جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

دراسة لبعض المعايير الفسلجية و الكيموحيوية في النساء المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي

أطروحة دكتوراه تقدمت بها

رقية كريم محمد الكناني

إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة في جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في

علوم الحياة – فرع الحيوان

إشراف

الأستاذ الدكتور ستار جاسم حتروش **الأستاذ الدكتور فاضل جواد آل طعمة**

ذي الحجة 1436 هج تشرين الأول 2015 م

بسمِ اللّه الرَّحمن الرَّحِيم

فَأَمَّا الزَّبَدُ فَيَذْهَبُ جُفَاءً وَأَمَّا مَا يَنفَعُ النَّاسَ فَيَمْكُثُ فِي الأَرْضِ كَذَلِكَ يَضْرِبُ اللّهُ الأَمْثَالَ

*

صدق الله العلي العظيم

سورة الرعد - الآية 17

إقرار المشرفين

نشهد إن إعداد هذه الأطروحة الموسومة (دراسة لبعض المعايير الفسلجية والكيموحيوية في النساء المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي) قد تم انجازها تحت إشرافنا في مختبرات فرع الكيمياء الحياتية / كلية الطب - جامعة كربلاء و كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علم الحيوان / فسيولوجيا الحيوان .

التوقيع :

الاسم : أ. د. فاضل جواد آل طعمة

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان: كلية الطب - جامعة كربلاء

التاريخ:

التوقيع:

الاسم : أ. د. ستار جاسم حتروش

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ:

أقرار رئيس قسم علوم الحياة

أشهد بأن أعداد هذه الأطروحة قد تم في جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم الصرفة – قسم علوم الحياة وفرع الكيمياء الحياتية بكلية الطب وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علم الحيوان / فسيولوجيا الحيوان .

التوقيع :

الاسم:

المرتبة العلمية :

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء

التاريخ :

إقـرار الـمقـوم الـلـغـوي

أشـهد أن الأطروحـة الموسـومة (**دراسـة فسـلجية لـبعض الـدالات البايولوجيـة فـي النسـاء المصـابات بمـرض تشـحم الكبـد غيـر الكحـولي**) تمـت مراجعتهـا مـن الناحيـة اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغويـة وتعبيريـة وبـذلك أصـبحت الأطروحـة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير .

التوقيع:

الاسم :

المرتبة العلمية :

العنوان :

التاريخ :

أقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن اعضاء لجنة المناقشة بأطلاعنا على الاطروحة الموسومة (دراسة لبعض المعايير الفسلجية والكيموحيوية في النساء المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي) وقد ناقشنا الطالب بمحتوياتها وكل مايتعلق بها بتاريخ 17-7- 2016 ووجدنا أنها جديرة بالقبول وبتقدير (جيد جدا) لنيل درجة الدكتوراه في علوم الحياة / علم الحيوان .

التوقيع:

رئيس اللجنة : د. سامي رحيم عبد الكاتب

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية الطب / جامعة الكوفة

التاريخ :

التوقيع :

العضو: د. عودة مزعل الزاملي

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية العلوم / جامعة بابل

التاريخ :

التوقيع :

العضو: د. حسين جاسم عبيد

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية العلوم / جامعة بابل

التاريخ :

التوقيع :

العضو : د. وجدان ثامر مهدي

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية العلوم / جامعة القادسية

التاريخ :

التوقيع :

العضو: د. وفاء فوزي ابراهيم

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية الصيدلة / جامعة كربلاء

التاريخ :

التوقيع :

العضو (المشرف) : د. ستارجاسم حتروش

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء

التاريخ:

التوقيع :

العضو (المشرف):د. فاضل جواد ال طعمة

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية الطب / جامعة كربلاء

التاريخ :

التوقيع :

الاسم : د. نجم عبد الحسين

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة / العميد

التاريخ :

ا لإ هـد ا ء

إلى من أملي رضاه وغايتي حبه ورجائي غفرانه .... الله (جل جلاله) رب العالمين

إلى من أذهب الله عنهم الرجس أهل البيت وطهرهم تطهيرا .... سادتي ومعتمدي والضياء الذي ينير دربي .... محمد واله الأطهار – ع –

إلى أغلى شيء في حياتي .... وطني

إلى القلوب التي غمرتني حبا"وحنانا"وعطفا" .... أهلي

إلى ينبوع الحب والعطاء والصبر ..نور طريقي وعبير أنفاسي .... زوجي

إلى كل يد امتدت لمساعدتي ووقفت لجانبي ....

أ هدي إلـيهم ثـمرة جهودي فـي ربـيع الـحيـاة

لـتكون لـهم نـبـرا ســــــــــــا

....

.... فـي طريـق الـقـيـامـة

رقـيـة

شكر وتقدير

إنه لمن دواعي سروري وقد شارفت أطروحتي على الانتهاء ويطيب لي وباعتزاز بالغ ويشرفني أن أشكر وأتقدم بعميق امتناني وجل احترامي إلى أستاذي الفاضلين القديرين **الأستاذ الدكتور ستار جاسم حتروش - كلية التربية للعلوم الصرفة والأستاذ الدكتور فاضل جواد أل طعمة** - رئيس فرع الكيمياء الحياتية بكلية الطب - جامعة كربلاء لتفضلهما باقتراح موضوع الرسالة وإشرافهما المباشر على العمل والكتابة ولدعمهما وإسنادهما لي طوال فترة البحث ولجهدهما المتواصل لمتابعة إنجاز هذه الأطروحة والنصائح القيمة التي أمداني بها وما وهباني من تشجيع وعطف مستمرين طيلة فترة البحث ، أمدهما الله بالصحة والعافية ..

كما أود أن أتقدم بجزيل شكري واحترامي لكل من ساعدني في متابعة جمع النماذج المرضية وتلك المتعلقة بمجموعة السيطرة من مستشفى الزهراء التعليمي - مدينة الحسين الطبية / دائرة صحة كربلاء المقدسة وأخص بالذكر الأستاذ المساعد الدكتور كريم عبيس النافعي والدكتور محمد الانباري .

والى كل يد امتدت لمساعدتي ولكل إنسان لم يبخل عليَّ بنصيحة أو بدعاء ...

..... أسأل الله سبحانه وتعالى أن يحفظ الجميع وأن يوفقهم لما فيه الخير .....

رقية

الخلاصة

أجريت الدراسة الحالية في مستشفى الزهراء التعليمي في محافظة كربلاء للفترة من شهر كانون الأول /2014 ولغاية نهاية شهر تموز/ 2015، تم فحص (150) أنثى من النساء معدل أعمارهن يتراوح بين (35-50) سنة وكتلة الجسم تتراوح بين (18- 29.9) كغم/ م^2 .

قسمت عينات الدراسة إلى (5) مجاميع كل مجموعة ضمت (30) أنثى :

المجموعة الأولى ضمت إناث غير مصابات بمرض تشحم الكبد واعتبرت مجموعة سيطرة (G1)

المجموعة الثانية ضمت إناث مصابات بمرض تشحم الكبد (G2)

المجموعة الثالثة ضمت إناث مصابات بمرض مصابات بمرض تشحم الكبد ومرض السكري- النوع الثاني (G3)

المجموعة الرابعة ضمت إناث مصابات بمرض مصابات بمرض تشحم الكبد وارتفاع ضغط الدم (G4)

المجموعة الخامسة ضمت إناث مصابات بمرض تشحم الكبد ومرض السكري - النوع الثاني وارتفاع ضغط الدم (G5). وبدورها صنفت هذه المجاميع حسب وجود أو عدم وجود الدورة الشهرية ، العمر والكتلة .

وتم قياس المعايير الكيموحيوية التالية : تركيز الكوليسترول الكلي Cholesterol (TC) Total ، الكليسيريدات الثلاثية Triacylglycerol (TG) ، كوليسترول البروتين ألدهني منخفض الكثافة Low Density Lipoproteins-cholesterol (LDL) ، كوليسترول البروتين ألدهني عالي الكثافة High Density Lipoproteins-cholesterol (HDL- C)، أنزيم الألنين أمينو ترانسفيريز alanine aminotrasferase (ALT) والأنزيم aspartate aminotransferase (AST) ، هرمون البنتراكسين-3 Pentraxin-3 ، هرمون الريسيستين Resistin ، عد كريات الدم البيض العدلة neutrophil واللمفية Lymphocyte وتم قياس تركيز الكلوكوز في مصل الدم وقياس ضغط الدم وحساب كتلة الجسم . وقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية ما يلي :

•ارتفاع معنوي ($P< 0.05$) في تركيز (TC,TG, LDL-C) وانخفاض معنوي ($P< 0.05$) في تركيز(HDL-C) في المجموعة G2 بالمقارنة مع G1 ، وفي G5,G4,G3 بالمقارنة مع G2 .

•ارتفاع معنوي (P< 0.05) في فعالية انزيمي الـــ (ALT,AST) في المجموعة G2 بالمقارنة مع G1 ، وفي G5,G4,G3 بالمقارنة مع G2 .

•ارتفاع معنوي (P< 0.05) في تركيز هرمون البنتراكسين -3 وهرمون الريسيستين في المجموعة G2 بالمقارنة مع G1 ، وفي G5,G4,G3 بالمقارنة مع G2 .

- وقد أظهرت النتائج أن للعمر، كتلة الجسم والدورة الشهرية تأثيرات معنوية في التغيرات الحاصلة في المعايير الكيموحيوية السابقة .

•ارتفاع معنوي (P< 0.05) في نسب كريات الدم العدلة واللمفية في G2 مقارنة مع G1 ولم تلحظ فروق معنوية في نسب العدلات عند مقارنة G5,G4,G3 مع G2 .

وقد أظهرت النتائج أن للعمر، كتلة الجسم والدورة الشهرية تأثيرات معنوية في التغيرات الحاصلة في التغيرات الحاصلة في نسب كريات الدم البيض (االلمفية) .ولم يلاحظ مثل هذا التأثير في نسب العدلات .

قائمة المحتويات

التسلسل	الموضوع	الصفحة
	الخلاصة	أ
	المحتويات	ت
	قائمة الأشكال و الصور	خ
	قائمة الجداول	ذ
	قائمة المختصرات	ز
الفصل الأول		
1	المقدمة	1
1.1	مرض تشحم الكبد	1
2.1	الهدف من الدراسة	2
2	**الفصل الثاني :أستعراض المراجع**	
1.2	الكبد	4
1.1.2	وظائف الكبد	5
1.1.1.2	أيض الدهون	7
2.1.1.2	أيض الكربوهيدرات	8
3.1.1.2	التحلل اللاهوائي للكلكوز	8
4.1.1.2	دورة كريبس	9
5.1.1.2	سلسلة نقل الالكترونات	9
6.1.1.2	مسار السكر الخماسي	10
7.1.1.2	أيض البروتينات	10
8.1.1.2	أيض الهرمونات	11
9.1.1.2	أزالة السموم	11
2.1.2	أمراض الكبد	14
1.2.1.2	الالتهاب الكبدي الفيروسي	14
2.2.1.2	سرطان الكبد	15
1.2.2.1.2	أنواع سرطان الكبد	16
2.2.2.1.2	أنتشار سرطان الكبد	16
3.2.2.1.2	أسباب سرطان الكبد	16
3.2.1.2	تشمع الكبد	17
1.3.2.1.2	الاعراض	18
2.3.2.1.2	العلامات	18
3.3.2.1.2	المضاعفات	19
4.3.2.1.2	الاسباب	20
5.3.2.1.2	فسيولوجيا تشمع الكبد	22
4.2.1.2	داء تشحم الكبد (الكبد ألدهني)FLD	23
1.4.2.1.2	تشحم الكبد الكحولي	24
2.4.2.1.2	تشحم الكبد غيرالكحولي	24
3.4.2.1.2	آلية حدوث تشحم الكبد	25
4.4.2.1.2	اسباب تشحم الكبد	26
5.4.2.1.2	الأمراضية	30
6.4.2.1.2	فسلجة تشحم الكبد غير الكحولي	32

7.4.2.1.2	انتشار تشحم الكبد غير الكحولي	33
8.4.2.1.2	تشخيص تشحم الكبد غير الكحولي	33
2.2	ضغط الدم	34
1.2.2	ضغط الدم الانقباضي	35
2.2.2	ضغط الدم الانبساطي	35
3.2	داء السكر	36
1.3.2	النوع الأول	36
2.3.2	النوع الثاني	37
3.3.2	مرض السكري اثناء الحمل	38
1.3.3.2	الاسباب	38
2.3.3.2	الاعراض	39
3.3.3.2	تأثيرسكرالحمل على الجنين	39
4.3.3.2	التأثيرعلى الجنين بعد الولادة	39
5.3.3.2	تأثيرسكرالحمل على الام	39
4.3.2	أنواع أخرى من مرض السكر	40
4.2	الدالات الكيموحيوية	40
1.4.2	هرمون البنتراكسين - 3	40
1.1.4.2	التركيب	41
2.1.4.2	الوظيفة	41
3.1.4.2	الأهمية السريرية	42
1.3.1.4.2	السرطان	42
2.3.1.4.2	أمراض القلب التاجية	42
3.3.1.4.2	انقطاع النفس الليلي	42
2.4.2	هرمون الريسيستين	43
1.2.4.2	دور الريسيستين في الالتهاب	44
2.2.4.2	التركيب	45
3.4.2	الكولسترول	46
4.4.2	الكليسيريدات الثلاثية	46
5.4.2	اختلال الدهون	47
6.4.2	الأنزيمات الكبدية	50
1.6.4.2	ناقل الببتيد كاما كلوتاميل	51
1.1.6.4.2	الوظيفة	51
2.1.6.4.2	الموقع	52
3.1.6.4.2	التطبيقات	52
2.6.4.2	الفوسفاتيز القلوي	52
1.2.6.4.2	الموقع	52
2.2.6.4.2	الحالات المرضية	53
3.6.4.2	الانزيمات الكبدية ALT,AST	53
7.4.2	السمنة ودليل كتلة الجسم	54
8.4.2	كريات الدم البيض	55
1.8.4.2	خلايا الدم (العدلة)	55
2.8.4.2	خلايا الدم (اللمفاوية)	55
1.2.8.4.2	الخلايا البائية	56

2.2.8.4.2	الخلايا الزعترية	56
3.2.8.4.2	الخلايا المساعدة	57
4.2.8.4.2	الخلايا الخافضة	57
3	**الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل**	
1.3	الاجهزة و المواد	58
1.1.3	الاجهزة	58
2.1.3	الادوات	58
3.1.3	المواد الكميائية	59
2.3	تصميم الدراسة	59
3.3	عينات الدراسة	59
4.3	طرائق العمل	60
1.4.3	جمع عينات الدم	60
5.3	القياسات	60
1.5.3	قياس مستويات كلوكوز مصل الدم	60
2.5.3	قياس مستويات الدهون	61
1.2.5.3	قياس مستويات الكولسترول الكلي	61
2.2.5.3	قياس مستويات الكليسريدات الثلاثية	62
3.2.5.3	قياس مستويات الكولسترول في البروتينات الدهنية عالية الكثافة	64
4.2.5.3	حساب مستويات الكولسترول البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة	65
3.5.3	قياس مستويات ضغط الدم	65
4.5.3	قياس دليل كتلة الجسم	65
5.5.3	تقدير فعالية الأنزيم	65
6.5.3	AST والأنزيم ALT	67
7.5.3	قياس تركيز هرمون الريسيستين	68
8.5.3	قياس تركيز هرمون البنتراكسين-3	70
9.5.3	طريقة عد كريات الدم البيض	71
10.5.3	التحليل الإحصائي	72
4	**الفصل الرابع: النتائج**	
1.4	تركيز الدهون في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	73
2.4	فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية	74
3.4	تركيز الهرمونات الرسيستين والبنتراكسين- 3 في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	75

4.4	مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	76
5.4	تركيزالدهون في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة	77
6.4	فعاليةالأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/ سنة	78
7.4	تركيز هرمونات Pentraxin-3 والـــResisten في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و (45-50)/سنة	79
8.4	مستوى الـ Neutrophilوالـ Lymphocyte في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و (45-50)/سنة	80
9.4	تركيز الدهون في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²	81
10.4	مستوى فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²	82
11.4	تركيز الهرمونات Pentraxin-3 و الـــ Resisten في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²	83
12.4	. مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²	84
13.4	العلاقات الارتباطية	85
5	**الفصل الخامس : المناقشة**	
1.5	التغيرات في تراكيزالدهون	88
1.1.5	مقارنة مجموعة G2مع مجموعةG1	88
2.1.5	المجموعة G3 مع المجموعةG2	89
3.1.5	مقارنة المجموعةG4مع المجموعةG2	90
4.1.5	مقارنة المجموعة G5مع G2	90

2.5	التغيرات في فعالية الأنزيمات الكبدية	93
1.2.5	مقارنة المجموعة G2 مع المجموعة G1	91
2.2.5	مقارنة المجموعة G3 معG2	92
3.2.5	مقارنة المجموعة G4 معG2	92
4.2.5	مقارنة المجموعة G5 معG2	93
3.5	التغيرات في تركيز هرمون البنتراكسين -3	94
1.3.5	مقارنة نتائج المجموعة G2 مع المجموعةG1	94
2.3.5	مقارنة نتائج المجموعة G3 مع المجموعةG2	94
3.3.5	مقارنة نتائج المجموعة G4 مع المجموعةG2	95
4.3.5	مقارنة نتائج المجموعة G5 مع المجموعةG2	95
4.5	التغيرات في تركيز هرمون الريسيستين Resisten	96
1.4.5	مقارنة نتائج المجموعة G2 مع G1	96
2.4.5	مقارنة نتائج المجاميع G3 , G4 , G5 مع المجموعةG2	96
5.5	التغيرات في نسب كريات الدم البيض (العدلة واللمفية)	97
1.5.5	مقارنة نتائج المجاميع G2 مع G1 ومقارنة G2 مع G3,G4,G5	97
6.5	**العلاقات الارتباطية**	98
1.6.5	العلاقات الارتباطية بين أرتفاع تركيز هرموني البنتراكسين -3 والريسيستين والانزيمات الكبدية ALT,ASTوأرتفاع تركيز الدهون في العينات المختلفة	98
6	**الفصل السادس: الاستنتاجات والتوصيات**	
1.6	الاستنتاجات	100
2.6	التوصيات	101
	المصادر	102
	الملاحق	114
	Summary	A

قائمة الأشكال والصور

ت	العنوان	الصفحة
شكل (1)	تشريح الكبد	5
شكل (2)	وظائف الكبد	7
شكل (3)	دور الكبد في الايض	11

شكل (4)	أزالة السموم	13
شكل (5)	شكل ال CRP تحت المجهر	43
شكل (6)	شكل هرمون الريسيستين تحت المجهر	45
شكل (7)	تحولات الدقائق الكيلوسية	48
شكل (8)	تحولات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدا	49
شكل (9)	البروتين الدهني	50
شكل (4-1)	تركيز الدهون في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	102
شكل (4-2)	فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	103
شكل (4-3)	تركيز الهرمونات الرسيستين والبنتراكسين- 3 في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	104
شكل (4-4)	مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	105
شكل (4-5)	تركيزالدهون في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة	106
شكل (4-6)	فعاليةالأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة	107
شكل (4-7)	تركيز هرمونات Pentraxin-3 والـــResisten في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50) /سنة	108
شكل (4-8)	مستوى الـ Neutrophilوالـ Lymphocyte في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة	109
شكل (4-9)	تركيز الدهون في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م^2	110
شكل (4-10)	مستوى فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م^2	111
شكل (4-11)	تركيز الهرمونات Pentraxin-3 و الـــ Resisten في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م^2	112
شكل (4-12)	مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م^2	113

قائمة الجداول

ت	العنوان	الصفحة
جدول (1)	الأجهزة المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ	58
جدول (2)	الأدوات المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ	58
جدول (3)	المواد الكيميائية المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ	59
جدول (4)	طريقة قياس مستويات كلوكوز مصل الدم	60
جدول (5)	طريقة قياس مستوى الكولسترول الكلي TC في مصل الدم	62
جدول (6)	طريقة قياس مستوى الكليسريدات الثلاثية TG في مصل الدم	63
جدول (7)	مستوى الكولسترول في البروتينات الدهنية عالية الكثافة HDL في مصل الدم	64
جدول (4-1)	تركيز الدهون في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	73
جدول(4-2)	فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	74
جدول(4-3)	تركيز الهرمونات الرسيستين والبنتراكسين- 3 في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	75
جدول (4-4)	مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .	76
جدول (4-5)	تركيزالدهون في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة	77
جدول (4-6)	فعاليةالأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة	78
جدول (4-7)	تركيز هرمونات Pentraxin-3 والـــــResisten في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة	79
جدول (4-8)	مستوى الـ Neutrophilوالـ Lymphocyte في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة	80
جدول (4-9)	تركيز الدهون في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م^2	81
جدول (4-10)	مستوى فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م^2	82

جدول (4-11)	تركيز الهرمونات Pentraxin-3 و الـــ Resisten في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م^2	83
جدول (4-12)	مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م^2	84
1.13.4	العلاقات الارتباطية بين أرتفاع تركيز هرموني البنتراكسين -3 والريسيستين والانزيمات الكبدية ALT,AST وأرتفاع تركيز الدهون في العينات المختلفة في حالة عدم وجود الدورة الشهرية ووجودها .	85
2.13.4	العلاقات الارتباطية بين أرتفاع تركيز هرموني البنتراكسين -3 والريسيستين والانزيمات الكبدية ALT,AST وأرتفاع تركيز الدهون في العينات المختلفة في المرضى ذوي الاوزان (30-34) كغم /م^2 والمرضى ذوي الاوزان (18-22) كغم /م ^{2} .	86
3.13.4	العلاقات الارتباطية بين أرتفاع تركيز هرموني البنتراكسين -3 والريسيستين والانزيمات الكبدية ALT,AST وأرتفاع تركيز الدهون في العينات المختلفة في حالة المرضى ضمن الاعمار (45-50) سنة ، والمرضى ضمن الاعمار(35-45) سنة .	87

قائمة المختصرات

ADSF	Adipose tissue –specific secretary factor
AFLD	Alcoholic Fatty Liver Disease
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
ANP	Atrial natriuretic peptide
BMI	Body mass index
BP	Blood pressure
CoQ-10	Coenzyme Q10
CRP	C-Reactive Protein
DKA	Diabetic ketoacidosis
FLD	Fatty Liver Disease
GAD65	Glutamic acid decarboxylase autoantibodies
GSH	Glutathione
HDL-C	High Density Lipoproteins-cholesterol
Ht	Hight
IAAs	Insulin autoantibodies
ICAs	Islet cell autoantibodies
ICAM-1	Inter cellular adhesion molecule -1
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
Ig	Immunoglobulins
IL	interLukien
IR	Insulin resistance
IRS	Insulin receptor substrates
LDL-C	Low Density Lipoproteins-cholesterol
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NIDDM	Non- Insulin dependent diabetes mellitus
PCR	Polymerase Chain Reaction
RAAS	Rennin – angiotensin – aldosterone system
ROS	Reactive oxygen species
SNS	Sympathetic nervous system
TC	Total Cholesterol
TG	Triglyceride
TNF	Tumournecrosis factor
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule -1
Wt	weight

الفصل الأول

المقدمة

1 . المقدمة : Introduction

يعتبر الكبد واحد من أهم أعضاء جسم الإنسان نظراً للعدد الهائل من الوظائف الحيوية التي يقوم بها والتي قد يكون الخلل في أي وظيفة منها كفيلاً بتهديد حياة الإنسان , وأهم وظائفه تتلخص في إنتاج وتصنيع البروتينات الداخلة في جميع الخلايا والعمليات الحيوية . كذلك دوره الرئيسي في مسارات التمثيل الغذائي لعدد كبير من المركبات الحيوية في الجسم ومن هنا تكمن أهمية المحافظة عليه وتجنب أصابته بالأمراض المزمنة والتي قد تؤدي مع الوقت إلى تليفه وحدوث ما يسمى بتشمع الكبد وبالتالي فقدان وظيفة الخلية الكبدية ومن ثم الوفاة (Block and Beal, 2004). ويعتبر مرض تشحم الكبد Fatty Liver واحداً من الإمراض شائعة الانتشار في العالم حيث يقدر الخبراء أن أكثر من 25% من الأشخاص الذين لا يشكون من أعراض مرضية بالكبد مصابون بهذا المرض (Colecchia *et al* .,2007) , وتقدر الإحصائيات أن 10% من سكان أوربا والولايات المتحدة يعانون من تشحم الكبد لأسباب لاعلاقة لها بتعاطي الكحول أو الإصابة بالتهابات الكبد الفيروسية ويصاب ثلث المعانين من تشحم الكبد في هذه البلدان بتليف الكبد بعد فترة من استمرار التشحم (Badimon *et al* .,2004) .

1.1. مرض تشحم الكبد Fatty liver disease

يعرف مرض تشحم الكبد والمعروف أيضا بمرض الكبد ألدهني على أنه تجمع حويصلات من الدهون الثلاثية في خلايا الكبد عن طريق انحلال الدهون (تراكم الدهون غيرا لطبيعية داخل الخلية (Ludwig *et al* .,1980), وقد يصاحب تراكم الدهون التهاب تدريجي للكبد.

ويمكن تصنيف المرض من حيث تناول الكحوليات إلى تشحم الكبد الكحولي Alcoholic Fatty Liver Disease (AFLD) أو تشحم الكبد غيرا لكحولي Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) (Schaffner and Thaler ,1986) .

وقد يصنف تشحم الكبد بين حالتين هي وجود دهون بالكبد Steatosis والثانية وجود دهون بالكبد مع التهابه Steatohepatitis (Donnelly *et al* .,2005) . ويعتبر تشحم الكبد من أكثر أسباب قصور وظائف الكبد شيوعاً في العالم . وقد تبدأ الحالات بسيطة ولكنها ممكن أن تتطور إلى تشمع الكبد Liver cirrhosis أو تكون مصحوبة بسرطان الكبد Hepatocellular carcinoma (Ballentani *et al* ., 2000) . وتفيد دراسة أجريت في الولايات المتحدة على مدى عشر سنوات

عن أسباب الوفيات بصورة عامة أن هناك زيادة نسبة 10% في الوفيات بمرضى تشحم الكبد مقارنة بالأشخاص الطبيعيين , وقد كان على رأس أسباب الوفاة أمراض القلب والأورام السرطانية وكانت أمراض الكبد هي ثالث أسباب الوفيات وتسبب 13% من جميع الوفيات (Teli *et al* ., 2008). وتتمثل خطورة مرض تشحم الكبد في أن زيادة نسبة التشحم قد تؤدي إلى تدهور في وظائف الكبد ,كما أن هذا المرض يكتشف عادة بالصدفة البحتة أما أثناء عمل فحص دوري أو أجراء أشعة تلفزيونية لسبب ما ,ومرض تشحم الكبد أكثر انتشارا في المرضى الذين يعانون من السمنة خاصة في منطقة البطن وكذلك مرضى السكر ورغم أن فرصة الإصابة بالمرض تزيد في المرحلة العمرية من 40-49 سنة ألا أن جميع المراحل العمرية وحتى مرحلة الطفولة يكون الشخص معرض للإصابة بهذا المرض ,وقد أكدت دراسة أن حوالي 75% من المرضى كانوا من الإناث (Hanlon *et al* ,2010) .أن وضع التنبؤات حول حدوث تليف الكبد نتيجة الإصابة بمرض تشحم الكبد غير ا لكحولي هي أفضل بكثير من التنبؤات الخاصة بالتهاب تشحم الكبد المرتبط بتناول الكحول . وحتى الآن ورغم التصورات التي لا تزال في أطارا لنظريات فأنه يتوجب على المصابين بمرض تشحم الكبد وبالتهاب تشحم الكبد غير الكحولي التخوف من الإصابة بأمراض القلب والسكتة الدماغية لديهم أكثر من مشكلات الكبد الخطيرة حيث أشارت دراسة إلى أن الالتهابات والعوامل الأخرى الناجمة عن تشحم الكبد تشجع على حدوث تصلب الشرايين الذي يصيب بالضرر جدرانها ويساهم في عملية حدوث الخثرة الدموية وهي أمور قد تقود إلى حدوث نوبة قلبية أو سكتة دماغية (Bataller *et al* ,2011) . وأظهرت دراسة أخرى أن الأشخاص المصابين بالتهاب الكبد غيرالكحولي يتوفون بمعدل مرتين أكثر بسبب أمراض القلب أو السكتة الدماغية مقارنة بالأشخاص الطبيعيين (Ucan and Ovayolu , 2010) .

