

## تغییرات بیوشیمیک ضایعه سلول کبدی\*\*

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

- ۱- دسته اول روشهایی است که واکنشهای بیولوژیکی کبد آزرده را (Foie lésée) که در نتیجه آماس حاصل شده است روشن میکند.
- ۲- دسته دیگر روشهایی است که مستقیماً ضایعات سلولهای پارانشیم ( هپاتوسیت ) کبدی را روشن میکند وینام سندرم سیتولیزهپاتیک معروف است .

### واکنش آماسی (Réaction Inflammatoire)

واکنش آماسی که در نتیجه عامل مهاجم ویابطورثانوی در اثر تخریب سلولهای کبدی و خارج کبدی (ساختمان مزانشیمی بدن که در خارج از کبد میباشد و در این عمل دخالت دارند مانند بافت خونی طحال غدد لنفاوی مغزاستخوان) را متأثر نموده و موجب تغییراتی در شکل و اندازه سلولهای کبدی و تجهیز سلولهای کوپفر میگردد و در نتیجه عملاً سبب ازدیاد گروه گلوبولینهای ایمنی (Globulines immunes : béta et gamma) از دسته ما کرو گلوبولینها از آنجمله بتا و گاما گلوبولین در خون میگردد .

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

- ۱- بوسیله تکنیکهای مختلف اندازه گیری گلوبولینهای خون و از طریق الکتروفورز و ایمونوالکتروفورز و مطالعه منحنی های واکنش رسوبی او گلوبولینها همچنین با روش اولتراسانتریفوگاسیون .

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

\* دانشیار بیوشیمی دانشکده پزشکی تبریز

\*\* ترجمه از مقاله مندرج در مجله :

که مربوط به ازدیاد مقدار اوگلوبولینهای غیر محلول در بیمار بوده و موجب کاهش ثبات پروتئینهای خونی میگردد.

متداولترین طرق آزمایشگاهی مربوط به اتولوژی کبیدی عبارتند از واکنشهای گروس - هانگر - مالکلاگان .

در تابلوی زیر که بوسیله فورور ( R. Fauvert ) تنظیم شده است حدود نئائی ارزشهای طبیعی مهمترین تستهاییکه در علائم آماسی و علائم سیتولیز مطالعه شده است نشان داده میشوند:

### آزمایشهای آماسی

مجموع پروتئیدها	۷۰-۸۵ گرم در لیتر
گاما گلوبولین	۱۸-۱۰ گرم در لیتر
واکنش مالکلاگان (تست تیمول)	۱-۰ واحد.
واکنش هانگر (تست سفالین کلاسترول)	۱-۰ واحد
واکنش گرو	۲/۲-۱/۶ سانتی متر مکعب

### آزمایشهای تجزیه ساولی

ترانس آمیناز گلو تا سوا گزال استیک (T.G.O.) ۴-۱ واحد ریتمن فرانکل

ترانس آمیناز گلو تا سو پروویک (T.G.P.) ۴-۵ واحد ریتمن فرانکل

ارنی تین کار با میل ترانس فراز (O.C.T.) ۹-۰ واحد ژرار، روسله، کنج

آلدولاز ۱-۳ واحد برن

آهن سرم ۱۵-۸ میلی گرم درصد سانتی متر مکعب

هپاتیتهای حاد بوسیله انتشار ضایعات و در نتیجه اشکال کلینیکی زمینه مساعدی برای بررسیهای بیولوژیکی فراهم میکنند که هم از نظر تشخیص و هم از نظر مشی مرضی مفید میباشند. ازدیاد گاما گلوبولین خون (Hypergammaglobulinémie) در ۹۰٪ حالات در جریان اولین هفته ای کمتر دیده میشود. ۷۵٪ حالات در جریان دومین و سومین هفته و ۵۰٪ حالات در هفته چهارم و پنجم مشاهده میشود. ازین رفتن این عارضه خیلی به تانی صورت گرفته و در فاصله هفته ششم تا هشتم عملی میشود. سپس مقدار گاما گلوبولین در حد اعتدال باقی میماند و بندرت از ۲ گرم در لیتر تجاوز میکند.

در سیروزها اکثراً مقدار کل گاما گلوبولینها افزایش پیدا میکنند گاهی در ربعی از موارد

سیروز آلکلیک با سیروز Post hepatic و در ۴۰٪ از سیروزها نیکه اتیولوژی نامعین دارند این مقدار

