جامعة دمشق

كلية الطب البشري

ا.م.د .تهاني علي

معايرة خمائر الكبد لدى المتبرعين بالدم لمعرفة دورها كمشعر باكر للإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي ولتحديد القيم المرجعية المحلية لها

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الطب المخبري

إعداد :

الدكتور رامي حبيب نصر الله

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتورة ***تهاني العلي***

كلية الطب البشري جامعة دمشق

أولا

القسم النظري:

١-) الأخماج المنقولة بالدم و منتجاته :

- مقدمة
- ما هي الأخماج المنقولة بالدم
- الفيروسات
- الطفيليات
- البريونات

٢-) الفحوص المسحية للسلامة للمتبرعين بالدم :

الفحوص المجراة

- ❖ بحسب الصليب الأحمر الأميركي و مركز نقل الدم الأميركي
- ❖ في بنك الدم في سوريا

لمحة تاريخية

التفصيل

٣-) ناقلات الأمين الكبدية :

- مقدمة
- أنزيم ألانين ترانسفيراز

- أنزيم أسبرتات ترانسفيراز

الأخماج المنقولة بالدم و منتجاته Blood borne infections

مقدمة :

- على الرغم من الفحوص الكثيرة المتخذة (المجراة) لوحدات الدم المنقولة إلا أنه لا يزال لنقل الدم اختلاطات كثيرة أهمها: التمنيع و عدم التوافق بين المعطي و الآخذ ، **نقل الأخماج** ، فرط حمل الحديد .....

نقل الأخماج :

١- العدوى الفيروسية :

في المملكة المتحدة تجرى الاختبارات للفيروسات التالية : (HBV , HCV , HIV1 , HTLV1) و فيروس ال (CMV) يجرى اختباره فقط عند الحاجة لنقل الدم لمثبطي المناعة .

إن احتمال حدوث انتقال ال (HBV) في المملكة المتحدة هو حوالي ١ من ٩٠٠,٠٠٠ وحدة دم منقولة ، بينما في الولايات المتحدة الأميركية هو ١ لكل ٦٦,٠٠٠ وحدة دم

إن احتمال حدوث انتقال ال (HCV) في المملكة المتحدة هو أقل من ١ من 30 مليون وحدة دم منقولة منذ إدخال اختبار ال (minipools لل viral DNA) للمتبرعين بالبلازما (٤٨ متبرع لكل جميعة pool) ، بينما في الولايات المتحدة التي لا تستخدم هذا الإجراء فالاحتمال هو ١ لكل ١٢١,٠٠٠ وحدة دم

في المملكة المتحدة احتمال حدوث انتقال بال (HIV) في المملكة المتحدة هو ١ لكل ٨ مليون وحدة منقولة ، و الوقاية تعتمد على : الإقصاء الذاتي (self-exclusion) للمتبرعين ضمن المجموعات عالية الخطورة و فحص كل عينة باختبار (Anti-HIV) ، بينما في الولايات المتحدة فهو ١ لكل ٥٦٣,٠٠٠ وحدة دم

و خطورة انتقال ال HTlV_1 في الولايات المتحدة هو ١ لكل ٦٤١,٠٠٠ وحدة دم

لا يزال هناك إمكانية للعدوى الفيروسية من (concentrates Coagulation factor) مركزات عوامل التخثر المحضرة من أحواض كبيرة للبلازما .

٢- العدوى الجرثومية :

العدوى الجرثومية بنقل مشتقات الدم نادرة لكنها واحدة من أكثر الأسباب شيوعا للموت التالي لنقل الدم

بعض المتعضيات مثل اليرسينيا المعوية الكولونية (Yersinis-Enterocolitica) يمكن أن تتكاثر في الكريات الحمر المركزة المحفوظة بدرجة حرارة ٤ سيليسيوس ، لكن مركز الصفيحات المحفوظ بدرجة ٢٢ سيليسيوس هو سبب أكثر شيوعا لهذه المشكلة

الأنظمة المستخدمة لتجنب العدوى الجرثومية تشمل :

Automated culture systems(انظمة زرع آلية)

Bacterial antigen detection systems(انظمة آلية ل

كشف المستضدات البكتيرية اوالجرثومية)

و هذه الأنظمة لم تعد تستخدم روتينيا في المملكة المتحدة .

٣- العدوى بالسفلس :

العدوى بالسفلس عن طريق نقل الدم نادرة جدا في المملكة المتحدة ، فالملتويات لا تعيش أكثر من ٧٢ ساعة بالدم المخزن بدرجة حرارة ٤ سيليسيوس ، وكل عينة تخضع لفحص :

Treponema pallidum haemagglutination assay (TPHA)

٤- العدوى بالبريونات :

هناك دراسات متواصلة للتركيز حول خطورة انتقال البروتين البريوني المسبب لداء (vCJD) كروتزفيلد جاكوب عبر نقل الدم ، حيث هناك عدوى محتملة حدثت بعد نقل دم عام ٢٠٠٣

بلازما المتبرعين بالدم لا تؤخذ للتصنيع لمنتجات الدم ، و يتم استيراد بلاسما من الولايات المتحدة بدلا عنها ، و مع أنه تؤخذ مقاييس صارمة لإنقاص خطر الأخماج المنتقلة بالدم في المملكة المتحدة ، إلا أنه لا يمكن أبدا أن نضمن أن الدم المتبرع به هو آمن بشكل مطلق .

ما هي الأخماج المنقولة بالدم : Blood Borne infections

١- الفيروسات :
- HBV
- HCV
- HIV
- CMV

- EBV
- HTLV1
- West Nile Virus
2- الطفيليات :
- الملاريا
- المثقبيات
- داء المقوسات
٣- الجراثيم

الفيروسات :

١- فيروس نقص المناعة الإنساني Human Immunodeficiency Virus (HIV)

فيروس (HIV) الذي يسبب متلازمة نقص المناعة المكتسب (AIDS) ينتمي لمجموعة (Lentivirus) من عائلة (Retrovirus) ويوجد على الأقل نمطين لهذا الفيروس (HIV1 , HIV2) الأول له تحت نمطين

ال (HIV) فيروس مغلف ذو نسختين من جينوم Rna مفرد الخيط

الانتقال : عبر سوائل الجسم ، الدم ، عبر المشيمة و حول الولادة

الوبائية :

هناك حوالي ٣١,٣ مليون بالغ و ٢,١ مليون طفل يحملون ال HIV في نهاية عام ٢٠٠٨

و أصيب ٢,٧ مليون بعدوى ال HIV خلال عام ٢٠٠٨

الأغلبية الساحقة من الأشخاص المصابين بال HIV تعيش في الدول النامية ، ففي صحراء الجنوب الإفريقية يعيش حوالي ٦٧ % من الأشخاص المخموجين في العالم ، مع أن عدد سكانها هو ١٠ % من سكان العالم ، و ٢٥ % من سكان دولة Swaziland التي تقع جنوب شرق إفريقيا مخموجين .

و كانت أسباب الإصابة عالميا (مع نسبها) :

- ١١ % أطفال من أمهاتهم
- ١٠ % أدوية مخدرة وريديا
- ٥ – ١٠ % ممارسة جنسية شاذة (اللواطة : رجل مع رجل)
- ٥ – ١٠ % أفراد الرعاية الصحية
- النسبة الباقية و تشكل حوالي ثلثي الأسباب : الممارسة الجنسية بين رجل و امرأة

تشخيص المرض :

منذ عام ١٩٨٥ أصبحت المقايسة المناعية Immuno Assay لكشف ال HIV متاحة ، لكن كان هناك أربعة أجيال متعاقبة لهذا الفحص ، و كل جيل قام بتخفيض فترة النافذة عن الجيل السابق و بالتالي حسن كشف الإصابات الباكرة .

١- كشف أضداد IGG لمكونات الغلاف (gp 120 and its subunits)

و هو أكثر اختبار يجرى ، و هو يجرى كمسح (screening) بطريقة الإليزا ، ويتم تاكيده باختبار اللطاخة الغربية (western blott assays) و يمكن كشف الاضداد خلال ثلاثة أشهر من بدء الإصابة (فترة النافذة)

و هذه الأضداد تستمر مدى الحياة ، كما أنها تعبر المشيمة (لأنها IGG) لذلك الأطفال المولودين من أمهات مصابات بال (HIV) لا يؤخذ بإيجابية الأضداد عندهم ، و إن كان الوليد غير مخموجا فسيتناقص عيار الأضداد خلال أول ١٨ شهر من الحياة.

هذا الاختيار سهل و يحتاج للقليل من التجهيزات نسبيا

٢- مستضد P24 الفيروسي Viral P24 Antigen

و هو مستضد قابل للكشف لمدة قصيرة بعد الخمج لكنه عادة يختفي بعد ٨-١٠ أسابيع من التعرض للإصابة ، و هو يمكن أن يكون واسم مفيد لدى الأشخاص الذين أصيبوا حديثا و لم يمض وقت كافي لظهور الأضداد عندهم

٣- عزل الفيروس من المفرزات Isolation of Virus in Culture

هناك تقنيات مختصة في بعض المخابر لتساعد في التشخيص و الإجراءات البحثية

٢- الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus (CMV)

و هو فيروس تنتشر الإصابة به عالميا ، و أشد تأثيراته هي الأخماج الانتهازية التي يحدثها عند مثبطي المناعة : غرس نقي عظم ، زرع أعضاء ، مرضى ال AIDS

و هو السبب الأكثر شيوعا للتشوهات الخلقية في الولايات المتحدة و داء الاندخال الخلوي العرطل عند الرضع و داء وحيدات النوى عند المتلقين لوحدات الدم

و أضداده منتشرة لدى ٥٠ – ٨٠ % من سكان الولايات المتحدة الذين بلغوا سن الأربعين سنة

هو فيروس مغلف ذو محيفظة نووية عشرينية الوجوه و DNA خطي مضاعف الخيط ، له نمط مصلي واحد

الانتقال : سوائل الجسم ، حليب الأم ، الاتصال الجنسي ، نقل الدم و زرع الأعضاء

تشخيص المرض :

الاختبارات المصلية يمكن أن تكشف إصابة قديمة (IGG) أو حديثة (IGM) و إن ارتفاع عيار الأضداد لأربعة أضعاف أو أكثر في دور النقاهة يكون مشخصا لإصابة حادة ، و الفيروس يمكن أن يكتشف بالنسج بمشاهدة الاندخالات داخل الخلوية بشكل عين البومة ، و الوصفية للفيروس .

٣- فيروس أبشتاين بار Ebstein-Barr virus (EBV)

يسبب هذا الفيروس داء حموي حاد يعرف باسم داء وحيدات النوى الخمجي أو حمى العقد

Infectious Mononucleosis - Glandular Fever

الذي يحدث عالميا عند الشباب و البالغين ، كما يترافق مع لمفوما بوركيت عند أطفال شرق افريقيا

الخصائص : فيروس مغلف ذو محيفظة نووية عشرينية الوجوه و DNA خطي مضاعف الخيط

الانتقال : عن طريق اللعاب بشكل أساسي ، و نقل الدم

و في الولايات المتحدة تبلغ نسبة الذين يحملون الفيروس في بلعومهم ٢٠ %

تشخيص المرض :

يتم إثباته خلال الأسبوع الثاني من المرض بإيجابية اختبار (Paul-Bunnell) الذي يكشف الأضداد المتغايرة (IGM) التي ترص كريات حمر الخروف

و الإيجابية الكاذبة لهذا الاختبار تحدث بحال : التهابات الكبد الفيروسية ، لمفوما هودجكن ، اللوكيميا الحادة

٤- الفيروس المحب للمفاويات الإنسانية T ١ Human t lymphocyte virus (HTLV1)

يترافق مع : ابيضاض الدم بالخلية T ، اللمفوما ، و اعتلال الأعصاب المترافق مع HTLV

الخصائص : ينتمي لعائلة ال retrovirus و يسبب استحالة خبيثة في الخلايا T إيجابية ال CD4

التشخيص : و ذلك بكشف أضداد HTLV في مصل المريض باستخدام تقنية الإليزا ، و تستخدم اللطاخة الغربية لتأكيد إيجابية اختبار الإليزا .