2.1 . الهدف من الدراسة :

1- الكشف عن وجود حالات تشحم الكبد غير الكحولي في النساء في محافظة كربلاء .

2- متابعة بعض المتغيرات الفسلجية والكيموحيوية في حالات تشحم الكبد ومقارنتها مع مجموعة السيطرة والتي تشمل:

Lipid profiles , Liver enzymes , Body mass index
Neutrophil count , Lymphocyte count , Pentraxin-3
Resistin , Blood pressure blood sugar

3- متابعة هذه المتغيرات في حالات مرض تشحم الكبد غير الكحولي في النساء المصابات بأمراض أخرى (كارتفاع ضغط الدم ومرض السكري النوع الثاني والسمنة) .

4- إيجاد العلاقة الإحصائية بين نتائج قياس هذه المتغيرات في الحالات المرضية ومقارنتها مع تلك النتائج في الحالات الطبيعية .

الفصل الثاني

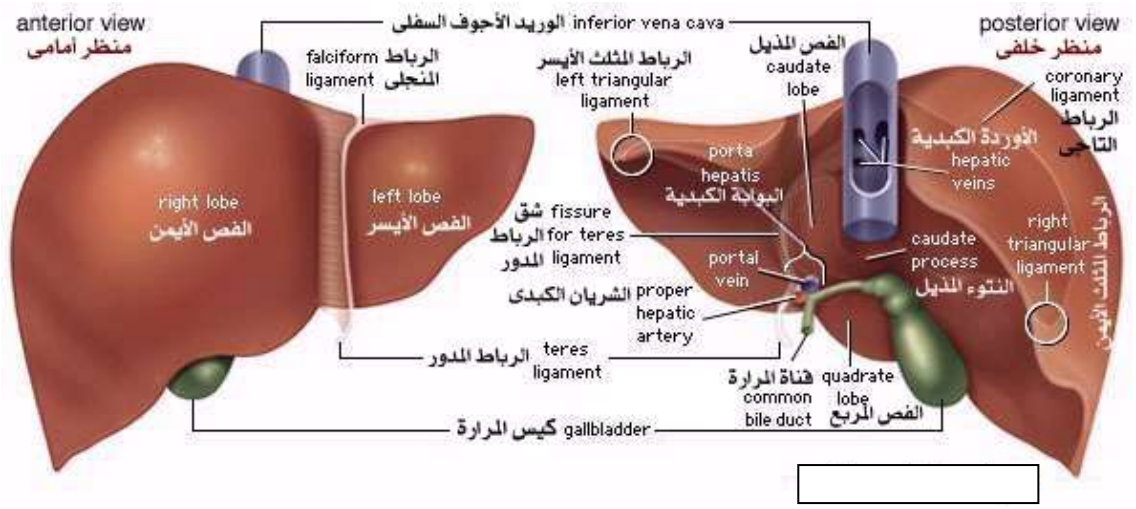
استعراض المراجع

1.2. الكبد The Liver

الكبد هو أكبر عضو غدي في الجسم وهو من ملحقات الجهازالهضمي , ويزن حوالي 1500غم ولونه بني أحمر، ومقسم إلى فصين غير متساويان بالحجم. ويقع في الجانب الأيمن من التجويف ألبطني تحت الحجاب الحاجز. وينقل إليه الدم عبر الشريان الكبدي الذي يحمل الدم والأكسجين من الأبهر. والوريد البابي ينقل إليه الدم حاملا الغذاء المهضوم من الأمعاء الدقيقة (Cotran *et al* .,2005) .

يوجد في أسفل الكبد مكان تدخل وتخرج منه الأوعية الدموية وقناة الصفراء واسم هذا المكان باب الكبد. ففيه يدخل الشريان الكبدي وقناة الصفراء الخارجة من الكبد والوريد البابي الآتي من الأمعاء ويدخل إلى الكبد. هذه الشريان والأوردة والقناة يسيران في الحافة الحرة للثرب الصغير وهو طيقتين من الغشاء البريتوني يمشي من الكبد إلى المعدة وفي حافته الحرة توجد هذه الشرايين والأوردة هاتين الطبقتين من الغشاء البريتوني تلتصق بالكبد , ومكان التصاقه يسمى الرباط الوريدي وحافته الحرة تلف البوابة الكبدية. الرباط الوريدي يقع في الكبد في مكان عميق وتمتد إلى الوريد الأجوف السفلي. هناك مكان آخر في الكبد فيه رباط اسمه الرباط المدوّر الكبدي وهو يمتد إلى السرة ويسمى مكان الامتداد الرباط المَنجليّ الكبدي (Dorlands , 2012)

بعد دخول الشريان الكبدي والوريد البوابي إلى الكبد يختلط الدم مع بعضه ويتم تصفيته من المواد السامة والضارة ثم يذهب الدم عبر الأوردة الكبدية إلى الوريد الكبير الذي يكون خلف الكبد ويصعد إلى الجهة اليمنى من القلب ومن هناك يضخ الدم إلى الرئتين ثم يعود إلى الجهة اليسرى من القلب ليتم ضخه إلى كل الجسم (Pocock and Gillian , 2006).



شكل (1) تشريح الكبد (Clemente and Carmin , 2011)

1.1.2. وظائف الكبد Liver Functions

يقوم الكبد بأكثر من 500 وظيفة فسلجية وكيموحيوية وعضوية مختلفة تتعلق بكثير من المواد المتعلقة بالتمثيل الغذائي , ويمكن تلخيصها بالوظائف التالية :

(Haussinger and Dieter , 2011)

1. التخلص من السموم والمواد الغريبة في الجسم
2. تنظيم مستوى السكر في الدم.
3. تكوين مادة الصفراء (عصارة المرارة).
4. السيطرة على مسارات التخليق الحيوي وتكوين المركبات المهمة كالبروتينات والكلايكوجين
5. تنظيم المسارات الأيضية لتفاعلات الهدم والبناء.

يعد الكبد أكبر مراكز التخليق للمواد الكيموحيوية في الجسم فالخلايا الكبدية تمثل حوالي 60% من نسيج الكبد وتقوم بتحويل معظم المواد الغذائية التي يتناولها الإنسان إلى شكل يمكن للجسم استخدامه مثل:

1.تحويل وتخزين السكر لحين الحاجة إليه ومن ثم تنظيم مستواه في الدم.

2. تكسير الدهون وتحويلها إلى كولسترول.

3. تكوين البروتينات المسؤولة عن تجلط الدم.

4.التخلص من الأمونيا عن طريق تحويلها إلى يوريا من خلال دورة اليوريا.

5.تكوين الصفراء والتي تقوم بتكسير ما يأكله الإنسان من دهون.

هناك نوع آخر من الخلايا في الكبد غير الكبدية وهي خلايا كوبفر والتي تختص بالآتى:

1. التخلص من كرات الدم الحمراء القديمة.
2. تحطيم الميكروبات ونفايات الخلايا.

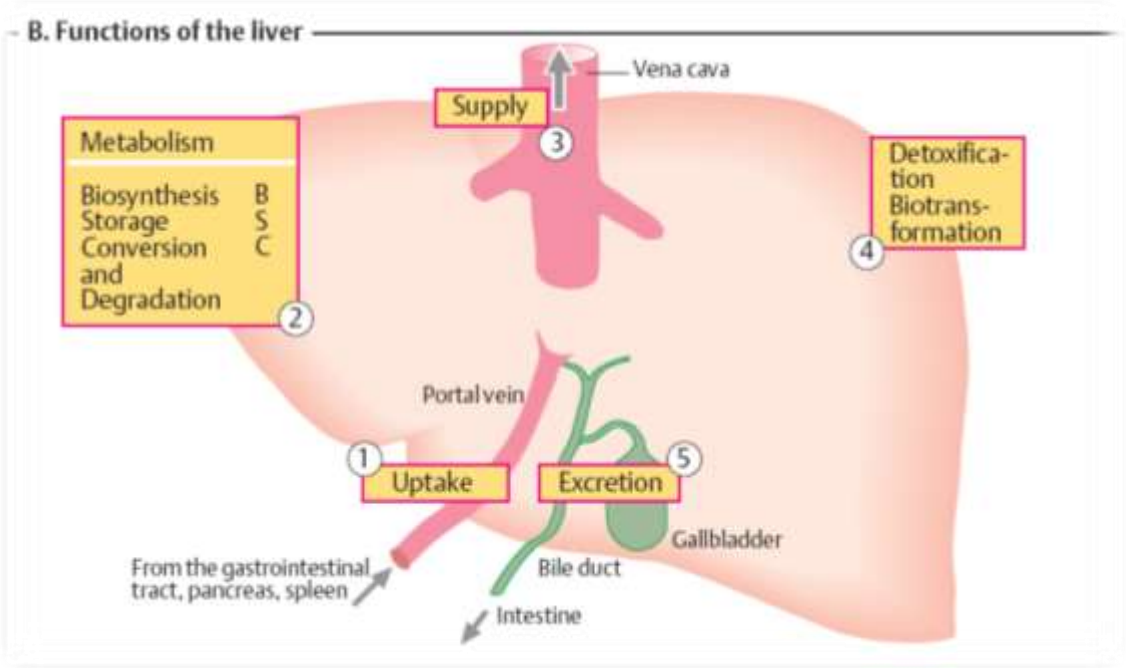
نظراً لأن الكبد يقوم بعمليات حيوية كثيرة فان الإنسان قد يموت في خلال 24 ساعة من توقف عمل الكبد (Berg *et al* .,2010).

وينتج الكبد معظم بروتينات تجلط الدم فلو قل أنتاجها يتعرض المريض للنزيف الدموي، وتنتج خلايا الكبد السائل المراري الأخضر وتفرزه في القنوات المرارية ويخزن في الحويصلة المرارية ليفرز في الأمعاء الدقيقة . ويحتوي السائل المراري علي الكولسترول والدهون الفسفورية والبيلوروبين الناتج عن تكسير هيموكلوبين كريات الدم الحمراء وأملاح الصفراء التي تذيب الدهون أثناء الهضم بالأمعاء وتساعد علي امتصاصها. وقد يكون السائل المراري حصى تؤدي إلى انسداد القنوات المرارية وتمنع إفرازه فلا تهضم الدهون. ويصبح البراز له رائحة ويظهر اليرقان (مرض الصفراء).ويصنع الكبد البروتينات الشحمية المصنوعة من الكولسترول وثلاثيّ الكليسرايد والشحوم الفسفورية والبروتينات (Kmiec , 2001) .

و يخزن الكبد سكر الكلوكوز على شكل نشاء حيواني والفيتامينات التي تذوب في الدهون (فيتامينات K,E,D,A) وحامض الفوليك وفيتامين B12 والمعادن كالنحاس والحديد وكثرة تخزين هذه المواد قد تضر بالكبد الذي يخلص الدم من الأمونيا والسموم ويحولهما لمواد غير ضارة فيحول الأمونيا الى يوريا تفرز بالكلى مع البول. وفي حالة مرض الكبد الشديد تتراكم الأمونيا بالدم.

و يلعب الكبد دورا كبيرا في توازن الهرمون الذكري التستوستيرون والأنثوي الإستروجين. وفي حالة تليف الكبد المزمن نجد أن ثمة خللا يظهر علي المريض ولا سيما مدمن الخمر فتظهر عليه أعراض الأنوثة. والأمراض الثلاثة الشائعة التي تصيب الكبد هي السرطان وتليف الكبد والالتهاب الكبدي. والالتهاب الكبدي قد يكون سببه بعض الأدوية وتناول الخمور لمدة طويلة أو

التعرض للكيماويات أو الأدوية بكثرة. وكل الالتهابات الكبدية تتلف خلايا الكبد بصفة دائمة وتجعله متورما ومشدودا من الالتهاب (Gilbert ,2000).



شكل (2) يمثل وظائف الكبد المختلفة في الجسم (Shneider *et al.*, 2008)

وللكبد دور في التمثيل الغذائي للدهون والكربوهيدرات والدهون وكالاتي :

1.1.1.2.أيض الدهون Metabolism of Lipids

يحتوي الكبد على مخزون من الدهون المتعادلة والفسفورية ، كما أنه يستقبل بشكل دائم دهونا متعادلة من الغذاء ، ومن الدهون المخزنة في الجسم بهدف أكسدتها ، وسواء أكانت المادة التي قام الكبد بأكسدتها دهونا متعادلة أو فوسفورية ، فإن الجزء الأساسي في هذه العملية يتمثل في أكسدة الأحماض الدهنية طويلة السلسلة في المايتوكندريا. أما جزئ الكليسرين فيتفاعل مع جزي أدينوسين ثلاثي الفوسفات لإنتاج فوسفات الكليسرين التي تتم أكسدتها إلى كليسريرالدهايد – 3 – فوسفات ، وهذا الجزئ إما أن يتحول إلى كلايكوجين من خلال المسار العكسي لعملية تحلل الكلوكوز ، وإما أن يتحول إلى حمض البيرفيك (Subramaniam *et al* ., 2011) وتتم أيضا أكسدة الأحماض الدهنية في العضلات ، ففي العضلات القلبية تمثل الأحماض الدهنية بالفعل مصدرا مهما للطاقة و التنفس ، كما تؤكسدعضلة الحجاب الحاجزالأحماض الدهنية ، أما إذا وجد الكلوكوز فإن هذه

العضلة تفضله على الأحماض الدهنية. وطبقا لنظرية أكسدة الأحماض الدهنية من نوع بيتا ، فإن سلاسل الأحماض الدهنية تتم أكسدتها: للتخلص من ذرتي كربون في كل مرة ويتم ذلك بمهاجمة ذرةالكربون في الموقع بيتا بالنسبة إلى مجموعة الكربوكسيل بحيث يتحول الحمض الدهني إلى الحمض الكيتوني المقابل ، أما ذرتا الكربون الطرفيتان فيتم التخلص منهما على هيئة حامض خليك ، ثم يتم عمل مجموعة كربوكسيل في موضع المجموعة الكيتونية ، وبذلك يتكون حامض دهني جديد ينقص عن الحامض الأصلي بمقدار ذرتي كربون ، ويلي ذلك مهاجمة ذرة كربون مرة أخرى في الموقع بيتا لتتكرر الخطوات السابقة ، وينتج حامض دهني جديد يقل ذرتي كربون عن الحامض الأصلي. وبهذه الطريقة يتم تكسير الحامض الدهني (Mashaghi S *et al* .,2013) .

2.1.1.2. إيض الكربوهيدرات Metabolism of carbohydrates

تعتبر المواد الكربوهيدراتية أهم مصدر للطاقة التي يحتاجها الجسم للقيام بالأنشطة الميكانيكية والكيميائية والإزموزية والكهربية الخاصة بمختلف الأنسجة. وهناك ثلاث مسارات تحصل عن طريقها الخلايا على كميات كبيرة من الطاقة ، وهي:

- التحلل اللاهوائي للكلوكوز أو مسار امبدن – مايرهوف.

- دورة كربس أو دورة حمض الليمونيك.

- مسار السكر الخماسي الفوسفاتي ، وتسمى أيضا تحويلة السكر السداسي أحادي الفوسفات.

ويعتبر الكلوكوز في هذه المسارات الثلاثة نقطة البدء ، حيث إنه يمثل أهم السكريات الأحادية الداخلة في أيضا المواد الكربوهيدراتية في الثدييات(Wolever and Tomase, 2006) .

3.1.1.2. التحلل اللاهوائي للكلوكوز Glycolysis

تبدأ عمليات تخليق الطاقة من المواد الكربوهيدراتية بتحلل الكلوكوز وهو مسار عام في جميع الأنظمة البيولوجية ، ويعرف بأنه سلسلة من التفاعلات التي يتحول خلالها الكلوكوزإلى حامض البيروفيك ، ويصاحب ذلك إنطلاق طاقة في صورة جزيئات ثلاثي فوسفات الأدينوسين ، ويتم هذا عادة في غياب الأوكسجين في الكائنات هوائية التنفس ، ويعتبر تحلل الكلوكوز مقدمة لازمة لدورة تسمى دورة كربس وسلسلة نقل الإلكترونات أو الفسفرة المقترنة بالأكسدة اللتين عن طريقهما يتم الحصول على معظم الطاقة الكامنة في جزيئات الكلوكوز (Compbell *et al* .,2006) وتحت

الظروف الهوائية ، فإنه يمكن لجزيئات حامض البيروفيك أن تنفذ في المايتوكوندريا حيث يتم أكسدتها تماما إلى ثاني أوكسيد الكاربون و ماء. أما إذا كان الأوكسيجين غير كاف ، كما يحدث بالنسبة إلى العضلات المنقبضة بنشاط غير عادي ، فإن حامض البيروفيك يختزل ويتحول إلى حامض اللاكتيك . ولمسار تحلل الجلوكوز دور مزدوج فهو يكسر الكلوكوز لتوليد جزيئات الأدينوسين ثلاثي الفوسفات وهو أيضا يوفر وحدات بنائية للتفاعلات التخليقية مثل تكوين الأحماض الدهنية طويلة السلسلة. هذا ويتم ضبط معدل تحويل الكلوكوز إلى حمض البيروفيك لمواجهة هذه الإحتياجين الخلويين المهمين (Park *et al* .,2011) .

4.1.1.2.دورة كربس Krebs Cycle

بعد مسار تحلل الكلوكوز والذي يتحول خلاله الكلوكوز إلى حامض البيروفيك ، وفي الظروف التي يتوافر فيها الأوكسجين ، فإن الخطوة التالية في تخليق الطاقة من الكلوكوز هي عملية الأكسدة المقترنة بنزع جزئ ثاني أكسيد الكاربون من حامض البيروفيك في وجود المرافق الإنزيمي أ(الاستايلAcoA)، ووحدة الأسيتيل النشطة هذه تتأكسد بعد ذلك تماما إلى ثاني أكسيد الكاربون عن طريق دورة كربس(Nilsson and Goran , 2010) .

5.1.1.2. سلسلة نقل الالكترونات وتكوين جزيئات الطاقةelectron transport chain

توجد بالخلية آلية كيمائية لتخليق جزيئات أدينوسين ثلاثي الفوسفات Addison Triphosphate (ATP)عالية الطاقة عند إمدادها بجزيئات NicotinamidAdenindinuclotide Phosphates(NADPH)المختزلة وفي وجودة مجموعة الفوسفات وكذلك جزيئات أدوينسين ثنائي الفوسفات ويتم ذلك في الميتوكندريا. وهناك كمية كبيرة من NAD في صورته المختزلة يمكن توافرها خلال أكسدة الكلوكوز و الدهون كما أن كثير من الأنسجة يتوافر فيها الأوكسجين. وتحتوي الميتوكندريا على نظام نقل الالكترونات أي إنه لو أمكن إضافة جزيئات أدينوسين ثنائي الفوسفات إلى وسط التفاعل الذي يحتوي على الفوسفات غير العضوي فإنه سوف يتم إختزاله مقابل كل جزئ يتم أكسدته. وبذلك يتم تكوين ثلاثة جزيئات من الأدينوسين التي نتجت عن اتحاد الفوسفات غير العضوي مع ثلاثة جزيئات وينتج في هذه الحالة جزئ الماء(Michael,2011) .

6.1.1.2.مسار السكر خماسي الفوسفات Pentose Phosphate Pathway

يوجد مسار أخر للأنواع الكثيرة من الخلايا لتكسير الكلوكوز حيث يتم في أول خطوة منه نزع الهيدروجين من جزئ كلوكوز-6 - فوسفاتGlycose – 6- phosphatesلكي يصبح 5- فوسفات كلوكونات Glyconate – 6- phosphates، ولهذا المسار ثلاث وظائف رئيسية:

•- توليد قدرة إختزالية في ستيوبلازم معظم الخلايا في صورة أدينوسين ثنائي الفوسفات ، خاصة الخلايا التي تقوم بتخليق الأحماض الدهنية والمواد الستيرويدية في خلايا الكبد و الغدد الثديية وقشرة الغدة الكظرية (Lane and Nick ,2009) .

•- تحويل السكريات السداسية إلى سكريات خماسية وعلى الأخص د ريبوز 5 فوسفات اللازم لتخليق الأحماض الأمينية.

•- الغرض الثالث هو تحويل السكريات الخماسية إلى سكريات سداسية بهدف تكسيرها وأكسدتها (Mullins *et al* ., 2009)

7.1.1.2.أيض البروتينات Metabolism of Protiens

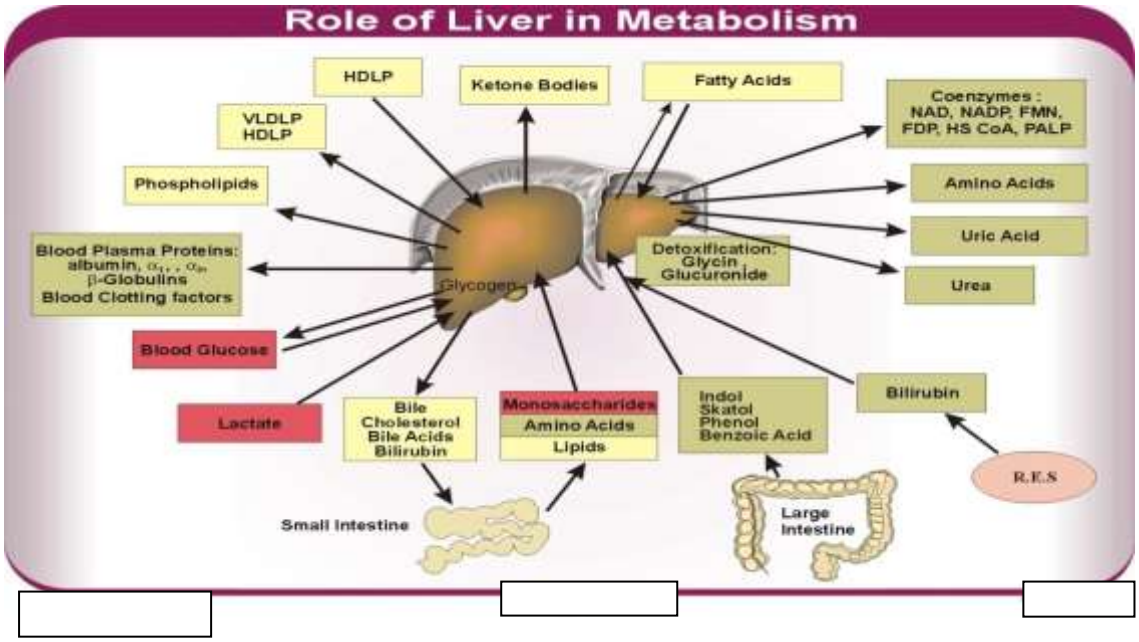
هي العمليات التي بموجبها يقوم الجسم بإستخدام الاغذية البروتينية في صناعة بروتينات الأنسجة، جنبا إلى جنب مع عمليات تحطيم النسيج البروتيني من أجل إنتاج الطاقة والمحفزة من قبل الهرمونات القشرية الكظرية التي تميل إلى تحطيم بروتينات الجسم، وبروتينات الطعام هي الأولى التي تتكسر وتتحول إلى الأحماض الأمينيةالتي تهدم في الكبد بصورة رئيسية (Sleator,2012) حيث تنزع مجموعة الامين من الحمض الاميني بمساعدة انزيم aminotransferase الذي يعمل على نقل مجموعة الامين من حامض اميني الى حمض كيتوني أي تتبادل مجموعتي الامين والكيتون كل محل الاخر (Kent , 2009).

ويتم امتصاصها في مجرى الدم لكي تستخدم من قبل خلايا الجسم في بناء بروتينات جديدة، بتحفيز من هُرْمون النُّمُوّ، والأنسولين، والاندروجنيات. والأحماض الأمينية الزائدة عن احتياجات الجسم يتم تحويلها بواسطة إنزيمات الكبد إلى حَمْضٌ كيتونيّ، ويُورْيا، والأحماض الكيتونيّة تستخدم كمصادر للطاقة عن طريق دَورَة كريبس، أو قد يتم تحويلها إلى كلوكوز أو دهون للتخزين، وأما اليوريا تطرح عن طريق البول والعرق (Copland *et al* .,2009) .

8.1.1.2أيض الهرمونات Metabolism of Hormones

يتم تكسير أغلب الهرمونات داخل الكبد؛ حيث يتم إفراز الهرمونات – كـ هرمون الأستروجين - في الصفراء وتدخل إلى الأمعاء الدقيقة لتخرج من الجسم فإذا ما تعب الكبد تظهر أعراض زيادة نسبة الأستروجين في الجسم مثل الآلام التي تسبق الدورة الشهرية وآلام الطمث وتورم وانتفاخ الثدي وقد يؤدى عدم تكسير هرمون الأندورجين الهرمون الذكوري بشكل جيد لظهور بعض الأعراض مثل حب الشباب وتساقط شعر الرأس ونمو الشعر بشكل متزايد في الجسم لدى السيدات. (Neave , 2008) .

ويتحول هرمون الغدة الدرقية في الكبد من صورته الثايرونين رباعي اليود – Tetra – Iodo Thyronin (T4) الى الشكل النشط الثايرونين ثلاثي اليود (T3) Tri- Iodo – Thyronin . (Heyland*et al* .,2005)



شكل (3) يمثل دور الكبد في عمليات الايض (Rui , 2014)

9.1.1.2.أزالة السموم Detoxification

للكبد القدرة على إزالة العديد من المواد السامة التي تدخل للجسم؛ فهو تغير تركيبتها ويجعلها أقل سمية أو أسهل في إخراجها. فالإنزيمات التي توجد داخل الكبد قادرة على تكسير المخدرات

والمواد الكيماوية والهرمونات والمبيدات الحشرية وغيرها من المواد السامة، كما أن أغلب المواد الكيماوية التي تدخل للجسم قابلة للذوبان في الدهون أو محبة للشحم؛ وهذا يعنى أنه يمكن تخزينها في الأنسجة الدهنية كأنسجة المخ والأغشية المبطنة للخلايا ومخازن تخزين الدهون في الجسم (Abdel *et al* .,2010) .

ويعمل الكبد على تحويل هذه المواد السامة لمواد كيماوية قابلة للذوبان في الماء حتى يتم خروجها مع السوائل التي تخرج من الجسم، كالبول والعصارة الصفراوية والعرق (Kuntz *et al* .,2009) .

A -المرحلة الاولى لازالة السموم Stage I

تتم المرحلة الأولى عن طريق مجموعة من الإنزيمات تعرف بـ cytochrome P- 450s. ووظيفة هذه الإنزيمات القيام بالتحويلات الكيميائية الحيوية؛ وهي تحويل المواد الكيماوية الغريبة والهرمونات والأحماض الدهنية لصيغة أكثر فاعلية. ويتحقق ذلك من خلال عدد من العمليات الكيماوية التي تشمل الأكسدة والاختزال والتحليل المائي Hydrolysis (Singh and Inderbir ,2008) . وتتأثر هذه الإنزيمات بوجه عام بالنظام الغذائي والعوامل البيئية وأسلوب المعيشة، ومن هنا تختلف قدرة الناس على القيام بتحويل الكيمياء الحيوية للسموم (Skandalakis *et al* .,2009).