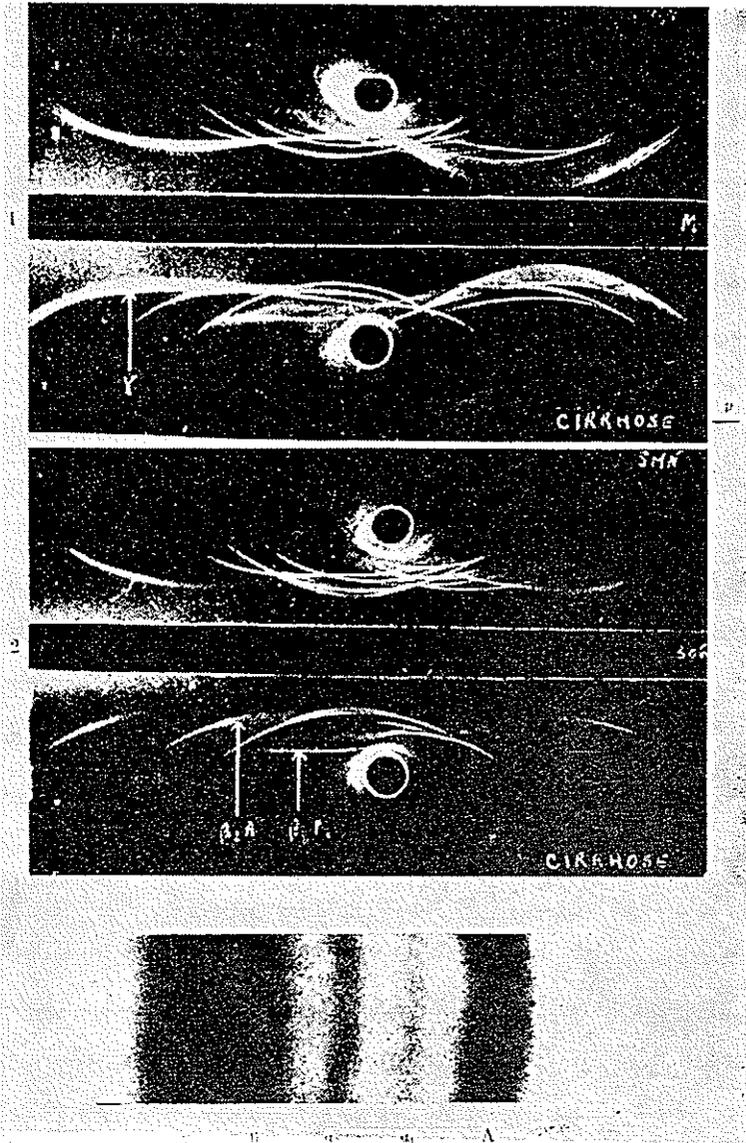
گاما گلوبولین بحالت طبیعی باقی مانده و کمک مؤثری برای تشخیص بیماری نمیکند. باید در نظر داشت که در سیروز الکلیک این مقدار بندرت بالاتراز چهل (۴۰) گرم در لیتر مشاهده میشود (۷٪ موارد) ولی در سیروز Post hépatique این نسبت به ۱۸٪ میرسد. غالباً در باند الکتروفوریتیک با قسمتهای بتا و گاما گلوبولین متکی میشوند که این دو متمایل بهم بوده وقابل اختلاط میشوند وتصویر مربوطه میتواند مبین سیروز باشد. در سیروز افزایش گلوبولینها توأم با کاهش قابل ملاحظه مقدار آلبومین سرم خون میباشد و در اینصورت تغییر زیادی در نسبت آلبومین بگلوبولینها مشاهده میشود معذالک غیر طبیعی بودن نسبت اخیر خاصیت اختصاصی محسوب نمیشود چه بطور فراوان در تعداد زیادی از عوارض مزمن این تغییر نسبت دیده شده و بنظر میرسد که آلبومین هیچگونه رلی در پیدایش استسقاء سیروزی (Ascite cirrhotique) بعهدہ ندارد.

ایمونوالکتروفورز که بوسیله هارتمن (Hartmann)، بورتین (Burtin)، گرابار (Grabar) و فوور (Fauvert) برای مطالعه عوارض کبدی مورد استفاده قرار گرفته نشان میدهد که هیپر گلوبولینمی مربوط بسندرم انفلاماتوار شامل گروه گلوبولینهای ایمنی  $\beta_2M$  و  $\beta_2A$  و گاما گلوبولین میشود مخصوصاً فراکسیون Macroglobulinique -  $\beta_2$  مسئول مثبت شدن فلوکولاسیون میباشد.

تجربیاتیکه بوسیله هارتمن و فوور انجام گرفته واستدلالات علمی ناسپردگان جای هیچگونه تردیدی در امر فوق باقی نمی گذارد. ایندودانشمند سرم طبیعی را انتخاب وبآن تدریجاً وبطورتصاعدی گاما گلوبولین خالص و ماکرو گلوبولینهاییکه از سرم بیماران (Waldenström) بدست آورده اند اضافه میکنند سپس در آنها واکنشهای فلوکولاسیون را انجام داده ومشاهده میکنند که تنها با افزودن گاما گلوبولینها در تستهای تیمول وسفالین کلسترول و قرمز کاوئیدال تغییری حاصل نمیشود ولی با اضافه نمودن ماکرو گلوبولینها تستهای فوق الذکر بهم بیخوردند و هر اندازه که مقادیر آنها بالا میرود این اختلال نیز شدیدتر میشود پس در اثر اشتراك مقدار کم ماکرو گلوبولین با گاما گلوبولین تغییرات قابل ملاحظه رخ میدهد.

این مشاهدات علمی در هپاتیتهای حاد همچنین در هپاتیتهای مزمن وسیروزها علاوه بر طرق فوق الذکر از راه مطالعه اولتراسانتریفوگاسیون وتفکیک مواد متشکله سنگین ومطالعه ایمونولوژیکی این قسمت که نتیجه آن  $\beta_2$  ماکرو گلوبولینها Macroglobulines -  $\beta_2$  میباشد تصدیق گردیده اند.

در کلیشه‌های ذیل که مربوط بسیروزاتیبیک میباشد نکات مهم زیرملاحظه میشود .



(شکل ۱)

۱- در الکتروفورز روی کاغذ افزایش گاما گلوبولین (۳۱٪) و اختلاط و بهم پیوستگی

فراکسیون بتا با گاما دیده میشود.

۲- در ایمونوالکتروفورز:

در کلیشه ۱ قوسهای رسوبی درمحل ( $\alpha_2$  - globulines) کاهش یافته و در مقابل تست گاما گلوبولین ها افزایش می یابد.

در کلیشه ۲ افزایش مهمی در  $\beta_2$ -A و  $\beta_2$ -M گلوبولینها دیده میشود که مخصوصاً باایمن سرم (تصویر ۳۰۶ باوجهت) قابل رویت است.

روش دیگر برای مطالعه تغییرات پروتئینها در جریان عوارض هپاتیک آماسی عبارت است از رسوب دادن او گلوبولینهای سرم نسبت بعمل PH در محلولهای الکترولیتی ضعیف این طریقه در فیش رتیکولواتدوتلیال Sandor بکار برده شده است و عبارت است از تعیین منحنی های مخصوص Vargues که کارهای عملی آن توسط Vargues و Aron انجام گرفته است. تغییرات PH برای رسوب دادن گلوبولینهای آلفا و بتا و گاما در جریان هپاتیتهای ویروسی وایکترها اطلاعات جالبی در سیر و پیشرفت این عوارض در دسترس میگنارد.

راکسیونهای گروس - هانگروماک لاگان که باز دیاد گلوبولینها مخصوصاً بنوع  $\beta_2$  تعبیر میشوند بعلت ستظار نمودن یک پدیده کیفی که عبارت از عدم ثبات پلاسما یا لابیلیته پلاسما تیک میباشد بسیار مفید میباشد این راکسیونها متکی بر مشاهدات زیر هستند :

الف - رقیق نمودن سرم با آب مقطر ایجاد یکنوع تیرگی میکند.

ب - تعداد زیادی از مواد کلوئیدی در سجاورت کلوئیدهای سرم که بطور کیفی یا کمی دچار اختلال شده اند ثبات خود را از دست داده و فلوکوله میشوند.

