



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دور خزعة الكبد في تقييم أمراض البرانشيم الكبدي

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الجهاز الهضمي

إعداد طالب الدراسات العليا:

أنس عمر دريرش

بإشراف: أ.د. أيمن علي

العام الدراسي

2025 م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور أيمن علي صاحب الفضل الكبير والذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى المواساة والوطني، وكلية الطب في جامعة دمشق.

إهداء

قال الله تعالى في كتابه الكريم: "وَقُلْ اَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ"

وفي بداية كلمتي، لا يسعني إلا أن أرفع شكري أولاً لله عز وجل الذي وفقني ويسّر لي طريق الوصول إلى هذه المرحلة العلمية، وهادني لأن أكون اليوم بين يديكم أضع ثمرة جهدي في هذه الرسالة المتواضعة.

كما أنني أتوجه بالشكر والامتنان:

♦ إلى من علّمتني الحب والعطاء، وزرعت في قلبي الصبر والحنان، وكانت الدعاء المستجاب في كل حين...

"أمي الغالية"

♦ إلى من كان سندي وعضدي، وأضاء حياتي بحكمته وعطفه وتوجيهاته...

"أبي الغالي"

♦ إلى رفيقة دربي، ونصف روحي، من شاركتني كل خطوة، واحتملت معي صعاب الطريق، وكانت الأمل والدعم والابتسامة في أحلك الظروف...

"زوجتي الحبيبة"

♦ إلى إخوتي الأعزاء، سندي في هذه الحياة، من كانوا بجانبني دائماً بقلوبهم الصافية ودعواتهم الصادقة...

"أخواتي"

♦ إلى والدي زوجتي الكرام، الذين غمروني بمودتهم الصادقة ودعواتهم المباركة، وكانوا لي أهلاً وظهرًا...

"أهل زوجتي الأفاضل"

"

إليكم جميعاً أهدي ثمرة هذا الجهد المتواضع، عربون وفاء وامتنان لما قدمتموه لي من حبٍ ودعمٍ لا يُقدَّر بثمن.

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: الكبد.....(6)

❖ أولاً: لمحة جنينية.....(6)

❖ ثانياً: لمحة تشريحية ونسجية.....(9)

❖ ثالثاً: لمحة فيزيولوجية.....(16)

الفصل الثاني: مقارنة أمراض الكبد.....(18)

❖ أولاً: التظاهرات السريرية.....(18)

❖ ثانياً: الاستقصاءات المخبرية.....(28)

❖ ثالثاً: الاستقصاءات التصويرية.....(38)

الفصل الثالث: خزعة الكبد.....(42)

❖ أولاً: مقدمة.....(42)

❖ ثانياً: الاستطبابات.....(42)

❖ ثالثاً: مضادات الاستطباب.....(43)

❖ رابعاً: التقنية.....(44)

❖ خامساً: الاختلاطات.....(54)

الفصل الرابع: بعض تطبيقات خزعة الكبد في تقييم أمراض البرانشيم الكبدي (57)

- ❖ أولاً: التشمع.....(57)
- ❖ ثانياً: التهابات الكبد الفيروسيّة.....(65)
- ❖ ثالثاً: أمراض الكبد المناعية الذاتية.....(70)
- ❖ رابعاً: أمراض الكبد الاستقلابية.....(78)
- ❖ خامساً: الأمراض الارتشاحية.....(89)

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

- الفصل الأول: المواد والطرائق.....(93)
- الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(96)
- الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(124)
- الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(127)
- الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(131)

- المراجع.....(132)
- الملاحق.....(137)

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	الأرومة العلوية والسفلية	(6)
الشكل (2)	تشكل المعي الابتدائي	(7)
الشكل (3)	تطور الكبد والجهاز الصفراوي	(9)
الشكل (4)	بنية الفصيص الكبدي	(10)
الشكل (5)	أنماط خلايا الفصيص الكبدي	(11)
الشكل (6)	الوجه الحشوي للكبد	(12)
الشكل (7)	أربطة الكبد	(13)
الشكل (8)	العود الوريدي للكبد	(14)
الشكل (9)	الأقنية الصفراوية للكبد	(15)
الشكل (10)	القطع الكبدية	(16)
الشكل (11)	اصفرار الصلبة في اليرقان	(18)
الشكل (12)	استقلاب البيليروبين	(19)
الشكل (13)	تصنيف اليرقان	(20)
الشكل (14)	أسباب ارتفاع البيليروبين غير المقترن والمقترن	(21)
الشكل (15)	مظاهر الأمراض الكبدية المزمنة	(22)
الشكل (16)	أسباب ضخامة الكبد	(24)
الشكل (17)	أسباب ضخامة الطحال	(24)
الشكل (18)	الحنين	(25)
الشكل (19)	أسباب الحنين ونسب انتشارها	(26)
الشكل (20)	علامة الأصمية المتنقلة	(27)
الشكل (21)	علامة النهز	(27)
الشكل (22)	أسباب ارتفاع ناقلات الأمين	(29)

(30)	أسباب ارتفاع الفوسفاتاز القلوية	الشكل (23)
(33)	خوارزمية مقارنة ارتفاع ناقلات الأمين	الشكل (24)
(35)	خوارزمية مقارنة ارتفاع الفوسفاتاز القلوية	الشكل (25)
(38)	تصنيف سائل الحبن	الشكل (26)
(41)	قياس مقدار تليف الكبد بشكل غير غازي عبر الفايبروسكان	الشكل (27)
(43)	استطبابات خزعة الكبد	الشكل (28)
(44)	مضادات استطبابات خزعة الكبد	الشكل (29)
(45)	القيم المخبرية المقبولة لإجراء خزعة الكبد	الشكل (30)
(47)	تعقيم مكان دخول الخازع وإحاطته بالشانات العقيمة	الشكل (31)
(47)	التخدير الموضعي لمكان دخول الخازع	الشكل (32)
(48)	إدخال الخازع تحت التوجيه بالأمواج فوق الصوتية	الشكل (33)
(48)	وصول الخازع إلى منطقة الخزعة وأخذ العينة	الشكل (34)
(49)	خزعة الكبد عبر الوريد الوداجي	الشكل (35)
(50)	مقارنة بين خزعة الكبد عبر الجلد و عبر الوريد الوداجي	الشكل (36)
(51)	مقارنة بين خزعة الكبد عبر الجلد و عبر EUS	الشكل (37)
(52)	مظهر تشمع الكبد أثناء الجراحة التنظيرية	الشكل (38)
(53)	وضع العينة ضمن وعاء مليئ بالفورمول	الشكل (39)
(54)	حجم العينة النموذجي في خزعة الكبد	الشكل (40)
(56)	اختلاطات خزعة الكبد ونسب حدوثها	الشكل (41)
(58)	أسباب التشمع	الشكل (42)
(59)	التشمع كبير العقيدات	الشكل (43)
(59)	التشمع صغير العقيدات	الشكل (44)
(59)	مقاطع نسيجية للتشمع تظهر فيها العقيدات التجددية بينها نسيج ليفي	الشكل (45)
(61)	تخرج في حواف الكبد مع تجمع سائل حر (حبن) حول الكبد بالأمواج فوق الصوتية وبالتصوير المقطعي المحوسب	الشكل (46)
(63)	مقياس Metavir لتحديد درجة ومرحلة المرض الكبدي المزمن في خزعة الكبد	الشكل (47)

الشكل (48)	مقارنة بين المقاييس الثلاثة لتحديد مرحلة المرض الكبدي المزمن	(64)
الشكل (49)	مراحل التليف حسب الآلية الإمرضية وفق مقياس Metavir بناء على قيم الفيابروسكان بالكيلوباسكال	(65)
الشكل (50)	موجودات خزعة الكبد في خمج الفيروس المضخم للخلايا	(68)
الشكل (51)	موجودات خزعة الكبد في خمج الحلاّ البسيط	(69)
الشكل (52)	معايير تشخيص التهاب الكبد المناعي الذاتي	(72)
الشكل (53)	رشاحة الخلايا البلازمية ضمن الفصيصات والنخر النسيجي في الخزعة النسيجية في التهاب الكبد المناعي الذاتي	(72)
الشكل (54)	التهاب الكبد الحدي في الخزعة النسيجية في التهاب الكبد المناعي الذاتي	(73)
الشكل (55)	الآفة القنوية المزهرة Florid duct lesion في PBC	(75)
الشكل (56)	فقدان الأقفنية الصفراوية والتفاعل القنيوي في PBC	(75)
الشكل (57)	التليف حول الأقفنية المشابه لمظهر قشر البصل في PSC	(77)
الشكل (58)	ترسب الشحوم الثلاثية في هيولى الخلايا الكبدية ورشاحة التهابية حولها ووجود درجة من التليف بينها في سياق NASH	(80)
الشكل (59)	معايير Leipzig لتشخيص داء ويلسون	(82)
الشكل (60)	موجودات نسيجية بداء ويلسون تشمل (A) ترسب الغليكوجين ضمن النوى (B) تشحم وانتفاخ الخلايا الكبدية (C) ترسبات النحاس ضمن الخلايا الكبدية	(83)
الشكل (61)	تلوين أزرق البروسيان الذي يلون الحديد المتراكم ضمن الخلايا الكبدية في داء ترسب الأصبغة الدموية البدئي	(85)
الشكل (62)	موجودات نسيجية في داء خزن الغليكوجين النمط الرابع - في اليسار نلاحظ تلون الغليكوجين المتراكم في الخلايا الكبدية بملون PAS وفي اليمين نلاحظ حدوث تليف	(86)
الشكل (63)	خزعة كبد تظهر فيها خلايا غوشر في داء غوشر	(89)
الشكل (64)	خزعة كبد في سياق الإصابة بالساركويد تظهر تشكّل الحبيبومات غير المتجنبة داخل الفصيصات الكبدية وحول المسافات البابية	(90)
الشكل (65)	خزعة كبد في الداء النشواني تظهر تلون ترسبات لبروتينات المادة النشوانية بملون أحمر الكونغو حول الأوردة البابية	(91)

قائمة الرسوم البيانية

الرقم	الرسم البياني	الصفحة
الرسم البياني (1)	العينة البدئية والنهائية	(97)
الرسم البياني (2)	توزع العينة حسب المجموعات	(98)
الرسم البياني (3)	توزع المرضى حسب الجنس	(100)
الرسم البياني (4)	توزع العينة حسب التدخين	(102)
الرسم البياني (5)	توزع العينة حسب تناول الكحول	(103)
الرسم البياني (6)	توزع المرضى حسب اليرقان	(105)
الرسم البياني (7)	توزع المرضى حسب ضخامة الكبد	(107)
الرسم البياني (8)	توزع المرضى حسب ضخامة الطحال	(109)
الرسم البياني (9)	توزع المرضى حسب الموجودات الصدفية التي تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم	(111)
الرسم البياني (10)	توزع المرضى حسب اضطراب اختبارات وظائف الكبد	(113)
الرسم البياني (11)	توزع المرضى حسب طريقة أخذ الخزعات	(115)
الرسم البياني (12)	توزع المرضى حسب نسبة الخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً	(117)
الرسم البياني (13)	توزع المرضى حسب استقطاب أخذ الخزعات	(119)
الرسم البياني (14)	توزع المرضى حسب التشخيص النهائي للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً	(122)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	استمارة البحث	(95)
الجدول (2)	توزع المرضى حسب الجنس	(99)
الجدول (3)	توزع المرضى حسب العمر	(101)
الجدول (4)	توزع المرضى حسب اليرقان	(104)
الجدول (5)	توزع المرضى حسب ضخامة الكبد	(106)
الجدول (6)	توزع المرضى حسب ضخامة الطحال	(108)
الجدول (7)	توزع المرضى حسب الموجودات الصدىية التي تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم	(110)
الجدول (8)	توزع المرضى حسب اضطراب اختبارات وظائف الكبد	(112)
الجدول (9)	توزع المرضى حسب طريقة أخذ الخزعات	(114)
الجدول (10)	توزع المرضى حسب نسبة الخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً	(116)
الجدول (11)	توزع المرضى حسب استئطاب أخذ الخزعات	(118)
الجدول (12)	توزع المرضى حسب التشخيص النهائي للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً	(121)
الجدول (13)	المقارنة مع الدراسات العالمية	(129)

-الملخص-

خلفية البحث: لا يزال دور خزعة الكبد في تقييم أمراض البرانشيم الكبدي مثاراً للجدل بين الدراسات العالمية.

هدف البحث: يهدف البحث لدراسة دور خزعة الكبد في تقييم أمراض البرانشيم الكبدي.

مواد البحث وطرائقه: دراسة حشدية راجعة شملت المرضى المراجعين لمشفى المواساة الجامعي والمشفى الوطني الجامعي ومشفى الأطفال الجامعي والخاضعين لإجراء خزعة كبد بين عامي 2019 و 2022.

النتائج: كانت نسبة الخزعة التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً في مجموعة الأطفال 69%، وفي مجموعة البالغين 72%. كان التشخيص الأشيع للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً في مجموعة الأطفال هو التشمع عند 70.2% (وكانت أسباب التشمع : رتق الطرق الصفراوية عند 63.1%، ثم فرط حمل الحديد الثانوي عند 7.1%)، وفي مجموعة البالغين كان التشخيص للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً هو التشمع عند 54.2% (وكانت أسباب التشمع : مجهول السبب عند 29.2% ، وصفراوي ثانوي لتضييق قناة جامعة رضي عند 8.3%، والتهاب طرق صفراوية بدئي (PBC) عند 4.2%، والتهاب كبد مناعي ذاتي (AIH) عند 4.2%، والتهاب كبد مناعي ذاتي متراكب مع التهاب طرق صفراوية بدئي عند 4.2%).

الاستنتاجات: كانت نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً في دراستنا عالية مما يقلل من دور خزعة الكبد في تقييم أمراض البرانشيم الكبدي. وجدت دراستنا أن التشخيص النهائي الأشيع لخزعة الكبد في دراستنا عند الأطفال هو التشمع التالي لرتق الطرق الصفراوية وعند البالغين التشمع مجهول السبب.

الكلمات المفتاحية: خزعة الكبد، التشمع.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1. المقدمة:

تلعب خزعة الكبد دوراً أساسياً في تقييم أمراض الكبد (1)(2) . حيث على الرغم من تطور الفحوص المخبرية و الوسائل التصويرية في تقييم أمراض الكبد فإنه لم يلغ الحاجة إلى إجراء خزعة الكبد (1) ، خاصةً في الحالات غير المفصرة من أمراض الكبد بناءً على تلك الوسائل السابقة (3)(5) .

تكون خزعة الكبد إما من آفة كتلية بؤرية موجودة في الكبد (خاصةً في تنشؤات الكبد) أو عينة عشوائية من النسيج الكبدي (البرانشيم الكبدي) (1)(4)(5) . ويتم أخذ خزعات الكبد إما عبر الجلد و إما عن طريق قنطرة الوريد الوداجي و إما عن طريق الجراحة و أيضاً عن طريق الإيكو عبر التنظير EUS (1)(2) .

تستخدم خزعة الكبد البرانشيمية في استطبابات عديدة منها تشخيص أمراض الكبد مثل بعض حالات التهابات الكبد الحادة و المزمنة و اضطرابات الركودة الصفراوية داخل الكبدية و أمراض الكبد الاستقلابية و الأذيات السمية و الآفات الارتشاحية و معرفة سبب ضخامة الكبد و اضطراب اختبارات وظائف الكبد الغير المفصرة (4)(5)(6) . و أيضاً تستخدم في تحديد الإنذار في تلك الأمراض و معرفة درجة الأذية النسيجية و مقدار التليف و تشخيص التشمع (4) . بالإضافة إلى تقييم العلاج و مدى الاستجابة عليه (1)(5) .

و لخزعة الكبد اختلاطات مثل أي إجراء غازٍ، و يعتبر النزف أهم هذه الاختلاطات وأخطرها والذي قد يكون مهدد للحياة ، و يكثر حدوث هذا الاختلاط خاصةً في حالات اضطراب عوامل التخثر و نقص الصفائح التي يجب التأكد من وجودها و تصحيحها قبل إجراء الخزعة بالإضافة لإيقاف الأدوية المضادة لتجمع الصفائح و الأدوية المضادة لتخثر الدم ، و من اختلاطات خزعة الكبد الألم البطني و الإنتان و أذية الأحشاء المجاورة و الوفاة (1)(4)(6) .

2. بعض الدراسات السابقة:

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة <Weigand et al>⁽⁶⁾ في مستشفى Heidelberg الجامعي في ألمانيا عام 2009، وشملت 715 خزعة كبد. كان متوسط العمر 46.7 سنة، ونسبة الذكور 57.8%. كانت نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً 6.8%. كانت نسبة الداء الكبدي الكحولي 42.7%，والتهاب الكبد C تساوي 22%，والداء الكبدي التشحمي غير الكحولي 19.5%，والتهاب الكبد B تساوي 10.8%，واعتلال الكبد الدوائي 10.8%，واعتلال الكبد المناعي الذاتي 4.8%.

كما يمكن المقارنة مع دراسة <Khalifa et al>⁽³⁾ في مستشفى South Carolina في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2021، وشملت 383 خزعة كبد. كان متوسط العمر 51 سنة، ونسبة الذكور 47%，ونسبة خزعة الكبد عبر الجلد 71% وعبر الوداجي 29%. كانت نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً 13%. كانت نسبة التهاب الكبد المناعي الذاتي 10%，و الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي 9%，و أذية الكبد المحدثة بالأدوية 8%，و الداء الكبدي الكحولي 7%，والتهاب الكبد C تساوي 7%，و التهاب الطرق الصفراوية البدئي 3%.

3. مشكلة البحث:

على الرغم من تطور الوسائل الغير الغازية (من فحوص مخبرية و وسائل تصويرية) و الاعتماد عليها في تقييم أمراض الكبد ، بقي دور خزعة الكبد مهماً خاصةً في الحالات الغير المفسرة من أمراض الكبد بناءً على تلك الوسائل .

4. هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة دور خزعة الكبد في:

- تشخيص و معرفة سبب الأمراض التي تصيب كامل البرانشيم الكبدي خاصةً في الحالات الغير المفسرة منها و التي لا يمكن تشخيصها بناءً على الاستقصاءات الأخرى.
- درجة الأذية المحدثة و مرحلة تقدم المرض الكبدي و الوصول إلى مرحلة التشمع حيث تعتبر خزعة الكبد المعيار الذهبي في تشخيص التشمع على الرغم من تطور الاستقصاءات الأخرى و بالتالي معرفة الإنذار و كيفية تدبير تلك الأمراض .

5. أهمية البحث:

بسبب عدم إجراء أبحاث مماثلة في بلادنا. و من أجل تسليط الضوء على أهمية خزعة الكبد و خاصة بعد قلّة اللجوء إليها في الفترة الأخيرة بسبب تطوّر الوسائل الغير الغازية في تقييم أمراض الكبد لما لهذه الأمراض من دور في زيادة نسبة المراضة و الوفيات التي تحدثها خاصة في المراحل المتقدمة منها و التي يصعب تدبيرها دون إجراء زرع كبد الذي يصعب توفره خاصة في بلادنا بسبب كلفته المادية العالية و قلّة اليد الخبيرة و المستلزمات الضرورية لإجرائه. لذلك لا بد من إجراء المزيد من الدراسات التي تساهم في إيجاد طرق التشخيص و التدبير الباكرين لهذه الأمراض و التقليل من نسبة اختلاطاتها.

6. مسوغات البحث:

يعتبر تحديد دور خزعة الكبد في تقييم أمراض البرانشيم الكبدي أمراً مهماً نظراً لقلّة الدراسات المشابهة في منطقتنا، ولتحديد شيوخ أمراض البرانشيم الكبدي في مجتمعنا.

7. محددات البحث:

سوف يتم إجراء الدراسة في مخابر التشريح المرضي التابعة للمشافي التي سيتم أخذ الخزعات منها و الاعتماد على القدرات و التقنيات المتوفرة فيها.

8. حدود البحث:

- العينة: 100 مريض على الأقل.
- الحد الزمني: من تاريخ الموافقة على الدراسة و لمدة سنة.
- الحد المكاني: مستشفى المواساة والمشفى الوطني ومشفى الأطفال الجامعية في دمشق.

9. منهج البحث وأدواته:

أدوات البحث:

- السجلات الطبية للمرضى.
- الاستمارة الخاصة بالبحث.

ويتضمن هذا البحث إجراء ما يلي:

- ❖ مراجعة السجلات الطبية للمرضى الذين تم إجراء خزعة كبد لديهم في المشافي والتي تم إجراء الدراسة منها بدءاً من تاريخ الموافقة على الدراسة ولمدة عام كامل.
- ❖ حيث تم أخذ البيانات وملء الاستمارة التالية:
- ❖ اسم المريض _ الجنس _ العمر _ العادات الشخصية (سوابق تناول كحول أو لا) _ القصة المرضية _ السوابق المرضية والجراحية والدوائية والعائلية _ الفحص السريري _ الفحوص المخبرية _ الاستقصاءات التصويرية _ استطباب الخزعة _ طريقة أخذ الخزعة _ نتيجة الخزعة.

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن الكبد من حيث لمحة جنينية وتشريحية وفيزيولوجية
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن مقارنة أمراض الكبد من حيث التظاهرات السريرية والاستقصاءات المخبرية والاستقصاءات التصويرية.
- ❖ الفصل الثالث: يتحدث عن خزعة الكبد من حيث الاستطبابات ومضادات الاستطباب والتقنية والاختلاطات.
- ❖ الفصل الرابع: يتحدث عن بعض تطبيقات خزعة الكبد في تقييم أمراض البرانشيم الكبدي (التشمع، التهابات الكبد الفيروسيّة، أمراض الكبد المناعية الذاتية، أمراض الكبد الاستقلابية، الأمراض الارتشاحية)

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة النتائج، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

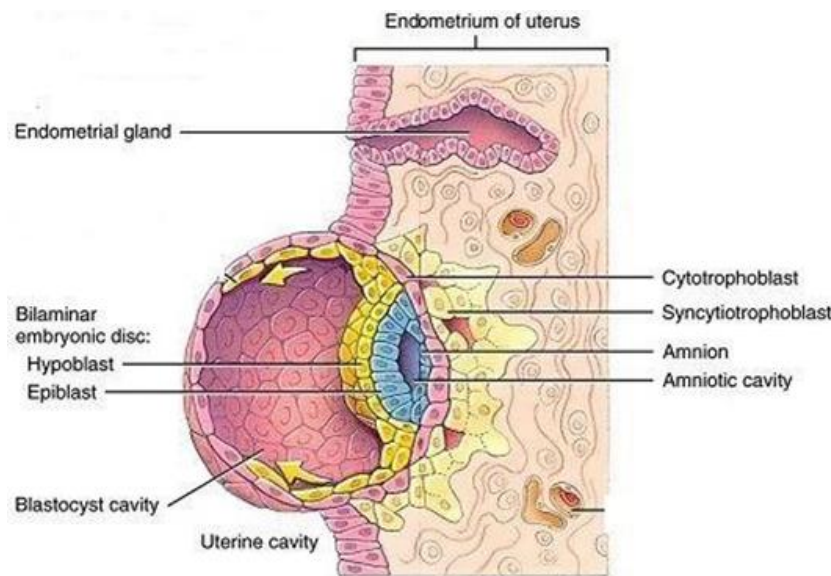
الفصل الأول

الكبد

أولاً - لمحة جنينية :

1-1- التكون الجنيني (Embryogenesis) :

- خلال الأسابيع الثلاثة الأولى من نمو الجنين يحدث انغراس (Implantation) للكيسة الأرومية (Blastocyte). (8)
- خلال الأسبوع الثاني يتشكل القرص ثنائي الوريقات و الذي يشمل الأرومة العلوية (Epiblast) و الأرومة السفلية (Hypoblast). (8)
- خلال الأسبوع الثالث تغزو الأرومة العلوية الأرومة السفلية و تتكاثر ضمن الطبقة الوسطى . وتؤدي هذه العملية إلى تطور الوريقات الجنينية الثلاث: الأديم الظاهر (Ectoderm) ، و الأديم المتوسط (Mesoderm) ، و الأديم الباطن (Endoderm). (8)



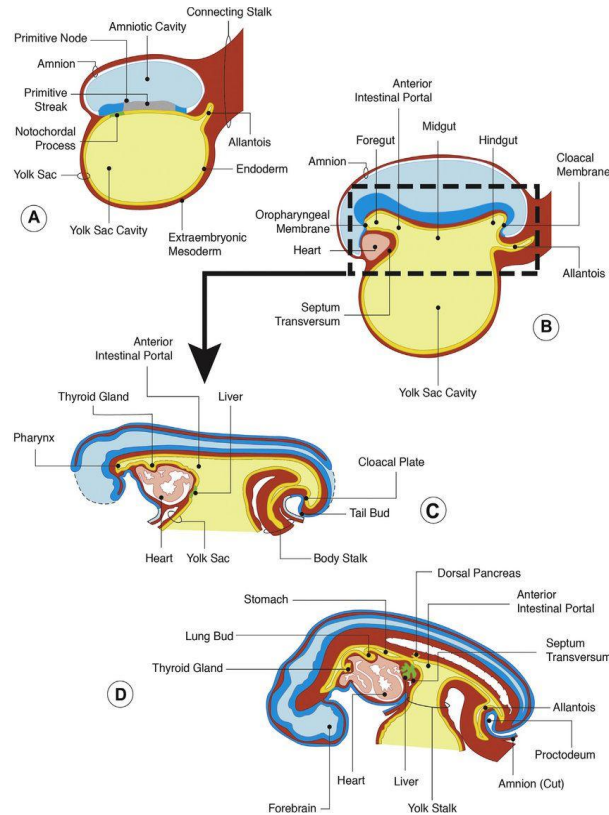
الشكل (1) الأرومة العلوية والسفلية (8)

1-2- تطور الجهاز الهضمي :

- يدخل الأديم المتوسط و الأديم الباطن في تشكل الجهاز الهضمي . يؤدي الأديم المتوسط إلى ظهور النسيج الضام بما في ذلك جدار الأنبوب الهضمي و العضلات الملساء والنسيج الضام للكبد. الأديم الباطن هو مصدر الظهارة المبطننة للأنبوب الهضمي و الكبد و المرارة و البنكرياس.(8) (10)

- خلال الأسبوع الثالث يبدأ الأنبوب الهضمي في التمايز . في البداية يتشكل المعى الابتدائي (primitive gut) على شكل أسطوانة مجوفة من خلايا الأديم الباطن محاطة بالأديم المتوسط. يتناول الأديم الباطن و ينثني بطنياً عند النهايتين الأمامية و الخلفية ، و تلنقي النهايتان بالقرب من الكيس المحي (Yolk Sac) لتشكل أنبوباً مغلقاً.(9)

- يتطور المعى الابتدائي وينقسم إلى ثلاثة أقسام : المعى الأمامي (Foregut)، و المعى المتوسط (Midgut)، و المعى الخلفي (Hindgut). يمتد المعى الأمامي من تجويف الفم إلى الجزء الأولي من الاثني عشر، و يمتد المعى المتوسط من منتصف الاثني عشر إلى الثلثين الأوليين من الكولون المعترض ، بينما يمتد المعى الخلفي من الثلث الأخير من الكولون المعترض إلى الجزء العلوي من فتحة الشرج.(8)



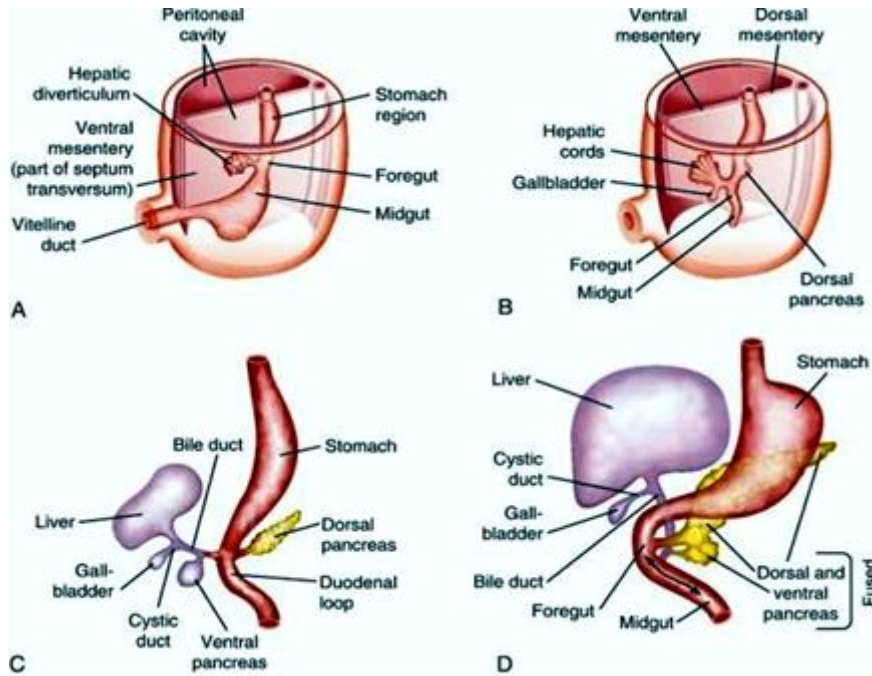
الشكل (2) تشكل المعى الابتدائي (9)

1-3- تطور الكبد و الجهاز الصفراوي:

- يبدأ برعم الكبد (Liver bud) ، أو الرتج الكبدي (Hepatic diverticulum) كإنبات ظهاري (Epithelial outgrowth) من الجدار البطني للنهاية القاصية للمعي الأمامي في نهاية الأسبوع الثالث . و بنموه السريع في الأسبوع الرابع ينمو برعم الكبد عندئذٍ ضمن الحاجز المستعرض (Transversum septum) ، وهو صفيحة من خلايا أديمية متوسطة تتوضع بين التجويف التاموري وسويقة الكيس المحي. سيسهم الحاجز المستعرض هنا في تشكيل الحجاب الحاجز والمساريقا البطنية. يندمج كلاً من البرعم الكبدي و الحاجز المستعرض ليشكلا أجزاءً من الكبد. ينمو البرعم الكبدي ضمن المساريقا البطنية، ويحافظ على صلة مع المعى الأمامي والتي ستغدو القناة الصفراوية المشتركة (Common bile duct) . سيشكل جزء رأسي من برعم الكبد الكبد ، بينما سيشكل برعم ذيلي المرارة (Gallbladder). (11)

- يتشكل الكبد من خلايا ذات مصادر مختلفة . سيشكل البرعم الكبدي المتشكل بدوره من المعى الأمامي (المشتق من الأديم الباطن) الخلايا الكبدية (Hepatocytes) بالإضافة إلى الخلايا الظهارية المبطنة للقناة الصفراوية. و ستشكل الأوردة المحية والأوردة السرية أشباه الجيوب الكبدية (Hepatic sinusoids). بينما ستشكل خلايا الحاجز المستعرض (المشتقة من الأديم المتوسط) لحمة الكبد ومحفظته (النسيج الضام فيه) بالإضافة إلى الخلايا المكونة للدم، خلايا كوففر، والنسيج الضام والألياف العضلية الملساء للسبيل الصفراوي. إنّ كلاً من الثرب الصغير الكائن بين المعدة والكبد والرباط المنجلي بين الكبد وجدار البطن الأمامي هما عبارة عن البنى النهائي للمساريقا البطنية. (10)

- بحلول الأسبوع العاشر يكون الكبد قد تطور لدرجة تجعله يشكل حوالي 10% من الوزن المضغي. أما عند الولادة فتتراجع هذه القيمة إلى 5% من وزن الجسم الكلي . للكبد وظيفة جنينية رئيسية وهو تكون الدم، أي إنتاج كريات الدم الحمراء والبيضاء . و مع دوران المعدة والعفج سيتم تعديل مسار القناة الصفراوية المشتركة (Common bile duct) إلى العفج وذلك من أمام المعى الأمامي إلى مسار من الخلف منه ، وتتضمن كذلك القناة البنكرياسية لهذا المسار تمر وذلك عند أمبولة فاتر (Ampulla of Vater). و أخيراً تمر القناة الصفراوية خلف العفج وتتشكل الصفراء من قبل الكبد في الأسبوع الثاني عشر. (11)



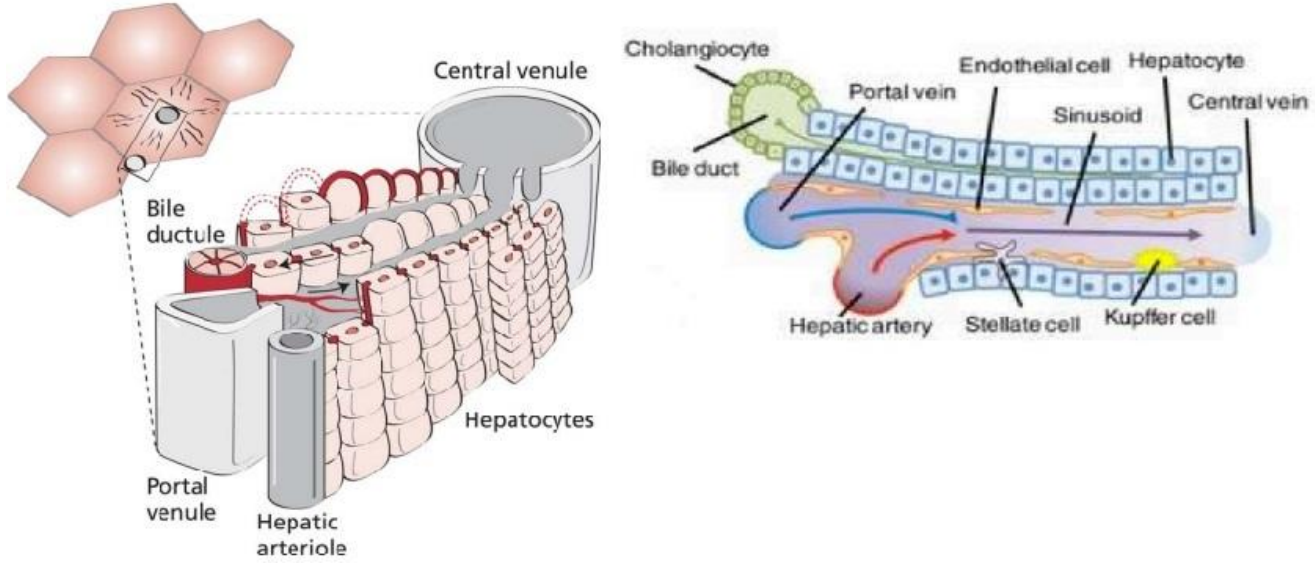
الشكل (3) تطور الكبد والجهاز الصفراوي (13)

ثانياً - لمحة تشريحية ونسجية :

- الكبد هو أكبر غدد الجسم ، يشكل 2-3 % من وزن الجسم . يزن عند الذكر البالغ 1800 غرام بينما عند الأنثى البالغة 1400 غرام . (10)(12)
- يقع في الربع العلوي الأيمن من البطن تحت قبة الحجاب الحاجز اليمنى . و يغلف الكبد بكامله بوريقة بريتنونية هي محفظة غليسون (Glisson capsule) باستثناء الباحة العارية (Bare area) محاذية لقبة الحجاب.(12)

2-1- نسيجياً:

- يتألف الكبد من أربعة فصوص (Lobes) و ثمانية قطع (Segments) وبدوره تنقسم إلى فصيصات (Lobules) ذات شكل سداسي كل فصيص في مركزه وريد مركزي . وفي حواف كل فصيص المسافات البابية التي تحوي في كل منها فرع من وريد الباب وقناة صفراوية و فرع من الشريان الكبدي والتي تتصل عن طريق أشباه الجيوب بين الخلايا الكبدية مع الوريد المركزي.(12)



الشكل (4) بنية الفصيص الكبدي (12)

- يتكون الفصيص الكبدي من 5 أنماط من الخلايا:

- الخلايا الكبدية (Hepatocyte) : وهي الخلية الوظيفية الأساسية و التي تشكل معظم البرانشيم الكبدي والتي تقوم بوظائف التصنيع و التصفية و التخزين و الاستقلاب.
- الخلايا المبطنة لأشباه الجيوب الوريدية (Sinusoidal endothelial cells): التي تصل بين المسافات البابية و ووريد مركز الفصيص.
- خلايا كوبفر (Kupffer cells) : و هي خلايا بالعة ذات وظيفة مناعية.
- الخلايا النجمية (Stellate cells): وهي الخلايا التي تقوم بتجديد و إعادة بناء النسيج الكبدي بعد أي أذية كبدية ، بالإضافة لكونها طليعة خلايا مصنعة للليف (myofibroblast).
- الخلايا الصفراوية (Cholangiocyte): وهي تبطن الأقنية الصفراوية وتقوم بإفراز بعض المواد في تصنيع الصفراء مثل الماء و البيكربونات.(10)

Table 1: Liver cells and functions

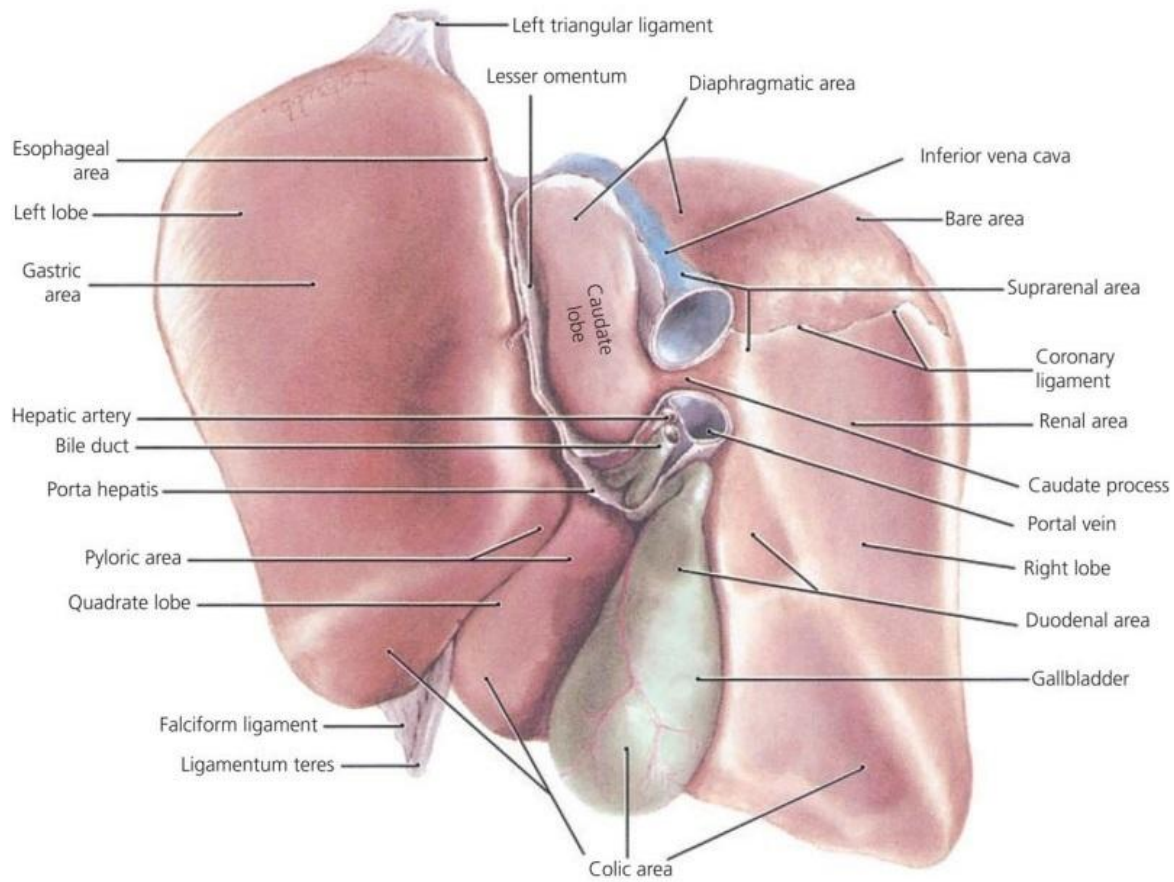
Cells Type	Functions
Hepatocyte	The primary cellular component of the liver. The processes of synthesis, storage, degradation, metabolism, and portal substances' endocrine and exocrine functions
Sinusoidal endothelial cells	The fenestrated plexus facilitates the communication between portal blood and hepatocytes
Kupffer cells	Phagocytosis and cytokine release
Stellate cells	The role of function in the process of regeneration after injury, as well as its function as a precursor to myofibroblast formation and storage of vitamin A
Cholangiocyte	The functions of the gallbladder include the transportation of bile, the secretion of bicarbonate, and the secretion of water

الشكل (5) أنماط خلايا الفصيص الكبدي (10)

2-2- وجوه الكبد :

- يتألف الكبد من خمسة وجوه : علوي و أمامي و خلفي و وحشي و سفلي (حشوي). نميز على الوجه الحشوي فصوص الكبد الأربعة :

- القسم المتوضع إلى الأيسر من الرباط المدور و الرباط الوريدي هو الفص الأيسر.
- القسم المتوضع إلى الأيمن من الرباط المدور والرباط الوريدي هو الفص الأيمن.
- يتضمن الفص الأيمن على جانبي سرة الكبد (Porta hepatis) كلاً من الفص المذنب (Caudate lobe) من الخلف و من الأمام الفص المربع (Quadrate lobe). (10)
- ونلاحظ عناصر سرة الكبد التي تتكون من الشريان الكبدي و وريد الباب و القناتين الكبديتين اليمنى و اليسرى.