و يمكن أن يكشف PCR وجود ال RNA أو DNA لل HTLV في الخلايا المصابة

٥- فيروس النيل الغربي West Nile virus (WNV)

في عام ١٩٩٩ كان فيروس النيل الغربي أول ما ذكر في نيويورك (النصف الغربي) مع أنه كان قد لوحظ حالات في إفريقيا ، آسيا و جزء من أوروبا

ينتقل بوساطة البعوض ويصيب : الطيور ، الأحصنة و البشر

كما يمكن أن ينتقل ب : نقل الدم ، الإرضاع و نقل الأعضاء

٦- فيروس التهاب الكبد البائي Hepatitis B Virus (HBV)

حاليا يشكل التهاب الكبد الفيروسي B , C حوالي ٧٥ % من كل حالات أمراض الكبد حول العالم

<u>الخصائص :</u>

هو عضو في عائلة فيروسات DNA الكبدية Hepadnavirus ، و هو فيرون مغلف بقطر ٤٢ نانو متر ذو لب محيفظة نووية عشرينية الوجوه تحتوي على جينوم DNA حلقي مضاعف الخيط بشكل جزئي

يحتوي الغلاف على بروتين يسمى المستضد السطحي (HBsAg) و هو ذو أهمية في التشخيص المخبري و التمنيع

يوجد بالإضافة ل HBsAg مستضدان هامان آخران هما : المستضد اللبي (HBcAg) ,و المستضد e (HBeAg) يتوضعان في بروتين اللب (المحيفظة النووية) و لكنهما مختلفان مستضديا ، و يعد (HBeAg) مؤشرا هاما على امكانية الانتقال

إن اصطفائية HBV لخلايا الكبد مبنية على خاصيتين : المستقبلات النوعية للفيروس المتوضعة على غشاء الخلية الكبدية (تسهل الدخول) و عوامل الانتساخ الموجودة في الخلية الكبدية حصرا و التي تعزز اصطناع mRNA الفيروسي

الانسان هو الثوي الطبيعي للفيروس و لا يوجد مستودع حيواني

الانتقال و الوبائية :

أنماط الانتقال الرئيسية الثلاثة هي : عبر الدم ، خلال الاتصال الجنسي و فترة حول الولادة من الأم إلى حديث الولادة . تشير الملاحظة بأن أذية وخزة الإبرة تنقل الفيروس حيث أن كميات قليلة فقط من الدم ضرورية للانتقال ففيروس ال HBV أكثر قدرة على الانتقال من ال HCV , HIV و خاصة إذا كان المصدر إيجابي ال HBe-Ag فهذا يجعل قابلية العدوى به أقوى ١٠٠ مرة من ال HIV . تشيع هذه الإصابة خاصة عند المدمنين الذين يستخدمون الأدوية داخل الوريد . و لقد أنقص مسح الدم لكشف وجود المستضد السطحي عدد حالات التهاب الكبد البائي المترافقة مع نقل الدم بشكل كبير

لوحظ بأن الفيروسات المغلفة مثل HBV أكثر حساسية للبيئة من الفيروسات غير المغلفة لذلك فهي تنتقل بشكل أكثر فعالية بالاتصال الحميم مثل الاتصال الجنسي . بينما الفيروسات غير المغلفة مثل HAV أكثر ثباتا و تنتقل عبر البيئة بشكل جيد مثل الانتقال الفموي – البرازي

و أشيع عوامل خطورة التهاب الكبد B هي :

- استخدام الأدوية المخدرة وريديا
- التاتو و الوشم
- وخز إبرة ملوثة
- التحال الدموي (لدى مرضى القصور الكلوي)
- السلوكات الجنسية عالية الخطورة (اللواطة ، تعدد الشركاء الجنسيين)
- من الأم للجنين و من طفل لطفل في أسرة واحدة
- عمال الرعاية الصحية
- نقل الدم أو زرع الأعضاء
- مرضى الناعور ا و أمراض الدم النزفية الأخرى (بسبب نقل الدم المتكرر لهم)
- المهاجرين (و أطفالهم) من مناطق عالية التوطن بال HBV (جنوب شرق آسيا)

- المسافرين بين دول كثيرة
- الأشخاص الذين يعيشون مع شخص مصاب أو يمارسون الجنس معه

يوجد التهاب الكبد B في مختلف أنحاء العالم و لكنه يشيع خصوصا في آسيا و هناك أكثر من ملياري شخص الآن مصابين بالفيروس و من هؤلاء حوالي ٣٥٠ مليون شخص حاملين مزمنين للفيروس و كل سنة هناك أكثر من ٤ ملايين حالة سريرية حادة للمرض

و قد تم تقسيم مناطق توطنه إلى عالي و منخفض التوطن :

المناطق ذات التوطن العالي: *يجب ذكر النسبة*

- آسيا ، جزر المحيط الهادي
- حوض الأمازون
- مواطنو ألاسكا
- أوروبا الشرقية
- الشرق الأوسط
- افريقيا

-

المناطق ذات التوطن المنخفض : *يجب ذكر النسبة*

- الولايات المتحدة الأميركية
- أوروبا الغربية
- أستراليا

-

تقريبا ١,٢٥ مليون أمريكي مصابين بالتهاب كبد بائي مزمن

عدد الإصابات الجديدة في الولايات المتحدة هبط من ٢٦٠,٠٠٠ في الثمانينات إلى ٧٨,٠٠٠ في عام ٢٠٠١

و كانت نسبة التهاب الكبد المزمن B بين المهاجرين الآسيويين و المهاجرين من جزر المحيط الهادي إلى الولايات المتحدة هي ١٥ %

و الجدول التالي يو ضح نسب الإصابة :

	% of population positive for		infection	
Area	**HBsAg**	**anti-HBs**	**neonatal**	**childhood**
Northern, Western, and Central Europe, North America, Australia	0.2-0.5	4-6	rare	infrequent
Eastern Europe, the Mediterranean, Russia and the Russian Federation, Southwest Asia, Central and South America	2-7	20-55	frequent	frequent
Parts of China, Southeast Asia, tropical Africa	8-20	70-95	very frequent	very frequent

From: Zuckerman AJ. Hepatitis Viruses. In: Baron S, eds. Medical Microbiology, 4th ed. Galveston, TX, The University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996:849-863,[52] with permission

الإمراضية و المناعة :

مدة حضانة HBV وسطيا ٩٠ يوم (٣٠ - ١٨٠ يوما)

بعد دخوله للدم يصيب الفيروس الخلية الكبدية و يتم عرض المستضدات الفيروسية على سطح الخلايا . تتواسط الخلايا T السامة للخلايا بتواسط الهجمة المناعية ضد المستضدات الفيروسية على سطح الخلايا الكبدية المصابة . و من المحتمل بأن امراضية التهاب الكبد البائي تحدث نتيجة هذه الأذية المناعية المتواسطة بالخلايا لأن الفيروس بحد ذاته لا يسبب تأثير ممرض للخلايا . تؤدي معقدات الضد – المستضد لحدوث بعض الأعراض الباكرة مثل الآلام المفصلية و التهاب المفاصل و الشرى و بعض اختلاطات التهاب الكبد المزمن مثل التهاب كبيبات الكلية بالمعقدات المناعية ، وجود الغلوبولينات القرية في الدم ، و التهاب الأوعية .

يصبح حوالي ٥% من المرضى المصابين بالتهاب الكبد البائي حملة مزمنين ، و الحامل المزمن هو الشخص الذي يستمر المستضد السطحي بالتواجد في دمه لمدة ستة أشهر على الأقل . تعزى حالة الحامل المزمن إلى استمرار إصابة الخلايا الكبدية و التي تؤدي إلى وجود الفيروس و المستضد السطحي في الدم لوقت طويل. يتواجد DNA الفيروس بشكل رئيسي على شكل episome في سيتوبلاسما الخلايا المستمرة الإصابة ، و عدد قليل من نسخ ال DNA تكون مندمجة في DNA الخلية.

تحدث نسبة عالية من سرطان الخلية الكبدية في الحملة المزمنين . لا يملك جينوم الفيروس مورثة ورمية و يبدو بأن سرطان الخلية الكبدية هو نتيجة للتجدد الخلوي المستمر كمحاولة لاستبدال الخلايا الكبدية الميتة . و بدلاً من ذلك قد تحدث الاستحالة الخبيثة نتيجة للتطفير الاقتحامي (Insertional Mutagenesis) الذي قد يحدث عنما يندمج جينوم الفيروس في DNA الخلية الكبدية ، و هذا الاندماج قد يسبب تفعيل مورثة ورمية خلوية مؤديا لفقد التحكم بالنمو

يرجح بشكل كبير حدوث الحمل المزمن عندما تحدث الإصابة عند حديث الولادة اكثر منها عند البالغ ربما لكون جهاز المناعة عند حديث الولادة أقل تأهيلا منه عند البالغ ، فتقريبا يصبح حوالي ٩٠% من الولدان المصابين حملة مزمنين . و يترافق الحمل المزمن الناتج عن إصابة الولدان بخطورة عالية لسرطان الخلية الكبدية

تحدث مناعة مدى الحياة بعد الإصابة الطبيعية و تتواسط بالأضداد الخلطية ضد المستضد السطحي . و هذه الأضداد (HBsAb) تكون واقية لأنها ترتبط إلى المستضد السطحي على الفيريون و تمنعه من التفاعل مع المستقبلات على الخلية الكبدية ، أما الأضداد ضد المستضد اللبي فهي غير واقية لأن المستضد اللبي يكون داخل الفيريون فلا يستطيع الضد التفاعل معه

التشخيص المخبري :

الفحص المخبري الأكثر أهمية لكشف التهاب الكبد الباكر هو المقايسة المناعية (إليزا) للمستضد السطحي (HBsAg) . يظهر هذا المستضد خلال فترة الحضانة و يمكن كشفه عند معظم المرضى خلال الأعراض البادرية و المرض الحاد . و يهبط عن المستوى القابل للكشف خلال النقاهة في معظم الحالات . و يشير

وجوده المطول (أكثر من ستة أشهر) إلى حالة الحامل و إلى خطورة حدوث التهاب كبد مزمن و سرطانة كبدية

هناك فترة من عدة أسابيع يختفي فيها المستضد السطحي و يكون الضد غير قابلا للكشف بعد ، تسمى هذه الفترة مرحلة النافذة و تكون ال (HBcAb) خلال هذه الفترة إيجابية دائما و يمكن استخدامها لوضع التشخيص . تتواجد ال (HBcAb) عند مرضى الانتان الحاد و الانتان المزمن و كذلك عند الذين قد شفوا من الإصابة الحادة . لذلك لا يمكن استخدامها للتمييز بين الإصابة الحادة و المزمنة . تتواجد أضداد (HBcAb) من نوع (IGM) خلال الإنتان الحاد و تختفي تقريبا بعد ستة أشهر من الإصابة

تظهر (HBeAg) خلال فترة الحضانة و تتواجد خلال المرحلة البادرية و المرض الحاد الباكر و في بعض الحملة المزمنين . يعد وجودها مؤشرا هاما على القدرة على الانتقال و بالعكس وجود أضدادها (HBeAb) يشير لانخفاض القدرة على الانتقال

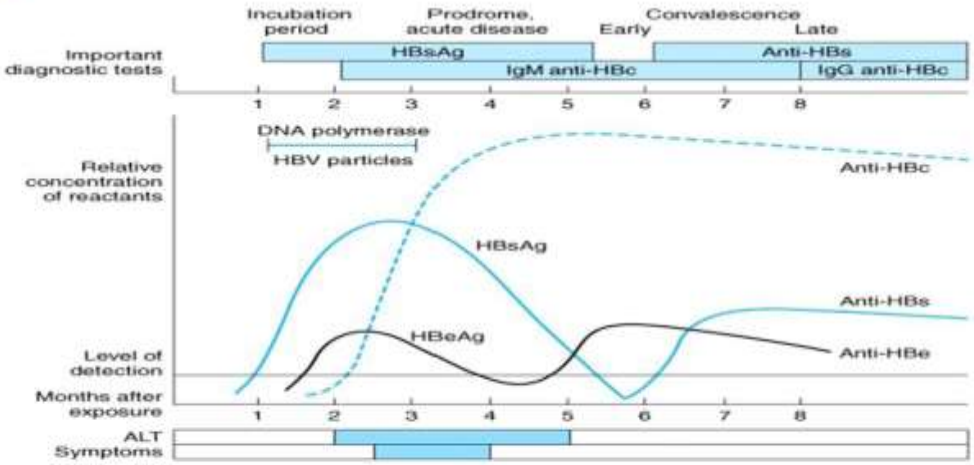
تكون فعالية DNA بوليميراز قابلة للكشف خلال فترة الحضانة و المراحل الباكرة من المرض ، و لكن مقايستها غير متوافرة في معظم المخابر السريرية . و هذا الاختبار يعد دليل قوي على وجود الفيريونات الخامجة

و الجدول التالي يوضح علاقة نتائج الاختبارات المصلية بمراحل الإصابة :

المستضد السطحي HBsAG	أضداد المستضد اللبي	المستضد e	أضداد المستضد e	أضداد المستضد s	التفسير
+	(من نوع IgM) +	+	−	−	التهاب كبد فيروسي B حاد
−	+	−	− / +	−	المريض يتعافى من التهاب كبد B حاد لكنه لم

يشكل بعد أضداداً واقية					
التهاب كبد فيروسي B مزمن مع تكاثر نشيط للفيروس	–	–	+	+ (من نوع IgG)	+
التهاب كبد فيروسي B مزمن مع تكاثر قليل للفيروس	–	+	–	+ (من نوع IgG)	+
شفاء من التهاب كبد فيروسي B سابق	+	+ أو –	–	+ (من نوع IgG)	–
مناعة ناجمة عن إعطاء اللقاح	+	–	–	–	–

Figure 35–8.



Source: Brooks GF, Butel JS, Morse SA: *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*, 24th Edition: http://www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Clinical and serologic events occurring in a patient with acute hepatitis B virus infection. The common diagnostic tests and their interpretation are presented in Table 35–8.

(Reproduced, with permission, from Hollinger FB, Dienstag JL, Murray PR: Hepatitis B and D viruses. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. American Society for Microbiology, 1995.)

تعديل رقم الصورة بما يتناسب مع الارقام الواردة في الرسالة-

ترجمة شرح الجدول

المعالجة و الوقاية :

يفيد الأنترفيرون ألفا سريريا في علاج التهابات الكبد البائية المزمنة . و كذلك فإن بعض مشابهات النكليوزيد مثل lamivudine التي تثبط النسخ العكسي لل HIV تكون فعالة أيضا ضد ال HBV . تقلل هذه الأدوية من الالتهاب الكبدي و تخفض مستويات ال HBV عند الحملة المزمنين .

