Fibrinolytic activity in hepatocellular carcinoma

Mohamed Fathey El-Gazzar

يلعب الكبد دورا كبيرا في المحافظة علي استقرار سريان الدم في الأوعية الدموية حيث إن معظم عوامل التجلط و مضادات عوامل التجلط و مكونات منظومة تحلل الفيبرين يتم تصنيعها عن طريق خلايا الكبد كما يلعب الكبد دورا هاما في عملية التجلط و إزالة عوامل التجلط و تحلل الفيبرين وذلك عن طريق بعض خلايا الكبد, ولما كان الكبد عضوا غنيا بالأوعية الدموية كما أنه يحتوي على نظام تصريف وريدي حيوى فإن الأمراض التي تصيب الكبد من الممكن أن تؤثرفي عملية تدفق الدم داخل البطن و تجعل مريض الكبد اكثر ميلا إلى حدوث مشاكل نزف خطيرة.إن حدوث تلف في خلايا الكبد في أمراض الكبد الشديدة من الممكن ان تؤدي الي تغيرات في انتاج و عمل عوامل التجلط و تحلل الفيبرين معطلا التوازن الموجود بين نظامي التجلط و منع التجلط , إن حدوث هذه التغيرات في نظام استقرار سريان الدم في الاوعية الدموية يمكن أن يزيد من خطر النزف في مرضى التليف الكبدى .أورام الكبد الخبيثة مشكلة صحية عالمية كبيرة و هي خامس أكثرأنواع الأورام السرطانيه شيوعا في العالم كما أنها ثالث أكثر الأنواع المؤدية للوفاة و فرص الشفاء منها ضئيلة, لذا فان هدف التشخيص المبكر و العلاج هو تقليل فرص حدوث المرض و عدد الوفيات الناجمة عن المرض.و قد اثبتت الدراسات في مصر زيادة سنوية مطردة في نسبة حدوث سرطان الكبد بين مرضى التليف الكبدي منذ عام 1993 حيث كانت 2.5 – 2.9 % ووصلت الي 3.8 % عام 1997 و تراوحت أعمار المرضى ما بين 82-18 عام و المتوسط 56 عاما و نسبة إصابة الرجال للسيدات كانت 2.8 : 1أورام الكبد الخبيثة ترتبط ارتباطا وثيقا بعدوي الفيروس الكبدي سي و لوحظ تواجد الأجسام المضادة للفيروس الكبدى سي في 76 % من مرضى أورام الكبد الخبيثة وبالرغم من عدم توافر بيانات مؤكدة فان معدل الوفيات نتيجة أورام الكبد الخبيثة يبدو انها تزداد خلال العقود الأخيرة في مصر .ان دلالات الاورام اصبحت مكملات قيمة للموجات فوق الصوتية و الاشعة المقطعية في تشخيص اورام الكبد الخبيثة و استخدام دلالة أورام واحدة مناسبة أو استخدام أكثر من دلالة مجتمعة من الممكن أن يحسن من الكفاءة في اكتشاف مرضى أورام الكبد الخبيثة .إن أورام الكبد الخبيثة تحدث عادة عقب مرض مزمن بالكبد , و في الغالب يحدث بعد التهاب كبدى فيروسي أو الإفراط في تناول الكحوليات , لذا فإن المتابعة المتقاربة للمرضي الذين لديهم عوامل تساعد علي حدوث أورام الكبد الخبيثة مع عمل الفحوصات المنتظمة المساعدة في التشخيص تساعد علي الأكتشاف المبكر لهذه الأورام وحتى الأن يتم استعمال الفا فيتو بروتين و الموجات فوق الصوتيه في المتابعة بصورة أساسية.يتم استخدام الفا فيتو بروتين كمرجع حيوي هام لتشخيص أورام الكبد الخبيثة و لكن عدم ارتفاع نسبته في بعض حالات الأورام الكبدية الخبيثة يحتم البحث عن دلالات جديده للحصول على إكتشاف مبكر و أكبر لأورام الكبد الخبيثة .