الشكل (6) الوجه الحشوي للكبد (12)

2-3- أربطة الكبد :

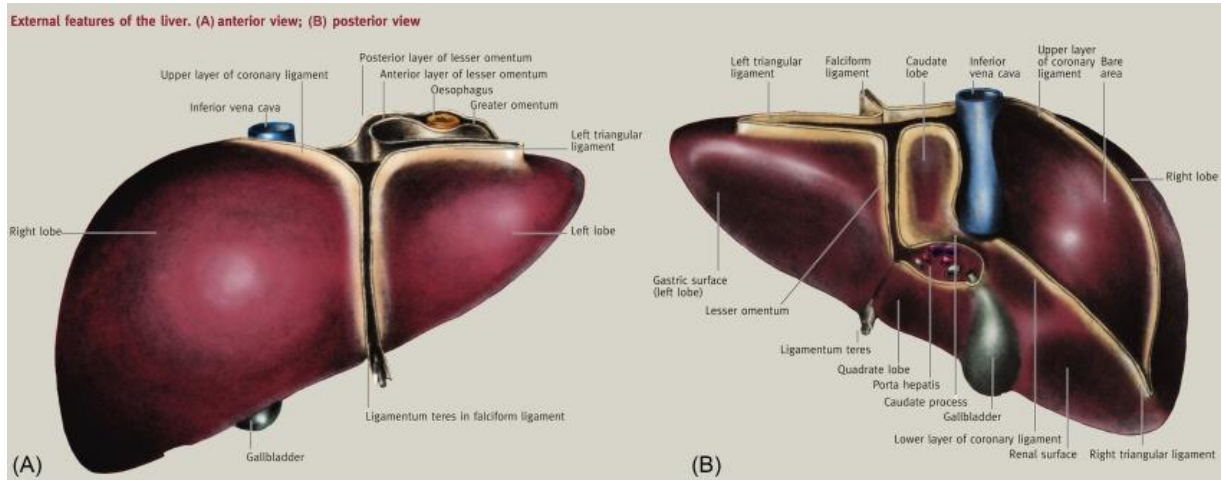
- يثبت الكبد عن طريق أربطة بريتنونية تربطه بجدار البطن الأمامي والحجاب الحاجز والأحشاء المجاورة وهي :

- **الرباط المنجلي (Falciform ligament) :** يربط الكبد بجدار البطن الأمامي يمتد الرباط المنجلي على الوجه الأمامي للكبد ثم على الوجه العلوي ثم ينشطر إلى طبقتين يمينى و يسرى. تشكل الطبقة اليمنى الطبقة العلوية من الرباط الإكليلي ، و تشكل الطبقة اليسرى الطبقة العلوية من الرباط المثلاثي الأيسر. (10)

- **الرباط الإكليلي (Coronary ligament) :** يتألف من وريقة أمامية عبارة عن تمادي لإحدى وريقتي الرباط المنجلي ، و ريقة خلفية تتشكل من انعكاس البرتوان من الوجه السفلي للحجاب الحاجز باتجاه الوجه الخلفي للكبد. (10)

- **الرباط المثلاثي الأيسر (Left triangular ligament) :** ناتجة عن التقاء الوريقتين الأمامية و الخلفية للرباط الإكليلي في الجهة اليسرى . (10)

- **الرباط المثلثي الأيمن (Right triangular ligament)** : ناتجة عن التقاء الوريقتين الأمامية و الخلفية للرباط الإكليلي من الجهة اليمنى . (10)
- تحصر الوريقتين الأمامية والخلفية للرباط الإكليلي و بين الرباطين المثلثين الأيمن والأيسر باحة كبدية خالية من البرتوان تدعى الباحة العارية (Bare area). (10)
- **الرباط المدور (Round ligament)** : هو البقايا الجنينية للوريد السري يسير ضمن وريقتي الرباط المنجلي ويمر في شق على الوجه الحشوي مع الفرع الأيسر لوريد الباب. (10)
- **الثرب الصغير (Lesser omentum)** : يتمادى من الرباط المثلثي الأيسر باتجاه الوجه الحشوي للكبد محيطاً بسرة الكبد و يصل بينه و بين الانحناء الصغير للمعدة. (10)
- **الرباط الوريدي (Ligamentum venosum)** : هو البقايا الجنينية للقناة الوريدية ، و يرتكز على الفرع الأيسر لوريد الباب ثم يصعد للأعلى عبر شق على الوجه الحشوي للكبد ليرتكز في الأعلى على الوريد الأجوف السفلي. (10)



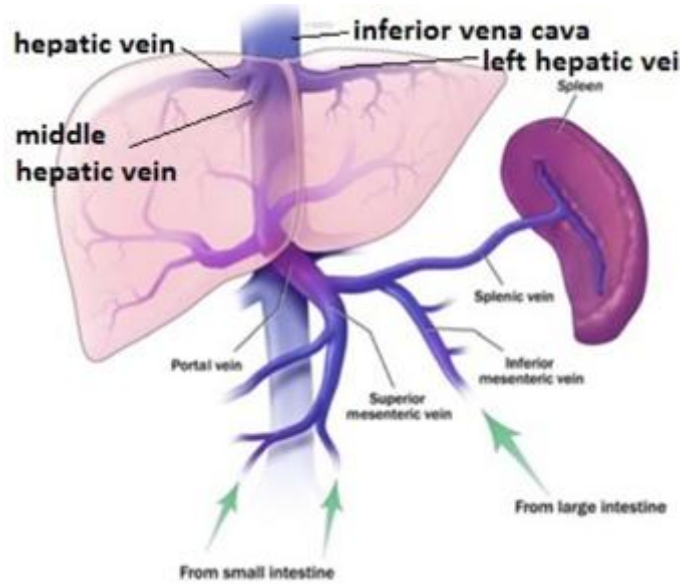
الشكل (7) أربطة الكبد (10)

4-2 - الأوعية الدموية للكبد :

- ينقل الدم إلى الكبد عبر وعائين أساسيين هما:

الشريان الكبدي (Hepatic artery): يحمل الدم المؤكسج إلى الكبد و يشكل حوالي 30% من الدم الوارد إلى الكبد . ينشأ من الجذع الزلاقي (أحد الفروع الرئيسية للأبهر البطني) ثم ينقسم إلى فرعين أيمن و أيسر قبل دخوله إلى سرة الكبد. (10)

- وريد الباب (Portal vein) : يحمل الدم الوريدي الغني بالمنتجات الهضمية القادمة من السبيل المعدي المعوي إلى الكبد و يشكل 70% من الدم الوارد للكبد. ينشأ من التقاء الوريد المساريقي العلوي مع الوريد الطحالي ومنه إلى سرة الكبد. (10)
- تقوم أشباه الجيوب بتوصيل الدم الشرياني و الوريدي البابي إلى أوردة مركز الفصيصات الكبدية و التي بدورها تنزح الدم الوريدي لتشكل الأوردة فوق الكبد الثلاثة (أيمن و متوسط وأيسر) لتصب في الوريد الأجوف السفلي (Inferior vena cava). (10)

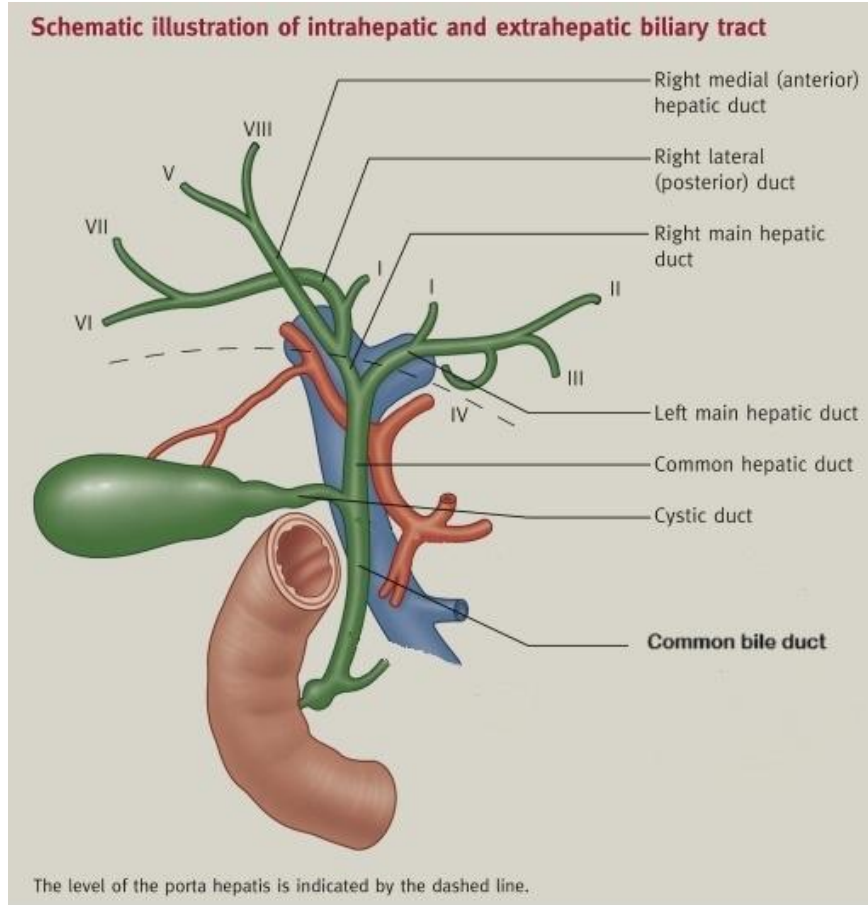


الشكل (8) العود الوريدي للكبد (10)

2-5- الجهاز الصفراوي للكبد:

- يبدأ النزح الصفراوي من القنوات الصفراوية من المسافات البابية على أطراف الفصيصات البابية والتي تجتمع لتشكل الأقفنية الصفراوية داخل الكبد و التي تشكل في النهاية القناتين الكبديتين اليمنى واليسرى (Right and Left hepatic ducts) اللتين تخرجان من سرة الكبد و تلتقيان لتشكل القناة الكبدية المشتركة (Common bile duct). (14)

- تنشأ القناة الكيسية (Cystic duct) من المرارة والتي تلتقي مع القناة الكبدية المشتركة لتشكل القناة الصفراوية المشتركة (Common bile duct). تصب القناة الصفراوية المشتركة مع القناة البنكرياسية المشتركة في مجل فاتر في العفج. (14)

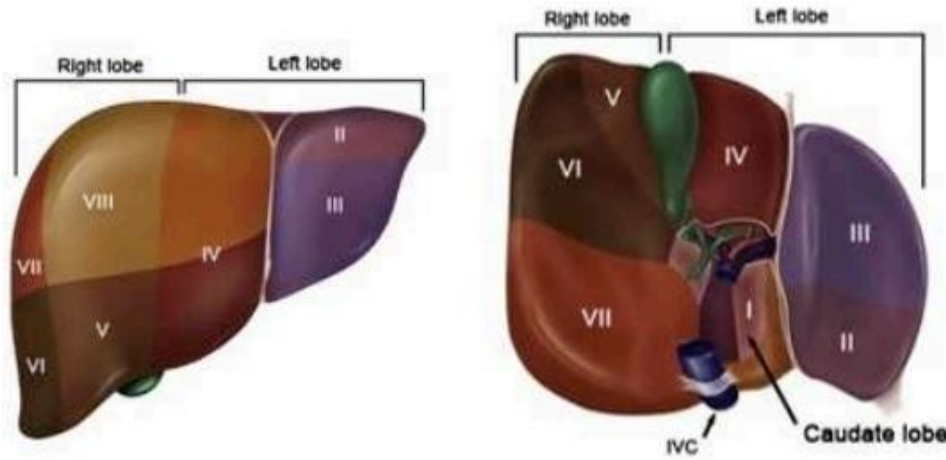


الشكل (9) الأفتية الصفراوية للكبد (14)

2-6- التشريح الوظيفي للكبد:

- التشريح الوصفي للكبد يقوم على وجود فصين كبديين أيمن و أيسر بينهما الرباط المنجلي. و لكن بمتابعة عناصر سرة الكبد (الشريان كبدي ، وريد الباب ، القناتين الكبديتين) داخل الكبد نلاحظ أن الفرع الأيسر للشريان الكبدي يغذي الفص الأيسر و قسماً من الفص الأيمن، و الفرع الأيمن لا يغذي بالكامل الفص الأيمن وكذلك الأمر لفرعي وريد الباب و القناتين الكبديتين اليمنى و اليسرى. (12)

- منه يمكننا الحديث عن كبد أيمن و أيسر لكل منهما فرع من عناصر السرة الكبدية (وريد الباب ، شريان كبدي ، قناة صفراوية). و بمتابعة هذه العناصر داخل الكبد نجد أن فروعها الانتهازية تتوزع في القطع الكبدية الثمانية (Segments) بحيث يكون لكل قطعة كبدية فرع شرياني و فرع من وريد الباب و فرع قناة صفراوية.(12)
- القطعتين II و III تشكل الفص الأيسر، بينما القطع V و VI و VII و VIII تشكل الفص الأيمن ، والفص المذنب هو القطعة I . و كل قطعة من هذه القطع تشكل وحدة وظيفية مستقلة يمكن استئصالها جراحياً دون التأثير على مجمل الوظيفة الكبدية.(12)



الشكل (10) القطع الكبدية (10)

ثالثاً - لمحة فیزیولوجیة:

3-1- إنتاج الصفراء :

- تعتبر الصفراء ضرورية لهضم الدسم والتخلص من السموم التي لا تستطيع الكليتان إخراجها. و تتكون من مكونات متعددة، بما في ذلك الأملاح الصفراوية، البيليروبين، الكوليسترول، والفسفوليبيد، التي يتم تصنيعها بواسطة الخلايا الكبدية.(10)
- تُفرز الصفراء في الأقنية الصفراوية ويمكن تخزينها في المرارة أو إفرازها في الاثني عشر، حيث تشارك في عملية الهضم وتُعاد تدويرها عبر الدورة الصفراوية المعوية.(10)

3-2- التصنيع:

- يقوم الكبد بتصنيع العديد من العناصر الحيوية الأساسية في الجسم مثل البروتينات حيث يقوم بتصنيع معظم بروتينات الجسم مثل عوامل التخثر و الألبومين والبروتينات الشحمية.(10)

3-3- التصفية:

- وهي من أهم وظائف الكبد حيث يقوم الكبد بالتخلص من السموم الواردة إليه سواء كانت خارجية قادمة من الغذاء الممتص من الأمعاء عبر جملة وريد الباب و استقلابها وتحويلها إلى مواد يسهل إخراجها في البول (مثل الأمونيا و تحويلها إلى بولة Urea) أو إخراجها عن طريق الصفراء . أو سموم داخلية مثل البيلروبين الناتج عن انحلال الكريات الحمر و تقويض الهيم حيث يقوم بتحويله إلى البيلروبين المقترن الذي يطرح في الصفراء . (10)

3-4- التخزين:

- يقوم الكبد بتخزين الجلوكوز على شكل غليكوجين حيث يعتبر مصدر الطاقة الأساسي خاصة أثناء فترة الصيام . و يقوم الكبد بتخزين مواد أخرى مثل الحديد على شكل فرتين و الفيتامينات الذوابة في الدسم، مثل فيتامين E ، ويلعب دوراً في استقلاب الفيتامين K ، وهو ضروري لتخثر الدم . (10)(15)

الفصل الثاني

مقاربة أمراض الكبد

أولاً- التظاهرات السريرية :

1-1- اليرقان (Jaundice) :

1-1-1- مقدمة:

- يعد من أهم الأعراض و العلامات السريرية في أمراض الكبد. يحدث نتيجة ارتفاع بيلروبين المصل (أكثر من 3غ/دل) مما يؤدي تلون الجلد و صلابة العين و الأغشية المخاطية بالأصفر. وتحتاج مقاربة اليرقان إلى أخذ قصة مرضية مفصلة، و فحص سريري دقيق، و إجراء بعض الفحوص المخبرية و الوسائل التصويرية . (16)



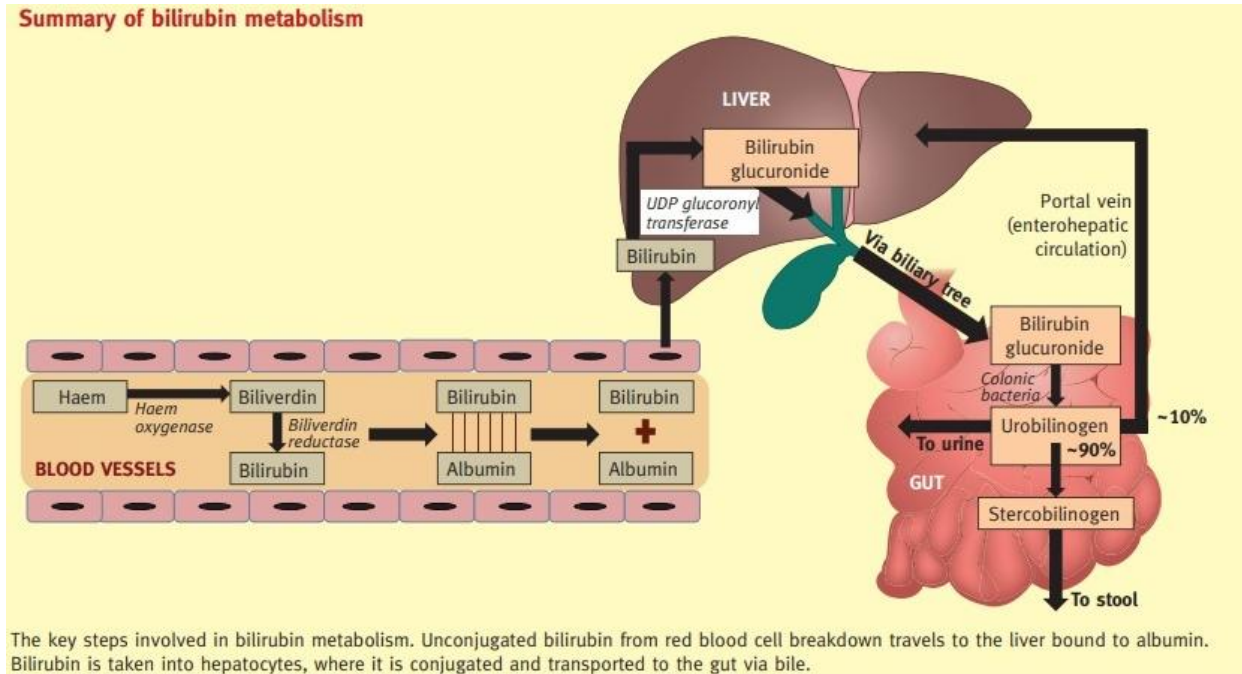
الشكل (11) اصفرار الصلبة في اليرقان (18)

1-2- الفيزيولوجيا المرضية:

- ينتج البيلروبين من تقويض الهيم والذي ينشأ بشكل رئيسي من تحلل الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء . بينما يأتي معظم البيلروبين من الهيموغلوبين، فإن كميات صغيرة تأتي من بروتينات أخرى تحتوي على الهيم مثل الميوجلوبين . يتم تشكيل البيلروبين في مرحلتين: أولاً، يتم تحويل الهيم إلى بيلفيردين، ثم يتم اختزال البيلفيردين

إلى البيليروبين الغير المقترن (unconjugated bilirubin) بواسطة إنزيم مختزل. يرتبط البيليروبين غير المقترن بالألبومين لنقله إلى الكبد، حيث يخضع لعملية الاقتران بواسطة إنزيم يوريدين داي فوسفات UDP غلوكورونيل ترانسفيراز. (16)

- بعد الاقتران، يتم إفراز البيليروبين المقترن (conjugated bilirubin) من خلايا الكبد إلى الجهاز الصفراوي ويدخل الأمعاء عبر الصفراء. في الأمعاء، يتم امتصاص البيليروبين المقترن بشكل رئيسي بواسطة خلايا الأمعاء، حيث يتحول إلى يوروبيلينوجين، الذي يمكن أن يُطرح في البول، بينما يُخرج أي بيليروبين غير ممتص في البراز على شكل ستيروكوبيلينوجين. يمكن أن تؤدي زيادة مستويات البيليروبين غير المقترن أو المقترن بسبب اضطرابات في استقلاب البيليروبين إلى اليرقان. (16)



الشكل (12) استقلاب البيليروبين (17)

3-1-1 التصنيف:

- يمكن تصنيف اليرقان بناءً على أسبابه إلى ثلاثة أنواع (16):

1. اليرقان ما قبل الكبدي (Prehepatic causes): يحدث عندما يكون هناك زيادة في إنتاج البيليروبين غير المقترن فوق قدرة الكبد على استقلابه وغالبًا ما يكون بسبب انحلال الدم.
2. اليرقان الكبدي (Hepatic causes): يحدث نتيجة أذية الخلايا الكبدية مثل التهابات الكبد بأسبابها حيث تتأثر وظيفة قبط البيلروبين غير المقترن و عملية اقترانه و إفرازه في الأوعية الصفراوية. ، و قد تحدث

بسبب اضطرابات تؤثر على نشاط إنزيمات الكبد التي تعيق عمليات الاقتران و إفراز البيلروبين . تعتبر متلازمة غيلبرت (Gilbert syndrome) من أكثر هذه الحالات شيوعاً، وهي ناتجة عن خلل وراثي في أنزيم يوريدين داي فوسفات UDP غلوكورونيل ترانسفيراز يؤدي إلى نقص في اقتران البيلروبين . ومتلازمتا روتر (Rotor syndrome) و دوين جونسون (Dubin Jonson syndrome) اللتان تؤديان إلى خلل في إفراز البيلروبين المقترن إلى الصفراء .

3. اليرقان ما بعد الكبدي (Posthepatic causes): يحدث نتيجة عائق في تصريف الصفراء عبر الأقفنية الصفراوية، و الذي يمكن أن يكون لأسباب عديدة مثل حصيات الطرق الصفراوية أو خباثات الطرق الصفراوية و البنكرياس .

Table 1. Differential diagnosis of jaundice

Prehepatic causes of jaundice	Hepatic causes of jaundice	Posthepatic causes of jaundice
Hemolysis	Drug-induced liver injury	Surgical strictures
Hemolytic reactions	Alcoholic hepatitis	Bile stones
Hematoma	Autoimmune hepatitis	Bile duct cancers
Pulmonary infarction	Hemochromatosis Ischemic hepatitis	Compression of the bile ducts
Drugs	Nonalcoholic fatty liver disease Alpha-1 antitrypsin deficiency Viral hepatitis	Tumors Pancreatitis

الشكل (13) تصنيف اليرقان (16)

- و أيضاً يمكن تصنيف اليرقان و بالتالي معرفة سببه بناء على نوع البيلروبين المرتفع إلى (17):

1. اليرقان على حساب ارتفاع البيلروبين الغير المقترن : و يكون بسبب انحلال الدم بكافة أسبابه و أيضاً بسبب نقص فعالية أنزيم الاقتران UDP غلوكورونيل ترانسفيراز كما في متلازمة غيلبرت (Gilbert syndrome) و الحالات المتقدمة من قصور الخلية الكبدية و التشمع.
2. اليرقان على حساب ارتفاع البيلروبين المقترن: و يكون بسبب التهابات الكبد بأسبابها والركودة الصفراوية سواء داخل كبدية مثل التهاب الطرق الصفراوية البدئي (PBC) و التشمع و الحمل أو خارج كبدية مثل انسداد الطرق الصفراوية خارج كبدية نتيجة حصيات أو خباثات الطرق الصفراوية و البنكرياس أو تضيقات حميدة مثل التضيقات بعد الرضوض الجراحية و رتق الطرق الصفراوية عند الأطفال و التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي (PSC).

Causes of unconjugated hyperbilirubinaemia		
Increased bilirubin production	Impaired hepatic bilirubin uptake	Impaired bilirubin conjugation
Extravascular haemolysis Haematoma Intravascular haemolysis (haemolytic anaemia, hereditary spherocytosis)	Hepatic failure Portosystemic shunts Medications (rifampicin, probenecid) Congestive cardiac failure	Gilbert's syndrome Crigler–Najjar syndrome Neonates Advanced cirrhosis Hyperthyroidism Medications (ethinyl oestradiol)
Causes of conjugated hyperbilirubinaemia		
Intrahepatic cholestasis	Hepatocellular injury	Extrahepatic cholestasis
Primary biliary cirrhosis Alcoholic hepatitis Non-alcoholic steatohepatitis Viral hepatitis Drugs (e.g. steroids, antibiotics and neuroleptic medications) Herbs/toxins (e.g. Jamaican bush tea, arsenic) Infiltrative diseases (e.g. lymphomas, sarcoidosis) Pregnancy Hereditary conditions	Viral hepatitis Alcoholic hepatitis Non-alcoholic steatohepatitis Autoimmune liver disease Drugs (including idiosyncratic drug reactions) Neoplasia (e.g. hepatocellular carcinoma) Infiltrative diseases (e.g. lymphomas, sarcoidosis) Vascular (e.g. Budd–Chiari syndrome, severe heart failure) Metabolic/hereditary conditions	Cholelithiasis (gallstone disease) Neoplasia (e.g. pancreatic cancer, cholangiocarcinoma) Primary sclerosing cholangitis Acute or chronic pancreatitis Benign strictures

الشكل (14) أسباب ارتفاع البيليروبين غير المقترن والمقترن (16)

1-2- أعراض و علامات مرتبطة بالمرض الكبدي المزمن المتقدم :

– هناك عدة مظاهر تشير إلى المرض الكبدي المزمن المتقدم:

- التعب و الوهن العام. (20)
 - قصر القامة وفشل النمو عند الأطفال. (20)
 - القمه و نقص الوزن. (20)
 - رائحة النتن الكبدي (Fetor hepaticus): يحدث نتيجة ارتفاع مستويات الأمونيا بسبب قصور الخلية الكبدية ونقص قدرتها على استقلابه و تحويله إلى بولة. مما يؤدي إلى إطرار الأمونيا من الأسناخ الرئوية في هواء الزفير و ظهور هذه الرائحة. (19)
 - الحمامي الراحية و العنكبوت الوعائي : تحدث نتيجة زيادة الأستروجين الحر المترافق مع نقص تركيب البروتين الرابط للهرمونات الجنسية ضمن الكبد مما يؤدي إلى توسعات وعائية و تشكل عنكبوتات وعائية (Spider naevi) ضمن توزع الوريد الأجوف العلوي على أعلى الجذع و الذراعين والوجه . وقد يحدث نتيجة ارتفاع الأستروجين تنثدي (Gynaecomastia) وضمور الخصيتين عند الرجال. (18)(20)
 - الأظافر البيضاء (Leukonychia) نتيجة نقص الألبومين و تنقرط الأصابع. (20)
- (finger clubbing). (18)(20)

- كبر حجم البطن (Abdominal swelling): نتيجة وجود حبن (Ascites) أو ضخامة الكبد (وفي الحالات المتقدمة من التشمع يصبح صغيراً) أو ضخامة الطحال. (18)(20)
- وذمات طرفين سفليين نتيجة احتباس السوائل و نقص الألبومين. (18)(20)

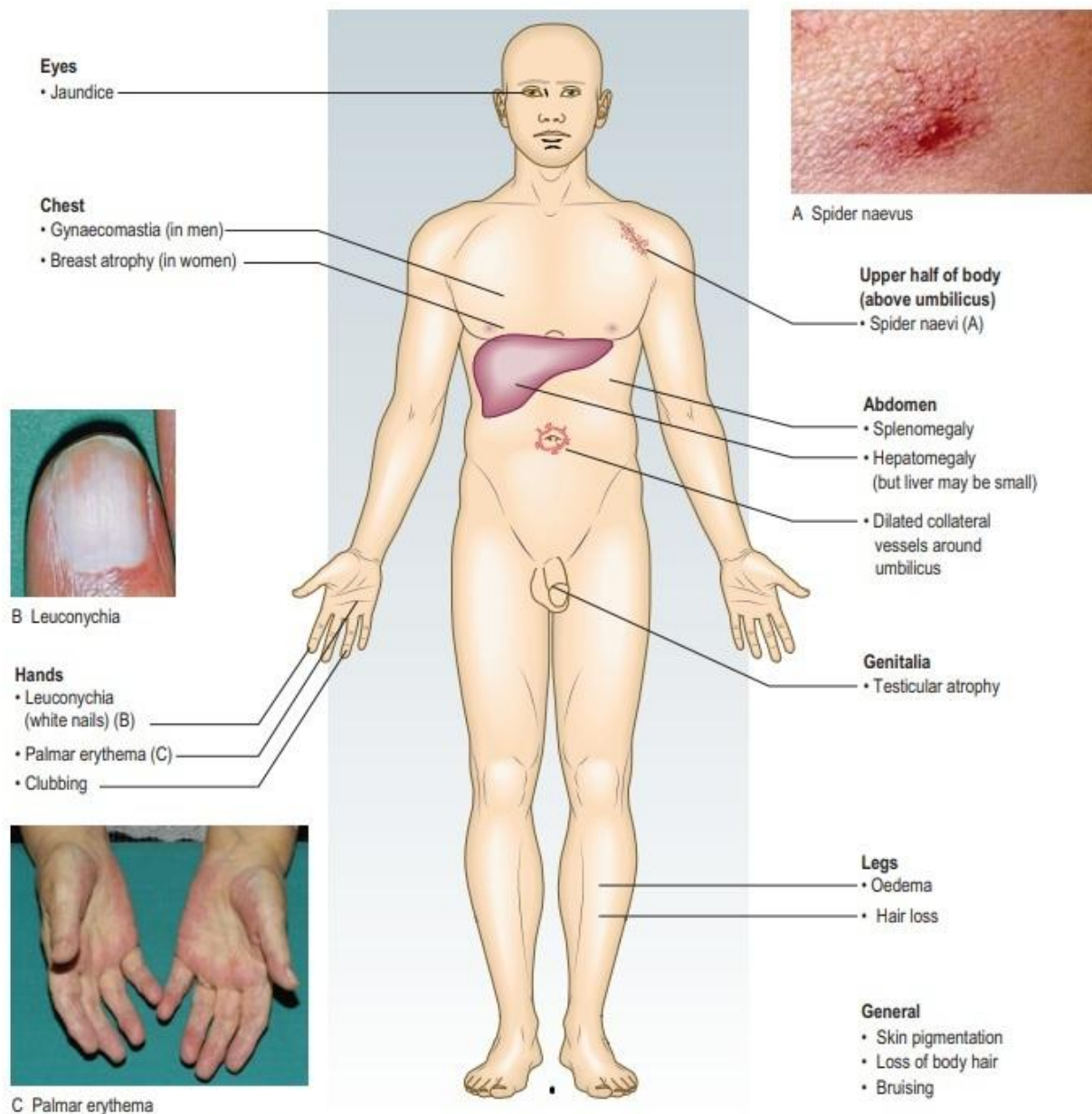


Fig. 6.9 Features of chronic liver disease.

الشكل (15) مظاهر المرض الكبدي المزمن المتقدم (18)

1-3- ضخامة الكبد (Hepatomegaly) و ضخامة الطحال (Splenomegaly):

تنجم الضخامة الكبدية عن (18):

- أمراض البرانشيم الكبدي المزمنة بكافة أسبابها مثل :

- التهابات الكبد (الفيروسية و المناعية الذاتية).
- الالتهابات الاستقلابية (تشحم الكبد و الداء الكبدي الكحولي وأدواء الخزن عند الأطفال).
- الالتهابات الارتشاحية (الداء النشواني و الساركوئيد).
- التشمع في المراحل الباكرة و لكن الكبد يصبح منكماشاً في المراحل المتقدمة.

- الخباثات :

- الخباثات الدموية .
 - الأورام الانتقالية الثانوية .
 - سرطان الخلية الكبدية البدئي (HCC).
- أسباب احتقانية : نتيجة ضعف العود الوريدي للكبد مثل:

- متلازمة بودكياري
 - قصور القلب الأيمن.
- و تعتبر ضخامة الطحال أحياناً من العلامات السريرية للأمراض الكبدية و التي قد ترتبط أحياناً مع ضخامة الكبد و أهم هذه الأسباب (18):

- المرض الكبدي المزمن مع فرط توتر وريد الباب.
- أمراض النقي التكاثرية.
- الخباثات الدموية.
- الداء النشواني و الساركوئيد.
- أدواء خزن الغليكوجين عند الأطفال .
- أخماج مثل : البروسيلا و السالمونيلا و الملاريا و التدرن.

6.10 Causes of hepatomegaly

Chronic parenchymal liver disease

- Alcoholic liver disease
- Hepatic steatosis
- Autoimmune hepatitis
- Viral hepatitis
- Primary biliary cirrhosis

Malignancy

- Primary hepatocellular cancer
- Secondary metastatic cancer

Right heart failure

Haematological disorders

- Lymphoma
- Leukaemia
- Myelofibrosis
- Polycythaemia

Rarities

- Amyloidosis
- Budd–Chiari syndrome
- Sarcoidosis
- Glycogen storage disorders

الشكل (16) أسباب ضخامة الكبد (18)

6.13 Causes of splenomegaly

Haematological disorders

- Lymphoma and lymphatic leukaemias
- Myeloproliferative diseases, polycythaemia rubra vera and myelofibrosis
- Haemolytic anaemia, congenital spherocytosis

Portal hypertension

Infections

- Glandular fever
- Malaria, kala-azar (leishmaniasis)
- Bacterial endocarditis
- Brucellosis, tuberculosis, salmonellosis

Rheumatological conditions

- Rheumatoid arthritis (Felty's syndrome)
- Systemic lupus erythematosus

Rarities

- Sarcoidosis
- Amyloidosis
- Glycogen storage disorders

الشكل (17) أسباب ضخامة الطحال (18)

4-1 - الحبن (Ascites):

- هو عبارة عن تجمع سائل حر ضمن جوف البريتوان مما يؤدي إلى كبر غير طبيعي في حجم البطن. ويعتبر من التظاهرات السريرية المهمة خاصة في المراحل المزمنة و المتقدمة من أمراض الكبد.(20)



الشكل (18) الحبن (18)

1-4-1 - الآلية المرضية:

- يحدث الحبن باليتين أساسيتين :

- الحبن المرتبط بفرط توتر وريد الباب (Portal hypertensive ascites):
و يعتبر الآلية الأشيع (90%) يحدث بسبب أي عائق في مسار وريد الباب إما على مستوى قبل دخوله للكبد (خثار وريد الباب) أو على مستوى الكبد (التشمع و يعتبر السبب الأشيع للحبن 84%) أو بعد كبدي (متلازمة بودكياري ، قصور القلب الأيمن).(21)(22)

- الحبن الغير المرتبط بفرط توتر وريد الباب (Non-portal hypertensive ascites): يحدث نتيجة آفات داخل البريتوان مثل أخماج (تدرن بريتوان ، التهاب بريتوان ثانوي) أو خباثات (الأورام الانتقالية الثانوية للبريتوان). (21)

Table 1: Different etiological distributions of ascites in developed and developing countries.

Etiologies	USA, %	China, %
Portal hypertension	90.7	44.7
Cirrhosis	84.1	30.3
Cardiac ascites	2.7	4.0
Miscellaneous portal hypertensive	3.9	10.3
Fulminant hepatic failure	0.7	1.7
Acute hepatitis superimposed on cirrhosis	1.2	3.5
Hepatic sinusoidal obstruction syndrome	0	4.6
Budd-Chiari syndrome	0	0.2
Portal vein occlusion	0	0
Chylous cirrhotic ascites	1.1	0.2
Unexplained portal hypertension	0	0.2
Non-portal hypertension	4.5	40.1
Malignant ascites	2.4	24.2
Miscellaneous non-portal hypertensive	2.1	15.9
Tuberculous peritonitis	0.7	6.7
Pancreatic ascites	0.4	3.2
Secondary bacterial peritonitis	0.3	1.7
Chylous malignant ascites	0.1	0.3
Connective tissue disease	0	1.3
Eosinophilic gastroenteritis	0	1.1
Nephrotic syndrome	0.2	0.6
Dialysis-related ascites	0	0.3

الشكل (19) أسباب الحبن ونسب انتشارها (21)

1-4-2- مقارنة الحبن:

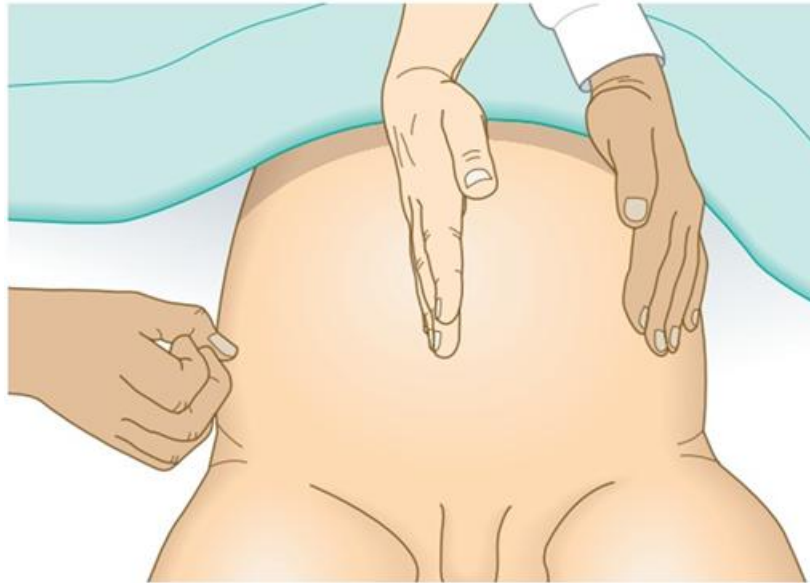
- تشمل مقارنة الحبن أخذ قصة مرضية مفصلة (سوابق مرض كبدي مزمن ، مرض قلبي ، خباثات) و فحص سريري دقيق ومن ضمنها (18) (21) :

- وجود علامات مرتبطة بالمرض الكبدي المزمن مثل : عنكبوت وعائي ، حمamy راحية، ضخامة الطحال وغيرها.