در این فعل و انفعالات افکتور یا عامل اجرا ممکنست یک کلوئید مصنوعی باشد مانند سفالین کلسترول (واکنش هانگر) و قرمز کلوئیدال (واکنش دوکسی Ducci).

عواملیکه در ایجاد فلوکولاسیون دخالت میکنند و ثبات کلوئیدی را بهم میزنند مانند تیمول (واکنش مالک لاگان) و سولفات دو زنگ (واکنش کونکل زنگ) و آب مقطر.

ج - بطور طبیعی انواع گاما گلوبولینها عمل انعقاد (فلوکولاسیون) رابعده دارند و آلبومینها عمل جلوی گیری از انعقاد را - اثرات کیفی و کمی این پروتئینها در مبتلایان به هپاتیتها - سرورزا - لوپوس اریتماتوز - آندو کاردیت حاد و پولی آرتريت وغيره مشخص و قابل ملاحظه میباشد.

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

در حقیقت افزایش بارهای مثبت پروتئینها موجب تجزای اتصالهای هتروپولر - کمپلکس سفالین - پروتئین شده و سبب فلوکولاسیون کلی سرم طبیعی یا مرضی میگردد.

برای ثابت نگهداشتن PH محیط اغلب تستهای فلوکولاسیون را در محیط تامپونه که بطور ضعیف یونیزه شده عمل میکنند. مثلاً ورنال باضافه ورنال سدیک در راکسیون مالک -

لاگان با تیمول که در این را کسیون جسم اخیر روی پروتئینها و بعضی از لیپو گلوبولینها ثابت شده و رسوبی تشکیل میدهد که عبارتست از Protéine - thymol - Phospholipides همچنین با تغییر PH میتوان سرم طبیعی را مثبت تغییر داد یا بعکس سرم مثبت را با افزایش قوه یونیک که با اضافه نمودن کلرور سدیم محیط حاصل میشود تبدیل منفی نمود.

سهولت اجرای را کسیونهای فلوکولاسیون در عین حال از نقطه نظر نتیجه مستلزم دقت زیاد در طرز عمل و تهیه محلولها و زمان قرائت نتیجه و PH معرفها و حرارت محیط میباشد.

درایکترهائی که با عارضه سلولی توأم هستند تستهای فلوکولاسیون همیشه مثبت اند ولی در اشکال Cholostatiques و هپاتیتهای ویروسی و ایکتره های انسدادی بعکس منفی میباشند.

را کسیون هانگر در این مورد حساستراز همه بوده و در هفته اول ۹۴٪ جواب مثبت میدهد و منفی بودن آن بعد از انقضای دو ماه امکان دارد. این واکنش تحت تأثیر نفوذ ترکیبی از

globuline  $\alpha_1$  قرار دارد. در سیروزها نتایج باشکال قابل مقایسه هستند و را کسیونهای فلوکولاسیون ضمن سیروز آلکلیک بطور ثابت مثبت نیستند برعکس در سیروز post-hépatique

را کسیون ماگ لاگان بندرت کمتر از ده واحد بوده و همیشه بالای ۶۰ واحد است. را کسیونهای فلوکولاسیون از نظر سهولت در طرز عمل خیلی متداول شده ولی اطلاعات جامع و کافی در تمام

سوارد عدم کفایت کبدی نمیدهد همچنین نتیجه این را کسونها نمیتواند عوامل بسیار مهم در تشخیص یا پیش بینی عوارض کبدی محسوب گردد. هر گاه این واکنشها را بمعنی واقعی

خود در نظر بگیریم نتایج حاصله از آن بصورت گزارشات بیولوژیکی قابل بحث بوده و مستلزم تطبیق با سایر آزمایشات لازم و اوبسرواسیونهای کلینیکی است.

واکنش آماسی (Syndrome inflammatoire) بطور حتم بستگی با اهمیت و رل گلوبولینهای ایمنی و بعضی حالات فیزیوشیمی مانند PH دارد. با وجود اینکه این واکنش

در پاتولوژی کبدی خیلی مشاهده میگردد معذالک حالت اختصاصی برای امراض کبدی محسوب نمیشود حساسیت آن نیز نسبتاً ضعیف است زیرا در اغلب نمونه های بیوپسی در اشخاص

بالغ علائم آماسی خفیف دیده میشود بدون اینکه مابین بعضی از آنها بتوان تفسیر بیولوژیکی واقترافی واضحی نمود.

### سیتولیز کبدی

نقاط ضعف و عدم حساسیت و غیر اختصاصی بودن مشخصات خونی در را کسیون انفلاما-توار دامنه تجسسات بیوشیمی را بیکدسته دیگر از آزمایشها سوق داده است که در نتیجه این

تفحصات نه تنها واکنشهای بیوشیمی دیررس کبد بیمار معلوم میشود بلکه سیتولیز کبدی را پیش بینی و جواب مستقیم آنرا نیز بیان میکند.

تجربیات فیزیولوژیکی که هم از راه آزمایشگاهی و هم از راه عمل بر روی حیوانات لابر اتواری انجام گرفته عقیده و بیان علمی فورور (R. Fauvert) را بشود میرساند بدین معنی که لیزسلولی قبلاً ایجاد ضایعات بیوشیمیک مینماید که انعکاس آنرا میتوان با تغییراتی که در پلاسماي خون حاصل میشود پیش بینی کرد.

هرگاه اختلالی در قابلیت نفوذ طبیعی غشاء سلولی ایجاد شود منجر بفرسودگی و شکستگی این غشاء میگردد و در نتیجه علاوه بر آنکه یونهای معدنی داخل سلولی مانند پتاسیم و منیزیم در خون آزاد میگردند موادی از قبیل آهن - ویتامین B<sub>12</sub> و آنزیم های سلولی که بحالت عادی در سیتوپلاسم ذخیره شده بودند وارد خون میگردند. بنابراین نمایان شدن اینموارد یا افزایش آنها در سرم خون موجب عیان و قطعیت یافتن سندرم سیتولیز کبدی میگردد و این همان بیان فورور (Fauvert) می باشد (سیتولیز هیپاتیک). رجحان این طریقه برواکتشن آماسی در اینستکه پلاسما جواب سریع با شفتگیهای سلولهای اپیتلیال میدهد حتی در جریان هیپاتیتهای حاد با توسعه و پیشرفت نیک خیم.