تتضمن الوقاية استخدام اللقاح أو الغلوبولين مفرط التمنيع أو كليهما :

١- يحتوي اللقاح على المستضد السطحي المنتج في الخمائر بتقنيات DNA المأشوب ، و هذا اللقاح عالي الفعالية في الوقاية من التهاب الكبد البائي (نسبة نجاح التمنيع ٩٥ %) و له القليل من الآثار الجانبية . و هو مستطب للأشخاص الذين يتعرضون بشكل متكرر للدم أو مشتقاته مثل أفراد الرعاية الطبية (الجراحين ، و أطباء الأسنان) و المرضى المحتاجين لنقل دم متكرر أو مرضى التحال و كذلك المرضى المصابين بأمراض منقولة بالجنس بشكل متكرر أو الذين يتعاطون المخدرات وريديا . كما يجب إعطاء اللقاح للمسافرين الذين ينوون الإقامة الطويلة في المناطق التي يستوطن فيها الإنتان مثل دول عديدة في آسيا و إفريقيا . توصي خدمات الصحة العامة في الولايات المتحدة بإعطاء اللقاح لجميع الولدان .

٢- يحتوي الغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد البائي (HBIG) على عيار عال من الأضداد (HBsAb) لأنه محضر من مصول المرضى الذين شفوا من التهاب الكبد البائي . و يستخدم لتأمين وقاية منفعلة فورية عند الأشخاص المعروفين بأنهم تعرضوا لدم إيجابي ال (HBsAg) كما يحدث عند التعرض لوخز إبرة ، مثل طالب طب تعرض لوخزة إبرة من مريض دمه إيجابي أو حديثي الولادة لأمهات إيجابيات المستضد السطحي

٧- فيروس التهاب الكبد C Hepatitis C Virus (HCV)

الخصائص :

فيروس ال (HCV) عضو في عائلة الفيروسات المصفرة (Flavivirus) ، و هو فيريون مغلف يحتوي على جينوم RNA مفرد الخيط إيجابي القطبية . و لا يملك بوليميراز فيريوني . له ستة أنماط مصلية و تحت أنماط متعددة باعتبار اختلافات بروتين الغلاف السكري . ينتج هذا التنوع المستضدي عن نسبة الطفرات العالية في المورثة المرمزة لأحد بروتيني الغلاف السكريين .

الانتقال و الوبائية :

الانسان هو مستودع (HCV) و ينتقل بشكل رئيسي عن طريق الدم و حاليا تعد الحقن (المخدرات) مسؤولة تقريبا عن أغلب إصابات الفيروس الجديدة . يحدث الانتقال أيضا عن طريق وخز الإبر الملوثة و خطورة العدوى به أكثر من ال HIV بست مرات، لكنها أقل من (HBV) . من المحتمل حدوث الانتقال

عبر الطريق الجنسي و من الأم للوليد لكن من الصعب اثبات هذا. يعد هذا الفيروس العامل الممرض المنتقل بالدم الأكثر شيوعا في الولايات المتحدة ، حوالي ٤ ملايين شخص في الولايات المتحدة (١-٢% من السكان) مصابون بشكل مزمن بهذا الفيروس ، حوالي ١% من المتبرعين بالدم في الولايات المتحدة لديهم أضداد ال (HCV) .

إن انتشار التهاب الكبد C هو بأقل نسبة له في بلدان أوروبا الشمالية و من ضمنها : ألمانيا ، فرنسا ، و المملكة المتحدة .

و في مسح أجري فإن أقل من ١ % من المتبرعين بالدم في هذه الدول كان لديهم أضداد ال HCV إيجابية (و في دراستنا النسبة كانت ٠,٢٦ % يجب فعلا حساب نسبة ايجابيي ال HCV,HBsAg لدى المتبرعين في دراستنا ووضع جدول لها في القسم العملي) اجنوب شرق آسيا (وضع النسبة). الهند ١,٥ % ، ماليزيا ٢,٣ % ، الفليبين ٢,٣ % اليابان ١,٢ % .

و لقد أبلغ عن نسب مرعبة في بلدان افريقية كثيرة ، فقد وصلت النسبة في ***مصر ١٤,٥ %***

و بمقارنة هذه الأرقام نستنتج أن أكثر من ٢٠٠ مليون شخص حوالي العالم مصابين بالتهاب الكبد C ، ما يعادل ٣,٣ % من سكان العالم

و أشيع عوامل خطورة التهاب الكبد C هي :

- استخدام الأدوية المخدرة وريديا
- التاتو و الوشم
- وخز إبرة ملوثة
- التحال الدموي (لدى مرضى القصور الكلوي)
- السلوكات الجنسية عالية الخطورة (اللواطة ، تعدد الشركاء الجنسيين)
- من الأم للجنين
- عمال الرعاية الصحية
- الاتصال الجنسي الطبيعي بين رجل و امرأة (خطر قليل ٥ %)
- نقل الدم أو زرع الأعضاء
- مرضى الهيموفيليا و أمراض الدم النزفية الأخرى (بسبب نقل الدم المتكرر لهم)

-

الإمراضية و المناعة :

يصيب الفيروس الخلايا الكبدية بشكل رئيسي ، و لكن لا يوجد دليل على التأثير الممرض المحرض بالفيروس على الخلايا الكبدية . من المحتمل أن يكون موت الخلايا الكبدية ناتج عن الهجمة المناعية بوساطة الخلايا التائية السامة للخلايا . كما تؤهب الإصابة بهذا الفيروس لسرطانة الخلية الكبدية بشكل قوي ، و لكن لا دليل على وجود مورثة ورمية في الجينوم الفيروسي أو على اندخال نسخة من الجينوم الفيروسي في DNA الخلية السرطانية

تعزز الكحولية بشكل كبير نسبة حدوث سرطانة الخلية الكبدية عند الأشخاص المصابين ب HCV ، و هذا يدعم فكرة أن السرطان ناتج عن الأذية الكبدية المطولة و معدل النمو السريع التالي في الخلايا الكبدية كمحاولة من الخلايا للتجدد بدلا من التأثير المسرطن المباشر ل HCV . و هناك ملاحظة تؤمن دعما إضافيا لهذه الفكرة و هي أن المرضى المصابين بالتشمع من أي منشأ ، و ليس فقط التشمع الكحولي ، لديهم خطورة زائدة لحدوث سرطانة الخلية الكبدية .

الموجودات السريرية :

يكون الانتان الحاد ب (HCV) أخف سريريا من الانتان ب (HBV) و تكون الحمى ، القهم ، الغثيان ، الإقياء و اليرقان شائعة الحدوث . كما يشاهد ارتفاع مستويات ناقلات الأمين ، يشبه التهاب الكبد C التهاب الكبد B بما يتلوه من المرض الكبدي المزمن و التشمع و التأهب لسرطانة الخلية الكبدية . غالبا ما تجرى خزعة الكبد عند مرضى الانتان المزمن لتقييم امتداد الأذية الكبدية و لوضع قرارات المعالجة . تكون معظم الإنتانات ب (HCV) سواء الحادة أو المزمنة غير عرضية و تكشف فقط من خلال وجود الأضداد .

يؤدي الانتان ب (HCV) كذلك لتفاعلات مناعية ذاتية مميزة بما فيها التهاب الأوعية و آلام المفاصل ، و التهاب كبيبات الكلية الغشائي التكاثري ، و يعد ال (HCV) السبب الرئيسي لوجود الغلوبولينات القرية الأساسية المختلطة في الدم .

بالتهاب الكبد c الحاد :

- ٢٠-٣٠ % من عرضيين
- قصور الكبد الصاعق نادر جدا
- ارتفاع ناقلات الأمين في المصل يحدث تقريبا في الأسبوع ٢ – ٨ بعد التعرض
- HCV Rna يمكن أن يكشف في المصل بدءا من الأسبوعين الأولين بعد التعرض
- مستويات HCV Rna تزداد تدريجيا و تصل للذروة قبل ارتفاع ناقلات الأمين و تطور الأعراض
- ٢٠ – ٥٠ % من المرضى قد يطورون شفاء عفوي من الفيروس

- المرضى العرضيين و النساء هم الأكثر احتمالا لتطوير الشفاء العفوي من الفيروس
- أغلب المرضى الذين يتخلصون من الخمج ، يحدث هذا لديهم خلال أول ١٢ أسبوعا
- ٥٠-٨٠ % من المرضى يطورون خمجا مزمنا

بالتهاب الكبد c المزمن :

- ٢٠ – ٣٠ % من المرضى سيتطور لديهم داء كبدي متقدم مؤديا للتشمع و كارسينوما الخلية الكبدية
- احتمال التشمع يبدأ بالظهور بعد ٢٠ سنة من الخمج
- احتمال كارسينوما الخلية الكبدية يبدأ بالظهور ٣٠ سنة من الخمج
- العوامل المشاركة احصائيا لتطور المرض الكبدي هي : مدة الإصابة ، السن عند الإصابة ، الجنس ، استهلاك الكحول ، تثبيط المناعة و البدانة و مقاومة الأنسولين ، الإصابة بفيروسات أخرى ، ↑ناقلات الأمين ، و العوامل الوراثية

التشخيص المخبري :

تظهر أضداد ال HCV في الدم في اليوم ٥٤ - ١٩٢ بعد العدوى

يشخص الانتان بكشف أضداد الفيروس (HCVAb) بواسطة الإليزا . و المستضد في هذه المقايسة عبارة عن بروتين مأشوب مشكل من ثلاثة بروتينات ثابتة مناعيا و لا تتضمن بروتينات الغلاف المتغيرة بشكل كبير .لا يميز هذا الاختبار بين IGM و IGG و لا يميز بين الإنتان الحاد و المزمن أو الذي قد شفي . قد تعطي الإليزا نتائج إيجابية كاذبة لذلك يجب إجراء المقايسة باللطخة المناعية المأشوبة (RIBA) كاختبار تأكيدي . و إذا كانت ال (RIBA) إيجابية يجب إجراء اختبار ال (PCR) الذي يكشف وجود ال (RNA) الفيروسي في المصل و ذلك لتحديد وجود المرض الفعال أو عدم وجوده . لا يجرى عزل الفيروس من عينات المريض .

المعالجة و الوقاية :

المعالجة المختارة هي المشاركة بين الأنترفيرون ألفا و ال (Ribavirin) و لكنها باهظة الثمن و ذات تأثيرات جانبية تحد من استخدامها . تخفض هذه المعالجة من التضاعف الفيروسي و تقلل مستويات ناقلات الأمين و لكنها لا تنهي حالة الحامل .

لا يوجد لقاح و لا تتوافر غلوبولينات مفرطة التمنيع . و لا يوجد تدابير فعالة للوقاية بعد أذية بوخزة إبرة و لا يوصى سوى بالمراقبة .

يجب نصح مرضى الإنتان المزمن بتخفيض أو وقف تعاطيهم للمشروبات الكحولية لتقليل خطورة حدوث السرطان أو التشمع . و يجب مراقبة مرضى الإنتان المزمن و التشمع بواسطة اختبارات الألفا فيتوبروتين و التصوير بالأمواج فوق الصوتية للكبد لكشف السرطان في مراحله الباكرة . و يمكن إجراء زرع كبد لمرضى القصور الكبدي الناتج عن الإنتان ب (HCV)

الطفيليات :

١- داء البرداء : Malaria

ينتشر هذا الداء في جميع المناطق الحارة في العالم و بخاصة في المناطق المدارية ، و يبلغ عدد المعرضين للإصابة به نحو مليار إنسان ، و يموت بسببه سنويا أكثر من مليون إنسان

و تتطفل على الإنسان أربعة أنواع من المتصورات :

- المتصورات النشيطة : و هي الوحيدة الموجودة في سوريا
- المتصورات البيضوية
- المتصورات المنجلية
- المتصورات الوبالية

الانتقال :

عن طريق لدغة أنثى بعوض الانفيل الحاملة للطفيلي ، و ذكر الأدب الطبي طرقا أخرى مثل : عبر المشيمة ، نقل الدم و التلوث في المخبر

التشخيص :

سريري : يعتمد على الأعراض و على الإقامة في المناطق الموبوءة

مخبري : غير نوعي لكن موجه للإصابة بالبرداء

١- الفحوص الدموية : نقص في عدد الكريات الحمر يصل معه الهيماتوكريت ل ٢٠% و فقر دم سوي الصباغ ، و نقص في عدد الصفيحات ليصل عددها دون ١٠٠ ألف / ملم٣ مع زيادة عدد الكريات البيض

٢- الفحوص الكيماوية : ↑ناقلات الأمين الكبدية ،↑ الكرياتينين و البيليروبين ، و اضطراب عوامل التخثر

التحري المباشر عن الطفيلي : هو التشخيص المؤكد :

١- لطاخة دم كثيفة ← لكشف الإصابة

٢- لطاخة دم رقيقة ← لتحديد نوع الطفيلي

الفحوص المناعية : التألق المناعي غير المباشر و يستعمل فيه كمستضد المتصورات ، و يساعد هذا الاختبار في تشخيص الإصابات الخفيفة و في كشف إصابة دم المعطي قبل نقله لشخص آخر

٢- المثقبيات : Trypanosomatosis

و هو داء ينتج عن طفيلي وحيد الخلية سوطي الشكل يتبع لجنس المثقبيات و يوجد له شكلان : داء المثقبيات الإفريقي (مرض النوم) و داء المثقبيات الأمريكي (داء شاغاز) و هو ينتقل للإنسان بوساطة حشرات من مفصليات الأرجل ماصة الدم

العدوى في كلا المرضين : لدغ الحشرات ، نقل الدم و عبر المشيمة من الأم للجنين

التشخيص :

١- داء النوم الإفريقي :

- التشخيص المباشر : التحري عن الطفيلي من لطاخة دموية أو رشافة العقد اللمفاوية
- التشخيص اللامباشر : التحري عن أضداد الطفيلي التي تظهر بشكل مبكر جدا في المصل و بشكل متأخر في السائل الدماغي الشوكي ..... و التقنية المتبعة هي التألق المناعي اللامباشر

٢- داء شاغاز :

- التشخيص المباشر : التحري عن الطفيلي من لطاخة دموية أو زرع الدم
- التشخيص اللامباشر : التحري عن أضداد الطفيلي ، و أفضل الطرق المصلية المستخدمة : التألق المناعي اللامباشر ، تثبيت المتممة و التراص الدموي ، و هذه التفاعلات تعطي إيجابية كاذبة متصالبة مع داء اللشمانية الحشوية

٣- داء المقوسات : Toxoplasmosis

يسببه طفيلي وحيد خلية يسمى المقوسات القندية (Toxoplasma gondii) ، ينتشر في جميع أنحاء العالم و في جميع المناخات و تقدر نسبة حدوثه في سوريا حوالي ٦٠-٩٠% و لهذا الداء شكلان سريريان هما :

- الشكل المكتسب : يمر عادة دون ظواهر سريرية و إنذاره سليم عموما
- الشكل الخلقي : يسبب إصابات خطيرة عند الجنين

التشخيص :

سريري موجه : حمى ، ضخامة عقد لمفاوية ، وهن ، .....