- وجود علامات قصور القلب مثل: وذمات طرفين سفليين، انتباج الوداجي وغيرها.
- علامات الحبن: الأصمية المتنتلة (Shifting Dullness)، علامة النهز (fluid thrill).



الشكل (20) علامة الأصمية المتنتلة (18)



الشكل (21) علامة النهز (18)

- بالإضافة إلى إجراء بعض الفحوص المخبرية وعلى رأسها تحليل سائل الحبن والذي سنتحدث عنه لاحقاً في قسم الاستقصاءات المخبرية.

ثانياً : الاستقصاءات المخبرية :

1-2 - اختبارات وظائف الكبد (Liver function tests) :

- تقسم اختبارات وظائف الكبد إلى (23):

- اختبارات أذية الخلية الكبدية (ناقلات الأمين Aminotransferases).
- اختبارات الركودة الصفراوية (الفوسفاتاز القلوية ALP ، ناقل ببتيد غاما غلوتاميل GGT).
- الوظيفة الإفراغية (البيلروبين).
- وظيفة التصنيع (الألبومين ، زمن البرثرومبين).

1-1-2 - اختبارات أذية الخلية الكبدية (Tests of Hepatocellular injury):

- ناقل أمين الألانين (Alanine transferase ALT) وناقل أمين الأسبارتات (Aspartate transferase AST) من الأنزيمات الموجودة داخل الخلية الكبدية والتي تنتشر خارج الخلية الكبدية و يزداد تركيزها في مصل الدم في حال حدوث تخرب في الخلية الكبدية. (23)

- يقع أنزيم AST في هيولى و متقدرات الخلية الكبدية ولكن أيضاً موجود في خلايا أخرى مثل خلايا الألياف العضلة القلبية و الهيكلية بالإضافة والكلى و البنكرياس. بينما يقع أنزيم ALT حصراً في هيولى الخلية الكبدية و بالتالي يعتبر أكثر نوعية لأذية الخلية الكبدية من AST. (23)

- يمكن تصنيف أسباب ارتفاع ناقلات الأمين أو أذية اخلية الكبدية إلى درجات (22)(23):

- معتدل (>100 وحدة دولية/ل) : مثل التهاب الكبد الفيروسي المزمن B,C ، الداء الزلاقي ، الداء الكبدي التشحمي الغير كحولي (NAFLD) .
- متوسط (100 - 350 وحدة دولية/ل) : ما سبق بالإضافة إلى الداء الكبدي الكحولي ، التهاب الكبد المزمن المناعي الذاتي ، الانسداد الصفراوي الحاد ، متلازمة بودكياري.
- شديد (< 1000 وحدة دولية/ل) : التهاب الكبد الفيروسي الحاد ، التهاب الكبد الإقفاري (Ischaemic hepatitis) ، متلازمة بودكياري الحادة ، التسمم بالباراسيتامول.

TABLE 1.1 Causes of elevated serum transaminase

Degree of elevation	Cause
Mild (<100 iu/l)	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Chronic viral hepatitis B or C Haemochromatosis Coeliac disease Non-hepatic (thyroid disease, haemolysis, myopathy, strenuous exercise) (AST elevation)
Moderate (100–350 iu/l)	As above, plus Alcoholic hepatitis Autoimmune hepatitis Acute biliary obstruction Budd-Chiari syndrome Wilson's disease
Major (>1000 iu/l)	Paracetamol poisoning Acute viral hepatitis Autoimmune hepatitis Ischaemic hepatitis Budd-Chiari syndrome

الشكل (22) أسباب ارتفاع ناقلات الأمين (23)

2-1-2- اختبارات الركودة الصفراوية (Cholestasis):

– يتواجد أنزيم الفوسفاتاز القلوية (Alkaline Phosphatase ALP) في عدة خلايا غير الخلايا الكبدية مثل الخلايا العظمية و المشيمة عند الحامل وبالتالي يرتفع بأذية الخلايا السابقة . و لكن يعتبر ارتفاع أنزيم الفوسفاتاز القلوية (ALP) أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الطبيعي و المرافق لارتفاع أنزيم ناقل ببتيد غاما غلوتاميل (Gamma glutamil peptide GGT) مشعر حساس لأمراض الركودة الكبدية الصفراوية.(23)

– تقسم أمراض الركودة الكبدية الصفراوية إلى :

← ركودة صفراوية خارج كبدية : تحدث نتيجة انسداد في الطرق الصفراوية خارج كبدية بكافة أسبابها مثل حصيات أو خباثات الطرق الصفراوية .(23)

← ركودة صفراوية داخل كبدية: تحدث نتيجة نقص تصريف الصفراء من الأفتية الصفراوية داخل كبدية ومن أسبابها (23) :

- التهاب الطرق الصفراوية البدئي (Primar biliary cholangitis PBC) .
- التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي (Primary sclerosing cholangitis PSC).
- التشمع.
- آفات ارتشاحية داخل الكبد مثل الخباثات والداء النشواني و الساركويد.

TABLE 1.2 Causes of elevated alkaline phosphatase in liver disease

Degree of elevation	Cause
Minor (<3× ULN)	All types of liver disease (hepatitis, cirrhosis, infiltrative diseases, sepsis, congestive cardiac failure)
Major (>3× ULN)	Biliary obstruction due to stones, pancreatic cancer, cholangiocarcinoma Liver malignancy/metastases Primary sclerosing cholangitis Primary biliary cirrhosis Sepsis Cholestatic drug-induced liver injury (DILI) Sarcoidosis, amyloidosis

الشكل (23) أسباب ارتفاع الفوسفاتاز القلوية (23)

2-1-3- الوظيفة الإفراغية (Excretory function):

- ويعبر عنها البيلروبين (bilirubin) حيث يقوم الكبد بالتخلص من العديد من السموم الواردة إليه و استقلابها و إخراجها عن طريق الصفراء ومنها البيلروبين الناتج عن انحلال الكريات الحمر و تقويض الهيم حيث يقوم بتحويله إلى البيلروبين المقترن و الذي يطرح في الصفراء. و تحدثنا عن البيلروبين واستقلابه و أسباب ارتفاعه في فقرة "اليرقان" من قسم "التظاهرات السريرية" من الفصل الثاني.

2-1-4- اختبارات وظيفة التصنيع الكبدي (Test of Liver Synthetic Function):

– زمن البروترومبين (Prothrombin Time PT):

يقوم الكبد بتصنيع عوامل التخثر ومن ضمنها العوامل التي تعتمد على الفيتامين K وهي (2 ، 7 ، 9 ، 10) . و يدخل العامل السابع في السبيل الخارجي لعملية التخثر و يعبر عنه زمن البروترومبين (PT) . يتناول زمن البروترومبين في الأمراض الكبدية إما بسبب حدوث قصور خلية كبدية أو نقص فيتامين K بسبب ركودة صفراوية مما يؤدي نقص تصنيع عوامل التخثر وعلى رأسها العامل السابع بسبب عمره النصفى القصير مما يعد تناول زمن البروترومبين مشعر إنذاري في حال الأذيات الكبدية الحادة على حدوث قصور كبد حاد (Acute liver failure) . ويعطى في هذه الحالة تعويض للفيتامين K خلالي وفي حال بقاء زمن البروترومبين متناول فإنه يدل على إنذار سيء. (22)(23)

– الألبومين (Albumin) :

يعتبر الألبومين البروتين الأعلى تركيزاً في مصل الدم و يصنع في الكبد . و يعد نقص الألبومين دليل على اضطراب في وظيفة التصنيع الكبدي . و بما أن الألبومين نصف عمره طويل (17-30 يوم) فإنه ينقص في حالات الأذيات الكبدية المزمنة المتقدمة. (23)

2-1-5- مقارنة اضطراب اختبارات وظائف الكبد :

– لمعرفة نمط الإصابة الكبدية (أذية خلية كبدية ، ركودة صفراوية ، مختلطة) نستخدم على قيمة (R value) حيث يعتمد على نسبة الارتفاع فوق الحد الأعلى للطبيعي (ULN) لكل من أنزيم ناقل أمين الألانين (ALT) و أنزيم الفوسفاتاز القلوية (ALP) وفق المعادلة التالية (22) :

$$R \text{ value} = \text{ALT} / \text{ULN} \div \text{ALP} / \text{ULN}$$

فإذا كان ($R \geq 5$ ، $\text{ALT} < \text{ضعف الحد الأعلى للطبيعي}$) فالإصابة تتماشى مع أذية خلية كبدية.
و إذا كان ($R \leq 2$ ، $\text{ALP} < \text{ضعف الحد الأعلى للطبيعي}$) فالإصابة تتماشى مع ركودة صفراوية.
و إذا كان ($2 < R < 5$ ، كلا ALT و ALP ضعف الحد الأعلى للطبيعي) فالإصابة مختلطة.

- ولا يدخل مستوى بيلروبين المصل في تحديد نمط الإصابة ، و بناء على المعادلة السابقة يتم معرفة إذا كان اليرقان سببه ناجم عن أذية خلية كبدية أو يرقان ركودي.(22)

← في حال الإصابة تتماشى مع أذية خلية كبدية أو ارتفاع ناقلات الأمين (22) :

• نبحث في القصة المرضية و الفحص السريري في حال وجود :

❖ سوابق تناول كحول و بالتالي قد تكون الإصابة في سياق الداء الكبدي الكحولي Alcoholic liver disease (ALD).

❖ سوابق دوائية و بالتالي قد تكون الإصابة في سياق أذية كبدية محدثة بالأدوية Drug-induced liver injury (DILI).

❖ سوابق بدانة أو داء سكري قد تكون الإصابة في سياق الداء الكبدي التشحمي الغير الكحولي .Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

• نتحرى عن الاختبارات المصلية لفيروسات التهاب الكبد في مصل الدم مثل :

❖ المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBsAg) Hepatitis B surface antigen.

❖ أضداد فيروس التهاب الكبد C (Anti HCV) Antibody to hepatitis C.

• في حال سلبيتها نتحرى واسمات التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) Autoimmune hepatitis في مصل الدم مثل :

❖ أضداد النوى (ANA) Antinuclear antibodies.

❖ أضداد الخلايا العضلية الملساء (SMA) Smooth muscle antibodies.

❖ الغلوبولين المناعي G (IgG) Immunoglobulin G.

• نبحث عن الأسباب الاستقلابية بالتحرى عن مشعراتها في مصل الدم مثل:

❖ داء ويلسون: معايرة البروتين الناقل للنحاس أو السرلوبيلازمين في المصل (serum ceruloplasmin).

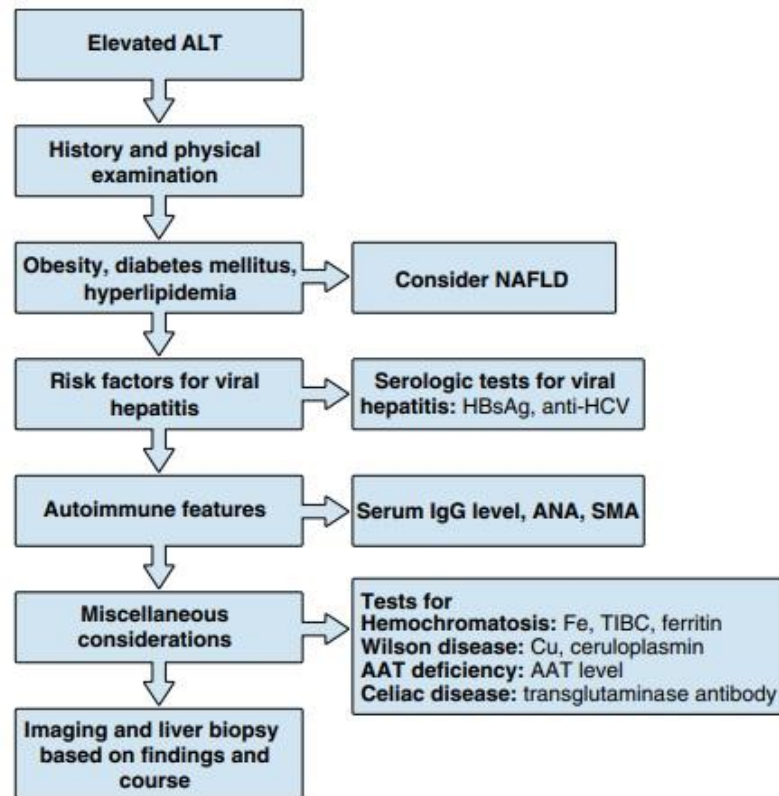
❖ داء ترسب الأصبغة الدموية (Hemochromatosis) : وذلك بمعايرة : الحديد (Fe) ، السعة الرابطة

الكلية للحديد (Total iron binding capacity TIBC) ، البروتين الخازن للحديد أو الفرتين

(Ferritin) في مصل الدم .

• نفي الداء الزلاقي وذلك بمعايرة أضداد أنزيم الترانسغلوتاميناز في مصل الدم. (Transglutaminase antibodies).

• بالإضافة لإجراء المزيد من الاستقصاءات مثل التصوير بالأموح فوق الصوتية. و في النهاية في حال سلبية ما سبق قد نلجأ لإجراء خزعة كبد (Liver biopsy). (22)



الشكل (24) خوارزمية مقارنة ارتفاع ناقلات الأمين (22)

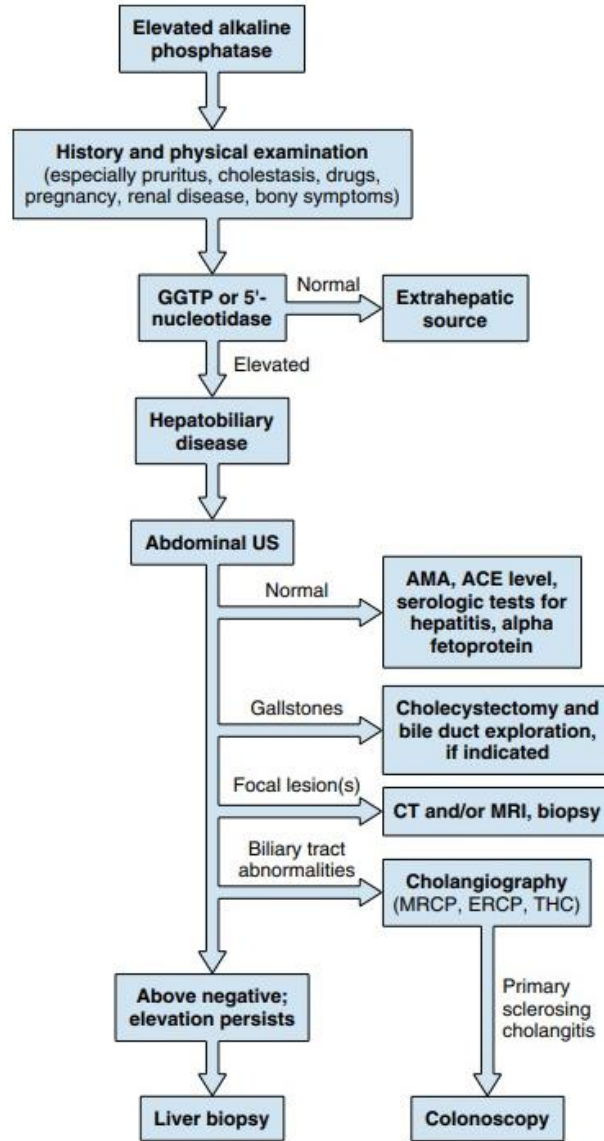
← في حال الإصابة تتماشى مع ركودة صفراوية أو ارتفاع الفوسفاتاز القلوية (22) :

• نبحث في القصة المرضية و الفحص السريري عن (سوابق دوائية ، أسباب خارج كبدية لارتفاع الفوسفاتاز القلوية مثل الحمل أو أمراض عظمية أو أمراض كلوية ، وجود أعراض مرافقة مثل الحكة pruritus أو يرقان).

• نعاير GGT للتأكد من مصدر ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ففي حال عدم ارتفاع GGT يدل على ارتفاع الفوسفاتاز القلوية من مصدر خارج كبدي.

• في حال ارتفاع الفوسفاتاز القلوية المرافق لارتفاع GGT فهذا يدل على آفة ركودية صفراوية .

- نلجأ إلى إجراء تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية (Abdominal ultrasonography) لتمييز سبب الركودة الصفراوية إما خارج أو داخل الكبد.
- في حال وجود توسع في الطرق الصفراوية خارج الكبد ، حصيات مرارية ، آفات بؤرية (مثل التشنؤات) نقوم بعلاج السبب أو إجراء استقصاءات متممة أخرى مثل التصوير الشعاعي المقطعي المحوسب Computed Tomography scan (CT scan) ، التصوير بالرنين المغناطيسي للطرق الصفراوية و البنكرياسية Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) ، التصوير الراجع للطرق الصفراوية و البنكرياسية عبر المنظار Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP).
- في حال كان تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية و الاستقصاءات المتممة الأخرى طبيعية نتوجه لركودة صفراوية داخل كبدية و نتحرى عنها بإجراء فحوص مخبرية للتحري عن التهابات الكبد ، معايرة أصداد المنقدرات في مصل الدم (Anti-mitochondrial antibodies AMA) التي تعد مشعراً لالتهاب الطرق الصفراوية البدئي Primary billiary cholangitis (PBC).
- في حال سلبية ما سبق نقوم بإجراء خزعة كبد (Liver biopsy). (22)



الشكل (25) خوارزمية مقارنة ارتفاع الفوسفاتاز القلوية (22)

2-2- تحليل سائل الحبن (Ascitic fluid analysis):

يعتبر تحليل سائل الحبن الخطوة الأهم في مقارنة الحبن. و كما تحدثنا سابقاً يعد الحبن من التظاهرات السريرية الشائعة للمرض الكبدي المزمن المتقدم. (21)

بعد بزل و أخذ عينة من سائل الحبن يطلب عليه عدة تحاليل رئيسية وهي (21):

- تعداد عام وصيغة.

- البروتين الكلي لسائل الحبن (Ascitic fluid total protein AFTP).
- الألبومين بالإضافة لمعايرة ألبومين المصل لمعرفة ممال ألبومين المصل بالنسبة لألبومين سائل الحبن.

2-2-1 - ممال ألبومين سائل الحبن بالنسبة لألبومين المصل (Serum-ascites albumin gradient SAAG):

- و يعد أول خطوة لمعرفة الآلية المرضية للحبن ويتم حسابه عبر المعادلة التالية:

$$SAAG = \text{ألبومين المصل} - \text{ألبومين سائل الحبن}$$

- ففي حال كان ($SAAG \geq 1,1 \text{ g/dl}$) فإنه يسمى حبن عالي المدروج وتكون الآلية غالباً مرتبطة بفرط توتر وريد الباب.

- أما إذا كان ($SAAG < 1,1 \text{ g/dl}$) فإنه يسمى حبن منخفض المدروج وتكون الآلية غالباً غير مرتبطة بفرط توتر وريد الباب. (21)(22)

2-2-2 - البروتين الكلي لسائل الحبن (Ascitic fluid total protein AFTP):

- كان سابقاً يتم تصنيف سائل الحبن حسب آليته المرضية إلى نتعي (Transudate) أو نتحي (exudate). (21)

- فإذا كان ($AFTP < 2.5 \text{ g/dl}$) يكون سبب الحبن نتعي (Transudate) أي زيادة في الضغط السكوني في الجملة الوعائية البابية مما أدى نقص العود الوريدي و بالتالي تراكم السوائل في جوف البريتوان و حدوث الحبن. (21)

- أما إذا كان ($AFTP \geq 2.5 \text{ g/dl}$) يكون سبب الحبن نتحي (exudate) أي زيادة إفراز البروتين بسبب حدثية التهابية ضمن جوف البريتوان مثل (إنتانات - خباثات) مما يؤدي لنضح السوائل ضمن جوف البريتوان و حدوث الحبن. (21)

- و لكن حالياً أصبح التصنيف الحديث يعتمد على (22):

← تصنيف رئيسي معتمد على (SAAG) :

- حبن عالي المدروج (مرتبط بفرط توتر وريد الباب)
- حبن منخفض المدروج (غير مرتبط بفرط توتر وريد الباب)

← تصنيف فرعي معتمد على (AFTP) :

- حبن منخفض البروتين ($AFTP < 2.5 \text{ g/dl}$)
- حبن عالي البروتين ($AFTP \geq 2.5 \text{ g/dl}$)
- معاً وبناء عليه يصنف الحبن إلى أربعة أنواع وهي (22):
- حبن عالي المدروج منخفض البروتين ($AFTP < 2.5 \text{ g/dl}$ ، $SAAG \geq 1,1 \text{ g/dl}$) : يكون السبب فرط توتر وريد الباب داخل كبدي (على مستوى أشباه الجيوب الوريدية) و أهم أسبابه التشمع (و الذي يشكل 84% من أسباب الحبن ككل) .
- حبن عالي المدروج عالي البروتين ($AFTP \geq 2.5 \text{ g/dl}$ ، $SAAG \geq 1,1 \text{ g/dl}$) : يكون السبب فرط توتر وريد الباب بعد مستوى أشباه الجيوب الوريدية مثل متلازمة بودكاري و قصور القلب الأيمن.
- حبن منخفض المدروج عالي البروتين ($AFTP \geq 2.5 \text{ g/dl}$ ، $SAAG < 1,1 \text{ g/dl}$) : ناتجة عن آفات البريتوان و أهم أسبابها تدرن و خباثات البريتوان.
- حبن منخفض المدروج منخفض البروتين ($AFTP < 2.5 \text{ g/dl}$ ، $SAAG \leq 1,1 \text{ g/dl}$) : أهم أسبابه المتلازمة النفروزية.

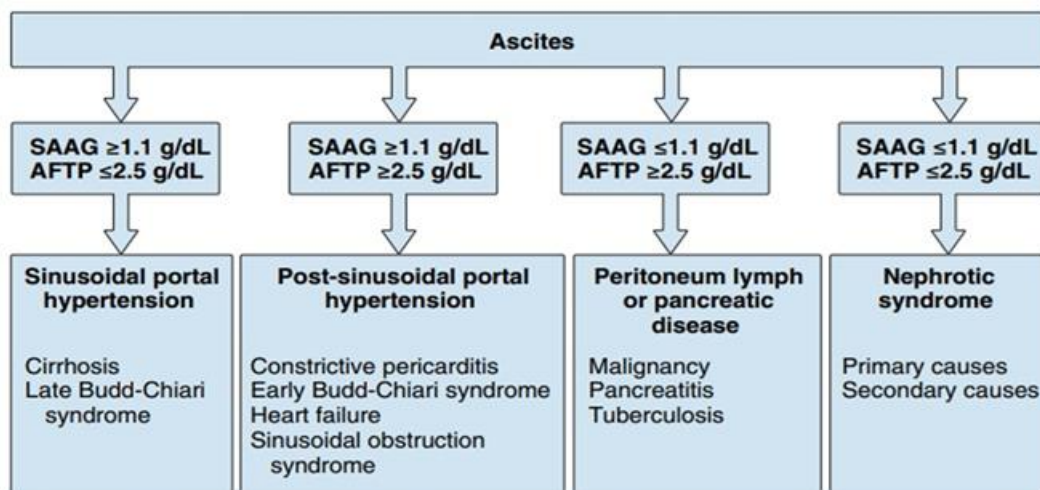
2-3- اختبارات تقييم تليف الكبد (Tests of assessment of hepatic fibrosis):

- تعتبر خزعة الكبد المعيار الذهبي في تقييم تليف الكبد في أمراض الكبد المزمنة . و لكن تطورت وسائل غير غازية في تقييم تليف الكبد منها مخبرية و أخرى تصويرية . (26)
- تستخدم بعض الفحوص المخبرية في الدم كمشعرات في تقييم تليف الكبد منها (26):

- Fibrosis score 4 (FIB-4) : يتكون من أربعة عناصر مخبرية : تركيز ALT ، تركيز AST ، تعداد الصفائح ، و العمر ووفق معادلة تجمع هذه العناصر يتم حساب مقدار التليف.
- مؤشر نسبة ناقل أمين الأسبارتات إلى تعداد الصفائح (APRI) $AST-Platelet \text{ Ratio Index}$: يتكون من عنصرين هما تركيز AST و تعداد الصفائح ويتم حساب النسبة بينهما وفق معادلة تعطينا مقدار التليف.
- Fibrotest(Fibrosure) : يعتمد على خمسة عناصر مخبرية و هي : تركيز ALT ، تركيز AST ، تعداد الصفائح، تركيز (GGT)، البروتين الشحمي APO-A1 (Apolipoprotein-A1)،

الهابتوغلوبين (Haptoglobin) بالإضافة إلى عمر وجنس المريض وبناءً على معادلة خاصة تجمع هذه العناصر يتم حساب مقدار التليف.

- القيمة الناتجة عن حساب المعادلات السابقة يتم مقارنتها مع تصنيف (Metavir) الذي يصنف تليف الكبد إلى أربعة مراحل سنتحدث عنها لاحقاً في الفصل الرابع. (26)



الشكل (26) تصنيف سائل الحبن (22)

ثالثاً : الاستقصاءات التصويرية :

3-1- تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية (Abdominal ultrasonography):

- يعد الوسيلة التصويرية الأولى في الأمراض الكبدية و الصفراوية . و يتميز أنه إجراء غير غاز ، و غير مكلف ، و سهل الاستخدام ، و لا يعرض المريض لخطر التعرض للإشعاع المؤين . (24)
- يعتمد على تباين الأنسجة في عكسها للأمواج فوق الصوتية والاختلاف في صدويتها فيقوم الجهاز بمعالجتها و تحويلها إلى صور تبين البنية التشريحية و الوظيفية للأعضاء المصورة. (25)

- يعتبر تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية الأفضل في الكشف عن الآفات البؤرية في الكبد حيث يمكنه الكشف عن البؤر الكبدية التي يبلغ حجمها 1 سم و التمييز بين الآفات الكيسية و الصلبة منها. و يستخدم في دراسة أمراض البرانشيم الكبدي كما في الداء الكبدي التشحمي الغير الكحولي (NAFLD) ، و المرض الكبدي

- المزمن المتقدم و معرفة حدوث تليف في الكبد أو وجود تشمع عن طريق تقنية التصوير الطبي لقياس مرونة الأنسجة أو الإيلاستوغرافي (Elastography) التي سنتحدث عنه لاحقاً. (26)
- و يعتبر الإجراء الأول في آفات الركودة الصفراوية لمعرفة وجود توسع في الطرق الصفراوية خارج الكبد ، و للكشف عن وجود سوائل حرة في البطن (حبن) حتى لو كانت بكميات قليلة. (22)
- كما نستطيع عبر تقنية الدوبلر دراسة جملة وريد الباب و سلوكية الأوعية و التحري عن وجود خثرات ضمن جملة وريد الباب أو في الأوردة فوق الكبد (متلازمة بودكياري). (22)(24)
- يساعد تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية في إجراءات تداخلية كالتوجيه في أخذ خزعة عبر الجلد من البرانشيم الكبدي أو من آفة بؤرية في الكبد أو بزل الخراجات الكبدية ، و يساعد في التوجيه في بزل سائل الحبن. (22)

3-2- التصوير الشعاعي المقطعي المحوسب (CT scan) :computed tomography scan

- يساعد في ثلاث نواحٍ في تقييم أمراض الكبد (27) :
1. تشخيص الداء الكبدي التشحمي الغير الكحولي (NAFLD): عن طريق تقييم نسبة كثافة البرانشيم الكبدي حسب تصنيف هاونسفيلد يقدر وجود نسبة التشحم الكبدي بالإضافة لتقنيات وظيفية.
 2. تقييم مقدار تليف الكبد : كما تحدثنا سابقاً عن وجود وسائل غير غازية لتقييم تليف الكبد منها تصويرية ، يفيد التصوير الشعاعي المقطعي المحوسب عن طريق تقنيات وظيفية في ذلك . وأيضاً يظهر لنا تبدلات شكلية تدل على وجود التليف مثل تعرج حواف الكبد.
 3. تقييم الآفات البؤرية في الكبد : عن طريق تقنية التصوير المعزز بحقن المادة الظليلة المتعدد الأطوار (Multiphasic contrast-enhanced) حيث ساهمت هذه التقنية في التعرف على الآفات البؤرية و التمييز بين التنشؤات السليمة و الخبيثة . حيث كل آفة لها نمط في قبط المادة الظليلة بين الأطوار المختلفة (طور شرياني، طور وريد الباب ، طور وريدي) يميزها عن غيرها .

3-3- التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) : Magnetic Resonance Imaging

- يعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي الوسيلة التصويرية الأدق في تقييم التشحم الكبدي (Hepatic steatosis) . (27)

- نستطيع بتقنية الإيلاستوغرافي بالرنين المغناطيسي (MR elastography) تحديد مقدار تليف الكبد والتي سنتحدث عنها لاحقاً . (27)

- مثل التصوير المقطعي المحوسب يستطيع التصوير بالرنين المغناطيسي دراسة الآفات البؤرية في الكبد و طبيعتها وتمييز التشوهات السليمة و الخبيثة عن طريق التصوير المعزز بحقن المادة الظليلة المتعدد الأطوار (Multiphasic contrast-enhanced). (27)

- و يمكننا التصوير بالرنين المغناطيسي للطرق الصفراوية و البنكرياسية Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) من دراسة الطرق الصفراوية و أمراضها . (22)(27)

3-4 - تقنية التصوير الطبي لقياس مرونة الأنسجة أو الإيلاستوغرافي Elastography :

- تعتمد تقنيات الإيلاستوغرافي على التباين و الاختلاف في قساوة (stiffness) البرانشيم الكبدي لدراسة مقدار تليف الكبد . وهذه التقنيات منها ما يعتمد على الأمواج فوق الصوتية بعدة طرق و هي (26):

- تقنية الإيلاستوغرافي العابر المعتمد على الاهتزاز أو الفايبروسكان Vibration-controlled transient elastography (VCTE or Fibroscan).

- تقنية الإيلاستوغرافي بالموجة القصيرة النقطية (pSWE) Point shear wave elastography.

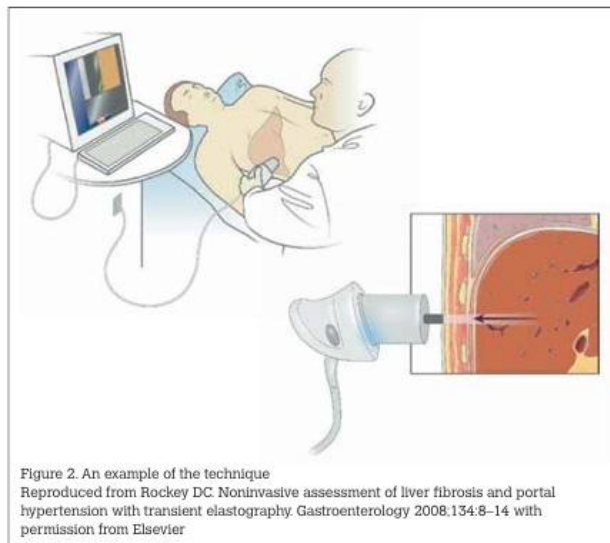
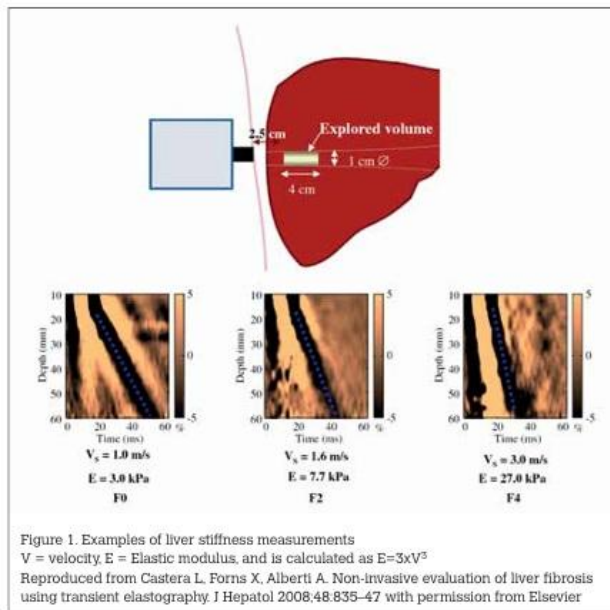
- تقنية الإيلاستوغرافي بالموجة القصيرة الثنائي الأبعاد 2D-shear wave elastography (2D-swe).

- من الممكن أن تتأثر تقنيات الإيلاستوغرافي المعتمدة على الأمواج فوق الصوتية ببعض العوامل التي قد تنقص من دقة نتائجها ومن هذه العوامل : التهابات الكبد الحادة ، الركودة الصفراوية ، تناول الطعام قبل الإجراء بفترة قصيرة ، الحبن ، و البدانة . (26)

- تقدر النتيجة بوحدة الكيلوباسكال (kPa) Kilopascal. حيث تتراوح النتائج بين 2.5 إلى 75 kPa. و تشير الدراسات إلى أن 95% من الأشخاص الأصحاء يكون مقدار تليف الكبد أقل من 7 kPa ، بينما تشير إلى أن القيم الأكثر من 14 kPa يدل على مراحل متقدمة من التليف أو حدوث التشمع ، وبين 7-14 kPa يدل على

مراحل متفاوتة من التليف (حسب تصنيف Metavir الذي يصنف تليف الكبد إلى أربعة مراحل و سنتحدث عنها لاحقاً في الفصل الرابع). (28)

- و من تقنيات الإيلاستوغرافي ما يعتمد على التصوير بالرنين المغناطيسي MR elastography (MRE) حيث تتمتع بدقة عالية في تقييم مقدار تليف الكبد بشكل أكبر من تقنيات الإيلاستوغرافي المعتمدة على الأمواج فوق الصوتية و تجاوز بعض العوائق الخاصة بها مثل البدانة. و يصور مساحة كبيرة من الكبد (بينما الأمواج فوق الصوتية تعتمد على مسبار يوضع على مكان محدد و يقيس مقدار التليف في منطقة موضوعة من الكبد). (26)



الشكل (27) قياس مقدار تليف الكبد بشكل غير غازي عبر الفايبروسكان (28)

الفصل الثالث

خزعة الكبد

أولاً - مقدمة:

- تعتبر خزعة الكبد من الاستقصاءات المهمة في تقييم أمراض الكبد. و على الرغم من تطور الفحوص المخبرية و الوسائل التصويرية في تقييم أمراض الكبد و التي حلت محل خزعة الكبد في بعض الحالات خاصة في تقييم مقدار تلف الكبد في أمراض الكبد المزمنة. إلا أنها قد تكون غير حاسمة في بعض الأحيان خاصة في الحالات الغير المفسرة من أمراض الكبد بناء على تلك الوسائل السابقة . ويبقى التقييم النسيجي عبر خزعة الكبد المعيار الذهبي و الوسيلة النهائية لتقديم معلومات دقيقة في التشخيص و تحديد درجة الأذية ومقدار التلف .(1)
- تكون خزعة الكبد إما من آفة بؤرية لدراسة تشنّات الكبد أو عينة عشوائية من البرانشيم الكبدي لدراسة أمراض البرانشيم الكبدي.(1)(4)

ثانياً - الاستطابات:

- تستخدم خزعة الكبد في (1) :
- تقييم اضطراب اختبارات وظائف الكبد غير المفسرة.
- تشخيص أمراض البرانشيم الكبدي مثل : بعض التهابات الكبد الفيروسية و التهاب الكبد المناعي الذاتي والأذية الكبدية المحدثة بالأدوية (DILI) و أمراض الكبد الاستقلابية مثل داء تشحم الكبد غير الكحولي (NAFLD) .
- تشخيص أمراض الركودة الصفراوية داخل الكبد مثل :التهاب الطرق الصفراوية البدئي (PBC) و التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي(PSC).
- تقييم الآفات الالتهابية و الارتشاحية الجهازية في الكبد مثل الداء النشواني و الآفات الحبيبية كالساركويد.
- تقييم ضخامة الكبد غير المفسرة.
- دراسة آفات أو كتل تشنّوية في الكبد.
- تحديد الإنذار و تقييم مقدار التلف في المرض الكبدي المزمن و الوصول لمرحلة التشمع.

- مراقبة الاستجابة للعلاج كما في علاج التهاب الكبد المناعي الذاتي و الوصول لمرحلة الهدأة.
- التحري عن الاختلاطات التي تحدث بعد زرع الكبد مثل : الرفض الحاد و المزمن و نكس المرض الكبدي المتأصل .

Table 1. Common indications for liver biopsy

Diagnosis	Evaluation of abnormal liver function tests in association with inconclusive serological workup or when suspecting DILI Establishing a suspected diagnosis of any of multiple parenchymal liver diseases (e.g. NAFLD, NASH, viral hepatitis, autoimmune hepatitis, metabolic liver diseases, etc.) Evaluation of fever of unknown origin Evaluation of the liver in infiltrative systemic diseases Evaluation of intrahepatic masses detected on imaging
Prognosis	Grading and staging of parenchymal liver diseases (extent of necroinflammatory activity, fibrosis stage) Evaluation of the donor liver pretransplantation Investigation of the liver posttransplantation (e.g. for rejection, recurrence of original liver disease, etc. . .)
Management	Treatment planning based on histopathological findings Evaluation of the efficacy of the current treatment plan

DILI, drug-induced liver injury; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis.

الشكل (28) استطببات خزعة الكبد (1)

ثالثاً – مضادات الاستطباب:

3-1 – المطلقة (1)(22):

- اضطرابات التخثر (تطاول INR أكثر من 1.5).
- نقص تعداد الصفيحات (أقل من 60 ألف/مل).
- انسداد الطرق الصفراوية خارج الكبد و توسع في الطريق الصفراوية داخل الكبد.
- خمج منتشر في النسيج الكبدي.
- إذا كانت الخزعة من آفة قد تكون ورم وعائي (Hemangioma) في الكبد.
- مريض غير متعاون.

3-2 – النسبية (1)(22):

- الحبن
- البدانة الشديدة
- وجود كيسات مائية أو خمج المشوكة الحبيبية في الكبد.
- خمج في قاعدة الجنب الأيمن أو تحت قبة الحجاب اليمنى.

TABLE 1.3 ■ Contraindications to Liver Biopsy

Absolute	Relative
History of unexplained bleeding	Ascites
Prothrombin time >3–4 s over control	Infection in right pleural cavity
Platelets <60,000/mm ³	Infection below right diaphragm
Prolonged bleeding time (>10 min)	Suspected echinococcal disease
Unavailability of blood transfusion support	Morbid obesity
Suspected hemangioma	
Uncooperative patient	

الشكل (29) مضادات استطببات خزعة الكبد (22)

رابعاً - التقنية :

4-1- مقدمة :

- يوجد أربع طرق لأخذ الخزعة و هي (1)(4):

1. عبر الجلد (PLB) Percutaneous liver biopsy.
2. عبر الوريد الوداجي (TJLB) Transjugular liver biopsy.
3. موجة بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير Endoscopic ultrasound-guided liver biopsy (EUS-LB).
4. جراحية Surgical liver biopsy.