في هذا البحث تم دراسة نشاط تحلل الفيبرين في حالات أورام الكبد الخبيثة التي تعقب الإلتهابات الكبديه الفيروسية لاكتشاف تأثيره على حالات استقرار سريان الدم في الأوعيه الدموية لهؤلاء المرضى, و تم ذلك من خلال دراسة مستوى الفا فيتو بروتين , الإنزيم النسيجي المنشط للبلازمينوجين , الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين-1 و الفيبرنوجين في مرضى أورام الكبد الخبيثة و التليف الكبدي.تم عمل الدراسه علي 75 شخص كانوا كما يلي :• 20 مريض بالتليف الكبدى (المجموعه الاولى) و 45 مريض بأورام الكبد الخبيثة (المجموعة الثانيه) و 10 أشخاص أصحاء (المجموعه الثالثه).و تم دراسة مستوى الفافيتو بروتين , الإنزيم النسيجي المنشط للبلازمينوجين , الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 و الفيبرينوجين في كل المجموعات.• وجد ان مستوى الإنزيم النسيجى المنشط للبلازمينوجين في البلازما كان مرتفعا في مرضى التليف الكبدي عن مجموعه الأصحاء بدرجة ذات دلالة إحصائية بينما كان مستوى الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 مرتفع بدرجه بسيطة و ليست ذات دلالة إحصائية في مرضى التليف الكبدى عنهم فى الأشخاص الأصحاء.•

الفيبرينوجين هو أحد عوامل التجلط التي يتم تصنيعها في الكبد و الخلايا المنتجة للصفائح الدموية و تحدث تغيرات كمية و نوعية للفيبرينوجين في مرضى التليف الكبدى ولوحظ نقص مستواه في البلازما في مرضى التليف عنه في حالة الأشخاص الأصحاء و لكنه نقص ليس ذو دلالة إحصائية.• إرتفاع مستوي الإنزيم النسيجي المنشط للبلازمينوجين غير المقابل بزيادة مساوية في مستوى الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين-1 مع التغيرات الكمية و النوعية في الفيبرينوجين يؤدي ذلك كله الى زيادة في تحلل الفيبرين في مرضى التليف الكبدي.بعض عناصر نظام تحلل الفيبرين في مرضى التليف الكبدي يحدث لها تغير يؤدي إلى زيادة في نشاط تحلل الفيبرين و لكن عوامل اخرى يحدث لها تغير يؤدي الي نقص تحلل الفيبرين. لذا فإنه تحدث حاله من شبه التوزان في استقرار سريان الدم في الأوعية الدموية و هذه الحالة لا تودي الى نزيف كبير خطير مثل نزيف دوالي المرئ و المعدة و لكنها قد تلعب دور في زيادته و تسهل من إستمراره ا و عودته مرة أخرى و لكن يمكن لهذه الحالة ان تلعب دورا في زيادة أنزفة بسيطة من الأغشيه المخاطيه المبطنه للفم و اللثة أو الأنف.إن التوازن الهش الذي يحدث في نظام تحلل الفيبرين من الممكن ان ينهار في حالة وجود ضغوط أو إجهاد يتعرض له الجسم مثل وجود عدوى أو التهاب أو في حالة حدوث نزيف اوأثناء الجراحات اوعند حدوث إستسقاء بصورة كبيرة ومن الممكن ان يؤدي ذلك لحدوث نزيف لذا لابد من مراعاة العلاج المبكر و المناسب في حالة حدوث عدوي و العلاج العاجل و المناسب في حالة حدوث النزيف و التجهيز الجيد قبل إجراء الجراحات لمرضى التليف الكبدى .• وجد ان مستوى الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 في البلازما يزداد بدرجه ذات دلالة إحصائية في مرضي أورام الكبد الخبيثة عنه في مرضي التليف الكبدى و الأشخاص الأصحاء كما انه يزيد بدرجه ذات دلاله احصائية في مرضى أورام الكبد الخبيثة الذين يزيد حجم الورم لديهم عن 5سم عنهم في الذين يقل عن 5سم.