تولد هذه العمليات الكثير من الجذور الحرة القادرة على إتلاف خلايا الكبد، ويحدث هذا لأن الناتج النهائي للمرحلة الأولى من طرد السموم خارج الجسم (المركبات التفاعلية الوسيطة) عادة ما تكون أكثر ضررًا من المركبات الأساسية. وتعد المركبات التفاعلية الوسيطة قادرة على إتلاف الكثير من أعضاء الجسم؛ فهي مثل الجذور الحرة، والتي تؤدى لإتلاف الخلايا والشريط الوراثي DNAكما أنها تضعف الجهاز المناعي(Pocock and Gillian .,2013) .

ويعنى هذا أنه يجب أن تكون هناك العديد من مضادات الأكسدة في خلايا الكبد وذلك للتخلص من هذه الجذور الحرة، ويعد هذا الأمر ضروريًا حتى تعمل المرحلة الثانية من طرد السموم خارج الجسم بفاعلية، وحتى لا تظل هذه المواد الكيماوية معلقة في خلايا الكبد لفترة طويلة (Hirschfield *et al* ., 2013) .

B- المرحلة الثانية Stage II

تتضمن هذه المرحلة التفاعلات الكيمياوية المزدوجة التي تضاف فيها مادة أخرى إلى المادة السامة للحد من ضررها مثل أضافة الكلوتاثيون Glytothonin (GSH) والكبريت Sulfur والاحماض الامينية Amino acid والمثيلين Mathylin

وتجعل هذه العملية المادة السامة أكثر قدرة على الذوبان في الماء، وبالتالي يسهل خروجها خارج الجسم. ومن اللازم وجود كمية كبيرة من الأحماض الأمينية، كالتورين والسيستين، للقيام بالمرحلة الثانية للتخلص من السموم وطردها خارج الجسم، كما أنه يتحتم وجود كمية مناسبة أيضًا من والكلوتامين والكولين والإينوزيتول و كميات كبيرة من الكلوتاثيون وهوأقوى مضاد للأكسدة وأكبر واقي للكبد في الجسم(Dancygier and Henryk ,2010) .

شكل (4) دور الكبد في ازالة السموم من الجسم (Haussinger and Dieter,2011)

2.1.2. أمراض الكبد Liver Diseases

1..2.1.2.الالتهاب الكبدي الفيروسي Viral Hepatitis

الذي يُدمر الملايين من الخلايا العاملة بسبب عدم التحصين.والفيروسات التي تسبب هذا النوع من الألتهابات الفيروسية هي :

1- الالتهاب الكبدي الفيروسي A Hepatotropic Viruses A

وهو أقل الأنواع ضرراً ومن الممكن أن يحدث في أي مكان في العالم، ينتقل عن طريق الفم أي بالطعام أو الشراب الملوث بالفيروس، وتكون أعراضه بداية بضعف ووهن وممكن، يحدث اصفرار بالعين مع ميل للقئ وألم بالبطن، وتغير لون البول وإذا لم يتم العلاج تتطور الحالة إلى التهاب بالكبد، وفترة حضانة المرض تكون من أسبوعين إلى شهر ونصف، ويتم التشخيص عن طريق الفحص الطبي وقياس إنزيمات الكبد والتي ترتفع معدلاتها وممكن عن طريق تحديد الأجسام المضادة للفيروس (IgM-IgG) .

2- الالتهاب الكبدي الفيروسي B Hepatotropic Viruses B

وقد يحدث في أي مكان في العالم والعائل الوحيد له هو الإنسان وينتقل عن طريق نقل الدم والاتصال الجنسي ومن إلام لطفلها وغالبا من أي سائل للجسم المصاب بالعدوى وأيضا من شفرات الحلاقة وفرش الأسنان والأدوات المستخدمة عند طبيب الأسنان (Komatsu , 2014) .

الفيروس الكبدي الوبائي B له فترة حضانة من شهرين الي ثلاثة شهور وإعراضه المرضية تبدأ بحمى خفيفة وقله الشهية للطعام وقئ وغثيان وألم بالبطن وبعد ذلك تغيير لون البول ثم بعد ذلك اصفرار بالعين ومن الممكن ان يكون هذا المرض لفترة عارضه ويكون غير خطير وينتهي بأمان ولكنه يتحول للصورة المزمنة ولكن كامنة ومن الممكن ان يتطور للمرحلة الخطيرة والتي تؤدي لتليف بالكبد وأخيرا الي سرطان بالكبد ويتم تشخيصه عن طريق الفحص الطبي وأيضا التحليل المختبري لتحديد الحالات المرضية بالفعل والحالات ألحامله للمرض وأيضا الحالات المزمنة وذلك عن طريق تحديد (hepatitis marker) طريقه التحكم بالمرض والعلاج التوعية الصحية بوسائل انتقال المرض اختبار الدم قبل نقله لأي مريض التعقيم الكامل للأدوات الجراحية والتخلص من سرنجات الحقن أولا بأول استخدام القفازات الجراحية في المختبرات والعيادات وأيضا يوجد تطعيم

ضد الفيروس B جرعات بين كل جرعة وأخري شهر وتحمي من العدوى بنسبة 96% لمده 7 سنوات علي الأقل ويتم إعطاؤها للعاملين في المجال الطبي والحالات التي تحتاج دائما لنقل الدم والمدمنين للحقن وأيضا للمحيطين بأي حالة مرضية موجودة بالفعل (Clerq *et al* ., 2010) .

العلاج في حالة هذا الفيروس تكون بالعزل والتأكد تماما بالعلاج انه لم يصبح ناقلا للعدوى ولكن لا بد للمريض أن يتابع مع متخصص باستمرار لاحتمال نشاط الفيروس الكامن في اي وقت.

3- الالتهاب الكبدي الفيروسي C Hepatotropic Viruses C

وهو يتشابه مع الفيروس B في معظم الحالات ولكنه ينتشر بصورة أكبر واقل خطورة من الفيروس B وهو أيضا ممكن أن يحدث في جميع أنحاء العالم والعائل الوحيد لها الإنسان وهو ينتقل عن طريق نقل الدم وغير مقرر حني الآن انه ينتقل عن طريق الاتصال الجنسي وفترة الحضانة للمرض تكون من أسبوعين إلى 6 أشهر وإعراضه تكون اخف بكثير من أعراض الفيروس B ولكنها متشابهه ونادرا ما تصل إلي اخطر المراحل وهي تليف الكبد 20% أو السرطان 5% ويتم التشخيص أيضا عن طريق الفحص السريري وعن طريق ارتفاع فعالية إنزيمات الكبد وتحديد الأجسام المضادة للفيروس B طرق التحكم بالمرض والعلاج هي المتابعة الدقيقة لنقل الدم لتفادي أي دم ملوث والمتابعة مع الطبيب لكل من يكتشف عنده الفيروس وذلك ليبقى بالمرحلة الكامنة ولا يتطور(Benova*et al* .,2014)

وحاليا يوجد احدث تشخيص للالتهاب الكبدي الوبائي بجميع أنواعه بطريقة الـــ Polymerase Chain Reaction(PCR). وهو يحدد النسبة الكميه للفيروس إضافة إلي تحديد وجوده ونتائج هذا التشخيص غالبا تكون 100% صحيحة وذلك لأنها تعتمد علي آلية تحديد المعلومات الجينية الموجودة علي الحمض النووي DNA (Lade ,2011) .

2.2.1.2.سرطان الكبد The Liver Cancer

هو نمو وانتشار خلايا غير سليمة داخل الكبد. ومرض السرطان الذي ينشأ داخل الكبد اسمه سرطان الكبد الأولي. أما السرطان الذي ينتقل إلى الكبد من عضو آخر فاسمه سرطان الكبد الثانوي (النقيلي).يتم سنويا تشخيص إصابة 21.000 أمريكي بسرطان الكبد الأولي. ويعتبر سرطان الكبد الأولي واحدا من السرطانات القليلة الآخذة بالانتشار أكثر من غيرها في الولايات المتحدة الأمريكية. والسرطان الأولي أكثر شيوعا بمرتين لدى الرجال منه لدى النساء.كما تزيد نسبة حدوثه

في الدول النامية عن باقي الدول بشكل واضح (أكثر من 80% من مرضى هذا النوع من السرطان من الدول النامية) (Jemal *et al* ., 2011) .

1.2.2.1.2.أنواع سرطان الكبد Type of Liver Cancer

توجد عدة أنواع لسرطان الكبد الأولي، وتتعلق النوعية بالخلايا التي ينشأ منها السرطان نفسه. أهم الأنواع وأبرزها هو سرطان الخلايا الكبدية (HepatoCelular Carcinoma -HCC). أنواع أخرى تشمل:

- سرطان الأقنية الصفراوية (Cholangiocarcinoma).
- الورم الأرومي الكبدي (Hepatoblastoma).
- الورم البطاني الوعائي (Hemangioendothelioma) (Ahmed *et al* .,2009)

2.2.2.1.2.أنتشارسرطان الكبد Pervasionof liver cancer

من خلال مراقبة حالات سرطان الكبد في السنوات الأخيرة، تدل الدراسات على ازدياد نسبة انتشار المرض بحيث يُقدر بأنه يصيب حوالي مليون شخص سنوياً. تختلف نسبة انتشار سرطان الكبد وفقاً للعرق، الموقع الجغرافي والجنس- على سبيل المثال فان سرطان الكبد يصيب الرجال أكثر ب 4 مرات مما يصيب النساء، وترتفع نسبة انتشاره في مناطق افريقيا وشرق اسيا. ما يقارب 5% من مرضى فيروس الكبد الوبائي سي يصابون بسرطان الكبد (Khan *et al* .,2012) .

3.2.2.1.2 أسباب سرطان الكبد Causes of liver cancer

عدة أسباب قد تؤدي للاصابة بسرطان الكبد، وتشمل عوامل وبائية، بيئية، أمراض وراثية وغيرها. أهم الأسباب للاصابة بسرطان الكبد هي:

- أفلاتوكسين بي 1 (Aflatoxin B1): مادة سامة ومضرة للكبد، والتعرض لها بشكل مستمر يسبب سرطان الكبد. وتقوم بعض أنواع الفطريات بانتاج وافراز الأفلاتوكسين، ويبرز الأمر في الأماكن التي يخزن بها الطعام بشكل غير جيد، خاصةً الأرز عندما لا يوضع في درجة حرارة مناسبة. هذه الظروف تسمح للفطريات بالنمو وانتاج مادة الأفلاتوكسين التي قد تسبب سرطان الكبد. يبرز الأفلاتوكسين كسبب لسرطان الكبد في شرق اسيا والدول النامية (Ralphs and Khan , 2013) .

• فيروس الكبد الوبائي ب (HBV- Hepatitis B virus): فيروس قد يكون عديم الأعراض ولكنه قد يسبب التهاب مزمن للكبد، مما يزيد من احتمال الاصابة بسرطان الكبد. كما أن فيروس الكبد الوبائي ب يؤدي لتليف الكبد مما يزيد من احتمال الاصابة بسرطان الكبد (Clerq*et al* .,2010) .

• فيروس الكبد الوبائي سي (HCV- Hepatitis C Virus): فيروس اخر يؤدي لالتهاب الكبد المزمن، ومن ثم لتليف الكبد ولسرطان الكبد. معدل مدة الزمن من دخول الفيروس للجسم وحتى ظهور سرطان الكبد حوالي 30 سنة، لذا كثيرة هي الحالات التي يتوفى بها الانسان المصاب بالفيروس قبل ظهور سرطان الكبد(Benova *et al* .,2014)

• تليف الكبد (Liver Cirrhosis): عديدة هي أسباب تليف الكبد، وكل تليف للكبد قد يؤدي لسرطان الكبد. أسباب ترتبط بتليف الكبد ولكن قليلاً ما تسبب سرطان الكبد هي:

- o التهاب الكبد بالمناعة الذاتية (AIH- Autoimmune Hepatitis).
- o التليف مجهول السبب (CryptogenicCirrhosis).
- o تراكم الدهنيات في الكبد: وهي حالة ترتبط بالسمنة والسكري وضغط الدم المرتفع.
- o التليف الصفراوي الأولي (Primary Biliary Cirrhosis).
- o بعض الأدوية قد تسبب تليف الكبد

• المشروبات الكحولية: تناول الكحول المزمن والادمان عليه يرتبط، وبشدة، بسرطان الكبد. وذلك لأن المشروبات الكحولية تؤدي الى تليف الكبد ومن ثم سرطان الكبد (Kensler*et al* .,2011)

3.2.1.2 تشمع الكبد cirrhosis

إن كلمة cirrhosis "تشمع الكبد" مشتقة من الكلمة اليونانية κίρρος بمعنى *بني مصفر* (إشارة إلى اللون الأصفر البرتقالي للكبد المتشمع). على الرغم من أن مرض تشمع الكبد كان معروفًا من قبل إكلينيكيًا، فإن العالم الفرنسي رينيه لينك هو الذي أعطاه اسم "cirrhosis" في بحثه عام 1819 (Brower and Steven ,2012) وهويحدث نتيجة الإصابة بمرض كبدي مزمن؛ حيث يتم استبدال نسيج الكبد السليم بنسيج ليفي (ندبة) وعُقيدات متجددة (كتل تنشأ نتيجة عملية يتم فيها تجدد النسيج التالف)، مما يؤدي إلى توقف الكبد عن أداء وظائفه (Friedman ,2014) ومن أكثر الأسباب شيوعًا للإصابة بتشمع الكبد هي إدمان الكحول والالتهاب الكبدي الوبائي BوC ومرض

الكبد الدهني، ولكن هناك العديد من الأسباب الأخرى التي يمكن أن تؤدي إلى تشمع الكبد. وهناك بعض الحالات التي تكون مجهولة السبب.

1.3.2.1.2 الأعراض symptoms

- فقدان الشهية.
- انخفاض الوزن والتعب.
- زيادة قابلية النزف بالإضافة لزيادة سهولة ظهور الكدمات على الجسم، والتي تنتج عن حدوث نزف تحت الجلد وتنجم عن زيادة قابلية الشخص للنزف بشكل عام.
- اليرقان.
- بول غامق اللون.
- التعب.
- حكة في الجلد، وتنتج عن تراكم السموم التي لا تقوم الكبد بإزالتها من الجسم في الجلد.
- تجمع السوائل في القدمين (Slater *et al* ., 2010) .

2.3.2.1.2 العلامات Signs

- العنكبوت الوعائي (Spider angiomata) أو الوحمة العنكبوتية (spidernevi). عبارة عن آفات وعائية تتكون من شرايين مركزية صغيرة محاطة بالعديد من الأوعية الدموية الأصغر منها بسبب زيادة نسبة هرمون الإستراديول في الجسم.
- احمرار راحة اليد (Palmar erythema). زيادة في النقاط الحمراء الموجودة في راحة اليد بشكل طبيعي، وذلك نتيجة تغيرات في عمليات الأيض للهرمونات الجنسية في الجسم.
- تغيرات في الأظافر.
- تقلصات دوبويترن (Dupuytren's contracture). تتسم تلك الحالة بزيادة سمك راحة اليد وقصرها مما يؤدي إلى انثناء أصابع اليد. ويُعتقد أن ذلك بسبب تكاثر الخلايا الليفية وحدوث اضطراب في ترسيب مادة الكولاجين في اليد. وهو من العلامات الشائعة نسبيًا (33% من المرضى يصابون به).
- الارتعاش الخافق أو اللاثباتية (Asterixis). حركات لاإرادية غير متزامنة في اليدين وذلك عند بسطها وانثناءها للخلف، وذلك في المرضى الذين يعانون من الاعتلال الدماغي الكبدي.

•*نتن* كبدي (Fetor hepaticus). رائحة النفس تكون عفنة بسبب زيادة مادة ثنائي ميثيل الكبريتيد.

• أعراض أخرى.مثل الضعف والتعب وفقدان الشهية وفقدان الوزن(Suurmond , 2009) .

3.3.2.1.2المضاعفات Complications

كلما تقدم المرض، زادت احتمالات ظهور المضاعفات. بالنسبة لبعض الأشخاص، قد تكون هذه هي أولى علامات المرض.

•كدمات ونزيف نتيجة انخفاض إنتاج عوامل تجلط الدم.

•مرض الصفرة بسبب نقص معالجة البيليروبين في الجسم.

•حكة (هرش) بسبب أملاح الصفراء التي يفرزها الكبد وتترسب في الجلد.

•الاعتلال الدماغي الكبدي - لا يقوم الكبد بتنقية الدم من الأمونيا والمواد النيتروجينية العالقة به والتي يتم نقلها إلى المخ وتؤثر على وظائف الدماغ للمريض: إهمال المظهر الشخصي أو عدم الاستجابة للمؤثرات أو النسيان أو صعوبة التركيز أو تغيرات في عادات النوم.

•الحساسية من الأدوية بسبب انخفاض أيض المركبات النشطة.

•سرطان خلايا الكبد هو سرطان الكبد الأولي، ويعتبر من المضاعفات الشائعة لتشمع الكبد. ويتسم بارتفاع معدلات الوفيات.

•ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي - عادةً ما يتدفق الدم المنقول من الأمعاء والطحال عبر الوريد البابي الكبدي (الوريد الرئيسي للكبد) ببطء ويزيد معدل ضغط الدم (Perz *et al* .,2006) .

•مضاعفات في أعضاء أخرى بالجسم.

يمكن أن يتسبب تشمع الكبد في حدوث خلل في جهاز المناعة، مما يؤدي إلى زيادة احتمالات حدوث عدوى أو الإصابة بأمراض أخرى. إن علامات وأعراض الإصابة بالمرض يمكن أن تكون غير مميزة والتي تكون أكثر صعوبة في التعرف عليها (مثلاً، تفاقم مشكلة الاعتلال الدماغي، ولكن دون الإصابة بالحمى) (Dan and Longo, 2011) .

•يمكن أن تصبح السوائل في البطن (الاستسقاء) ملوثة بنوع من البكتيريا الموجودة بشكل طبيعي في الأمعاء (التهاب الغشاء البريتوني العفوي).

•المتلازمة الكبدية الكلوية (Hepatorenal syndrome) - نقص إمداد الدم إلى الكلى مما يتسبب في حدوث فشل كلوي حاد. وترتفع معدلات الوفيات بشكل كبير من جراء الإصابة بهذا المرض (أكثر من 50% من المرضى) (Hammer *et al* .,2010)

•المتلازمة الكبدية الرئوية (Hepatopulmonary syndrome) - عدم سريان الدم في دورته الطبيعية عبر الرئة (تحويلة)؛ مما يؤدي إلى حدوث ازرقاق بالجلد وصعوبة في التنفس (ضيق التنفس) والذي يكون في أسوأ حالاته في وضع الوقوف.

•ارتفاع الضغط الرئوي البابي (Portopulmonary hypertension) - ارتفاع ضغط الدم في الرئتين بسبب ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي.

•اعتلال المعدة لارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي (Potral hypertensivegastropathy) والذي يحدث فيه تغيرات في الغشاء المخاطي في المعدة لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي، ويرتبط هذا المرض بشدة تشمع الكبد (Puche*et al* .,2013).

4.3.2.1.2الأسباب Causes

هناك العديد من الأسباب التي من الممكن أن تؤدي إلى الإصابة بتشمع الكبد، وأحيانًا قد يجتمع أكثر من سبب واحد في المريض نفسه. في المجتمع الغربي، يعتبر إدمان الكحول المزمن والتهاب الكبد الوبائي C من أكثر الأسباب شيوعًا للإصابة بتشمع الكبد (Udell*et al* .,2012)

•الداء الكبدي الكحولي (ALD) :

يصاب بمرض تشمع الكبد الكحولي ما بين 10% و20% من متعاطي الكحوليات بكثرة لمدة عشر سنوات أو أكثر. وهناك اختلاف كبير في كمية الكحول اللازمة للتسبب في تشمع الكبد ويبدو أن الكحول يؤذي الكبد عن طريق تثبيط عملية الأيض الطبيعية للبروتينات والدهون والكربوهيدرات. وقد يصاحب التهاب الكبد الكحولي ارتفاع في درجة الحرارة وتضخم بالكبد ويرقان وفقدان للشهية. وترتفع معدلات إنزيم أسبرتات أمينو ترانسفيراز (AST) وإنزيم ألانين أمينو ترانسفيراز (ALT)، ولكن بنسبة أقل من 300 وحدة دولية/لتر، وتكون النسبة بين إنزيم أسبرتات أمينو ترانسفيراز وإنزيم ألانين أمينو ترانسفيراز أكبر من 2.0، وهي نسبة نادرًا ما نراها في أمراض الكبد الأخرى. ويمكن أن يظهر من خلال عينة الكبد وجود نخر في خلايا

الكبد وأجسام مالوري وتخلل عدلي (neutrophilic infiltration) مع وجود التهاب حول الشرايين (Halfon*et al* ., 2008) .

•الالتهاب الكبدي الوبائي C المزمن. إن فيروس التهاب الكبد الوبائي C:

يتسبب في التهاب الكبد، كما يمكن أن تؤدي الأضرار التي لحقت بالكبد على مدار عدة عقود إلى تشمعه. جدير بالذكر أن تشمع الكبد الناتج عن الالتهاب الكبدي الوبائي C من أكثر الأسباب المؤدية إلى زرع الكبد. ويمكن تشخيص المرض عن طريق الاختبارات السيرولوجية التي تكشف عن وجود الأجسام المضادة لالتهاب الكبد الوبائي C أو الحمض النووي الرايبيRNA للفيروس (Kamath and Kim , 2007) .

•الالتهاب الكبدي الوبائي B المزمن.

يتسبب فيروس التهاب الكبد الوبائي B في التهاب الكبد وتضرره وهو ما يمكن أن يؤدي على مدار عدة عقود من الإصابة بتشمع الكبد. ويعتمد التهاب الكبد الوبائي D على وجود التهاب الكبد الوبائي B، ولكنه عند الإصابة بالاثنين معًا يحدث تشمع الكبد بسرعة. ويمكن تشخيص التهاب الكبد الوبائي B المزمن عند اكتشاف المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد الوبائي B بعد أكثر من ستة شهور من بداية العدوى بالفيروس.

•التهاب الكبد الدهني غير الكحولي (NASH).

في التهاب الكبد الدهني غير الكحولي، تتراكم الدهون في الكبد وتتسبب في النهاية في تكوين نسيج ندبي. ويبدو أن هذا النوع من التهاب الكبد الوبائي يصاحبه مرض السكر وسوء التغذية الناجم عن نقص البروتين والسمنة ومرض الشريان التاجي والعلاج ب (الكورتيزون). جدير بالذكر أن هذا المرض مماثل لأمراض الكبد الكحولية، ولكن المريض في هذه الحالة ليس له تاريخ مع تعاطي الكحوليات. وفي هذه الحالة، تصبح هناك حاجة إلى أخذ عينة من الكبد لتشخيص المرض (Poonja*et al* ., 2014) .

•التشمع الأولي بالحوصلة المرارية (Primary biliary cirrhosis).

قد لا يصاحب هذا المرض أية أعراض أو يشكو المريض من الإعياء والحكة وفرط تصبغ الجلد دون اصفرار، هذا بالإضافة إلى تضخم الكبد. وهناك ارتفاع كبير في نسبة إنزيم الفوسفاتيز القلوي، وكذلك الكوليسترول والبيليروبين في الدم. ويكون المعيار الذهبي للتشخيص هو وجود أجسام مضادة للميتوكوندريا في عينة الكبد كتأكيد على الإصابة، وذلك إذا ظهرت آفات وردية اللون في القناة المرارية. والنساء أكثر إصابة بهذا النوع من التشمع .

•التهاب القنوات الصفراوية المتصلب الأساسي (Primary sclerosing cholangitis).

إن التصلب الالتهابي الأولي للقنوات المرارية عبارة عن ركود العصارة الصفراوية التقدمي والذي يصاحبه حكة وإسهال دهني ونقص شديد في الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون ومرض العظام الأيضي. ويوجد ارتباط قوي بين هذا المرض والإصابة بمرض التهاب الأمعاء (IBD)، وخاصةً التهاب القولون التقرحي. ويكون التشخيص ممتازًا باستخدام التصوير الصبغي للقنوات المرارية حيث تظهر تضيقات متعددة البؤر منتشرة وتوسع بؤري في القنوات المرارية؛ مما يجعلها تشبه في شكلها السبحة أو العقد. ويمكن أن ترتفع أيضًا مستويات الكلوبيولينات المناعية غير النوعية في مصل الدم (Kim *et al* ., 2010) .

•التهاب الكبد المناعي الذاتي (Autoimmune hepatitis).

ينتج هذا المرض عن إصابة مناعية بالكبد تؤدي إلى التهابه وفي النهاية تندب الكبد وتشمعه. وتتضمن نتائج الاختبارات ارتفاع في بروتين الكلوبيولين المصلي ، وخاصةً كاماكلوبيولين. ويفيد في هذه الحالة العلاج بدواء بريدنيزون و/أو آزاثيوبرين. بالنسبة لمرضى تشمع الكبد الناتج عن التهاب الكبد المناعي الذاتي، يقُدر معدل البقاء على قيد الحياة بـ 10 سنوات وذلك بالنسبة لأكثر من 90% من المرضى. وجدير بالذكر أنه ليست هناك طريقة معينة لتشخيص الإصابة بهذا المرض، ولكن قد يكون من المفيد البدء في استخدام الأدوية الكورتيكوستيرويدية .

•داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي (Hereditaryhemochromatosis).

عادةً ما يصاحب هذا المرض وجود تاريخ عائلي من الإصابة بتشمع الكبد و/أو فرط تصبغ الجلد و/أو داء السكري و/أو النقرس الكاذب و/أو ضعف عضلة القلب، وكلها بسبب علامات زيادة نسبة الحديد في الدم. وسوف تُظهر النتائج المعملية للتحليل - بشرط أن يكون المريض صائمًا - أن نسبة تشبع الترنسفرين بالدم أكبر من 60% ونسبة تشبع الفيريتين أكبر من 300 نانوجرام/ملليلتر. ويمكن استخدام الاختبارات الجينية لتحديد الطفرات التي تحدث في جين *HFE*. إذا كانت هذه الاختبارات متاحة، فلن تكون هناك حاجة لأخذ عينة من الكبد. ويتم العلاج عن طريق الفصادة أي سحب الدم من الأوردة لتقليل مستويات الحديد بشكل عام في الجسم(Singal and Pillai , 2014) .

5.3.2.1.2فسلجة تشمع الكبد Physiology

يلعب الكبد دورًا حيويًا في تصنيع البروتينات (مثل، الألبومين وعوامل تجلط الدم والبروتينات المكملة) وإزالة السموم وتخزين الفيتامينات (مثل، فيتامين A). بالإضافة إلى ذلك، فإنه يساهم في أيض الدهون (اللبيدات) والكربوهيدرات.

كثيرًا ما يسبق تشمع الكبد الإصابة بالالتهاب الكبدي والكبد الدهني، وذلك بغض النظر عن سبب المرض. وحتى إذا تم التخلص من سبب الإصابة في هذه المرحلة، فإن الضرر الذي لحق بالكبد لا يمكن إصلاحه (Puche *et al* .,2013) .