4-2- التحضير قبل إجراء الخزعة:

- يتطلب التقييم قبل إجراء الخزعة استجواب المريض و أخذ قصة مرضية كاملة، والتأكد من استطببات الخزعة ، و معرفة السوابق الدوائية حيث يتم توجيه المريض لإيقاف تناول بعض الأدوية قبل الإجراء مثل مضادات التخثر. (4)

- يتم شرح تفاصيل الإجراء للمريض من حيث كيفية التحضير ، و الطريقة ، والاختلاطات المحتملة، وفي النهاية أخذ الموافقة المستنيرة .(4)

- يتم فتح خط وريدي للمريض مع أخذ عينة دم لإجراء بعض الفحوص المخبرية الضرورية قبل الإجراء مثل التعداد العام و الصيغة (CBC) Complete blood count لمعرفة تعداد الصفيحات ، و زمن البروترومبين Prothrombin time (PT/INR) ، و زمن الثرومبوبلاستين الجزئي Partial thromboplastin time (PTT) .(4)

- في حال وجود اضطرابات في الفحوص المخبرية السابقة الذكر يجب تصحيحها حيث يجب أن يكون تعداد الصفيحات أكثر من 50 ألف/مل ، وزمن البرترومبين (PT) أقل من 15 ثانية (أو ليس أكثر من 3-5 ثواني من الشاهد) أو INR أقل من 1.5 ، و زمن الثرومبوبلاستين الجزئي (PTT) أقل من 40 ثانية (أو ليس أكثر من 40 ثانية من الشاهد).(4)

Acceptable laboratory values at our institution
INR < 1.5
PT < 15 seconds (not greater than 3-5 seconds from control)
APTT < 40 seconds (not greater than 3-5 seconds from control)
Platelets > 50,000/ml

الشكل (30) القيم المخبرية المقبولة لإجراء خزعة الكبد (4)

4-3- طريقة الإجراء :

4-3-1- خزعة الكبد عبر الجلد (PLB) :

- تعتبر الطريقة الأشيع لأخذ الخزعة ، و تكون إما عمياء أو موجهة بأحد الوسائل التصويرية مثل الأمواج فوق الصوتية عبر البطن (US guided-PLB) أو التصوير الشعاعي المقطعي المحوسب (CT guided-PLB) .(4)

- في السابق كان يتم إجراء الخزعة عبر الجلد بشكل أعمى عبر الصدر بين الأضلاع السفلية اليمنى للوصول للفص الأيمن للكبد أو تحت القص للوصول للفص الأيسر للكبد. (4)

- حالياً معظم الخزعات عبر الجلد تكون موجهة حيث ساعدت في تقليل نسبة الاختلاطات ، و تقليل عدد المحاولات لإدخال إبرة الخزاع لأخذ العينة ، و الحصول على عينات ذات جودة أفضل. بينما الخزعات العمياء قد تؤدي إلى أخذ عينات من أنسجة أو أعضاء أخرى حول الكبد مثل النسيج الشحمي المحيطي أو من الكلية ، و تكثر الاختلاطات مثل إصابة المرارة أو أحد الأقفنية الصفراوية مما يؤدي إلى تسريب صفراوي أو حدوث نزف في حال إصابة الأوعية الدموية. (4)

- يعتبر التوجيه بالأمواج فوق الصوتية هو الوسيلة التصويرية الأفضل لسهولة إجرائه و رخص ثمنه وعدم التعرض للأشعة مقارنة بالتوجيه بالتصوير المقطعي المحوسب. ولكنه يفضل على التوجيه بالأمواج فوق الصوتية خاصة في الخزعات الموجهة عبر الجلد من آفات بؤرية عميقة في الكبد يتعذر الوصول إليها بالتوجيه بالأمواج فوق الصوتية. (4)

- أثناء الإجراء يوضع المريض بوضعية الاستلقاء الظهرى مع مراقبة العلامات الحيوية و يتم فحص الكبد مجدداً بتصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية لتحديد نقطة دخول و التأكد من خلو مسار إبرة الخزاع من أوعية دموية كبيرة أو المرارة أو أحد الأقفنية الصفراوية. (4)

- يتم تعقيم نقطة الدخول بشكل جيد ووضع شانات عقيمة حول نقطة الدخول و من ثم حقن نقطة الدخول بمخدر موضعي (ليدوكائين 1%) تحت الجلد و نحو الداخل بشكل عميق أيضاً ليشمل التخدير الأنسجة حول الكبد. (4)

- يطلب من المريض حبس النفس و يتم إدخال إبرة الخزاع تحت توجيه فوري بالأمواج فوق الصوتية حتى عبور الإبرة المحفظة الكبدية ووصولها إلى البرانشيم الكبدي (إذا كانت الخزعة من البرانشيم الكبدي) أو وصولها إلى الآفة البؤرية المطلوب دراستها . حينها يتم إطلاق الجهاز القاطع للإبرة و أخذ العينة . (4)

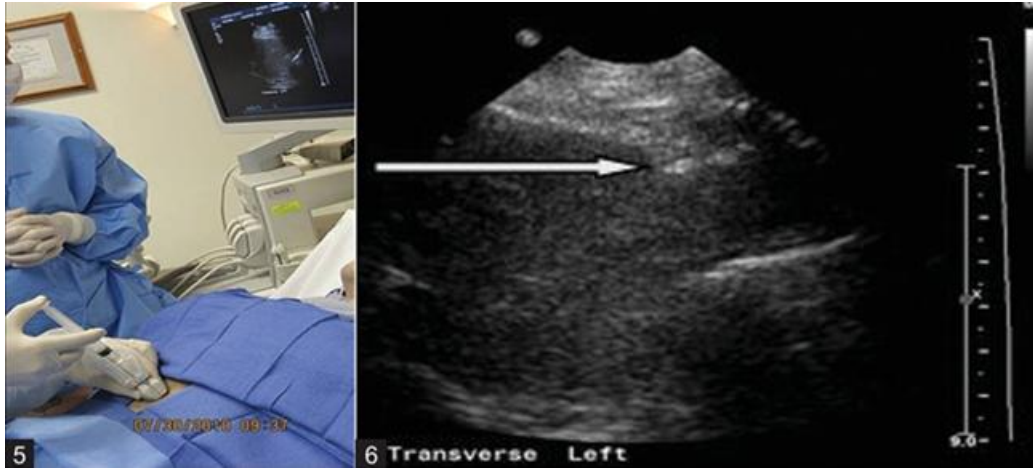
- يتم سحب إبرة الخزاع وكله تحت مراقبة الأمواج فوق الصوتية ثم يتم تصوير الكبد ومكان الخزعة مجدداً بالأمواج فوق الصوتية للكشف عن حدوث نزف والتأكد من سلامة المنطقة . (4)



الشكل (31) تعقيم مكان دخول الخازع وإحاطته بالشانبات العقيمة (4)



الشكل (32) التخدير الموضعي لمكان دخول الخازع (4)



الشكل (33) إدخال الخازع تحت التوجيه بالأمواج فوق الصوتية (4)



الشكل (34) وصول الخازع إلى منطقة الخزعة وأخذ العينة (4)

4-3-2- خزعة الكبد عبر الوريد الوداجي (TJLB) :

- يُفَضَّل إجراؤها في حال وجود مضاد استطباب لإجراء الخزعة عبر الجلد مثل اضطرابات التخثر، وجود حبن غزير ، أو الكبد صغير منكمش كما في التشمع.(4)
- يتم إجراؤها تحت التصوير الشعاعي التآلقي (fluoroscopy) حصراً وبالتالي زيادة التعرض للأشعة.(1)

- ندخل بقثطار عبر سلك دليل ضمن الوريد الوداجي الباطن ونحقن مادة ظليلة فترتسم الجملة الوريدية الكبدية على جهاز التصوير الشعاعي التآلقي وندخل إليها بالقثطار ومن بعدها ندخل الخازع عبر القثطار و يتم أخذ العينة.(5)

- ذو تكلفة أعلى مقارنة بالخزعة عبر الجلد .(1)

- أقل إحداثاً للاختلاطات مقارنة بالخزعة عبر الجلد.(1)

- نستخدم فيها إبر خزع بأقطار أصغر من إبر الخزع في الخزعة عبر الجلد و بالتالي حجم عينات أصغر و بالتالي نقص في جودة و دقة نتائج الخزعات.(1)

- تفيد في دراسة البنى الوعائية للكبد و خاصة دراسة مدروج الضغط الوريدي البابي الكبدي Hepatic venous pressure gradient (HVPG) .(1)



الشكل (35) خزعة الكبد عبر الوريد الوداجي (4)

Table 3. Comparison between percutaneous liver biopsy and transjugular liver biopsy

	PLB	TJLB
Localization	May be image-guided or 'blind' (using physical exam to localize)	Localization with fluoroscopy is not as accurate
Technical factors	Shorter (mean 10 min), may have radiation (CT-guided) exposure	Longer (mean 22 min), radiation exposure
Diagnostic yield and accuracy	Higher diagnostic yield because of parenchymal image guidance, and typically larger needle caliber (18 gauge or higher)	Comparatively, less diagnostic accuracy because a smaller needle caliber is used
Cost	Lower cost	Higher cost
Complications	Pain is more commonly reported than with TJLB	Bleeding risk is comparable with PLB
Coagulopathy	Lower threshold for correction (INR: 1.5; platelets: $\leq 50\,000$ – $70\,000$)	Higher threshold for correction (INR: 1.7–1.9; platelets: $\leq 50\,000$)
Other	Useful for evaluation of hepatic masses	Useful to measure HVP and assess hepatic vascular structures

HVP, hepatic venous pressure gradient; INR, international normalized ratio; PLB, percutaneous liver biopsy; TJLB, transjugular liver biopsy.

الشكل (36) مقارنة بين خزعة الكبد عبر الجلد وعبر الوريد الوداجي (4)

4-3-3- خزعة الكبد الموجهة بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير (EUS - LB) :

- أصبح حديثاً من الطرق المعتمدة عليها لإجراء خزعة الكبد . يعتمد على منظار الأمواج فوق الصوتية الخطي (Linear echoendoscope) . وبعد تركيب المريض ندخل بالمنظار عبر الفم إلى داخل المعدة و الاثني عشر و يبدأ بتصوير الكبد و الطرق الصفراوية و البنكرياس بالأمواج فوق الصوتية.(2)
- نستخدم الخزعة بالإبرة الرفيعة ذات قياس 19 (19 Gauge Fine Needle Biopsy needle) حيث يسهل إدخالها عبر قناة موجودة في المنظار و التحكم فيها . ويعتمد في أخذ الخزعة على إدخال الإبرة المتكرر ذهاباً و إياباً في مناطق مختلفة مع تطبيق ضغط سلبي ضمن الإبرة لسحب العينة ، و بالتالي أخذ عينات ذات جودة أفضل و نتائج دقيقة.(2)
- تعطي رؤية أفضل من الأمواج فوق الصوتية عبر البطن و ساحة عمل أوسع حيث نستطيع أخذ أي عينة من البرانشيم الكبدي و من كلا الفصين الأيمن و الأيسر، و توجيه أفضل لأخذ العينات من آفات بؤرية عميقة يتعذر أخذها بالخزعة عبر الجلد الموجهة بالأمواج فوق الصوتية عبر البطن.(2)
- تُستخدم في حال وجود مضاد استطباب لإجراء الخزعة عبر الجلد مثل اضطرابات التخثر، وجود حبن غزير ، أو الكبد صغير منكش كما في التشمع.(2)
- نسبة الاختلاطات و المراضة أقل من الخزعة عبر الجلد.(2)

- تكمن السلبيات في الحاجة إلى يد خبيرة ، بالإضافة للتكلفة العالية مقارنة بالخزعة عبر الجلد ، و نحتاج إلى تركين كامل للمريض مقارنة بإجراء تخدير موضعي والحفاظ على وعي المريض أثناء إجراء الخزعة عبر الجلد أو عبر الوريد الوداجي .(2)

Table 2 Comparison of percutaneous liver biopsy with endoscopic ultrasound guided liver biopsy

	PC-LB	EUS-LB
Anatomical definition	Likely improved with ultrasound guidance	Better than PC-LB and the addition of Doppler reduces complications
Imaging resolution	Lower	Higher
Diagnostic yield/accuracy		Comparable
Sampling error	Higher	Lower
Access to liver lobes	Predominantly right lobe sampling	Can easily sample both right and left lobes
Average recovery time	10 h	4 h
Technical difficulty	Lower	High
Cost	Low	High

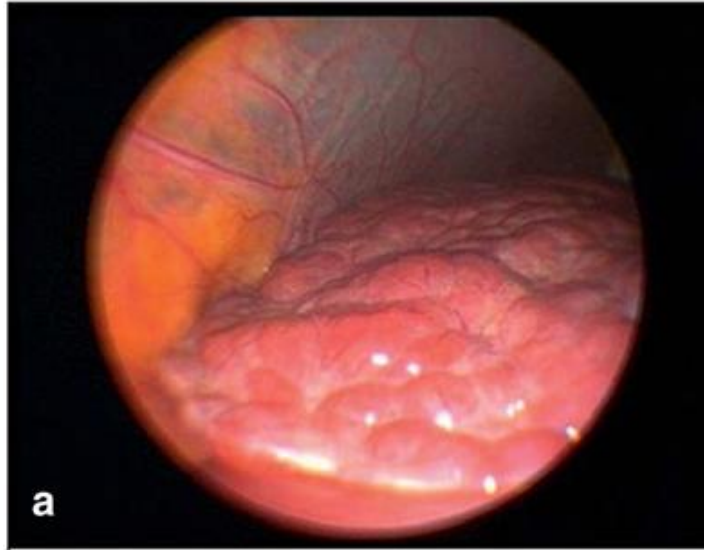
PC-LB: Percutaneous liver biopsy; EUS-LB: Endoscopic ultrasound guided liver biopsy.

الشكل (37) مقارنة بين خزعة الكبد عبر الجلد وعبر EUS (2)

4-3-4 - خزعة الكبد الجراحية Surgical liver biopsy :

- تعتمد على تقنية الجراحة التنظيرية للبطن (Laparoscopy) حيث يتم إدخال عدة مبال (Trocars) عبر ثقب صغيرة في البطن وإدخال الأدوات اللازمة للعمل الجراحي و دراسة تجويف البريتوان . (7)
- تعتبر الطريقة المثلى لأخذ الخزعة للتمكن من الرؤية المباشرة للكبد و أخذ قدر ما نستطيع من خزعات و بأحجام متفاوتة سواء من البرانشيم الكبدي أو من الآفات البؤرية في الكبد .(7)
- و لكن نظراً أن هذه أكثر طريقة غازية من الطرق الأخرى حيث يتم إخضاع المريض لعمل جراحي تحت التخدير العام ، وهذا غير تكلفتها العالية . لذلك لا تعتبر هذه الطريقة روتينية في أخذ الخزعة و نلجأ إليها في استطبابات محدودة جداً.(5)(7)

- نلجأ لهذه الطريقة أثناء دراسة الآفات التنشؤية داخل جوف البريتوان و التقييم المرحلي لها وخاصة في حالات الأورام الانتقالية الثانوية في الكبد لمعرفة مصدر الورم البدئي . أو أثناء القيام بعمل جراحي داخل البطن لاستطباب آخر في حال لوحظ وجود آفة معينة في الكبد يتم أخذ خزعات منها خلال العمل الجراحي . (1)
- نلجأ إليها أيضاً لمعرفة الإنذار و تحديد مقدار تليف الكبد كما في جراحة إصلاح تضيقات و انسداد الطرق الصفراوية خارج الكبد مثل عملية كاساي التي تجرى في رتق الطرق الصفراوية عند الأطفال حيث يتم أخذ خزعة من الكبد لتقييم مقدار تليف الكبد و حدوث التشمع .(22)
- نسبة المراضة و الاختلاطات مشابهة لما عليه في الخزعة عبر الجلد إلا أنه نستطيع تدبير الاختلاطات مباشرة في حال حدوثها أثناء العمل الجراحي مثل تخثير النزف الناجم عن الخزعة.(7)



الشكل (38) مظهر تشمع الكبد أثناء الجراحة التنظيرية (7)

4-4- تقييم جودة العينة :

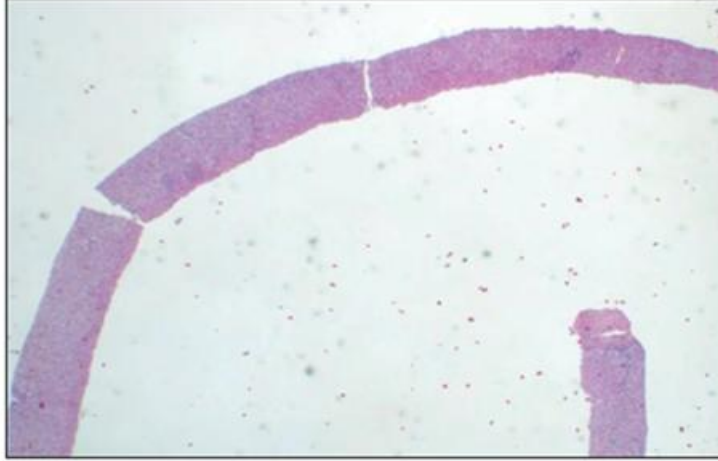
- لا يوجد تعريف دقيق لجودة العينة في خزعة الكبد و هي أمر مختلف عليه في الأدبيات الطبية.(2)
- توصي الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد The American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) أن تكون إبرة الخزعة ذات قياس (16 Gauge) و طول الخزعة يصل إلى (2-3 سم) وتحتوي على الأقل 11 مسافة بابية بدون أو مع تجزؤ بسيط في العينة و هو يعتبر المعيار النموذجي لدى المشرحين المرضيين في التشخيص وتقييم المرحلة في أمراض البرانشيم الكبدي . (4)

4-5- المتابعة بعد إجراء الخزعة :

- معظم الاختلاطات تحدث خلال أول ساعتين بعد الإجراء . و يمكن الكشف عن وجود أذية صفراوية أو التهاب بریتوان صفراوي أثناء الإجراء . كما أن النزف الحاد عادة يظهر بشكل فوري بعد الإجراء ، إلا أن النزوف المتأخرة قد تحدث لاحقاً .(4)
- يوصى بمراقبة المريض لمدة 4 ساعات بعد الإجراء مع مراقبة العلامات الحيوية كل 15 دقيقة خلال الساعة الأولى ، ثم كل 30 دقيقة لمدة ساعتين ، ثم مرة أخيرة قبل تخريج المريض بساعة.(4)
- يوصى بالراحة في السرير و اتباع حمية سائلة خلال الساعة الأولى من الإجراء ثم التدرج في الطعام و الحركة حسب قدرة المريض وتسكين المريض عند الحاجة.(4)
- ينصح المريض بعدم حمل أي أوزان ثقيلة أو القيام بمجهود بدني شاق خلال 48 ساعة من الإجراء.(4)



الشكل (39) وضع العينة ضمن وعاء مليئ بالفورمول (4)



الشكل (40) حجم العينة النموذجي في خزعة الكبد (4)

خامساً - الاختلاطات :

5-1- مقدمة:

- رغم أن خزعة الكبد تعتبر من الإجراءات الآمنة خاصة في حال إجرائها من قبل أطباء ذوي خبرة إلا أنه قد تحدث بعض الاختلاطات عند نسبة قليلة من المرضى.(1)

- يتعلق حدوث الاختلاطات بالعوامل التالية (1) :

- عدد مرات الدخول في أخذ الخزعة.
- حجم إبرة الخازع.
- استخدام التوجيه بأحد الوسائل التصويرية كالأمواف فوق الصوتية.
- خبرة الذي يقوم بالإجراء.

- أهم الاختلاطات في خزعة الكبد هي الألم و النزف ، بالإضافة للإنتان و أذية الأعضاء المجاورة و الريح الصدرية و تدمي الصفراء و الوفاة . (1)

5-2- الألم بعد خزعة الكبد:

- يعتبر الاختلاط الأشيع (1).
- ينتج عن إصابة المحفظة الكبدية (بسبب احتوائها على ألياف عصبية حسية) بينما البرانشيم الكبدي غير مؤلم (1).
- يحدث الألم مكان الخزعة و قد ينتشر للكتف الأيمن كالألم رجيح و قد ينتشر إلى كامل البطن في حال حدوث التهاب بريتوان ثانوي ناتج عن تسريب صفراوي أو الورم الدموي الشديد داخل جوف البريتوان بسبب النزف الحاصل من الخزعة (1)(4).
- معظم حالات الألم تتراجع عفوياً بعد ساعات من إجراء الخزعة أو على المسكنات البسيطة (5).

5-3- النزف بعد خزعة الكبد:

- يعتبر الاختلاط الأخطر والثاني من حيث الشيوع بعد الألم (1).
- يتدرج من النزف الخفيف إلى حدوث ورم دموي داخل جوف البريتوان و حدوث صدمة نزفية و الحاجة لنقل الدم (1).
- تزداد خطورة حدوث النزف في الحالات التالية (1) :
- وجود اضطرابات التخثر و نقص صفيحات الدم خاصة عند مرضى التشمع.
- الجنس الأنثوي.
- عدد مرات الدخول المتكررة في أخذ الخزعة.
- التقدم بالعمر .
- وجود حبن .
- استخدام إبر الخزع العريضة .
- أخذ الخزعة بشكل أعمى دون التوجيه بالوسائل التصويرية.
- عادة ما تظهر الأعراض على شكل (4):
- ألم شديد و غير مستجيب على المسكنات.
- اضطراب العلامات الحيوية كانهخفاض الضغط الشرياني و تسرع النبض.

- انخفاض في نسبة هيماتوكريت الدم .

- في حال الشك بحدوث النزف تكون الخطوة التالية بإجراء التصوير الشعاعي المقطعي المحوسب للبطن (CT scan) و أحياناً إجراء تصوير الأوعية الظليل (Angiogram) لتحديد الوعاء النازف و تدبير النزف.(4)

Table 4. Complications of liver biopsy

Complication	Incidence
Pain (right upper quadrant)	0.05–84%
Severe pain (pain requiring re-evaluation)	up to 2.3%
Hemorrhagic complications (bleeding of any kind)	11%
Major bleeding and transient hypotension	1–2%
Intraperitoneal hematoma requiring blood transfusion	0.5%
Hemobilia	0.18–0.49%
Hemothorax	0.063%
Tumor seeding	0.76%
Tumor seeding in patients with HCC	up to 3%
Bacterial translocation and transient bacteremia	9.6–14%
Pneumothorax	0.0078%
Mortality	0.001–0.2%

The frequencies given are estimates based on the literature reviewed in the text.
HCC, hepatocellular carcinoma.

الشكل (41) اختلاطات خزعة الكبد ونسب حدوثها (1)

الفصل الرابع

بعض تطبيقات خزعة الكبد في أمراض البرانشيم الكبدي

أولاً – التشمع (Cirrhosis):

1-1- التعريف :

- هو المرحلة النهائية من حدثية التليف (fibrogenesis) التالية لأي أذية مزمنة في الكبد . (20)
- تتمثل بتخرب البنية الفصيصة الوظيفية للنسيج الكبدي و تشكل عقيدات تجديدية (Regenerative nodules) محاطة بنسيج ليفي . (20)
- لا بد من توفر الشرطين السابقين معاً ، فإذا تشكلت عقيدات تجديدية بدون وجود تليف (كما في فرط تصنع العقيدي التجديدي) لا يعتبر تشمع . و وجود تليف في النسيج الكبدي دون عقيدات تجديدية فهو يعتبر مرحلة ما من مراحل تليف الكبد قبل الوصول إلى مرحلة التشمع . (20)

1-2- الأمراض :

- يحدث التشمع بعد أذية مزمنة في الكبد و أهم الأسباب (20)(22):
- التهاب الكبد الفيروسي المزمن B (Chronic hepatitis B)
- التهاب الكبد الفيروسي المزمن C (Chronic hepatitis C)
- الداء الكبدي الكحولي (ALD)
- التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH)
- أسباب استقلابية مثل : داء ويلسون ، الداء الكبدي التشحمي الغير الكحولي (NAFLD) ، داء ترسب الأصبغة الدموية (Haemochromatosis) ، الغالاكتوزيميا و أدواء خزن الغليكوجين عند الأطفال.
- اضطرابات الركودة الصفراوية مثل : التهاب الطرق الصفراوية البدئي (PBC) ، التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي (PSC) ، تشمع تالي لانسداد صفراوي ثانوي خاصة بعد رض الطرق الصفراوية الجراحي أو رتق الطرق الصفراوية عند الأطفال.
- مجهول السبب

- نتيجة الأسباب السابقة و الأذية المزمنة تبدأ الخلايا النجمية (Stellate cells) بالتحول للخلايا طليعة الليف و تفرز سيتوكينات تحرض على ترسب ألياف الكولاجين في اللحمية الخارج خلوية للنسيج الكبدي و تشكل النسيج الليفى.(31)

- و استجابة للموت الخلوي و الأذية الحاصلة تبدأ الخلايا الكبدية (Hepatocyte) بالتكاثر والترميم ولكن لا تستطيع أن تشكل البنية الفصيصة الوظيفية للكبد بسبب النسيج الليفى المتشكل حولها وتبدأ بالتراكم حول بعضها البعض مشكلة عقيدات تجديدية (Regenerative nodules) مختلفة الأحجام و بالتالي يصنف التشمع إلى كبير العقيدات (Macronodular) أو صغيرالعقيدات (Micronodular).(31)

- و رغم سلامة الخلايا الكبدية لكنها تبقى غير وظيفية مما يفسر قصور الخلية الكبدية عند مرضى التشمع و التظاهرات المرافقة لها . (29)(31)

- تشكل النسيج الليفى و تشوه البنية الفصيصة للنسيج الكبدي يحصر فروع وريد الباب داخل الكبد ويعيق الجريان الدموي فيه مما يؤدي إلى حدوث ارتفاع توتر وريد الباب و التظاهرات المرافقة له، وتتأثر جملة الأوعية الصفراوية داخل الكبد ويضطرب إفراز و جريان الصفراء مما يؤدي إلى ركودة صفراوية و التظاهرات المرافقة لها.(22)

Table 8.1 Aetiology and definitive treatment of cirrhosis

Aetiology	Treatment
Viral hepatitis (B, C, and D)	Antivirals
Alcohol	Abstinence
NASH	Weight loss
Metabolic	
iron overload (HFE haemochromatosis)	Venesection
copper overload (Wilson's disease)	Copper chelator
α_1 -antitrypsin deficiency	? Transplant
type IV glycogenesis	? Transplant
galactosaemia	Withdraw milk and milk products
tyrosinaemia	Withdraw dietary tyrosine. ? Transplant
Primary biliary cirrhosis	UDCA ? Transplant
Primary sclerosing cholangitis	? Transplant
Hepatic venous outflow block	
Budd–Chiari syndrome	TIPS ? Transplant
heart failure	Treat cardiac cause
Autoimmune hepatitis	Immunosuppression
Toxins and drugs, e.g. methotrexate, amiodarone	Identify and stop

NASH, non-alcoholic steatohepatitis; UDCA, urso deoxycholic acid; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

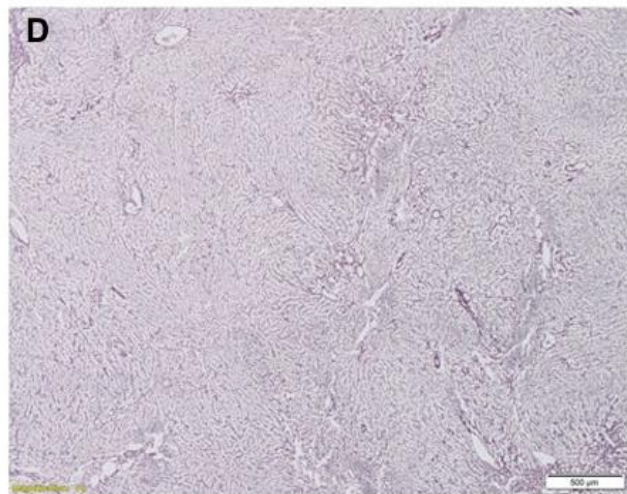
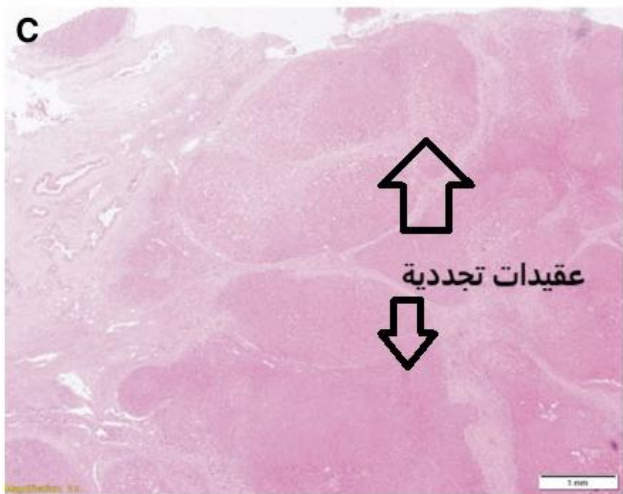
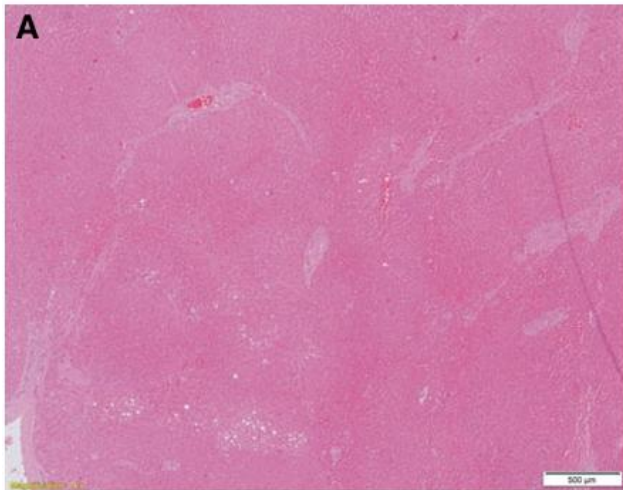
الشكل (42) أسباب التشمع (20)



الشكل (44) التشمع صغير العقيدات (20)



الشكل (43) التشمع كبير العقيدات (20)



الشكل (45) مقاطع نسيجية للتشمع تظهر فيها العقيدات التجددية بينها نسيج ليفي (20)

1-3- التظاهرات السريرية :

- لا يعد التشمع مرض إنما هو التظاهرة النهائية لأي مرض كبدي مزمن .(20)
- في البداية يكون المرض الكبدي المزمن صامت و حدثية التليف مستمرة حتى الوصول لمرحلة التشمع ، و بالرغم من ذلك تبقى هذه المرحلة دون أعراض و تسمى هذه المرحلة بالتشمع المعاوز حيث يبقى قسم من النسيج الكبدي طبيعي و يقوم بوظيفته . (29) (31)
- ومع تقدم المرض الكبدي المزمن و استمرار حدثية التشمع لن يستطيع ما تبقى من نسيج كبدي طبيعي القيام بوظائف الكبد و تنكسر المعاوضة حينها تبدأ التظاهرات (تحدثنا عنها في الفصل الثاني من البحث)(20) (22):
- أعراض عامة مثل نقص الشهية و نقص الوزن و التعب و الوهن العام.
- تظاهرات جلدية : اليرقان و الحمى و الراحية و العنكبوت الوعائي.
- تظاهرات هضمية : رائحة النتن الكبدي و ضخامة الطحال و النزف الهضمي الناتج عن دوالي المري و المعدة.
- تظاهرات عصبية : الاعتلال الدماغي الكبدي .
- تظاهرات دموية: فقر الدم و النزوف الناتجة عن نقص الصفائح و اضطراب عوامل والتخثر.
- تظاهرات قلبية وعائية : اضطراب دوران هيموديناميكي وسوء وظيفة انبساطية.
- تظاهرات رئوية: انخفاض الإشباع الأوكسجيني و المتلازمة الكبدية الرئوية وارتفاع التوتر الرئوي البابي و انصباب الجنب الكبدي المنشأ (Hepatic hydrothorax).
- تظاهرات كلوية: المتلازمة الكبدية الكلوية.
- تظاهرات غدية : قصور أقداد مما يؤدي للتثدي و العنانة عند الذكور واضطرابات طمثية عند الإناث و نقص الخصوبة عند كلا الطرفين.
- الحبن .

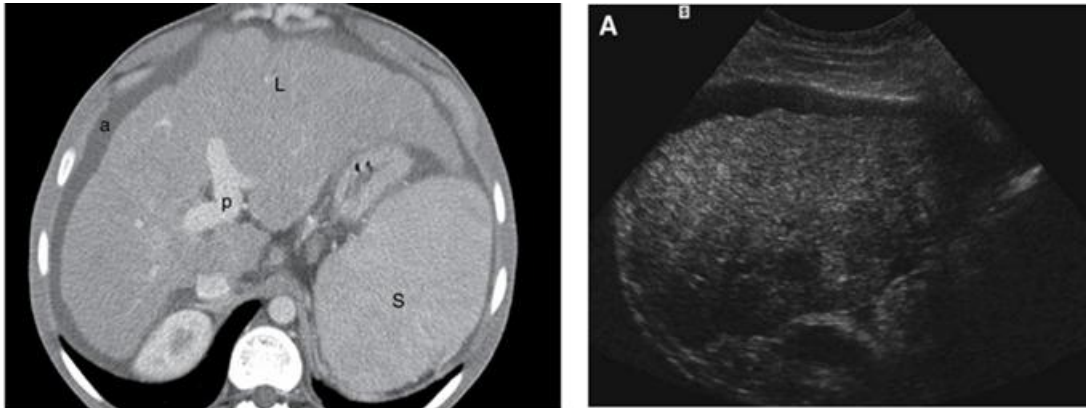
1-4- الموجودات المخبرية :

- نلاحظ نقص في عناصر الدم الثلاثة و يكون بسبب أساسي بسبب فرط الطحالية الناتجة عن ضخامة الطحال و يكون فقر الدم سوي المناسب أو كبير المناسب عند المرضى الكحوليين أو صغير المناسب بسبب عوز الحديد الناتج عن النزف الهضمي .(20)

- تضطرب اختبارات وظائف الكبد و بسبب قصور الخلية الكبدية نلاحظ نقص الألبومين و تطاول في زمن البرترومين بسبب نقص وظيفة التصنيع الكبدي بالإضافة لارتفاع البيلروبين بسبب نقص وظيفة التصفية و إفراز الصفراء بالإضافة للركودة الصفراوية الحاصلة. بينما ارتفاع ناقلات الأمين و الفوسفاتاز القلوية فيكون بشكل متفاوت حسب نوع الأذية الكبدية الحاصلة.(20)(22)
- قد نطلب فحوص مخبرية إضافية لدراسة سبب التشمع مثل واسمات التهاب الكبد الفيروسي (B,C) ، و التهاب الكبد المناعي الذاتي ، و دراسة استقلابية مثل تحليل نحاس بول 24 ساعة للكشف عن داء ويلسون وفحوص أخرى .(20)
- في حال وجود حبن نقوم ببزله و إجراء الفحوص المخبرية اللازمة له كما تحدثنا عن ذلك في فقرة " تحليل سائل الحبن" من قسم "الاستقصاءات المخبرية" في الفصل الثاني من البحث .(22)

1-5- الدراسة التصويرية :

- تعيد الوسائل التصويرية في تشخيص التشمع و تحديد مقدار تليف الكبد .(26)
- قد توجه بعض المظاهر الشكلية إلى وجود تشمع مثل خشونة مظهر الكبد و تعرج حواف الكبد و انكماش في حجم الكبد . أو نرى بعض المظاهر التي تدل على فرط توتر وريد الباب مثل ضخامة الطحال و الحبن .(20)
- لكن قد تكون المظاهر الشكلية غير حاسمة في تشخيص التشمع و نلجأ لتقنيات دراسة و تحديد مقدار تليف الكبد مثل الإيلاستوغرافي .(26)



الشكل (46) تعرج في حواف الكبد مع تجمع سائل حر (حبن) حول الكبد بالأمواج فوق الصوتية وبالتصوير المقطعي المحوسب (20)

1-6- التشخيص :

- يعتمد التشخيص بشكل أساسي على تحديد مقدار تلف الكبد و الوصول إلى مرحلة التشمع.(1)
- تعتبر خزعة الكبد المعيار الذهبي في تحديد مقدار تلف الكبد و تشخيص التشمع.(1)
- تم تطوير عدة مقاييس لتقييم درجة ومرحلة التبدلات النسيجية لخزعة الكبد في المرض الكبدي المزمن بغض النظر عن آليتها المرضية.(30)
- الدرجة (Grade) تشير إلى مستوى الأذية الكبدية و النخر الخلوي ما يعكس معدل تطور المرض و شدة الحالة. (30)
- أما المرحلة (Stage) تشير إلى مقدار تلف الكبد و إزمان الإصابة.(30)
- يستخدم الجمع بين الدرجة و المرحلة للمساعدة في تحديد الإنذار و اتخاذ قرارات علاجية في المرض الكبدي المزمن.(30)
- يوجد ثلاثة مقاييس شهيرة وهي (30) :

• Ishak

• Metavir

• Batts-Ludwig

- مقياس (Ishak) معقد نسبياً و غير عملي في الممارسة السريرية العامة و يستخدم في الدراسات في مراكز البحوث . (30)

- لذا توصي الجمعية الأميركية لدراسة أمراض الكبد (AASLD) باستخدام المقاييس الأبسط مثل (Metavir) و (Batts-Ludwig). (30)

- مقياس (Metavir) يعتبر الأكثر استعمالاً و تصنف الدرجة (A) و المرحلة (F) عليه وفق ما يلي:

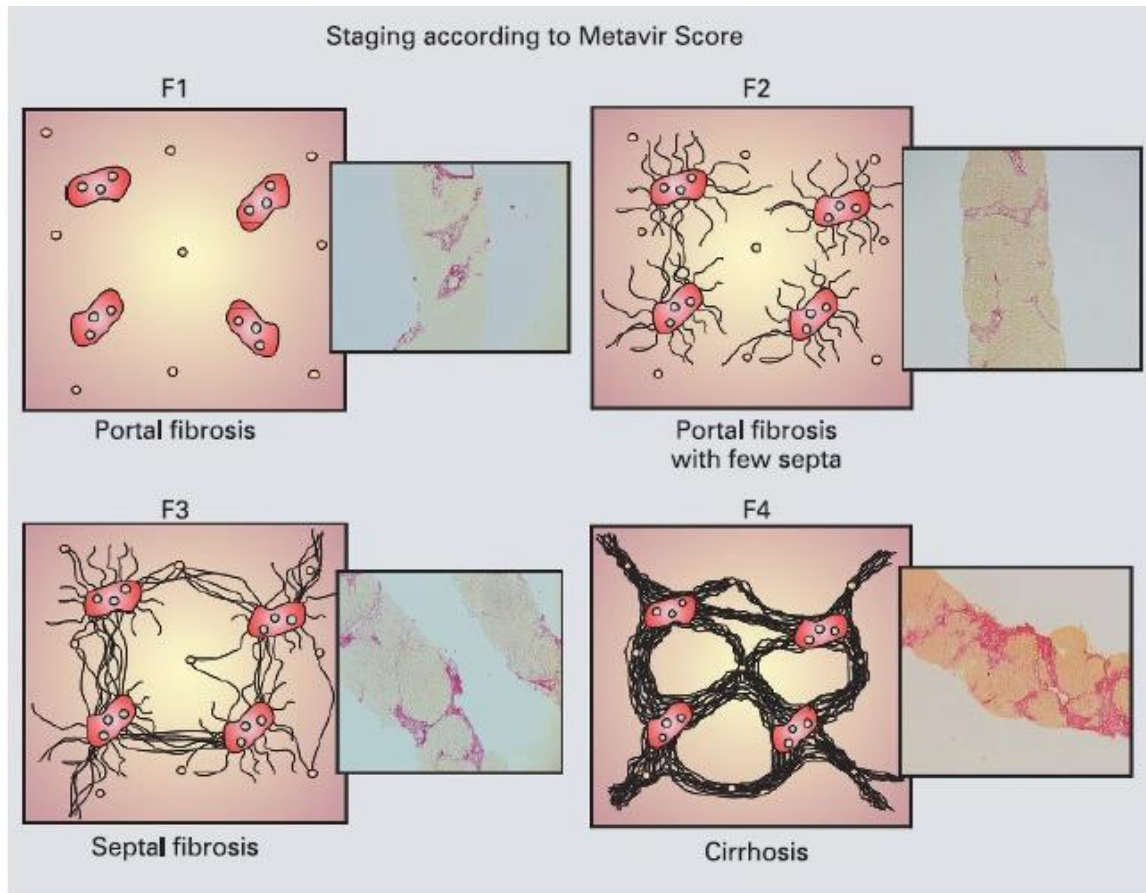
← الدرجة (A) (32) :

- A0 : لا يوجد نخر خلوي.
- A1 : نخر خلوي خفيف (رشاحة التهابية وبداية نخر في الخلايا الكبدية حول المسافات البابية).
- A2 : نخر خلوي متوسط (امتداد الرشاحة الالتهابية و النخر الخلوي إلى داخل الفصيصات).
- A3 : نخر خلوي شديد (وصول الرشاحة الالتهابية و النخر الخلوي إلى وريد مركز الفصيصات).

