ARABIC SUMMARY

الملخص العربى

المقدمة والغرض من البحث :

تمثل الإصابات الفيروسية الكبدية خطراً داهماً على كبد الإنسان المصرى فمنها ماينقل عن طريق الفم مثل فيروس (أ) و (إى) ومنها عن طريق الدم مثل (ب ، ج ، دلتا) وهى أشد ضرراً وفتكاً بالكبد. ويعتبر الإلتهاب الكبدى الفيروسى (ب) و (ج) من المشاكل الصحية المنتشرة والمؤثرة فى مصر ، وقد أكدت الدراسات أنه يأتى فى طليعة أسباب الاعتلال الكبدى المزمن بين المصريين.

إن التقييم الكيميائى لتكسير خلايا الكبد يشمل عادة قياس نشاط إنزيمات الألانين أمينوترانسفيريز والأسبرتيت أمينوترانسفيريز فى البلازما أو المصل. وعلى الرغم من أن قياس إنزيمات أمينوترانسفيريز مازال يستعمل ومنذ عدة عقود إلا أنها ليست مُرضية حيث أن نتائجها عادة ماتكون طبيعية فى المرضى المصابين بأمراض الكبد المزمنة.

إن مرض الالتهاب الكبدى المزمن المصاحب للفيروس ب ، ج يعد من الأمراض الخطيرة حيث يمتد مسبباً التليف الكبدى أو سرطان الكبد. وقد وجد أن قياس إنزيمات الأمينوترانسفيريز فى مرضى الإلتهاب الكبدى المزمن المصاحب للفيروس ب ، ج لايعتبر دليلاً جيداً على نشاط المرض فى هؤلاء المرضى حيث أنه قد ثبت وجود نتائج طبيعية عند قياس إنزيمات الأمينوترانسفيريز فى بعض المرضى على الرغم من ثبوت الإصابة الكبدية عن طريق الفحص النسيجى لخلايا الكبد.

وقد ثبت حديثا وجود إنزيم بديل كدليل على تكسير خلايا الكبد وهو إنزيم ألفاجلوتاثيون إس ترانسفيريز. وهذا الإنزيم له وزن جزيئى صغير ويتواجد فى تركيزات عالية داخل الخلايا الكبدية. كذلك فهو يتميز بفترة نصف عمر قصيرة نسبياً (أقل من ٩٠ دقيقة) وله توزيع منتظم داخل فصوص الكبد وكذلك فهو دلالة مستقرة لايتأثر بإصابة العضلات أو الإلتهابات خارج الكبد أو تكسر كرات الدم الحمراء ومن ثم يبدو على أنه أكثر خصوصية من إنزيمات الأمينوترانسفيريز.

هذه المميزات لإنزيم ألفاجلوتاثيون إس ترانسفيريز جعلته من المفترض أن يكون أكثر حساسية فى تشخيص تكسير خلايا الكبد وخصوصاً المصاحب للإلتهاب الكبدى المزمن. ولقد دفعتنا هذه الحقائق والمعلومات السابقة إلى إخراج هذا البحث العلمى الذى تم إجراءه لمعرفة القيمة الإكلينيكية لإنزيم ألفاجلوتاثيون إس ترانسفيريز فى تقييم نشاط المرض فى المرضى المصابين بالإلتهاب الكبدى المزمن بفيروس ب ، ج.

ومع أن تشخيص الإصابة بفيروس الإلتهاب الكبدى (ج) يتم غالبا عن طريق تحرى الأجسام المضادة للفيروس فى المصل ، إلا أنه فى بعض الحالات لابد من اللجوء إلى البحث عن الحمض النووى الخاص بالفيروس لتأكيد الإصابة به ، لكن الدراسات أثبتت أيضاً أن الحمض النووى

للفيروس (ج) قد لايوجد فى المصل فى كل مراحل الإصابة ، بينما يكون موجوداً داخل نسيج الكبد ، وقد تم تطوير أساليب لقياس تركيز الفيروس فى المصل حيث وُجد أن لذلك علاقة مع درجة الإستجابة للعلاج بالإنترفيرون.

ولقد كان تشخيص الإصابة بفيروس الإلتهاب الكبدى "ب" يعتمد أساساً على تعيين دلالات الفيروس المناعية خاصة المحفز السطحى للفيروس "HBsAg" والمحفز إى "HBeAg". وحيث أن هذه المحفزات من الممكن أن تتواجد بالدم مستقلة عن جسم الفيروس المعدى فإنه لايمكن أن نعتمد بصورة مطلقة على العلاقة بين هذه الدلالات وتشخيص الإصابة بالفيروس (ب).

