواصم CA15-3 للإنذار ومراقبة نجاعة العلاج واحتمال عودة الورم (لكنه غير مفيد في التشخيص) وهو مستقبل خلوي من عائلة مستقبلات عوامل النمو، يُعبر عنه بكميات قليلة على الأغشية الهيولية للخلايا السوية، ويبدو أن هذا البروتين له علاقة بنمو وانتشار خلايا سرطان الثدي. وجود هذا الواصم مؤشر إنذاري قوي، حيث أن 25% من المرضى المصابين بسرطان الثدي، كان لديهم تراكيز مرتفعة منه. تبلغ حساسيته 0-36% في المراحل المبكرة للسرطان، وتصبح 100% في المراحل المتقدمة. يمكن أن يرتفع هذا الواصم أيضاً في سرطانات أخرى وفي بعض الحالات اللاسرطانية الحميدة وفي التهاب الكبد. **CA 27.29:** ويستخدم لمراقبة مرضى سرطان الثدي.

يقيس هذا الاختبار الواصم ذاته "CA 15-3" ولكن بطريقة مختلفة. ويمكن أن يرتفع في السرطانات وفي بعض الحالات اللاسرطانية.

CA 19-9: هو واصم سرطاني مهم في إدارة الخباثات المعدية المعوية والكبدية الصفراوية، يتزايد إنتاجه في السرطانات الغدية ويفرز في الدم.

الاستخدام السريري الأساسي له هو مراقبة سرطان البنكرياس، حيث يرتفع عند (70-80%) من مرضى سرطان البنكرياس، عند (60%) من مرضى الخباثات الكبدية الصفراوية، وعند (50-60%) من مرضى الخباثات المعدية. عندما تتجاوز مستوياته 1000 U/mL فهذا يشير إلى وجود النقائل.

يمكن أن يرتفع أيضاً في التهاب البنكرياس الحاد، التهاب الأوعية الصفراوية cholangiitis، التشمع وحالات أخرى، لذا فهو غير مفيد في تحري وجود السرطان، ولكنه ذو قيمة في مراقبة احتمال نكس سرطان موجود مسبقاً.

الغلوبولينات المناعية "Immunoglobulin": هي ليست واصمات ورمية حقيقية ولكنها أضداد تنتج من قبل الجهاز المناعي.

عادةً ما يلاحظ عند مرضى النقيوم (الورم النقوي) Myeloma أو مرضى وجود الغلوبولين الكبري في الدم Macroglobulinaemia مستويات مرتفعة جداً من غلوبولين مناعي نوعي واحد (وحيد النسيلة)؛ حيث يمكن لهذه السرطانات أن تتسبب بظهور شدة من الغلوبولينات المناعية في البول.

يمكن تحري وجودها في الدم باختبار الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل "Serum protein electrophoresis" (SPEP) حيث يظهر الورم النقوي المتعدد أو وجود الغلوبولين الكبري في الدم شوكة وحيدة النسيلة باختبار الـ SPEP تدعى غالباً الشوكة M.

B2M "Beta-2 microglobulin": يرتفع في الورم النقوي المتعدد "Multiple Myeloma"، اللوكيميا اللمفاوية المزمنة "Chronic Lymphoid Leukemia CLL"، وبعض أنواع اللغموما، كما يرتفع في القصور الكلوي المزمن ولدى مرضى التحال (حتى بغياب السرطان).

و إن المرضى ذوي مستويات الـ B2M المرتفعة عادةً ما يكون لديهم إنذار سيئ.

CA 72-4: واصم في سرطان المبيض، البنكرياس والمعدة.

5- الجينات ومنتجاتها

الكروموغرانين A (CgA): هو بروتين يفرز من الخلايا العصبية الصموية الموجودة في الجهاز العصبي الصموي.

الـ CgA هو الواصم السرطاني الأكثر حساسية للأورام السرطانية "carcinoid tumors": حيث ترتفع مستوياته لدى 1/3 المرضى ذوي المرض المتوضع ولدى 2/3 المرضى ذوي النقائل.