← المرحلة (F) (32) :

- F0 : لا يوجد تليف.
- F1 : تليف حول المسافات البابية.
- F2 : يكبر التليف حول المسافات البابية و بدأ يمتد بينها و بين أوردة مركز الفصيصات.
- F3 : تليف جسري حيث يصل التليف بين المسافة البابية ووريد مركز الفصيصة.
- F4 : تشكل العقيدات التجديدية والمحاطة بالتليف الجسري وهنا يشخص التشمع.

- و نلاحظ في المرحلة الأخيرة من التليف أو (F4) يكون التشمع . (30)



الشكل (47) مقياس Metavir لتحديد درجة ومرحلة المرض الكبدي المزمن في خزعة الكبد (32)

Ishak Score (Stage)	METAVIR Fibrosis level	Batts-Ludwig Stage
0 (no fibrosis)	F0 (no fibrosis)	Stage 0 (no fibrosis)
1 (Mild fibrosis)	F1 (Mild to moderate fibrosis)	Stage 1 (Mild fibrosis)
2 (Mild to moderate fibrosis)	Either or between F1 and F2	Either or between Stage 1 and Stage 2 (Mild to moderate fibrosis)
3 (Moderate fibrosis)	F2 (Moderate fibrosis)	Stage 2 (Moderate fibrosis)
4 (Moderate to severe fibrosis)	F3 (Severe fibrosis)	Stage 3 (Severe fibrosis)
5 (Incomplete cirrhosis)	Either or between F3 or F4 (Severe fibrosis or cirrhosis)	Either or between stage 3 or 4 (Severe fibrosis or cirrhosis)
6 (Cirrhosis)	F4 (Cirrhosis)	Stage 4 (Cirrhosis)

الشكل (48) مقارنة بين المقاييس الثلاثة لتحديد مرحلة المرض الكبدي المزمن (30)

- حلت محل خزعة الكبد وسائل غير غازية لتقييم مرحلة التليف و تشخيص التشمع منها مشعرات مخبرية مثل (APRI) و (FIB-4) و وسائل تصويرية مثل تقنية التصوير الطبي لقياس مرونة الأنسجة (الإيلاستوغرافي) التي تحدثنا عنها سابقاً في الفصل الثاني من البحث. (26)

- تعتبر قيم (FIB4 ≥ 1.45) و (APRI ≥ 1) معادلة للمرحلة (F3) و (F4) على مقياس (Metavir) . (33)

- أما حسب تقنية الإيلاستوغرافي العابر المعتمد على الاهتزاز أو الفايبروسكان (Fibroscan) تعود إلى حسب الآلية المرضية أو الأذية الكبدية المسببة للتليف ولكن بشكل عام القيم الأكثر من 14 كيلو باسكال يدل على مراحل متقدمة من التليف أو حدوث التشمع أي المرحلة (F3) و (F4) على مقياس (Metavir). (28)(34)

- رغم ذلك تبقى خزعة الكبد الأفضل في تقييم مرحلة تليف الكبد خاصة في حال فشلت الوسائل الغير الغازية في إعطاء نتائج موثوقة ، بالإضافة لمعرفة الآلية المرضية المسببة للتشمع و هذا لا توفره الوسائل الغير الغازية. (30)

Recommended Cutoff Values for Different Stages of Fibrosis

Disease	Fibrosis Stage and Cutoff Value			
	F0-F1, kPa	≥F2, kPa	≥F3, kPa	F4, kPa
HBV infection	≤6	7.2	8.1	11
HCV infection	≤7	8.8	9.6	14.6
HIV/HCV coinfection	–	>7	≥11.5	≥14
Cholestatic liver disease	≤7	7.3	9.8	17.3
NAFLD/NASH	≤7	≥7.5	≤10	≥14

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; kPa, kilopascal; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis

الشكل (49) مراحل التليف حسب الآلية المرضية وفق مقياس Metavir بناء على قيم الفايبروسكان بالكيلوباسكال (34)

ثانياً - التهابات الكبد الفيروسية (Viral Hepatitis):

1-2- مقدمة :

- تصنف التهابات الكبد الفيروسية إلى (22) :

- فيروسات التهاب الكبد بالخاصة وهي : A ، B ، C ، D ، E .
- فيروسات تصيب الكبد بشكل ثانوي لإنتان فيروس جهازى معمم مثل فيروس الحلا البسيط (HSV) ، و الفيروس المضخم للخلايا (CMV) ، و فيروس ايبشتاين بار (EBV) وغيرها .

2-2- فيروسات التهاب الكبد بالخاصة:

1-2-2 التصنيف :

- حسب نوع المجين المشكل للفيروس (22):

- فيروسات RNA : فيروس التهاب الكبد A ، فيروس التهاب الكبد C، فيروس التهاب الكبد D ، فيروس التهاب الكبد E.
- فيروسات DNA : فيروس التهاب الكبد B.

2-2-2- التظاهرات السريرية :

- فيروس التهاب الكبد A يؤدي إلى التهاب كبد حاد فقط دون أن يحدث إزمان .(22)
- بينما فيروسات التهاب الكبد B ، C ، D قد تتطور إلى التهاب كبد مزمن . (22)
- فيروس التهاب الكبد E يؤدي إلى التهاب كبد حاد دون أن يحدث إزمان ، و لكن قد يتطور فقط عند مشبطي المناعة إلى التهاب كبد مزمن. (22)

- في الإصابة الحادة (22) :

- قد لا تظهر أعراض .
- تتظاهر بأعراض بادرية غير نوعية (حمى ، تعب ووهن عام ، دعث ، آلام مفصلية ، أعراض هضمية مثل الإقياء و الألم البطني) يتلوها ظهور اليرقان و تتراجع الأعراض عفوياً .
- قصور كبد حاد .

- في الإصابة المزمنة (22) :

- قد لا تظهر أعراض أو أعراض غير نوعية مثل التعب و الوهن العام.
- تظاهرات المرض الكبدي المزمن المتقدم .
- تظاهرات خارج كبدية مثل: التهاب كبب و كلية ، فقر الدم الانحلالي بالأضداد القرية ، و التهاب الشرايين العديدي العقدي .

2-2-3- التشخيص :

- تضطرب اختبارات وظائف الكبد من نمط أذية الخلية الكبدية ويتراوح ارتفاع ناقلات الأمين من الارتفاع الخفيف و المتوسط في الالتهاب المزمن إلى الارتفاع الشديد في الالتهاب الحاد . (23)
- يعتمد التشخيص بشكل أساسي على إجراء الاختبارات المصلية الخاصة بها (22) :

- أضداد فيروس التهاب الكبد A من نمط IgM (Anti HAV IgM)
- المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBsAg).
- أضداد فيروس التهاب الكبد C (Anti HCV).
- أضداد فيروس التهاب الكبد D (Anti HDV)

• أضعاد فيروس التهاب الكبد E نمط IgM (Anti HEV IgM)

- يكون دور خزعة الكبد محدوداً و يقتصر على تقييم مرحلة التليف في التهاب الكبد الفيروسي المزمن B و التهاب الكبد الفيروسي المزمن C ، و التي حلّ محلها الوسائل الغير الغازية في تقييم التليف. (30)

2-3- فيروسات تصيب الكبد بشكل ثانوي لإنتان فيروس جهازي معمم :

2-3-1- الفيروس المضخم للخلايا (CMV) Cytomegalovirus :

- من فيروسات الحلا. (35)

- تبدأ الإصابة بـ خمج أولي قد يكون لا عرضي أو يتظاهر بمتلازمة شبيهة بداء وحيدات النوى الخمجي (Mononucleosis-Like Syndrome) و التي تتمثل ب : الحمى و الدعث و اعتلال الد اللمفاوية الرقبية و ضخامة كبد و طحال و ارتفاع خفيف في ناقلات الأمين و تكون التظاهرات السابقة محددة لذاتها و تتراجع عفويًا. (35)

- بعد الخمج الأولي يصبح الخمج كامناً (Latent) لعدة سنوات (35).

- في بعض الحالات مثل مثبطي المناعة يحدث إعادة تفعيل للخمج خاصة عند مرضى زرع الأعضاء. (35)

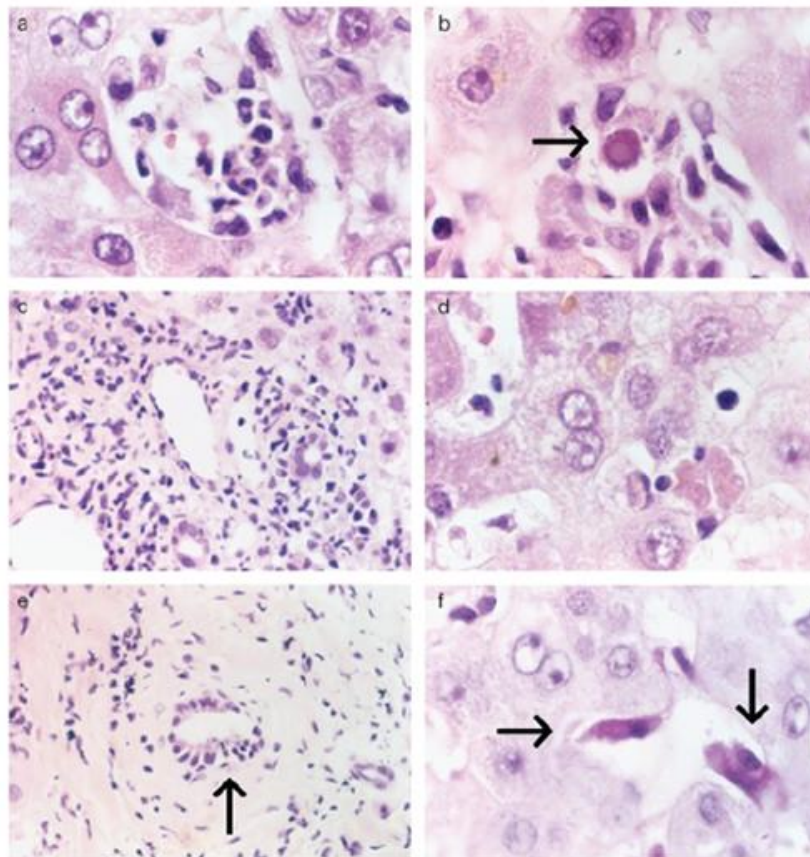
- يتظاهر التهاب الكبد في الخمج الثانوي بـ حمى و يرقان و ارتفاع في ناقلات الأمين وقد يتطور إلى قصور كبد حاد. (22)(35)

- يتم التشخيص بإجراء الاختبارات المصلية و التحري عن الأضعاد الخاصة بالفيروس حيث بالخمج الأولي تتطور أضعاد الفيروس المضخم للخلايا من نمط IgM (Anti CMV IgM) و بعدها تتحول في الخمج الكامن إلى الأضعاد من نمط IgG (Anti CMV IgG). (35)

- في الخمج الثانوي أو عود التفعيل قد لا تكون الاختبارات المصلية مفيدة في التشخيص خاصة عند مثبطي المناعة و نلجأ إلى التحري عن الفيروس عبر تفاعل سلسلة البوليمراز (PCR) في المصل أو إجراء خزعة الكبد. (22) (35)

- يفيد إجراء خزعة الكبد عند مرضى زرع الكبد لمعرفة سبب الأذية الكبدية المحدثة للطعم إذا كانت في سياق الخمج الثانوي للفيروس المضخم للخلايا أو الرفض الحاد للطعم . (36)

- من المظاهر النسيجية للخمج في خزعة الكبد : خراجات مجهرية داخل الفصيصات ، اندخالات هيولية أو داخل نوى الخلايا الكبدية (مظهر عين البومة) ، ارتشاح المسافات البابية بالخلايا اللمفاوية. (36)



الشكل (50) موجودات خزعة الكبد في خمج الفيروس المضخم للخلايا (36)

2-3-2- فيروس الحلا البسيط (HSV) Herpes simplex :

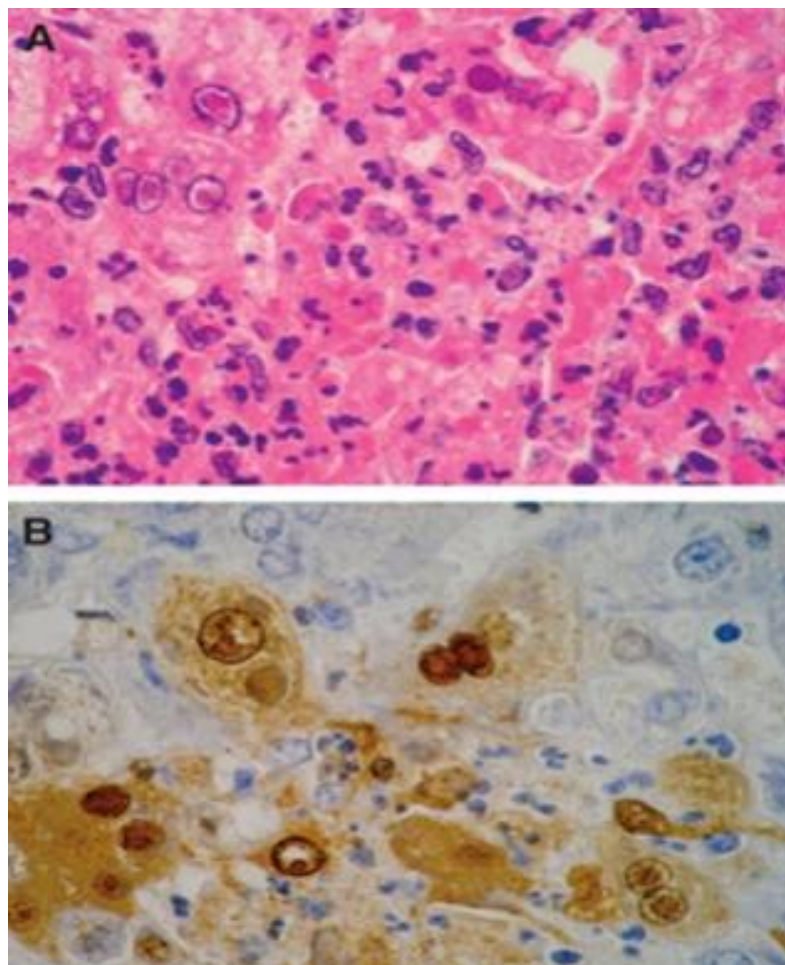
- له نمطان HSV1 و HSV2. (22)
- يصيب الجلد و المخاطيات و يؤدي لظهور آفات و تقرحات فموية و تناسلية. (22)
- قد يتطور لحدوث إنتان جهازى خاصة عند مثبتي المناعة و الحوامل و الولدان. (22)

- من الإصابة الجهازية قد يحدث التهاب كبد حاد و ارتفاع في ناقلات الأمين و قد يتطور لقصور كبد حاد .
(22)

- التشخيص صعب و يعتمد على نفي الأسباب الأخرى و الإصابة الجلدية المخاطية المميزة للخمج تظهر فقط في 50% من الحالات.(22)

- نلجأ في التشخيص إلى التحري عن الفيروس عبر تفاعل سلسلة البوليمراز (PCR) في المصل و الربط مع المظاهر النسيجية المميزة للخمج في خزعة الكبد. (22)

- من المظاهر النسيجية للخمج في خزعة الكبد : نخر شديد في الخلايا الكبدية و أجسام اندخالية من النمط كودري A (وهي اندخالات نووية أرجوانية محاطة بهالة) بالإضافة للتلويينات المناعية المميزة للحلأ البسيط. (22)



الشكل (51) موجودات خزعة الكبد في خمج الحلأ البسيط (37)

ثالثاً - أمراض الكبد المناعية الذاتية :

3-1- مقدمة:

- تلعب خزعة الكبد دوراً مهماً في تشخيص و تحديد المرحلة و الإنذار و تدبير أمراض الكبد المناعية الذاتية. (38)

- يدخل تحت هذا التصنيف ثلاثة أمراض رئيسية و هي (38):

1. التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) Autoimmune hepatitis
2. التهاب الطرق الصفراوية البدئي (PBC) Primary biliary cholangitis
3. التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي (PSC) Primary sclerosing cholangitis

- يعتمد التشخيص في هذه الأمراض على الجمع بين الموجودات المخبرية الكيميائية الحيوية والمناعية من جهة و بين الموجودات النسيجية في خزعة الكبد. (38)

3-2- التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH):

- هو مرض مناعي ذاتي يؤدي إلى أذية في الخلايا الكبدية (Hepatocyte) بشكل رئيسي و بالتالي يكون اضطراب اختبارات وظائف الكبد من نمط أذية الخلية الكبدية و ترتفع ناقلات الأمين . (38)
- قد يتظاهر بالتهاب كبد حاد (تطور حاد ليرقان و ارتفاع شديد في ناقلات الأمين) قد يتطور إلى قصور كبد حاد. (38)
- و قد يحدث التهاب كبد مزمن (و هو الأشيع) و يكون غالباً لا عرضي و يكشف صدفة نتيجة وجود ارتفاع خفيف في ناقلات الأمين في تحاليل مخبرية روتينية أو يبقى لا عرضي حتى حدوث تظاهرات المرض الكبدي المزمن المتقدم . (22) (38)
- له ثلاثة أنماط (22) (38) :

• النمط الأول : هو الأشيع يصيب الفئتين العمريتين بين عمر 10 و 25 سنة و بين عمر 45

و 70 سنة و يصيب الإناث بشكل رئيسي و يتميز بإيجابية الأضداد النموذجية له و هي أضداد

النوى (ANA) Antinuclear antibodies و أضداد الخلايا العضلية الملساء

(SMA) Smooth muscle antibodies.

• النمط الثاني : يصيب الأطفال تحت 10 سنوات و يتميز بإيجابية أضداد ميكروسومات خلايا

الكبد و الكلية (Anti Liver Kidney Microsomal type1(Anti-LKM1)

• نمط غير محدد : و يكون سلبي المصل أو يتميز بإيجابية بعض الأضداد الغير النموذجية .

- تدخل خزعة الكبد كجزء مهم ضمن معايير التشخيص و خاصة في الحالات سلبية المصل أو الارتفاع المنخفض في تراكيز الأضداد النموذجية و تحديد مرحلة التليف و الإنذار و متابعة مدى الاستجابة للعلاج بمثبطات المناعة .(38)

- أهم المظاهر النسيجية في التهاب الكبد المناعي الذاتي (38):

- رشاحة الخلايا البلازمية ضمن الفصيصات .
- التهاب الكبد الحدي interface hepatitis.
- النخر الجسري Bridging fibrosis.

- وجود التهاب الكبد الحدي دليل إنذار جيد و استجابة جيدة للعلاج بمثبطات المناعة على عكس النخر الجسري الذي يترافق مع نسب استجابة أقل على العلاج و تقدم مرحلة التليف حتى حدوث التشمع.(38)

- استمرار الموجودات النسيجية في التهاب الكبد المناعي الذاتي يعني وجوب استمرار المعالجة بمثبطات المناعة حتى في حال تحسن تراكيز ناقلات الأمين و انخفاض تراكيز الأضداد. (38)

- الوسائل الغير الغازية في تقييم التليف دورها غير فعال في تشخيص التهاب الكبد المناعي الذاتي و متابعة الاستجابة للعلاج و بالتالي لا تغني عن إجراء خزعة الكبد. (38)

- يعتمد تشخيص التهاب الكبد المناعي الذاتي على نظام حرز يعتمد على أربعة معايير : وجود الأضداد النموذجية (ANA ، ASMA ، Anti LKM1) ، و مستوى ارتفاع تركيز الغلوبولين المناعي G (IgG) ، الموجودات النسيجية في خزعة الكبد ، سلبية الاختبارات المصلية لالتهاب الكبد الفيروسي B و التهاب الكبد الفيروسي C.(22)

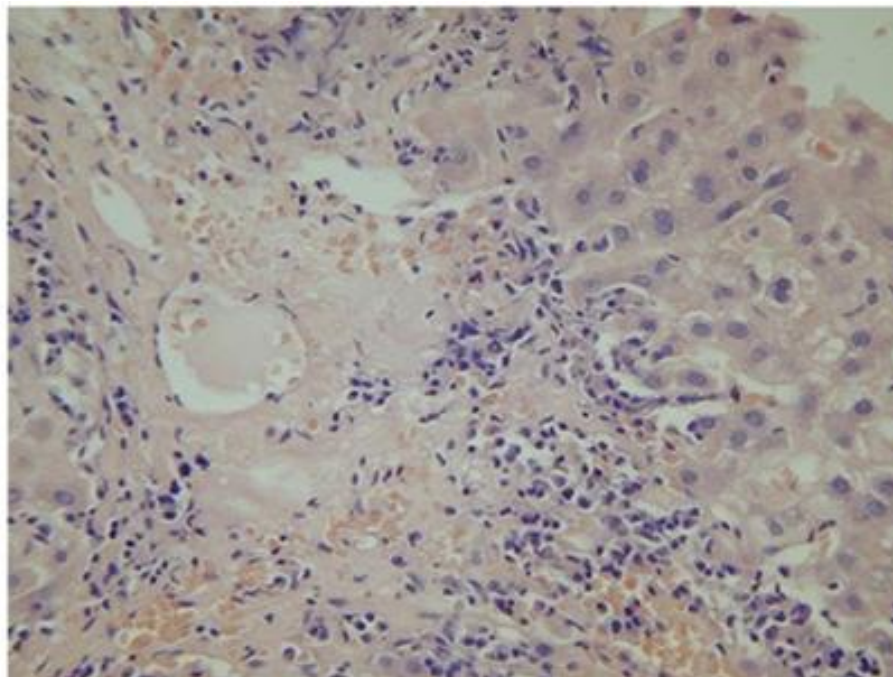
- كل من هذه المعايير الأربعة له عدد من النقاط ، و في حال كانت محصلة النقاط 7 و أكثر يشخص التهاب الكبد المناعي الذاتي (لربط مع الشكل 52). (22)

Variable	Finding	Score
Autoantibodies		
ANA or SMA	1:40	+1
	$\geq 1:80$	+2
Anti-LKM1	$\geq 1:40$	+2
Anti-SLA	Positive	+2
Serum Immunoglobulin Level		
Immunoglobulin G	>ULN	+1
	>1.1-fold ULN	+2
Histologic Findings		
Interface hepatitis, no incompatible findings	Compatible with AIH	+1
Interface hepatitis, lymphoplasmacytic infiltration	Typical of AIH	+2
Viral Markers		
Hepatitis A, B, and C markers	Negative	+2
Aggregate score:		
Definite diagnosis		≥ 7
Probable diagnosis		6

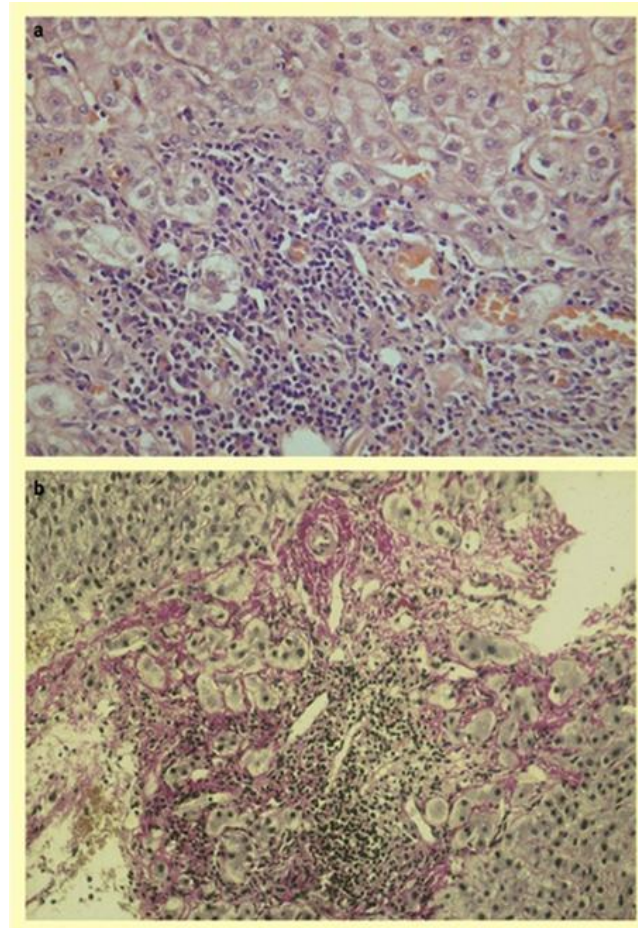
AIH, Autoimmune hepatitis; *ANA*, antinuclear antibodies; *LKM1*, liver kidney microsome type 1; *SLA*, soluble liver antigen; *SMA*, smooth muscle antibodies; *ULN*, upper limit of normal range.

Adapted from Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. *Hepatology*. 2008;48:169–176, with permission of John Wiley & Sons, Inc. and the American Association for the Study of Liver Disease.

الشكل (52) معايير تشخيص التهاب الكبد المناعي الذاتي (22)



الشكل (53) رشاحة الخلايا البلازمية ضمن الفصيصات والنخر النسيجي في الخزعة النسيجية في التهاب الكبد المناعي الذاتي (38)



الشكل (54) التهاب الكبد الحدي في الخزعة النسيجية في التهاب الكبد المناعي الذاتي (38)

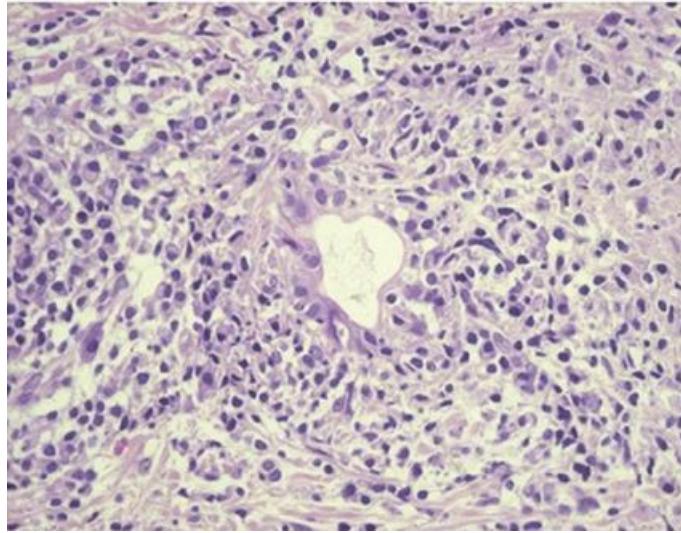
3-3- التهاب الطرق الصفراوية البدئي (PBC):

- تكون الأذية المناعية الذاتية على مستوى الأفتنية الصفراوية الصغيرة داخل الفصيص الكبدي و المسافات البابية حولها و بالتالي نمط الإصابة في اختبارات وظائف الكبد هو ركودة صفراوية (Cholestasis). (38)
- معظم الإصابات تحدث عند الإناث متوسطات العمر. (38)
- يتظاهر بتعب ووهن عام و حكة (Pruritus) نتيجة ارتفاع تركيز الأملاح الصفراوية في المصل و ترسبها تحت الجلد و الصفرومات (Xanthomas) وهي عبارة عن ترسبات تحت الجلد تعطي مظهر تورم تظهر في جلد جفن العين و راحة اليد ناتجة عن ارتفاع تركيز كولسترول المصل. (22)(38)

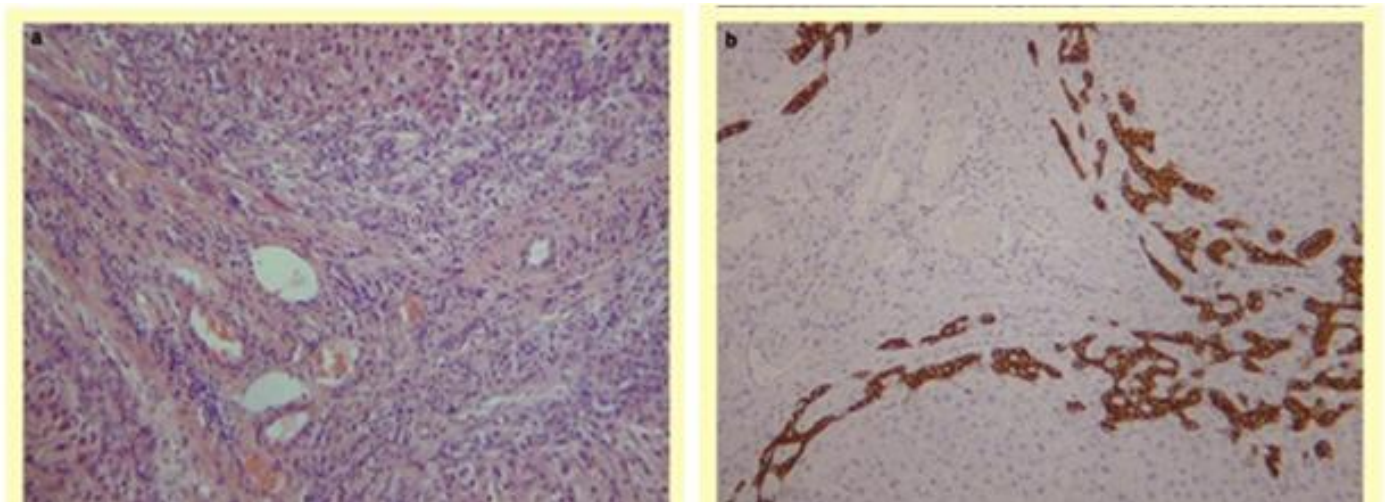
- قد لا تحدث أعراض و يكشف نتيجة ارتفاع تركيز الفوسفاتاز القلوية (ALP) في المصل في تحاليل مخبرية روتينية أو يبقى لا عرضي حتى حدوث تظاهرات المرض الكبدي المزمن المتقدم . (22) (38)
- يتم التشخيص بناء على توصيات الجمعيتين الأوروبية و الأمريكية لدراسة أمراض الكبد على وجود اضطراب في اختبارات وظائف الكبد من النمط الركودي (Cholestasis) مع واحد مما يلي (22)(38):
 - إيجابية أضداد المتقدرات Anti mitochondrial antibodies (AMA) في المصل: وتكون إيجابية بنسبة 95% من الحالات.
 - موجودات نسيجية في خزعة الكبد تتماشى مع PBC.
- تغيد خزعة الكبد في الحالات سلبية أضداد AMA و في حالات متلازمة التراكب (Overlap syndrome) بين AIH و PBC و تقييم مرحلة التليف. (38)
- يتميز PBC بمجموعة من التبدلات النسيجية التي تتطور تدريجياً عبر أربع مراحل وهي (22)(38) :
 - المرحلة الأولى : تبدأ الحديثة الالتهابية برشاحة من الخلايا اللمفاوية التائية بشكل أساسي و البالعات و الخلايا الناسجة (Histiocytes) والخلايا البلازمية في المسافات البابية حول الأقنية الصفراوية وتشكل حبيومات و تعرف هذه المرحلة بالآفة القنوية المزهرة (Florid duct lesion) و هي مميزة ل PBC . و تتميز بتخرب الغشاء القاعدي و أشواك الوصل بين خلايا الظهارة الصفراوية . وتكون الحديثة الالتهابية محصورة فقط في المسافات البابية فقط.
 - المرحلة الثانية : تبدأ حديثة التليف في المسافات البابية وتمتد الإصابة إلى داخل الفصيص و نلاحظ شذوذات في شكل الأقنية الصفراوية الموجودة بحيث تصبح ذات لمعات غير منتظمة و فقدان الأقنية الصفراوية (Bile duct loss) بسبب تخربها و حدوث تفاعل قنيوي (Ductular reaction) مما يؤدي إلى ركودة صفراوية محيطة بالخلايا الكبدية مما يؤدي إلى حدوث التكتس الريشي (feathery degeneration) و تشكل أجسام مالوري دينك (Mallory – Denk bodies) نتيجة التأثير السمي للحموض الصفراوية المتجمعة بالإضافة لترسب البروتينات الرابطة للنحاس في أماكن الركودة . و قد يحدث التهاب حول الوريد المركزي و نخر في الخلايا الكبدية مما يدل على متلازمة التراكب (Overlap syndrome) مع AIH .
 - المرحلة الثالثة : يستمر التليف حتى وريد مركز الفصيصي مشكلاً التليف الجسري ويبدأ تشكل العقيدات التجديدية .
 - المرحلة الرابعة : التشمع .

- قد يحدث فرط توتر وريد الباب في PBC قبل حدوث التشمع بسبب فرط تصنع العقيدات التجددية (Nodular regenerative hyperplasia) و تشكل خثرات ضمن الفروع الصغيرة لويد الباب بآلية مناعية محدثة بأضداد الفوسفوليبيد. (38)

- يعد وجود آفات الأقنية الصفراوية الحبيبية (Granulomatous bile duct lesions) ذات نوعية عالية في تشخيص PBC و تظهر في حوالي 30 إلى 50 % من خزعات الكبد فقط . إلا أنها تشاهد أيضاً في الساركويد . (38)



الشكل (55) الآفة القنوية المزهرة Florid duct lesion في PBC (38)



الشكل (56) فقدان الأقنية الصفراوية والتفاعل القنيوي في PBC (38)

3-4- التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي (PSC):

- تكون الأذية المناعية الذاتية على مستوى الأقنية الصفراوية خارج و داخل الكبد (على خلاف PBC الذي يصيب الأقنية الصفراوية داخل الكبد فقط) و بالتالي نمط الإصابة في اختبارات وظائف الكبد هو ركودة صفراوية (Cholestasis). (38)

- تكون الإصابة أكثر شيوعاً عند الذكور على العكس من AIH و PBC. (38)

- تتمثل الأعراض بالتعب و الوهن العام و الحكة (Pruritus) وقد يحدث اليرقان و التهاب طرق صفراوية حاد متكرر بسبب التضيقات التي تحدث في الطرق الصفراوية خارج الكبد. (38)

- قد لا تحدث أعراض و يكشف نتيجة ارتفاع تركيز الفوسفاتاز القلوية (ALP) في المصل في تحاليل مخبرية روتينية أو يبقى لا عرضي حتى حدوث تظاهرات المرض الكبدي المزمن المتقدم . (22) (38)

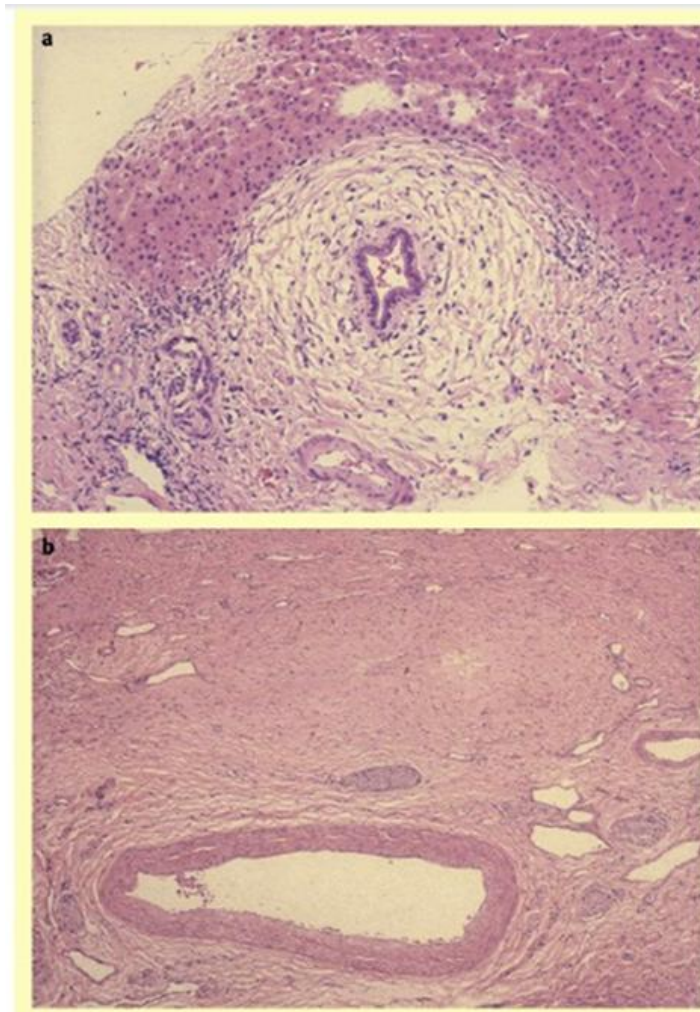
- ويعرف بارتباطه الوثيق بالداء المعوي الالتهابي (Inflammatory bowel disease (IBD عند 70% إلى 80% من الحالات . و وجود ارتفاع تركيز الفوسفاتاز القلوية في المصل لا عرضي عند مرضى IBD يستدعي التحري عن PSC. (38)

- يعد PSC عامل خطر لسرطان الطرق الصفراوية (cholangiocarcinoma) و سرطان الكولون عند مرضى الداء المعوي الالتهابي المرافق له . (22) (38)

- يتم التشخيص بناء على توصيات الجمعيتين الأوروبية و الأمريكية لدراسة أمراض الكبد على مايلي (38) :

- وجود اضطراب في اختبارات وظائف الكبد من النمط الركودي (Cholestasis) .
- وجود تضيقات و توسعات قطعية في الطرق الصفراوية تتماشى مع PSC بناء على بعض التقنيات التصويرية للطرق الصفراوية مثل التصوير بالرنين المغناطيسي للطرق الصفراوية و البنكرياسية . Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) .
- نفي الأسباب الثانوية لالتهاب الطرق الصفراوية المصلب و منها : التضيقات الرضية بعد العمل الجراحي ، و حصيات الطرق الصفراوية ، و سرطان الطرق الصفراوية .
- في حال كانت نتائج الوسائل التصويرية للطرق الصفراوية طبيعية فإنه يجب التفكير في (Small duct PSC) الذي يصيب الأقنية الصفراوية الصغيرة داخل الكبد والذي يكشف عن طريق إجراء خزعة الكبد . (38)
- من أهم المظاهر النسيجية هو التليف الحلقي حول الأقنية المشابه لمظهر قشر البصل

(Onion-skin periductal fibrosis). (38)



الشكل (57) التليف حول الأقنية المشابه لمظهر قشر البصل في PSC (38)

3-5- متلازمة التراكب (Overlap syndrome):

- نشاهد في خزعة الكبد تشارك مظاهر نسيجية تتماشى مع AIH و مظاهر نسيجية تتماشى مع PBC أو PSC. (38)
- يشك في هذه المتلازمة في حال كان اضطراب اختبارات وظائف الكبد من النمط المختلط أي أذية خلية كبدية و ركودة صفراوية معاً ($R \text{ value} < 2$). (22)
- يكون الإنذار سيء في حال وجود هذه المتلازمة بسبب نقص الاستجابة على العلاج و زيادة سرعة حدوث التليف و الوصول إلى مرحلة التشمع . (22)

رابعاً - أمراض الكبد الاستقلابية :

4-1- الداء الكبدي التشحمي الغير الكحولي (NAFLD) Non-alcoholic fatty liver disease

أو الداء الكبدي التشحمي المرتبط بخلل الاستقلاب Metabolic dysfunction-associated fatty liver (MAFLD) :

- يُعد الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي (NAFLD) أكثر أمراض الكبد المزمنة شيوعاً في العالم، ويُعرّف بتراكم الشحوم الثلاثية في الكبد بنسبة أكثر من 5% من الخلايا الكبدية في غياب تناول الكحول بشكل مفرط (أقل من 30 غرام/يومياً للرجال و 20 غرام للنساء) أو أسباب أخرى مفسرة للأذية الكبدية. (39)

- ترتبط الإصابة بـ NAFLD بشكل وثيق مع المتلازمة الاستقلابية، وتشمل عواملها الرئيسية: مقاومة الإنسولين، والبدانة الحشوية، وارتفاع الضغط الشرياني، واضطرابات شحوم الدم، وداء السكري من النمط الثاني. وتبلغ نسبة الانتشار حوالي 25% إلى 30% من سكان العالم، وتزداد بشكل ملحوظ لدى الفئات المصابة بالبدانة أو السكري، لتصل إلى أكثر من 80%. (39)

- يمثل NAFLD طيفاً نسيجياً يمتد من التشحم البسيط (Simple Steatosis) حيث يشاهد تراكم للشحوم الثلاثية ضمن هيولى الخلايا الكبدية و اندفاع نواها إلى محيط الخلية دون وجود حدثية التهابية، إلى التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي (NASH) وهو الشكل الفعّال مرضياً و يؤدي إلى اضطراب في اختبارات وظائف الكبد من نمط أذية الخلية الكبدية و ارتفاع ناقلات الأمين بشكل خفيف و قابلية للتطور إلى التليف و الوصول إلى مرحلة التشمع. (39)

- على الرغم من أنه يمكن لوسائل غير غازية مثل بعض التقنيات التصويرية عبر الأمواج فوق الصوتية أو الرنين المغناطيسي تشخيص NAFLD. إلا أنّ خزعة الكبد تعتبر المعيار الذهبي في تشخيص NAFLD، إذ تتيح التمييز بين التشحم البسيط والتهاب الكبد التشحمي غير الكحولي NASH. (39)

- يتميز NASH نسيجياً بوجود تشحم كبدي أكثر من 5% من الخلايا، مع رشاحة التهابية في المسافات البابية وداخل الفصيصات، و انتفاخ الخلايا الكبدية (Ballooning) الذي يُعد علامة نوعية لإصابة الخلية، ويُرافقه في بعض الحالات مراحل مختلفة من التليف. إلا أن هذه العلامات قد نراها في أمراض الكبد الأخرى مثل التهابات الكبد الفيروسية و الداء الكبدي الكحولي و أمراض استقلابية أخرى. (39)

- وفي ظل التحديات المتعلقة بتعريف NAFLD واعتماده على استبعاد الأسباب الأخرى للأذية الكبدية الحاصلة ، برز مؤخراً مفهوم الداء الكبدي التشحمي المرتبط بخلل الاستقلاب (MAFLD) كمقاربة تشخيصية جديدة قائمة على "الإدراج" لا على الاستبعاد . (30)

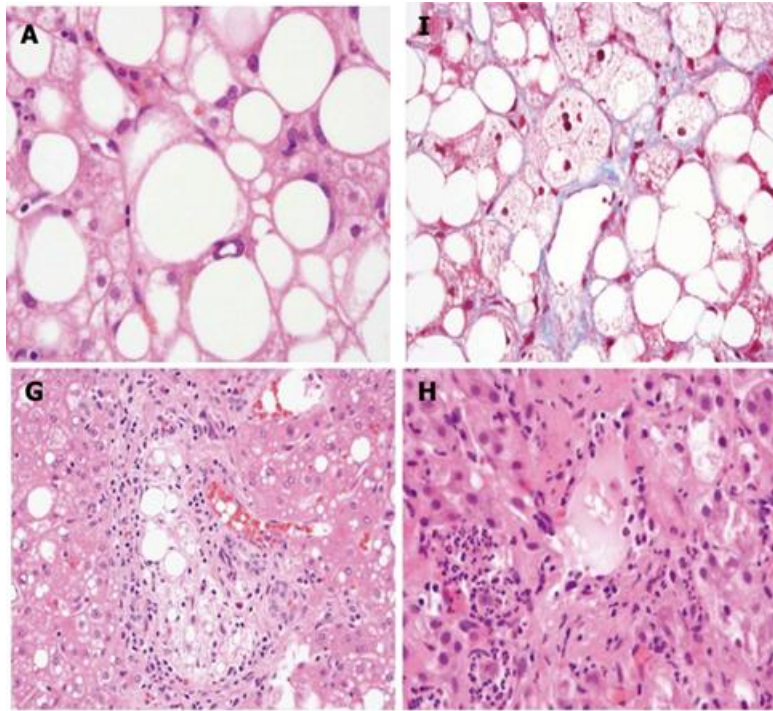
- ويُعرّف MAFLD بوجود تشحم في الكبد مثبت تصويرياً أو نسيجياً، مع واحد على الأقل من المعايير التالية (30):

- 1- زيادة الوزن أو البدانة (BMI أكثر من 25 كغ/م²) في السكان غير الآسيويين، أو حسب العتبات المحددة عرقياً.
- 2- الداء السكري من النمط الثاني.
- 3- وجود خصائص استقلابية أخرى لدى الأفراد ذوي الوزن الطبيعي ، وتشمل اثنين أو أكثر من العناصر التالية (30) :

- زيادة محيط الخصر (تختلف الأرقام المرجعية حسب العرق و الجنس).
- ارتفاع الضغط الشرياني (أكثر من 80/130 ملم زئبقي) .
- ارتفاع تركيز الشحوم الثلاثية أكثر من 150 مغ/دل .
- انخفاض تركيز الكوليسترول من النمط High density lipoprotein (HDL) (أقل من 40 مغ/دل للذكور أو 50 مغ/دل للإناث).
- وجود علامات على المقاومة للإنسولين.

