دکتر جواد بلورچیان*

تغییرات بیوشیمیک ضایعه سلول کبدی**

آزمایشها و تجربیات علمی که برای مطالعه تغییرات بیوشیمیک ضایعه سلول کبدی بعمل آمده شامل دو گروه اساسی بشرح زیرمیباشد:

۱- دسته اول روشهائی است که واکنشهای بیولوژیکی کبد آزرده را (Foie lesée) که درنتیجه آماس حاصل شده است روشن میکند.

۲- دسته دیگر روشهائی است که مستقیماً ضایعات سلولهای پارانشیم (هپاتوسیت) کبدی را روشن میکند وبنام سندرم سیتولیزهپاتیک معروف است .

واکنش آماسی (Réaction Inflammatoire)

واکنش آماسی که درنتیجه عامل مهاجم ویابطورثانوی دراثرتخریب سلولهای کبدی وخارج کبدی (ساختمان مزانشیمی بدن که درخارج ازکبد میباشند ودراین عمل دخالت دارند مانند بافت خونی طحال غدد لنفاوی مغزاستخوان) را متأثر نموده وموجب تغییراتی درشکل واندازه سلولهای کبدی وتجهیزسلولهای کوپفر میگردد و در نتیجه عملاً سبب ازدیاد گروه گلوبولینهای ایمنی (Globulines immunes : béta et gamma) ازدسته ماکروگلوبولینها ازآنجمله بتا و گاما گلوبولین درخون میگردد .

نوع و اهمیت افزایش گلوبولین خون (Hyperglobulinémie) بطرق زیر بثبوت رسیده است :

۱- بوسیله تکنیکهای مختلف اندازه گیری گلوبولینهای خون وازطریق الکتروفورز و ایمونوالکتروفورز و مطالعه منحنی های واکنش رسوبی اوگلوبولینها همچنین با روش اولتراسانتریفوگاسیون .

۲- بوسیله یکسری واکنشهای لابیلیته پلاسما (Réactions de labilité plasmatique)

---

* دانشیار بیوشیمی دانشکده پزشکی تبریز

** ترجمه ازمقاله مندرج درمجله:

Le Pharmacien Biologiste «APDILA» No . 31-1963-Paris

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

که مربوط به‌ازدیاد مقداراوگلوبولینهای غیر محلول دربیمار بوده و موجب کاهش ثبات پروتئینهای خونی میگردد.

متداولترین طرق آزمایشگاهی مربوط بپاتولوژی کبدی عبارتند ازواکنشهای گروس - هانگر- ماك‌لاگان.

درتابلوی زیرکه بوسیله فوور (R. Fauvert) تنظیم‌شده است حدودنهائی‌ارزشهای طبیعی‌مهمترین‌تستهائیکه‌درعلائم آماسی وعلائم‌سیتولیز مطالعه‌شده‌است نشان داده‌میشوند:

آزمایشهای آماسی

مجموع پروتیدها	۷۰-۸۰ گرم درلیتر
گاما گلوبولین	۱۰-۱۸ گرم درلیتر
واکنش ماك‌لاگان (تست‌تیمول)	۰-۱۰ واحد.
واکنش هانگر (تست‌سفالین کلسترول)	۰-۱ واحد
واکنش گرو	۱/۶۰-۲/۲۰ سانتی‌متر مکعب

آزمایشهای تجزیه سلولی

ترانس‌آمیناز گلوتاموا گزال استیك (T.G.O)	۰-۴۰ واحد ریتمن فرانکل
ترانس آمیناز گلوتامو پیرووبک (T.G.P.)	۰-۴۰ واحدریتمن فرانکل
ارنی‌تین کار باميل‌ترانس فراز (O.C.T.)	۰-۹۰ واحدزرار، روسله ، کخ
آلدولاز	۱۰-۳ واحد برن
آهن سرم	۱۵۰-۸۰ میلی گرم‌درصد سانتی‌مترمکعب

هپاتیتهای حاد بوسیله انتشار ضایعات ودرنتیجه اشکال کلینیکی زمینه مساعدی‌برای بررسیهای بیولوژیکی فراهم میکنند که هم ازنظر تشخیص وهم‌ازنظرمشی‌مرضی‌مفید میباشند.

ازدیاد گاما گلوبولین خون (Hypergammaglobulinémie) در ۹۰٪حالات درجریان اولین هفته ایکتر دیده میشود. ۷۵٪ حالات درجریان دومین وسومین هفته و ۵۰٪ حالات درهفته چهارم وپنجم مشاهده میشود. ازبین رفتن این عارضه خیلی به‌تأنی‌صورت گرفته ودر فاصله هفته ششم تاهشتم عملی میشود. سپس مقدارگاما گلوبولین درحد اعتدال باقی‌میماند وبندرت ازه ۲ گرم درلیتر تجاوزمیکند.

درسیروزهااکثراً مقدارکل گاما گلوبولینها افزایش پیدا میکند گاهی‌در ربعی ازموارد سیروزآلکلیك یاسیروز Post hepatique ودر ۴٪ازسیروزهائیکه‌اتیولوژی‌نامعین دارندابن‌مقدار

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

گاما گلوبولین بحالت طبیعی باقی مانده وکمک مؤثری برای تشخیص بیماری نمیکند.

باید درنظر داشت که درسیروز الکلیک این مقدار بندرت بالاتراز چهل (۴۰) گرم درلیتر مشاهده میشود (۷٪ موارد) ولی درسیروز Post hépatique این نسبت به ۱۸٪ میرسد.

غالباً دریاند الکتروفورتیک باقسمتهای بتا و گاما گلوبولین متکی میشوند که این دو متمایل بهم بوده وقابل اختلاط میشوند وتصویر مربوطه میتواند مبین سیروز باشد. درسیروز افزایش گلوبولینها توأم با کاهش قابل ملاحظه مقدار آلبومین سرم خون میباشدودراینصورت تغییرزیادی درنسبت آلبومین بگلوبولینها مشاهده میشود معذالک غیر طبیعی بودن نسبت اخیرخاصیت اختصاصی محسوب نمیشود چه بطور فراوان درتعداد زیادی ازعوارض مزمن این تغییرنسبت دیده شده و بنظر میرسد که آلبومین هیچگونه رلی درپیدایش استسقاء سیروزی (Ascite cirrhotique) بعهده ندارد.