إن السمة المرّضية المميزة لمرض تشمع الكبد هي تكون نسيج ندبي يحل محل الأنسجة البرنكيمية السليمة، مما يتسبب في إعاقة تدفق الدم من خلال الوريد البابي ويؤثر على الأداء الطبيعي للكبد. وقد أظهرت الأبحاث الحديثة الدور المحوري الذي تلعبه الخلية النجمية، نوع من الخلايا عادةً ما تقوم بتخزين فيتامين A، في حدوث تشمع الكبد. جدير بالذكر أن الأضرار التي تلحق بالأنسجة البرنكيمية الكبدية تؤدي إلى تنشيط الخلية النجمية التي تصبح قابلة للانقباض (تسمى خلايا أرومية ليفية عضلية) وتعوق تدفق الدم في دورته الدموية الطبيعية. وبالإضافة إلى ذلك، فإن هذه الخلية تفرز مادة تعرف باسم عامل النمو التحويلي بيتا1 $TGF\text{-}\beta_1$ وهي مادة تؤدي إلى استجابة تشمعية وتكاثر في النسيج الضام. علاوةً على ذلك، فإنها تخل بالتوازن بين مركب الإنزيم المعدني الهادم للبروتينات والأنسجة المثبطة بصورة طبيعية (TIMP 1 وTIMP 2)، وهو ما يتسبب في تحلل مادة النسيج بين الخلوية واستبدالها بمادة يفرزها النسيج الضام (Dan and Longo,2011) .

تقوم حزم النسيج الليفي (حواجز) بفصل عقيدات خلايا الكبد، والتي تحل في نهاية المطاف محل التركيب النسيجي الكامل للكبد؛ مما يؤدي إلى انخفاض معدل تدفق الدم في جميع أعضاء الجسم. ويصبح الطحال محتقنًا؛ مما يؤدي إلى فرط نشاط الطحال وزيادة تشظي الصفائح الدموية؛ أي نقص عددها نتيجة لتضخم الطحال. جدير بالذكر أن ارتفاع ضغط الدم في الوريد البابي هو السبب وراء أكثر المضاعفات حدة لتشمع الكبد (Slater *et al* ., 2010) .

2.4.1.2.مرض تشحم الكبد (الكبد ألدهني) Fatty Liver Disease

الكبد ألدهني هوعبارة عن تراكم للمواد الدهنية داخل الكبد وبين خلاياه،حتى يصبح مكتنزاً بالدهن، ويظهر الكبد متضخماً ناعم الملمس أصفر اللون. وكان Bright أول من وصف هذا المرض لذلك يطلق عل مرض تشحم الكبد أحياناً باسمه Bright Diseas (Vernon *etal*.,2011) ويعتبر تشحم الكبد واحدا من بين الأمراض شائعة الانتشار في العالم حيث يقدر الخبراء أن أكثر من 25% من الأشخاص الأصحاء الذين لا يشكون من أعراض مرضية بالكبد

مصابون بهذا المرض، وهو انعكاس واضح لطبيعة الطعام المليءبالشحوم والدهنيات، خاصة مع الميل للكسل والخمول، وعدم القيام بأي نوع من الرياضة البدنية (Michal ,2006) .

1.4.2.1.2تشحم كبدي ناجم عن تناول الكحول(AFLD) Alcoholic Fatty liver disease

يمكن ان يتطور الكبد الدهني في اعقاب تناول المشروبات الكحولية، سواء بكميات صغيرة او كبيرة. وقد يتطور حتى بعد فترة قصيرة من الاستهلاك الزائد للمشروبات الكحولية (مرض كبدي حاد ناجم عن استهلاك الكحول) (Targher *et al* .,2010) .

وتلعب الوراثة دورا في التسبب بمرض كبدي ناجم عن تناول الكحول، من ناحيتين:

الاولى، انها قد تؤثر على كمية المشروبات الكحولية التي يتناولها الانسان وعلى احتمال ان يصبح مدمنا على الكحول. بالاضافة الى ذلك، قد تؤثر العوامل الوراثية على مستويات انزيمات الكبد، المشاركة في عملية تفكيك الكحول (الاستقلاب/ الايض - Metabolism).

وثمة عوامل اخرى قد تؤثر على احتمالات تطور تشحم الكبد الناجم عن استهلاك الكحول، تشمل:

- اليرقان (ج) - (Jaundice) (الذي يمكن ان يؤدي الى التهاب الكبد)
- فرط الحديد في الجسم (تحميل مفرط بالحديد - Iron overload)
- السمنة الزائدة (Obesity)
- الحمية الغذائية (Diet) (Gambino *et al* 2011) .

2.4.2.1.2 تشحم الكبد غير الناجم عن استهلاك الكحول Non Al-coholic Fatty Liver disease (NAFLD)

بعض الناس الذين يعانون من فائض الدهن في الكبد يعانون من مرض يسمى "الكبد الدهني" (Fatty liver). صحيح ان هذه الحالة ليست حالة طبيعية، لكن طالما لم تسبب التهابا، او ضررا، في الكبد، فانها تبقى حالة غير خطيرة.

هنالك اشخاص اخرون يعانون من مرض يدعى تدهن الكبد غير الناجم عن استهلاك الكحول (التهاب و تندب الكبد –Steatohepatitis) (Dam *et al* .,2004) .

ورغم ان هذا المرض مماثل، تماما، لمرض الكبد الناتج عن استهلاك الكحول، الا ان الاشخاص المصابين به يستهلكون كميات قليلة فقط من الكحول، او انهم لا يستهلكونها اطلاقا.

هذا المرض قد يسبب للكبد ضررا غير قابل للعكس او الاصلاح (Irreversible). قد يصبح الكبد صلبا ومع مرور الوقت تحل الندوب مكان الخلايا. وهذه الحالة تسمى (تشمع الكبد - Liver cirrhosis)

يصبح الكبد عاجزا عن اداء وظائفه كما ينبغي، ونتيجة لذلك قد يحدث فشل كبدي (Hepatic failure)، او سرطان في الكبد او موت يسببه الكبد. التهاب وتندب الكبد (Steatohepatitis) غير الناجم عن استهلاك الكحول هو احد المسببات الاكثر انتشارا لمرض تليف الكبد.

هذان النوعان من مرض الكبد الدهني غير الناجم عن استهلاك الكحول اصبحا اليوم شائعين ومنتشرين جدا. حتى 20% من مجموع الاشخاص البالغين معرضون للاصابة بمرض الكبد الدهني او التهاب وتندب الكبد غير الناجم عن تناول الكحول. اكثر من ستة ملايين طفل يعانون من احد هذين المرضين (Dam *et al* ., 2009) .

3.4.2.1.2آلية حدوث مرض تشحم الكبد غير الكحولي

Mechanism of Non-Alcoholic Fatty Liver

يمثل الكبد مركزاً رئيسياً لعمليات التمثيل الغذائي ومنها تمثيل المواد الذهنية، وهناك دائماً فرصة لترسيب الدهون لولا وجود مواد مزيلة لها وباستمرار تسمى محبات الدهونLipotropics، وأهم هذه المواد مادة تسمى الكولين(Choline) وهناك مواد أخرى مثل :الحامض الأميني الميثيونين (Methionine)، فيتامين(B_{12})(Cyanocobalamin، حامض الفوليك(Folic acid) ، الليسيثين(Lecithin) ، مستخلص العصارةالبنكرياسية وهذه المواد يحتوى بعضها على الكولين أو انها تستخدم في تكوين الكولين,وأحياناً يتعرض الجسم لحدوث نقص في هذه المواد، مما يتيح الفرصة لتراكم الدهون بالخلايا الكبدية فتحدث حالة تشحم الكبد ,وفى هذه الحالة فإن الدهن الزائد الموجود داخل خلاياالكبد يكون على صورةكليسريدات ثلاثية أو الدهون الثلاثية Triglycerides TG وتترسب هذه الدهنيات كما تترسب الزيوت داخل الخلايا وتتجمع بالتدريج حتى تكاد تملأ الخلايا الكبدية كلها (غايتون وهال ,2004), ويعتبر الكبد متشحماً (دهنياً) إذا زادت نسبة الدهون على 5% من وزنه. وجدير بالذكر أن الكبد السليم يحتوى على أقل من 5% من وزنه دهنيات، ولكن هذه النسبة تزيد كثيراً في تشحم الكبد ، وقد تصل أحياناً إلى 40% .(Adams and Feldstein , 2010)

ويشار إلى أن السبب المعروف لهذه المشكلة قد تكون نتيجة لمقاومة الجسم لهرمون الأنسولين، التي غالبا ما تنشأ كنتيجة للسمنة أو تراكم الشحوم في البطن. وعندما يصبح الجسم مقاوما للأنسولين فإن كل العضلات، والدهون، وخلايا الكبد، لا تستجيب بشكل طبيعي للأنسولين، ولذلك فإن مستويات هذا الهرمون - وكذلك مستويات سكر الدم الذي يقوم الأنسولين بإدخاله إلى الخلايا - ترتفع في الدم. وبالنتيجة فإن خطر الإصابة بمرض السكري وأمراض القلب، يزداد(Meigs,2004) , ولكن مقاومة الأنسولين هي إحدى وسائل التمثيل الغذائي (الأيض) المعقدة داخل الجسم، التي تشمل أيضا حدوث زيادة في كميات الأحماض الدهنية الحرة التي تسري في مجرى الدم (Lebovitz and Banerji ,2005) .

4.4.2.1.2أسباب حدوث مرض تشحم الكبد غير الكحولي

Causes of Non- Alcoholic Fatty Liver Disease

ليس واضحا تماما ما هو العامل الرئيسي المسبب لمرض تشحم الكبد غير الكحولي. هنالك عوامل عديدة تزيد، كما يبدو، من درجة الخطر، لكن ثمة حالات لا يتوفر فيها أي من عوامل الخطر هذه.ومرض تشحم الكبد غير الكحولي قد ينتقل بالوراثة. وهو يظهر، بشكل عام، لدى بعض الأشخاص في سن الشباب ولدى أشخاص يعانون من السمنة المفرطة، أو من زيادة الوزن (Kleiner *et al* .,2005) .

هؤلاء الأشخاص يعانون، في أحيان متقاربة، من ارتفاع مستويات الكولسترول أوزيادة في الدهون الثلاثية(Hypertriglyceridemia)، وكذلك بسبب مرض السكري (Diabetes Mellitus) أو من مقدمات السكري (مقاومة الأنسولين - Insulin resistance)

أما أهم العوامل التي يمكن أن تساهم في نشوء مرض تشحم الكبد غير الكحولي:

*الإجهاد التاكسيدي (Oxidative stress) الذي يسبب الأضرار بخلايا الكبد.

وينتج الإجهاد ألتأكسدي بسبب عدم التوازن ما بين المواد المؤكسدة (Oxidants) ومنها الجذور الحرة (Free Radicals)الاوكسجينية والنتروجينية وبين مضادات الأكسدة (Antioxidants) ومنها المواد التي تأتي إلى الجسم من الخارج (Exogenous) كفيتامين E , C , A والسيلينيوم وغيرها أو تلك التي يتم تخليقها حيويا داخل الجسم (Endogenous) ومن المواد غير الإنزيمية (Non-enzymatic)كالكلوتاثايون (Glutathione) والمواد الإنزيمية وهي عديدة ومنها :

إنزيمات الـــ (Superoxide Dismutase , SOD : Glutathione -S-Transferase , GST ; Glutathione Peroxidase , G-Px ; Catalase and Glutathione Reductase , G-Red) (Ramond *et al* .,2011) .

*إطلاق بروتينات سامة والتهابية من الخلايا الدهنية، سواء من خلايا الكبد أو من أعضاء أخرى.

*التحلل الذاتي للخلية (موت خلوي مبرمج - Apoptosis) لخلايا الكبد : شكل من موت الخلية المبرمج، يتم تفعيله عندما تصل الخلية الحية إلى مرحلة شيخوخة يستلزم المجموع التخلص منها حيث لا تستطيع الخلايا الحية في الكائنات حقيقية النوى العيش للأبد. أي هي عملية متعمدة تفكك فيها الخلية نفسها بنفسها، وهي غير النخر حيث تقتل الخلايا بمواد كيماوية أو سموم (Green and Douglas ,2011) تنكمش الخلية المستميتة ويتم بلعها من الخلايا المجاورة لها، وتبدأ عملية الاستماتة بتحطم المادة الوراثية DNA التي تنظمها إشارات عديدة لم يتم التعرف عليها والإحاطة بها كلها حتى الآن في جميع أنواع الخلايا. هذه الإشارات يتم استقبالها بمجموعات بروتينية تحفّز بعضها البعض ضمن سلسلة طويلة ومعقدة للوصول إلى تحطيم المادة الوراثية وبالتالي استماتة الخلية (Thomas *et al* .,2015) .

*عوامل أخرى وتشمل:

* تأثير بعض الأدوية : الأدوية التي قد تصيب الكبد بالتهاب أو أعراض جانبية كثيرة، منها الأدوية الشائع استخدامها بكثرة بين الناس مثل (الأسيتامينوفين) Acetaminophen و(الأيبوبروفين) Ibuprofen وبعض المضادات الحيوية (Akagah *et al* .,2008)هناك العديد من العوامل التي تساهم أو تزيد من تأثير الأعراض الجانبية للأدوية على الكبد منها: العوامل الجينية فيوجد علاقة بين جينات معينة في جسم الإنسان وتطور حدوث الآثار الجانبية لبعض الأدوية على الكبد فالجينات المسؤولة عن العملية الأيضية لدواء ما تتأثر عند استعمال أدوية أخرى معينة معها أو استخدام المشروبات الكحولية، بعض أنواع الأغذية يزيد من تأثير الأعراض الجانبية لبعض الأدوية على الكبد؛ فنجد مثلاً أن عصير الجريب فروت يؤثر على إنزيم معين في الكبد فيتعارض مع بعض الأدوية مثل الأدوية المثبطة للمناعة كعلاج (سيكلوسبورين) Cyclosporine أو علاج (تاكروليمس) Tacrolimus فتستخدم هذه الأدوية بحذر وبمراقبة لوظائف الكبد لمن لديهم مشاكل صحية في الكبد (Rostami and Tuker ,2007)،يوجد تعارض بين أدوية معينة إذا استخدمت معاً مما يزيد من حدوث الأعراض الجانبية على الكبد فيستدعي في بعض الحالات تغيير العلاج

المستخدم إلى علاج آخر لأن استخدامهما معاً يزيد من تأثيرها على إنزيمات ووظائف الكبد، العمر يعتبر أيضاً عامل من العوامل التي تزيد من تأثير الأعراض الجانبية للأدوية على الكبد؛ فكلما كبر الإنسان في العمر زادت نسبة وحدة تلك الأعراض الجانبية المؤثرة على الكبد من بعض أنواع الأدوية، وبالنسبة للأطفال فنجد أن بعض أنواع الأدوية المستخدمة تكون سميتها وتأثيرها على كبد الأطفال أكبر فنجد أن جرعة الأدوية للأطفال تعتمد على وزن وعمر الطفل والغرض العلاجي، وهناك علاقة بين جرعات الأدوية وتأثيراتها على الكبد فالجرعات من 50 ملغم فما فوق بشكل يومي من أدوية معينة غالباً ما يكون لها تأثير على الكبد، الإصابة بأمراض في الكبد سواء كانت أمراضا حادة أو مزمنة نجد أنها عامل لإصابة الكبد بأعراض جانبية من أدوية معينة؛ فبشكل عام نشاط بعض الإنزيمات يقل مع زيادة حدة أمراض الكبد(Mizuno *et al* ., 2003) .

*التهاب الكبد الفيروسي (Hepatitis)

*أمراض الكبد الوراثية، او الناجمة عن أمراض المناعة الذاتية مثل :

1 • مرض بايلراو بي إف أي سي (Bilar O B F I C)

ويمثل 28% من مجموع الأطفال المصابين بأمراض الكبد وهو مرض وراثي متنح يحدث للطفل عندما يكون كلا الوالدين حاملا للجين المسبب للمرض، ويكثر في زواج الأقارب خاصةً، وتعد السعودية عالمياً من الدول التي يكثر فيها هذا المرض بنسب تفوق النسب العالمية بكثير، وغالباً لا يوجد شفاء من هذا المرض سوى بعمليات زراعة الكبد، وتبدأ علاماته في السنة الأولى من حياة الطفل وتكون بداية الأعراض هي اصفرار في العينين وانتفاخ في البطن ومع الوقت حصول حكة شديدة في كل الجسم وهذا المرض ينقسم الى ثلاثة اقسام تعرف بالنوع الأول والثاني والثالث وهذا الخلل في المورث الجيني يسبب عدم تكون البروتين المسؤول عن إفراز العصارة الصفراوية داخل الكبد مما يخلق احتباسا للعصارة الصفراوية داخل خلايا الكبد مما يؤدي لتلفها لأن هذه العصارة تكون سامة ومع مرور الوقت يتم تليف الكبد ومن ثم فشلها لذا يجب التدخل سريعا من أجل تشخيص المرض ومن ثم تجهيز الطفل للزراعة لأنه لايوجد علاج شاف لهذا المرض سوى زراعة الكبد (Allen *et al* ., 2008) .

2•انسداد القنوات الصفراوية الخلقي Congenital Blockage of Bile Duct

ويمثل 26% من أمراض كبد الأطفال وينتج عن عيب خلقي أثناء تكون الجنين، ويولد الطفل بانسداد أوعدم اكتمال نمو في القنوات الصفراوية ومن ثم فشل كبدي نتيجة لاحتباس المادة الصفراوية السامة داخل خلايا الكبد ومن ثم تلفها، غالبا يكون الطفل عند الولادة طبيعيا تماما وتبدأ أولى العلامات وهي وجود يرقان أو اصفرار في العينين والجلد وتحول لون البراز الى اللون الأبيض أو الثلجي وسبب ذلك أن انسداد القنوات الصفراوية يؤدي الى عدم وصول المادة الصفراء التي تنتجها الكبد الى الأمعاء وهي المسؤولة عن تغير لون البراز في الوضع الطبيعي وتعتبر هذه الملاحظة مهمة جدا وقد تؤدي الى اكتشاف المرض في وقت مبكر، عادة يظهر هذا المرض في أول ثلاثة أشهر من عمر الطفل(Barton and Acton ,2009).

*انخفاض سريع في الوزن•

*التغذية غير السليمة : يكون الغذاء الغير متوازن سببا لكثير من الامراض ، مثلا تُعَدُّ الدُّهونُ أكثرَ وسائل الجسم فعَّالية في حفظ الطاقة، حيث يحتوي غرامٌ واحد من الدُّهون على ضعفي السُّعرات الحراريَّة التي تحتوي عليها عناصرُ غذائيةٌ أخرى. ولهذا السَّبب، يؤدِّي النظامُ الغذائي الغَنِي بالدُّهون إلى زيادة الوزن أكثر من النِّظام الغذائي الغني بالسُّعرات الحرارية الناتِجة عن السكَّريات أو البروتينات. ومن الضَّروري لمرضى الكبد أن يُقلِّلوا من مَدخُولهم من الدُّهون، وذلك عن طريق تَجنُّب الأطعمة الغنيَّة بها. قد تؤدِّي الزِّيادةُ في تناول الدُّهون إلى الإصابة بتَشحُّم الكبد Fatty Liver أو ما يُسمَّى أحياناً بالتهاب الكبد الدهني Steatohepatitis غير الكُحولِي (Fahy *et al* .,2009) ولا تنحصرُ المشكلةُ في حدوث التهاب الكبد الدهني فقط، وإنَّما تَتَعدَّاها إلى تَفاقُم الأمراض الكبديَّة؛ فعلى سبيل المثال، يتسارع حدوث تنذُّب الكبد عند مرضى التهاب الكبد الفايروسي سي المصابين بالتهاب الكبد الدهني أكثرَ من بقيَّة المرضى. وبالإضافة إلى ذلك، وعلى الرغم من نقص هذا الاحتمال، فإنَّ مرضى التهاب الكبد الدُّهني قد تحدث لديهم حالةُ تشمُّع كبدي أو فشل كبدي. ومن الجدير بالذِّكر أنَّ الكبدَ الدهني يعدُّ حالةً مرضية غير صحِّية أبداً، حتَّى إنَّه لا يصلح للتبرُّع في عمليات زرع الكبد (Hunter , 2006).

كقاعدة عامة، لا ينبغي أن يزيدَ مَدخولُ الفرد من السُّعرات الحرارية التي مصدرها الدُّهون على الثُّلث، في حين يجب ألاَّ يزيد ذلك الرقم على العُشر عندَ الأشخاص البدينين. وبالرغم من أنَّ التَّقليلَ

ما أمكن من تَناول الدُّهون أمرٌ مهم، إلاَّ أنَّ تناولَ كمِّيات صغيرة من الدُّهون الصحِّية له بعض المنافع، حيث يحتاج الجسمُ إلى بعض الدُّهون كي يتمكَّن من امتصاص الفيتامينات الذائبة في الدُّهن (وهي الفيتامينات A و D و E و K). ومن دون هذه الدُّهون سيُصاب الجسم بعوزٍ في هذه الفيتامينات، حتَّى إذا تناولها بصورةٍ منتظمة. وقد يحدث هذا النوعُ من عوز الفيتامينات عندَ المصابين بأمراض الرُّكود الصَّفراوي Cholestatic Diseases، مثل تشمُّع الكبد الصَّفراوي Biliary Cirrhosis (Bouillon *et al* .,2006) يُعدُّ الكبد مخزنَ الجسم الرَّئيسي للعناصر الغذائيَّة، حيث إنَّه يقوم بامتصاص وتخزين فائض الفيتامينات والمعادن في الدَّم. وإذا لم يَحتَوِي المدخولُ الغذائي على كمِّيات كافية من هذه العناصر، يقوم الكبدُ بتحرير الكمِّية التي يحتاج إليها الجسمُ منها في الدَّم.

للكبد قدرةٌ محدودة على معالجة الفيتامينات والمعادن، وبذلك فإنَّ أيَّةَ كمِّيات منها تفوق طاقتَه سوف يجري إفراغُها من الجسم. كما قد يتأذَّى الكبدُ من معالجة الكمِّيات الزائدة من بعض الفيتامينات أو المعادن (وخاصَّة الحديد والفيتامينA) (Ratziu *et al* .,2007) .

وقد أظهرت دراسة Reavenعام (2006) أن النمو الزائد للبكتيريا الموجودة في الأمعاء الدقيقة وحدوث بعض التغييرات الأخرى التي تحصل فيها لها علاقة بحدوث مرض تشحم الكبد غير الكحول يمثل بكتريا لاكتوباسيلسLactobacillusوبكتريا البيفدوبكتريومAlbfdobacterium.المنتجة للأحماض العضوية المفيدة للجسم ، والتي تنتج حامض اللبن والخل، وتساعد على تحطيم بقايا البروتينات والسكريات، وتقوم بإنتاج ما يشبه المضادات الحيوية التي تقضي على أنواع البكتيريا المعدية، إضافة إلى أنها تلتصق بالغشاء المخاطي للأمعاء وتحسن من مناعة الجسم (Reaven ,2006) .

بينما أشارت دراسة Zoellerعام (2007)أن انخفاض9%، على الأقل من وزن الجسم خلال بضعة أشهر، من الممكن أن تساعد في تقليل احتمالية حدوث بعض الأمراض الالتهابية وبالتالي قلة حدوث مرض تشحم الكبد غير الكحولي. وكذلك فان تقليل الوزن بنسبة اقل من المذكورة أعلاه يمكن أن يساعد في التقليل من تراكم الدهون في الكبد (Zoeller ,2007) .

5.4.2.1.2 الأمراضية Pathogenesis

التغيرات الدهنية تتمثل في تراكم الدهون الثلاثية أو الكليسيريدات الثلاثية في السايتوبلازم. في البداية ،تتواجد في خلايا الكبد فجوات صغيرة من الدهون (الليبوزومات) حول النواة (تغيير

حويصلات دهنية صغيرة). في هذه المرحلة تمتلئ خلايا الكبد بقطرات الدهون المتعددة و يزيد حجم الحويصلات في المراحل المتأخرة مما يدفع النواة إلى جانب أو طرف الخلية، مما يعطي الخلية شكل الخاتم أحادي الفص، وهذا هو التغير الدهني كبير الحويصلات (Palekar *et al* .,2006) قد تتجمع فجوات كبيرة وتنتج أكياس دهنية والتي لا رجعة فيها. ويعد تشحم الدهون ذات الحويصلات الدهنية الكبيرة الأكثر شيوعا، وعادة ما يرتبط مع مرض السكري والسمنة. ولكن الكبد الدهني الحاد أثناء الحمل ومتلازمة راي (Ray Syndrome) أمثلةٌ أخرى لأمراض كبدية حادة سببها التغير الدهني صغير الحويصلات. يتم تشخيص التغير الدهني للكبد عندما تزيد نسبة الدهون في الكبد عن 5-10%من وزن الكبد (Kahn,2006).

وقد يكون الخلل في التمثيل الغذائي للدهون مسؤولا عن تدهن الكبد FLD الذي قد يكون ناجما عن خلل في استهلاك الطاقة والاحتراق مما أدى إلى تخزين الدهون أو يمكن أن يكون نتيجة لمقاومة الأنسولين، حيث يصبح نقل الأحماض الدهنية من الأنسجة الدهنية للكبد بمعدل أكبر ويبدو أن ضعف أو تثبيط جزيئات المستقبلات التي تسيطر على الإنزيمات المسئولة عن الأكسدة وصناعة الأحماض الدهنية يساهم في تراكم الدهون (Gastaldelli *et al* ., 2009) بالإضافة إلى أن الإدمان الكحولي يدمر الميتوكوندريا وغيرها من عناصر البنية الخلوية، مما يضعف آلية الطاقة الخلوية بدرجةٍ أكبر. من ناحية أخرى قد يبدأ تدهن الكبد غير الكحولي كفائض الطاقة غير المستهلكة في خلايا الكبد. ويعتبر التدهن الكبدى قابل للشفاء وإلى حد ما غير تقدمي إذا كان هناك وقف أو إزالة للسبب الكامن وراء المرض (Younossi *et al* .,2008) .

ويرافق تشحم الكبد أحيانا التهاب شديد وهي الحالة التي يشار إليها على انها التهاب الكبد الدهني ومن ثم تطوره إلى مرض التهاب تشحم الكبد سواء الكحولى أو غير الكحولى ويعتمد على استمرار السبب الرئيسي أو مدى قوته. والتغيرات المرضية في كلٍ من الحالتين مماثلة. ولكن تختلف الاستجابة الالتهابية اختلافا واسعا بين الحالتين، ولا تتطابق دائما مع درجة تراكم الدهون. قد يمثل (بقاء المادة الدهنية)، وبداية التهاب تشحم الكبد مراحل متتالية في تقدم مرض التدهن (Shen *et al* .,2012). وغالبا ما يتطور الكبد إلى حالات متقدمة من المرض إذا كان هناك التهابات شديدة ونسبة عالية من التدهن وأيضا تنتفخ الخلايا الكبدية ويحدث النخر الكبدي (موت الخلايا) بدرجات متفاوتة في هذه المرحلة. ويؤدى موت خلايا الكبد ورد الفعل نتيجة الالتهابات إلى تنشيط الخلايا النجمية التي تلعب دورا محوريا في التليف الكبدي. ويختلف مدى التليف على نطاق

واسع. ويعد تليف المنطقة الحول جيبيةهو الأكثر شيوعا، وخاصة في البالغين , وقد يتطور ذلك إلى مرض تشمع الكبد وذلك بفعل كميات الدهون ودرجات الالتهاب والعوامل الأخرى المثيرة لذلك (Musso *et al* .,2011) .