در حقیقت اهمیت این طریقه در اینستکه هرگاه تشخیص رادر مرحله قبل از بروز علائم سیروز داده باشند تراپتیک مخصوصاً کورتیکو تراپی میتواند ضایعات را ترمیم و یا ثابت نگاه داشته و از پیشرفت و توسعه آن جلوگیری کند.

افزایش آهن سرم خون دلیل بر نکرز سلول کبدی است بطوریکه این حال را در سگ نیز بعد از مسموم کردن با نتراکلرور کرین ثابت کرده اند.

در جریان هیپاتیتهای حاد این افزایش آهن دیرتر از ازدیاد ترانس آمینازها صورت گرفته و تقریباً پایدار مینماید. از اولین روزهای ایکتر بطور وضوح دیده شده و در حدود هفته دوم بعد از اوائل سقوط بیلروبین بمنتهی حد خود میرسد سپس منحنی با آرامی قوس نزولی خود را تا هفته هفتم الی هشتم طی میکنند. مقدار آن در هیپاتیت حاد هر گز از ۱۰۰ μg پائینتر نمیآید سندر می که اغلب بطریقه Heilmeyer و Plottner با اورتوفنانترو لین Ortho - Phénan - throline تعیین مقدار میشود در  $\frac{4}{3}$  حالات از ۱۰۰ μg/۱۰۰ ml تجاوز میکند و در بیشتر ازنصف موارد در حدود ۲۵۰ μg/۱۰۰ ml است.

برعکس در جریان هیپاتیتهای مربوط به کلرپرومازین (Chlorpromazine) و هیپاتیتهای آمیبی و اسپیروکتوزایکترو هموراژیک (Spirochetose ictéro - hémorragique) مقدار آهن سرم خون بطور طبیعی باقی مینماید.

فری تین (Ferritine) که یک نوع پروتئین سلولی است (توضیح - در سلولهای مخاط گوارشی مخصوصاً اثنی عشر پروتئینی وجود دارد بنام آپوفری تین که میتواند آهن را بچود گرفته

و آنرا بفری تین تبدیل کند. این عمل به آنزیمهای پروتئینی مربوط است که آهن دو ظرفیتی را اکسیده و بسه ظرفیتی تبدیل میکنند) در حالات هپاتیت در خون ظاهر میشود و این امر به طریق ایمونولوژیکی ثابت و نشان داده شده است.

در سیروزها نسبت با اهمیت ضایعات بعلت عدم هماهنگی بین آهن سرم خون و نتایج سایر آزمایشهای سیتولیز تفسیر آنها خیلی دقیق و مشکل میباشد در سیروز عمومی ۲٪ هیپر - سیدرمی دیده میشود برعکس در انسداد مجاری صفراوی یا در عوارض سرطانی سیدرمی بحالت طبیعی باقی میماند.

کبد مخزن فیزیولوژیکی ویتامین  $B_{12}$  محسوب میشود. در جریان هپاتیتهای حاد مقدار سیانو کوبالمین (یا ویتامین  $B_{12}$ ) سرم دائماً بالا میرود و بانکروز سلولی کبد نسبت مستقیم دارد. در حالات نیکه خیم بطور زودرس و قبل از موقع ظاهر میشود ولی پایدار نیست برعکس در حالات وخیم افزایش آن پایدار است هم چنین در ریرقانههای شدید و سرطانههای کبدی نتایج حاصله شصت برابر نرمال میباشد.

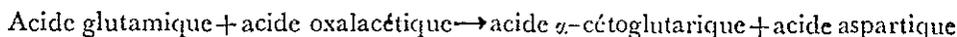
این نتایج در مورد سیروزها خیلی ناجورند در سیروزهای صفراوی و یرقانههای انسدادی مقادیر آن بحالت طبیعی باقی میماند نظریابینکه هپاتوسیتها (Hépatocytes) سرشار از آنزیمها میباشند در جریان سیتولیز این آنزیمها آزاد میگرددند و می توان با تجسس و دوزاژ آنزیمهای اختصاصی باروشهائیکه درعین حال نسبتاً ساده و خیلی حساس میباشد خدمات ذیقیمتی به تشخیصهای کلینیکی نمود.

این روشها عبارتند از تعیین فعالیت ترانس آمیناز یک سرم که در حالت فعلی بهترین جوابگوی خواسته های فوق الذکر است و بعنوان مهمترین تست جهت تشخیص هپاتیت حاد معرفی میشود.

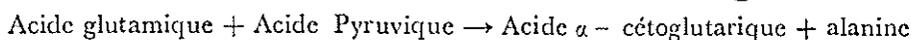
اسید گلوتامیک بهترین سوبسترا (Substrat ساده ایستکه آنزیم در روی آن اثر میکنند) برای دو نوع آنزیم ترانس آمیناز میباشد ایندو نوع آنزیم خیلی مهم بوده و فعال هستند و عبارتند از ترانس آمیناز گلوتامیک اکسال استیک (Transaminase glutamique oxalacétique) و ترانس آمیناز گلوتامیک پیروویک (Transaminase glutamique Pyruvique) که اولی را باعلاست اختصاری T.G.O و دومی را با T.G.P نمایش میدهند. ایندو آنزیم بحد کافی در کبد وجود دارند.

قلب - عضلات - کلیه ها - لوزالمعده مقدار زیادی T.G.O دارند در صورتیکه T.G.P بحد وفور در کبد و بعد در کلیه ها جایگزین میگردد.

اولی را کسبون زیر را بعهده دارد و موجب تبدیل دو آمینو اسید دی کاربوکسیلیک میگردد.

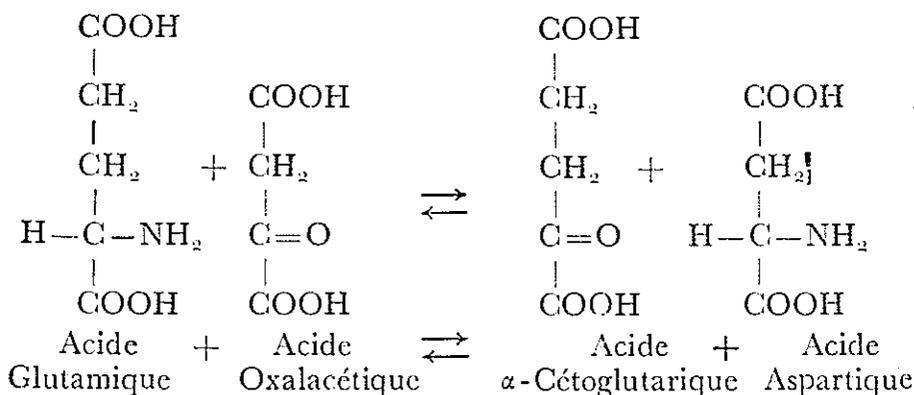


در را کسبون نوع دوم بجای اکسال استیک اسید پیرویک بکار میرود.