إضافة إلى ذلك فإن هناك بعض الحالات الإيجابية للحامض النووى للفيروس ب (دى إن أ) "HBV-DNA" وجد أنها سالبة للمولد "إى" كذلك توجد العديد من الحالات خاصة فى منطقة حوض البحر المتوسط مصابة بنوع شرس للفيروس وتفتقر لوجود المولد "إى" الذى كان يُعتمد عليه أساساً فى تشخيص نشاط وتكاثر الفيروس.

ولقد ساعد التطور الذى حدث فى أساليب التهجين لفيروس (ب) فى إكتشاف طرق حديثة ودقيقة لتعيين الحامض النووى للفيروس حيث أصبح أهم وأدق الدلالات لتشخيص وجود وتكاثر الفيروس سواء فى المصل أو النسيج الكبدى.

المرضى وطرق البحث :

أجرى هذا البحث على ١٣٠ شخص ، خمسون منهم يعانون من إلتهاب كبدى مزمن بسبب الفيروس (ج) ، وخمسون مريضا يعانون من التهاب كبدى مزمن بسبب الفيروس (ب) ، وثلاثون شخصاً من الأصحاء كمجموعة ضابطة. وتم إختيار المرضى من المرضى المصابين بالتهاب كبدى مزمن ومحولين للعلاج بوحدة أمراض الجهاز الهضمى والكبد بقسم الباطنة العامة بكلية طب بنها وكانوا يمثلون ٥٥ مريض من الذكور و ٤٥ مريض من الإناث ، وتتراوح أعمارهم من عشرين عاماً حتى أثنين وستون عاماً ، وتتراوح مدة المرض من ثلاث حتى ثمانى وعشرين عاماً ، وكان من بين هؤلاء المرضى ٣٨ مريضاً مصاباً بالبلهارسيا إلى جانب إصابتهم بالالتهاب الكبدى البائى المزمن والالتهاب الكبدى الفيروسى (ج) المزمن.

وللتأكيد على أن الإصابة الفيروسية مزمنة تم إختيار المرضى التى كانت فحوصاتهم إيجابية للمولد السطحى للفيروس "HBsAg" والسالبة للأجسام المضادة لقلب الفيروس من نوع إم "HBeIgM" والموجبة للأجسام المضادة لفيروس (ج) لمدة أكثر من ستة أشهر منذ إكتشاف المرض. وكان من الضرورى التأكد من أن هذه الحالات كانت خالية من الإلتهابات الكبدية الناشئة عن الإدمان الكحولى والأدوية وأمراض المناعة وأمراض التمثيل الغذائى وذلك ليكون السبب الوحيد للإلتهاب الكبدى هو الإلتهاب الفيروسى البائى المزمن أو الفيروسى (ج) المزمن.

وقد أجريت الفحوصات الآتية لجميع المرضى :

- فحص إكلينيكى وتاريخ مرضى شامل.
- تحليل بول وبراز وأخذ عينة عن طريق فتحة الشرج من جدار المستقيم لتشخيص الإصابة بالبلهارسيا.
- تحليل وظائف كبد كاملة.
- قياس إنزيم ألفاجلوتاثيون إس ترانسفيريز.
- إجراء جميع الدلالات الخاصة بالفيروس الكبدى "ب" والخاصة بالفيروس "ج".
- تعيين الحامض النووى للفيروس "ب" وتحديد قيمته بدقة باستخدام طريقة التهجين الجزيئى المشع ، وتعيين الحامض النووى للفيروس "ج" وتحديد قيمته بدقة بالمصل باستخدام طريقة التفاعل المتسلسل لإنزيم البلمرة (PCR).
- عمل موجات فوق صوتية للبطن ومنظار علوى للمريء والمعدة والإثنى عشر.
- عمل عينة كبدية كلما أمكن ذلك للفحص الباثولوجى (تم عمل عينة كبدية فى ٩٠ حالة حيث أن عشرة مرضى كان لديهم استسقاء شديد وإنخفاض شديد فى تركيز البروثرومبين ولم تسمح حالتهم بأخذ عينة من الكبد)

وقد تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين :

(١) مجموعة أولى : وتشمل خمسون مريضا مصابون بالتهاب كبدى فيروسى (ج) مزمن.