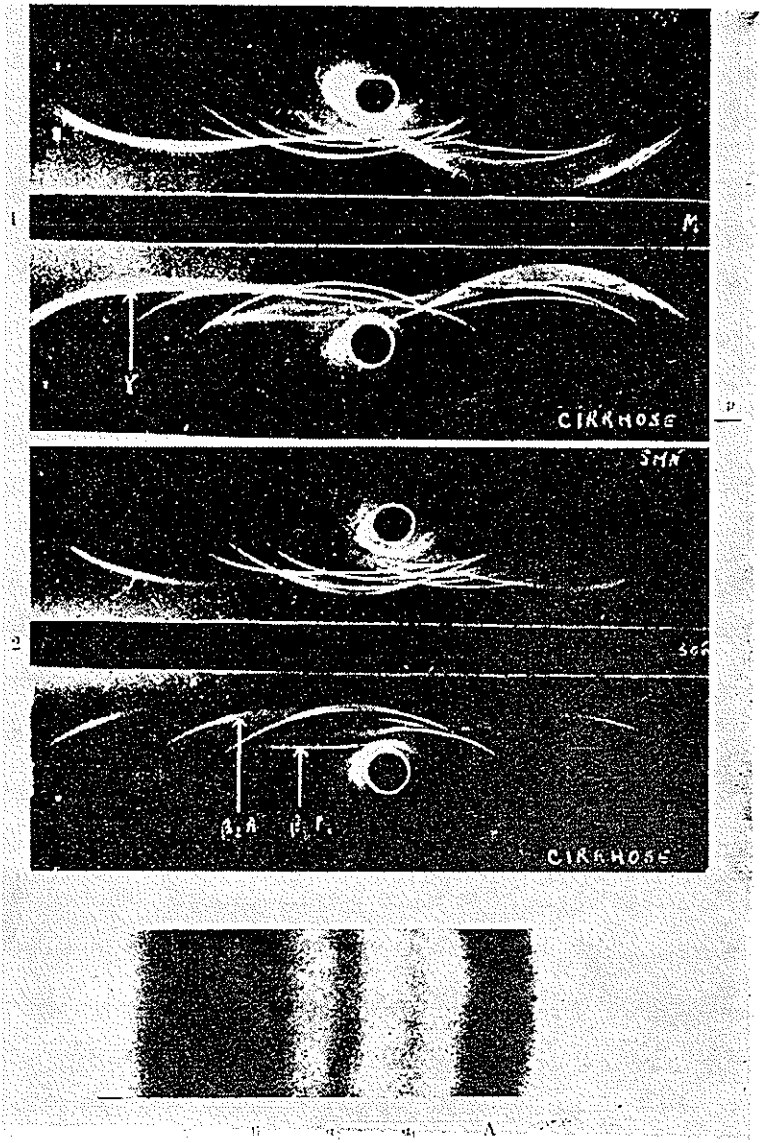
ایمونوالکتروفورز که بوسیله هارتمن (Hartmann)، بورتن (Burtin)، گرابار (Grabar) وفوور (Fauvert) برای مطالعه عوارض کبدی مورد استفاده قرارگرفته نشان میدهد که هیپرگلوبولینمی مربوط بسندرم انفلاماتوار شامل گروه گلوبولینهای ایمنی β_2A و β_2M و گاما گلوبولین میشود مخصوصاً فراکسیون Macroglobulinique - β_2 مسئول مثبت شدن فلوکولاسیون میباشد.

تجربیاتیکه بوسیله هارتمن وفوور انجام گرفته واستدلالهای علمی نامبردگان جای هیچگونه تردیدی دراسر فوق باقی نمی گذارد. ایندودانشمند سرم طبیعی راانتخاب وبآن تدریجاً وبطورتصاعدی گاما گلوبولین خالص وماکروگلوبولینهائیکه ازسرم بیماران (Waldenström) بدست آورده‌اند اضافه میکنند سپس درآنها واکنشهای فلوکولاسیون را انجام داده ومشاهده میکنند که تنها باافزودن گاما گلوبولینها درتستهای تیمول وسفالین کلسترول وقرمز کالوئیدال تغییری حاصل نمیشود ولی بااضافه نمودن ماکروگلوبولینها تستهای فوق الذکر بهم میخورند وهراندازه که مقادیر آنها بالا میرود این اختلال نیزشدیدتر میشود پس دراثر اشتراك مقدار کم ماکروگلوبولین با گاما گلوبولین تغییرات قابل ملاحظه رخ میدهد.

این مشاهدات علمی درهپاتیتهای حاد همچنین درهپاتیتهای مزمن وسیروزها علاوه برطرق فوق الذکر ازراه مطالعه اولتراسانتریفوگاسیون وتفکیک مواد متشکله سنگین ومطالعه ایمونولوژیکی این قسمت که نتیجه آن β_2 ماکروگلوبولینها Macroglobulines - β_2 میباشد تصدیق گردیده‌اند.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

درکلیشه‌های ذیل که مربوط بسیروزاتیپیک میباشد نکات مهم زیرملاحظه میشود .



(شکل ۱)

۱- درالکتروفورز روی کاغذ افزایش گاما گلوبولین (۳۱٪) واختلاط و بهم پیوستگی فراکسیون بتا با گاما دیده میشود.

۲- درایمونوالکتروفورز :

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

درکلیشه ۱ قوسهای رسوبی درمحل (α_2 - globulines) کاهش یافته ودرمقابل تست گاما گلوبولین ها افزایش می یابد.

درکلیشه ۲ افزایش مهمی در β_2-A و β_2-M گلوبولینها دیده میشود که مخصوصاً باایمن سرم (تصویر۶ ۳۰ بادوجهت) قابل رویت است.

روش دیگربرای مطالعه تغییرات پروتئینها درجریان عوارض هپاتیک آماسی عبارت است ازرسوب دادن اوگلوبولینهای سرم نسبت بعمل PH درمحلولهای الکترولیتی ضعیف این طریقه درفیش رتیکولوآندوتلیال Sandor بکار برده شده است و عبارت است از تعیین منحنی های مخصوص Vargues که کارهای عملی آن توسط Vargues و Arong انجام گرفته است.

تغییرات PH برای رسوب دادن گلوبولینهای آلفا و بتا و گاما در جریان هپاتیتهای ویروسی وایکترها اطلاعات جالبی درسیر وپیشرفت این عوارض در دسترس میگذارد.

راکسیونهای گروس – هانگروماك لاگان که بازدیاد گلوبولینها مخصوصاً بنوع β_2 تعبیرمیشوند بعلت متظاهرنمودن یک پدیده کیفی که عبارت ازعدم ثبات پلاسما یا لابیلیته پلاسماتیک میباشدبسیارمفید میباشند این راکسیونها متکی برمشاهدات زیرهستند :

الف - رقیق نمودن سرم باآب مقطر ایجاد یکنوع تیرگی میکند.