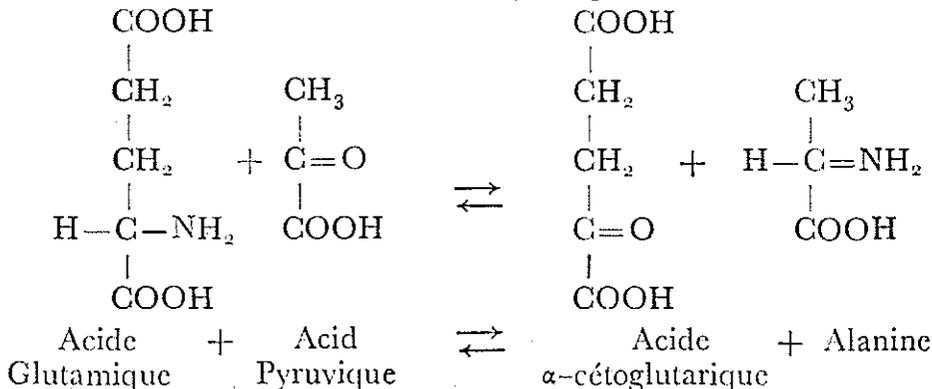


افزایش ترانس آمینازها که بطور تجربی از راه تجویز مواد سمی و ویروسها مخصوصاً با استفاده از تکنیک اختلال در عروق کبدی (Clampage) ایجاد شده باشد متناسب است با درجه کمبود اکسیژن محیطی یا فقدان آن (Anoxie) که این حالت موجب آزار سلول کبدی میشود و ایندوره را مرحله بیوشیمییک سمیتولیز کبدی مینامند و این قبل از بروز علائم ضایعات سلولی است. بنابراین در جریان هپاتیت های حاد ویروسی که سندرم سمیتولیز مسلماً وجود دارد ترانس آمینازها از قبیل T.G.O و مخصوصاً T.G.P افزایش می یابند.

Transaminase Glutamique - Oxalacétique : T. G. O.



Transaminase Glutamique - Pyruvique : T. G. P



درجه فعالیت آنزیماتیک از راه آمیناسیون اسید های حاصله بوسیله اسید گلووتامیک تعیین میشود یعنی اسیدهای آمینه که تشکیل یافته اند مانند اسیدآسپارتیک ویا آلانین اینها را دوزاژ واز روی آن پی بفعالیات آنزیمی میبرند ولی این راه طولانی است و سهلترین روش که جواب سریع میدهد عبارتست از تعیین مقدار اسیدستونیک (اسیدآلفاستوگلووتاریک) حاصله . برای اینکار باز دو طریقه موجود است:

یکی روش آنزیماتیک است که آنزیم دزهیدروژناز  $DPNH_2$  را بکار میبرند که در نتیجه اسیدستونیک فوق باسیدآلکل احیا می شود و کاهش آنزیمی را با فوتمتر می سنجند . دیگری روش شیمیائی است که اسیدحاصله را بشکل  $Dinitro\ 2,4\ phenylhydrazone$  تبدیل میکنند و با روش کولوریمتری دوزاژ مینمایند .

در هپاتیت های ویروسی بالا رقتن هر دو نوع ترانس آمیناز ثابت است . در ۹۰٪ موارد بیشتر از ۳ واحد کولوریمتری است و گاهی خیلی قابل ملاحظه بوده و تا ۴۰ واحد میرسد . این افزایش چندین روز و بعضاً چندین هفته قبل از ظهور یرقان دیده میشود . حداکثر آن در موقع استقرار یرقان است .

اکثراً اوقات مقدار تام  $T.G.P/S$  از مقدار  $T.G.O/S$  تجاوز میکند و رابطه  $T.G.O/T.G.P$  معکوس است ولی ترتیب ثابتی ندارد .

کاهش سرعت پائین آمدن فعالیت ترانس آمینازی بر حسب حالات مختلف متفاوتست ممکنست در عرض چند روز بحال عادی برگشت نماید . غالباً طرز پائین آمدن ابتدا سریع بوده بعد خیلی با آرسی صورت میگیرد .  $T.G.O/S$  سریعتر از  $T.G.P/S$  تنزل می یابد بقسمیکه رابطه  $T.G.O/T.G.P$  کمتر شده و از حد اقلی میگذرد که از ۰/۰ هم پائین تراست سپس بحالت طبیعی عودت کرده و از ۱ بالاتر میشود . بطور کلی مدت هیپرترانس آمینازی ازدو تا هشت هفته طول میکشد . مابین وخامت و شدت توسعه هپاتیت با میزان ترانس آمینازها رابطه معینی وجود ندارد حتی بین ترانس آمینازها و درجه اهمیت هیپر بیلیروبینمی و علائم عدم کفایت سلولی یا واکنشهای آماسی نیز نسبتی وجود ندارد .

تغییرات ترانس آمینازها برای پیش بینی های دور دست مفید میباشد تمام حالات پایدار بودن یا افزایش جدید آنها دو ماه بعد از ابتدای ایکتر علامت عود یا پیشرفت بیماری است معذالک تا بیروز Post - hépatique مهلک نمی باشد . در موقع بهبودی بدون اینکه آثاری از خود باقی گذارد بمقدار تام خود میرسند .

برای تشخیص هپاتیت های غیر یرقانی (Anictériques) تغییرات ترانس آمینازها خیلی مهم است در این حالت منحنی فعالیت ترانس آمینازی با منحنی حاصله در اشکال یرقانی کاملاً

قابل مقایسه میباشد درایکتربا کلرپرومازین (Chlopromazine) وایکترو Impaludation وایکترو دیستوما توز کبدی Distomatose hépatique مقدار ترانس آمیناز خون بالا نمیرود ولی در جریان هپاتیت‌های مونونوکلئوز عفونی (Mononucléose infectieuse) مقدار آن بیشتر میشود.