مؤكد :

- التحري عن الطفيلي بالفحص المباشر : خزعة ، تشريح مرضي ، حقن حيوان المخبر
- التحري عن الأضداد :

١- اختبار سابين فيلدمان : يقوم على مبدأ الانحلال النوعي للمقوسات الحية بوجود مصل منيع حاو على الأضداد النوعية و هو إيجابي بدأ من اليوم ٤-٢٠ بعد الإصابة

٢- اختبار التألق المناعي غير المباشر : يكشف الأضداد (Igm) النوعية في أشهر الحمل الأولى التي تدل على إصابة حديثة ، و يبدأ ظهورها بعد ٧-١٠ أيام من الإصابة

٣- اختبار التراص الدموي غير المباشر : إيجابي بدأ من عيار ١/٦٤

البريونات :

داء كروتزفيلد جاكوب : Creutzfeldt-Jakob disease Cjd

و هو اعتلال دماغي ساري اسفنجي الشكل سببه البريون

و هذا المرض لم يدرس بشكل كافي و هو ينتقل بالدم و الغرائس لكن الدراسات لم تؤكد هذا بشكل قاطع

الخصائص : تتكون البريونات من بروتين فقط ، لا تملك حمض نووي واضح و هي مقاومة بشكل كبير للأشعة فوق البنفسجية و للفورم ألدهيد و الحرارة

الانتقال : حدث انتقال بوساطة خلاصة الغدة النخامية ، و زرع القرنية

التشخيص : تبدي الخزعة الدماغية تغيرات اسفنجية ، لا توجد اختبارات مصلية ، و لا تنمو البريونات في المزارع الخلوية

الفحوص المسحية للسلامة للمتبرعين بالدم

Blood donor safety screening test

بحسب الصليب الأحمر الأميركي و بحسب مركز نقل الدم الأميركي هي :
١- HBcAb
٢- HBsAg
٣- أضداد HCV
٤- أضداد HIV1
٥- أضداد HIV2
٦- أضداد (HTLV1/2 (human t lymphocyte virus1/2
٧- فحص (NAT (nucleic acid amplification test لل HCV

٨- فحص (nucleic acid amplification test) NAT لل HIV
٩- فحص (nucleic acid amplification test) NAT لل WNV
١٠- الفحوص المصلية للسفلس

و في سوريا في مراكز نقل الدم يجرى مايلي :
١- HBsAg : (تقنية الإليزا الجيل الثالث)
٢- أضداد HCV : (تقنية الإليزا الجيل الثالث)
٣- أضداد HIV1
٤- أضداد HIV2
٥- مستضد P24
٦- الاختبارات المصلية للسفلس

لمحة تاريخية :

العام	*الاختبار*

١٨٦٧	قام الجراح الانكليزي Joseph Lister باستخدام المطهرات للسيطرة على الأخماج أثناء عمليات نقل الدم
١٩٤٣	نشر P.Beson الوصف الكلاسيكي لالتهاب الكبد المنقول بالدم
١٩٤٧	تم البدء بإجراء اختبار السفلس على كل وحدة دم
١٩٧١	تم البدء بإجراء HBS-Ag للمتبرعين بالدم
١٩٨٣	مجموعات خزن الدم الأميركية تصدر تحذيرها الأول عن ال AIDS
١٩٨٥	في الثالث من آذار تم البدء بإجراء اختبارات أضداد ال HIV للمتبرعين بالدم
١٩٨٧	كان يجرى اختبارين للمسح لل HCV و هما ANTI-HBc و ALT و الذان كانا يشيران بشكل غير مباشر لل HCV ؟؟؟
١٩٨٩	تم البدء بإجراء ANTI-HTLV_1 للمتبرعين بالدم
1990	تم تقديم أول اختبار نوعي لل HCV
١٩٩٢	تم البدء بإجراء ANTI-HIV 1,2للمتبرعين بالدم
1996	تم البدء بإجراء HIV-P24-Ag للمتبرعين بالدم
1999	مجموعات الصناعات الدموية الأمريكية بدأت بتطبيق ال NAT للكشف عن فيروسات ال HIV , HCV . و في عام ٢٠٠٠ رخصت ال FDA هذا الاختبار

التفصيل : لا داعي لها وبفضل حذفها

-

ناقلات الأمين الكبدية

AMINOTRANSFERASES

مقدمة :

هذه الأنزيمات توجد في الخلية الكبدية و تتسرب إلى المجرى الدموي عند أذية الخلية الكبدية ، و هناك أنزيمان نقيسهما : **ALT & AST**

١ – أنزيم ألانين ترانسفيراز (ALT) :

- يوجد أنزيم ALT بأعلى تركيز في الخلايا الكبدية ، ويوجد أيضا بتراكيز أقل في خلايا العضلة القلبية والكلية ويعكس ارتفاعه في الدم زيادة نفوذية الخلايا الكبدية بسبب التهاب أو تنخر.
- يتواسط هذا الأنزيم نقل الزمرة الأمينية ألفا للألانين إلى الحمض الخلوني ألفا–كيتو غلوتاريك وبمساعدة البيريدوكسال فوسفات فيصبح الحمض الخلوني المذكور حمضاً أمينياً حمض الغلوتام (غلوتامات) ، ويتحول الألانين إلى حمض الحصرم (بيروفات) وهو حمض ألفا كيتوني (يحوي زمرة خلون في الموقع ألفا).
- كما يتواسط هذا الأنزيم تشكيل الألانين من حمض الحصرم وحمض الغلوتاميك (انظر التفاعل) :

-

ألانين + حمض ألفا– كيتوغلوتاريك ⟵ ALT حمض الحصرم (pyruvic acid) + حمض الغلوتام

حدوده الطبيعية في المصل هي

- للبالغين : ١٠ – ٦٠ وحدة دولية / ليتر
- للأطفال : ٥ – ٣٠ وحدة دولية / ليتر

- لحديثي الولادة : ١ – ٢٥ وحدة دولية / ليتر

-

↑ تزداد فعالية ALT في مصل الدم في الحالات التالية :

١) ازدياداً كبيراً في:
– التهاب الكبد الفيروسي الحاد (A ، B ، CMV ، C) والسمي
التهاب الكبد المزمن الفعال المناعي الذاتي
التهاب الكبد الكحولي الحاد
التسمم بالرصاص
تنخر ورمي كبير الحجم
الصدمة ، احتشاء الكبد
و هنا تكون أرقام ال ALT مرتفعة من ١٠ أضعاف ← آلاف الوحدات / الليتر

٢) ازدياداً خفيفاً في:
– الانسداد الصفراوي في الكبد.
– الركودة الصفراوية داخل الكبد.
– تعاطي الكحول.
– داء وحيدات النوى الانتاني.

– التهاب الكبد المزمن المستمر أقل من أربعة أضعاف .
– تشمع الكبد.
– احتقان الكبد المرافق لقصور القلب الأيمن.
– داء ولسون.
– الهيموكروماتوز.
– تناول بعض الأدوية و التي سنذكرها في جدول لاحق
– هبة النمو و خاصة عند الفتيان
– تشحم الكبد
و هنا تكون أرقام ال ALT مرتفعة من ضعفين ← عدة مئات الوحدات / الليتر

٣) الدراسات الحديثة :
تشير الدراسات الحديثة (Medline) إلى أن مستويات ال ALT كانت احصائيا أعلى بشكل واضح عند المجموعات الذين لديهم ارتفاع ال MBI (يجب تفسيره)، و هذا الارتفاع يحدث عند الرجال و ليس عند النساء
و في دراسة أخرى من نفس الموقع كان ال Alt و ال MBI أعلى لدى الذكور من الإناث
مما يشير إلى أن ال Alt يتأثر بالوزن و الجنس
و هناك دراسة أخرى أشارت إلى ارتفاع ال Alt بالتناسب مع العمر و الوزن

الأدوية التي ترفع ال ALT :	
- **المسكنات**	اسبرين ، سيتامول ، ايبوبروفن ، نابروكسين ، ديكلوفيناك ، فنيل بوتازون
- **مضادات الاختلاج**	فينيتوئين ، فالبرويك أسيد ، كاربامازبين ، فينوباربيتال
- **صادات**	تتراسكلين ، سولفوناميد ، إيزونيازيد ، سولفاميتوكسازول ، تريميتيوبريم ، نيتروفورانتوئين ، فلوكونازول
- **خافضات كولسترول**	الستاتينات ، النياسين
- **أدوية قلبية**	أميوداورون ، هيدرالازين ، كينيدين
- **مضادات اكتئاب**	ثلاثيات الحلقة

<u>ما يؤثر على الفحص :</u>

- تناول أدوية : و هنا تعود ال ALT لطبيعتها عادة بعد عدة أسابيع ← أشهر من إيقاف الدواء
- تناول بعض الأعشاب
- تمارين رياضية شاقة
- قثطرة قلبية ، أو جراحة حديثتان

٢- أنزيم أسبارتات ترانسفيراز (AST)(GOT) :

- يوجد هذا الأنزيم بتراكيز مرتفعة في الخلايا الكبدية (في السيتوزول والمتقدرات) والعضلة القلبية والعضلات الهيكلية ، ويوجد بكميات أقل في الكليتين والدماغ والبنكرياس والرئتين والكريات الحمر ويتحرر إلى الدم بكميات كبيرة عند وجود أذية الغشاء الخلية الكبدية وإزدياد نفوذيته .

- يتواسط هذا الأنزيم نقل الزمر الأمينية ألفا من حمض الأسبارتيك إلى الحمض الخلوني ألفا–كيتو غلوتاريك وبمساعدة البيريدوكسال فوسفات فيصبح الحمض الخلوني المذكور حمضاً أمينياً هو حمض الغلوتام ويتحول حمض الأسبارتيك إلى حمض حماض الخل (أوكزالوأسيتات).
- كما أن هذا الأنزيم يتواسط تشكيل حمض الأسبارتيك من حمض حماض الخل وحمض الغلوتاميك(انظر التفاعل) :

حمض الأسبارتيك + حمض ألفا–كيتو غلوتاريك ⟷ (AST) حمض حماض الخل + حمض الغلوتام

فعاليته في مصل الدم :

حدوده الطبيعية في المصل هي
من عمر ٠ – ٥ أيام : ٣٥ – ١٤٠ وحدة دولية / ليتر
من عمر ٥ يوم – ٣ سنة : ٢٠ – ٦٠ وحدة دولية / ليتر
من عمر ٣ – ٦ سنة : ١٥ – ٥٠ وحدة دولية / ليتر
من عمر ٦ – ١٢ سنة : ١٠ – ٥٠ وحدة دولية / ليتر
من عمر ١٢ – ١٨ سنة : ١٠ – ٤٠ وحدة دولية / ليتر
عند عمر أكبر من ١٨ سنة: ٥ – ٤٠ وحدة دولية / ليتر

↑ تزداد فعالية AST في الحالات التالية :

- التهابات الكبد الفيروسية ، التهاب الكبد الكحولي الحاد (يزداد ازدياداً أكبر من ازدياد ALT بحيث تصبح نسبة AST إلى ALT أكبر من ٢ /١) تشمع الكبد، ومتلازمة HELLP (انحلال الدم وارتفاع الأنزيمات الكبدية ونقص الصفيحات) عند النساء الحوامل المصابات بالانسمام الحملي، متلازمة Reye.

- طبعا يزداد في أمراض غير كبدية لأن وجوده كما رأينا لا يقتصر على الخلايا الكبدية ، ومن هذه الأمراض نذكر :

احتشاء العضلة القلبية، احتشاء الرئة الحاد، انحلال الدم ، التهاب البنكرياس الحاد ، التهاب العضلات العديدة ، التهاب الجلد والعضلات ، أذية العضلات الهيكلية في الرضوض الواسعة ، احتشاء الدماغ.