ب - تعداد زیادی ازمواد کلوئیدی درمجاورت کلوئیدهای سرم که بطورکیفی یا کمی دچار اختلال شده اند ثبات خودرا ازدست داده وفلوکوله میشوند.

دراین فعل وانفعالات افکتور یا عامل اجرا ممکنست یک کلوئید مصنوعی باشدمانند سفالین کلسترول (واکنش هانگر) وقرمز کلوئیدال (واکنش دوکسی Ducci).

عواملیکه درایجاد فلوکولاسیون دخالت میکنند وثبات کلوئیدی را بهم میزنند مانند تیمول (واکنش ماك لاگان) وسولفات دو زنگ (واکنش کونکل زنگ) وآب مقطر.

ج - بطور طبیعی انواع گاما گلوبولینها عمل انعقاد (فلوکولاسیون) رابعهده دارند و آلبومینها عمل جلوگیری ازانعقادرا - اثرات کیفی و کمی این پروتئینها درمبتلایان به هپاتیتها- سروزها-لوپوس اریتماتوز-آندوکاردیت حاد وپولی آرتریت وغیره مشخص وقابل ملاحظه میباشند.

د - PH محلولها رل معینی را بازی میکنند مثلاً تست هانگر با پائین آمدن PH مثبت میشود.

درحقیقت افزایش بارهای مثبت پروتئینها موجب تجزای اتصالهای هتروپولر- کمپلکس سفالین - پروتئین شده وسبب فلوکولاسیون کلی سرم طبیعی یامرضی میگردد.

برای ثابت نگهداشتن PH محیط اغلب تستهای فلوکولاسیون را درمحیط تامپونه که بطورضعیف یونیزه شده عمل میکنند. مثلاً ورونال باضافه ورونال سدیک در زاکسیون ماك -

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

لاگان باتیمول که دراین راکسیون جسم اخیر روی پروتئینها وبعضی‌از لیپوگلوبولینهاثابت شده و رسوبی تشکیل میدهد که عبارتست از Protéine - thymol - Phospholipides همچنین باتغییر PH میتوان سرم طبیعی‌را بمثبت تغییرداد یابعکس سرم مثبت را با افزایش قوه‌یونیک که بااضافه نمودن کلرورسدیم بمحیط حاصل میشود تبدیل بمنفی نمود.

سهولت اجرای راکسیونهای فلوکولاسیون درعین حال ازنقطه نظر نتیجه‌مستلزم‌دقت زیاد درطرز عمل وتهیه محلولها وزمان قرائت نتیجه و PH معرفها وحرارت محیط میباشد.

درایکترهائیکه باعارضه سلولی توأم هستند تستهای فلوکولاسیون همیشه مثبت‌اند ولی دراشکال Cholostatiques وهپاتیتهای‌ویروسی‌وایکترهای‌انسدادی‌بعکس‌منفی‌میباشند.

راکسیون‌هانگر دراینمورد حساستراز همه بوده ودرهفته اول ۹۴٪ جواب‌مثبت‌میدهد ومنفی بودن آن بعداز انقضای دوماه امکان دارد. این واکنش تحت تأثیر ونفوذ ترکیبی‌از α_1 globuline قرار دارد. درسیروزها نتایج باشکال قابل مقایسه هستند و راکسیونهای فلوکولاسیون ضمن‌سیروزآلکلیک بطورثابت مثبت‌نیستند برعکس‌درسیروز post-hépatique راکسیون‌مالاگان بندرت کمتراز ده واحد بوده وهمیشه بالای ۶۰واحداست. راکسیونهای فلوکولاسیون ازنظر سهولت درطرزعمل خیلی متداول شده ولی اطلاعات‌جامع وکافی‌درتمام موارد عدم‌کفایت‌کبدی نمیدهد همچنین نتیجه این راکسونها نمیتواند عوامل بسیارمهم درتشخیص یاپیش‌بینی عوارض کبدی محسوب گردد. هرگاه این واکنشها را بمعنی واقعی خود درنظر بگیریم نتایج حاصله ازآن بصورت گزارشات بیولوژیکی قابل بحث‌بوده ومستلزم تطبیق باسایر آزمایشات لازم واوبسرواسیونهای کلینیکی است.

واکنش آماسی (Syndrome inflammatoire) بطورحتم بستگی باهمیت و رل گلوبولینهای ایمنی وبعضی حالات فیزیکوشیمی مانند PH دارد. باوجود اینکه‌این‌واکنش درپاتولوژی کبدی خیلی مشاهده میگردد معذالک حالت اختصاصی برای امراض کبدی محسوب نمیشود حساسیت‌آن‌نیز نسبتاً ضعیف است زیرا دراغلب نمونه‌های‌بیوپسی‌دراشخاص بالغ علائم آماسی خفیف دیده میشود بدون اینکه مابین بعضی ازآنهابتوان تفسیربیولوژیکی وافتراقی واضحی نمود.

سیتولیز کبدی

نقاط ضعف وعدم حساسیت وغیراختصاصی‌بودن مشخصات خونی‌در راکسیون‌انفلاما-توار دامنه تجسسات بیوشیمی را بیکدسته دیگر ازآزمایشها سوق داده است که درنتیجه این تفحصات نه‌تنها واکنشهای بیوشیمی دیررس کبد بیمارمعلوم میشود بلکه سیتولیز کبدی را پیش‌بینی وجواب مستقیم آنرا نیزبیان میکند.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

تجربیات فیزیولوژیکی که هم ازراه آزمایشگاهی و هم از راه عمل برروی حیوانات لابراتواری انجام گرفته عقیده وبیان علمی فوور (R. Fauvert) را بثبوت میرساندبدینمعنی که لیزسلولی قبلاً ایجاد ضایعات بیوشیمیک مینماید که انعکاس آنرا میتوان باتغییراتیکه در پلاسمای خون حاصل میشود پیش بینی کرد.

هرگاه اختلالی در قابلیت نفوذ طبیعی غشاء سلولی ایجاد شود منجر بفرسودگی و شکستگی این غشاء میگردد ودرنتیجه علاوه برآنکه یونهای معدنی داخل سلولی مانند پطاسیم ومنیزیم درخون آزاد میگردند موادی ازقبیل آهن - ویتامین B_{12} و آنزیم های سلولی که بحالت عادی درسیتوپلاسم ذخیره شده بودند وارد خون میگردند . بنابراین نمایان شدن اینموارد باافزایش آنها درسرم خون موجب عیان و قطعیت یافتن سندرم سیتولیز کبدی میگردد واین همان بیان فوور (Fauvert) میباشد (سیتولیزهپاتیک) . رجحان این طریقه برواکنش آماسی دراینستکه پلاسما جواب سریع باشفتگیهای سلولهای اپیتلیال میدهد حتی درجریان هپاتیتهای حاد باتوسعه وپیشرفت نیک خیم.