در سیروز آتیبیک معمولاً T.G.O بطور ملایم بالا میرود (از دوپست واحد کمتر است) در صورتیکه در اشکال Post-hépatiques افزایش خیلی مهم در T.G.P دیده میشود (۲٪ حالات بالاتر از سیصد واحد) با در نظر گرفتن اینکه فعلاً طرقتی برای شناسائی ویروسها وجود ندارد میتوان افزایش فعالیت ترانس آمینازی سرم مخصوصاً T.G.P را بهترین و حساسترین روش برای تشخیص هپاتیت ویروسی حاد دانست.

مسئله اختصاصی بودن واکنشها در مورد ترانس آمینازها نیز صدق میکند مخصوصاً برای T.G.O.

بعضی از اعضاء از نقطه نظر آنزیم T.G.O خیلی غنی میباشند از آن جمله قلب - عضلات - مغز - کبد - کلیدها - ولوز المعده همچنین در صفر نیز مقدار زیاد وجود دارد.

آنزیم T.G.P اختصاص بضایعات کبدی دارد چه غلظت و تراکم آن در کبد خیلی بیشتر از T.G.O میباشد. در مورد سیتولیز تعداد تستهای آنزیمی نسبتاً زیاد میباشد و این کثرت تستها غیر اختصاصی بودن بعضی از آنها را نیز جبران میکند.

آنزیمهای مختلفی که در نتیجه انهدام سلولی آزاد میگردند افزایش نسبی آنها بسته به عضویکه دچار نکروز شده ستغییرند. با تجسسات علمی زیاد توانسته‌اند چندین آزمایش آنزیمی را باهم توأم نمایند تا علاوه بر آشکار نمودن وجود یک سیتولیز موقعیت آنرا نیز یافته و وسعت آنرا نیز اندازه گیری نمایند.

آنزیمهاییکه بحد کافی حائز خواص اختصاصی بوده وهم از نقطه نظر حساسیت دوزاژ مهم میباشند موجب تغییرات بزرگ بقرار ذیل میگرددند:

عمل گلیکولیز (Glycolyse) بوسیله آلدولازها و لاکتیکو دز هیدروژناز-Lacticode (hydrogénase) سیکل کربس (Krebs) بوسیله مالمیکو دز هیدروژناز و ایزوسیتریک دز هیدروژناز. متابولیسم پرتیدی بوسیله اورنیتین کاربامیل ترانس فراز (Ornithine Carbamyl transférase) در جریان گلیکولیز بر حسب اصول اسبدون سیر هف (Embden - Meyerhof) اسید فروکتوفورانوز ۱-۶ دی فسفریک (F I-6 di p) بوسیله آنزیم آلدولاز از وسط زنجیر کربنه بدومولکول تریوز فسفات قطع میگردد.

آلدولاز قادر است سایر آلدئیدها را با استر فسفریک دی هیدروکسی استون ترکیب

دهد بنابراین خاصیت طولانی و یا کوتاه کردن زنجیرستوزها را دارد.

تجسسات علمی جدید نشان میدهد که سرم خون حداقل دارای دو نوع آلدولاز میباشد یکی با مبدأ عضلانی و دیگری با مبدأ کبدی است (Leuthardt et Wolf, Schapira et Dreyfus). تغییرات آلدولازی سرم در جریان بعضی عوارض خیلی واضح است. اساس اندازه گیری فعالیت آلدولازی، بنی بر تشکیل تریوز فسفاتها در اثر قطع آنزیماتیک F<sub>1-6</sub> di P میباشد.

این اندازه گیری باروشهای زیر صورت میگردد:

الف - باروش Sishley et Lehninger از راه دوزاژ اسپکتروفوتومتری دو ترکیب دی نیترو ۲-۴ فینیل هیدرازون (Dinitro 2-4 Phenylhydrazon) دو نوع تریوز مربوطه. ب - باروش Wolf, Forster et Leuthardt که واکنش قطع شدن... و کول Fr-6 di P را با راکسیون DPNH<sub>2</sub> توأم کرده و کاهش ضریب نوری را در اولتراویوله اندازه گیری میکنند. در حالت طبیعی فعالیت آلدولازی ضعیف میباشد ولی در جریان هپاتیتهاى حاد این فعالیت تا ده برابر میزان طبیعی افزایش می یابد و معمولاً در طول هفته سوم به میزان طبیعی عودت میکنند.

هر اندازه که درجه هپاتیت شدیدتر باشد میزان تمزق فوق کندتر میباشد. درایکترهای مکانیکی و سیروزها میزان آن بحال طبیعی باقی میماند و از این لحاظ در تفسیر دوزاژها و تشخیص لازم باید دقت نمود. افزایش آلدولاز خون Hyperaldolasémic را نمیتوان انحصاراً تعبیر برلیزسولوی نمود چه در امراض متابولیک که نکرور هپاتیک وجود ندارد مانند Polycories glycoléniques این حالت مشاهده میشود نیز در جریان میوپاتیها (Myopathies) و در انفارکتوس میوکارڈ و بعضی از سرطانها آلدولاز خون بیشتر میشود. در جهت افزایش فعالیت ترانس آمینازی و آلدولازی فعالیت یکنوع آنزیم دیگر با اسم دز هیدروژنازلاکتیک نیز فزونی می یابد.

آنزیم آسیدنی کوتی نیک با بکار بردن DPNH<sub>2</sub> عامل ستونی اسید پیرویک را احیا و آنرا به عامل آلکلی یعنی اسیدلاکتیک تبدیل میکند و این خود انعکاس یک نکرور نسجی است پس مقدار آن نیز در جریان هپاتیتهاى حاد و میوپاتیها مانند انفارکتوس میوکارڈ بیشتر میشود. اصول اندازه گیری آلدولاز با این ترتیب است که سرم را در مجاورت پیروات (Pyruvate) قرار میدهند و کاهش غلظت DPNH<sub>2</sub> را بر روش اسپکتروفوتومتر اندازه میگیرند.