- يوجد في :

أ- الكبد (النظير الأنزيمي الكبدي) : بمستوى أغشية الخلايا الكبدية المطلة على أشباه الجيوب الكبدية ، والزغابات الدقيقة للقنيات الصفراوية والخلايا البطانية للوريد المركزي ، ويطرح مع الصفراء .

ب- العظام (النظير الأنزيمي العظمي) في بانيات العظم osteoblasts: معايرته ضرورية لنفي الأمراض العظمية .

ج- المشيمة (النظير الأنزيمي المشيمي) ويتضاعف في الثلث الأخير من الحمل .

د- الأمعاء (النظير الأنزيمي المعوي) .

ثانيا

القسم العملي

- **الهدف من الدراسة**
- **مصادر العينات**
- **ورقة الاستجواب**
- **مكان و تاريخ الدراسة**
- **عدد العينات**
- **طريقة الدراسة**
- **مواد الدراسة**
- **التحليل الكيميائي**
- **الدراسةالاحصائية :**

  -النتائج

  - المناقشة
- **الدراسات العالمية المقارنة**

الهدف من الدراسة :

دراسة ALT & AST الكبد لدى فئة المتبرعين بالدم و علاقتها بالعمر و الجنس و الإصابات الفيروسية

ودراسة وجود علاقة بينها و بين التهاب الكبد (B , C) و إمكانية أن تكون مشعرا باكرا للعدوى بها ووضع قيم مرجعية لها في بلدنا

مصادر العينات :

تمت استجواب المتبرعين و سحب الدم لديهم في مركز جامعة دمشق لنقل الدم .

فقد كان يتم سؤال المتبرعين عن البيانات الواردة أدناه :

ورقة الاستجواب :

الاسم							
العمر							
الجنس							
الوزن							
عادات الحلاق							
اللقاحات							
الوشم							
قريب							
طبيب							
سفر							
أعراض							

و بعد هذا كان يتم أخذ عينات الدم في الفترة المسائية من مخبر البنك مع نتائج فحوصاتها المصلية ، و كانت تحفظ العينات لليوم التالي بدرجة حرارة ٤ مئوية ريثما يتم فحصها .

وكان الجدول متضمنا أيضا القصة الجنسية و الكحولية و استخدام الحقن المخدرة لدى المراجعين لكن لم نستطع السؤال عن هذا و ذلك بسبب خصوصية المجتمع الشرقي ، مع أننا حاولنا ذلك في البداية لكن ذلك قوبل بخجل و تكتم و عدوانية من المراجعين

كما كان الجدول متضمنا القصة الدوائية لأهميتها الشديدة في موضوعنا ، لكنني آثرت أن أستثني الأشخاص الذين يتناولون أدوية تؤثر في قيم ال ALT & AST من الدراسة

مكان و تاريخ الدراسة :

تمت الدراسة في جامعة دمشق في مختبرات كلية الطب البشري في الفترة بين ٢٠٠٩/٥/٣ و ٢٠٠٩/٩/٩

عدد العينات :

ألفان و مائتان و سبعون عينة

طريقة الدراسة :

قياس (ALT , AST) في المصل بالطريقة الحرائكية

Measurement of ALT , AST in serum – Kinetic UV optimized method

أولا نشغل جهاز المعايرة ثم نضغط على (go-to) ثم نضع طول الموجة (٣٤٠) ثم نعين الصفر (نصفر الجهاز) على الماء المقطر ، و في هذه الأثناء نكون قد مزجنا ١٠٠ ميكرون من المصل المدروس مع ١٠٠٠ ميكرون (١ مل) من الكاشف و حضناها لمدة دقيقة في درجة حرارة ٣٧ مئوية

نحسب فرق الامتصاص في الدقيقة فيكون رقم ال (ALT , AST) مساويا ل :

فرق الامتصاص ×١٧٤٦

مواد الدراسة :

١- كيتات لمعايرة (ALT , AST)

٢- أنابيب فاكوتنر جافة

٣- رؤوس إبر

٤- جهاز Cintra 5 spectrophotometer

التحليل الكيميائي :

أنزيم ALT يحفز التفاعل بين (Alpha ketoglutarate) و (L-alanine) معطيا (Glutamate + Pyruvic acid) . و بوجود ال (LDH) فإن ال (Pyruvic acid) يتفاعل مع ال (NADH) معطية (Lactic acid + NAD*)

و إن اختلاف الامتصاص يتناسب مع فعالية ال (ALT)

طول الموجة المقاس عندها : ٣٤٠ƛ

لا يجوز استخدام العينات التي فيها انحلال للدم بسبب أنها تعطي زيادة كاذبة للنتيجة

فعالية ال ALT تميل للانخفاض (١٠%≥) بعد ٣ أيام من حفظها بدرجة (٢ – ٨ مئوية)

أنزيم AST يحفز التفاعل بين (Alpha ketoglutarate) و (L-aspartate) معطيا (Glutamate + oxalo-actate) . و بوجود ال (LDH) فإن ال (oxalo-actate) يتفاعل مع ال (NADH) معطية (malate + NAD*)

و إن اختلاف الامتصاص يتناسب مع فعالية ال (AST)

طول الموجة المقاس عندها : ٣٤٠ƛ

لا يجوز استخدام العينات التي فيها انحلال للدم بسبب أنها تعطي زيادة كاذبة للنتيجة

الدراسة الإحصائية :

النتائج :

الجدول ١ : علاقة إيجابية الواسمات الكبدية بالجنس

(ملاحظة : هنا نقصد بكلمة المجموعة (ذكور + إناث) ،

كما نقصد بكلمة الواسمات الكبدية كلا من (HBS-AG و ANTI-HCV))

	المجموعة (٢٢٧٠)	النسبة في المجموعة	الذكور (١٩٥٤)	النسبة عند الذكور	الإناث (٣١٦)	النسبة عند الإناث
HBS-AG+	٢٥	%١,١	٢٢	%١,١٢٦	٣	٠,٠٠٩٥

ANTI-HCV+	٦	%٠,٢٦٤	٥	%٠,٢٥٦	١	٠,٠٠٣١٦
كلا الواسمين	٣١	١,٣٦٥٦%	٢٧	١,٣٨١٨%	٤	٠,٠١٢٦٥٨

وعند حساب ال (P value) لارتباط الذكورة (الجنس) مع إيجابية الواسمات كانت النتائج :

	P value
HBS-AG+	٠,٨٣٥٢
ANTI-HCV+	٠,٧٩١٩
كلا الواسمين	٠,٩١٧٩

مما يشير لعدم وجود علاقة بين الجنس من جهة و إيجابية الواسمات لكل من (HCV , HBV) من جهة أخرى

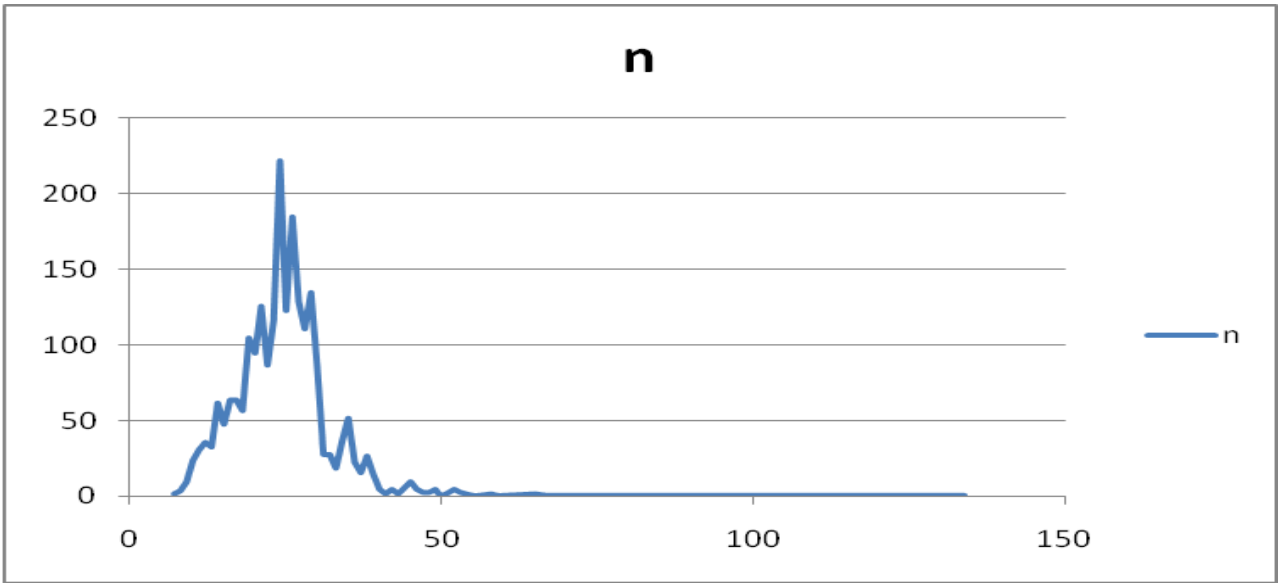
الجدول ٢ : دراسة قيم ALT & AST في المجموعة

بعد حذف إيجابيي الواسمات الكبدية

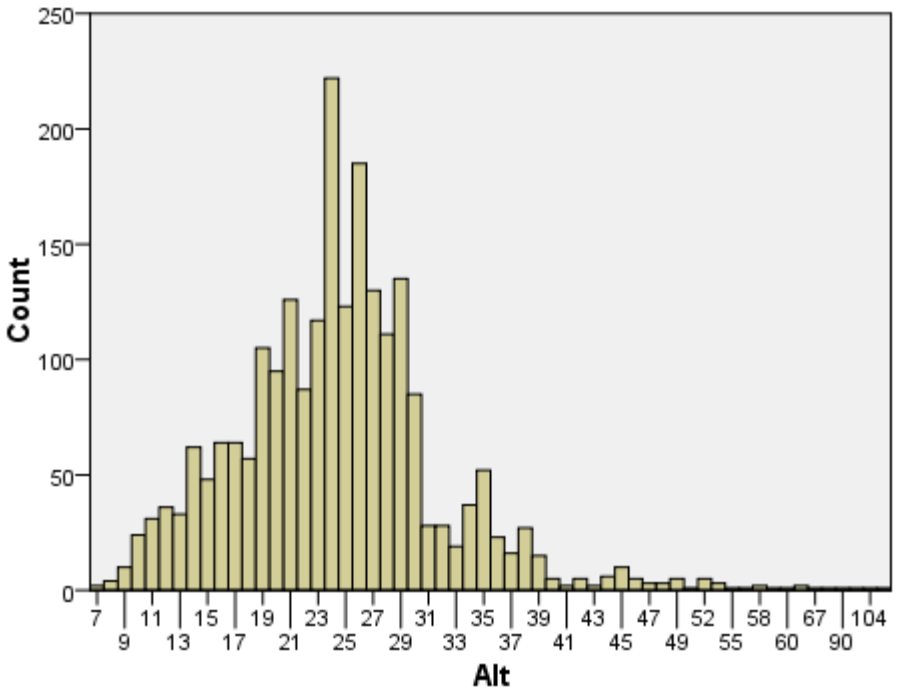
	المجموعة	ذكور	إناث
أعلى قيمة ل ALT	١٣٤	١٣٤	٣٦
أقل قيمة ل ALT	٧	٨	٧
أعلى قيمة ل AST	١٥٢	١٥٢	٣٣
أقل قيمة ل AST	٦	٦	٧
متوسط ال ALT	٢٤,٥٨	٢٥,٧	١٧,٦٨٧
الانحراف المعياري ل ALT	٨,٣٠٨	٨,١٤٤	٥,٥٢٥
متوسط الAST	٢١,٨٨	٢٢,٨٣	١٦

الانحراف المعياري ل AST	٧,٤٣٢	٧,٣٤٢	٤,٨٣٤

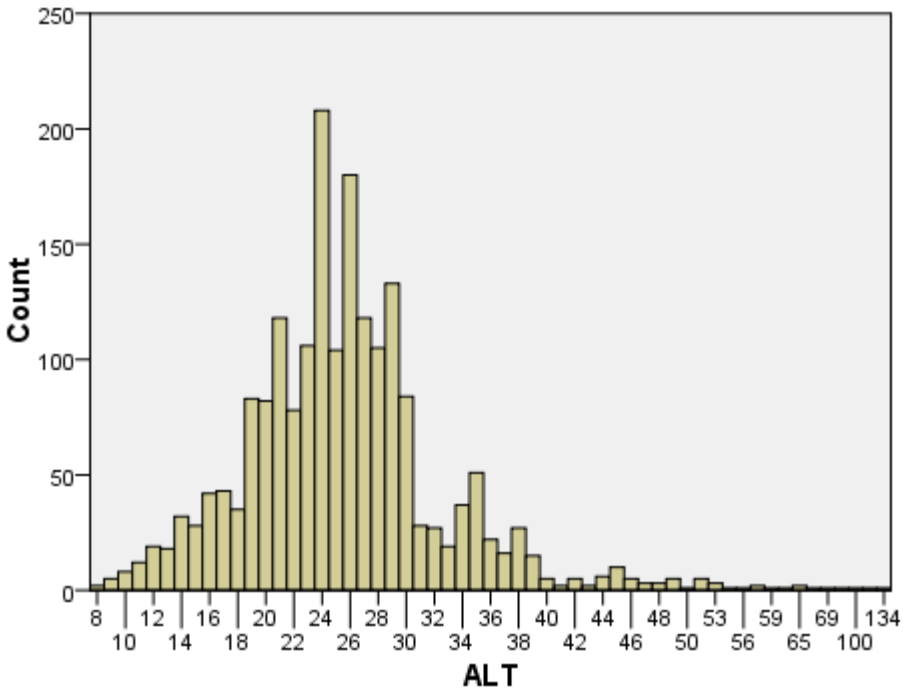
و هذا الجدول رقم ٢ يعطينا متوسط كل من AST & ALT و الانحراف المعياري و بالتالي نستطيع أن نستنتج الحدود العليا المسموح بها