درحقیقت اهمیت این طریقه دراینستکه هرگاه تشخیص رادرمرحله قبل ازبروزعلائم سیروز داده باشند تراپتیک مخصوصاً کورتیکوتراپی میتواند ضایعات را ترمیم ویا ثابت نگاهداشته وازپیشرفت وتوسعه آن جلوگیری کند .

افزایش آهن سرم خون دلیل برنکروز سلول کبدی است بطوریکه این حال را درسگ نیز بعداز مسموم کردن باتتراکلرور کربن ثابت کرده‌اند.

درجریان هپاتیتهای حاد این افزایش آهن دیرتر از ازدیاد ترانس آمینازها صورت گرفته وتقریباً پایدار میماند. ازاولین روزهای ایکتر بطور وضوح دیده شده ودرحدود هفته‌دوم بعداز اوائل سقوط بیلیروبین بمنتهی حد خود میرسد سپس منحنی بآرامی قوس نزولی خود را تاهفته هفتم الی هشتم طی میکند. مقدار آن در هپاتیت‌حاد هرگزاز ۱۰۰ µg پائینترنمیآید سندرمی که اغلب بطریقه Heilmeyer و Plottner, بااورتوفنانترولین - Ortho _ Phènan throline تعیین مقدارمیشود در $\frac{۲}{۳}$ حالات از ۱۰۰ µg/ml ۲۰۰ تجاوز میکند ودر بیشتر ازنصف موارد درحدود ۱۰۰ µg/ml ۲۵۰ است .

برعکس درجریان هپاتیتهای مربوط به کلرپرومازین (Chlorpromazine) وهپاتیتهای آمیبی واسپیروکتوزایکتروهموراژیک (Spirochetose ictéro – hémorragique) مقدارآهن سرم خون بطورطبیعی باقی میماند.

فری‌تین (Ferritine) که یکنوع پروتئین سلولی است (توضیح - درسلولهای مخاط گوارشی مخصوصاً اثنی‌عشر پروتئینی‌وجود داردبنام آپوفری‌تین که میتواند آهن را بخود گرفته

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

وآنرا بفری‌تین تبدیل کند. اینعمل به‌آنزیمهای پروتئینی مربوط است که آهن دوظرفیتی را اکسیده وبسه‌ظرفیتی تبدیل میکند)درحالات هپاتیت درخون ظاهر میشود واین‌امر به طریق ایمونولوژیکی ثابت ونشانداده شده است.

درسیروزها نسبت باهمیت ضایعات بعلت عدم هماهنگی بین آهن سرم خون و نتایج سایرآزمایشهای سیتولیز تفسیرآنها خیلی دقیق ومشکل میباشد درسیروز عمومی ۲۰٪هیپر - سیدرمی دیده میشود برعکس درانسداد مجاری صفراوی یادرعوارض سرطانی سیدرمی‌بحالت طبیعی باقی میماند.

کبد مخزن فیزیولوژیکی ویتامین B_{12} محسوب میشود.درجریان هپاتیتهای‌حادمقدار سیانوکوبالمین(یاویتامین B_{12}) سرم دائماًبالامیرود وبانکروز سلولی کبد نسبت‌مستقیم‌دارد.

درحالات نیک‌خیم بطور زودرس وقبل‌ازموقع ظاهر میشود ولی پایدار نیست بعکس درحالات وخیم افزایش آن پایدار است هم چنین دریرقانهای شدید وسرطانهای کبدی‌نتایج حاصله شصت برابر نرمال میباشد.

این نتایج درمورد سیروزها خیلی ناجورند درسیروزهای صفراوی ویرقانهای انسدادی مقادیر آن بحالت طبیعی باقی میماند نظربااینکه هپاتوسیتها (Hépatocytes) سرشارازآنزیمها میباشند درجریان سیتولیز این آنزیمها آزاد میگردند ومی‌توان باتجسس و دوزاژ آنزیمهای اختصاصی باروشهائیکه درعین حال نسبتاً ساده وخیلی حساس میباشند خدمات ذیقیمتی به تشخیصهای کلینیکی نمود.

این روشها عبارتند ازتعیین فعالیت ترانس‌آمیناز یک سرم که درحالت فعلی بهترین جوابگوی خواسته‌های فوق‌الذکر است وبعنوان مهمترین تست جهت تشخیص هپاتیت‌حاد معرفی میشود.

اسید گلوتامیک بهترین سوبسترا (Substrat مادهایستکه آنزیم در روی‌آن اثرمیکند) برای دو نوع آنزیم‌ترانس آمیناز میباشد ایندو نوع آنزیم خیلی مهم بوده و فعال هستند و عبارتنداز‌ترانس‌آمیناز گلوتامیک‌اکسال‌استیک Transaminase glutamique oxalacétique وترانس‌آمیناز گلوتامیک پیرویک Transaminase glutamique Pyruvique که اولی را باعلامت اختصاری T.G.O ودومی‌را با T.G.P نمایش میدهند. ایندو آنزیم بحدکافی در کبد وجود دارند.

قلب ـ عضلات ـ کلیه‌ها ـ لوزالمعده مقدار زیادی T.G.O دارند درصورتیکه T.G.P بحد وفور درکبد وبعد درکلیه‌ها جای گزین میگردد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

اولی را کسیون زیر را بعهده دارد و موجب تبدیل دو آمینو اسیددی کاربوکسیلیک میگردد .