ولی این راکسیون خاصیت اختصاصی بودنش کمتر است و یک تست مستقیم برای

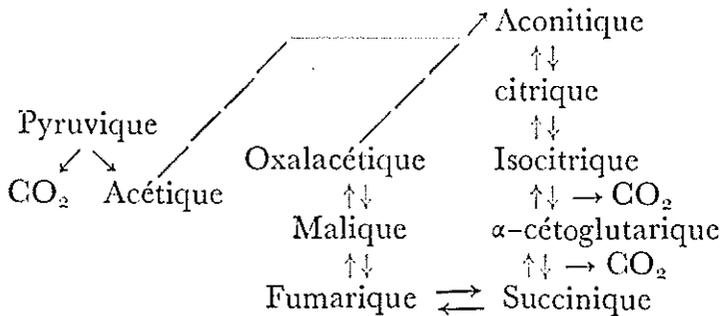
سیتولیز محسوب نمیشود زیرا درحالات کم خونی Anémic Pernicieuse و سرطانه‌های تعمیم یافته نیز فعالیت این آنزیم خیلی زیاد میشود.

در سیکل کربس مثل غالب فرمانهای DPN دزیدروژناز مالیک اثر کرده و از عامل الکلی نوع دوم آن 2H میگیرد و آنرا تبدیل بعمل ستونی میکند و جسم حاصله عبارتست از اسید اکسالواستیک (DPN تبدیل به DPNH<sub>2</sub> میشود) تجربه نشان میدهد در موشی که با CCl<sub>4</sub> سمومیت ایجاد کرده باشند مقدار آنزیم فوق بیشتر میشود. در هپاتیتها بطور وضوح مقدار آنزیم بالا رفته بعکس در سیروزها و یرقانهای انسدادی مقدار آن پائین می‌آید.

در سیکل کربس تبدیل ایزوسیترات با اسید آلفا ستونیک با پنج اتم کربن یعنی اسید آلفا ستو گلو تاریک که او و لوگ فوقانی اسید اکسالواستیک می‌باشد در نتیجه از دست دادن 2H بوسیله آنزیم TPN ایزوسیتریک دزیدروژناز صورت گرفته و پس از حذف یک مولکول CO<sub>2</sub> بوسیله آنزیم دکربوکسیلاز اسید فوق (اسید آلفا ستو گلو تاریک) حاصل میشود.

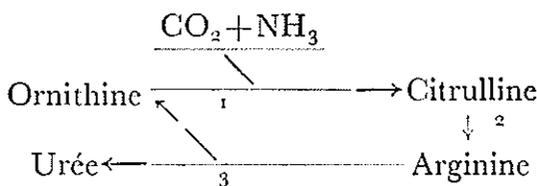
از نظرایکه را کسیونهای اخیر برگشت پذیر و دوطرفه میباشد هر گاه خلاف جهت اولیه را در نظر بگیریم میتوان از طریق بیوشمی CO<sub>2</sub> را در یک ترکیب آلی وارد کرد و از اینراه برای مرتبه اول توانستند عملاً اینکار را انجام دهند.

در تصویر زیر که عبارت از سیکل کربس میباشد محل دخالت و طرز تأثیر دوفوق دزیدروژناز فوق یعنی مالیک و ایزوسیتریک نشان داده شده است.

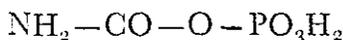


مطالعات جدید با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری ثابت میکنند که در انسان در اثر هپاتیت‌های حاد مقدار ایزوسیتریک دزیدروژناز بنسبت زیادی افزایش مییابد و این مطالعات هماهنگ با مطالعاتی است که با ایجاد سمومیت تراکلور کربن در موش انجام میدهند. ارزشها و نتایجی که باین ترتیب بدست می‌آیند تقریباً ده برابر مقدار طبیعی بوده و منحنی حاصله بطور حساس سوازی با منحنی ترانس آسینازها میباشد. افزایش آن در دره روز اولیه یرقان بوده و برگشت آن بحالت طبیعی در حدود اوائل هفته سوم صورت میگیرد.

در سیروزها و یرقانهای انسدادی افزایش قابل ملاحظه‌ای دیده نمیشود. در سرطانهای ثانوی کبد افزایش آن از سه تا چهار برابر حد طبیعی نمیگذرد. با در نظر گرفتن این دلایل قوی تعیین فعالیت دز هیدروژناز ایزوسیتریک یکی از علائم تشخیصی سیتولیز محسوب میشود. تجربیات کربس و همکارانش در موضوع اوروزنز (Uréogénèse) کبدهی اهمیت بعضی از اسیدهای آمینه را نشان میدهد. این اسیدهای آمینه حاصل آمونیاک بوده و تحت تأثیر آنزیمهای مربوط سیکلی را بوجود میآورند که فعالاً جنبه کلاسیک پیدا کرده و بقرار زیر است.

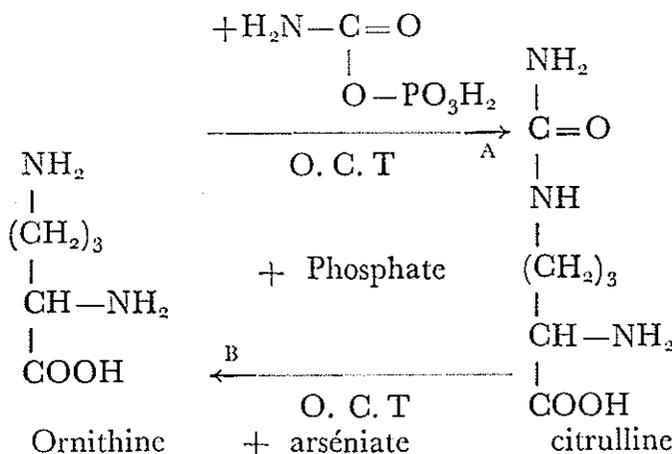


راکسیون یک، بعلت غامض بودن ترکیبات مربوطه بطور خلاصه در تصویر نشان داده شده در این واکنش یک مولکول کاربامیل فسفات Carbamyl - phosphate بفرمول زیر زبرد خالت میکند.



بوسیله آنزیم ترانس کاربامیلاز Transcarbamyase را دی کال کاربامیل  $(\text{NH}_2\text{CO})$

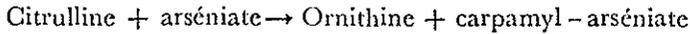
روی اورنیتین انتقال می یابد و آنرا به سیترولین تبدیل میکند.