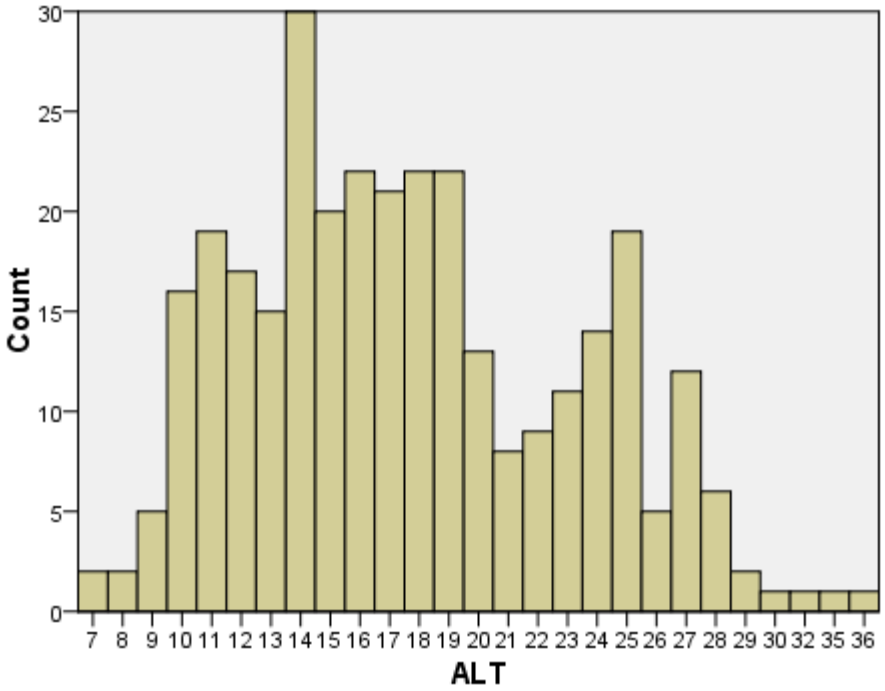
(مخطط توزع أرقام ال ALT في مجموعتنا)



و عند الذكور كان التوزع :



و عند الإناث كان التوزع :



الجدول ٣ : علاقة ارتفاع قيم ALT بإيجابية الواسمات الكبدية

alt	المتوسط للمجموعة	متوسط الذكور	متوسط الإناث	الانحراف المعياري للمجموعة	الانحراف المعياري للذكور	الانحراف المعياري للإناث
واسمات إيجابية	٢٨	٢٩,٠٧٤	٢٠,٧٥	٢١,٥٦١	٢٢,٦٩	١١,٤١٣
واسمات سلبية	٢٤,٥٣٧	٢٥,٤٥	١٧,٢٠٢	٧,٩٧٤	٧,٧٥٧٤	٥,٤٣٤٥
P value				<0.0000001	<0.0000001	0.009368

في الأرقام الواردة في هذا الجدول نرى أن أرقام ال (ALT) ترتبط احصائيا مع إيجابية الواسمات الكبدية ارتباطا إيجابيا مما يشير لعلاقة بينهما ، وهذا الارتباط كان في كل من : المجموعة ككل ، الذكور ، الإناث

الجدول ٤: علاقة ارتفاع قيم AST بإيجابية الواسمات الكبدية

ast	المتوسط للمجموعة	متوسط الذكور	متوسط الإناث	الانحراف المعياري للمجموعة	الانحراف المعياري للذكور	الانحراف المعياري للإناث
واسمات إيجابية	٢٥,١	٢٥,٦٦٧	٢١,٢٥	٢٤,٨٩	٢٦,٦٥	٤,١٩
واسمات سلبية	٢١,٨٤	٢٢,٧٩	١٥,٩٤	٦,٨٩٦	٦,٧٠٦	٤,٨١
P value				<0.0000001	<0.0000001	0.9641

في الأرقام الواردة في هذا الجدول نرى أن أرقام ال (AST) ترتبط احصائيا مع إيجابية الواسمات الكبدية ارتباطا إيجابيا في كل من : المجموعة ككل ، الذكور . لكن لا يوجد ارتباط ذو مغزى في مجموعة الإناث

الجدول ٥ : علاقة الوشم بإيجابية الواسمات الكبدية

	وشم+	وشم-
واسمات إيجابية	٨	٢٣
واسمات سلبية	٣٢٦	١٩١٣
٠,٠٥١٦١	P value	

في هذا الجدول نرى أنه لا يوجد ارتباط ذو مغزى بين الوشم و إيجابية الواسمات ، مع أننا نعلم أن الوشم هو عامل خطورة لالتهابات الكبد الفيروسية ، و قد يكون السبب قلة حجم المصابين في العينة

الجدول ٦ : علاقة إصابة قريب في نفس المنزل بإيجابية الواسمات الكبدية

	قريب+	قريب-
واسمات إيجابية	١٩	١٢
واسمات سلبية	٨٦	٢١٥٣
أقل من ٠,٠٠٠٠٠٠١	P value	

في هذا الجدول نرى وجود ارتباط ذو مغزى بين القرابة و إيجابية الواسمات

الجدول ٧ : علاقة زيارة طبيب أسنان بإيجابية الواسمات الكبدية

	طبيب أسنان+	طبيب أسنان-
واسمات إيجابية	٢٦	٥
واسمات سلبية	٢٠٤٨	١٩١
٠,٠٨٤٣٣	P value	

في هذا الجدول نرى أنه لا يوجد ارتباط ذو مغزى بين زيارة طبيب الأسنان و إيجابية الواسمات

الجدول ٨ : علاقة السفر خارج القطر بإيجابية الواسمات الكبدية

	سفر+	سفر-
واسمات إيجابية	٢٣	٨
واسمات سلبية	٨٥٣	١٣٨٦
٠,٠٠٠٠٣٣	P value	

في هذا الجدول نرى وجود ارتباط ذو مغزى بين السفر و إيجابية الواسمات

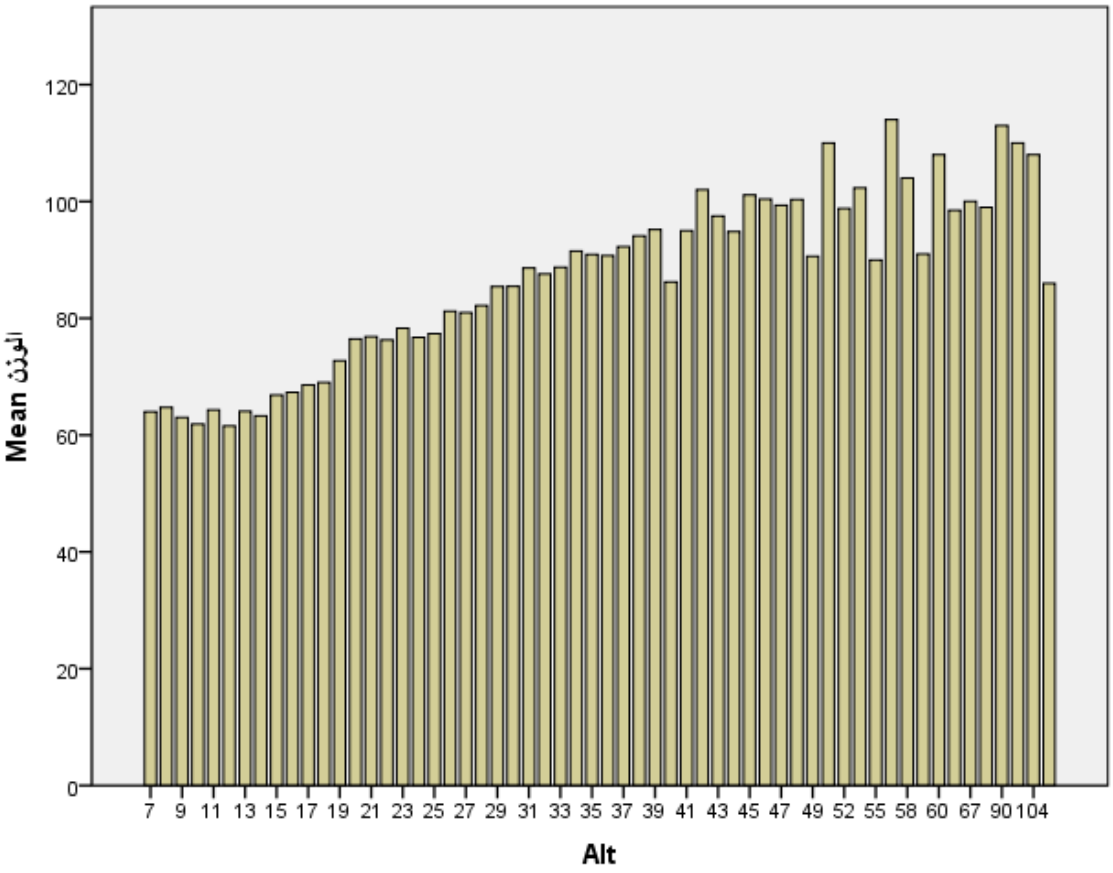
الجدول ٩ : علاقة ALT بكل من العمر و الوزن و الجنس

	العدد	م الوزن	م العمر	انحراف م الوزن	انحراف م العمر
ذكور ضمن انحرافين	١٨٩٢	٨٠,٢١	٣٥,٢٥٦	١٠,٠٦٥	١٠,٥٩٢
ذكور أكثر من انحرافين	٦٢	٩٩,٥٨	٣٨,٤٦٧	٨,٤٩٣	١٢,٦٣٩
P value		٠,٠٠٠٠٠٠١	٠,٠٣٦٥٤		
إناث ضمن انحرافين	٣١٠	٦٣,٥٦	٣٥,٠٩	٨,٠٩٢	١٠,٤٥٩
إناث أكثر من انحرافين	٦	٦٧,٨٣	٣٧,٨٣	٥,٤٩٢	١١,٣٧٤
P value		٠,٣٨٩	٠,٦٣٦١		

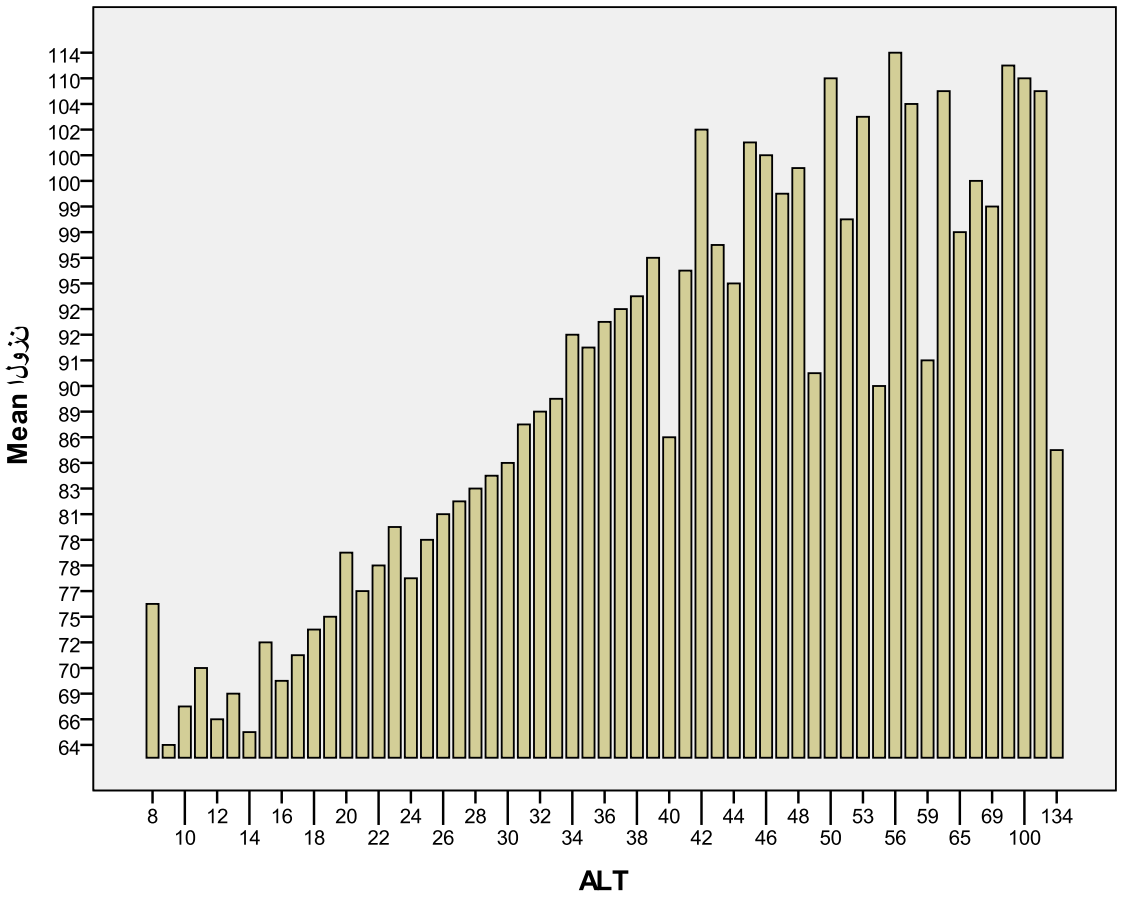
من هذا الجدول المهم نرى ما يلي :