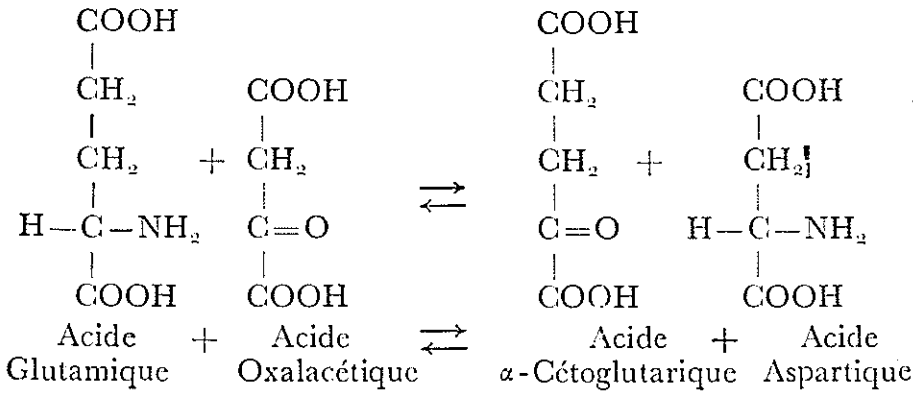
Acide glutamique + acide oxalacétique ⟶ acide α-cétoglutarique + acide aspartique

در راکسیون نوع دوم بجای اکسال استیک اسید پیرویک بکار میرود .

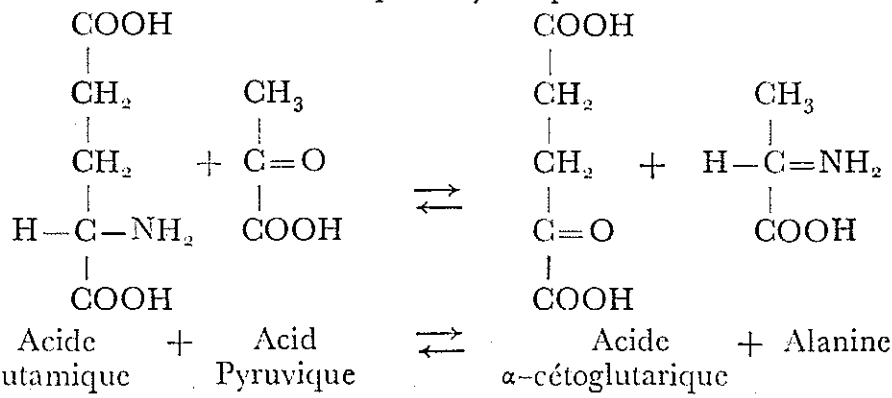
Acide glutamique + Acide Pyruvique ⟶ Acide α - cétoglutarique + alanine

افزایش ترانس آمینازها که بطور تجربی ازراه تجویز مواد سمی و ویروسها مخصوصاً با استفاده ازتکنیک اختلال درعروق کبدی (Clampage) ایجاد شده باشد متناسب است با درجه کمبود اکسیژن محیطی یا فقدان آن (Anoxie) که اینحالت موجب آزار سلول کبدی میشود و ایندوره را مرحله بیوشیمیک سیتولیز کبدی مینامند واین قبل از بروز علائم ضایعات سلولی است . بنابراین درجریان هپاتیتهای حاد ویروسی که سندرم سیتولیز مسلماً وجود دارد ترانس آمینازها ازقبیل T.G.O ومخصوصاً T.G.P افزایش می یابند .

Transaminase Glutamique - Oxalacétique : T. G. O.



Transaminase Glutamique - Pyruvique : T. G. P



[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

درجه فعالیت آنزیماتیک از راه آمیناسیون اسید های حاصله بوسیله اسید گلوتامیک تعیین میشود یعنی اسیدهای آمینه که تشکیل یافته‌اند مانند اسیدآسپارتیک ویاآلانین اینها را دوزاژ واز روی آن پی‌بفعالیت آنزیمی میبرند ولی این راه طولانی است و سهلترین روش که جواب سریع میدهد عبارتست ازتعیین مقدار اسیدستونیک (اسیدآلفاستوگلوتاریک) حاصله .

برای اینکار باز دوطریقه موجود است:

یکی روش آنزیماتیک است که آنزیم دزهیدروژناز $DPNH_2$ را بکار میبرند که درنتیجه اسیدستونیک فوق باسیدآلکل احیا می‌شود و کاهش آنزیمی رابافتومتر می‌سنجند .

دیگری روش شیمیائی است که اسیدحاصله را بشکل Dinitro 2, 4 phenylhydrazone تبدیل میکنند وبا روش کولوریمتری دوزاژ مینمایند .

درهپاتیتهای ویروسی بالارفتن هردونوع ترانس‌آمیناز ثابت‌است . در ۹۰٪موارد بیشتر از ۳۰۰ واحد کولوریمتری است وگاهی خیلی قابل ملاحظه بوده وتا ۴۵۰ واحدمیرسد .این افزایش چندین روز وبعضاً چندین هفته قبل از ظهوریرقان دیده میشود . حداکثر آن درموقع استقرار یرقان است .

اکثراوقات مقدارتام T.G.P/S ازمقدار T.G.O/S تجاوزمیکندورابطه T.G.O/T.G.P معکوس است ولی ترتیب ثابتی ندارد .

کاهش وسرعت پائین آمدن فعالیت ترانس‌آمینازی برحسب حالات مختلف متفاوتست ممکنست درعرض چند روز بحال عادی برگشت نماید . غالباً طرز پائین آمدن ابتدا سریع بوده بعد خیلی بآرامی صورت میگیرد . T.G.O/S سریعتراز T.G.P/S تنزل می‌یابد بقسمیکه رابطه T.G.O/T.G.P کمترشده و ازحد اقلی میگذرد که ازه/. هم پائین تراست سپس بحالت طبیعی عودت کرده واز ۱ بالاترمیشود . بطورکلی مدت هیپرترانس‌آمینازمی‌ازدو تاهشت هفته طول میکشد. مابین وخامت وشدت توسعه هپاتیت بامیزان ترانس‌آمینازها رابطه معینی‌وجود ندارد حتی بین ترانس‌آمینازها ودرجه اهمیت هیپربیلیروبینمی وعلائم عدم کفایت سلولی یا واکنشهای آماسی نیزنسبتی وجود ندارد .

تغییرات ترانس آمینازها برای پیش بینی های دور دست مفید میباشند تمام حالات پایدار بودن یاافزایش جدید آنها دوماه بعداز ابتدای ایکترعلامت عود یاپیشرفت بیماری است معذالک تاسیروز Post – hépatique مهلک نمی‌باشد . درموقع بهبودی بدون اینکه آثاری ازخود باقی گذارد بمقدارتام خود میرسند .

برای تشخیص هپاتیتهای غیریرقانی (Anictériques) تغییرات ترانس‌آمینازها خیلی‌مهم است دراین حالت سنجش فعالیت ترانس‌آمینازی بامنجنی حاصله در اشکال یرقانی کاملاً

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

قابل مقایسه میباشد درایکتربا کلرپرومازین (Chlopromazine) وایکترImpaludation وایکتر دیستوماتوز کبدی Distomatose hépatique مقدار ترانس آمیناز خون بالا نمیرود ولی درجریان هپاتیتهای مونونوکلئوز عفونی (Mononucléose infectieuse) مقدار آن بیشترمیشود .