يجب الانتباه إلى أن تناول مثبطات مضخة البروتون يمكن أن يرفع مستويات الـ CgA لدى الأصحاء. الببتيدات المنحلة المرتبطة بالميزوتيلين **Soluble mesothelin-related peptides (SMRP)**: يستخدم هذا الاختبار بالتوازي مع التصوير لمراقبة نمط نادر من سرطان الرئة يدعى ورم الظهارة المتوسطة "mesothelioma" ونكسه بعد العلاج.

S-100: هو بروتين يوجد في معظم خلايا الميلانوم "melanoma".

TA-90: هو بروتين يوجد على سطح خلايا الميلانوم "melanoma".

NMP22: هو بروتين يوجد في نوى الخلايا، ترتفع مستوياته في بول مرضى سرطان المثانة (لا يستعمل هذا الواصم على نطاق واسع).

Prostasin: ينتج من قبل جين مفرطة التعبير "overexpressed gene" تدعى "Prostasin".

جرى عزله في البداية من السائل المنوي البشري، ووجدت أعلى المستويات له في غدة البروستات. ومن الجدير بالذكر أن المستويات المصلية الوسطية من الـ Prostasin كانت $13.7 \mu\text{g/ml}$ لدى مرضى سرطان المبيض و $7.5 \mu\text{g/ml}$ لدى الشواهد.

Her-2/neu: لوحظت زيادة في التعبير عن هذه الجين لدى مرضى سرطانة المبيض.

Prostate cancer antigen 3 gene (PCA 3): الـ PCA 3 هو اختبار جديد يعتمد على الجينات، يُجرى على عينة بول. الـ PCA3 عالي النوعية لسرطان البروستات. نتحرى في عينة البول الـ mRNA للـ PCA3، وهو mRNA غير مرمرز (ليس له منتج بروتيني).

Anaplastic lymphoma kinase (ALK): تسبب بعض سرطانات الرئة تبدلات في جين الـ ALK تحت الخلية السرطانية على إنتاج بروتين ALK مما يقود الخلية إلى نمو غير مضبوط.

BRC-ABL: تحوي خلايا اللوكيميا النقوية المزمنة "Chronic myeloid leukemia (CML)" جين شاذة تدعى **BRC-ABL** والتي يلعب التغير بكمياتها في الدم ونقي العظام دوراً في تأكيد التشخيص وتقييم العلاج.

BRAF: يمكن أن تشاهد الطفرات في جين الـ BRAF في الميلانوم، سرطان الغدة الدرقية، وسرطان القولون والمستقيم. هذه الطفرة تدفع الجين إلى إنتاج بروتين BRAF معطل يحد بدوره خلايا الميلانوم على النمو والانقسام.

6- واصمات أخرى

Inhibin: هو غلوكوبروتين، من عائلة عوامل النمو: Transforming Growth Factor Beta (TGFbeta). يتكون من تحت وحدتين: Inhibin A و Inhibin B.

تستخدم الـ Total Inhibin ELISA بالمشاركة مع الـ CA125، لكشف معظم أنماط سرطان المبيض بحساسية ونوعية تصل إلى 95%.

Osteopontin: واصم حيوي تشخيصي قوي في سرطان المبيض. هو أقل حساسية من الـ CA 125 في تقييم الاستجابة للعلاج. لكنه يرتفع قبل ارتفاع الـ CA.

Lysophosphatidic acid (LPA): جرى اكتشافه لأول مرة في بريتوان مرضى سرطان المبيض، وقد تبين أن تراكيز الـ CA125 متماثلة لمستويات الـ TPA.

Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI): تلاحظ مستويات الـ TATI المثبط التربسين المرتبط بالورم المصلية والبولية المرتفعة عادة لدى المرضى عقب العمليات الجراحية، الأمراض الالتهابية الحادة، وفي أنماط مختلفة من السرطان، كسرطان المعنكلة وسرطانات المبيض، وخاصةً الأنماط المخاطينية، وغالباً ما ترتبط مع المراحل المتقدمة من المرض. لكنه غير مفيد في تقييم متابعة المرض كونه أقل حساسية من الـ CA 125.

الواصمات الحالة للفيبرين "PAI-1 و PAI-2": وتملك قيمة تشخيصية وإنذارية في سرطان المبيض.