وقد أكدت دراسة Shi وجماعته عام(2008)أن تليف الكبد يظهر لدى 3% من المصابين بالتهاب تشحم الكبد غير الكحولي، إلا أن دراسات أخرى أظهرت أن هذه النسبة تصل إلى 26%. ولا يوجد اختبار لرصد عوامل الخطر التي تتنبأ بظهور تليف الكبد - أو عدم ظهوره - لدى هؤلاء المصابين (Shi *et al* ., 2008) رغم أن دراسة Williams وجماعته (2011) وجدت أن الزيادة في خطر تليف الكبد تظهرلدى الأشخاص الأكبر سنا، أو الذين أظهرت الخزعات المستخلصة من أنسجة أكبادهم وجود التهابات فيها (Williams *et al* ., 2011).

6.4.2.1.2. فسلجة تشحم الكبد غير الكحولي

Physiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases

يؤدي التشحم الكبدي إلى التليف والتشمع الكبدي Liver Cirrhosis وذلك نتيجة لظروف متعددة مثل قد تنتفخ الخلايا الكبدية ويحدث النخر الكبدي (موت الخلايا)بدرجات متفاوتة في هذه المرحلة. ويؤدى موت خلايا الكبد ورد الفعل نتيجة الالتهابات إلى تنشيط الخلايا النجمية التي تلعب دورا محوريا في التليف الكبدي (Bhala ., 2011)، ومن المعتقد أن المقاومة للأنسولين هي الآلية الرئيسية المؤدية إلى تشحم الكبد وهناك اضطرابات إضافية تطلق حدوث التهاب الكبد التشحمي والتشمع الكبدي, وتقسم المقاومة للأنسولين إلى مقاومة محيطية وهي تشير إلى نقص أخذ السكر بمساعدة الأنسولين من قبل الخلايا العضلية الهيكلية والخلايا الشحمية، والنوع الثاني هو مقاومة الأنسولين الكبدية والتي لايتمكن فيها الأنسولين من تقليص كمية السكر في الكبد.و يقود زيادة تحرر الأحماض الدهنية الحرة Free Fatty Acidفي الخلايا العضلية إلى زيادة مستقلبات هذه الأحماض داخل الخلايا الذي يقود بدوره إلى عملية فسفرة للسيرين والتريونينphosphorylationserine/threoine على ركائز مستقبلات الأنسولين insulin receptor substrates(IRS) ونتيجة لذلك تضعف عملية نقل السكر إلى مستقبلات الأنسولين وبالتالي تحدث مقاومة محيطية للأنسولين وتتراكم الدهون. اكتشف حديثاً وجود علاقة بين تجمع الشحوم في الكبد وبين المقاومة الكبدية للأنسولين بسبب إضعاف فعالية الـ IRS-1 و IRS- 2 (Meisamy *et al* .,2011).

تقوم السيتوكينات cytokines التي تتحرر من الخلايا الشحمية بتنظيم الحساسية للأنسولين ومن هذه السيتوكينات هو العامل المنخر للورم α -tumournecrosis factor(TNF) . وعند غياب الحالات الإلتهابية في الجسم، يرتفع مستوى الـ α-TNF في الدم بشكل متناسب مع كتلة الجسم، ويقوم الـ α -TNF بمقاومة عمل الأنسولين عن طريق إنقاص فعالية الـ IRS . ووجد أيضاأن هناك أدلة على أن هرمون الـleptin يعدل من إفراز الأنسولين ومن فعاليته ومن جهة أخرى يقوم الأنسولين بتنظيم هرمون اللبتين leptin (Sanyal *et al* .,2011) .

يقوم كل من الكبد والخلايا العضلية الهيكلية والخلايا الشحمية بإبراز مستقبلات اللبتين، وعلى الرغم من ان اللبتين يزيد من الحساسية تجاه الأنسولين عند الفئران إلا أنه يزيد من المقاومة الكبدية للأنسولين عند الإنسان عن طريق إنقاص عملية فسفرة IRS (Zhou *et al* .,2003) وتتزايدمستويات اللبتين في المصل بتشحم الكبد عند مرضى التهاب الكبد التشحمي غيرالكحولي، وعلى الرغم من أن اللبتين يعتبر طليعة مولد ليفين profibrogenic للخلايا الكبدية النجمية للفئران، إلا أن مستويات اللبتين في المصل لاترتبط بدرجة التليف الكبدي عند الإنسان. تبين حديثاً أيضاً أن الريسيستينresistin وهو أحد أنواع الاديبوكينadipokine يقوم بمقاومة عمل الأنسولين. ويحسن الأديبونكتينadeponectin من المقاومة الكبدية للأنسولين (Xu*et al* .,2003) .

7.4.2.1.2.انتشارمرض تشحم الكبد غير الكحولي

Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases

ينتشر مرض تشحم الكبد غير الكحولي في مختلف بلدان العالم بنسبة تتراوح ما بين 10% - 24% (Omagari *et al* .,2002) وينشر بنسبة 75% في الأشخاص الذين يعانون من السمنة ، وتشحم الكبد غير الكحولي يحدث في 33% من الأمريكيين من أصول أوروبية (Lazo M *et al*., 2011) وبنسبة 45% في الأمريكيين من أصل أسباني و24% في الأمريكيين من أصل أفريقي (Lobanova YS *et al* .,2009).

8.4.2.1.2. تشخيص تشحم الكبد غيرالكحولي

Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

يكون معظم مرضى تشحم الكبد غير الكحولي لاعرضيين وعندما تحدث الأعراض تكون لانوعية وتتضمن الوهن ، وعدم ارتياح والألم في الجزءالأيمن من البطن. قد يشكو المريض في المراحل المتقدمة من حكة، نقص شهية، وغثيان. أما سريرياً نجد ضخامة الكبد

Hepatomegalyتضخم الطحال Splenomegaly و زيادة ضغط الوريد البابي portal hypertension وقد تحدث عند مرضى تصخر الكبد الناشئ عن الكبد الدهني ارتشاح بالغشاءالبريتوني ascites وكبرحجم الثدي عند الذكور gynecomastia واضطراب بالدورة الشهرية menstrual disorders (Vuppalanch *et al* .,2011) .

ترتفع الأنزيمات الكبدية بشكل معتدل عند مرضى الـــ NAFLD وعادة أقل من مرة ونصف أكثر من الحد الأعلى للطبيعي وتكون AST<ALT, وتتغير عند حدوث تليف متقدم. ترتفع الفوسفاتاز القلوية ALP والـ γ-GT بشكل متفاوت. ويلاحظ أن لمعظم مرضى الـ NAFLD دلائل على زيادة الحمل من الحديد مع نسبة إشباع مرتفعة ومستويات عالية للفريتين Ferritinفي مصل الدم ولكن يكون محتوى الكبد من الحديد طبيعياً (Hanlon *et al* .,2010) .

يستخدم التصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي للتحري عن الـ NAFLD وكل هذه الطرق فعالة في إظهار المحتوى الشحمي للكبد عندما تتجاوز نسبة تشحم الكبد 33%، لكن تبقى خزعة الكبدLiver biopsy الطريقة الأساسية لتقدير درجة الإصابة بمرض تشحم الكبد غيرالكحولي، ولكن من غير المؤكد أنه من الضروري إجراؤها عند كل مرضى تشحم الكبد غيرالكحولي وخاصة في غياب المعالجة النوعية للمرض. بالإضافة إلى ذلك نجد أن التوزع غير المنتظم لالتهاب الكبد التشحمي غيرالكحولي يؤدي أحياناً إلى أخطاء تشخيصية لخزعة الكبد في عددٍ من المرضى (Angulo *et al* ., 2007)،لا يختلف التشريح المرضي لمرض تشحم الكبد غيرالكحولي عنه في مرض تشحم الكبد الكحولي ويتميز كلاهما بتشحم كبير للحويصلات، ارتشاح خلوي التهابي، أجسام مالوريMalury bodies ، استحالة بالونية، تنخروالتهاب (Mak *et al* .,2008) .

2.2. ضغط الدم Blood Pressure

ضغط الدم Blood pressure (BP) يقصد به قوة أو ضغط الدم المسلط على جدران الأوعية الدموية أثناء دورانه أما ارتفاع ضغط الدم Hypertension هي حالة مزمنة من ارتفاع ضغط الدم مّدة طويلة من الزمن (Diao *et al* ., 2012) مما قد يؤدي إلى تلف الشرايين وانخفاض تدفق الدم إلى الأعضاء المتضررة. يعبر عن ضغط الدم بمصطلحين هما :

1.2.2 . ضغط الدم الانقباضي **Systolic blood pressure**

هو الضغط الشرياني في حالة تقلص القلب أثناء نبضه وتكون القيمة المثالية له 120ملم زئبق فوق الضغط الجوي (Arguedas *et al* .,2013).

2.2.2 .ضغط الدم الانبساطي **Diastolic blood pressure**

هو الضغط الشرياني عندما ينبسط القلب بين النبضات وتكون قيمته المثالية 80 ملم زئبق فوق الضغط الجوي(Sundstrom*et al* .,2015)هناك نوعان لحالات ارتفاع ضغط الدم :

- ارتفاع ضغط الدم الأساسي أو الابتدائي Primary Hypertension وهو الأكثر شيوعا وانتشارا في العالم ويعود لأسباب عدة منه الوراثة , البيئة مثل استهلاك ملح الطعام بكثرة و تناول الكحول والتدخين والسمنة و توتر الحياة اليومية غير المستقرة و العمر والجنس (Marshall *et al* .,2012)
- ارتفاع ضغط الدم الثانوي Secondary hypertension وهو اقل شيوعا وأسبابه عديدة منها وراثية ، ولادية و دوائية مثل استخدام حبوب منع الحمل ، أمراض الغدد الصم مثل زيادة نشاط الغدة الدرقية و أمراض كلوية مثل التهاب حوض الكلية وغيرها من المشاكل الكلوية (Siyad,2011). يمكن لارتفاع ضغط الدم أن يزيد من خطرتعرض الشخص للسكتة الدماغية والخرف والفشل الكلوي المزمن وأمراض أخرى مزمنة اذا لم تتم السيطرة عليه علاجيا . (MacMahon *et al* .,1990;Duron and Hanon,2008)

إذ أظهرت الكثير من الدراسات وجود ارتباط وثيق بين خطر ارتفاع ضغط الدم والسمنة ومرض السكري النوع الثاني حيث تشير الدراسات الوبائية إلى أن هناك ارتباطا وثيقا للسمنة وزيادة الوزن مع ارتفاع ضغط الدم وسكري النوع الثاني (Mokdad *et al* ., 2003; Ogden *et al*., 2004).

إذ لوحظ من خلال الدراسات المستفيضة أن هناك علاقة بين مقاومة الأنسولين وزيادة فعالية الجهازالعصبي الودي (SNS) Sympathetic Nervous System وتحفيز مسار نظام الرنين_الانجيوتنسين _الالدستيروني AngiotensinRenin Aldosterone System (RAAS) لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم وسكري النوع الثاني
. (Kamide *et al*., 2004; Matayoshi*et al*.,2007)

وقد أوضح Dongmi وجماعته (2013) في دراسة العلاقة بين أرتفاع ضغط الدم Hypertension ومرض NAFLD حيث بين هذه العلاقة من خلال الاحداث التالية :

• خلل في الخلايا الطلائية المبطنة للأوعية الدموية لدى مرضى NAFLD الناتج من فرط تحررجذورالاوكسجين(ROS) Radicals Oxygen Species والذي يسبب أضطراب في أستقرارية ونفاذية أغشية الخلايا الطلائية ، بالاضافة الى زيادة التعبير الجيني Gene Expression لجزيئات الالتصاق Adhesion Molecules التي تؤدي الى خلل وضعف في الخلايا البطانية للاوعية الدموية .

•تأثيرفرط تحرر (ROS) على عملية تكاثر وأنتاج الخلايا العضلية الملساء الوعائية Vascular Smooth Muscles Cells (VSMC) المسؤولة عن مطاطية الاوعية الدموية (Dongmi *et al* ., 2013).

3.2. داء السكري Diabetes mellitus

يُعرف داء السكري بأنه مرض أيضي يتسم بارتفاع سكر الدم الناتج من وجود خلل في إفراز الأنسولين وعمله أو كليهما. ويؤدي ارتفاع سكر الدم المزمن إلى أضرار بعيدة المدى كإحداث ضعف أو عجز في كثير من أعضاء الجسم المختلفة بشكل خاص العيون والكلى والأعصاب والقلب والأوعية الدموية (American Diabetes Association ,2011) .

صنفت الجمعية الأمريكية للسكري(ADA,2011) مرض السكري إلى أصنافا عديدة منها:

1.3.2. مرض السكري النوع الأول Type I Diabetes mellitus

إن حوالي 5-10% من مرضى داء السكري يصنفون ضمن النمط الأول ويرمز له T1DMوكان يسمى سابقا بمرض السكر المعتمد على الأنسولين Insulin dependent diabetes mellitus(IDDM) , ويقصد بذلك مرضى داء السكري الذين يعتمدون على حقن الأنسولين في علاجهم الذي يعرف سابقا بداء سكري الأحداث Juvenile diabetes mellitus فهو يصيب عادة الأطفال والمراهقين وأحيانا بعض البالغين, ويشمل المرض طيف سريري واسع يتراوح بين داء السكري الحاد المهدد للحياة وبين أشكال بطيئة التطور والظهور (WHO,1999).أمّا أسبابه فتعود بالدرجة الرئيسة إلى وجود المناعة الذاتية المتوسط خلوية cellular-mediated autoimmune وتشمل أجسام مضادة ذاتية لخلايا جُزر لانكرهانز Islet cells autoantibodies (ICAs) أو أجسام مضادة ذاتية للأنسولين autoantibodies Insulin(IAAs)أو أجسام مضادة ذاتية لإنزيم حامض الكلوتاميك منقوص الأوكسجين glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GAD65) أو أجسام مضادة ذاتية لإنزيم التايروسين الفوسفاتية IA-2 tyrosine phosphatases IA2β autoantibodies (ADA,2011) .

إنَّ واحداً أو أكثر من هذه الأجسام المضادة الذاتية تهاجم بروتينات الأنسولين وجزيرات لانكرهانزIslet of Langerhanse وتسبب تحطم خلايا بيتا β وإحداث نقص مطلق في إفراز الأنسولين لذا يكون العلاج الأمثل للمرضى بوساطة حقن الأنسولينِ فقط طول مدة حياتهم (Atkinson and Eisenbarth ,2001) وعند المراحل المتطورة للمرض وتعقيداته يحصل حماض الدم الكيتوني(Diabetic ketoacidosis (DKAبسبب تكون الاجسام الكيتونية نتيجة تكسر الأحماض الدهنية وهي (Acetone , acetoacetic acid and β-hydroxybutyric acid) وهو أول مؤشر لوجود مرض السكري لاسيما في صغار السن المصابين ومن ثم تحدث الغيبوبة السكرية (Powers, 2005 ;Kitabchi*et al.*,2006) .

2.3.2 مرض السكري النوع الثاني Type II Diabetes Mellitus

النوع الثاني من مرض السكري يرمز له T2DMيمثل هذا النوع مانسبته90-95% من جميع المصابين بمرض السكري والذي كان يسمى سابقا بمرض السكري غير المعتمد على الأنسولين(Non-Insulin Dependent Diabetes mellitus (NIDDM إذ أنَّ المصابين به لا يعتمدون على الأنسولين في علاجهم و يسمى سكري الكبار لأنه عادة ما يصيب الأشخاص بعد سن الأربعين,ونادرا ما يصيب من هم دون هذا العمر ويشمل الأشخاص الذين لديهم مقاومة للأنسولين Insulin resistance (IR) وعادة يكون لديهم نقص نسبي في مستويات الأنسولين في بداية حياتهم على الأقل وغالبا يستمر معهم مدى الحياة ولا يحتاجون إلى العلاج بالأنسولين من اجل البقاء بل للأقراص المخفضة للسكر (ADA, 2011).

إنَّ النمط الثاني T2DM يمكن أن يستمر من دون ملاحظة المريض مدّة طويلة من ثلاث إلى عشر سنوات أو أكثر بسبب ضعف ظهور الأعراض أو عدم وضوحها أو اعتبارها مجرد حالات فردية عابرة لاتوحي بوجود مرض إذ يأخذ المرض مسارا صامتا ,وفي الغالب لايعاني المريض من وجود الأحماض الكيتونية والحامضية الناتجة عنها Diabetic Ketoacidosis وتبدأ الأعراض بالظهور عندما يصبح مستوى الكلوكوز في الدم عاليا وينتج عنه مضاعفات خطيرة نتيجة عدم ملاحظة المرض مبكراً . أن للوراثة والسمنة أثراً مهماً في حدوث مرض السكري النوع الثاني, إذ أنَّ 55% من المرضى يعانون من السمنة (Eberhart *et al.*,2004) .

3.3.2 . مرض السكري أثناء الحمل Gestational DiabetesMellitus

سكر الحمل يظهر فى المرأة اثناء الحمل لان جسم الام لا يستطيع ان ينتج كمية كافية من الانسولين و الانسولين هو هرمون يمكن الجسم من تكسير السكر او الجلوكوز حتى يمكن استخدامه فى الطاقة و بدون كمية كافية من الانسولين فان مستوى السكر فى الجسم يرتفع (Kitabchi *et al* ., 2009).

زيادة نسبة السكر فى دم الام يتخطى المشيمة او الخلاص و يصل الى الجنين و قد يسبب للجنين مشاكل صحية . عادة ما يبدأ سكر الحمل فى النصف الثانى من الحمل و يختفى بعد ولادة الجنين و هو يجعله مختلف عن النوع الاكثر شيوعاً من السكر و قد يكون دائمي (Shi *et al* .,2014).

1.3.3.2 . الاسباب Causes

السبب غير معروف و لكنه يعتقد ان الهرمونات التى تنتج من المشيمة فانها تعاكس و تقاوم تاثير هرمون الانسولين و بالتالى فان سكر الحمل يظهر عندما لا يستطيع جسم الام انتاج كمية كافية من الانسولين للتغلب على هذه العوامل المعاكسة لتاثيره .

العوامل المسببة لسكر الحمل :-

بالرغم من عدم وجود سبب واضح لاكتساب سكر الحمل فان بعض السيدات اكثر عرضة من غيرهن .

1. هؤلاء السيدات اللاتى لديهن تاريخ عائلي بالأصابة بمرض السكر مثل الأم او الأب
2. زيادة عمر الأم عن خمسة و ثلاثون عام
3. زيادة الوزن و السمنة
4. ولادة طفل ذو حجم كبير اكثر من اربعة كيلو جرامات فى السابق
5. ولادة طفل سابق بعيوب خلقية
6. وفاة للجنين سابقة داخل الرحم فى حمل سابق (Vos *et al* ., 2012) .

2.3.3.2.الأعراض Symptoms

فى معظم السيدات لا تكون هناك اعراض و لكن فى البعض الاخر قد يكون هناك عطش و احتياج للتبول و زيادة الأحساس بالجوع بالرغم من ان هذه الاعراض جميعاً قد تحدث بطريقة طبيعية فى الحمل العادى و لهذا قد يصعب التشخيص (Vos *et al* ., 2012) .

3.3.3.2. تأثير سكر الحمل على الجنين Influence on the Fetus

زيادة نسبة السكر قد تؤدى الى زيادة حجم الجنين او كبر حجم الجنين و الذى قد يجعل الولادة متعسرة وقد يسبب مشاكل لكل من الأم و الجنين اثناء الولادة و فى الكثير من الاحيان قد يتحتم اجراء ولادة قيصرية لاخراج الجنين (Cooke and Plotnich , 2008)

4.3.3.2. تأثير سكر الحمل على الجنين بعد الولادة Influence on the Fetus after birth

1. قد يكون هناك انخفاض فى مستوى السكر بعد الولادة و ذلك نتيجة زيادة نشاط غدة البنكرياس لدى الجنين الذى اعتاد على اخراج كمية كبيرة من الانسولين للتغلب على مستوى السكر المرتفع .
2. حدوث صفراء بمعدلات اكثر من المعدلات الطبيعية و عادة هذا الموضوع غير خطير و يختفى على مدار الاسابيع التى تلي الولادة .
3. زيادة احتمالية أصابة الجنين ببعض العيوب الخلقية مثل عيوب القلب .
4. احتمالية الاصابة بمشاكل فى التنفس .
5. هناك زيادة طفيفة فى احتمالية اصابة هذا الجنين بالسكر او زيادة الوزن و السمنة فيما بعد .(Kenny,2014)

5.3.3.2. تأثير سكر الحمل على الأم Influence on the mother

سكر الحمل ليس خطر محدق بالأم و معظم السيدات يظل مستوى سكر الحمل فى الحدود الأمنة بدون مضاعفات و ان كان فى بعض السيدات قد يؤدى الى ارتفاع مستوى الضغط فى الدم كذلك السيدات اللاتى اصبن بسكر الحمل اكثر عرضة ان يصبن مرة اخرى بسكر الحمل فى الحمل التالى و اكثر عرضة بأن يظهر لديهم مرض السكر فيما بعد عندما يتقدم بهم العمر . (Sarwar *et al* .,2010)

4.3.2 . أنــواع أخــرى مـن مــرض الـســكري:

1- وراثـي , نتيجـة خلـل فـي الصـبغة الوراثيـة يـؤدي إلـى نقـص فـي تكـوين و إفـراز الأنسـولين.

2- أي مـرض يُحطـم البنكريـاس.

3- أمـراض الغدد الصـماء مثـل متلازمـة كوشـينج Cushing's Syndrome , فـرط إفـراز الغـدة الدرقيـــة Hyperthyroidism و ضـــخامة النهايـــات (الأطـــراف) Acromegaly .

4- نتيجــة أخــذ العقــاقير مثــل هرمــون الغــدة الدرقيــة Thyroid Hormone و حمـض النيكوتينيـك NicotinicAcid و الكورتيزونــات Steroids .

5- نتيجـــة للإلتهابـــات الفيروســية التـــي تـــؤثر علـــى البنكريـــاس مثـــل إلتهـــاب فيـــروس ســـايتوميغالو Virus Cytomegalo و الحصـــبة الخُلقيـــة Rubella Congenital (أي طفل ولد مصاباً بالحصبة من الأم أثناء الحمل) (Kitabchi*et al* .,2009) .

4.2. الدلالات الفسلجية والكيموحيوية

Physiological and Biochemical Markers

1.4.2 هرمون البنتراكسين- 3 Pentraxin-3

ويسمى أيضا البروتين الأرتكاسي**(**C- Reactive Protein (CRP**و** هوبروتين موجود في الدم بمستويات ترتفـع اسـتجابة للحالـة الالتهابيـة , ويكـون دوره الفيسـيولوجي مـن خـلال الارتبـاط بالفوســفوكولين phosphocholine الموجـــود علـــى ســـطح الخلايـــا الميتـــة وبعـــض أنـــواع الجراثيم(Garland *et al* .,2005)، ويتم تخليق البروتين الآرتكاسـي في الكبد استجابة لعوامل متحررة من الخلايا البلعمية phagocyte والخلايا الدهنية adipocyte ويصنف البنتراكسين-3 من عائلة بروتينات البنتراكسين (Diniz *et al* .,2004).

تم تشخيص البنتراكسين-3 لأول مرة عام 1930 بواسطة الباحثين Tillett and Francis وكـان الاعتقاد بأنه عامل ممرض لأنـه يرتفع عند المصـابين بـأمراض خطيرة مثل السرطان,وأظهرت الدراسات اللاحقة أنه بروتين طبيعي يخلق في الكبد (Mairuhu *et al* .,2005).

1.1.4.2التركيب Structure

يقع الجين المسئول عن التخليق الحيوي للبنتراكسين-3 على الكروموسوم رقم 3(q24-28) , ويكون مسئولا عن استنساخ بروتين البنتراكسين بواسطة(381) حامض أميني ووزنه الجزيئي (40.165) دالتون ويتكون من طرفين : طرف كاربوكسي(carboxy- terminal) الذي يحتوي (203) حامض أميني والذي يتداخل مع الطرف الثاني الطرف الآميني (amino – terminal) الذي يحتوي(178) حامض أميني وينتج من هذا التداخل بين الطرفين شكل قرص خماسي حلقي للبنتراكسين(Bottazzi *et al* .,1997) .

2.1.4.2 الوظيفة Function

ترتفع مستويات البنتراكسين استجابة للحالات الالتهابية الحادة Acute inflammatory conditions مثل الآصابات الفطرية أوالفيروسية والأمراض الخبيثة والتنخرالنسيجي حيث تؤدي هذه الحالات إلى تحرر الآنترلوكين-6 (interleukin-6 , IL-6) من الخلايا البلعمية والخلايا الدهنية والذي بدوره يحفزتخليق البنتراكسين (Mairuhu*et al* .,2005) .

ويرتبط البنتراكسين بالفوسفوكولين (Phosphocholine) على سطح الخلايا الميتة أوالمصابة بالإضافة لارتباطه بالفوسفوكولين الموجودعلى سطح المايكروبات حيث يعززعملية البلعمة phagocytosis بواسطة الخلايا البلعمية وبالتالي فأن للبنتراكسين دورفي التخلص من الخلايا الميتة والمتنخرة (Nata *et al* .,2003) وأشارت بعض الدراسات إلى أن المرضى ذوي المستويات العالية من البنتراكسين يزداد عندهم خطرالآصابة بمرض السكري وارتفاع ضغط الدم والأمراض القلبية الوعائية (Azzurri *et al* .,2005) .

وقد قام باحثون آخرون بإجراء دراسة على 40 مريضة مصابة بأحتشاء عضلة القلب (Myocardial Infarction) , و لديها مستويات عالية من CRP و(40سيدة) أخرى لديها مستويات منخفضة من الـ CRP . وتبين أن المجموعة ذات المستويات العالية من CRPيصاحبه ارتفاع أكبرفي الضغط الشرياني ، معدل كتلة الجسم ، انخفاض تركيز HDL-Cوارتفاع في الدهون الثلاثية أكثرمن المجموعة ذات المستويات المنخفضة منCRP (Latini *et al* .,2004) .

وفي دراسة Farhangi وجماعته عام(2014) على (44) من مرضى تشحم الكبد غير الكحولي وجد أن تركيز الـ CRP يرتفع بعد تجريعهم (CoQ10) Coenzyme Q10بشكل كبسولات حاوية على (100 ملغم/ يوم) لمدة أربعة أسابيع حيث أن الجرعة العالية من CoQ10يكون لها دور في زيادة الإجهاد ألتأكسدي لدى هؤلاء المرضى (Farhangi *et al*.,2014).