• وجد ان مستوى الانزيم المنشط للبلازمينوجين في البلازما لا يزداد بدرجه ذات دلالة إحصائية في مرضي أورام الكبد الخبيثة عنه في مرضي التليف الكبدى لكنه يزيد بدرجه ذات دلاله احصائية في مرضى أورام الكبد الخبيثة الذين يزيد حجم الورم لديهم عن 5سم عنهم في الذين يقل عن 5سم.• مستوى الفيبرينوجين يزداد بدرجه ذات دلالة إحصائية في مرضي أورام الكبد الخبيثة عنه في مرضى التليف الكبدي أو الأشخاص الأصحاء و يزيد في المرضى الذين يزيد حجم الورم فيهم عن 5سم عن اولئك الذين يقل حجم الورم لديهم عن 5سم و ذلك بدرجه ذات دلالة إحصائية.في حالة أورام الكبد الخبيثة فإن ارتفاع الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين - 1 غير المقابل بزيادة مساوية في مستوى الإنزيم النسيجى المنشط للبلازمينوجين يؤدى إلى نقص تحلل الفيبرين و ربما يكون ذلك مسؤلا عن زيادة حدوث الجلطات في مرضى أورام الكبد الخبيثة .مستوى الانزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 و الانزيم النسيجي المنشط للبلازمينوجين و الفيبرينوجين يزداد بزيادة حجم الورم داخل الكبد ولذا فإن من الممكن إستعمالهم في متابعة إزدياد حجم الورم و توغلة داخل الكبد و في تقييم إستجابة المرضى للعلاج أو حدوث إنتكاسة وظهور جديد للورم بعد استصاله جراحيا أو بعد عمليات زراعة الكبد.الأهمية الإكلينية للإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 و الإنزيم النسيجي المنشط للبلازمينوجين و الفيبرينوجين لم تاخذ حقها الكافي من التقييم بعد لذا فقد كان من أهدافنا في هذا البحث تقييم فعاليةهذة الإنزيمات و البروتينات في إكتشاف أورام الكبد مقارنة لدلالة الأورام الفا-فيتو بروتين(التى تم الاتفاق على كونها من دلالات الأورام الكبدية) أو بالترافق معها.بإستخدام منحنى (ROC) عند تقييم الحساسية والخصوصية لهذة الدلالات الثلاثة في تشخيص أورام الكبد الخبيثة كانت النتائج كما يلى: مستوى الفا فيتو بروتين اظهر ارتفاعا ذا دلالة إحصائية في مجموعة مرضي الأورام الكبدية الخبيثة بالمقارنة بمجموعة مرضى التليف الكبدي ,و كانت نسبة الخصوصية 80% , و الحساسية 66.7 %. مستوى الانزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 أظهر ارتفاعا ذا دلالة إحصائية في مجموعة مرضي الأورام الكبدية الخبيثة بالمقارنة بمجموعة مرضى التليف الكبدي ,و كانت نسبه الخصوصية 80% , و الحساسيه 57.8 %. مستوى الإنزيم النسيجي المنشط للبلازمينوجين لم يرتفع بدرجة ذات دلالة إحصائية في مجموعة مرضي الأورام الكبدية الخبيثة عنهم في مجموعة مرضى التليف الكبدي وعندما تم إستعمال منحنى (ROC) لتحديد الحساسية و الخصوصية للإنزيم ووجد أن المنطقة أسفل المنحنى كانت تساوى (0.5) مم يعنى أن نصف حالات التليف الكبدى سيكون مستوى الإنزيم لديهم أعلى من المريض المعروف بأن لديه ورم خبيث بالكبد (نتيجة إيجابية خاطئة) و النصف الاخر سيكون لديهم مستوى الإنزيم اقل (نتيجة سلبية صحيحة). لذا فان الإنزيم النسيجي المنشط للبلازمينوجين لا يمكن الاعتماد عليه كدلالة اورام للتفرقة بين مرضى التليف الكبدي و مرضى أورام الكبد الخبيثة. مستوى الفيبرينوجين ارتفع بدرجة ذات دلالة إحصائية في مجموعة مرضي الأورام الكبدية الخبيثة عنه في مجموعة مرضى التليف الكبدي ,و