درسیروز آتیپیک معمولاً T.G.O بطور ملایم بالا میرود (از دویست واحد کمتر است) درصورتیکه در اشکال Post - hépatiques افزایش خیلی مهم در T.G.P دیده میشود (۲۰٪ حالات بالاتراز سیصد واحد) با درنظرگرفتن اینکه فعلاً طرقی برای شناسائی ویروسها وجود ندارد میتوان افزایش فعالیت ترانس آمینازی سرم مخصوصاً T.G.P. را بهترین وحساسترین روش برای تشخیص هپاتیت ویروسی حاد دانست .

مسئله اختصاصی بودن واکنشها درمورد ترانس آمینازها نیزصدق میکند مخصوصاً برای T.G.O .

بعضی ازاعضاء ازنقطه‌نظر آنزیم T.G.O خیلی‌غنی میباشندازآنجمله‌قلب - عضلات- مغز - کبد - کلیه‌ها - ولوزالمعده همچنین درصفرا نیزبمقدار زیاد وجود دارد .

آنزیم T.G.P اختصاص بضایعات کبدی دارد چه غلظت و تراکم آن در کبد خیلی بیشتراز T.G.O میباشد درمورد سیتولیز تعداد تستهای آنزیمی‌نسبتاً زیاد میباشند واین کثرت تستها غیراختصاصی بودن بعضی ازآنهارا نیزجبران میکند .

آنزیمهای مختلفی که درنتیجه انهدام سلولی آزاد میگردند افزایش نسبی آنها بسته بعضویکه دچار نکروز شده متغیرند . باتجسسات علمی زیاد توانسته‌اند چندین آزمایش آنزیمی را باهم توأم نمایند تاعلاوه برآشکار نمودن وجود یک سیتولیز موقعیت آنرا نیزیافته ووسعت آنرا نیزاندازه گیری نمایند .

آنزیمهائیکه بحد کافی حائز خواص اختصاصی بوده وهم ازنقطه نظر حساسیت دوزاژ مهم میباشند موجب تغییرات بزرگ بقرار ذیل میگردند :

عمل گلیکولیز (Glycolyse) بوسیله آلدولازها و لاکتیکودزهیدروژناز-Lacticode (hydrogénase سیکل کربس(Krebs) بوسیله مالیکودزهیدروژناز وایزوسیتریک‌دزهیدروژناز .

متابولیسم پرتیدی بوسیله اورنیتین کاربامیل ترانس فراز Ornithine Carbamyl) (transférase درجریان گلیکولیز برحسب اصول اسبدون‌میرهف (Embden - Meyerhof) اسید فروکتوفورانوز ۱-۶ دی فسفریک (F 1-6 di p) بوسیله آنزیم آلدولاز ازوسط زنجیر کربنه بدومولکول تریوزفسفات قطع میگردد .

آلدولاز قادر است سایر آلدئیدها را با استرفسفریک دی هیدروکسی استون ترکیب

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

دهد بنابراین خاصیت طولانی ویا کوتاه کردن زنجیرستوزها را دارد.

تجسسات علمی جدید نشان میدهد که سرم خون حداقل دارای دونوع آلدولازمیباشد یکی بامبدأعضلانی‌ودیگری بامبدأکبدی‌است Leuthardt et Wolf, Schapira et Dreyfus

تغییرات آلدولازی سرم درجریان بعضی عوارض خیلی واضح است.

اساس اندازه گیری فعالیت‌آلدولازی‌مبنی برتشکیل تریوز فسفاتها دراثر قطع‌آنزیماتیک F 1_6 di P میباشد.

این اندازه گیری باروشهای زیرصورت میگیرد :

الف ـ باروش Sishley et Lehninger از راه دوزاژ اسپکتروفوتومتری دوترکیب دی‌نیترو ۲ـ۴ فنیل‌هیدرازون (Dinitro 2_4 Phenylhydrazon) دونوع تریوز مربوطه.

ب ـ باروش Wolf, Forster et Leuthard که‌واکنش‌قطع‌شدن‌مولکول F1-6 di P را باراکسیون $DPNH_2$ توأم کرده‌وکاهش‌ضریب نوری‌رادراولترافیوله‌اندازه گیری‌میکنند.

درحالت طبیعی فعالیت آلدولازی ضعیف میباشد ولی درجریان هپاتیتهای حاد این فعالیت تا ده‌برابر میزان طبیعی افزایش می‌یابد ومعمولاً درطول هفته سوم بمیزان طبیعی عودت میکند.

هراندازه که درجه هپاتیت شدیدتر باشد میزان تنزل فوق کندتر میباشد.

درایکترهای مکانیکی وسیروزها میزان آن بحال طبیعی باقی میماند و از این لحاظ در تفسیر دوزاژها وتشخیص لازم باید دقت نمود.

افزایش آلدولاز خون Hyperaldolasémie را نمیتوان انحصاراً تعبیر برلیزسلولی‌نمود چه دراسراض متابولیک که نکروز هپاتیک وجود ندارد مانند Polycories glycogéniques اینحالت مشاهده میشود نیز درجریان میوپاتیها (Myopathies) ودرانفارکتوس میوکارد و بعضی ازسرطانها آلدولاز خون بیشترمیشود.

درجهت افزایش فعالیت ترانس آمینازی وآلدولازی فعالیت یکنوع آنزیم دیگر باسم دزهیدروژنازلاکتیک نیز فزونی می‌یابد.

آنزیم آسیدنیکوتی‌نیک بابکار بردن $DPNH_2$ عامل‌ستونی اسیدپیرویک را احیا وآنرا بعامل آلکلی یعنی اسیدلاکتیک تبدیل میکند واین خود انعکاس یک نکروز نسجی است پس مقدارآن‌نیز درجریان‌هپاتیتهای حاد ومیوپاتی‌ها مانندانفارکتوس‌میوکارد بیشترمیشود.

اصول اندازه گیری آلدولاز باین‌ترتیب است که سرم را درمجاورت‌پیروات(Pyruvate) قرار میدهند وکاهش غلظت $DPNH_2$ رابروش اسپکترفوتومتر اندازه میگیرند.