3.1.4.2 الأهمية السريرية Clinical significance

1.3.1.4.2 السرطان Cancer

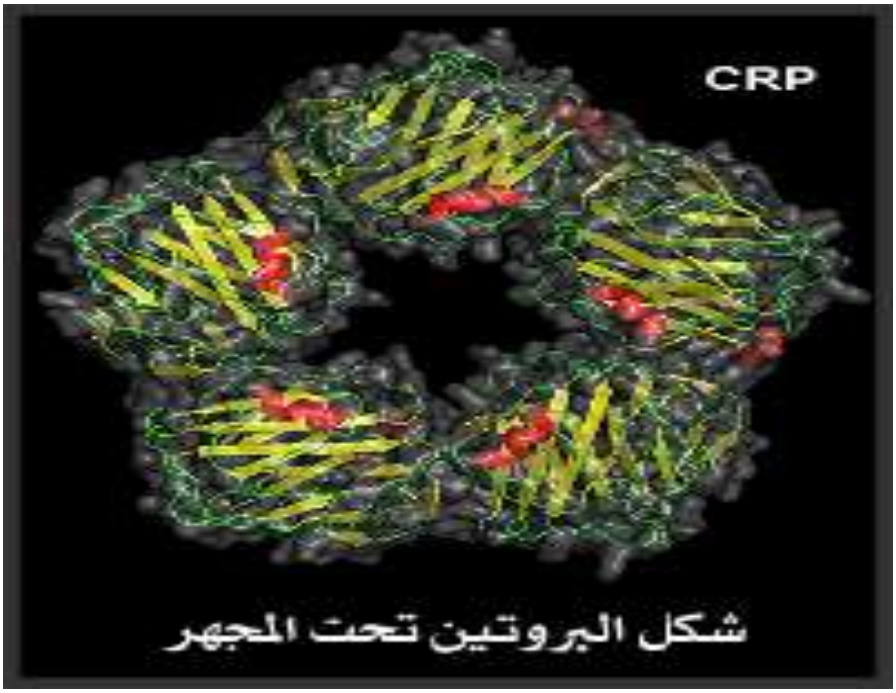
يقدر معدل تركيز CRP في عينات مصل الدم لأشخاص مصابين بسرطان القولون بـ2.69 ملغم / لتر، أما تركيزه في أمصال الدم لغير المصابين بسرطان القولون 1.97 ملغم / لتر (Allin and Nordestgaard , 2011).

2.3.1.4.2 أمراض القلب التاجية Coronary Heart Disease

تشير الأبحاث إلى أن المرضى ذوي المستويات العالية من CRP يزداد لديهم خطر الإصابة بمرض السكري وارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب التاجية (Goldman and Lee , 2011) .

3.3.1.4.2انقطاع النفس الليلي Obstructive sleep apnea

يرتفع تركيزCRP في حالة انقطاع النفس الليلي ، حيث أظهرت إحدى هذه الدراسات الى أن مستويات CRP والانترلوكين -6 (IL-6) تكون عالية بشكل واضح عند المصابين بانقطاع النفس الليلي مقارنة مع غير المصابين (Latina *et al* ., 2013) .



شكل (5) شكل الـــ CRP تحت المجهر(Emsley*et al* .,1994)

2.4.2.هرمون الريسيستين Resistin

الريسيستين أكتشف عام 2001 بواسطة الباحث مايكل وسمي بالريسيستين لانه يقاوم الأنسولين (insulin resistance) , والريسيستين ينتج ويفرزمن النسيج الدهني . يعرف أيضا بالعامل الآفرازي الدهني المتخصص (ADSF) adipose tissue – specific secretory factor , وهوهرمون ببتيدي غني بالحامض الأميني السيستينCysteine ، وفي الآنسان يشفربواسطة جين(RETN)الذي يتكون من سلسلة من الاحماض الامينية (10 جزيئات من الحامض الاميني السيستينCystin) وتبدأ السلسلة بالرأس C- terminal (Wang *et al*.,2002), أما في الخنازيروالكلاب فأن الريسيستين يفرزبواسطة الخلايا المناعية والطلائية بينما في القوارض فانه يفرزمن النسيج الدهني, وتتكون السلسلة الببتيدية للريسيستين في الآنسان من (108) حامض أميني ,وفي الفئران والجرذان من (114) حامض أميني والوزن الجزيئي له حوالي(12.5) دالتون .أما دوره الفسيولوجي فهومازال موضوع جدال حول دوره في السمنة ومرض السكرالنوع الثاني T2MD (Lazar ,2007) وقد تبين أن الريسيستين يسبب ارتفاع في البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (LDL) الذي يلعب دورا مهما في حصول أمراض القلب ,حيث أن الريسيستين يسبب زيادة في أنتاج LDL في خلايا كبد الانسان كما أنه يقلل مستقبلات LDL في الكبد ممايؤدي إلى

أن الكبد يفقد قدرته على تخليص الجسم من الكوليستيرول السيئ (LDL-C) وهوبذلك يسرع أويعجل من تجمع الـ LDL في الشرايين ممايزيد من خطرالآصابة بأمراض القلب ,وللريسيستين تأثيرسلبي على العقاقيرالمخفضة للـ LDL (Steppan *et al* .,2001). وقد أثبتت دراسة أن معدلات الريسيستين تزداد في مصل الدم مع زيادة السمنة في الآنسان والفئران والجرذان (Degawa *et al* .,2003),و قد أكدت بحوث أن للريسيستين دورفي توازن الطاقة ودورفي الاستجابة الالتهابية (Adeghate , 2004) .

1.2.4.2. دورالريسيستين في الالتهابات

The role of resisten in inflammation

الالتهاب هوالاستجابة المناعية الاولية للجسم للتخلص من العوامل الممرضة (البكتيرية ، الفيروسية ، الفطرية) ,كذلك تفرزمواد كيميائية أخرى مثل الهستامين (Histamine), بروستوكلاندين (Prostoglandin)والسايتوكينات (Cytokinies) في منطقة الالتهاب,وبينت بعض الدراسات أن للريسيستين دور مهم في حدوث الالتهابات حيث يشارك في الآستجابة الآلتهابية (Kusminski*et al* .,2007) والريسيستين يزيد من عمليات الاستنساخ مما يؤدي إلى زيادة التعبير الجيني لبعض السايتوكينات المضادة للالتهاب مثل الآنترلوكين- 1 (IL-1) ,الآنترلوكين-6(IL-6) ,الآنترلوكين- 12(IL-12) وعامل التنخر (α-TNF) (Silswal *et al* .,2005) .

أن الريسيستين يعمل upregulate لجزيئة الالتصاق الداخل خلوية 1inter cellular adhesion molecule-(ICAM-1) وجزيئة الالتصاق الخلوية الوعائية vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)التي تشارك في عملية الانجذاب الكيميائي للخلايا البيض نحومواقع الآصابة (Verma *et al* .,2003) وكذلك ممكن للآنترلوكينات أوالأنتيجينات المايكروبيةmicrobialantigens مثل lipopolysccharide أن تسبب الـ upregulatesللريسيستين (Lu SC *et al* .,2002) .

2.2.4.2 . التركيب Structure

للريسيستين تركيب بلوري سداسي الأشكال ، حيث يتركب الريسيستين من تجمع عدد من الوحدات البروتينية التي ترتبط مع بعضها بواسطة أواصر ثنائية الكبريت, كل وحدة بروتينية مؤلفة من طرفينheadهما :

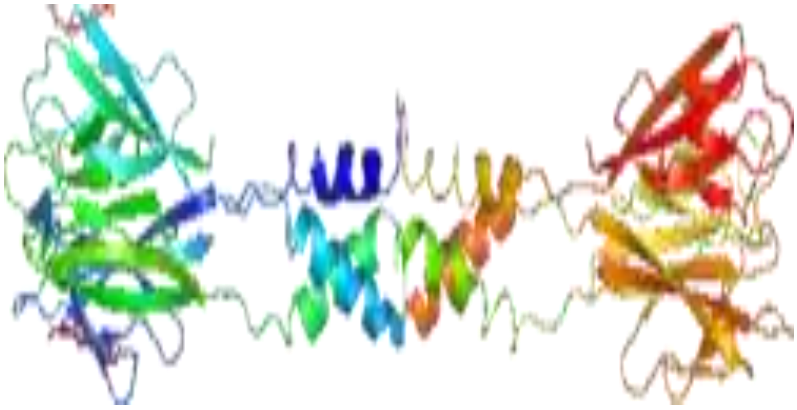
C-terminal (crboxy terminal beta)

N-terminal(aminoterminal alpha)tail

والتي تلتف مكونة ثلاث لفات حلزونية ، ويرتبط كل tail مع tail المقابل له بواسطة أواصرثنائية الكبريت ، ويحتوي الريسيستين على خمسة أنواع من الأواصرثنائية الكبريت وكما يلي:

Cys35-cys88, cys47-cys87,cys56-cys73,cys58-cys75,cys-62-cys77

. (Patel *et al*.,2004)



شكل (6) شكل هرمون الريسيستين تحت المجهر (Patel *et al*.,2004)

وفي دراسة Murad وجماعته عام(2010) التي أجريت على (33) رجل وأمرأة من مرضى تشحم الكبد غير الكحولي ، حيث سحبت عينات دم من هؤلاء المرضى وتم قياس تركيز هرمون الريسيستين واللايبوبروتينات lipoproteins،كتلة الجسم BMI وتركيز الأنسولين في المصل ، وقد بينت النتائج ارتفاع تركيزالريسيستين وكتلة الجسم وبقية المعايير في مجموعة مرضى NAFLD مقارنة مع مجموعة السيطرة (Murad *et al* ., 2010).

3.4.2. الكوليستيرول The Cholesterol

هومادة دهنية قليلة الذوبان جدا في الماء عند درجة حرارة 25 م , تركيزه في مصل دم الأشخاص العاديين يتراوح بين (150-200) ملغم / 100 مل , ويعود سبب كون الكوليستيرول عالي الذوبان في البلازما لوجود نوعين من البروتينات الدهنية lipoproteins والتي تقوم بنقله داخل مجرى الدم . ويصبح الكوليستيرول خطرا عندما تبلغ نسبته في الدم أكثرمن 240ملغم /100 مل(الكبيسي ,2002) يدخل الكوليستيرول في تركيب الأغشية الخلوية وخاصة في الدماغ ويتحول إلى أحماض الصفراء ومنها cholic acid بمساعدة فيتامين C والتي تصنع في الكبد و تسهل عملية امتصاص الدهون الثلاثية Triglycerides والفيتامينات , كذلك يدخل الكوليستيرول في تركيب الهرمونات الجنسية وهرمونات قشرة الكظر, ويخلق الكوليستيرول حيويا في جميع خلايا الجسم من مادة الـــ acetyl-CoAوبشكل كبيرفي الكبد والأمعاء وقشرة الكظروأنسجة التكاثرمثل المبايض والخصى (الحكاك,2002) .

4.4.2. الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides

وهي أبسط أنواع الدهون وأكثرها وفرة في الحيوانات والنباتات وتسمى بالدهون الثلاثية Triacylglycerol or Triglycerides , TG,وتتكون من ثلاث جزيئات من الأحماض الدهنية مرتبطة مع ثلاثة مجاميع كاربوكسيلية للكحول الثلاثي الكليسيرول بواسطة ثلاثة أواصر استرية (Neil and Stone ,2006) وهو النوع السائد في غذاء الإنسان أذ يكون حوالي 95% من الدهون المخزونة في الأنسجة الدهنية adepocytes ويكون له مصدران الأول خارجي المنشأ Exogenous من الغذاء , ومصدرداخلي المنشأ Endogenous اذ يعد الكبد والأنسجة الدهنية من المواقع الرئيسية لتخليقه (الوافي ,2001) .

والكليسيريدات الثلاثية وظيفتها تخزين الطاقة الحيوية في الجسم. اذ أن ثلاثة جزيئات من الأحماض الدهنية في جزيئة الكليسيريدات الثلاثية مسؤولة عن انتاج 95% من الطاقة الحيوية من خلال أكسدتها بتفاعلات الأكسدة التي تسمى بالـــ β-oxidation of fatty acid في المايتوكوندريا, بينما الـــ 5% من الطاقة المخزونة في جزيئة الكليسيريدات الثلاثية فتأتي من أكسدة الكحول الثلاثي الكليسيرول بواسطة مسار الكلايكوليسيس Glycolysis (Brown,2007).

وأظهرت دراسة أن ارتفاع مستوى الـــدهون الثلاثية في مصل الدم من الدالات المهمة وأحد عوامل الخطورة لإحداث الإصابة بأمراض القلب الوعائية (Pischon*et al.*,2005) .

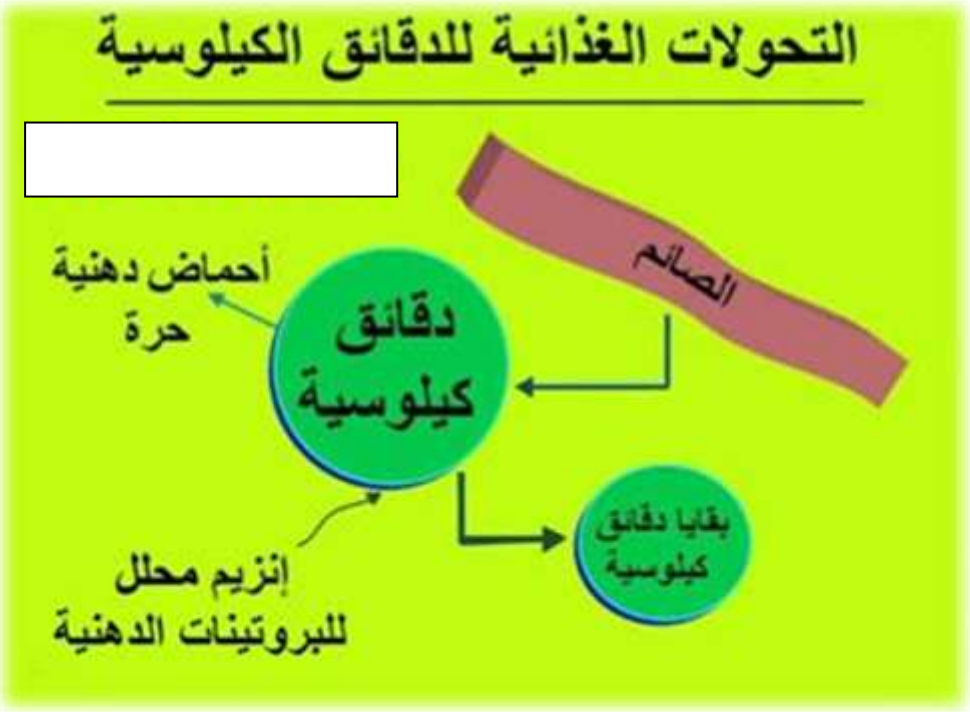
5.4.2. اختلال الدهون في الدم Dyslipidemia

يعرف اختلال الدهون في الدم Dyslipidemia بأنه الاختلال الحاصل لمستويات الدهون الطبيعية في مصل الدم نتيجة لاضطراب في بناء البروتينات الدهنية lipoproteins أو نقلها أو هدمها في الدم (Lenka and Jan, 2010).

إن اختلال أو اضطراب الدهون في الدم لا يسبب هو الآخر أي أعراض مرضية عند الإصابة به إذ يعد كالإصابة بمرض السكري وارتفاع ضغط الدم من الأمراض التي تأخذ مسارا صامتا . تعد الدهون Lipids من المواد التي لا تذوب بالماء ولغرض الاستفادة منها في مختلف أنسجة الجسم فهي تحمل في الدم من قبل جزيئات بروتينة تسمىapolipoprotein وهي عبارة عن بروتينات خاصة ترتبط مع الكوليسترول Cholesterol و الكليسريدات الثلاثية Triglycrides(TG)والدهون الفسفورية والاحماض الدهنية وبقية أصناف الدهون لكي تنتقل من الدم إلى أعضاء الجسم المختلفة وبالعكس(Brownless , 2005) وينتج عن ذلك تكون جزيئات البروتينات الدهنية lipoproteinsتختلف فيما بينها وحسب مكوناتها من الجزيئات البروتينية ونسب الأنواع المختلفة من أصناف المركبات الدهنية ، أن هناك أنواع مختلفة من البروتينات الدهنية , أربعة منها هي الأنواع الرئيسية وكما يلي: (Furse and Samuel,2011)

- **الكيلومايكرون Chylomicrons**

وهي البروتينات الدهنية الحاملة لكل من الكولسترول و الكليسريدات الثلاثية TG لتسهيل عملية نقلهم من الدم إلى أعضاء الجسم المختلفة أما لأكسدتها والحصول على الطاقة أو لتخزينها في بعض الخلايا كالخلايا الدهنية وتعتبر الطريق الرئيسي لنقل الكليسيريدات الخارجية إلى خلايا الكبد . (Smith *et al* .,2013)

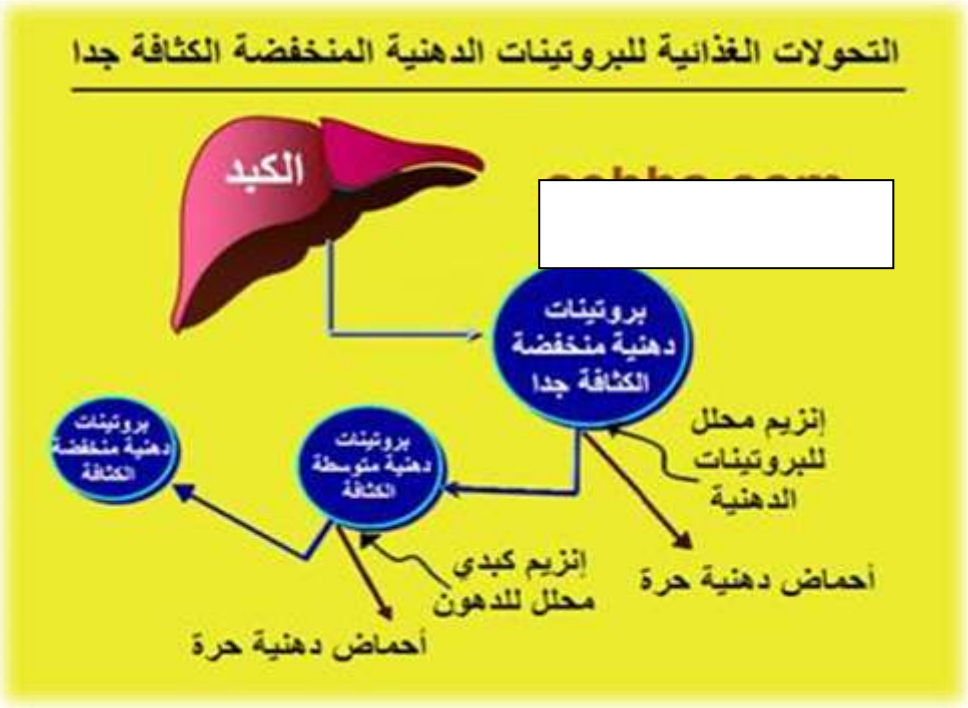


شكل (7) يمثل التحولات الغذائية للدقائق الكيلوسية(Fezza *et al* .,2008)

- **البروتين الدهني منخفض الكثافة جدا VeryLow Density Lipoproteins (VLDL)**

تفرز من الكبد لتحمل الدهون ثلاثية الكليسريد حديثة الإنتاج إلى النسيج الشحمي. وأن أي اضطراب يسبب زيادة تخليق البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدا, أو نقص استنفاذها بالعمليات الأيضية يسبب زيادة بمستوى الدهون الثلاثية, وقد يكون ذلك شائع كمافي الاضطراب الغذائي dietary indiscretion (تناول أشياء بالطعام لا ينبغي تناولها) أو غير عادي مثل تحور لعامل وراثي يتعلق بإنزيم من أنزيمات التمثيل الغذائي للدهون (Dashty *et al* .,2014) .

والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدا يتم تحولها الغذائي بإنزيم محلل للدهون الثلاثية lipoprotein lipase إلى أحماض دهنية حرة, وهذه الأحماض تخزن في الدهون والعضلات, ومع النشاط الطبيعي للإنزيم فإن العمر النصفي للبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدا يكون 9 ساعات (Dashty *et al* .,2014) ، و بعد حدوث التحلل الانزيمي للبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدا بالإنزيم المحلل للبروتينات الدهنية, فإن بقايا البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدا والتي تكون في صورة بروتينات دهنية متوسطة الكثافة يمكن أن يحدث لها تحول بإنزيم كبدي Lipaseمحلل للدهون لتنتج بروتينات دهنية منخفضة الكثافة أو من الممكن أن تستقرعلى مستقبلات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (Queiroz *et al* .,2010).



شكل (8) يمثل التحولات الغذائية للبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدا

(Ivanova *et al* .,2007)

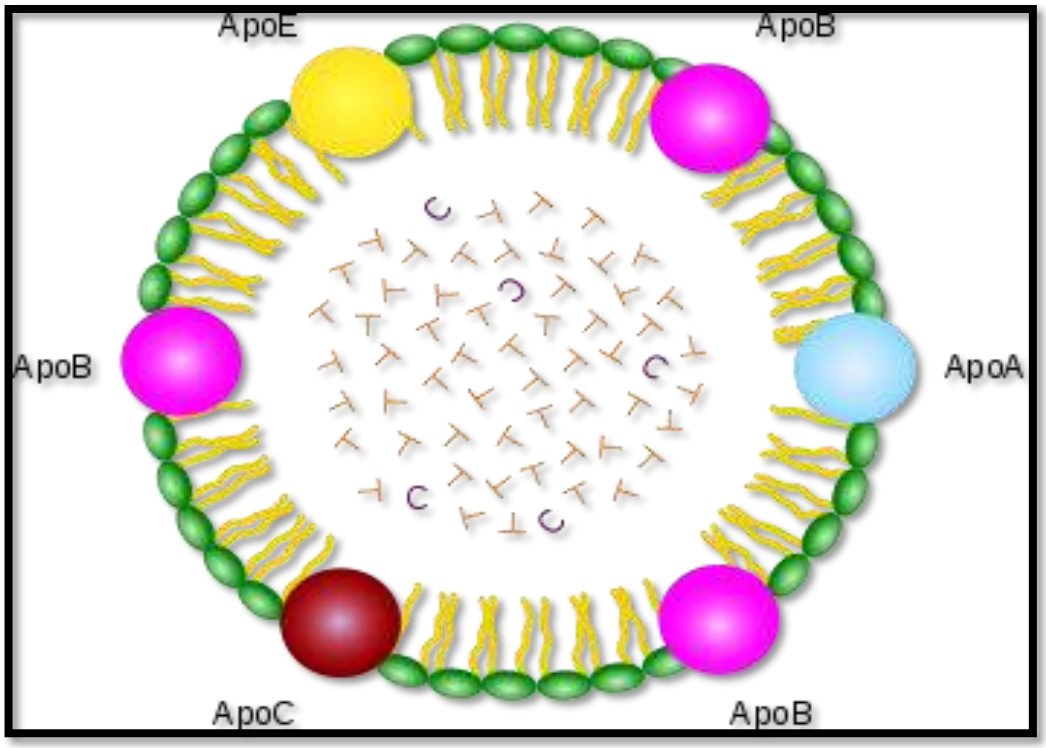
- **البروتين الدهني منخفض الكثافة Low Density Lipoproteins (LDL)**

يعد البروتين الدهني منخفض الكثافةLDL من البروتينات الدهنية نوع بيتا β والمسئولة عن نقل الكولسترول في الدم بحوالي 5-75% لذا فان زيادة مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة LDLيؤدي إلى زيادة نسبة الإصابة بمرض تصلب الشرايين لذا يطلق عليه أحيانا بالكولسترول السيئ أو الخبيث ويرمز له LDL-C. وهناك علاقة عكسية بين مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL-C ومستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL-C في الدم (Guan and Wenk ,2008).

- **البروتين الدهني عالي الكثافة High Density Lipoprotein(HDL)**

يعد البروتين الدهني عالي الكثافة High Density Lipoprotein, HDLمن الاصناف الرئيسية للبروتينات الدهنية نوع الفا α الذي يحتوي على حوالي 25-45% من الكولسترول والدهون الفوسفاتية . يحمل البروتين الدهني عالي الكثافة HDL الكوليستيرول من مختلف مواقع الجسم إلى الكبد لأغراض التمثيل الغذائي وخاصة من جدران الاوعية الدموية , لذا فان زيادة

مستوى البروتين الدهني عالي الكثافةHDL في الدم تؤدي إلى نقص مستوى الكوليسترول في الدم مما يمنع حدوث مرض تصلب الشرايين ولذا يسمى أحيانا ب االـــ HDL-Cوهو الكوليسترول الجيد أو الحميد (Adiels *et al* ., 2006).



شكل (9) يمثل تركيب البروتين الدهني (Brown,2007)

6.4.2 الأنزيمات الكبدية Liver enzymes

تُعرف هذه الأنزيمات على أنها مواد عضوية لا تتواجد بالكبد فحسب، وإنما في العضلات والقلب والهيكل العظمي وخلايا الدم الحمراء (Stryer *et al* .,2002)ويختلف مستوى الأنزيمات في الكبد حسب نوع الأنزيم، وعند ارتفاع فعالية هذه الأنزيمات عن مستوياتها الطبيعية فان ذلك يشير الى وجود خلل وظيفي في الكبد، وقد ترتفع فعالية الأنزيمات نتيجة لأمراض حادة أو مزمنة آو ما يُعرف بأمراض الكبد الدهنيةFatty Liver disease والتي تصيب الإنسان نتيجة لارتفاع في وزنه أو تناول الكحول وبشكل مستمر(Schomburg *et al* .,2013)، كما أن بعض أنواع الأدوية

تتسبب في ارتفاع مستوى فعالية الأنزيمات الكبدية ، كالأدوية التي تخفض الكلسترول، وقد ترتفع فعالية هذه الأنزيمات نتيجة للتسمم بالمخدرات أو مرض التهاب الكبد الذي يتسبب في زيادة ملحوظة في فعالية هذه الأنزيمات (Clatchey and Kenneth,2002) .

ومن الأمراض الأخرى التي قد تتسبب في ارتفاع فعالية أنزيمات الكبد المضخمة للخلايا وداء وحيدات النواة التي تعمل على زيادة هذه الأنزيمات، وكذلك الأمر بالنسبة لالتهاب الكبد الفيروسي الذي يكون له دور في زيادة فعالية أنزيمات الكبد أضعاف المرات، كما أن العوامل الوراثية لها دور كبيرا لا يمكن إهماله في التحكم في نسبة الأنزيمات في الدم (Emdin *et al* .,2005)،ولارتفاع فعالية أنزيمات الكبد أشارات وعلامات كثيرة، كتحول لون بشرة المريض للاصفرار مع بياض في العينين، ويكون كل من البراز والبول ذا لون داكن ، وقد تتراكم الدهون مع السوائل في منطقة البطن (الاستسقاء والنزيف المعوي)، وقد يصاحب هذا كله انخفاض في درجة حرارة الجسم بالإضافة إلى فقدان الوزن، وربما يشعر المريض بزيادة حجم الكبد أو الطحال أكثر من الطبيعي (Lee and Mary , 2004) .