(٢) مجموعة ثانية : وتشمل خمسون مريضا مصابون بالتهاب كبدى فيروسى بائى مزمن.

وبناء على التقسيمة الحديثة لمرضى التهاب الكبدى الفيروسى البائى المزمن والقائمة على أساس مؤشرات النشاط التكاثرى للفيروس وهى الحامض النووى للفيروس والمحفز إى والأجسام المضادة له وكذلك مؤشرات التهاب الخلايا الكبدية القائمة على وظائف الكبد تم تقسيم المرضى إلى المجموعات التالية :

مجموعة (أ) : إصابة فيروسية مزمنة فى غياب تفاعل مناعى ضد الخلايا الكبدية المصابة بالفيروس مما ينتج عنه تكاثر فيروسى بنسبة عالية ووظائف كبد طبيعية وكذلك عينة باثولوجية طبيعية. عدد الحالات (٣).

مجموعة (ب) : إلتهاب كبدى بائى مزمن يصاحبه تفاعل مناعى ضد الخلايا الكبدية المصابة ينشأ عنه قلة تكاثر الفيروس وإضطراب فى وظائف الكبد ينتج عنه زيادة فى إنزيمات الكبد ووجود إلتهاب نشط فى الخلايا الكبدية (١٩ حالة).

مجموعة (ج) : إلتهاب كبدى بائى مزمن "كامن" غير نشط حيث لايوجد تكاثر فيروسى ووظائف الكبد مستقرة إلى حد بعيد (٢٨ حالة).

وبناء على الغياب الطبيعى للمحفز "إى" الناتج عن حدوث طفرة فى التركيب الجينى للفيروس تم تقسيم المجموعة (ب) إلى :

ب١ : حالات مطابقة : تحتوى على المحفز إى حيث لايوجد طفرة فى التركيب الجينى للفيروس (١٣ حالة).

ب٢ : حالات غير مطابقة : لاتحتوى على المحفز إى (٦ حالات) برغم وجود التهاب نشط فى الخلايا الكبدية.

كما تم تقسيم المجموعات بناء على الإصابة بالبلهارسيا إلى :

بس ب : حالات المجموعة ب١ السالبة للبلهارسيا (٨ حالات).

بجـ ب : حالات المجموعة ب١ الموجبة للبلهارسيا (٥ حالات).

جس ب : حالات المجموعة ج السالبة للبلهارسيا (١٩ حالة)

ججـ ب : حالات المجموعة ج الموجبة للبلهارسيا (٩ حالات)

- لقد إستخدم نسبة الحامض النووى للفيروس وكذلك حالة المحفز "إى" والأجسام المضادة له كمقياس لمستوى التكاثر الفيروسى وإستخدمت وظائف الكبد ومستوى إنزيم ألفا جلوتاثيون إس ترانسفيريز للدلالة على مدى إلتهاب الخلايا الكبدية.
- تمت مقارنة نتائج البحث الحالى مع نتائج أبحاث أخرى عديدة من حيث دقة نتائج الطريقة المعملية المستخدمة ووجد أنها متقاربة جداً مع بعضها البعض.

كانت نتائج الدراسة كالتالى :

(١) ارتفاع مستوى ألفا – جلوتاثيون إس – ترانسفيريز ونسبة الآلانين أمينوترانسفيريز ، ونسبة الأسبرتات أمينوترانسفير ونسبة البليروبين فى مرضى التهاب الكبد المزمن بفيروس ب ، ج ارتفاعا ذو دلالة إحصائية إذا ماقورن بمجموعة الأصحاء.

(٢) كذلك أظهر البحث ارتفاعا ذو مغزى فى قيم إنزيمات الكبد الثلاثة فى المرضى المصابين بالتليف الكبدى وذلك بالمقارنة بالمرضى غير المصابين بالتليف الكبدى وذلك كنتيجة للتكسير الشديد فى الخلايا الكبدية.

(٣) قياس نسبة الألبيومين والبروتين الكلى له دلالة إحصائية فى المجموعات إذا ما قورن بمجموعة الأصحاء حيث أنه أقل مستوى فى المجموعات من المجموعة الضابطة.