- يتميز تعريف MAFLD بقابليته لتشخيص المرض حتى في حال تواجد إصابات أخرى (مثل التهابات الكبد الفيروسية)، ورغم أن MAFLD لا يُقدّم تقييماً للنشاط النسيجي أو التليّف بحد ذاته، إلا أنّه يمثل إطاراً تشخيصياً أوسع يرتبط بشكل أوثق بخطر حدوث الاختلالات القلبية والكبدية. (30)

- ويُعد فهم هذا الطيف النسيجي وتطبيق المعايير التشخيصية الحديثة أمراً بالغ الأهمية للتمييز بين الأنماط المختلفة من الإصابة الكبدية التشحمية ، و اختيار الاستراتيجيات المناسبة للتقييم والمتابعة والعلاج. (30)



الشكل (58) ترسب الشحوم الثلاثية في هيولى الخلايا الكبدية ورشاحة التهابية حولها ووجود درجة من التليف بينها في سياق NASH (39)

4-2- داء ويلسون (Wilson disease) :

- مرض وراثي جسمي مقهور ناتجة عن طفرة في مورثة (ATP7B) على الذراع القصير للصبغي 13 يؤدي إلى خلل في طرح الخلية الكبدية للنحاس في الصفراء مما يؤدي إلى تراكم النحاس في الخلايا الكبدية ثم تراكمه في الدماغ و الأعضاء و الأنسجة الأخرى. (40)
- تبدأ التظاهرات السريرية من العقد الثاني وتشمل طيف واسع من التظاهرات السريرية المختلفة ناتجة عن إصابة أعضاء متعددة و خاصة التظاهرات الكبدية و العصبية. (40)
- تكون التظاهرات الكبدية هي أولى التظاهرات و يحدث أذية في الخلايا الكبدية (Hepatocyte) بشكل رئيسي و بالتالي يكون اضطراب اختبارات وظائف الكبد من نمط أذية الخلية الكبدية . (40)
- قد يتظاهر بالتهاب كبد حاد قد يتطور إلى قصور كبد حاد. (40)

- و قد يحدث التهاب كبد مزمن و يكون غالباً لا عرضي و يكشف صدفه نتيجة وجود ارتفاع خفيف في ناقلات الأمين في تحاليل مخبرية روتينية أو يبقى لا عرضي حتى حدوث تظاهرات المرض الكبدي المزمن المتقدم .
(40)

- تبدأ التظاهرات العصبية في العقدين الثالث و الرابع أعراض حركات لإرادية رقصية (Dystonia) و رتة و صمل عضلي و أعراض شبيهة بالباركنسونية و تظاهرات نفسية مثل اضطرابات المزاج كالإكتئاب أو الهوس و اضطرابات في الشخصية كالسلوك العدوانية و الغير الاجتماعي و اضطرابات استعرافية . (40)

- ومن التظاهرات السريرية تظاهرات عينية وهي حلقة كايزر فليشر ناتجة عن ترسب النحاس في قرنية العين و تعتبر من أكثر التظاهرات النوعية في داء ويلسون .(40)

- في حال وجود التظاهرات السريرية يتم طلب بعض الفحوص المخبرية الضرورية للتشخيص و على رأسها معايرة تركيز السريولوبلازمين (Ceruloplasmin) في المصل و هو البروتين الناقل للنحاس في الدم و يكون تركيزه منخفض في داء ويلسون (أقل من 20 ملغ/دل) . بالإضافة لمعايرة تركيز النحاس في بول 24 ساعة و في حال ارتفاعه (أكثر من 100 مكغ/24ساعة) فإنه يعتبر ذو دلالة عالية في التشخيص . (22) (40)

- لا نلجأ لإجراء خزعة الكبد بشكل دائم في التشخيص و لكن في حال كان تركيز النحاس (أكثر من 250 مكغ/غ) في خزعة الكبد الجافة مع انخفاض تركيز السريولوبلازمين في المصل و وجود التظاهرات السريرية لداء ويلسون فإنه يُعتبر مؤكداً للتشخيص.(22)

- من المظاهر النسيجية لداء ويلسون في خزعة الكبد (40) :

- نخر بؤري في الخلايا الكبدية
- رشاحة بالخلايا اللمفاوية داخل الفصيصات
- تشحم كبير الحويصلات مع انتفاخ في الخلايا الكبدية
- ترسبات حبيبات الغليكوجين ضمن النواة (Glycogenated nuclei)
- ترسب النحاس في الخلايا الكبدية الذي يظهر بملون (Rhodanine) و ملون (Rubeanic acid).
- مراحل مختلفة من التليف

- تعتبر المظاهر النسيجية السابقة غير نوعية و نراها في أمراض الركودة الصفراوية و أمراض استقلابية أخرى.(40)

- يعتمد التشخيص على الجمع بين الموجودات السريرية و المخبرية و النسيجية . بناءً عليه تم وضع عدة أنظمة للتشخيص من بينها معايير Leipzig (Leipzig criteria) وتم تسميتها نسبة للمدينة الألمانية التي تم الاجتماع فيها و إنشاء هذه المعايير لتشخيص داء ويلسون عام 2001 والذي يشمل عدة معايير للتشخيص وكل منها يأخذ مجموعة من النقاط (للمرابط مع الشكل 58) و هي (40) :

- وجود حلقة كايزر فليشر
 - وجود التظاهرات العصبية للمرض
 - انخفاض تركيز السريولوبلازمين في المصل (أقل من 20 ملغ/دل).
 - ارتفاع تركيز النحاس في بول 24 ساعة (أكثر من 100 مكغ/24 ساعة).
 - تركيز النحاس (أكثر من 250 مكغ/غ) في خزعة الكبد الجافة.
 - وجود أحد طفرات مورثة ATP7B.
- و يعتبر التشخيص مؤكداً في حال كانت النتيجة أكثر من 4 نقاط.(40)

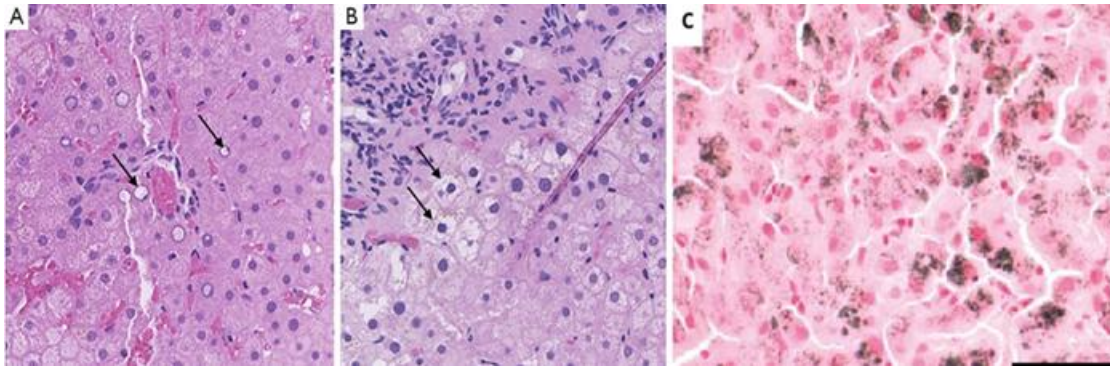
TABLE 19.1 ■ Leipzig Criteria for the Diagnosis of Wilson Disease

Typical Clinical Symptoms and Signs		Other Tests	
Kayser-Fleischer rings:		Liver copper (in the absence of cholestasis):	
Present	2	>5× ULN (>4 μmol/g)	2
Absent	0	0.8–4 μmol/g	1
		Normal (<0.8 μmol/g)	–1
		Rhodanine-positive granules ^a	1
Neurologic symptoms ^b :		Urinary copper (in the absence of acute hepatitis):	
Severe	2	Normal	0
Mild	1	1–2× ULN	1
Absent	0	>2× ULN	2
		Normal, but >5× ULN after D-penicillamine	2
Serum ceruloplasmin:		Mutation analysis:	
Normal (>0.2 g/L)	0	Mutations detected on both chromosomes	4
0.1–0.2 g/L	1	Mutations detected on 1 chromosome	1
<0.1 g/L	2	No mutations detected	0
Nonimmune-mediated hemolytic anemia:			
Present	1		
Absent	0		
Total Score		Interpretation	
≥4		Diagnosis established	
3		Diagnosis possible, more tests needed	
≤2		Diagnosis unlikely	

^aIf no quantitative liver copper available, ^bor typical abnormalities on brain magnetic resonance imaging. ULN, Upper limit of normal.

From Ferenci P, Caca L, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003;23:139–142.

الشكل (59) معايير Leipzig لتشخيص داء ويلسون (22)



الشكل (60) موجودات نسيجية بداء ويلسون تشمل ترسب الغليكوجين ضمن النوى (A) وتشحم وانتفاخ الخلايا الكبدية (B) وترسبات النحاس ضمن الخلايا الكبدية (C) (40)

4-3- داء ترسب الأصبغة الدموية (Hemochromatosis):

- هو مرض يحدث فيه فرط حمل الحديد في الجسم مما يؤدي إلى ترسبه في الكبد و الأعضاء المختلفة مما يؤدي إلى تظاهرات سريرية جهازية مختلفة . (41)

له نوعان (22) :

1. داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي (Hereditary hemochromatosis).

2. فرط حمل الحديد الثانوي (Secondary iron overload).

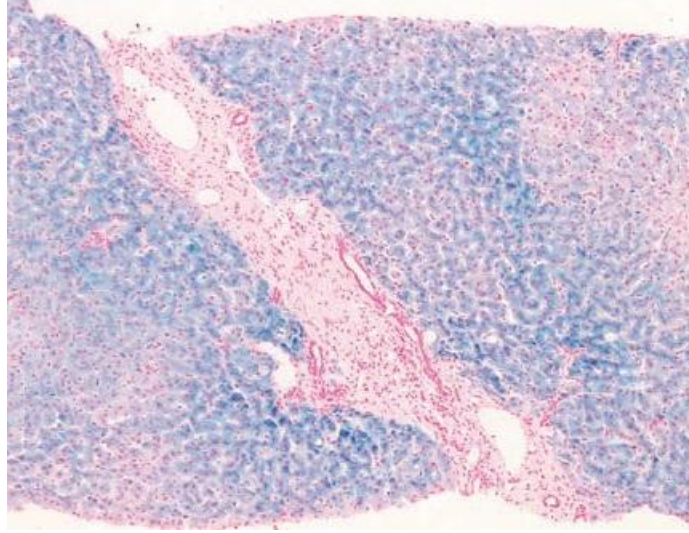
- يعد داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي (Hereditary Hemochromatosis) مرض وراثي جسمي مقهور ناتج عن طفرة في مورثة (HFE) الذي يقع على الذراع القصير للصبغي السادس و هو الشكل النموذجي و الأشيع من المرض بالإضافة لأنماط أخرى من الطفرات . (41)

- يصيب الذكور بشكل أساسي . (41)

- نتيجة الطفرة في هذه المورثة يحدث زيادة في امتصاص الحديد الغذائي و الذي يؤدي إلى فرط حمل الحديد وترسبه في أعضاء الجسم المختلفة . (41)

- أما فرط حمل الحديد الثانوي (Secondary iron overload) يحدث في أمراض الدم الانحلالية المزمنة (مثل مرضى التلاسيميا الكبرى) نتيجة انحلال الكريات الحمراء ونقل الدم المتكرر مما يؤدي إلى تراكم الحديد في الأعضاء المختلفة . ومن الأسباب الأخرى لفرط حمل الحديد الثانوي أمراض الكبد المزمنة مثل التهاب الكبد الفيروسي C المزمن و الداء الكبدي الكحولي و الداء الكبدي التشحمي المرتبط بخلل الاستقلاب MAFLD . (41)

- تتدرج الإصابة الكبدية من التهاب كبد مزمن يتمثل بارتفاع ناقلات الأمين لا عرضي إلى تظاهرات المرض الكبدي المزمن المتقدم . بالإضافة لتظاهرات قلبية و مفصلية و غدية . (41)
- يعتمد التشخيص على مشعرات فرط حمل الحديد المخبرية في المصل وهي ارتفاع إشباع الترنسفيرين وارتفاع تركيز الفيريتين و نقص السعة الرابطة الحديد . يوجه ارتفاع إشباع الترنسفيرين (أكثر من 45%) إلى داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي وبعد نفي وجود أسباب ثانوية لفرط حمل الحديد يتم إجراء تحليل لطفرة مورثة (HFE) و في حال وجودها يؤكد التشخيص. (41)
- يكون دور خزعة الكبد محدوداً و يقتصر في حالات فرط حمل الحديد التي تكون فيها طفرة مورثة (HFE) سلبية و الشك في الأنماط الأخرى من داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي الغير المرتبطة بطفرة مورثة (HFE) ، أو التحري عن أمراض كبدية أخرى مسببة لفرط حمل الحديد و اضطراب اختبارات وظائف الكبد الغير المفسر ، و تحديد مرحلة التليف خاصة في حال كان تركيز فرتين المصل (أكثر من 1000 مكغ/ل). (41)(42)
- من تطبيقات خزعة الكبد هو حساب مشعر الحديد الكبدي (Hepatic iron index) وهو تركيز الحديد الكبدي بالميكرومول لكل غرام من خزعة الكبد الجافة مقسم على عمر المريض بالسنوات. (42)
- في حال كانت القيمة أكثر من 1.9 فإنه يتماشى مع داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي النموذجي المرتبط بطفرة مورثة (HFE). وفي حال كانت قيمته أقل من 1.9 فإنه يتماشى مع حالات فرط الحديد الثانوي أو الأنماط الأخرى داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي الغير المرتبطة بطفرة (HFE). (42)
- في داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي يلاحظ تراكم الحديد على شكل هيموسيدرين (Hemosiderin) وهو أحد أشكال البروتينات الخازنة للحديد داخل الخلية الكبدية ويكون على شكل صباغ بني مصفر بالتلوين العادي للخزعة النسيجية ، والذي قد يختلط مع تراكم الأصبغة الصفراوية في سياق الركودة الصفراوية أو تراكم الليبوفوسين (Lipofuscin) الناتج عن أكسدة الحموض الدسمة في الخلية الكبدية . (42)
- لذلك نلجأ إلى تلوين أزرق البروسيان (Prussian Blue) و الذي يلون الهيموسيدرين أو الحديد بالأزرق. (42)
- بينما في حالات فرط حمل الحديد الثانوي والنمط الرابع من داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي نلاحظ تراكم الحديد في خلايا كوبفر بشكل رئيسي و بشكل قليل داخل الخلايا الكبدية . (22)



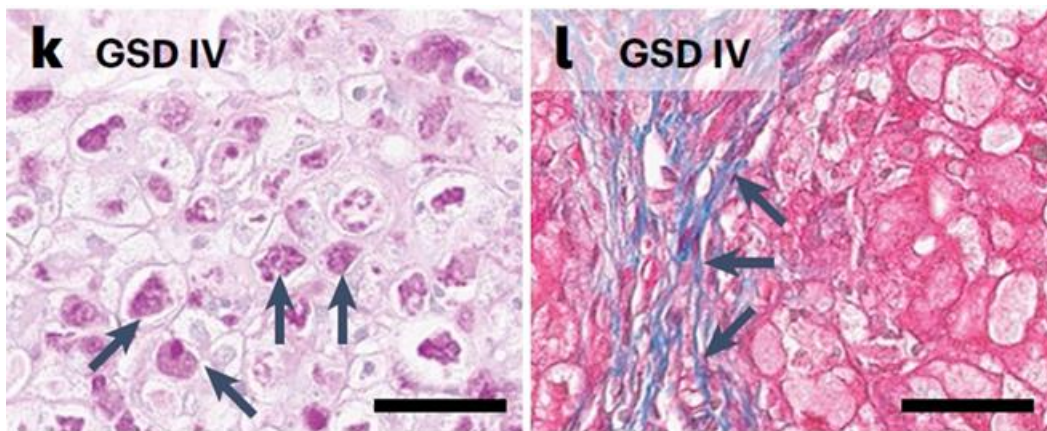
الشكل (61) تلوين أزرق البروسيان الذي يلون الحديد المتراكم ضمن الخلايا الكبدية في داء ترسب الأصبغة الدموية البدئي (42)

4-4- أمراض خزن الغليكوجين (GSDs) : Glycogen storage diseases

- الغليكوجين هو الشكل الإيدخاري لسكر الغلوكوز في الجسم . و يوجد بشكل أساسي في الخلايا الكبدية ، و الألياف العضلية الهيكلية و القلبية.(43)
- تمثل أمراض خزن الغليكوجين (GSDs) مجموعة من الأمراض الوراثية النادرة ، تتشارك جميعها في خلل عمل أنزيمات سبيل تصنيع أو تحلل الغليكوجين مما يسبب عدم تحرر الغلوكوز من الغليكوجين و تراكم نمط شاذ من الغليكوجين في الكبد و العضلات. (43)
- تشمل مظاهرها السريرية تظاهرات جهازية متعددة في الكبد، والعضلات، والقلب، و الكلية، والجهاز العصبي. وتبدأ من مراحل الطفولة المبكرة .(43)
- تُصنّف GSDs عموماً إلى نوعين رئيسيين و أربعة أنماط (43):

- النوع الكبدي (Hepatic GSDs) : ويشمل النمط الأول (داء فون جيركه Von Gierke disease) ، و النمط الثالث (داء كوري Cori disease) و تتظاهر بضخامة كبدية و نوب نقص سكر و إنذارها جيد ونادراً ما تتطور الأذية حتى مرحلة التشمع. و النمط الرابع (داء أنديرسون Anderson disease) ذو الإنذار السيء بسبب تطور الأذية الكبدية إلى مرحلة التشمع و الوفاة في مراحل الطفولة المبكرة.

- النوع العضلي (Muscle GSDs) : النمط الثاني (داء بومب Pompe disease) الذي يصيب الألياف العضلية القلبية مما يؤدي إلى اعتلال عضلة قلبية و الوفاة بسبب قصور القلب. ويشمل أيضاً النمط الخامس (داء ماك آردل McArdles disease) الذي يصيب الألياف العضلية الهيكلية ويتظاهر بضعف عضلي وبيلة الميوجلوبيين .
- يعتمد التشخيص على الجمع بين التظاهرات السريرية ، والفحوص المخبرية التي تشمل التحري عن الطفرات الموروثة و فعالية الأنزيمات التي أدى خلل عملها إلى حدوث المرض ، والفحص النسيجي .(43)
- على الرغم من التقدم في تقنيات الفحوص الموروثة ، لا تزال خزعة الكبد تُستخدم في بعض الحالات لتأكيد التشخيص أو عند عدم توفر تحليل مورثي دقيق. و تشمل أهم الأدوار التي تلعبها خزعة الكبد (43):
- التحري عن المظاهر النسيجية للمرض مثل ترسب الغليكوجين أو أنماط شاذة من الغليكوجين (Polyglucosan bodies) و مراحل مختلفة من التليف .
- التحري المباشر عن فعالية الأنزيمات في الخزعة مثل إجراء قياس مباشر لفعالية أنزيم-Glucose-6-phosphatase في النمط الأول أو الأنزيم المحدث للفرع في النمط الرابع.
- إجراء تلوينات نسيجية : مثل تلوين أسيد الشيف الدوري (PAS) Periodic acid-Schiff لتمييز أنواع الغليكوجين المتراكمة.
- الفصل بين الأنواع المتشابهة سريرياً : مثل التفريق بين النمط الأول والثالث اعتماداً على النسبة بين الغلوكوز و الغلوكوز 6 فوسفات.



الشكل (62) موجودات نسيجية في داء خزن الغليكوجين النمط الرابع - في اليسار نلاحظ تلوين الغليكوجين المتراكم في الخلايا الكبدية بملون PAS وفي اليمين نلاحظ حدوث تليف (43)

4-5- الغالاكتوزيميا (Galactosemia):

- الغالاكتوزيميا هي مرض وراثي جسمي مقهور ناتج عن عوز إنزيم Galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) في أغلب الحالات (الغالاكتوزيميا الكلاسيكية) وهي مرض نادر . (44)
- عوز هذا الأنزيم يؤدي إلى خلل في استقلاب سكر الغالاكتوز إلى غلوكوز و تراكم Galactose-1-phosphate في أعضاء مختلفة كالکبد و الدماغ و أعضاء أخرى. (44)
- تبدأ التظاهرات غالباً خلال الأسبوعين الأوليين من الحياة و تشمل التظاهرات الكبدية يرقان و ضخامة كبدية و قد يتطور قصور كبد حاد أو تظاهرات المرض الكبدي المزمن المتقدم . بالإضافة إلى تظاهرات عصبية كتأخر التطور الروحي الحركي للطفل .(44)

- يُشخَّص المرض عادةً من خلال (44) :

- تحليل فعالية أنزيم GALT في كريات الدم الحمراء (عند الغالاكتوزيميا الكلاسيكية تكون فعالية الأنزيم منخفضة جداً أو غير قابلة للكشف.
- ارتفاع تركيز galactose-1-phosphate في كريات الدم الحمراء أكثر من 10 ملغ/دل.
- إجراء الفحوص المورثية : من خلال التحقق من وجود طفرات في المورثة المسؤولة عن أنزيم GALT .
- لا يُعتبر إجراء خزعة الكبد روتينياً أو معيارياً لتشخيص الغالاكتوزيميا الكلاسيكية ، لأن الفحص المخبري لفعالية الأنزيم أو الفحص المورثي يوفران تشخيصاً دقيقاً وإجراءين غير غازيين بالمقارنة مع الخزعة .(44)
- لذلك تُجرى خزعة الكبد في حال الشك في التشخيص و نفي أمراض كبدية أخرى أو لتحديد مرحلة التليف، أو عند وجود نتائج غير واضحة في الفحوص المورثية أو الإنزيمية. (44)
- من المظاهر النسيجية في خزعة الكبد و التي تكون موجودة منذ مرحلة الرضاعة:

- تشحم في الخلايا الكبدية (Steatosis).
- نخر في الخلايا الكبدية.
- تضخم و تفصص نوى لخلايا الكبدية (Giant multinucleated hepatocyte)

- تشوه في البنية الفصيصية للكبد إلى شكل يشبه النسيج الغدي (Pseudoglandular transformation).

- مظاهر ركودة صفراوية.

- مراحل مختلفة من التليف.

- تكون هذه المظاهر النسيجية غير نوعية للغالاكتوزيميا ولا بد من ربطها مع الموجودات السريرية و المخبرية و المورثية . وتتميز بأنها تتراجع بعد البدء بالحمية الخالية من الغالاكتوز . (44)

4-6- داء غوشر (Gaucher disease):

- تعد أمراض خزن الليزوزوم (LSDs) من الأمراض الاستقلابية الوراثية النادرة و التي تحدث نتيجة خلل في أحد الأنزيمات داخل الجسيم الحال (الليزوزوم) ، وهو عضوية داخل خلوية مسؤولة عن تفكيك الجزيئات المعقدة مثل الدسم والبروتينات و غيرها . (45)

يعد داء غوشر أشيع أمراض (LSDs). و ينتج عن نقص في أنزيم بيتا-غلوكوسيريبروزيداز (β - glucocerebrosidase) مما يؤدي إلى تراكم الغلوكوسيريبروزيد داخل الجسيمات الحالة في الخلايا البالعة (Macrophages) ، مما يسبب خللاً وظيفياً فيها، لا سيما في الكبد والطحال ونقي العظام.(45)

- يتظاهر داء غوشر غالباً ب (45) :

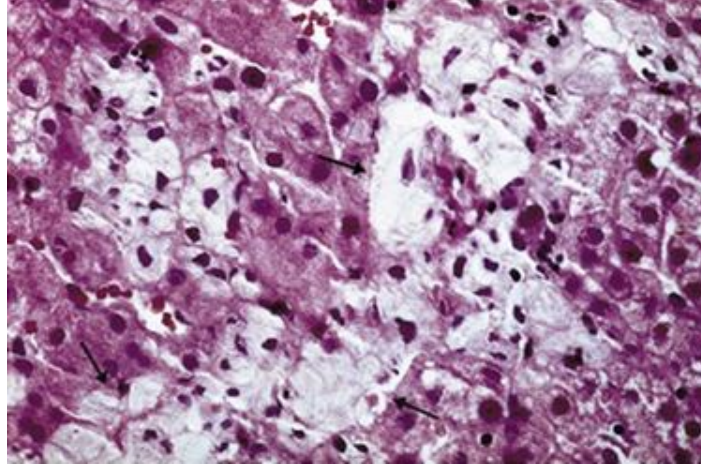
- ضخامة كبد و طحال (Hepatosplenomegaly) .

- تثبيط في وظيفة نقي العظام، مما يؤدي إلى فقر دم، و نقص الصفائح، وآلام عظمية.

- تظاهرات عصبية في النمط الثاني تتمثل بحثل عصبي و عتاهة و اختلاجات.

- يعتمد التشخيص على الفحص المخبري لفعالية الأنزيم و الفحص المورثي للتحري عن الطفرات المسؤولة و لا تعتبر خزعة الكبد إجراءً روتينياً ولكنها تساعد في التشخيص . (45)

- أهم المظاهر النسيجية لداء غوشر هي وجود خلايا غوشر (Gaucher cells) و هي عبارة عن خلايا بالعة كبيرة الحجم ذات هيولى ذات مظهر يشبه الورق المجعد و تحتوي على جزيئات شحمية غير متفككة بسبب عوز الأنزيم الحاصل . و يمكن ملاحظة خلايا غوشر في خزعات الكبد أو الطحال أو نقي العظم. (45)



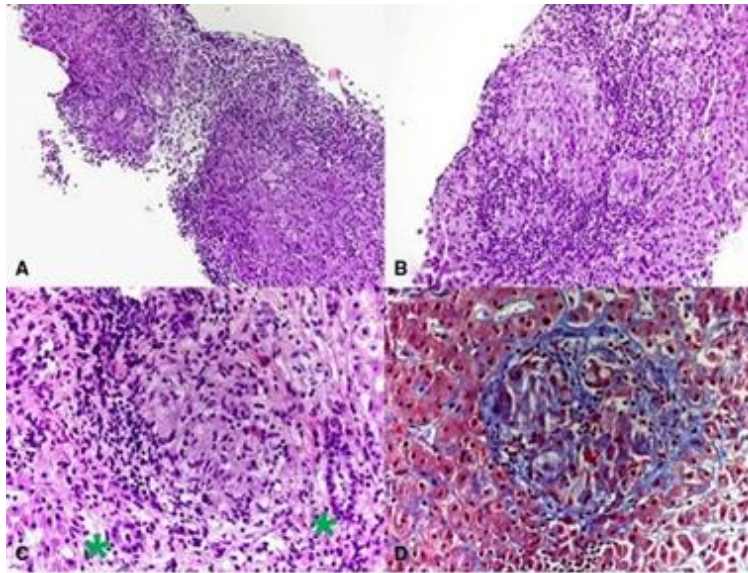
الشكل (63) خزعة كبد تظهر فيها خلايا غوشر في داء غوشر (22)

خامساً - الأمراض الارتشاحية :

1-5 - الساركوئيد (Sarcoidosis) :

- هو مرض التهابي جهازي مجهول السبب ، يتميز نسيجياً بارتشاح لحبيبومات غير متجينة-Non) caseating granulomas في أعضاء مختلفة . على الرغم من أن الرئتين والعقد اللمفاوية هي المواقع الأكثر شيوعاً للإصابة، فإن الكبد يُعد أيضاً عضواً شائعاً للإصابة في إطار الساركوئيد الجهازى. (46)
- و يُقدَّر أن (50% إلى 80%) من مرضى الساركوئيد الجهازى لديهم إصابة كبدية صامتة سريرياً، بينما تُظهر النسبة الأقل (5%-25%) تظاهرات كبدية سريرية واضحة. (46)
- في معظم الحالات، تكون الإصابة الكبدية لا عرضية، ولكن يمكن أن تظهر على شكل اضطراب اختبارات وظائف الكبد من نمط الركودة الصفراوية (Cholestasis) ، حيث قد يكشف نتيجة ارتفاع تركيز الفوسفاتاز القلوية (ALP) في المصل في تحاليل مخبرية روتينية . (46)
- من التظاهرات السريرية الكبدية : الحكة (Pruritus) ، يرقان ، ضخامة كبدية ، تظاهرات المرض الكبدي المزمن المتقدم . (46)

- تُعد خزعة الكبد الوسيلة التشخيصية الأكثر تحديداً للكشف عن الإصابة الكبدية، إذ تُظهر وجود الحبيبومات الغير المتجينة داخل الفصيصات و المسافات البابية ، لكن من الضروري دوماً استبعاد الأسباب الأخرى للحبيبات مثل الأخماج ، التفاعلات الدوائية، وأمراض الكبد المناعية الذاتية (PBC و PSC). (46)



الشكل (64) خزعة كبد في سياق الإصابة بالساركويد تظهر تشكّل الحبيبومات غير المتجينة داخل الفصيصات الكبدية وحول المسافات البابية (46)

5-2- الداء النشواني (Amyloidosis) :

- يعتبر الداء النشواني مجموعة من الأمراض الجهازية المختلفة التي تؤدي إلى حدوث تراكم لمادة بروتينية شاذة تسمى المادة النشوانية (Amyloid) في الحيز الخارج خلوي في الأنسجة و الأعضاء المختلفة و من ضمنها الكبد. (47)

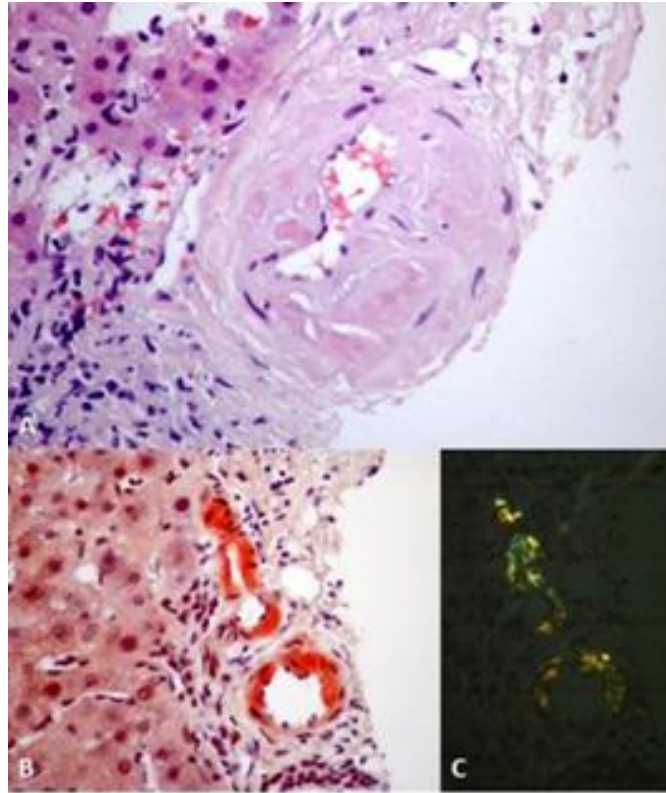
- للمادة النشوانية شكلان رئيسيان (47):

- البروتين الخفيف النشواني (AL) Amyloid Light chain : ويحدث في حالات الأورام على حساب الخلايا البلازمية كما في الورم النقوي العديد (Multiple Myeloma).
- البروتين المرتبط بالداء النشواني (AA) Amyloid Associated Protein : يحدث في سياق الأمراض الالتهابية الجهازية المزمنة.

- تتظاهر الإصابة الكبدية بضخامة كبدية و اضطراب اختبارات وظائف الكبد من نمط الركودة الصفراوية (Cholestasis) وارتفاع خفيف في ناقلات الأمين. (47)

- يتم التشخيص بشكل أساسي بإثبات ترسبات بروتين المادة النشوانية في الخزعة النسيجية المأخوذة حسب مكان الإصابة سواء من الكبد ، أو الكلية ، أو الألياف العضلية القلبية ، أو من مخاطية الأنبوب الهضمي من الاثني عشر أو المستقيم. (47)

- نلاحظ في خزعة الكبد ترسبات لبروتين المادة النشوانية في المسافات البابية و داخل الفصيصات بين الخلايا الكبدية و التي تتلون بملون خاص وهو أحمر الكونغو (Congo Red) بلون أحمر زهري.(47)



الشكل (65) خزعة كبد في الداء النشواني تظهر تلون ترسبات لبروتينات المادة النشوانية بملون أحمر الكونغو حول الأوردة البابية (47)

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة حشدية راجعة (Retrospective study).

مجموعة الدراسة:

المرضى المراجعون لمشفى المواساة الجامعي والمشفى الوطني الجامعي ومشفى الأطفال الجامعي و الذين خضعوا لإجراء خزعة كبد بين عامي 2019 و 2022.

مكان الدراسة:

مشفى المواساة الجامعي و المشفى الوطني الجامعي و مشفى الأطفال الجامعي - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

الفترة الزمنية:

تمتدّ هذه الدراسة من تاريخ 13 / 4 / 2023 حتى تاريخ 13 / 4 / 2024 .

أهداف الدراسة:

يهدف هذا البحث إلى دراسة دور خزعة الكبد في:

- تشخيص ومعرفة سبب الأمراض التي تصيب كامل البرانشيم الكبدي خاصةً في الحالات الغير المفسرة منها و التي لا يمكن تشخيصها بناءً على الاستقصاءات الأخرى.
- درجة الأذية المحدثة و مرحلة تقدم المرض الكبدي و الوصول إلى مرحلة التشمع حيث تعتبر خزعة الكبد المعيار الذهبي في تشخيص التشمع على الرغم من تطور الاستقصاءات الأخرى و بالتالي معرفة الإنذار و كيفية تدبير تلك الأمراض.

معايير الاشتمال في الدراسة:

✓ جميع المرضى الخاضعين لإجراء خزعة كبد.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

✗ أن تكون الخزعة من أجل دراسة آفة بؤرية في الكبد.

خطة البحث:

- مراجعة السجلات الطبية للمرضى الذين تم إجراء خزعة كبد لديهم في المشافي والتي تم إجراء الدراسة منها بدءاً من تاريخ الموافقة على الدراسة ولمدة عام كامل.