كانت نسبة الخصوصية 70% , و الحساسيه 64.4%. عند ترافق استعمال كلا من الفا فيتو بروتين والفيبرينوجين لإكتشاف أورام الكبد الخبيثة وجد أن الخصوصية ارتفعت الى 80 % و الحساسية الى 75.5 % عند ترافق إستعمال كلا من الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 و الفا فيتو بروتين لإكتشاف أورام الكبد الخبيثة وجد ان الخصوصية ارتفعت الى 90 % و الحساسية الى 80 % عند ترافق إستعمال كلا من الفا فيتو بروتين و الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 والفيبرينوجين لإكتشاف أورام الكبد الخبيثة إرتفعت الخصوصية الى 100 % و الحساسية الى 84.4 % بالرغم من ان (AFPL3, II PIVIKA)اظهرا نسبا عالية من الخصوصية و الحساسية لإكتشاف أورام الكبد الخبيثة في كثير من الدراسات إلا أن النتائج التي حصلنا عليها في دراستنا الحالية اعطت نتائج منافسة عند ترافق إستعمال كلا من الفا فيتو بروتين و الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 و نسب حساسية و خصوصية اعلى منهما عند ترافق إستعمال كلا من الفا فيتو بروتين و الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1و الفيبرينوجين كما كانت اسعار دلالات اللأورام التى إستخدمت في هذا البحث اقل بدرجة ذات دلالة إحصائية من (AFPL3, II PIVIKA) مم يضيف عاملا إقتصاديا عند إستعمال دلالات الأورام التي قمنا بدراستها في هذا البحث كميزة اضافية .التوصيات:• الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 و الفيبرينوجين و الفا فيتو بروتين يمكن إستعمالهم كدلالات أورام لإكتشاف أورام الكبد الخبيثة بنسب حساسية و خصوصية جيدة خاصة عند استعمالهم مترافقين كما ان لهم ميزه إقتصادية جيدة.• الإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 و الفيبرينوجين و الفا فيتو بروتين و الإنزيم النسيجي المنشط للبلازمينوجين من الممكن إستعمالهم في متابعة إزدياد حجم الورم داخل الكبد و في تقييم إستجابة المرضى للعلاج أو حدوث إنتكاسة وظهور جديد للورم بعد استصاله جراحيا أو بعد عمليات زراعة الكبد.• الإنزيم النسيجي المنشط للبلازمينوجين لا يمكن الاعتماد عليه كدلالة اورام للتفرقة بين مرضى التليف الكبدي و مرضى أورام الكبد الخبيثة.• لازلنا في حاجة الى المزيد من الأبحاث على عدد كبير من المرضى و في مراكز ومناطق مختلفة حتى يمكن الحصول على أفضل قياس للإنزيم المثبط لمنشط البلازمينوجين -1 و الفيبرينوجين يمكن استعماله لاكتشاف أورام الكبد الخبيثة باعلى نسبة خصوصية و حساسية.• في مرضى التليف الكبدي توجد زيادة في نشاط تحلل الفيبرين لذا فإن العلاج المبكر و المناسب في حالة حدوث عدوي و العلاج العاجل و المناسب في حالة حدوث النزيف و التجهيز الجيد قبل إجراء الجراحات لمرضى التليف الكبدى يجب ان يتم لتجنب حدوث نزيف خطير .• في مرضى أورام الكبد الخبيثة يوجد نقص في نشاط تحلل الفيبرين و هذا يلعب دورا هاما في زيادة حدوث الجلطات في هؤلاء المرضى لذا لازلنا نحتاج المزيد من الدراسات لتحديد الأحتياطات الازمة و العلاج المناسب لهذة الحالة في مرضى اورام الكبد الخبيثة.