- و جود ارتباط إيجابي بين العمر و ال ALT لدى الذكور
- و جود ارتباط إيجابي بين الوزن و ال ALT لدى الذكور
- لا يوجد ارتباط ذو مغزى بين العمر و ال ALT لدى الإناث
- لا يوجد ارتباط ذو مغزى بين الوزن و ال ALT لدى الإناث

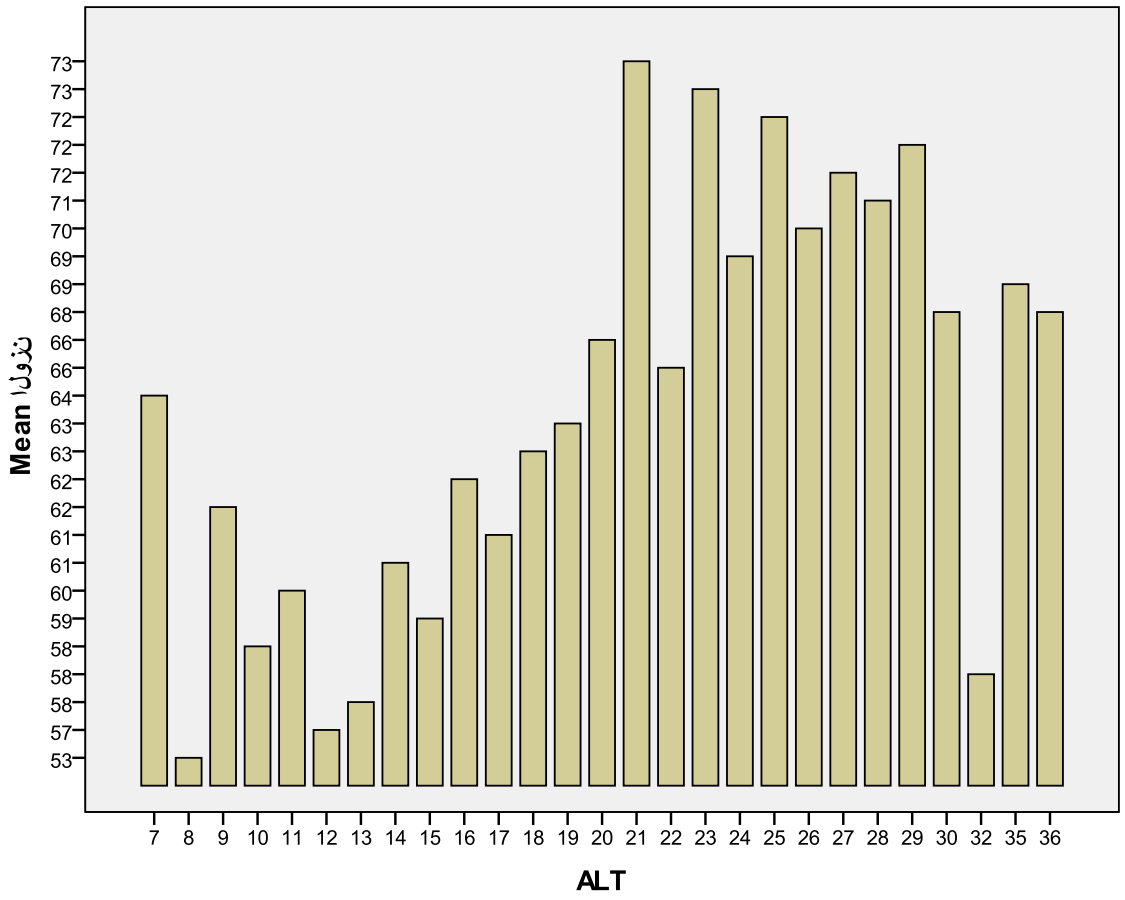
يظهر المخطط التالي علاقة ALT بالوزن عند كل المجموعة :



و يظهر المخطط التالي علاقة ALT بالوزن عند الذكور :



و يظهر المخطط التالي علاقة ALT بالوزن عند الإناث :



الجدول ١٠ : انتشار ارتفاع ALT , AST عند المتبرعين سليبي الواسمات أ- بالنسبة للحدود العليا المستخدمة عالميا ب – بالنسبة للحدود التى أتت بها دراستنا :

	ALT رجال	ALT نساء	ALT كلا الجنسين	AST رجال	AST نساء	AST كلا الجنسين
متجاوزي الحدود العليا العالمية	٥٩	٢	٦١	٥١	١	٥٢
متجاوزي الحدود العليا لدراستنا	٢٥٠	٦٠	٣١٠	١٩٣	٥٣	٢٤٦
(م د نا – م عا) ÷ عدد المجموعة	%٩,٩١	%١٨,٥٩	%١١,١٢	%٧,٣٦	%١٦,٦٧	%٨,٦٦

حيث م د نا : اختصار لجملة (متجاوزي الحدود العليا لدراستنا)

م عا : اختصار لجملة (متجاوزي الحدود العليا العالمية)

و بذلك يكون السطر الأخير من الجدول هو الحيز بين حدودنا و الحدود العالمية مقسوما على عدد كل مجموعة على حدى (الرجال ، النساء ، كلا الجنسين)

(علما أن الحدود العليا العالمية ALT : رجال >٤١ و نساء > ٣١

علما أن الحدود العليا العالمية AST : رجال >٣٧ و نساء > ٣١

و حدودنا ALT : رجال >٣٣ و نساء > ٢٣

و حدودنا AST : رجال >٣٠ و نساء > ٢١)

ومن هذا الجدول نرى أن الأرقام القديمة قد أغفلت عن نسبة **كبيرة جدا** ممن يمكن أن يعتبروا طبيعيي الأرقام لكن بحسب الدراسات الجديدة و الأرقام الجديدة يجب تقييمهم و عدم إهمالهم و عدم اعتبارهم ضمن الحدود الطبيعية

المناقشة :

١ ــ مناقشة القيم :

ALT	دراستنا	الدراسة الاسبانية
المتوسط للرجال	٢٥,٧	٢٥
الانحراف المعياري للرجال	٨,١٤٤	١٤,٥
المتوسط للنساء	١٧,٦٨٧	١٦
الانحراف	٥,٥٢٥	٧,٩

المعياري للنساء		

طبعا نلاحظ التقارب بين دراستنا و الدراسة الاسبانية للمتبرعين في كل من مجموعتي الرجال و النساء

في دراستنا كانت القيمة الطبيعية لل ALT

للرجال : أقل من ٣٣ وحدة دولية / ليتر

للنساء : أقل من ٢٣ وحدة دولية / ليتر

و بحسب الطريقة الخمائرية التي أجرينا عليها التحليل فالأرقام العالمية :

للرجال : أقل من ٤١ وحدة دولية / ليتر

للنساء : أقل من ٣١ وحدة دولية / ليتر

في دراستنا كانت القيمة الطبيعية لل AST

للرجال : أقل من ٣٠ وحدة دولية / ليتر

للنساء : أقل من ٢١ وحدة دولية / ليتر

و بحسب الطريقة الخمائرية التي أجرينا عليها التحليل فالأرقام العالمية :

للرجال : أقل من ٣٧ وحدة دولية / ليتر

للنساء : أقل من ٣١ وحدة دولية / ليتر

في مشفى المواساة لا تمييز بين رجال و نساء ، و القيم هي :

ALT أقل من ٤١

AST أقل من ٣٧

☺ و بحسب ال AASLD PRACTICE GUIDELINES HEPATOLOGY, September 2009

فإن الدراسات الحديثة أظهرت أن الحدود العليا ل ALT , AST الطبيعيان يجب أن تنخفض إلى :

للرجال : ٣٠ وحدة / ليتر

للنساء : ١٩ وحدة / ليتر

كما أن الدراسة الثامنة تشير لأن الحد ل ALT لدى الشعوب الآسيوية بنسيج كبدي سليم هي :

للرجال : ٣٥ وحدة / ليتر

للنساء : ٢٦ وحدة / ليتر

٢ - *مناقشة و تحليل النتائج :*

بحسب الدراسة كان هناك ارتباط إحصائي بين قيم ال ALT و إيجابية الواسمات الكبدية في كل من مجموعتي الرجال و النساء (و هذا ما يوافق ما وجدته الدراسات العالمية الأخرى) ، أما ال AST فكان مرتبطا احصائيا مع إيجابية الواسمات في مجموعة الرجال فقط و ليس في مجموعة النساء

لم تجد الدراسة علاقة بين **إيجابية الواسمات** و كل من : الجنس ، الوشم ، زيارة طبيب الأسنان و قد يكون السبب في حالة الوشم و طبيب الأسنان قلة عدد إيجابيي الواسمات (٣١ شخص)

بينما كان هناك ارتباط إيجابي بين **إيجابية الواسمات** و كل من : السفر ، وجود قريب مصاب في المنزل

ال ALT كان مرتبطا ارتباطا إيجابيا مع العمر و الوزن عند الذكور لكن لم يكن له مثل هذا الارتباط عند مجموعة الإناث (و هذا ما يوافق ما وجدته الدراسات العالمية الأخرى)

الدراسات العالمية المقارنة

الدراسة الأولى :

مستويات طبيعية لأنزيمات الكبد عند المصابين بالتهاب الكبد B المزمن

Normal liver enzymes levels in chronic hepatitis B

- بالنسبة للمرضى المصابين بالتهاب كبد فيروسي مزمن ، يعتمد الأطباء السريريون على معايرة ناقلات الأمين الكبدية لتقدير نشاط المرض ، و تقييم الحاجة لخزعة الكبد أو للعلاج بمضادات الفيروسات

- مع أن بعض التوجيهات تدعم هذا إلا أنه ما زال لدينا معلومات قليلة نسبيا حول تطور المرض عند المرضى الذين لديهم مستويات ال ALT & AST طبيعية بإصرار

- هناك دراسات في الهند على ١٣٨٧ بالغ مصاب ب (HBV) لكن غير عرضيين . ١٤% منهم كانت مستويات الALT & AST لديهم طبيعية بإصرار . و هؤلاء كان عندهم متوسط مستوى ال (HBV – DNA) أقل من الآخرين الذين كانت عندهم الALT & AST مرتفعة بإصرار ، كما أن هؤلاء ال١٤% لديهم احتمال أقل لتطور تشمع الكبد

- هذه الدراسة تثبت أن المرضى إيجابيي ال (HBV) مع مستويات أنزيمات طبيعية هم على الأرجح لديهم مرض خامد (Quiescent Disease)

- لذلك فالALT & AST يجب أن تعتبر كواسم ناقص (غير كامل) لفعالية المرض الكبدي

- المرجع : **WWW.Medscape.COM**

Massachusette-medical-society 22/8/2008

الدراسة الثانية :

فائدة الواسمات غير الباضعة للتنبؤ بتشمع الكبد عند المرضى المصابين بالتهاب الكبد B

Usefulness of non invasive markers for predicting liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B

- الدراسة كانت على ١٢٥ مريض بالتهاب الكبد البائي كانوا قد أخضعوا لخزعة كبد .

- مراحل التشمع قيمت باستخدام مقياس ال (METAVIR (F0-F4 و الذي حدد التشمع الكبدي ك (F4) .

- النتائج كانت : ٣٤ من ال ١٢٥ مريض (٢٧,٢%) كان تصنيفهم F4 بخزعة الكبد ، الواسمات الأخرى : العمر – الصفيحات – الكريات البيض – ALT – AST – الهابتوغلوبولين ..... كانت متفاوتة بشكل واضح بين المرضى بالتهاب كبدي مزمن مقارنة مع المصابين بتشمع كبد . . .

- الصفيحات و الكريات البيض و ALT & AST الكبد كانت منخفضة بشكل واضح عند مجموعة مرضى تشمع الكبد (مقارنة مع مرضى التهاب الكبد المزمن) بينما ال : العمر و الماكروغلوبولين٢ و حمض الهيالورونيك و غيرها كانت أعلى بشكل واضح عند مجموعة مرضى التشمع .