- تم أخذ البيانات وملء الاستمارة التالية: اسم المريض _ الجنس _ العمر _ العادات الشخصية (سوابق تناول

كحول أو لا) _ القصة المرضية _ السوابق المرضية والجراحية والدوائية والعائلية _ الفحص السريري _ الفحوص

المخبرية _ الاستقصاءات التصويرية _ استطباب الخزعة _ طريقة أخذ الخزعة _ نتيجة الخزعة.

الجدول (1) استمارة البحث

		اسم المريض
		جنس المريض
		عمر المريض
		العادات الشخصية (سوابق تناول كحول أو لا)
	المرضية	السوابق
	الدوائية	
	الجراحية	
	العائلية	
		الفحص السريري
		التحاليل المخبرية
		الاستقصاءات التصويرية
		استطباب الخزعة
		طريقة أخذ الخزعة
		نتيجة الخزعة

الفصل الثاني

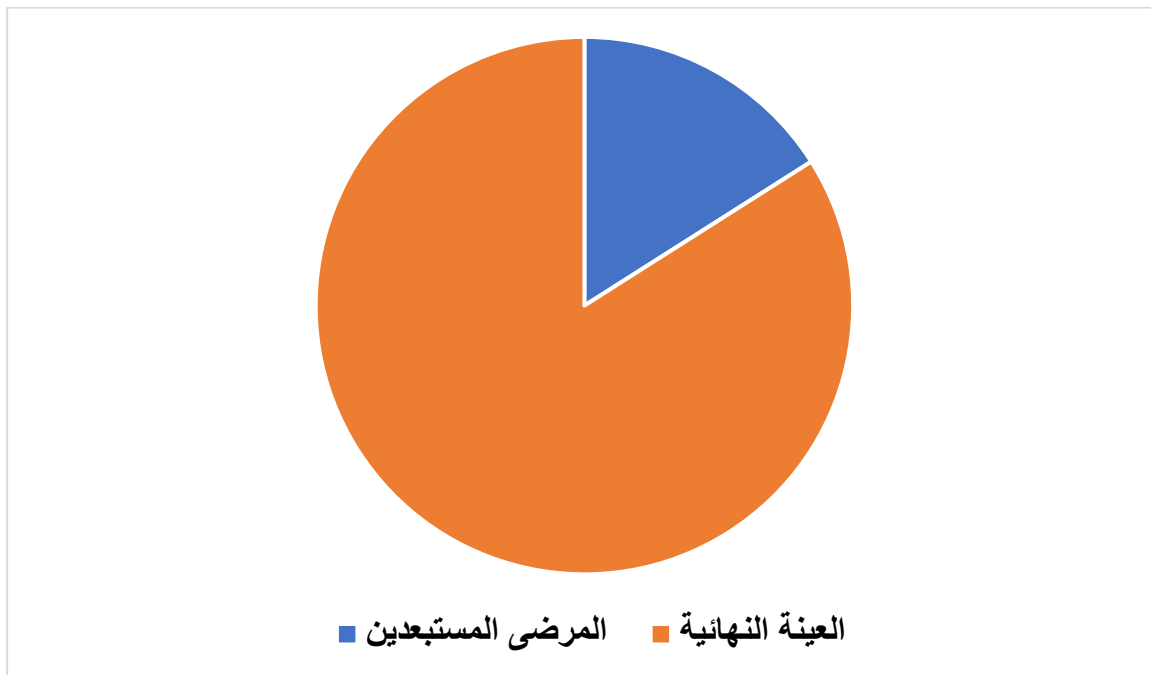
النتائج الإحصائية

التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ سيتم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ تم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستُقارَن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1- العينة البدئية والنهائية:

شملت العينة البدئية 425 مريضاً، تم استبعاد 68 مريضاً (13 طفل و55 بالغ) بنسبة 16% لأن استطباب خزعة الكبد بسبب دراسة آفة بؤرية في الكبد، فأصبحت العينة النهائية 357 مريضاً

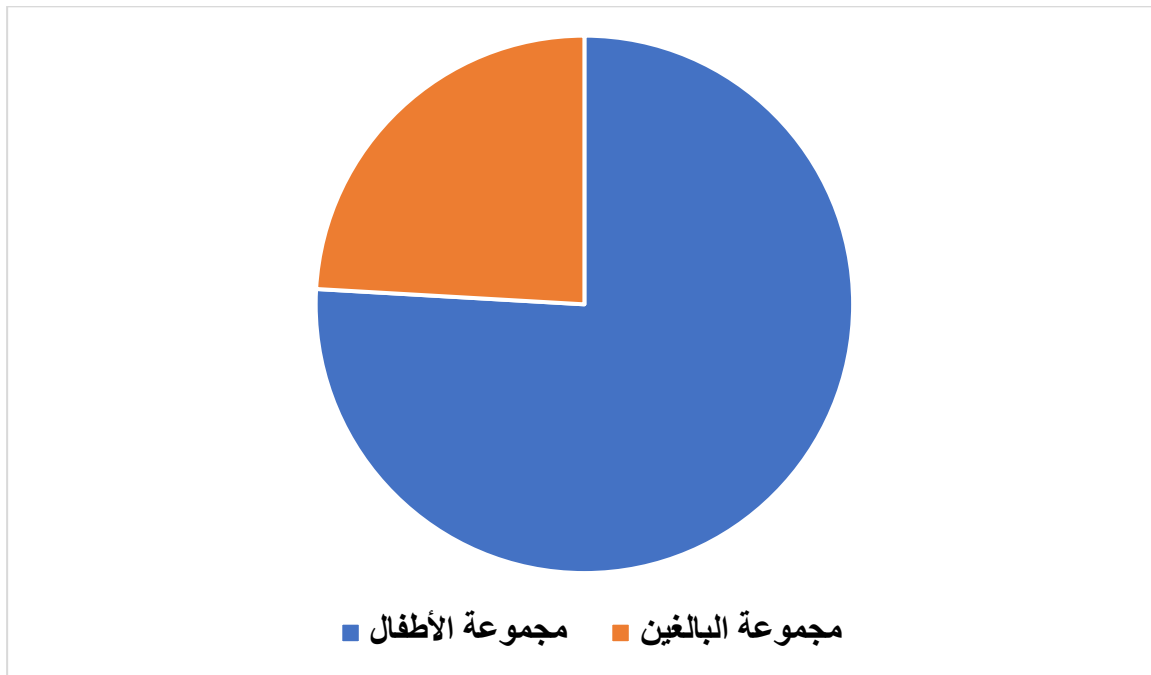


المخطط البياني (1) العينة البدئية والنهائية

2- توزيع العينة حسب المجموعات:

شملت العينة النهائية 357 مريضاً، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** شملت 271 مريضاً منهم 84 خزعة أعطت تشخيصاً نهائياً بنسبة 31% و 187 خزعة لم تعطي تشخيصاً نهائياً بنسبة 69% .
- **مجموعة البالغين:** شملت 86 مريضاً منهم 24 خزعة أعطت تشخيصاً نهائياً بنسبة 27.9% و 62 خزعة لم تعطي تشخيصاً نهائياً بنسبة 72.1% .



المخطط البياني (2) توزيع العينة حسب المجموعات

3- توزيع المرضى حسب الجنس:

شملت العينة 185 ذكراً بنسبة 51.8٪، و172 أنثى بنسبة 48.2٪، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة الأطفال:** شملت 140 ذكراً بنسبة 51.7٪، و131 أنثى بنسبة 48.3٪

▪ **مجموعة البالغين:** شملت 45 ذكراً بنسبة 52.3٪، و41 أنثى بنسبة 47.7٪

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=0.918$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.718$ وبالتالي لا يوجد فرق

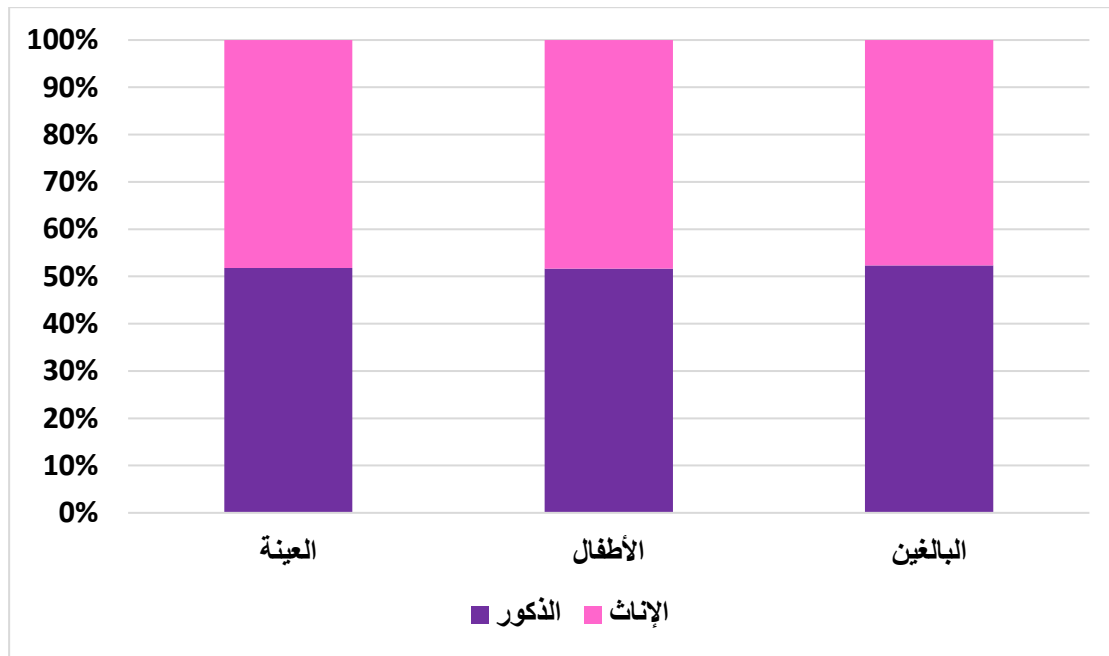
هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث الجنس

يبين الجدول رقم (1) توزيع المرضى حسب الجنس مع النسب المئوية، يتضح من الجدول أن أغلب المرضى كانوا

ذكوراً وكما يمكن رؤية التوزيع حسب الجنس في المخطط رقم (3)

الجدول (2) توزيع المرضى حسب الجنس

العينة	الأطفال	البالغين	
الذكور	185 (51.8%)	140 (51.7%)	45 (52.3%)
الإناث	172 (48.2%)	131 (48.3%)	41 (47.7%)
X^2	0.918		
P Value	0.718		



المخطط البياني (3) توزيع المرضى حسب الجنس

4- توزيع المرضى حسب العمر:

كان التوزيع حسب العمر كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** كان متوسط العمر 6.7 شهر، والانحراف المعياري 2.1، وتراوحت القيم من 23 يوم - 9 سنوات
- **مجموعة البالغين:** كان متوسط العمر 52.3 سنة، والانحراف المعياري 6.7، وتراوحت القيم من 14 - 72 سنة

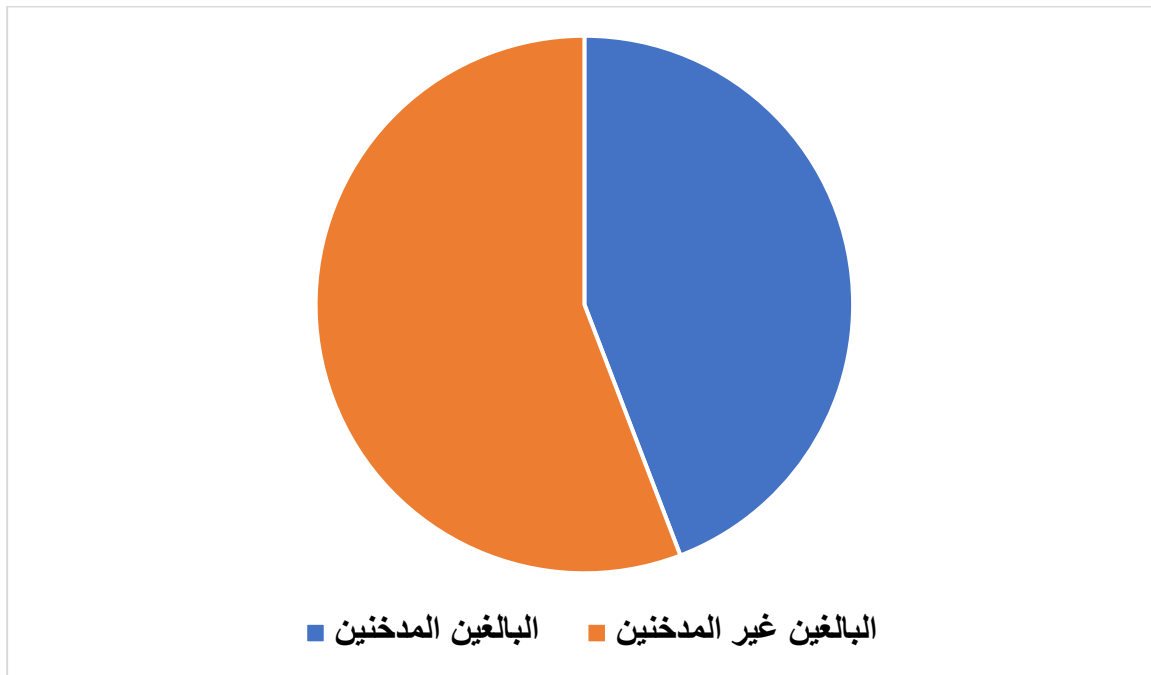
يبين الجدول رقم (2) توزيع المرضى حسب العمر

الجدول (3) توزيع المرضى حسب العمر

البالغين	الأطفال	
86	271	N
52.3 سنة	6.7 شهر	Mean
6.7	2.1	Standard Deviation
14 - 72 سنة	23 يوم - 9 سنوات	Range

5- التدخين عند البالغين:

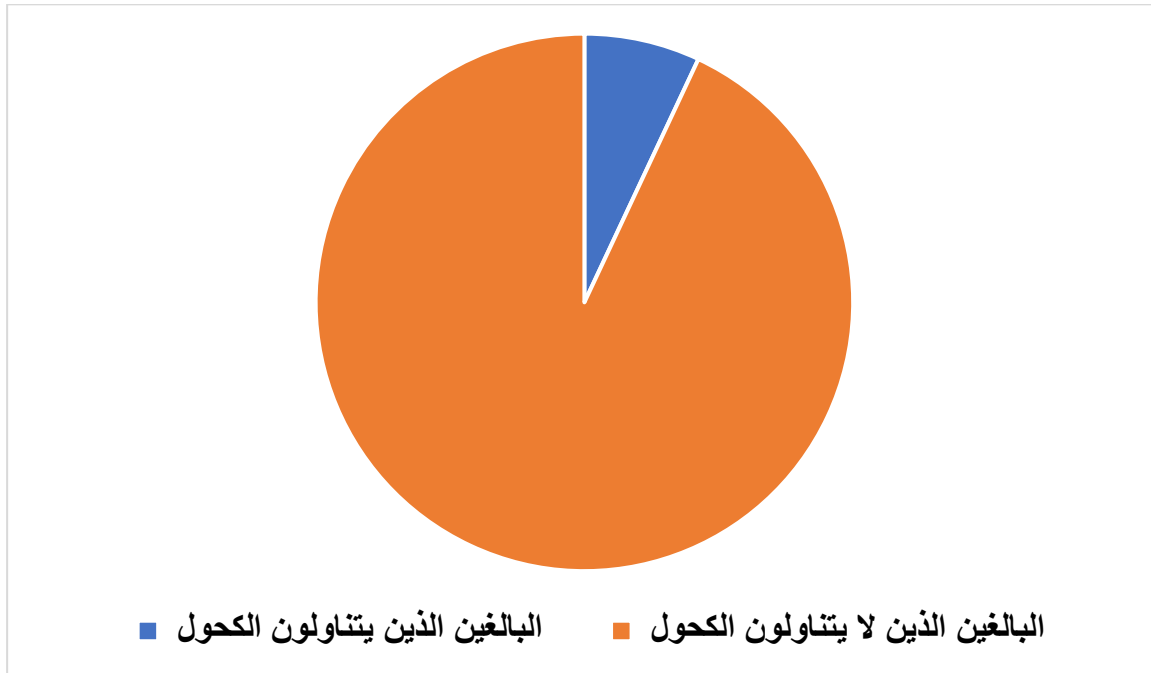
كان عدد المرضى البالغين المدخنين 38 مريضاً بنسبة 44.2٪، وكان عدد المرضى البالغين غير المدخنين 48 مريضاً بنسبة 55.8٪



المخطط البياني (4) توزيع العينة حسب التدخين

6- تناول الكحول عند البالغين:

كان عدد المرضى البالغين الذين يتناولون الكحول 6 مرضى بنسبة 6.9٪، وكان عدد البالغين الذين لا يتناولون الكحول 80 مريضاً بنسبة 93.1٪.



المخطط البياني (5) توزيع العينة حسب تناول الكحول

7- توزيع العينة حسب اليرقان:

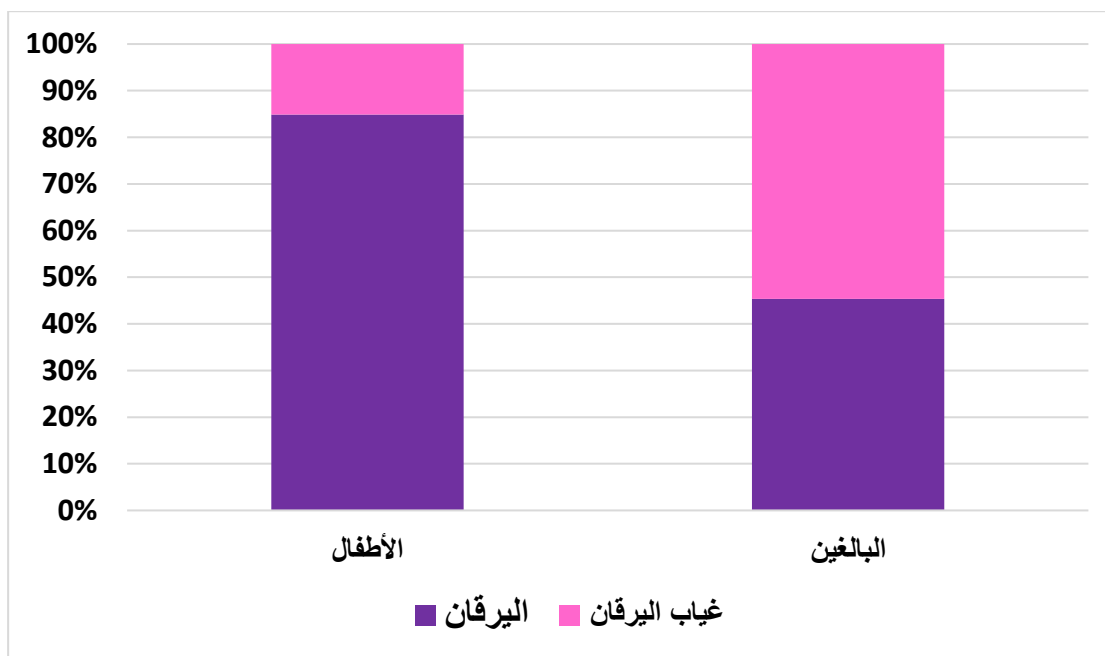
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** كان اليرقان موجوداً سريرياً عند 230 مريضاً بنسبة 84.9%، وغير موجود عند 41 مريضاً بنسبة 15.1% .
- **مجموعة البالغين:** كان اليرقان موجوداً سريرياً عند 39 مريضاً بنسبة 45.3%، وغير موجود عند 47 مريضاً بنسبة 54.7% .

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=54.9009$ وقيمة $P \text{ Value} < 0.00001$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث اليرقان.

الجدول (4) توزيع المرضى حسب اليرقان

البالغين	الأطفال	
39 (45.2%)	230 (84.9%)	اليرقان
47 (54.7%)	41 (15.1%)	غياب اليرقان
54.9009		X^2
<0.00001		P Value



المخطط البياني (6) توزيع المرضى حسب اليرقان

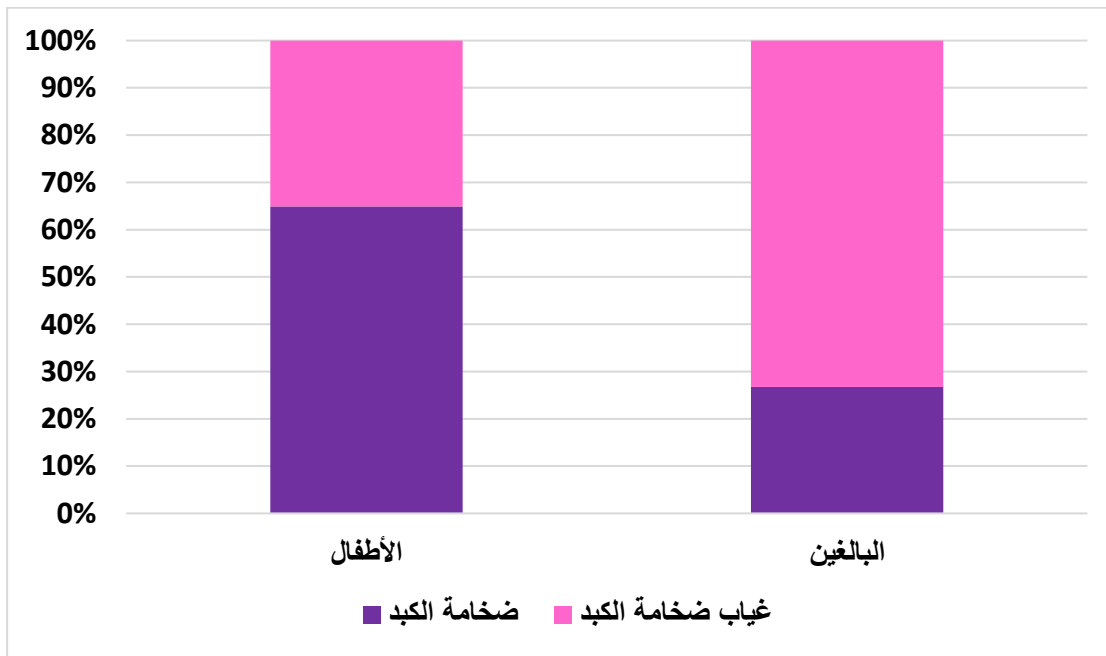
8- توزيع العينة حسب ضخامة الكبد:

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** كانت ضخامة الكبد موجودة عند 176 مريضاً بنسبة 64.9%، وغير موجودة عند 95 مريضاً بنسبة 35.1% .
 - **مجموعة البالغين:** كانت ضخامة الكبد موجودة عند 23 مريضاً بنسبة 26.7%، وغير موجودة عند 63 مريضاً بنسبة 73.3% .
- عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=38.6156$ وقيمة $P \text{ Value} < 0.00001$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث ضخامة الكبد.

الجدول (5) توزيع المرضى حسب ضخامة الكبد

البالغين	الأطفال	
23 (26.7%)	176 (64.9%)	ضخامة الكبد
63 (73.3%)	95 (35.1%)	غياب ضخامة الكبد
38.6156		X^2
<0.00001		P Value



المخطط البياني (7) توزيع المرضى حسب ضخامة الكبد

9- توزيع العينة حسب ضخامة الطحال:

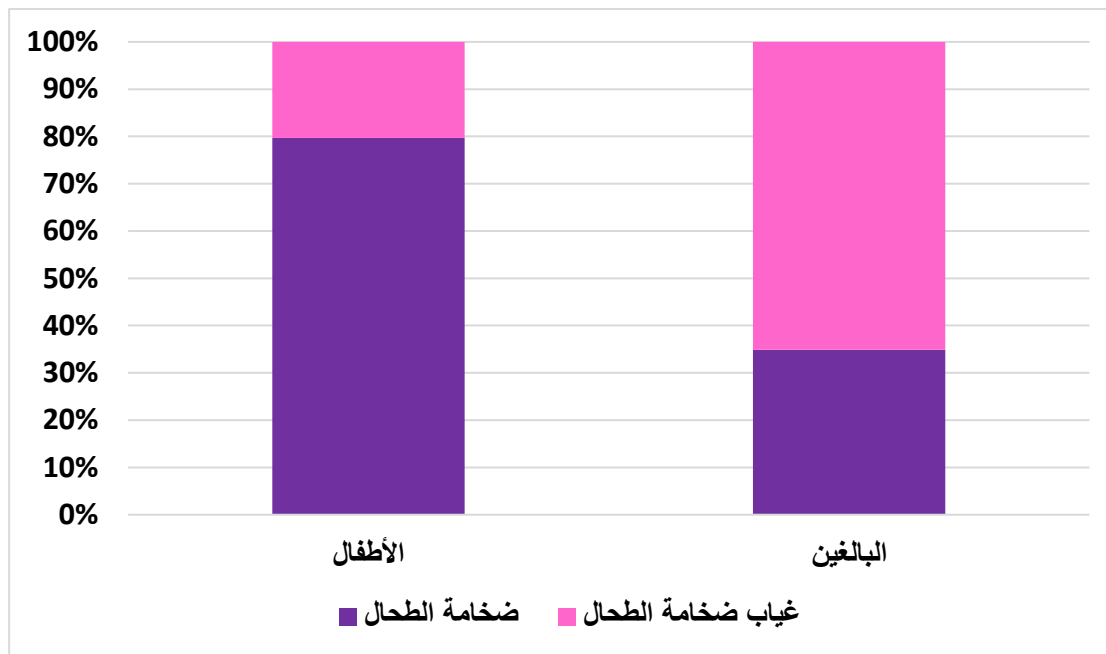
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** كانت ضخامة الطحال موجودة عند 216 مريضاً بنسبة 79.7%، وغير موجودة عند 55 مريضاً بنسبة 20.3%.
- **مجموعة البالغين:** كانت ضخامة الطحال موجودة عند 30 مريضاً بنسبة 34.9%، وغير موجودة عند 56 مريضاً بنسبة 65.1%.

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=61.2128$ وقيمة $P \text{ Value} < 0.00001$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث ضخامة الطحال.

الجدول (6) توزيع المرضى حسب ضخامة الطحال

البالغين	الأطفال	
30 (34.9%)	216 (79.7%)	ضخامة الطحال
56 (65.1%)	55 (20.3%)	غياب ضخامة الطحال
61.2128		X^2
< 0.00001		P Value



المخطط البياني (8) توزيع المرضى حسب ضخامة الطحال

10- توزيع العينة حسب موجودات صدوية تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم(عدم تجانس في صدوية الكبد - تعرج حواف الكبد - حبن - ضخامة طحال):

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

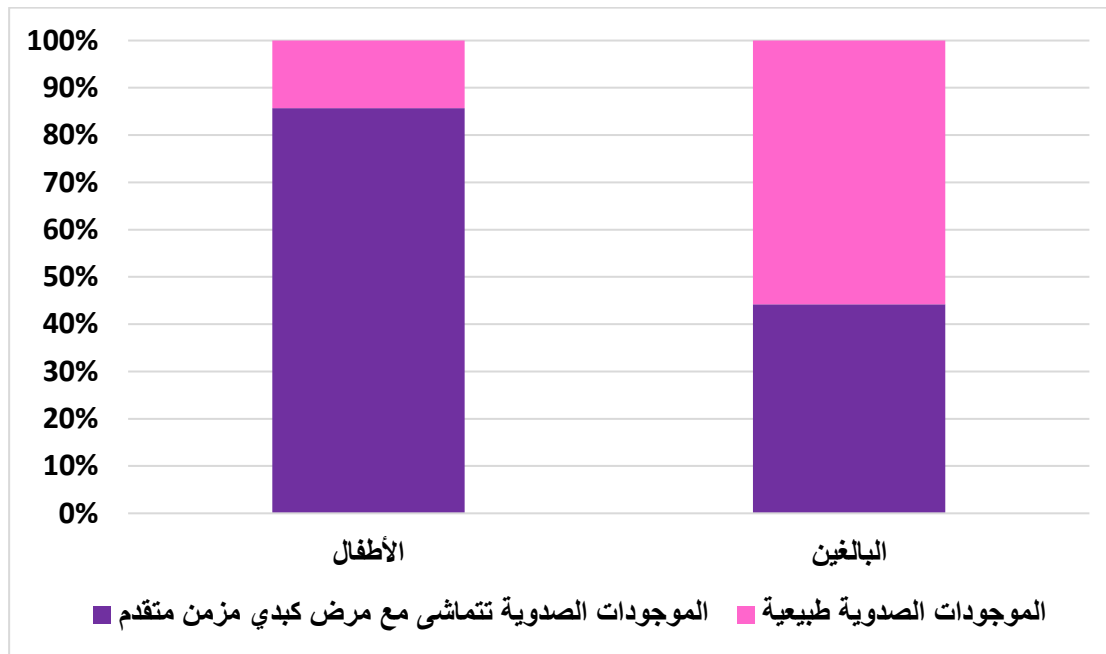
▪ **مجموعة الأطفال:** كانت الموجودات الصدوية تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم عند 228 مريضاً بنسبة 84.1%، وكانت الموجودات الصدوية طبيعية عند 43 مريضاً بنسبة 15.9% .

▪ **مجموعة البالغين:** كانت الموجودات الصدوية تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم عند 38 مريضاً بنسبة 44.2%، وكانت الموجودات الصدوية طبيعية عند 48 مريضاً بنسبة 55.8% .

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=54.85$ وقيمة $P \text{ Value} < 0.00001$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث الموجودات الصدوية التي تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم.

الجدول (7) توزيع المرضى حسب الموجودات الصدوية التي تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم

البالغين	الأطفال	
38 (44.2%)	228 (84.1%)	الموجودات الصدوية تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم
48 (55.8%)	43 (15.9%)	الموجودات الصدوية طبيعية
54.85		X^2
< 0.00001		P Value



المخطط البياني (9) توزيع المرضى حسب الموجودات الصدوية التي تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم

11- توزيع العينة حسب اضطراب اختبارات وظائف الكبد:

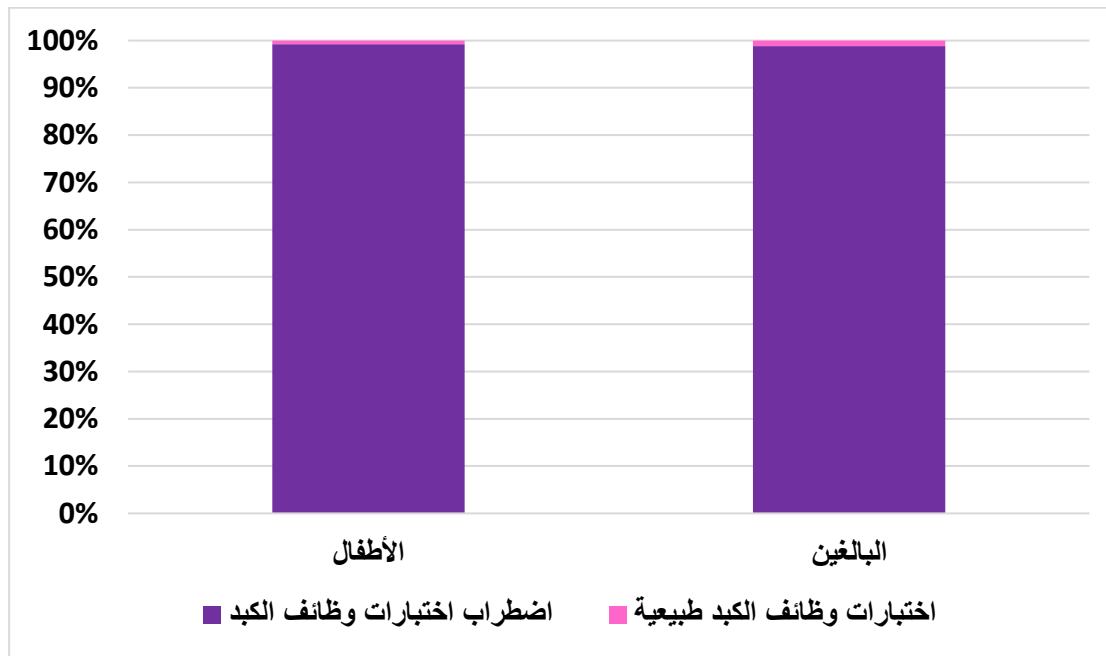
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** كان اضطراب اختبارات وظائف الكبد موجوداً عند 269 مريضاً بنسبة 99.3%، وغير موجود عند مريضين بنسبة 0.7%.
- **مجموعة البالغين:** كان اضطراب اختبارات وظائف الكبد موجوداً عند 85 مريضاً بنسبة 98.8%، وغير موجود عند مريض بنسبة 1.2%.

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=0.1414$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.0912$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث اضطراب اختبارات وظائف الكبد.

الجدول (8) توزيع المرضى حسب اضطراب اختبارات وظائف الكبد

البالغين	الأطفال	
85 (98.8%)	269 (99.3%)	اضطراب اختبارات وظائف الكبد
1 (1.2%)	2 (0.7%)	اختبارات وظائف الكبد طبيعية
0.1414		X^2
0.0912		P Value



المخطط البياني (10) توزيع المرضى حسب اضطراب اختبارات وظائف الكبد

12- توزيع العينة حسب طريقة أخذ الخزعات:

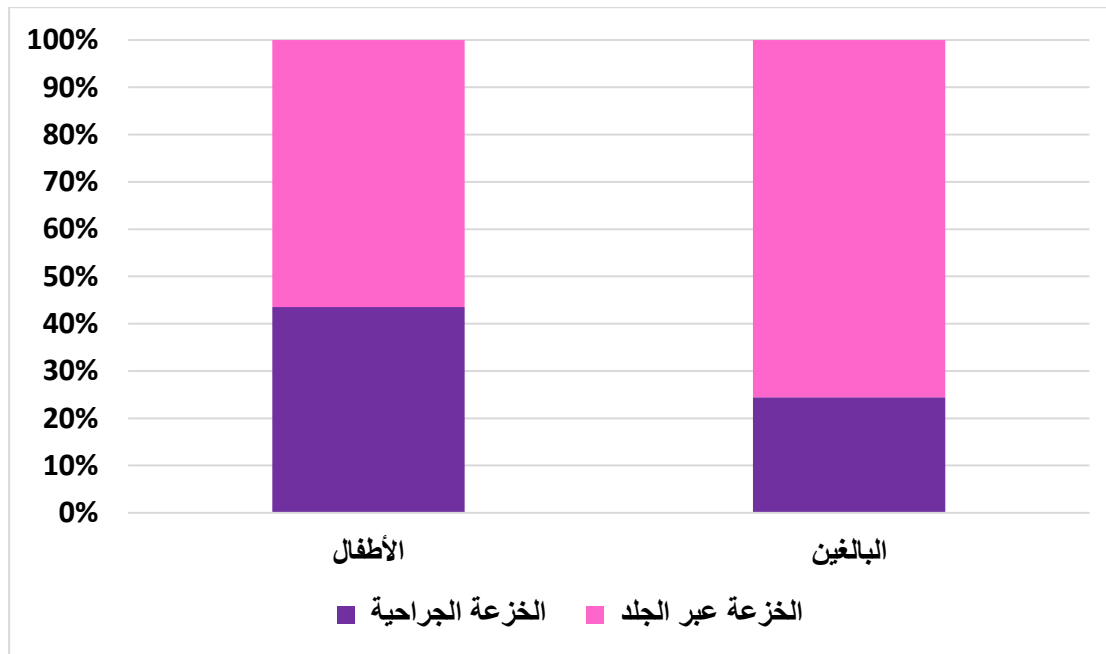
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** تم استخدام الخزعة الجراحية عند 118 مريضاً بنسبة 43.5% والخزعة عبر الجلد عند 153 مريضاً بنسبة 56.5% .
- **مجموعة البالغين:** تم استخدام الخزعة الجراحية عند 21 مريضاً بنسبة 24.4% والخزعة عبر الجلد عند 65 مريضاً بنسبة 75.6% .

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=10.0419$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.00153$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث طريقة أخذ الخزعات .

الجدول (9) توزيع المرضى حسب طريقة أخذ الخزعات

البالغين	الأطفال	
21 (24.4%)	118 (43.5%)	الخزعة الجراحية
65 (75.6%)	153 (56.5%)	الخزعة عبر الجلد
10.0419		X^2
0.00153		P Value



المخطط البياني (11) توزيع المرضى حسب طريقة أخذ الخزعات

13- توزيع العينة حسب نسبة الخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً:

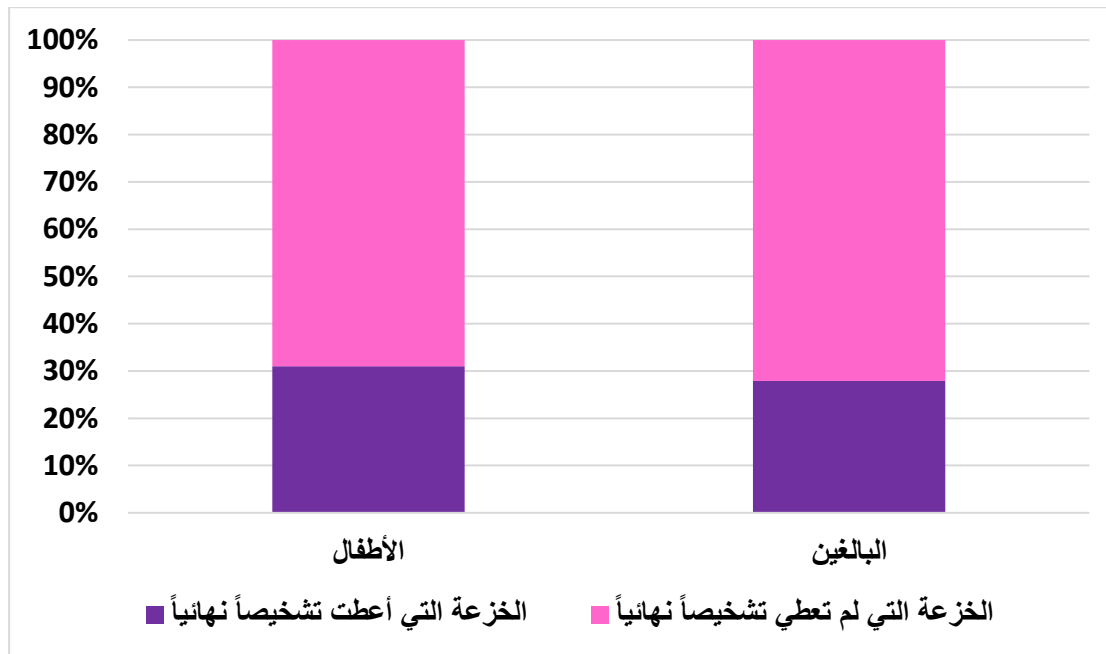
شملت العينة 108 خزعة أعطت تشخيصاً نهائياً بنسبة 30.3%، و 249 خزعة لم تعطي تشخيصاً نهائياً بنسبة 69.7%، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** شملت 271 خزعة منهم 84 خزعة أعطت تشخيصاً نهائياً بنسبة 31% و 187 خزعة لم تعطي تشخيصاً نهائياً بنسبة 69% .
- **مجموعة البالغين:** شملت 86 خزعة منهم 24 خزعة أعطت تشخيصاً نهائياً بنسبة 28% و 62 خزعة لم تعطي تشخيصاً نهائياً بنسبة 72% .

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=0.2953$ وقيمة $P \text{ Value} = 0.586$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث نسبة الخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً.