IL-6: وجدت مستويات مرتفعة من الـ IL-6 في مصل و بريتوان مرضى سرطان المبيض.

مستقبلات الاستروجين والبروجسترون "Estrogen/Progesterone receptors": يجري كشف وجودها في عينات أورام الثدي (العينات النسيجية) - وليس في عينات الدم- لدى مرضى سرطان الثدي. هما عاملا إندازر مفضلان في سرطان الثدي، سرطانة البطانة الرحمية "endometrial carcinoma"، والورم السحائي "meningioma". حيث أن إيجابية النتائج تشيّر إلى الاستجابة للعلاج الهرموني. احتمال إيجابية اختبار الـ ER في حالة سرطان الثدي (72%)؛ أما احتمال إيجابية اختبار الـ PR في حالة سرطان الثدي (68%).

مستقبل عامل النمو الظهاري البشري "EGFR (Human Epidermal Growth Factor receptor) HER2 (2): هنالك أربع فئات من مستقبلات الـ HER: ولكن فقط HER2 يتمتع بأهمية في سرطان الثدي، وتستخدم عينات من النسيج الورمي وليس عينات الدم.

هنالك طرق مختلفة لقياس مستويات الـ HER2:

- الكيمياء النسيجية المناعية "Immunohistochemistry (IHC)".
- التهجين بالتآلق في الموضع "Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)".
- التهجين المولد للون في الموضع "Chromogenic In Situ Hybridization (CISH)".

وتلعب المعلومات المأخوذة من هذه الاختبارات دوراً هاماً في الخطة العلاجية، لأن المرضى إيجابيين الـ HER2 غالباً ما يستجيبون لدواء الـ Herceptin (trastuzumab) أو Tykerb (lapatinib)، واللذان يعملان عبر حجب هذه المستقبلات ومنع إشارات النمو من عبور الخلية السرطانية.

كشف الواصمات الورمية

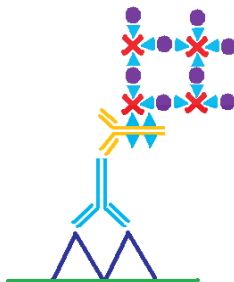
توجد عدة طرق لتحري ومعايرة الواصمات الورمية، وهي مبينة في الجدول 5.

الجدول 5: أهم طرق كشف الواصمات الورمية.

Serology	Enzyme assays
Immunological	Immuno Histochemistry (IHC)
	Radio Immuno assay (RIA)
	Enzyme-linked immune sorbent assay(ELISA)
	Fluorescent in-situ hybridization
Cytogenetic analysis	Specific karyotyping
	Comparative genomic hybridization
	Sequencing (automated)
Genetic analysis	Reverse transcription
	Gel electrophoresis
	DNA micro-array analysis
Flow cytometry	
Proteomics	Surface- enhanced laser desorption Ionization

الكيمياء النسيجية المناعية "IHC"

هي طريقة بسيطة، عالية الأهمية وتشخيصية في مجال البيولوجيا الجزيئية.



يجري فيها التحري عن مستضد ضمن نسيج مثبت بالفورمالين ومغمور بالبارافين، باستخدام التفاعل الرئيسي للضد – مستضد؛ وتحتاج 6 ساعات.

يجري أولاً حجب إنزيمات البيروكسيداز الداخلية في النسيج، ثم الحضان مع ضد أول، ثم ضد للضد، ثم إظهار الأضداد بإضافة أنزيم البيروكسيداز المقترن بالسبريبتافيدين "streptavidine enzyme conjugate" حيث يرتبط الستربتافيدين مع البيوتين للضد الثاني. أخيراً يجري الغسل والتلوين باستخدام محلول "Mayers Hematoxillin" وعد نوى الخلايا.

المقايسة المناعية الشعاعية "Radioimmunoassay (RIA)"

تستخدم هذه الطريقة للحساب الكمي للمستضدات أو النواشب التي يمكن أن تكون موسومة بعنصر مشع. وهي تركز على التنافس بين التركيز الموسوم والتركيز غير الموسوم (المجهول) للمادة على ضد نوعي. ويمكن فصل المعقدات المتشكلة (ضد-مستضد) وقياس فعاليتها الشعاعية. وكلما كانت كمية المستضد غير الموسوم أكبر، كلما كانت الفعالية الشعاعية في المعقد أقل.

مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالأنزيم "Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELIZA)":

تعتمد على ربط الأنزيم إما بالضد أو بالمستضد. ولقياس الضد تثبت المستضدات المعلومة بطور صلب، تحضن مع تمديدات للمصل المختبر ثم تغسل وبعدها تحضن ثانية مع مضاد للغلوبولين المناعي موسوم بالأنزيم. وتُقاس الفعالية الأنزيمية بإضافة ركيزة للأنزيم وتقدير التفاعل اللوني في مطياف ضوئي. وتكون كمية الضد المرتبط متناسبة مع الفعالية الأنزيمية.

المقياس الخلوي بالجريان "Flow cytometer"

هو تقنية لتوصيف الخلايا وتحديد محتوياتها كميًا (الحجم، الكثافة الداخلية، واصمات السطح).

يجري عادةً حضان الخلايا مع الأضداد النوعية لبروتينات السطح، ومن ثم حقنها في المقياس الخلوي "cytometer". حيث يحدث تركيز للخلايا في حزمة بعرض خلية واحدة وتوجه إلى منطقة يجري فيها تحليل كل خلية بمفردها إما بتقنيات بعثرة الضوء "light scattering techniques" أو بتقنيات تعتمد على التألق "Fluorescence".

التميط النووي "Karyotyping"

هي عملية يجري خلالها أخذ صور للكروموزومات، بعد تلوينها، وذلك عندما تكون الخلية في طور الانقسام. يجري بعدها تكبير الصورة تحت المجهر وترقيم الكروموزومات من الأكبر إلى الأصغر حيث لكل كروموزوم حجم معين. تستخدم هذه التقنية لتقييم "الحالة السوية" للكروموزومات ولتحري الأمراض الجينية المختلفة والسرطانات.

التهجين بالتألق في الموضع "Florescence In-Situ Hybridization (FISH)"

هو اختبار يتحرى التبدلات في الخلية. يستخدم في تشخيص السرطان وتقييم الاستجابة للعلاج.

يجري عبر حضان خزعة أو نسيج من الورم مع واصمات جينية خاصة، حيث تلتصق هذه الواصمات مع الجينات الهدف، وتعطي باستخدام الـ UV منطقة ساطعة (مثال، في سرطان الثدي، كلما ازداد عدد نسخ جين *HER2/Neu* سيزداد عدد المناطق الساطعة في النسيج).

يستعمل في سرطان الثدي و اللوكيميا اللمفاوية المزمنة "Chronic Lymphoid Lymphoma "CLL"، وموافق عليه من قبل الـ FDA في تشخيص ومراقبة سرطان المثانة (عينة بول) ويتحرى النكس بشكل مبكر (3-6 أشهر). وهناك تجارب على استخدامه في سرطان المعدة والرئة.

التهجين المولد للون في الموضع "Chromogenic In-Situ Hybridization (CISH)"

هي التقنية الأحدث في تحديد وضع الـ *HER2*. تمت الموافقة عليها من قبل الـ USA في عام 2009 وبدأت تحل محل الـ FISH (في الـ USA). تعمل بطريقة مشابهة لـ FISH ولكنها تعتمد على تغيير اللون بدلاً من التألق فهي لا تحتاج مجهرًا خاصاً مما يجعلها أقل كلفةً من الـ FISH.

ويتم التعبير عن النتائج بعدد نسخ الجينة مقسوماً على عدد نوى الخلايا الورمية المعدودة "HER-2/neu".

:"DNA micro-array analysis"

توضع عينة من DNA المدروس مع شاهد من الـ DNA على صفيحة زجاجية، ثم تضاف أصبغة متألقة ترتبط مع الـ DNA وتوضع الصفائح في ماسحة خاصة تقيس سطوع كل منطقة متألقة.

هذه العملية تتحرى التغير في عدد نسخ الـ DNA والتي يمكن أن تعكس شذوذات كروموزومية، أمراضاً وراثية أو سرطانات.