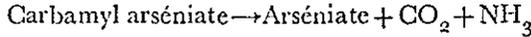
اثر اورنیتین کاربامیل ترانسفراز

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

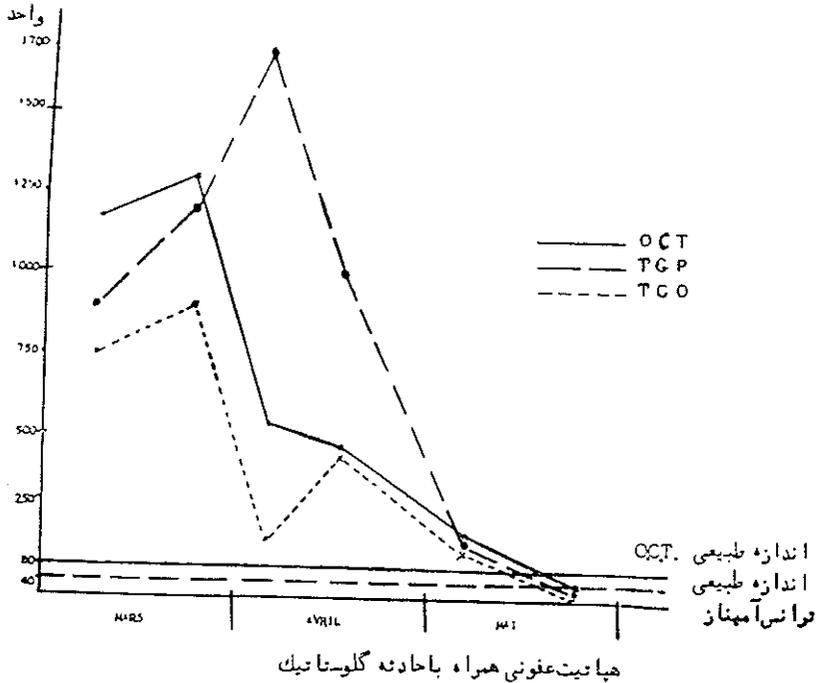
برگشت پذیر است. کربس نشان داده است که در مجاورت آرسنیات سیترولین با واکنش آنزیماتیک دوباره تبدیل به اورنیتین میشود.



کاربامیل آرسنیات حاصله در این شرایط ثابت نبوده و تدریجاً به آرسنیات - آمونیاک و  $\text{CO}_2$  تجزیه میشود.



از این واکنش میتوان برای تعیین مقدار و غلظت O.C.T استفاده کرد. برای اینکار از دو طریق میتوان عمل نمود یکی از راه دوزاژ  $\text{CO}_2$  حاصله بروش ایزوتوپیک با بکار بردن  $\text{C}_{14}$  که اینراه برای لابراتوارهای عادی امکان پذیر نیست.



(شکل ۲)

طریقه دیگر از راه دوزاژ آمونیاک حاصله بروش Reichard است که با انجام میکرو-دیفریون و بعد استفاده از واکنش رنگی نسلر عملی میشود.

نظریات دیگر معرف نسلر پایدار نیست این روش را با تکنیک Demange, Ballan, Moretti et Staffen حساستر کرده اند یعنی بعوض معرف نسلر از معرف برتلو (Berthelot) که عبارت از فنل - هیپو کلریت است استفاده میکنند تکنیک اخیر توسط M. L. Girard, F. Rousselet,

M. Koch ساده تر شده که برای جدا کردن آمونیاک ازدیالیز استفاده کرده و نیز دستگاه اتوساتیکی را بکار میبرند.

دوزها را بطور سری و توأم با تفحصات عمیق علمی در پاتولوژی هپاتیک انجام میدهند. تعیین مقدار O.C.T بروشیکه سریع - حساس و دقیقی بوده و مورد تأیید مراجع علمی باشد حائز خاصیت اختصاصی این آنزیم برای کبد بوده و با سایر آنزیمهای فوق الذکر قابل مقایسه میباشد چه در حالات آزار سلول کبدی بمقدار قابل توجهی در خون میریزد.

حال لازم است اهمیت مقدار O.C.T در کلینیک ونتیجه از زیاد آنرا از لحاظ فیزیو-پاتولوژیکی مورد مطالعه قرار بدهیم. مطالعات ذقیمت چند نفر از جمله مکتب Moretti و Jeffroy و J. Caroli در فرانسه نشان داده است که اگرچه حساسیت تغییرات O.C.T مانند تغییرات ترانس آمینازها میباشد ولی برعکس موجود نبودن خصوصیات آن از لحاظ کلینیکی ارزش آنرا برای تعیین نوع ایکترها (هپاتیت یا انسدادی) از بین میبرد (شکل ۲).

آنزیم برعکس سبب تشخیص سیروز بانال و سیروز اولیه Cirr. biliaire primitif از سیروز کلاسیک مانند سندرم رتانسینون بیلیر و هپاتیت مزانشیماتوز انفلاماتور Syndrome de retention biliaire et l'hépatite mesenchymatose inflammatoire می شود که در اولی مقدار آن بطور ثابت زیاد و در دومی معکوس است.

یک مثال خوب دیگر در مورد استفاده از O.C.T مطالعه جدیدی است که توسط Moretti و شاگردانش ضمن بیهوشی با کلروفورم در زایمان انجام یافته. این دانشمندان برتری دوزاژ O.C.T بر ترانس آمینازها را از لحاظ حساسیت و خصوصیات آن در تشخیص بیماریهای کبدی خفیف تصدیق مینمایند.

بهر صورت فعلاً اظهار نظر قطعی و عقیده نهائی در مورد O.C.T و رل آن در پاتولوژی کبدی شاید خیلی زود است هنوز هم تفحصات در این مورد ادامه دارد و گزارشهای متعدد علمی و آمار آینه این مسئله را بهتر روشن خواهد ساخت. کبد از نظر اهمیتی که در فعالیتهای متابولیکی مختلف بعهده دارد موجب پیدایش آزمایشها و تستهای متعدد برای پی بردن بضایعه سلولی این عضو گردیده است ولی کثرت این تستها در واقع تعداد نقص و اشتباه را مخفی نگه میدارد. بعات عدم حساسیت مخصوصاً اختصاصی نبودن واکنشها تجسسات بیوشیمیک غالباً بهمان نتایج فیزیوپاتولوژیکی منجر میشوند که اتیولوژی آنها مستلزم استحضات مورفولوژیک مستقیم است.

با وجود نکات فوق الذکر نتایج حاصله اطلاعات ذقیمتی را در دسترس میگذارند که

تکمیل روزمره تکنیکها، مدام ارزشهای مربوطه را بالا میبرند.