ولی این راکسیون خاصیت اختصاصی بودنش کمتر است ویک تست مستقیم برای

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

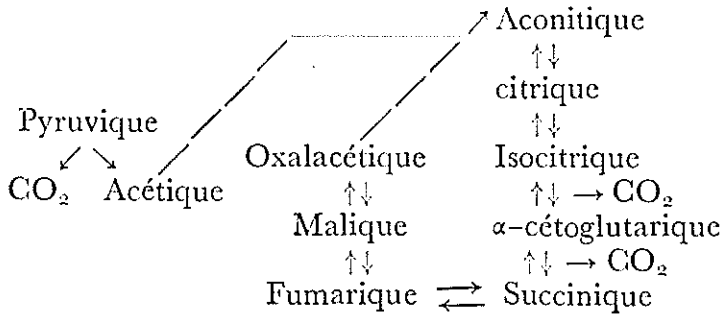
سیتولیز محسوب نمیشود زیرا درحالات کم خونی Anémie Pernicieuse وسرطانهای تعمیم یافته نیزفعالیت این آنزیم خیلی زیاد میشود.

درسیکل کربس مثل غالب فرمانهای DPN دزهیدروژناز مالیک اثر کرده و از عامل الکلی نوع دوم آن 2H میگیرد وآنرا تبدیل بعامل ستونی میکند وجسم حاصله عبارتست ازاسید اکسالواستیک(DPN تبدیل به $DPNH_2$ میشود) تجربه نشان میدهد درموشی که با CCl_4 مسمومیت ایجاد کرده باشندمقدار آنزیم فوق بیشترمیشود. درهپاتیتها بطور وضوح مقدار آنزیم بالا رفته بعکس درسیروزها ویرقانهای انسدادی مقدارآن پائین می‌آید.

درسیکل کربس تبدیل ایزومیترات باسیدآلفاستونیک با پنج اتم کربن یعنی اسید آلفاستوگلوتاریک که اومولوگ فوقانی اسید اکسالواستیک می‌باشد درنتیجه از دست دادن 2H بوسیله آنزیم TPN ایزوسیتریک دزهیدروژناز صورت گرفته وپس از حذف یک مولکول CO_2 بوسیله آنزیم دکربوکسیلاز اسید فوق (اسیدآلفاستوگلوتاریک) حاصل میشود.

از نظراینکه راکسیونهای اخیر برگشت پذیرودوطرفه میباشندهرگاه خلاف جهت اولیه را درنظر بگیریم میتوان ازطریق بیوشیمی CO_2 را دریک ترکیب آلی وارد کرد واز اینراه برای مرتبه اول توانستند عملاً اینکار را انجام دهند.

درتصویر زیر که عبارت از سیکل کربس میباشد محل دخالت و طرز تأثیر دونوع دزهیدروژناز فوق یعنی مالیک وایزوسیتریک نشانداده شده است.



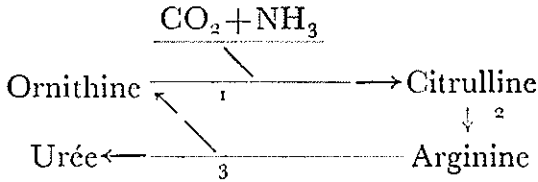
مطالعات جدید با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری ثابت میکند که درانسان دراثر هپاتیتهای حاد مقدارایزوسیتریک دزهیدروژناز بنسبت زیادی افزایش مییابد واین مطالعات هماهنگ با مطالعاتی است که با ایجاد مسمومیت تتراکلرورکربن درموش انجام میدهند.

ارزشها ونتایجی که باین ترتیب بدست میآیند تقریباً ده برابر مقادیر طبیعی بوده ومنحنی حاصله بطور حساس موازی با منحنی ترانس آمینازها میباشد. افزایش آن در ده روز اولیه یرقان بوده و برگشت آن بحالت طبیعی درحدود اوائل هفته سوم صورت میگیرد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

درسیروزها ویرقانهای انسدادی افزایش قابل ملاحظه‌ای دیده نمیشود. درسرطانهای ثانوی کبد افزایش آن از سه تا چهار برابر حدطبیعی نمیگذرد. با درنظرگرفتن این دلائل قوی تعیین‌فعالیت دزهیدروژنازایزوسیتریک یکی ازعلائم تشخیص سیتولیز محسوب میشود.

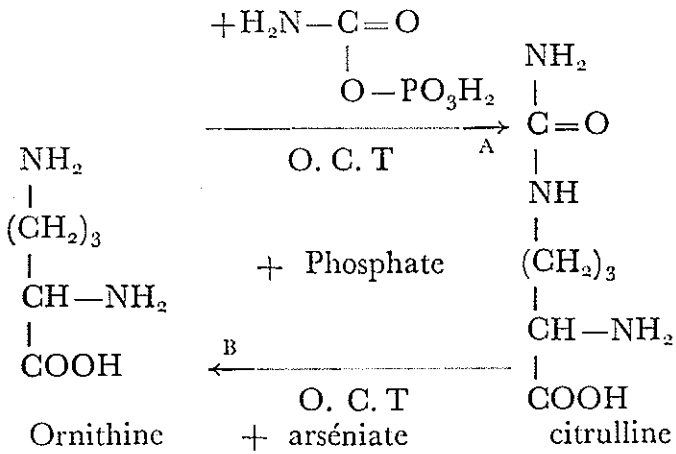
تجربیات کربس وهمکارانش درموضوع اوروژنز(Uréogénése) کبدی اهمیت بعضی ازاسیدهای آمینه را نشان‌میدهد. این‌اسیدهای‌آمینه حاصل آمونیاک بوده وتحت تأثیر آنزیمهای مربوط سیکلی را بوجود میآورند که فعلاً جنبه کلاسیک پیدا کرده و بقرار زیر است.



راکسیون یک‌بعلت غامض بودن ترکیبات مربوطه بطور خلاصه درتصویر نشان‌داده شده دراین واکنش یک مولکول کاربامیل فسفات Carbamyl - phosphate بفرمول زیر زیرد خالت‌میکند.

$$NH_2-CO-O-PO_3H_2$$

بوسیله‌آنزیم ترانس کاربامیلاز Transcarbamylase رادیکال کاربامیل (NH_2CO) روی اورنیتین انتقال می‌یابد وآنرا به‌سیترولین تبدیل میکند.