ومن الأنزيمات الكبدية :

1.6.4.2.ناقل الببتيدكاماكلوتاميل Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT)

هو انزيم ينقل كاماكلوتاميل في مجموعات وظيفية تشارك في نقل الأحماض الأمينية عبر الغشاء الخلوي (Yokoyama , 2007)

1.1.6.4.2.الوظيفة Function

أن أنزيم(GGT) GammGlutamylTransferase يوجدعلى سطوح الخلايا،وهوالمسؤول بدوره عن الأيض الخلوي لإنزيم الكلوتاثايون،كما يعد كمضاد أكسدة رئيسي في خلايا اللبائن (Rekha and Jayaprakash, 2011).ويشارك في نقل الأحماض الأمينية عبر الغشاء الخلوي و أيضا يشارك الجلوتاثيون في التمثيل الغذائي عن طريق نقل أيون كلوتاميل إلى مجموعة متنوعة من الجزيئات المستقبلة مثل جزيئة الماء، ويساعد السيستين المنتج في الحفاظ على توازن الخلايا من الاكسدة .و يشير ارتفاع مستواه في الدم عادة إلى تعرض خلايا الكبد أو القناة الصفراوية للضرر(Lim *et al* .,2007)

2.1.6.4.2.الموقع Location

الانزيم GGT موجود في معظم أعضاء الجسم ، مثل الكلية (نبيبات الكلى) ،الكبد،الطحال ، القناة الصفراوية ، البنكرياس ، المرارة ، ، القلب ، الدماغ ، و الحويصلات المنوية . (Emdin *et al* .,2005)

3.1.6.4.2.التطبيقات الطبية Medical Application

لآنزيمGGTالعديد من الاستخدامات كعلامة للتشخيص في الطب .ويستخدم في المقام الأول لتشخيص ارتفاع ضغط الدم، حيث يتم فحص هذا الانزيم باستخدام اساليب مختلفة في مختبرات مختلفة(Ruttmann *et al* .,2005), تتأثر مستويات GGTبشدة بأي تغيرات على مستوى وظيفة الكبد.ويوجد بصورة طبيعية بمستويات منخفضة. ولكن عند حدوث ضرر كبدي يمكن لمستويات GGTأن ترتفع, ويكون هذا الإنزيم أول إنزيم يرتفع مستواه في الدم عند حدوث انسداد في أيٍ من القنوات الصفراوية التي تحمل الصفراء من الكبد إلى الأمعاء بسبب حصيات أو أورام (Pompella *et al* ., 2004)

تزداد تراكيز كلٍ من GGTوALP في الأمراض الكبدية، ولكن تزداد ALP وحدها في الأمراض التي تصيب النسيج العظمي. ولذلك، يمكن أن يستخدم اختبارGGT كاختبار مراقبة لارتفاع ALP، فيعرف عن طريقه ما إذا كان ارتفاع ALT ناجم عن مرض كبدي أم عظمي وترتفع مستويات انزيم GGtعادة عند تناول الكحول(Franzini *et al* .,2006)

2.6.4.2.الفوسفاتيزالقلوي Alkaline phosphatase (ALP)

وهو أحد إنزيمات بلازما الدم الذي يعمل في وسط القلوي (pH=9-10.5) (Iqbal,2011)

1.2.6.4.2.الموقع Location

يوجدأنزيمALPعادة في الأنسجة،ويكون مرتبطا بالأغشية الخلوية،فعلى سبيل المثال في الكبد يحدث ارتباط لفعالية هذا الأنزيم مع الغشاء الناقل ،إذ تكون هذه الفعالية متمركزةعلى الغشاء الخلوي المجاورللاقنية الصفراوية وعلى الحدود الجانبية للخلية البرنكيمية،وتزداد فعاليةهذا الانزيم في حالات عدة كأمراض الكبد وبالتحديد في حالة حدوث الركودالصفراويcholestasis والذي يكون ذا ت تأثيرمزدوج اذ يسبب ارتفاع بالفعالية الانزيمية في الكبد كماانه يعمل على زيادة الافرازالانزيمي من الكبدالى البلازما (Callahan and Miller , 2007) أن الضررالذي

يصيب الخلية الكبدية يعمل على تحرركمية قليلة من هذاالأنزيم ويعود سبب هذا إلى أن الأنزيم يكون مرتبط بغشاء الخلية الكبدية والذي لايستطيع التسرب من الخلايا الكبدية المتضررة بسهولة اذانه يعمل كأنزيم سايتوبلازمي مذاب (Amna *et al*., 2011).

2.2.6.4.2.الحالات المرضية PathologicalCases

يسبب الخلل في هذا الانزيم حالات مرضية عدة منها:

. 1داء باجيتBigeet Diseaseهو أحد الأمراض التي تصيب الكبار في السن مجهولة السبب. حيث تؤدي زيادة ALPالى تِشكيل عظم غير منتظم و ثخين مما يسبب آلام شديدة . (Dunaway ,2008)

2. أمراض الكبد المؤدية إلى ضررالخلية الكبدية أو ركود الصفراء حيث تجعله أحماض الصفراء أكثر ذوبانية و يكثر في السائل الخلالي و نتيجة لانسداد القناة الصفراوية ينتقل إلى الدم و يزداد تركيزه في المصل (SArir and Tlusty ,2007) .

3. فرط نشاط الغدة جارالدرقية High Activity of parathiriod gland

4. أورام العظام و اندمال الكسور. نقصان التركيز (الفاعلية)

5- حالات القزامة و الكساح (Cox and Nelson ,2013).

3.6.4.2.أنزيم الألنين ترانسأمينيز(ALT) Alanine Transaminase والأنزيم أسبارتيت ترانس أمينيز(AST)Aspartate Transaminase

يوجد ALT و AST في معظم الانسجة كالقلب والكبد والعضلات الهيكلية والكلى والبنكرياس والطحال والرئة بنسب متفاوتة , أذ يحتوي القلب على أعلى نسبة من AST ومن ثم الكبد بينما يحتوي الكبد على النسبة الاعلى من ALT وتليه الكلية ثم القلب (Gibony,2005) , يعمل ASTعلى تحفيزأنتقال مجموعة الأمين من حامض الأسبارتيكAspartic acid الى حامض الفا كيتوكلوتاريك α-ketoglutaric acid مكونا حامض كلوتاميك أوكسالواستكglutamic oxaloacetic , بينما يقوم ALT بنقل مجموعة الأمين من حامض الألنينalanine الى حامض ألفا- كيتوكلوتاريك α-ketoglutarte مكونا حامض كلوتاميك بايروفيكglutamic pyruvic .يكون مستوى serum

transaminase منخفض في الأشخاص الطبيعيين لكنه يتحرر في المصل بعد تلف النسيج الحاوي له (Remer,2000)وتعتبر الزيادة في مستوى ASTدليلاًللأصابة بأمراض القلب مثل الأحتشاء القلبي cardial infraction (الأعرجي ,2002) .

يزداد مستوى ALT قليلا في حالات الاصابة بتنخر القلبcardiac necrosis وأن الزيادة في كلا الانزيمين AST & ALT تكون شائعة في أمراض الكبد خصوصا في التهاب الكبد infective hepatitis حيث أن الزيادة في ALT مؤشرا هاما لتحطم الكبد ، بالآضافة الى أن ASTيزداد مستواه في حالات التهاب البنكرياس الحاد acutpancreaitis (Block and Beal,2004) . ولوحظ أيضا ان تحطم العضلة الهيكلية الشامل كما في حالة الأصابة بجروح بالغة يؤدي الى زيادة أنزيمات الترانس أمينيز transaminase (Finkleston and Holbrok,2000) .

7.4.2السمنة ودليل كتلة الجسم Obesity and Body Mass Index

السمنة عبارة عن صفات مظهرية غير متجانسة نتيجة زيادة وزن الجسم عن المعدل الطبيعي وتراكم الشحوم في مناطق مختلفة من الجسم مما قد يؤدي إلى احتمالية انخفاض معدل عمر الشخص أو زيادة المشاكل الصحية لدية(Haslam *et al* ., 2005) . يمكن الاستدلال بفرط الوزن Overweight عن طريق دليل كتلة الجسم BMI الذي يعبر عنه من خلال العلاقة بين الوزن (كغم) إلى مربع الطول (م)^2 .

$$BMI = Wt\ (kg) / Ht(m)^2$$ (Hickman *et al* .,2004)

حيث Wt: Weight الوزن (كغم).

Ht: Hight الارتفاع (متر)(Sowers , 2001)

ويصنف دليل كتله الجسم إلى :

أقل من 18.5 تحت الطبيعي (Under weight) .

من (18-24.9) وزن طبيعي (normal weight) .

من (25-29.9) وزن زائد (Over weight)(Suzuki *et al* .,2005) .

8.4.2.كريات الدم البيض Leukocyte

1.8.4.2.الخلايا المتعادلة (العدلات) Neutrophile

وهي أكثرالكريات البيض الحبيبية عددا في الإنسان حيث تكون نسبتها الطبيعية في الدم 40-75% وتحتوي حبيبات سايتوبلازمية متعادلة الصبغة ، نواتها مفصصة في الطور الناضج وهي تمثل خط الدفاع الأول ضد الجراثيم حيث تكون أقدام كاذبة ولها القدرة على الحركة والخروج من الدورة الدموية في حالة الالتهاب وتفرز وسائط كيميائية متعددة في منطقة الالتهاب (Saladin and Kenneth,2012).

تخضع الخلايا المتعادلة لعملية تسمى بالانجذاب الكيميائي مما يسمح لها بالهجرة تجاه مكان العدوى أو الالتهاب. المستقبلات السطحية للخلية قادرة على تحديد المدروج الكيميائي للجزيئات مثل: إنترلوكين-8 (IL-8) وإنترفيرون غاما (INF-gamma) وتستخدم الخلايا هذه الجزيئات لتحديد طريق هجرتها (Vinay , 2010) ، الخلايا المتعادلة هي خلايا بالعة، قادرة على بلع العضيات الصغيرة والجزئيات، وقادرة على أن تُدخِل الجراثيم وتقتلها, كل عملية بلعمة تنتهي بتشكيل الجسيم البلعمي الذي تفرز بداخله إنزيمات ومشتقات أوكسيجينية ارتكاسية. إن استهلاك الأوكسجين في توليد المشتقات الأوكسيجينية الارتكاسية أعطي اسم الهبة التنفسية على الرغم من أن العملية لا علا قة لها بالتنفس أو إنتاج الطاقة. الهبة التنفسية تتضمن تفعيل أنزيم NADPHoxidase الذي ينتج كمية كبيرة من جذر فوق الأكسيدsuper oxide radical أحد المشتقات الأوكسجينية الارتكاسية. يتطافر فوق الأكسيد تلقائياً أو بواسطة تحفيز أنزيمي بواسطة أنزيمات تعرف بسوبر أوكسيد دسموتاز (Cu/ZnSOD and MnSOD) ويعطي ماء أوكسجيني الذي يتحول بعدها إلى حمض هيبوكلوروزHOCL (معروف أيضاً بمبيض الكلور) بتوسط أنزيم الميلوبيروكسيدازmyeloperoxidase.و يعتقد أن الخاصية المبيدة للجراثيم التي يتمتع بها الـHOCL كافية للقضاء على الجراثيم المبتلعة من قبل الخلية المتعادلة (Pillary *et al* .,2010)

2.8.4.2.الخلايا اللمفية Lymphocyte

هي خلايا صغيرة الحجم وتبلغ نسبتها الطبيعية في الدم20-45%, تنشأ في الأنسجة اللمفاوية . نواتها دائرية وكبيرة جدا تحتل معظم الخلية عند اكتمال نضجها , وهي الخلايا الأساسية في النظام المناعي وتقسم إلى فئتين :الخلايا البائية (المسئولة عن بناء الأجسام المضادة) والخلايا التائية (المسئولة عن المناعة الخلوية) (Lafleur , 2008).

1.2.8.4.2الليمفاويات البائية Lymphocytes-B

وهـــي الخلايـــا المناعيـــة التـــي تقـــوم بـــالتعرف علـــى الأجســـام والمكونـــات الغريبـــة (الأنتجينات) Antigensعن الجسم فتقوم بعد ذلك بإنتاج أجسام مناعية مصممة ومناسبة لمضادة هذه الأجسام الغريبة عن الجسم وتدعى المواد التي تنتجها، الكلوبيولينات المناعية (المضادات المناعية أو الأجسام المناعية المضادة)Immunoglobulinsواختصارها هوIgوتوجد منها خمسة أنـــواع هـــي:

1. الكلوبيولينات المناعية من النوع IgA
2. الكلوبيولينات المناعية من النوعIgG
3. الكلوبيولينات المناعية من النوع IgM4. الكلوبيولينات المناعية من النوعIgD
5. الكلوبيولينات المناعية من النوعIgE

(غايتون وهال، 2004) .

والليمفاويات البائية عندما تصادف الأنتيجينات الغريبة لأول مرة تقوم بالانقسام المتكرر لتكوين مجموعات كل مجموعة تدعى مستعمرة منسوخة Clone كل مجموعة تتخصص لإنتاج نوع واحد من الأجسام المضادة توجه لنوع واحد من الأنتيجينات وبعض من خلايا المجموعة يذهب ليخلد للراحة والاستقرار ولكنها تحتفظ بأدق التفاصيل المعلوماتية عن أنتيجينها الذي كان السبب في إنتاجها أساسا، وتدعى مثل هذه الليمفاويات البائية ليمفاويات الذاكرة البائية-B Memory Lymphocytesوهذا النوع يكون بمثابة جنود احتياط، تدعى فورا في حالة هجوم العدو مرة ثانية أي عندما يحصل غزو جديد من الميكروب القديم الذي أبيد أو دخول نفس الأنتيجين الجسم من جديد حيث كان له سجل قديم في سجلات ليمفاويات الذاكرة البائية، فتقوم هذه الخلايا بالانقسام المتكررالسريع دون تأخير وصب تركيزات عالية من الأجسام المضادة في وقت قصير، فتباد الميكروبات أو تفتت الأنتيجينات دون إعطاء فرصة لها لتفعل فعلها المرضي في الجسم. (Berrington *et al* .;2005).

2.2.8.4.2. الليمفاويات التائية (أوالزعترية) T-lymphocytes

وتدعى أيضا (المناعة الخلوية) Cell- mediated Immunity تنتج في نخاع العظم وعندما تصل الغدة الزعترية تتطور وتنمو هناك وتتخصص في وظائفها، وعندما تنقسم الخلايا الليمفاوية التائية الأمهات ينتج عنها مجموعات من الخلايا المختلفة كل مجموعة تتخصص بالقيام بوظائف معينة تختلف عن مهام المجموعات الأخرى مثل:

3.2.8.4.2.الخلايا الليمفاوية التائية المساعدة T-helper Cells

ومن أهم وظائفها الرئيسية التعرف على الأنتيجينات الغريبة في الجسم وتقديم المعلومات والآليات المساعدة للخلايا الليمفاوية البائية النامية التي تقوم بالانقسام لتكوين خلايا بائية أخرى تقوم بإنتاج تركيزات عالية من الكلوبينات والأجسام المناعية المضادة وبهذا تلعب التائيات المساعدة دورا أوليا في إنتاج مناعة الجسم، وفيروس الإيدز يقوم بإتلاف التائيات المساعدة بشكل خاص وبهذا تضعف مناعة الجسم (Nathan, 2006) .

4.2.8.4.2.الخلايا الليمفاوية التائيةالخافضة للتفاعل المناعي T-Suppressor Cells

وهي خلايا مناعية تائية تنظم درجة التفاعل المناعي بين الخلايا المناعية البائية والأجسام الغريبة وتجعله متزنا وبهذا تعمل تماما بعكس آلية الخلايا المساعدة السابقة الذكر أي أن هذه الخلايا المناعية التائية تقلل من انقسام الخلايا البائية النامية التي تنتج خلايا متخصصة لإنتاج المضادات المناعية المتخصصة لنوعية الإنتيجينات الغريبة الداخلة في الجسم .(Orkin and Zon , 2008)

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

3. المواد وطرائق العمل Materials and Methods

تم أجراء الجزء العملي من البحث في مختبر الدراسات العليا / كلية الطب – جامعة كربلاء من بداية شهركانون الأول وحتى نهاية شهرتموز لسنة 2015, اذ تم جمع عينات دم للأشخاص المصابين بمرض تشحم الكبد غير الكحولي(NAFLD)من مستشفى الزهراء التعليمي / مدينة الحسين الطبية –دائرة صحة كربلاء - كربلاء بعد تشخيص الإصابة بواسطة استشارية السونار والأشعة من قبل الأطباء الاختصاصيين في المستشفى .

1.3 الاجهزة والمواد :

1.1.3 الاجهزة :

جدول (1) يبين الاجهزة المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ.

ت	أسم الجهاز	الشركة المصنعة والمنشأ
1	جهازالمطياف الضوئي	Apple 303,Japan
2	Minividas	Bio Merieux France
3	هزاز مغناطيسي	Callenhamp,U.S.A
4	جهازالطردالمركزي	GriffianalGeorge,UK
5	ميزان حساس	Mettle,Germany
6	حمام مائي	Tafes-Hannover,Germany
7	مجمدة	Thalhemet,Germany

2.1.3 الأدوات :

جدول (2) يبين الأدوات المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ

ت	الأدوات	الشركة المصنعة والمنشأ
1	محقنة نبيذة	Ayset,Turtye
2	أنابيب زجاجية	Goldstare,Jordan
3	ماصات دقيقة	Organon

3.1.3 المواد الكيميائية :

جدول (3) يبين المواد الكيميائية المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ

ت	المادة الكيميائية	الشركة المصنعة والمنشأ
1	كلوروفورم	B.D.H
2	عدة فحص خاصة لقياس TG,HDL,TC	Atlas,Amarecan
3	عدة فحص خاصة بلهرمونات Resistin,Pentraxin-3	Biomerieux,Germany
4	عدة تقدير فعالية GOT,GPT	Randox,England
5	عدة قياس مستوى الكلوكوز	Ireland

2.3 تصميم الدراسة Study design

قسمت عينات الدراسة البالغة (150) عينة تم الحصول عليها من النساء البالغات إلى مجموعتين ,ضمت المجموعة الأولى (30) أنثى غيرمصابة بمرض تشحم الكبد غير الكحولي واعتبرت مجموعة سيطرة ، بينما ضمت المجموعة الثانية (120) عينة من النساء المصابات بمرض تشحم الكبد غيرالكحولي والتي بدورها قسمت هذه المجموعة إلى أربعة مجاميع حسب وجود أوعدم وجود مرض السكروارتفاع ضغط الدم وضمت كل مجموعة (30) أنثى , وقد صنفت كل مجموعة ضمن هذه الدراسة حسب العمروكتلة الجسم ووجود أو عدم وجود الدورة الشهرية .وكالأتي:

G1: مجموعة السيطرة

G2 :مجموعة المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي

G3:مجموعة المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي ومرض السكري – النوع الثاني

G4 : المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي وأرتفاع ضغط الدم

G5 : مجموعة المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي ومرض السكري – النوع الثاني وأرتفاع ضغط الدم

3.3عينات الدراسة Samples

تم جمع (120) عينة من مرضى NAFLD و(30) عينة لاشخاص أصحاء (مجموعة سيطرة) وكانت العينات لنساء تراوحت أعمارهن (35- 50) سنة وتم أخذ معلومات من المريضات تضمنت

العمر،كتلة الجسم ،نوع التغذية ،وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية ، وجود أوعدم وجود مرض السكري أوضغط الدم ومدة الاصابة في أستمارة خاصة صممت لهذا الغرض .

4.3 طرائق العمل :

1.4.3 جمع عينات الدم :

تم سحب (5) مل من الدم الوريدي لعينات الدراسة بعد تعقيم المنطقة ثم وضعت النماذج في أنابيب زجاجية خالية من المواد مانعة التخثر , ثم تركت لمدة نصف ساعة بدرجة حرارة الغرفة بعد ذلك تم فصل المصل عن الجزء المخثر بوساطة جهاز الطرد المركزي (centrifuge) وبسرعة 3000دورة /دقيقة لمدة 10 دقيقة .

5.3 القياسات Measurements

1.5.3 قياس مستويات كلوكوز مصل الدم

تم قياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم البشري بوساطة استعمال عدة التحليل (Kit) من نوع GLUCOSE)(Audit Diagnostics Company , Ireland

1. المبدأ Principle

تم تعيين الكلوكوز بعد الأكسدة الإنزيمية بوجود إنزيم (Glucose_ Oxidase GOD) إذ إن بيروكسيد الهيدروجين المتكون تفاعل مع الـ phenol و4-aminophenazone بوجود إنزيم(Peroxidase (POD وظهر لون وردي تناسب هذا اللون مع تركيز الكلوكوز في مصل الدم وفق المعادلات الآتية:

$$Glucose + O_2 + H_2O \xrightarrow{GOD} Gluconicacid + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + 4\text{-}aminophenazone + phenol \xrightarrow{POD} Red\ Quinone + 4H_2O$$

2- طريقة العمل :

لقد تمت طريقة العمل على نحو ما هو موضح في الجدول أدناه:

جدول (4) يمثل طريقة قياس مستويات كلوكوز مصل الدم

	المحلول القياسي Standard	محلول الكشف Blank	النموذج Sample
المحلول القياسي Standard	10مايكروليتر	—	—

Sample الأنموذج	—	—	10مايكروليتر
Reagent الدليل	1 مل	1 مل	1 مل

تـمّ المـزج ثـم الانتظـار لمـدّة 5 دقـائق تحـت درجـة حـرارة الغرفـة (21) مْ، بعـدها تـم قيـاس لامتصاصية عند طول موجي قدره 505نانوميتراً (Burits and Ashwood, 1999).

3.الحسابات Calculation

$$\text{Glucose concentration (mg/100ml)} = \frac{(A)\,\text{sample}}{(A)\,\text{standard}} \times 100$$

Absorbance = A شدة الامتصاص.

2.5.3 قياس مستويات الدهون Lipid profile

1.2.5.3 قياس مستويات الكولسترول الكلي TC في مصل الدم

تم قياس مستوى الكولسترول الكلي في مصل الدم البشري بوساطة استعمال عدة التحليل (Kit) من نوع(Cholesterol Kit BIOLABO Company , France) .

1. المبدأPrinciple

تم تعيين الكولسترول وفق مبدأ enzymatic hydrolysis بعد الأكسدة الإنزيمية Cholesterol ester بوجود إنزيم (Cholesterol esterase) إذ إن Cholesterol المتكون تأكسد بوجود إنزيم Cholesterol oxidase إلى Cholesten4 one 3 وماء الذي تفاعل مع الفينول و PAP بوجود إنزيم Peroxidase(POD) وظهر لون وردي تناسب هذا اللون مع تركيز الكولسترول في مصل الدم وفق المعادلات الآتية:

$$\text{Cholesterol esters} \xrightarrow{CE} \text{Cholesterol} + \text{free fatty acids}$$

$$\text{Cholesterol} + O_2 \xrightarrow{CO} \text{Cholesten 4 one 3} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + Phenol + PAP \xrightarrow{POD} Quinone\,\text{min}\,e\ (pink) + 4H_2O$$

2- طريقة العمل :

لقد تمت طريقة العمل كما هو موضح في الجدول أدناه:

جدول (5) يمثل طريقة قياس مستويات الكولسترول الكلي TC في مصل الدم

	Blank محلول الكشف	المحلول القياسي Standard	الفحص Assay
الدليل Reagent	1 مل	1 مل	1 مل
ماء منزوع المعادن Demineralised water	10مايكروليتر		
المحلول القياسيStandard	ـــ	10مايكروليتر	
الأنموذجSample			10مايكروليتر

تمّ المزج ثم الانتظار مدّة (5- 10) دقائق تحت درجة حرارة الغرفة (21) مْ، بعدها تم قياس الامتصاصية عند طول موجي قدره 500نانوميتراً(Allain *et al*,.1974)

3.الحسابات Calculation

$$\text{Cholesterol concentration (mmol/l)} = \frac{(A)\,\text{sample}}{(A)\,\text{standard}} \times 5.18$$

Absorbance = A شدة الامتصاص

2.2.5.3 قياس مستويات الكليسريدات الثلاثية TG في مصل الدم

تم قياس مستوى الكليسريدات الثلاثية TG في مصل الدم البشري بوساطة استعمال عدة التحليل (Kit) من نوع (Triglyceride Kit BIOLABO Company , France).

1. المبدأ Principle

تم تعيين الدهون الثلاثية وفق مبدأ enzymatic hydrolysis بعد الأكسدة الإنزيمية Triglycerides بوجود إنزيم LipaseLipoprotein واستمر التفاعل حتى ظهر لون وردي تناسب هذا اللون مع تركيز الدهون الثلاثية في مصل الدم وفق المعادلات الآتية:

$$\text{Triglycerides} \xrightarrow{Lipase} \text{Glycerol} + \text{free fatty acids}$$

$$Glycerol + ATP \xrightleftharpoons{GK} Glycerol\ 3\ Phosphate + ADP$$

$$Glycerol\ 3\ Phosphate + O_2 \xrightleftharpoons{GPO} Dihydroxyacetone\ Phosphat + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + 4-Chlorophenol + PAP \xrightarrow{POD} Quinonei\min e(Pink) + H_2O$$

2- طريقة العمل :

لقد تمت طريقة العمل كما هو موضح في الجدول أدناه:

جدول (6) يمثل طريقة قياس مستويات الكليسريدات الثلاثية TG في مصل الدم

	محلول الكشف Blank	المحلول القياسي Standard	الفحص Assay
الدليل Reagent	1 مل	1 مل	1 مل
ماء منزوع المعادن Demineralised water	10مايكروليتر		
محلول القياسي Standard	ـــ	10مايكروليتر	
الأنموذجSample			10مايكروليتر

تمّ المزج ثم الانتظار مدّة (5-10) دقائق تحت درجة حرارة الغرفة (21)مْ، بعدها تم قياس الامتصاصية عند طول موجي قدره 500نانوميتراً .

(Trinder,1969;Fossati and Prencipe,1982)

3.الحسابات Calculation

$$\text{Triglycerides concentration (mmol/l)} = \frac{(A)\,\text{sample}}{(A)\,\text{standard}} \times 2.29$$

Absorbance = A شدة الامتصاص

3.2.5.3 . قياس مستويات البروتينات الدهنية عالية الكثافة HDL-c في مصل الدم

تم قياس مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة HDL في مصل الدم البشري بوساطة استعمال عدة التحليل (Kit) من نوع.(Rondo. United Kingdom) Laboratories Ltd, Co. Antrim

1. المبدأ Principle

إن البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL والبروتين الدهني المنخفض الكثافة جدا VLDL وال chylomicrons يتواجد داخل مصل الدم حيث تم فصلها وترسيبها بوساطة إضافة محلول phosphotungstic acid المحتوي على ايونات المغنسيوم . بعد عملية الطرد المركزي انفصل تركيز الكوليسترول في البروتين الدهني عالي الكثافة HDL ليبقى مترسباً داخل العينة ثم تم تحديد تركيزها .

2- طريقة العمل :

لقد تمت طريقة العمل كما هو موضح في الجدول أدناه:

جدول (7) يمثل طريقة مستويات البروتينات الدهنية عالية الكثافة HDL في مصل الدم

المحاليل المضافة	Semi Micro
الأنموذج \ المحلول القياسي Standard \ Sample	200مايكروليتر
الدليلReagent (الراسب) phosphotungstic acid Magnesium chloride	0.55 ملي مول \ لتر 25ملي مول لتر
الدليل Reagent (الراسب المخفف)	500مايكروليتر

تمّ المزج ثم الانتظار مدّة (10) دقائق تحت درجة حرارة الغرفة (21) مْ، بعدها تم فصل المصل عن الجزء المتخثر بوساطة جهاز الطرد المركزي (centrifuge) وبسرعة 4000 دورة بالدقيقة ومدّة 10 دقائق. تم قياس الامتصاصية عند طول موجي قدره 500نانوميترا (Lopez-Virella *et al* .,1977) .

3.الحسابات Calculation

$$\text{HDL concentration (mmol/l)} = \frac{(A)\,\text{sample}}{(A)\,\text{standard}} \times 1.42$$

Absorbance = A شدة الامتصاص.

4.2.5.3. حساب مستويات الكوليسيرول البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة-LDLc في مصل الدم

تم قياس مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL في مصل الدم البشري بوساطة العلاقة الآتية :

LDL = Total Cholestrol – (HDL+ TG\5) (Andreoli *et al* ., 2004).

3.5.3 .قياس مستويات ضغط الدم الانقباضي والانبساطي

تم قياس مستويات ضغط الدم الانقباضي وضغط الدم الانبساطي بوساطة جهاز Mercury sphygmomanometer حيث تم أخذ معدل قراءتين بعد 10 دقائق عن القراءة الأولى (Pickering *et al*., 2005) وقد تم قياس الضغط من قبل أطباء المركز.