(٤) تم تقدير حساسية وخصوصية التشخيص فى استخدام ألفا – جلوتاثيون إس – ترانسفيريز والألانين أمينوترانسفيريز والأسيرتات أمينوترانسفيريز وجد أن نسبة الحساسية (٨٤% ، ٦٨% ، ٦٢%) على الترتيب ، ونسبة الخصوصية (٩٠% ، ٨٥% ، ٧٥%) على الترتيب ،

ونسبة الدقة (٩٠% ، ٨٠% ، ٦٨%) على الترتيب فى المجموعة الأولى ، وكانت نسبة الحساسية (٨٢% ، ٦٦% ، ٦٢%) على الترتيب ، وكانت نسبة الخصوصية (٨٩,٢% ، ٨٤,٢% ، ٧٥%) على الترتيب ، ونسبة الدقة (٨٨,٨% ، ٧٩% ، ٦٨%) على الترتيب فى المجموعة الثانية.

(٥) تم تقدير التشخيص بجمع حساسية ألفا – جلوتاثيون إس – ترانسفيريز والأسبرتات أمينوترانسفيريز أو الألانين أمينوترانسفيريز ، ووجد أنه لا زيادة فى حساسية التشخيص إذا ما قُدِّر بجمع حساسية ألفا – جلوتاثيون إس – ترانسفيريز والأسبرتات أمينوترانسفيريز ، وعلى العكس وجد أنه بجمع حساسية ألفا – جلوتاثيون إس – ترانسفيزيز مع الألانين أمينوترانسفيريز ، فإن حساسية التشخيص تزداد من ٨٤% إلى ٩٤% فى المجموعة الأولى ومن ٨٢% إلى ٩٢% فى المجموعة الثانية.

(٦) وجد أن نسبة الألانين أمينوترانسفيريز طبيعية فى ١٦ مريض من المجموعة الأولى منهم ١١ مريض نسبة الألفاجلوتاثيون إس ترانسفيريز بهم مرتفعة وأيضا مستواه طبيعى فى ١٨ مريض من المجموعة الثانية منهم ١٣ مريض يوجد لديهم ارتفاع فى نسبة إنزيم الفاجلوتاثيون إس ترانسفيزيز ووجد بهم تغيرات نسيجية بالكبد. لذلك فإن إنزيم الألفا جلوتاثيون إس – ترانسفيريز يكون أكثر حساسية فى تشخيص التغير المبكر فى خلايا الكبد فى المرضى الأصحاء والحوامل للفيروس وبهم نسبة إنزيم الألانين أمينوترانسفيريز طبيعية فى الدم.

(٧) وجد أن هناك ترابطاً طردياً فى مستوى نسبة ألفا – جلوتاثيون إس – ترانسفيريز مع الأمينو ترانسفيريز والأسبرتات أمينوترانسفيريز فى المجموعة الأولى والمجموعة الثانية ترابطاً ذو دلالة إحصائية وكذلك ترابطاً طردياً بين مستوى الإنزيمات الثلاثة فى الدم ونسبة النشاط النسيجى فى الكبد الخاص بالإلتهاب المزمن.

(٨) وجد أن وجود البلهارسيا مع التهابات الكبد الفيروسية ج المزمنة يؤدى إلى تلف كبدى أكثر فى مرضى الكبد المزمن مع تأثير واضح فى وظائف الكبد.

(٩) لاتوجد علاقة ذو دلالة إحصائية بين نسبة الحامض النووى للفيروس (ج) فى الدم ووظائف الكبد فى الدم ونسبة إنزيم ألفاجلوتاثيون إس ترانسفيريز ونسبة الإصابة النسيجية بالكبد.

(١٠) أعلى نسبة للحامض النووى للفيروس فى المجموعة الثانية كانت فى مرضى المجموعة "أ" وكانت وظائف الكبد طبيعية لهذه المجموعة وكذلك عينة الباثولوجى ولكن لقلة الحالات فى هذه المجموعة لم نتمكن من إجراء دراسات إحصائية لها. وكان ذلك مطابقاً للدراسات السابقة التى أشارت إلى أن التكاثر الفيروسى يكون فى أعلى معدلاته خلال هذه المرحلة وقبل أن ينشط الجهاز المناعى للجسم ليهاجم الخلايا الكبدية المصابة بالفيروس.

(١١) مرضى المجموعة ب٢ الممثلين للحالات المصابة بالفيروس المفتقد للمحفز "إى" أظهروا نسبة أقل من حيث الحامض النووى للفيروس عن المجموعة ب١ ولم يكن هذا الفرق ذو أهمية إحصائية.