اثر اورنیتین کاربامیل ترانسفراز

اثر اورنیتین کاربامیل ترانسفراز (Ornithine - Carbamyl - Transférase) O.C.T

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

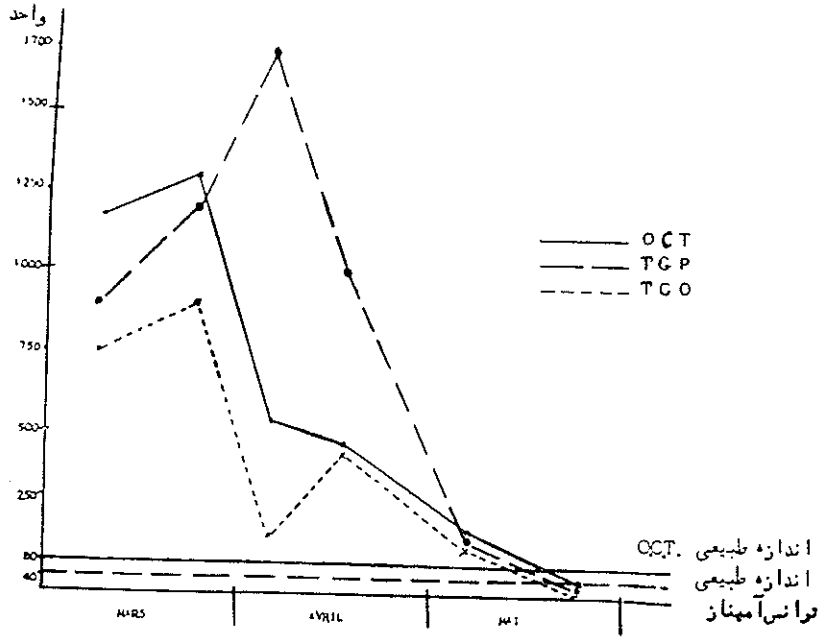
برگشت پذیر است . کربس نشانداده است که در مجاورت آرسنیات سیترولین با واکنش آنزیماتیک دوباره تبدیل به اورنیتین میشود .

$$\text{Citrulline} + \text{arséniate} \rightarrow \text{Ornithine} + \text{carpamyl-arséniate}$$

کاربامیل آرسنیات حاصله دراین شرایط ثابت نبوده وتدریجاً به آرسنیات ـ آمونیاك و CO_2 تجزیه میشود .

$$\text{Carbamyl arséniate} \rightarrow \text{Arséniate} + CO_2 + NH_3$$

ازاین واکنش میتوان برای تعیین مقدار وغلظت O.C.T استفاده کرد . برای اینکار ازدوطریق میتوان عمل نمود یکی ازراه دوزاژ CO_2 حاصله بروش ایزوتوپیک بابکاربردن C_{14} که اینراه برای لابراتوارهای عادی امکان‌پذیر نیست .



هپاتیت عفونی همراه باحادنه گلوبولیتیك

(شکل ۲)

طریقه دیگر ازراه دوزاژآمونیاك حاصله بروش Reichard است که با انجام میکرو ـ دیفوزیون وبعد استفاده ازواکنش رنگی نسلرعملی میشود .

نظربا اینکه معرف نسلر پایدار نیست این روش را باتکنیك Demange, Ballan, Moretti et Staffen حساسترکرده اندیعنی بعوض معرف نسلر ازمعرف برتلو (Berthelot) که عبارت ازفنل ـ هیپوکلریت است استفاده میکنند تکنیك اخیرتوسط M. L. Girard, F. Rousselet,

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

M. Koch ساده‌تر شده که برای جدا کردن آمونیاك ازدیالیز استفاده کرده و نیز دستگاه اتوماتیکی را بکار میبرند.

دوزاژ هارا بطور سری وتوأم باتفحصات عمیق علمی درپاتولوژی هپاتیک انجام میدهند.

تعیین مقدار O.C.T بروشیکه سریع - حساس ودقیق بوده ومورد تأیید مراجع علمی باشد حائزخاصیت اختصاصی این آنزیم برای کبد بوده وبا سایر آنزیمهای فوق‌الذکر قابل مقایسه میباشد چه درحالات آزار سلول کبدی بمقدار قابل توجهی درخون میریزد.

حال لازم است اهمیت مقدار O.C.T درکلینیک ونتیجه ازدیاد آنرا از لحاظ فیزیو-پاتولوژیکی مورد مطالعه قرار بدهیم. مطالعات ذیقیمت چند نفرازجمله مکتب Moretti و Jeffroy و J. Caroli درفرانسه نشانداده است که اگرچه حساسیت تغییرات O.C.T مانند تغییرات ترانس‌آمینازها میباشد ولی برعکس موجود نبودن خصوصیات‌آن از لحاظ کلینیکی ارزش آنرا برای تعیین نوع ایکترها (هپاتیت یاانسدادی) ازبین‌میبرد(شکل ۲).

آنزیم برعکس سبب تشخیص سیروز بانال وسیروزاولیه Cirr. biliaire primitif از سیروز کلاسیك مانند سندرم رتانسیون بیلیر وهپاتیت سزانشیماتوز انفلاماتوار Syndrome de retention biliaire et l'hépatite mesenchymatose inflammatoire میشود که در اولی مقدارآن بطورثابت زیاد ودر دومی معکوس است.

یك مثال خوب دیگر درمورد استفاده از O.C.T مطالعه جدیدی است که توسط Moretti و شاگردانش ضمن بیهوشی باکلروفرم در زایمان انجام یافته. این دانشمندان برتریت دوزاژ O.C.T برترانس آمینازها را از لحاظ حساسیت وخصوصیات آن در تشخیص بیماریهای کبدی خفیف تصدیق مینمایند.

بهرصورت فعلاً اظهارنظر قطعی وعقیده نهائی درمورد O.C.T ورل آن در پاتولوژی کبدی شاید خیلی زود است هنوزهم تفحصات دراینمورد ادامه دارد و گزارشهای متعدد علمی وآمار آینده این مسئله‌را بهتر روشن خواهد ساخت. کبدازنظر اهمیتی که درفعالیتهای متابولیکی مختلف بعهده دارد موجب پیدایش آزمایشها و تستهای متعدد برای پی‌بردن بضایعه سلولی این عضو گردیده است ولی کثرت این تستها در واقع تعداد نقص و اشتباه را مخفی نگهمیدارد. بعلت عدم حساسیت مخصوصاً اختصاصی نبودن واکنشها تجسسات بیوشیمیك غالباً بهمان نتایج فیزیوپاتولوژیکی منجر میشوند که اتیولوژی آنها مستلزم امتحانات مورفولوژیك مستقیم است.

باوجود نکات فوق‌الذکر نتایج حاصله اطلاعات ذیقیمتی‌را در دسترس میگذارند که تکمیل روزمره تکنیکها، مدام‌ارزشهای مربوطه‌را بالا میبرند.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]