الجدول (10) توزيع المرضى حسب نسبة الخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً

البالغين	الأطفال	
24 (28%)	84 (31%)	الخزعة التي أعطت تشخيصاً نهائياً
62 (72%)	187 (69%)	الخزعة التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً
0.2953		X^2
0.586		P Value



المخطط البياني (12) توزع المرضى حسب نسبة الخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً

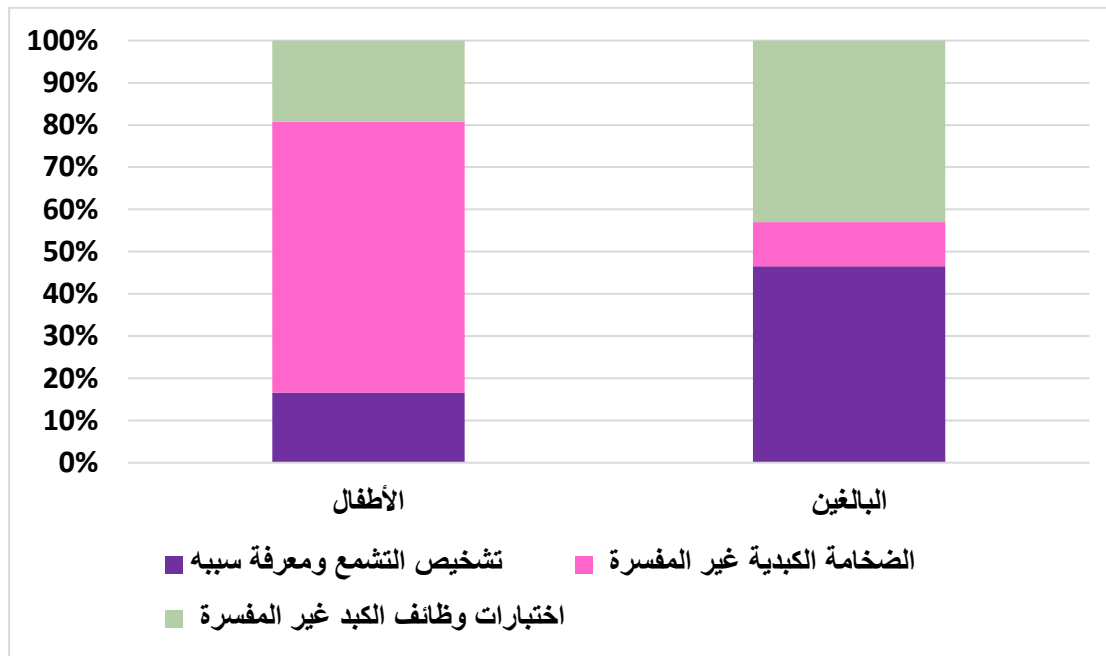
14- توزيع العينة حسب استطباب أخذ الخزعات:

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** كان الاستطباب الأشيع لأخذ الخزعات هو الضخامة الكبدية غير المفسرة عند 174 مريضاً بنسبة 62%، ثم اضطراب اختبارات وظائف الكبد غير المفسرة عند 52 مريضاً بنسبة 20% ثم تشخيص التشمع ومعرفة سبب التشمع عند 45 مريضاً بنسبة 18% .
 - **مجموعة البالغين:** كان الاستطباب الأشيع لأخذ الخزعات هو تشخيص التشمع ومعرفة سبب التشمع عند 40 مريضاً بنسبة 46.5%، ثم اضطراب اختبارات وظائف الكبد غير المفسرة عند 37 مريضاً بنسبة 43%، ثم الضخامة الكبدية غير المفسرة عند 9 مريضاً بنسبة 10.5% .
- عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=84.1176$ وقيمة $P \text{ Value} < 0.00001$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث استطباب أخذ الخزعات.

الجدول (11) توزيع المرضى حسب استطباب أخذ الخزعات

البالغين	الأطفال	
40 (46.5%)	45 (18%)	تشخيص التشمع ومعرفة سببه
9 (10.5%)	174 (62%)	الضخامة الكبدية غير المفسرة
37 (43%)	52 (20%)	اختبارات وظائف الكبد غير المفسرة
84.1176		X^2
<0.00001		P Value



المخطط البياني (13) توزيع المرضى حسب استقطاب أخذ الخزعات

15- توزيع العينة حسب التشخيص للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً:

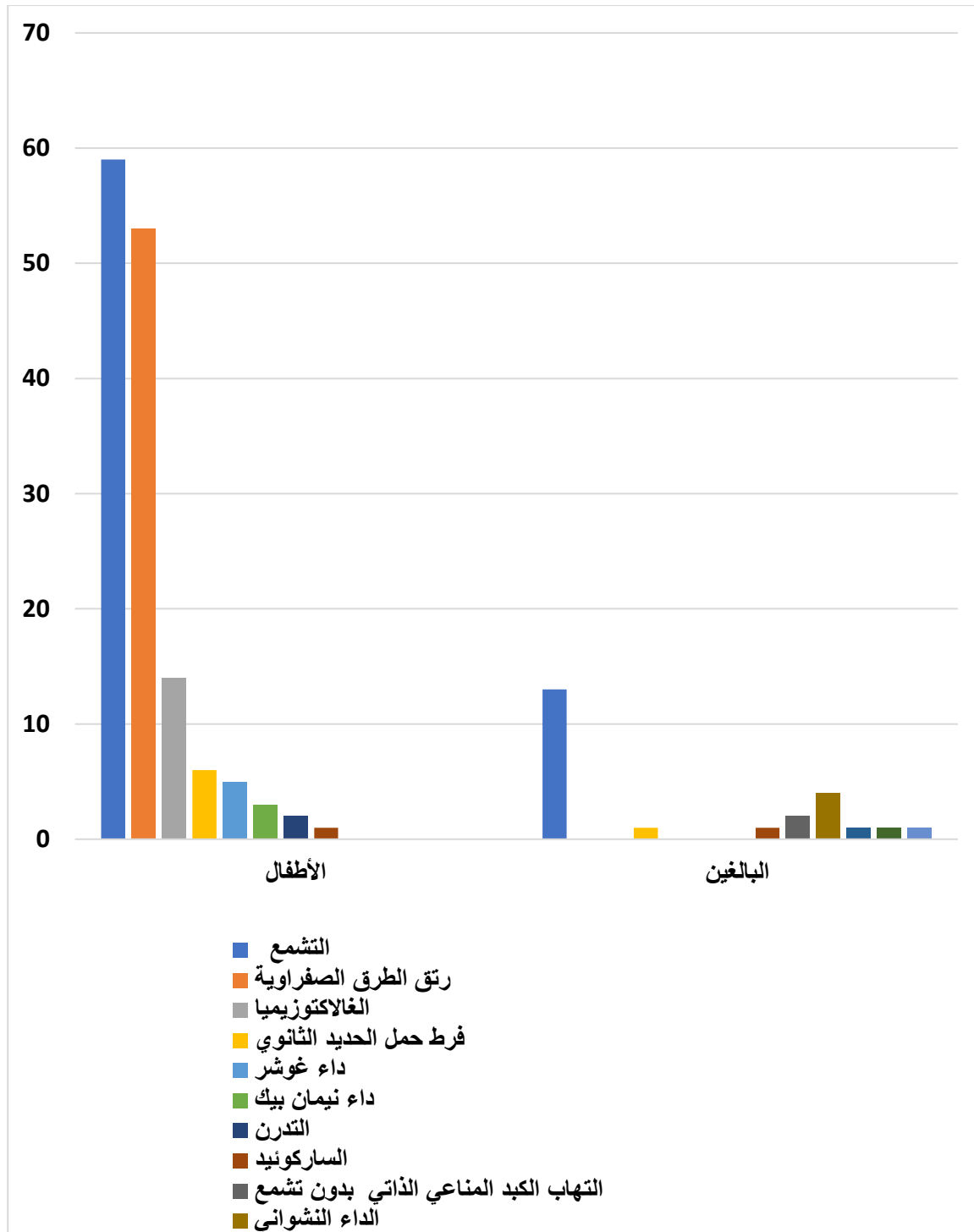
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأطفال:** كان التشخيص الأشيع للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً هو التشمع عند 59 مريضاً بنسبة 70.2% (وكانت أسباب التشمع : رقق الطرق الصفراوية عند 53 مريضاً بنسبة 63.1%، ثم فرط حمل الحديد الثانوي عند 6 مرضى بنسبة 7.1%) ثم الغالاكتوزيميا عند 14 مريض بنسبة 16.7%، ثم داء غوشر عند 5 مرضى بنسبة 5.95%، ثم داء نيمان بيك 3 مرضى بنسبة 3.6%، ثم التدرن عند مريضين بنسبة 2.4%، ثم الساركويد عند مريض بنسبة 1.2% .
- **مجموعة البالغين:** كان التشخيص الأشيع للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً عند 13 مريضاً بنسبة 54.2% (وكانت أسباب التشمع : 7 مرضى مجهول السبب "Cryptogenic" بنسبة 29.2% ، ومريضين تشمع صفراوي ثانوي لتضييق قناة جامعة رضي بنسبة 8.3%، ومريضة التهاب طرق صفراوية بدئي (PBC) بنسبة 4.2%، ومريضة التهاب كبد مناعي ذاتي (AIH) بنسبة 4.2%، ومريضة التهاب كبد مناعي ذاتي مترافق مع التهاب طرق صفراوية بدئي بنسبة 4.2%) ، ثم الداء النشواني عند 4 مرضى بنسبة 16.7%، ثم التهاب الكبد المناعي الذاتي بدون تشمع عند مريضين بنسبة 8.3%، ثم كل من التهاب كبد تشحمي غير كحولي (NASH) عند مريض واحد بنسبة 4.2%، والساركويد عند مريض واحد بنسبة 4.2%، و فرط حمل الحديد الثانوي عند مريض واحد بنسبة 4.2%، والتهاب طرق صفراوية بدئي (PBC) بدون تشمع عند مريضة واحدة بنسبة 4.2%، والتهاب طرق صفراوية مصلب بدئي (PSC) عند مريض واحد بنسبة 4.2%.

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة $X^2=32.4055$ وقيمة $P \text{ Value} < 0.00001$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث التشخيص النهائي للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً.

الجدول (12) توزع العينة حسب التشخيص للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً

البالغين	الأطفال	
13 (54.2%)	59 (70.2%)	التشمع
	53 (63.1%)	رتق الطرق الصفراوية
0	14 (16.7%)	الغلاكتوزيميا
1 (4.2%)	6 (7.1%)	فرط حمل الحديد الثانوي
0	5 (5.95%)	داء غوشر
0	3 (3.6%)	داء نيمان بيك
0	2 (2.4%)	التدرن
1 (4.2%)	1 (1.2%)	الساركويد
2 (8.3%)	0	التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) بدون تشمع
4 (16.7%)	0	الداء النشواني
1 (4.2%)	0	التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي (NASH)
1 (4.2%)	0	التهاب الطرق الصفراوية البدئي (PBC) بدون تشمع
1 (4.2%)	0	التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي (PSC)
32.4055		χ^2
<0.00001		P Value



المخطط البياني (14) توزع العينة حسب التشخيص للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً

16- السوابق حسب التشخيص للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً:

كان توزع السوابق حسب التشخيص للخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً كالتالي:

- **النشواني:** عند 3 مرضى (بالغين) منهم مريضين من نمط AA مع سوابق أمراض النسيج الضامة، ومريض من نمط AL مع سوابق الورم النقوي العديد MM.
- **التهاب الكبد المناعي الذاتي:** عند 4 مرضى (بالغين) منهم مريض مع سوابق التهاب أوعية إيجابية ANCA .
- **التهاب الطرق الصفراوية البدئي المصلب:** عند مريض (بالغ) وترافق مع سوابق التهاب كولون تقرحي.
- **التدرن:** عند مريضين (طفلين) وكان عندهم سوابق سل بالعقد اللمفاوية أو سل رئوي.
- **فرط حمل الحديد الثانوي:** 7 مرضى (6 أطفال وبالغ) كان عندهم سوابق تلاسيميا كبرى.
- **التشمع:** 72 مريضاً (59 طفلاً و 13 بالغ)، وكانت سوابق رتق الطرق الصفراوية عند 53 مريضاً، و فرط حمل الحديد الثانوي لدى 6 مرضى، وتضيق رضي بالقناة الجامعة بعد جراحة استئصال المرارة لدى مريضين، و كانت السوابق المرضية لدى 3 مرضى من الذين شخص لديهم تشمع مجهول السبب تتماشى مع تظاهرات متلازمة استقلابية مثل الداء السكري النمط الثاني عند مريضين ومريض كان لديه بدانة و ارتفاع في شحوم الدم و ارتفاع الضغط الشرياني، والتهاب طرق صفراوية بدئي (PBC) لدى مريض، والتهاب كبد مناعي ذاتي (AIH) لدى مريض، والتهاب كبد مناعي ذاتي متراكب مع التهاب طرق صفراوية بدئي لدى مريض.
- **التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي (NASH):** مريض واحد وكان لديه بدانة .

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

- كانت دراستنا عبارة عن دراسة حشدية راجعة لجميع المرضى الذين تم إجراء خزعة كبد برانشيمية في مشافي الموساة و الوطني و الأطفال الجامعية بين عامي 2019 و 2022. كان مجموع العينة النهائية (357) مريض تم إجراء خزعة كبد برانشيمية لديهم و توزعت بين (271) طفل و (86) بالغ .

- كانت نسبة الخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً (30.3%) من مجموع العينة النهائية أما الخزعات التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً (69.7%) من مجموع العينة النهائية . توزعت بين مجموعة الأطفال التي كانت نسبة الخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً بنسبة (31 %) بينما مجموعة البالغين كانت نسبة الخزعات التي أعطت تشخيصاً نهائياً (28 %) وبالتالي نجد أنه لا فرق في زيادة قدرة خزعة الكبد البرانشيمية على التشخيص بين مجموعتي الأطفال و البالغين. ومن الأسباب المهمة التي حدّت من قدرة خزعة الكبد البرانشيمية من فائدتها في التشخيص و التقييم في دراستنا هو عدم الالتزام بالمعايير المثالية في تقنية و جودة خزعة الكبد بما يتوافق مع مراكز البحث العالمية.

- لا يوجد تعريف دقيق لجودة العينة في خزعة الكبد و هي أمر مختلف عليه في الأدبيات الطبية ولكن توصي الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد The American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) أن تكون إبرة الخزعة ذات قياس (16 Gauge) و طول الخزعة يصل إلى (2-3 سم) وتحتوي على الأقل (11) مسافة بابية بدون أو مع تجزؤ بسيط في العينة وهو يعتبر المعيار النموذجي لدى المشرحين المرضى في التشخيص وتقييم المرحلة في أمراض البرانشيم الكبدي . (4)

- كان هناك طريقتان فقط لإجراء الخزعة في دراستنا . الطريقة الأولى هي الخزعة عبر الجلد و هي الطريقة الأشيع لدى المجموعتين (56.5% أطفال ، 75.6% بالغين). أما الطريقة الثانية فهي الخزعة الجراحية التي كانت أشيع لدى مجموعة الأطفال من مجموعة البالغين .

- كان أشيع استطباب لخزعة الكبد البرانشيمية عند مجموعة الأطفال هي دراسة ضخامة الكبد غير المفسرة لديهم بنسبة (62%) ، بينما كان أشيع استطباب لخزعة الكبد عند مجموعة البالغين هي تشخيص التشمع و معرفة السبب أو الإراضية المسببة له بنسبة (46.5%).

- كان التشخيص النهائي الأشيع لخزعة الكبد في دراستنا في مجموعة الأطفال هو التشمع التالي لرتق الطرق الصفراوية عند 53 مريض بنسبة (63.1%). بينما كان توزع التشخيص النهائي لأمراض استقلابية مثل الغالاكتوزيميا (16.7%) ثم فرط حمل الحديد الثانوي (7.1%) ، ثم داء غوشر (5.95%) ، ثم داء نيمان بيك (3.6%) .

- نستنتج مما سبق أنّ استطباب خزعات الكبد البرانشيمية كان أشيع عند الأطفال من البالغين لكثرة شيوع الأمراض الاستقلابية لديهم مثل أدواء الخزن التي من أهم تظاهراتها ضخامة الكبد و الطحال غير المفسرة بناء على الفحوص المخبرية والوسائل التصويرية . و أيضاً كان استطباب الخزعة مرافق لتحديد الإنذار و تشخيص التشمع لدى مرضى الأطفال المصابين برتق الطرق الصفراوية أثناء إجراء عملية كاساي لإصلاح الرتق و هذا ما يفسر أن نسبة الخزعات الجراحية في دراستنا كانت أشيع لدى مجموعة الأطفال من مجموعة البالغين . (22)

- كان متوسط العمر عند الأطفال الذين تم إجراء خزعة الكبد لديهم هو عمر 6 أشهر أو عند الرضع و هي أكثر مرحلة عمرية تبدأ فيها تظاهرات الأمراض الاستقلابية و رتق الطرق الصفراوية لدى هؤلاء المرضى .(22)

- كانت الموجودات الصدىية التي تتماشى مع مرض كبدي مزمن متقدم أو ما يدل على وجود تشمع كانت أقل شيوعاً لدى مجموعة البالغين بنسبة (44.2%) من مجموعة الأطفال بنسبة (84.1%) وهذا ما جعل استطباب خزعة الكبد الأشيع عند البالغين هو تشخيص التشمع و معرفة سبب التشمع بنسبة (46.5%) بالإضافة لدراسة اضطراب اختبارات وظائف الكبد غير المفسرة بنسبة (43%) و التي كانت معظمها مترافقة مع تظاهرات غير موجهة لأمراض الكبد حيث لاحظنا أن وجود اليرقان السريري و ضخامة الكبد و الطحال أقل شيوعاً لدى مجموعة البالغين بنسبة (45.2%) لليرقان و بنسبة (26.7%) لضخامة الكبد و بنسبة (34.9%) لضخامة الطحال من مجموعة الأطفال التي كانت بنسبة (84.9%) لليرقان و بنسبة (64.9%) لضخامة الكبد و بنسبة (79.7%) لضخامة الطحال .

- نلاحظ في مجموعة البالغين شيوع أمراض الكبد المناعية الذاتية مع عدم وجودها لدى مجموعة الأطفال . فكان التهاب الكبد المناعي الذاتي(AIH) موجود لدى 4 مرضى مريضين بدون تشمع بنسبة (8.3%) و مريضة مع

تشتمل مرافق بنسبة (4.2%) و مريضة التهاب كبد مناعي ذاتي مترافك مع التهاب طرق صفراوية بدئي (PBC) بنسبة (4.2%). كما وجد التهاب طرق الصفراوية البدئي (PBC) عند 3 مريضى إحداها نفس المريضة السابقة الذي كان مترافك مع التهاب الكبد المناعي الذاتي بنسبة (4.2%) ، و مريضة (PBC) شخص لها تشتمل بنسبة (4.2%) ، و مريضة شخص لها (PBC) بدون تشتمل بنسبة (4.2%) . ومريض شخص له التهاب طرق صفراوية بدئي (PSC) بنسبة (4.2%). و لا نجد في مجموعة البالغين أي تشخيص لأمراض استقلابية باستثناء مريض واحد شخص له التهاب كبد تشحيمي غير كحولي (NASH) بنسبة (4.2%).

- كان التشخيص النهائي الأشيع لخزعة الكبد في دراستنا في مجموعة البالغين هو التشتمل عند 13 مريضاً بنسبة 54.2% وكانت معظم حالات التشتمل هي مجهولة السبب (Cryptogenic) لدى 7 مريضى بنسبة 29.2% حيث لم تستطع خزعة الكبد مع سلبية الفحوص المخبرية المصلية و المناعية و الوسائل التصويرية من تحديد الأمراض المسببة للتشتمل ، ففي المراحل الأولى يمكن أن نرى التبدلات النسيجية المميزة للأمراض المسببة للتشتمل ولكن مع تقدم مرحلة التليف و حدوث التشتمل يطغى النسيج الليفي و العقيدات التجددية المتشكلة على الموجودات المميزة للأذية الكبدية المحدثة و عند هذه النقطة تبدو الخزعة ببساطة كتشتمل دون أي علامات واضحة على السبب. (20)

وُجد أن أهم الأسباب في ذلك هو تقنية الخزعة بذات نفسها حيث يتم أخذ الخزعة من مكان كله تشتمل أو قد يكون السبب هو داء الكبد التشحيمي غير الكحولي (NAFLD) أو الداء الكبدي التشحيمي المرتبط بخلل الاستقلاب (MAFLD) حيث وُجد أن معظم حالات التشتمل مجهول السبب لديها عوامل خطر الداء الكبدي التشحيمي المرتبط بخلل الاستقلاب (MAFLD) أو عوامل خطر المتلازمة الاستقلابية مثل البدانة و الداء السكري النمط الثاني و مقاومة الأنسولين. (30) (39)

- لوحظ في دراستنا أنه ضمن السوابق المرضية لدى 3 مريضى من الذين شخص لديهم تشتمل مجهول السبب يوجد لديهم عوامل خطر المتلازمة الاستقلابية مثل الداء السكري النمط الثاني عند مريضين ومريض كان لديه بدانة و ارتفاع في شحوم الدم وارتفاع الضغط الشرياني.

- أما بالنسبة للمريضى الذين يتناولون الكحول فكانوا 6 مريضى فقط أي بنسبة (6.9%) من مجموعة البالغين وكلهم لم يحققوا معايير الكحولية (≤ 50 غرام باليوم عند الذكور / ≤ 30 غرام باليوم عند الإناث ولمدة 5 سنوات على الأقل) (22). و لم نجد في نتائج دراستنا أي تشخيص للداء الكبدي الكحولي (ALD).

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

- يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة **Weigand et al** ⁽⁶⁾ في مستشفى Heidelberg الجامعي في ألمانيا عام 2008، و هي دراسة حشدية راجعة شملت 715 مريض تم إجراء خزعة كبد برانشيمية لهم بين عامي 1990 و 2005. كان متوسط العمر 46.7 سنة، ونسبة الذكور 57.8%. كانت نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً 6.8%. كانت نسبة الداء الكبدي الكحولي 42.7%， والتهاب الكبد C تساوي 22%， الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي 19.5%， والتهاب الكبد B تساوي 10.8%， و أذية الكبد المحدثة بالأدوية 10.8%， والتهاب الكبد المناعي الذاتي 4.8%.

- كما يمكن المقارنة مع دراسة **Khalifa et al** ⁽³⁾ في مستشفى South Carolina في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2021، و هي دراسة حشدية راجعة شملت 383 مريض تم إجراء خزعة كبد برانشيمية لهم بين عامي 2014 و 2018. كان متوسط العمر 51 سنة، ونسبة الذكور 47%， ونسبة خزعة الكبد عبر الجلد 71% وعبر الوداجي 29%. كانت نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً 13% . كانت نسبة التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) 10%， و الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي 9%， و أذية الكبد المحدثة بالأدوية 8%， و الداء الكبدي الكحولي 7%， والتهاب الكبد C تساوي 7%， و التهاب الطرق الصفراوية البديئي (PBC) 3%.

- كان متوسط العمر في دراستنا في مجموعة الأطفال 6.7 شهر، وفي مجموعة البالغين 52.3 سنة، بينما في دراسة **Weigand et al** ⁽⁶⁾ كان متوسط العمر 46.7 سنة، وفي دراسة **Khalifa et al** ⁽³⁾ كان متوسط العمر 51 سنة.

- كانت نسبة الذكور في دراستنا 51.8%， بينما في دراسة **Weigand et al** ⁽⁶⁾ كانت نسبة الذكور 57.8%， وفي دراسة **Khalifa et al** ⁽³⁾ كانت نسبة الذكور 47%.

- كانت نسبة الخزعة عبر الجلد في دراستنا في مجموعة الأطفال 56.5%، وفي مجموعة البالغين 75.6%، وفي دراسة **<Khalifa et al>**⁽³⁾ كانت نسبة الخزعة عبر الجلد 71%، وفي دراستي **<Weigand et al>**⁽⁶⁾ و

- كانت نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً في دراستنا 69.7%، بينما في دراسة **<Weigand et al>**⁽⁶⁾ كانت نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً 6.8%. وفي دراسة **<Khalifa et al>**⁽³⁾ كانت نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً 13%.

- كان التشخيص النهائي الأشيع لخزعة الكبد في دراستنا في مجموعة الأطفال هو التشمع عند 59 مريضاً بنسبة 70.2% (وكانت أسباب التشمع: رقق الطرق الصفراوية عند 53 مريضاً بنسبة 63.1%، ثم فرط حمل الحديد الثانوي عند 6 مرضى بنسبة 7.1%)، ثم الغالاكتوزيميا عند 14 مريض بنسبة 16.7%، ثم داء غوشر عند 5 مرضى بنسبة 5.95%، ثم داء نيمان بيك 3 مرضى بنسبة 3.6%، ثم التدرن عند مريضين بنسبة 2.4%، ثم الساركويد عند مريض بنسبة 1.2%، وفي مجموعة البالغين : كان التشخيص النهائي للخزعات هو التشمع عند 13 مريضاً بنسبة 54.2% (وكانت أسباب التشمع: 7 مرضى مجهول السبب بنسبة 29.2%، ومريضين تشمع صفراوي ثانوي لتضييق قناة جامعة رضي بنسبة 8.3%، ومريضة التهاب طرق صفراوية بدئي (PBC) بنسبة 4.2%، ومريضة التهاب كبد مناعي ذاتي (AIH) بنسبة 4.2%، ومريضة التهاب كبد مناعي ذاتي متراكب مع التهاب طرق صفراوية بدئي بنسبة 4.2%، ثم الداء النشواني عند 4 مرضى بنسبة 16.7%، ثم التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) بدون تشمع عند مريضين بنسبة 8.3%، ثم كل من التهاب كبد تشحمي غير كحولي (NASH) عند مريض واحد بنسبة 4.2%، والساركويد عند مريض واحد بنسبة 4.2%، و فرط حمل الحديد الثانوي عند مريض واحد بنسبة 4.2%، والتهاب طرق صفراوية بدئي (PBC) بدون تشمع عند مريض واحد بنسبة 4.2%، والتهاب طرق صفراوية مصلب بدئي (PSC) عند مريض واحد بنسبة 4.2%. بينما في دراسة **<Weigand et al>**⁽⁶⁾ كانت نسبة الداء الكبدي الكحولي 42.7%، والتهاب الكبد C تساوي 22%، الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي 19.5%، والتهاب الكبد B تساوي 10.8%، و أذية كبدية محدثة بالأدوية 10.8%، و التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) 4.8%. وفي دراسة **<Khalifa et al>**⁽³⁾ كانت نسبة التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH) 10%، الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي 9%، و أذية كبدية محدثة بالأدوية 8%، و الداء الكبدي الكحولي 7%، والتهاب الكبد C تساوي 7%، والتهاب الطرق الصفراوية البدئي (PBC) 3%.

الجدول (13) المقارنة مع الدراسات العالمية

المكان	دراستنا	(6)<Weigand et al>	(3)<Khalifa et al>
سوريا	ألمانيا	الولايات المتحدة الأمريكية	
2025	2008	2021	
357	715	383	
متوسط العمر	في مجموعة الأطفال 6.7 شهر، وفي مجموعة البالغين 52.3 سنة	46.7	51
نسبة الذكور	51.8%	57.8%	47%
نسبة الخزعة عبر الجلد	في مجموعة الأطفال 56.5%، وفي مجموعة البالغين 75.6%	–	71%
نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً	69.7%	6.8%	13%
التشخيص النهائي الأشيع لخزعة الكبد	في مجموعة الأطفال نسبة 70.2% (رتق الطرق الصفراوية عند 63.1%، ثم فرط حمل الحديد الثانوي عند 7.1%)، ثم الغالاكتوزيميا عند 16.7%، ثم داء غوشر عند 5.95%، ثم داء نيمان بيك عند 3.6%، ثم التدرن عند 2.4%، ثم الساركويد عند 1.2%، وفي مجموعة البالغين التشمع عند 54.2% (مجهول	نسبة الداء الكبدي الكحولي 42.7%، والتهاب الكبد C تساوي 22%، و الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي 19.5%، والتهاب الكبد B تساوي 10.8%، و أذية الكبد المحدثة بالأدوية 10.8%،	نسبة التهاب الكبد المناعي الذاتي 10%، و الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي 9%، و أذية الكبد المحدثة بالأدوية 8%، الداء الكبدي الكحولي 7%، والتهاب الكبد C تساوي 7%، و التهاب الطرق

الصفراوية البدئي (PBC) 3%.	والتهاب الكبد المناعي الذاتي 4.8%	السبب بنسبة 29.2% ، وصفراوي ثانوي لتضييق قناة جامعة رضي بنسبة 8.3% ، والتهاب طرق صفراوية بدئي بنسبة 4.2% ، والتهاب كبد مناعي ذاتي بنسبة 4.2% ، والتهاب كبد مناعي ذاتي متراكب مع التهاب طرق صفراوية بدئي بنسبة 4.2% ، ثم الداء النشواني عند 16.7% ، ثم التهاب الكبد المناعي الذاتي بدون تشمع عند 8.3% ، ثم كل من التهاب كبد تشحمي غير كحولي عند 4.2% ، والساركويد عند 4.2% ، و فرط حمل الحديد الثانوي عند 4.2% ، والتهاب طرق صفراوية بدئي بدون تشمع عند 4.2% ، والتهاب طرق صفراوية بدئي مصلب عند 4.2% .	
-------------------------------	---	---	--

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

كانت نسبة خزعة الكبد التي لم تعطي تشخيصاً نهائياً في دراستنا عالية مما يقلل من دور خزعة الكبد في تقييم أمراض البرانشيم الكبدي. وجدت دراستنا أن التشخيص النهائي الأشيع لخزعة الكبد في دراستنا عند الأطفال هو التشمع التالي لرتق الطرق الصفراوية و عند البالغين التشمع مجهول السبب.

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

إعادة النظر في موضوع إجراء و طريقة أخذ خزعة الكبد البرانشيمية في المشافي و المراكز الطبية في بلادنا ضمن شروط محددة بما يضمن جودة الخزعة وفق معايير دقيقة تتفق مع منهج مراكز البحث العالمية .

المراجع

1. Khalifa A , Rockey D. The utility of liver biopsy in 2020. Current Opinion in Gastroenterology.2020;36(3):184–191.
2. Shah R , Al–Hanayneh M , Chowdhry M , Bilal M , Singh Sh. Endoscopic ultrasound guided liver biopsy for parenchymal liver disease .World Journal of Hepatology.2019;11(4):335–343.
3. Khalifa A , Lewin D , Sasso R , Rockey D . The Utility of Liver Biopsy in the Evaluation of Liver Disease and Abnormal Liver Function Tests . American Journal of Clinical Pathology . 2021;156(2): 259–267.
4. Vijayaraghavan G , David Sh , Myriam B , Sarwat H. Imaging–guided Parenchymal Liver Biopsy: How We Do It. Journal of Clinical Imaging Science.2011; 1(2): 1–8.
5. Moix M , Raufman J. The Role of Liver Biopsy in the Evaluation of Liver Test Abnormalities. Clinical Cornerstone.2001;3(6):13–23.
6. Weigand K . Percutaneous liver biopsy: retrospective study over 15 years comparing 287 inpatients with 428 outpatients . Journal of Gastroenterology and Hepatology.2009;24(5):792–799.
7. Tannapfel A , Dienes H , and Lohse A . The Indications for Liver Biopsy . Dtsch Arztebl Int 2012; 109(27–28): 477–83 .
8. Wilson, D. J., & Bordoni, B. (2022). Embryology, Bowel. In StatPearls. StatPearls Publishing
9. Noah, T. K., Donahue, B., & Shroyer, N. F. (2011). Intestinal development and differentiation. Experimental cell research, 317(19), 2702–2710.

- 10.Sumadewi K. T. Embryology, anatomy and physiology of the liver:
Review. Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology.
2023;10(3):138–144
- 11.Webster S., de Wreed R. (2016). Embryology at a Glance. 2ed edition.
Wiley–Blackwell.
- 12.Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review
for clinicians. Clin Anat. 2014;27(5):764–769.
- 13.Chung T. R., Rubin T. D., Wilcox M. C. (2025). Gasrtointestinal and
Liver Disease. 12th edition. Elsevier.
- 14.Bazira PJ. (2023). Anatomy of the liver, Surgery (Oxford). Page 313–
318. Elsevier.
- 15.Soon GST, Torbenson M. The Liver and Glycogen: In Sickness and in
Health. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6133. Published 2023 Mar 24
- 16.Pavlovic Markovic, A., Stojkovic Lalosevic, M., Mijac, D. D.,
Milovanovic, T., Dragasevic, S., Sokic Milutinovic, A., & Krstic, M. N.
(2022). Jaundice as a Diagnostic and Therapeutic Problem: A General
Practitioner's Approach. Digestive diseases (Basel, Switzerland), 40(3),
362–369.
- 17.Khan RS, et al. (2015) Investigation of jaundice, Medicine.
- 18.Innes, A. J. (2018). Macleod's Clinical Examination, 14th ed. (14).
Elsevier.
- 19.Babayigit M. (2023). abdominopelvic diseases and emergencies. Livre
de Lyon.
- 20.McCormick A. P. , Jalan R. (2018). Sherlock's Diseases of the Liver
and Biliary System, 13th edition. Chapter 8. Hepatic Cirrhosis.
- 21.Du, L., Wei, N., Maiwall, R., & Song, Y. (2023). Differential diagnosis
of ascites: etiologies, ascitic fluid analysis, diagnostic algorithm. Clinical
chemistry and laboratory medicine, 62(7), 1266–1276.

22. Friedman L. S., Martin P. (2022). Handbook of Liver Disease. 4th edition.
23. Cross T. (2017) Liver Disease in Clinical Practice. Springer Nature.
24. Kono, Y., & Mattrey, R. F. (2005). Ultrasound of the liver. Radiologic clinics of North America, 43(5), 815–vii.
25. Moran C. M., Thomson A.J.W. (2020). Preclinical Ultrasound Imaging—A Review of Techniques and Imaging Applications. Frontiers in Physics, 8:124
26. Loomba, R., & Adams, L. A. (2020). Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. Gut, 69(7), 1343–1352.
27. Vernuccio, F., Cannella, R., Bartolotta, T. V., Galia, M., Tang, A., & Brancatelli, G. (2021). Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future. European radiology experimental, 5(1), 52.
28. Kemp, W., & Roberts, S. (2013). FibroScan® and transient elastography. Australian family physician, 42(7), 468–471.
29. Quaglia, A., Alves, V. A., Balabaud, C., Bhathal, P. S., Bioulac-Sage, P., Crawford, J. M., Dhillon, A. P., Ferrell, L., Guido, M., Hytiroglou, P., Nakanuma, Y., Paradis, V., Snover, D. C., Theise, N. D., Thung, S. N., Tsui, W. M., van Leeuwen, D. J., & International Liver Pathology Study Group (2016). Role of aetiology in the progression, regression, and parenchymal remodelling of liver disease: implications for liver biopsy interpretation. Histopathology, 68(7), 953–967.
30. Chowdhury, A. B., & Mehta, K. J. (2023). Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. Clinical and experimental medicine, 23(2), 273–285.
31. Pinzani M. (2015). Pathophysiology of Liver Fibrosis. Digestive diseases (Basel, Switzerland), 33(4), 492–497.

32. Asselah, T., Bièche, I., Sabbagh, A., Bedossa, P., Moreau, R., Valla, D., Vidaud, M., & Marcellin, P. (2009). Gene expression and hepatitis C virus infection. *Gut*, 58(6), 846–858.
33. Hashem A., Awad A., Shousha H., et al. (2021). Validation of a machine learning approach using FIB-4 and APRI scores assessed by the metavir scoring system: A cohort study. *Arab Journal of Gastroenterology*.
34. Wilder, J., & Patel, K. (2014). The clinical utility of FibroScan® as a noninvasive diagnostic test for liver disease. *Medical devices (Auckland, N.Z.)*, 7, 107–114.
35. Fakhreddine, A. Y., Frenette, C. T., & Konijeti, G. G. (2019). A Practical Review of Cytomegalovirus in Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology research and practice*, 2019, 6156581.
36. Lautenschlager I, Halme L, Hckerstedt K , et al. (2006). Cytomegalovirus infection of the liver transplant: virological, histological, immunological, and clinical observations . *Transplant Infectious Disease*, 8, 21–30.
37. Ichai P , Roque Afonso A , Sebagh M . (2005). Herpes Simplex Virus–Associated Acute Liver Failure: A Difficult Diagnosis With A Poor Prognosis. *Liver Transplantation*, 11(12), 1550–155.
38. Hubscher S .(2005). Role of liver biopsy in autoimmune liver disease . *Diagnostic Histopathology*, 20(3), 109 –118 .
39. Nalbantoglu, I. L., & Brunt, E. M. (2014). Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 20(27), 9026–9037.
40. Schroeder, S. M., Matsukuma, K. E., & Medici, V. (2021). Wilson disease and the differential diagnosis of its hepatic manifestations: a

narrative review of clinical, laboratory, and liver histological features.

Annals of translational medicine, 9(17), 1394.

41. Crawford, D. H. G., Ramm, G. A., Bridle, K. R., et al. (2023). Clinical practice guidelines on hemochromatosis: Asian Pacific Association for the Study of the Liver. *Hepatology international*, 17(3), 522–541.
42. Bassett, M. L., Hickman, P. E., & Dahlstrom, J. E. (2011). The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. *Pathology*, 43(5), 433–439.
43. Hannah, W. B., Derks, T. G. J., Drumm, M. L., Grünert, S. C., Kishnani, P. S., & Vissing, J. (2023). Glycogen storage diseases. *Nature reviews. Disease primers*, 9(1), 46.
44. Berry, G. T. (2000). Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
45. Jerves Serrano, T., Gold, J., Cooper, J. A., Church, H. J., Tylee, K. L., Wu, H. Y., Kim, S. Y., & Stepien, K. M. (2024). Hepatomegaly and Splenomegaly: An Approach to the Diagnosis of Lysosomal Storage Diseases. *Journal of clinical medicine*, 13(5), 1465.
46. Shah, N., & Mitra, A. (2021). Gastrointestinal and Hepatic Sarcoidosis: A Review Article. *Clinical liver disease*, 17(4), 301–307.
47. Dias, E., Cardoso, H., Marques, M., et al. (2023). Hepatic amyloidosis: a prevalence study and clinical characterization of a rare and severe disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas*, 115(1), 16–21.

الملاحق

Abstract

Background: The role of liver biopsy in the evaluation of liver parenchymal diseases remains controversial among international studies.

Aim: The study aims to investigate the role of liver biopsy in the evaluation of liver parenchymal diseases.

Materials and Methods: A retrospective cohort study included patients attending Al-Mowasat University Hospital, the National University Hospital, and Pediatric University Hospital who underwent a liver biopsy between 2019 and 2022.

Results: The rate of non-diagnostic biopsies was 69% in the pediatric group and 72% in the adult group. The most common final diagnosis for specific biopsies in the pediatric group was cirrhosis (70.2%) due to (biliary atresia in 63.1%, secondary iron overload in 7.1%). In the adult group, the final diagnosis for specific biopsies was cirrhosis (54.2%) due to (cryptogenic in 29.2%, secondary biliary cirrhosis due to traumatic bile duct stenosis in 8.3%, primary biliary cholangitis in 4.2%, autoimmune hepatitis in 4.2%, and autoimmune hepatitis overlap with primary biliary cholangitis in 4.2%).

Conclusions: Our study found a high rate of non-diagnostic liver biopsies which decrease the role of liver biopsy in the evaluation of parenchymal liver disease . The most common final diagnosis for liver biopsy in pediatric group was cirrhosis due to biliary atresia, and in adults group was cryptogenic cirrhosis.

Keywords: Liver Biopsy, Cirrhosis.

**Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Al-Mouasat University Hospital**



Role of Liver Biopsy in the Evaluation of Parenchymal Liver Disease

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master in gastroenterology**

By:

Dr. Anas Dreresh

Supervised By:

Professor Dr. Ayman Ali

Academic year:

2025