(١٢) أوضحت الدراسة أن كل الحالات الإيجابية للمحفز "إى" كانت إيجابية للحامض النووى للفيروس (ب) ولكن بعض الحالات الإيجابية للحامض النووى كانت سلبية للمحفز "إى" مما يدل على أن الحامض النووى ذو أهمية أكبر وأدق فى تشخيص تكاثر الفيروس عن المحفز "إى".

(١٣) أوجدت الدراسة علاقة إيجابية بين زيادة نسبة الحامض النووى للفيروس "ب" وإيجابية المحفز "إى" وكذلك بين تناقص نسبة الحامض النووى وإيجابية الأجسام المضادة للمحفز "إى" وذلك فى المجموعة الإيجابية للحامض النووى حيث زادت إيجابية المحفز "إى" من ٣٣% إلى ٩٠% عندما زادت نسبة الحامض النووى أعلى من متوسط القيمة وهو ٢٩ بيكوجرام/مل وكذلك زادت إيجابية الأجسام المضادة للمحفز "إى" من صفر إلى ٦٧% عندما قلت نسبة الحامض النووى عن متوسط القيمة وهو ٢٩ بيكوجرام/مل.

(١٤) أشارت الدراسة إلى أن قلة نسبة الحامض النووى للفيروس (ب) فى الحالات المرضية موضع الدراسة يتوافق مع إختفاء المحفز "إى" وظهور أجسامه المضادة إلى أن يتم التحول السيرولوجى وتبدأ وظائف الكبد فى التحسن وتستقر الحالة المرضية ، ويتفق ذلك مع كل الدراسات السابقة.

(١٥) وفى محاولة لإيجاد علاقة بين الحامض النووى ووظائف الكبد فى المجموعات المختلفة وجد التالى :

مجموعة (أ) : أعلى مستويات للحامض النووى وبالتالى للتكاثر الفيروسى مع وجود وظائف كبد طبيعية.

مجموعة (ب١) : علاقة إيجابية بين مستوى الحامض النووى والإنزيمات الكبدية.

مجموعة (ب٢) : علاقة سلبية بين مستوى الحامض النووى والإنزيمات الكبدية.

أما المجموعة (جـ) والتى تمثل حالات الإصابة الكامنة فلا يوجد بحالاتها أى مستوى من الحامض النووى أو المحفز "إى" الدّالّين على تكاثر الفيروس وأغلبية الحالات أظهرت مستوى طبيعى لوظائف الكبد.

(١٦) لقد أثبتت العديد من الدراسات والأبحاث السابقة أن توافق إصابة الكبد بكل من الإصابة الفيروسية والإصابة بالبلهارسيا يسبب تلفاً كبيراً وخطورة متعاظمة على النسيج الكبدى ووظائفه. وهذا ماثبت من الدراسة الحالية حيث أتضح أن الحالات المصابة بالإلتهاب الفيروسى (ب) بالإضافة إلى البلهارسيا أشد ضرراً وسوءاً من حيث وظائف الكبد من

الحالات المصابة فقط بالفيروس ولكن لم تثبت الدراسة أن هناك فرق إحصائى واضح من حيث التكاثر الفيروسى بين المجموعتين.

الخلاصة :

على ضوء ذلك فقد لوحظ من هذه الدراسة أن إنزيم ألفا – جلوتاثيون إس – ترانسفيريز أكثر حساسية وخصوصية من الأمينوترانسفيريز كدلالة على إصابة خلايا الكبد فى مرضى التهاب الكبد المزمن بفيروس ب ، ج. كما أن تحديد نسبة ألفا – جلوتاثيون إس – ترانسفيريز إضافة إلى نسبة الألانين أمينوترانسفيريز يحسن التقدير البيوكيميائى لإصابة الكبد فى المرضى المصابين بالتهاب الكبد المزمن بفيروس ب ، ج. وبالتالى فمن المتوقع أن تعطى هذه الإضافة قياساً أكثر حساسية لمعرفة كفاءة العلاج فى هؤلاء المرضى وكذلك للتشخيص المبكر لإلتهابات الكبد الفيروسية المزمنة خاصة فى حال وجود مستوى طبيعى لإنزيم الألانين أمينو ترانسفيريز دون الحاجة إلى عمل عينة نسيجية من الكبد لما لها من آثار جانبية كثيرة على المريض.