المرجع : **WWW.Medscape.COM**

J – Gastroenterol – hepatol – Blackwell Publishing 17/2/2010

الدراسة الثالثة :

تقييم المرضى الذين أظهرت نتائج فحوصهم اضطرابات واسمات الكبد

Evaluating the patients with abnormal liver tests

- ناقلات الأمين ترتفع تقريبا في ٨% من الأمريكيين ، (٩,٣%) من الرجال و (٦,٦%) من النساء

- والرجال على الأرجح يكون لديهم داء كبدي مزمن خفي (Underlying) مثل التهاب الكبد (C) مع أو دون داء كبدي كحولي ، داء كبدي كحولي ، تشحم كبدي غير كحولي و التهاب الكبد البائي

- تشحم الكبد غير الكحولي على الأرجح يشخص عند مصادفة اضطرابات بفحوص الكبد عند البالغين في حال غياب علامات اضافية تشير لمرض كبدي

- مستويات ناقلات الأمين قد ترتفع في ٨-٢١% من المرضى ، و يترافق مع أذية الخلية الكبدية بالإيتانول ، الأدوية ، التهابات الكبد الفيروسة و أحيانا أمراض الكبد المزمنة مثل الهيموكروماتوز

- في أكثر المرضى ، ارتفاع ناقلات الأمين المعزول سيكون غير مفسر

- نسبة AST إلى ALT قد تشير إلى مرض كبدي كحولي عندما تكون أكثر من ١/٢ ، و حتى أذية العضلات ترفع ال AST

المرجع : **WWW.Medscape.COM**

Rowen K . Zetterman

الدراسة الرابعة :

دلالات النتائج الطبيعية لفحوص أنزيمات الكبد عند وجود أمراض كبدية

Implication of normal liver enzymes in liver disease

أ-) مقدمة :

- أمراض الكبد المزمنة هي عادة دون أعراض حتى مراحلها المتأخرة ، و أيضا الالتهاب التنخري الكبدي و التشمع الكبدي الخطيرين قد يكونا مترافقين مع مستويات طبيعية بإصرار من (ALT) ، و كذلك حاملي ال (HBV , HCV) أو المصابين بتشحم الكبد غير الكحولي

- هناك عدد كبير من الأشخاص من عامة السكان قد يكون لديهم مرض كبدي هام سريريا متخفي خلف فحوص مسحية (Screen) طبيعية لناقلات الأمين

- لذلك يجب أن نوجه اهتماما أكبر لفحوص مستقبلية عن واسمات أخرى تدلنا على الأذية الكبدية

- الأشخاص المصابين بالتهاب كبد (HBV , HCV) مزمن عادة نصنفهم كحامل غير عرضي أو حامل صحيح (Healthy carriers) ، و كلا هذين التعريفين خاطئ بالمفهوم لأن التهابات الكبد المزمنة هي عادة غير عرضية حتى مراحلها المتأخرة ، أيضا الالتهابات النخرية الكبدية الخطيرة و التليف الخطير قد يظهران عند شخص سوي ال (ALT) و حامل لل (HBV , HCV)

ب-) التهاب كبد C مزمن مع ناقلات الأمين ضمن الحدود الطبيعية :

Chronic hepatitis C with normal Aminotransferases

- مستويات ال (ALT) تبقى لفترة طويلة ضمن الحدود الطبيعية عند ٢٥- ٣٠ % من حملة (HCV) المزمنين ، و إضافة لذلك هناك ٤٠ % لديهم (ALT) أقل بمرتين من الحد الأعلى للناس الطبيعيين

- و يرى العلماء أن التهاب الكبد (C) هذا يميل لأن يكون غالبا عند المصابين بالنمط الثاني من الفيروس ، لأن في هذا النمط الجيني يحدث شوط من التهاب كبد نخري خفيف مع مستويات (ALT) طبيعية لفترة طويلة من الوقت ، تختلط مع هبات من ارتفاع (ALT) و تفاقم سريع للتشمع

ج-) التهاب كبد B مزمن مع ناقلات الأمين ضمن الحدود الطبيعية :

Chronic hepatitis B with normal Aminotransferases

- هناك دراسات و نظريات تشير إلى أن ال (ALT) يرتفع أثناء مرحلة التصفية المناعية لالتهاب الكبد المزمن البائي (Immuno clearance phase) و أحيانا فقط أثناء السورات المتقطعة للمرض

(Intermittent Flares)

- و هناك دراسة حديثة ذكرت أن ارتفاع ال (ALT) يؤخذ كواسم للتصفية المناعية ، حيث أنه في السابق كان هذا الاختبار (ALT) يستخدم كدلالة تنبؤية عن عن تطور المرض من بدايته و حتى إجراء الخزعة ، لكن هذه الدراسة لم تجد أي ترابط بين مستويات ال (ALT) و مرحلة المرض عند إجراء الخزعة الأولية

- الأدلة تظهر أن مرضى التهاب الكبد البائي المزمن مع مستويات (ALT) طبيعية (لحد ٣٠-٥٠ وحدة دولية) قد يكون لديهم تخرب كبدي واضح ، لذلك فخزعة الكبد تقدم لنا معلومات أكثر حساسية و نوعية عن تطور المرض من ال (ALT) ..... لكن بالمقابل لها اختلاطات خطيرة

د -) تشحم الكبد غير الكحولي مع ناقلات الأمين ضمن الحدود الطبيعية :

Non-alcoholic fatty liver disease with normal Aminotransferases

- هذا المرض عرف حديثا كواحد من الأسباب الأساسية لأمراض الكبد المزمنة ، و حاليا ينظر إليه على أنه متلازمة استقلابية (مبدأها مقاومة الأنسولين) بسبب الترابط بينه و بين : البدانة - السكري نمط ٢ – أمراض القلب الوعائية ، مما يشير لعوامل مسببة مشتركة لهذه الأمراض

- هذا المرض هو أشيع سبب لارتفاع ال (ALT) الغير مفسر ، بعد استبعاد ال (HCV) كسبب لهذا الارتفاع .

المرجع : WWW.Medscape.COM

J Viral Hepat 2009 22/10/2009

الدراسة الخامسة :

المسح البدئي لفعالية ALT ، مقارنة الفعالية – الكلفة من أجل خزن الدم

Prescreening of the activity of ALT enhances the cost – effectiveness of blood storage

في ١٥ / ٩ / ٢٠٠٦ قامت محطة نقل الدم في إقليم (Krosnodar) في روسيا بفحص أكثر من ٣٢ ألف متبرع بهذا الفحص

و كانت النتيجة أنه ليكون الفحص فعال نسبة للكلفة يجب أن تكون الإيجابية ١,١٣ % أو أكثر (يعني من بين من كان لهم ال ALT عالي يجب أن يكون هناك ١,١٣ % إيجابيي الواسمات ..... و هذا لم يتحقق بالدراسة)

المرجع : PUBMED.COM

Nov 2009

الدراسة السادسة :

القيم الحدية لل ALT للمتبرعين بالدم عند المسح ، باستخدام الطريقة المرجعية للاتحاد العالمي للكيمياء السريرية بدرجة حرارة ٣٧ مئوية

ALT cut – off values for blood donor screening using the new international federation of clinical chemistry reference method at 37 degree C

ال ALT موصى به عالميا للمتبرعين بالدم في بلدان عديدة ، و في أغلب البلدان فإن القيمة الحدية التي يقبل على أساسها التبرع بالدم هي ٢ × الحد الأعلى للقيمة الطبيعية و ذلك بحرارة ٢٥ مئوية

و هنا الاتحاد العالمي للكيمياء السريرية حدد القيمة الحدية بدرجة ٣٧ مئوية كالتالي :

للرجال : ١٣٢ وحدة دولية / ليتر

للنساء : ٨٦ وحدة دولية / ليتر

ولكن عند تطبيق هذا على المتبرعين لم يكن ذو جدوى أبدا ، إذ أن فحص الواسمات و ال NAT لم يرتبط بارتفاع ال ALT ، بل إن استثناء العينات التي فوق القيمة الحدية كان يحرمنا من ٠,٧٥ % من المتبرعين الأصحاء

المرجع : PUBMED.COM

دراسة ألمانية

الدراسة السابعة :

انخفاض قيمة المسح عن ALT لدى المتبرعين بالدم للوقاية من التهابات الكبد الفيروسية B , C المنتقلة بالدم

في منتصف الثمانينات كانت مصارف الدم في أميركا تجري ALT كمحاولة لمنع انتقال التهابات الكبد الفيروسية بعد نقل الدم

أما الدراسة الآن فتشير إلى أن ارتفاع ال ALT لا يكشف ال HBV في مرحلة النافذة لكنه يكشف ٣ / ١٠٠٠٠٠٠ من HCV في مرحلة النافذة و هذا تكلفته عالية

الخلاصة : المسح للمتبرعين لل ALT تكلفتها تفوق فائدتها كثيرا مما يفرض أن نتوقف عن استعمالها

(و هناك دراستان أخريتان تشيران لنفس النتيجة)

المرجع : PUBMED.COM

الدراسة الثامنة :

تقدير الحدود العليا لل ALT لدى الشعوب الآسيوية بحال نسيج كبدي سليم

الحد الأعلى لل ALT كان

رجال	٣٥
نساء	٢٦

و العمر و ال MBI كانا متناسبين مع مستويات ال ALT في كلا الجنسين

المرجع : PUBMED.COM

May – 2010

الدراسة التاسعة :

الدراسة أجريت في

*Department of Hemotherapy and Hemostasis, and *Biochemistry, Hospital Clínic i Provincial, University of Barcelona,*

Barcelona, Spain

كانت الأرقام و المخططات على النحو التالي :

alt	متوسط	انحراف معياري
ذكور	٢٥	١٤,٥
إناث	١٦	٧,٩
$p \leq 0.0005$	P value	

ALT were calculated as the fractile 0.975 of the distribution,[13] after excluding outlier values (mean plus 3SD).[14] The t-test was used to assess the significance of ALT differences between men and women.

Results

The donor group was comprised of 579 men and 457 women, aged 18 to 65 years (median 24). The mean ALT activity level for men was 25 IU/L with a standard deviation of 14.5 IU/L, while for women the figures were 16±7.9 IU/L. The histograms of frequencies are shown in Figure 1. The difference observed was statistically significant ($p \leq 0.0005$).

The calculated upper normal ALT value was 56 IU/L for male blood donors and 34 IU/L for female blood donors. On applying this value to the study group, 4.8% of the men (28 blood donors) and 2% of the women (9 blood donors) were found to have serum ALT activity greater than the cutoff value. In all cases the increase was between 1 and 2 times the upper normal level. Among men with increased ALT levels 53.5% had a BMI greater than 27, 7.1% also had increased levels of AST-LDH and 7.1% had increased levels of γGT. None had markers of hepatitis B or C infection.

Among women with ALT levels higher than the cutoff value, 33.3% had a BMI greater than 27, 33.3% had increased levels of AST-LDH and 11.1% (1 donor) had antibodies against HCV. None had increased levels of γGT.

After implementing the cutoff over one year, 130 donors with ALT levels between 1 and 2 times the cutoff value donated blood twice or more. Only 24% of these donors showed an increased ALT value in the second donation.

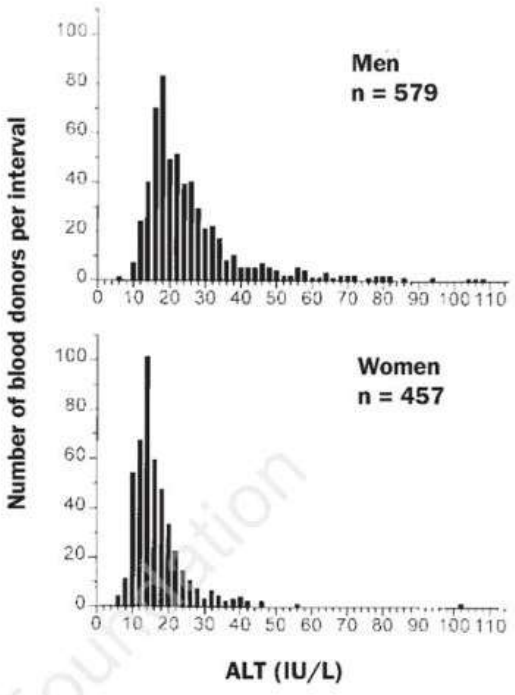


Figure 1. Histograms showing ALT levels in male (upper) and in female (lower) blood donors.

دراسات عالمية أخرى :

الدراسات العالمية أشارت لارتباط واضح بين ارتفاع ALT الكبد لدى المتبرعين وبين

١- الجنس : الذكور

٢- زيادة الوزن : السمنة المركزية و زيادة محيط الخصر و الورك و الرقبة

٣- استهلاك الكحول

٤- مستويات الكولسترول و الشحوم الثلاثية لدى الرجال

٥- ارتفاع سكر الدم

٦- استخدام مانعات الحمل الفموية لدى النساء

ومراجع هذه الدراسات :

١- pumped PMID: 17353691 [PubMed - indexed for MEDLINE]

٢- ANN intern med 2002,137:49-51(parti)

٣- European Journal of Gastroenterology & Hepatology April 2007 - Volume 19 - Issue 4 - pp 281-287

- كما أن الدراسات التي أجريت في جامعة ديفس في كاليفورنيا أظهرت أن ٢٥% من مرضى التهاب الكبد سي لديهم ال alt طبيعي بشكل مستمر و أن ٢٠% من هؤولاء (ال٢٥%) لديهم تليف كبدي هام

التوصيات و المقترحات :

١. خفض الحدود العليا لقيم ال ALT & AST للرجال و النساء بما يتوافق مع دراستنا و الدراسات العالمية

٢. التثقيف الصحي الجماهيري عن خطورة الأمراض المنتقلة بالجنس و طرق الوقاية منها

٣. الانتباه لكل حالة ارتفاع غير مفسر بـALT & AST الكبد و دراستها

٤. إعطاء اللقاح لأقارب المصابين بالتهاب كبد بائي و لغيرهم من الأشخاص عالي الخطورة (سفر متكرر ، الطاقم الطبي ، الحلاقين ، .....)

٥. القيام بدراسات مكملة للدراسة التي أجريناها لمتابعة إمكانية إجراء ال ALT &AST كمشعر باكر في بنك الدم