4.5.3. قياس دليل كتلة الجسم(Body Mass Index(BMI

تم قياس الوزن (كغم) والطول (م) لكل شخص وتم قياس دليل كتلة الجسم حسب المعادلة الآتية:

$$BMI=Wt/(Ht)^2$$

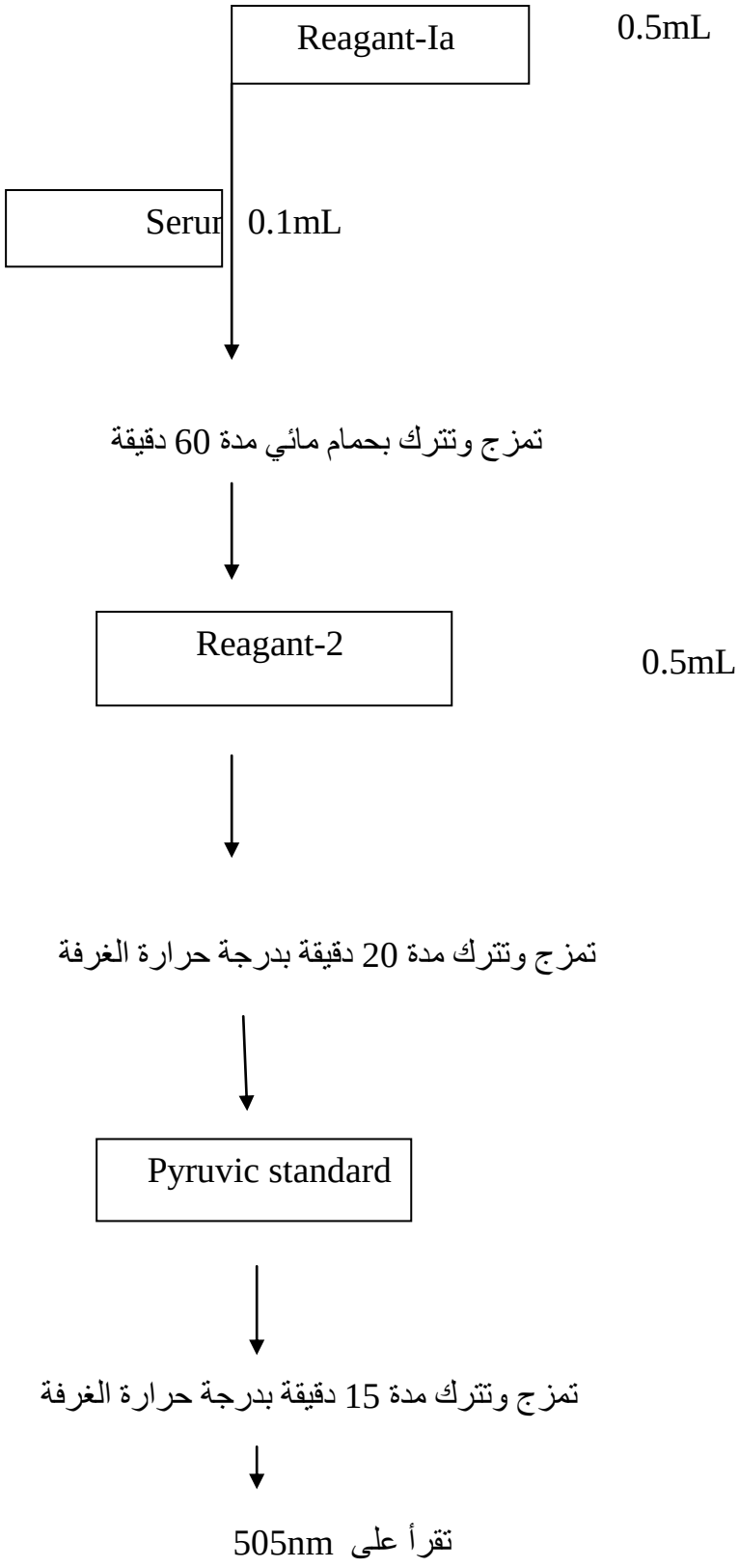
حيث :Wt=الوزن (كغم)، $(Ht)^2$=مربع الطول (المتر)^2 (Garrow and Webster,1985).

5.5.3. تقدير فعالية الأنزيم AST

تم تقديرفعالية كل من ASTو ALTبالطريقة الانزيمية اذ يعمل ASTعلى تكوين OxaloactateHydrazine بفعل hydrazine dinitropheny 2-4 وتم قياس فعالية ASTبأستخدام المواد الكيميائية الاتية :

1- (Reagent-Ia) ويتكون من :
L-aspartate(100) mmol/L
Ketoglutarate(2)mmol/L
2- (Reagent-2) وهو عبارة عن 2-4 DNPH mmol/L
3- (Pyruvic standard) وهو عبارة عن 4NNaOH 25mL

وكانت الطريقة كالأتي :



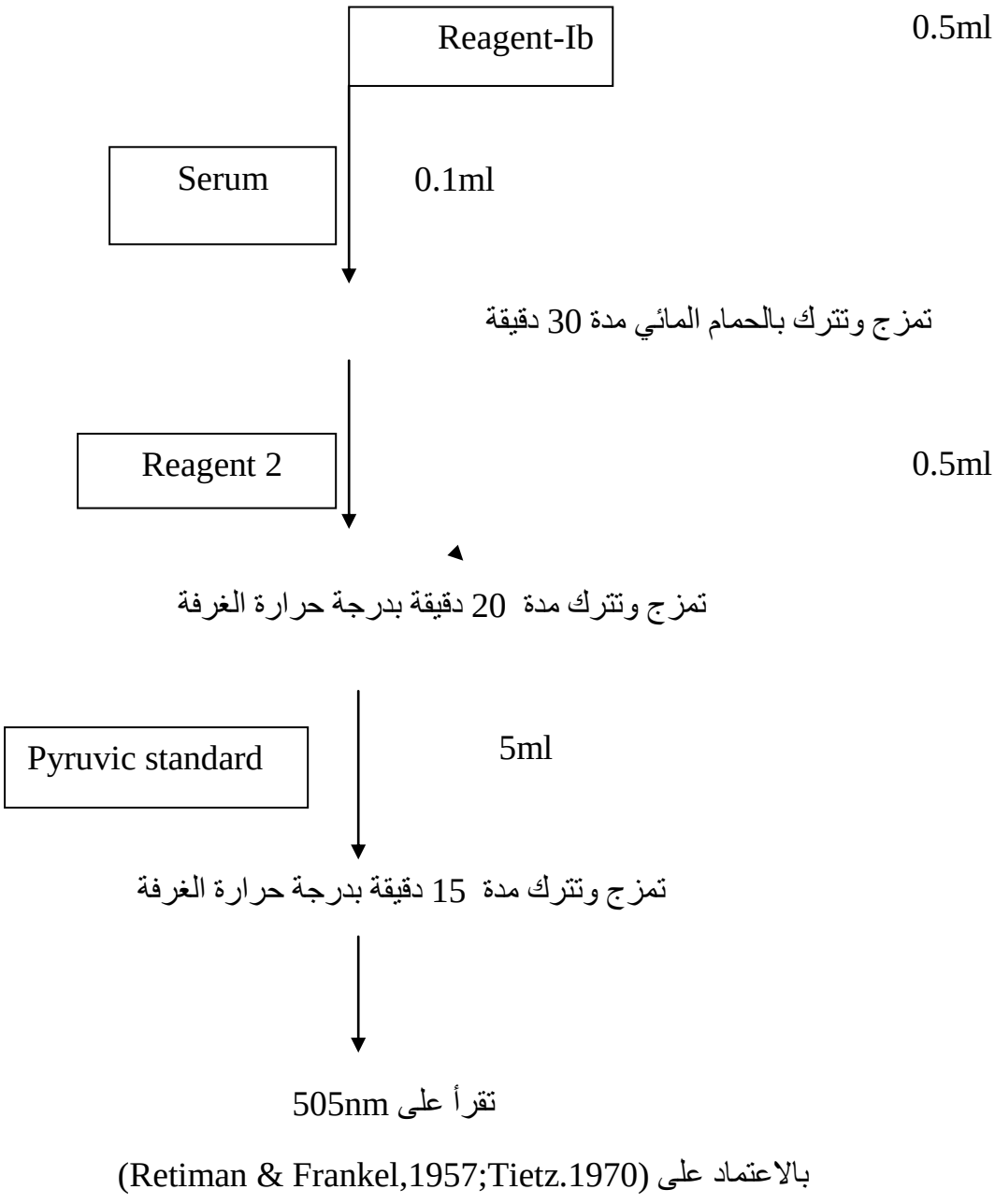
حسب طريقة (Retiman & Frankel,1957;Tietz.1970)

6.5.3 .تقدير فعالية الأنزيم ALT

أما تقدير فعالية ALTفهي مماثلة لطريقة تقدير فعالية ASTمع بعض الفروقات حيث يعمل ALTعلى نقل مجموعة الامين من حامض Alanin Acid الى حامض α-Ketoglutarte Acid مكونا حامض Glutamic Acid & Pyruvic Acid .

تم أستخدام المواد التالية :

1- (Reagent-Ib)وهوعبارة عن
DL-Alanine (200)mmol/L
Ketoglutarate (2)mmol/L
وطريقة العمل كالاتي:



بالاعتماد على (Retiman & Frankel,1957;Tietz.1970)

7.5.3.قياس تركيز هرمون الريسيستين Resistin بيكوغرام / ديسي لتر في مصل الدم :

تم قياس تركيز هرمون الريسيستين في مصل الدم المأخوذ من مرضى تشحم الكبد فضلا عن مصل الدم المأخوذ من مجموعة السيطرة, وذلك بأتباع الخطوات المرافقة مع عدة الفحص الخاصة المتكونة من المواد الاتية :

أ- أشرطة Strips(STR) الخاصة بهرمون Resistin : وهي أشرطة جاهزة للأستعمال تتكون من 10 حفر Wells مغطاة بصفيحة رقيقة ومعلمة برمز Resistin لغرض تميزها .

ب- Solid phase receptacles (SPRs) : وهي جاهزة للأستعمال تشبه تماما (tip) المستعمل في الماصة الدقيقة الا أنها معلمة في نهايتها العريضة بالرمز Resistin لغرض تميزها .

ت- Resistin control(C1) : تم تحضيره بأضافة $3ml^3$ من الماء المقطرويترك لمدة 5-10 دقيقة .

ث- Resistin calibrator(S1): تم تحضيره بأضافة $2ml^3$ من الماء المقطرويترك لمدة 10-5 دقيقة .

ج- Resistindilutant(R1): وهو جاهزللأستعمال .

ح- بطاقة Mle :وهي بطاقة جاهزة تحتوي على المعلومات المشفرة الرئيسية لبيانات المعايرة المستخدمة في تقويم الاختبار الخاص بتركيز هرمون Resistin .

1- المبدأ Principle:

أعتمد مبدأ قياس تركيز Resistin على طريقة Enzyme immunoassay sandwich method with a final Fluorescent detection وتعمل مستلمات الطور الصلب(SPRs) عمل الطور الصلب فضلا عن عملها بوصفها أداة ماصة في الوقت نفسه لأجل المعايرة . أما المحاليل المستخدمة في المعايرة فهي محاليل جاهزة ومحضرة على أشرطة مختومة seal reagents strips مثلما هو موضح سابقا .

أنجزت خطوات المعايرة أوالقياس جميعا بشكل أتوماتيكي عن طريق جهاز Minvidas حيث يتحرك وسط التفاعل بشكل دوري من والى SPRs والمحاليل الموجودة مرات عدة . تم نقل العينة الى داخل الحفرة الحاوية anti-Resistin-antibodes المعلمة alkaline phosphates الرابط. ويتحرك الخليط (العينة / الرابط) بشكل دوري من والى SPRs

وبهذا يرتبط المستضد بالأجسام المضادة SPR وكذلك بالرابط مكونا بعد ذلك الشطيرة Sandwich .

خلال الخطوات النهائية من المعايرة تتحرك المادة الاساس 4-methly-umblliliferyl phosphate بشكل دوري من والى SPRs . ويقوم الانزيم بعد ذلك بتحلل المادة الاساس الى الناتج المشع وهو 4-methlt-umblliliferone الذي يتم قياس كمية الاشعاع فيه على طول موجي (450nm) , وتعتمد شدة الاشعاع على التركيز النسبي للمستضد الموجود في العينة .

وفي نهاية المعايرة حسبت النتيجة بشكل أتوماتيكي عن طريق الجهاز أعتمادا على المنحني القياسي المخزون في ذاكرة الجهازوبعدها تم طباعة النتيجة عن طريق الجهاز أيضا .

2. طريقة العمل :

تتضمن طريقة العمل الخطوات الاتية :

1- وضعت بطاقة MIe الخاصة بعدة الفحص في المكان المخصص لها في جهازMinividas ليتعرف عن طريقها على الاختبار بشكل أوتوماتيكي اذ بدونها لا يتمكن الجهازمن أظهارالنتيجة ومن ثم طباعتها .

2- تم أستخدام شريط SPR & STR واحد لكل عينة من مصل الدم القياسي والسيطرة Standard & Control وتوضع في المكان المخصص لها في الجهاز .

3- تم سحب 100مل من عينة مصل الدم وتوضع في الحفرة (1) الخاصة بها على شريط Strip(STR) ويتم ذلك لمصل الدم القياسي والسيطرة .

4- تم أتباع الخطوات الخاصة بالجهازوالموجودة في الmanual الخاص بالجهازليقوم الجهازبالبدء بعملية المعايرة بشكل أوتوماتيكي والتي تستغرق مدة 45 دقيقة .

5- بعد أن تمت المعايرة وطباعة النتائج أستخرجتSPR&STR من الجهازووضعت في حاوية خاصة تستعمل لمرة واحدة فقط .

8.5.3.قياس تركيزهرمون البنتراكسين -Pentraxin-33 غرام/ديسي لترفي مصل الدم :

تم قياس تركيز هرمون البنتراكسين -3في مصل الدم المأخوذ من مرضى تشحم الكبد فضلا عن مصل الدم المأخوذ من مجموعة السيطرة, وذلك بأتباع الخطوات المرافقة مع عدة الفحص الخاصة المتكونة من المواد الاتية :

أ- أشرطة Strips(STR) الخاصة بهرمون Pentraxin-3: وهي أشرطة جاهزة للأستعمال تتكون من 10 حفرWells مغطاة بصفيحة رقيقة ومعلمة برمز-Pentraxin 3 لغرض تميزها .

ب- Solid phase receptacles (SPRs) : وهي جاهزة للأستعمال تشبه تماما (tip) المستعمل في الماصة الدقيقة الا أنها معلمة في نهايتها العريضة بالرمزPentraxin-3 لغرض تميزها .

ت- Pentraxin-3(C1)control: تم تحضيره بأضافة3ml من الماء المقطرويترك لمدة 5-10 دقيقة .

ث- Pentraxin-3calibrator(S1): تم تحضيره بأضافة2ml من الماء المقطرويترك لمدة 5-10 دقيقة .

ج- Pentraxin-3(R1)dilutant: وهو جاهزللأستعمال .

ح- بطاقة Mle :وهي بطاقة جاهزة تحتوي على المعلومات المشفرة الرئيسية لبيانات المعايرة المستخدمة في تقويم الاختبار الخاص بتركيز هرمون .Pentraxin-3 .

1- المبدأ Principle:

أعتمد مبدأ قياس تركيزهرمون البنتراكسين-3 أيضا على Combines enzyme immunoassay sandwich method with afinal Fluorescent detection اذ يحدث التنافس بين المستضد الموجود في العينة والمستضد المعلم ب anti-Pentraxin-antibodies

المغطية للSPR1 وفي النهاية يتكون ناتج مشع وتم قياس كمية الاشعاع عن طريق الجهازبشكل أتوماتيكي .

2- طريقة العمل :

أما بالنسبة لطريقة العمل فقد تم أتباع الطريقة ذاتها المستخدمة في أثناء قياس هرمون الريسيستين.

9.5.3. طريقة عد خلايا الدم البيض Leucocytes count

تم عد خلايا الدم البيض حسب طريقة العمل الاتية :

1- الحصول على قطرة دم بعد تعقيم الابهام ووخزه بواسطة (واخزة) , وسحب قطرة الدم بواسطة الماصة ذات العلامة أو الخرزة البيضاء الى حد العلامة (0.5) ومسح نهاية الماصة لآزالة الدم الزائد .

2- سحب السائل المخفف Turks Solution المتكون من حامض الخليك الثلجي glatial acetic acid الى حد العلامة (11) .

3- تحريك الماصة بشكل دائري لمدة 3 دقائق .

4- تحضير شريحة السلايد مع الغطاء الزجاجي .

5- وضع طرف الماصة بملامسة الغطاء الزجاجي بزاوية (35)° ونشر السائل بالخاصية الشعرية .

6- فحص الشريحة تحت المجهر وحساب الخلايا البيض في المربعات الكبيرة الرئيسية وكالاتي :

$$WBC= N X 50$$

حيث N تمثل عدد أنوية الخلايا البيضاء في المربعات الاربعة .

وتم حساب N بتقسيم معامل التخفيف على الحجم وكالاتي :

مساحة المربع الكبير= 1ملم x 1ملم = 1ملم ^{2}

حجم المربع الكبير= 1ملم ^{2} x 0.1 (حجم الفراغ بين الغطاء والشريحة فوق المربع الكبير)

حجم 4 مربعات كبيرة = 4 x 0.1 = 0.4 ملم ^{3} .

وبما أن N = معامل التخفيف/الحجم

N= 20/0.4

N=50

* معامل التخفيف = التخفيف النهائي – 1/ التخفيف الابتدائي

= 11-1/ 0.5

= 20 مرة

وبتطبيق المعادلة :

WBC= N X 50

تم حساب عدد خلايا الدم البيض في ملم^{3} الواحد من الدم (الحكاك , 2002) .

10.5.3التحليل الاحصائي Statistical analysis

تـم تحليـل البيانـات وفـق التصـميم التـام العشـوائية وبأسـتخدام تحليـل التبـاين الثنـائي التفاعـل وأختبار(L.S.D) وتم تحليل جميع العمليات باستخدام البرنـامج الاحصـائي SPSS.V20. اضـافة الى اختبار معامل الارتباط بيرسن (الراوي , 2000) .

الفصل الرابع

النتائج

1.4.تركيز الدهون في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .

يشير الجدول(4-1) إلى وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى تركيزكل من (TG، TC, LDL-C) ووجود انخفاض معنوي (P<0.05)في تركيز (HDL-C) في مجموعة النساء المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحوليG2 بالمقارنة مع مجموعة السيطرةG1 .وكذلك بالنسبة للمجاميع G5,G4,G3 مقارنة مع مجموعةG2 في حالة وجود الدورة وعدم وجودها كما واضح في الشكل (4-1) .

جدول (4-1) يمثل تركيز الدهون في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .

المجموعة	الدورة الشهرية	TC mg/dl	TG mg/dl	LDL-C mg/dl	HDL-C mg/dl
السيطرةG1	وجود	165.2667 ± 24.9956 A	78.6000 ± 10.8390 A	83.0533 ± 8.9061 A	66.7667 ± 5.9740A
	عدم	231.300 ± 31.7950	165.2667 ± 24.9956	151.1000 ± 14.78199	66.7667 ± 5.9740
المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي G2	وجود	335.9733 ± 30.7371 B	235.9533± 28.0735 B	216.000 ± 17.9787 B	44.0600 ± 4.1201 B
	عدم	425.6800 ± 41.1075	350.0333± 27.1201	338.7000 ± 22.2097	33.4267 ± 3.1228
المصابات بتشحم الكبدغير الكحولي ومرض السكري النوع الثاني G3	وجود	375.8533 ± 33.3964 C	253.1867± 31.6208 C	242.0333 ± 25.5370 C	37.3933 ± 3.12809 C
	عدم	462.1133 ± 26.2332	359.2733± 33.18684	354.0533 ± 56.5832	30.9733 ± 5.2363
المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي وارتفاع ضغط الدمG4	وجود	371.4467 ± 34.3443 D	269.2200 ± 19.7761 D	272.1133 ± 19.5373 D	37.6667 ± 4.8305 DC
	عدم	450.5800 ± 45.3900	406.1733 ± 42.6722	347.1467 ± 26.8709	32.1200 ± 3.8881
المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي ومرض السكري النوع الثاني وارتفاع ضغط الدمG5	وجود	405.4533 ± 55.6892 E	296.1867± 55.0537 E	289.1200 ± 31.2227 E	31.7000 ± 4.2466 E
	عدم	471.8467± 31.4336	417.5067 ± 37.9410	364.3000 ± 28.4884	28.6000 ± 2.1248
L.S.D		18.52725	16.822	14.1865	2.312584

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة .الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عمودياً"تحت مستوى P<0.05

2.4. فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .

الجدول (4-2) يوضح وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في فعالية الأنزيمين الناقلين لمجموعة الأمين ALT &ASTفي مجاميع النساء المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي بون أو مع وجود مرض السكري النوع الثاني وارتفاع ضغط الدم G2 بالمقارنة مع مجموعة السيطرةG1 .وكذلك بالنسبة للمجاميع G5,G4,G3 مقارنة مع مجموعة G2 في حالة وجود الدورة وعدم وجودها كما في الشكل (4-2) .

جدول (4-2) يمثل فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & ASTفي مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .

المجموعة	الدورة الشهرية	ALT activity , U/L	AST activity , U/L
السيطرةG1	وجود	20.0733 ± 4.3419 A	21.140 ± 2.5565 A
	عدم	19.9933 ± 4.2949	21.2133 ± 2.6283
المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحوليG2	وجود	33.8667 ± 2.0353 B	35.033 ± 2.4540 B
	عدم	42.7000 ± 2.5665	43.6333 ± 2.3432
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII G3	وجود	40.3533 ± 2.8086 C	40.7467 ± 4.3464 C
	عدم	46.7467 ± 3.08750	47.6067 ± 2.8293
المصابات بتشحم الكبد وأرتفاع ضغط الدم G4	وجود	40.1800 ± 2.5696 C	41.3400 ± 2.5734 D
	عدم	43.4533 ± 2.3606	44.3000 ± 3.0221
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII وارتفاع ضغط الدم G5	وجود	42.8467 ± 3.9651 E	43.9400 ± 3.3062 E
	عدم	47.4000 ± 2.7443	45.6000 ± 3.5306
L.S.D		1.6074	1.52666

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى $P<0.05$

3.4. تركيز الهرمونات الرسيستين والبنتراكسين- 3 في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .

أتضح من الجدول (4-3) وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز هرمونات الريسيستين والبنتراكسين - 3في مجوعة المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحوليG2 بالمقارنة مع مجموعة السيطرةG1 .وكذلك بالنسبة للمجاميع G5,G4,G3 مقارنة مع مجموعةG2 في حالة وجود الدورة وعدم وجودها. لاحظ الشكل (4-3)

جدول (4-3) يمثل تركيز هرمونات Pentraxin-3 و الـــ Resisten في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .

المجموعة	الدورة الشهرية	Pentraxin-3 UL/L	Resisten UL/L
السيطرةG1	وجود	1.7933 ± 0.2251 A	2.6400 ± 0.3942 A
	عدم	1.8600 ± 0.1919	2.6400 ± 0.3942
المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي G2	وجود	4.1664 ± 0.3994 B	4.2267 ± 0.4817 B
	عدم	5.0133 ± 0.61396	5.000 ± 0.5085
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII G3	وجود	5.3133 ± 0.6479 C	5.2733 ± 0.3673 C
	عدم	5.5667 ± 0.5459	5.6267 ± 0.3769
المصابات بتشحم الكبد وأرتفاع ضغط الدم G4	وجود	4.9933 ± 0.3918 D	4.9067 ± 0.4589 D
	عدم	5.6667 ± 0.47309	5.5867 ± 0.5276
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII وأرتفاع ضغط الدم G5	وجود	5.6733 ± 0.5230 E	5.5933 ± 1.0525 E
	عدم	6.3667 ± 0.6852	6.3933 ± 0.6702
L.S.D		0.251115	0.28289

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

4.4. مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .

أظهرالجدول (4-4) وجود ارتفاع معنوي (P<0.05)في مستوى Lymphocyteفي مجموعة المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي G2 مقارنة مع G1. وعند المقارنة بين G5,G4,G3 و G2 .ووجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوىNeutrophil في G2 مقارنة مع مجموعة السيطرةG1 لكن لم يلاحظ وجود فروق معنوية عند المقارنة بين المجاميعG5,G4,G3 و مجموعة G2 في حالة وجود الدورة وعدم وجودها كما مبين في الشكل (4-4) .

جدول (4-4) مستويات Neutrophil & Lymphocyteفي مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية .

المجموعة	الدورة الشهرية	Lymphocyte%	Neutrophil%
السيطرةG1	وجود	0.379 ± 0.0631 A	0.599 ± 0.051 A
	عدم	0.380 ± 0.0626	0.599 ± 0.051
المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحوليG2	وجود	0.593 ± 0.0423 B	0.864 ± 0.033 B
	عدم	0.663 ± 0.0535	0.864 ± 0.033
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII G3	وجود	0.6013 ± 0.0352 C	0.864 ± 0.033 B
	عدم	0.6353 ± 0.0491	0.866 ± 0.034
المصابات بتشحم الكبد وارتفاع ضغط الدم G4	وجود	0.6207 ± 0.0496 D	0.864 ± 0.034 B
	عدم	0.6787 ± 0.0415	0.870 ± 0.029
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII وأرتفاع ضغط الدم G5	وجود	0.6400 ± 0.0398 E	0.865 ± 0.0327 B
	عدم	0.7647 ± 0.0630	0.865 ± 0.0327
L.S.D		0.02579	0.01885

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

5.4. تركيزالدهون في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50) /سنة

أتضح من الجدول (4-5) وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز كلا من (TC-LDL-TG)وأنخفاض معنوي في تركيز(HDL-C) في مجوعة المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي G2 بالمقارنة مع مجموعة السيطرة G1 .وكذلك بالنسبة للمجاميع G5,G4,G3 مقارنة مع مجموعة G2 في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة. لاحظ الشكل (4-5)

جدول (4-5)يمثل تركيزالدهون في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)

المجموعة	العمر/السنة	TC mg/dl	TG mg/dl	LDL-C , mg/dl	HDL-C, mg/dl
السيطرة G1	35-45	173.0267± 26.27871A	95.6000± 42.42540A	96.6267± 27.46729 A	65.8600 ± 6.22378A
	45-50	223.5400± 38.32004	148.2000± 38.83886	137.5267± 31.69136	67.6733± 5.55717
المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي G2	35-45	361.1533± 40.90724B	264.1800± 49.24274BC	247.0133± 52.88385B	45.1000± 5.61096B
	45-50	418.7000± 59.14532	342.6067± 52.68450	319.2867± 57.33127	36.9867± 4.53350
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر II G3	35-45	396.3267± 42.95266CD	281.3133± 49.75518C	264.8867± 41.50797CD	37.8000± 6.12244C
	45-50	459.8400± 42.23350	351.9467± 54.60845	342.8000± 74.84145	35.1667± 4.25267
المصابات بتشحم الكبد وأرتفاع ضغط الدم G4	35-45	396.9533± 43.63151D	311.5067± 73.99241D	294.3867± 39.07396D	39.0400± 5.33088
	45-50	443.2733± 59.50939	384.6867± 62.57950	336.4733± 40.54807	35.3467± 4.38257
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII وارتفاع ضغط الدم G5	35-45	437.5733± 52.02436E	333.3067± 75.44592E	310.9333± 49.07361E	32.9267± 4.09607
	45-50	457.9267± 59.34961	401.1867± 64.76784	354.0867± 37.52991	31.9733± 4.78875
L.S.D		24.0759	29.1790	23.8197	2.1647

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة . الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

6.4. فعاليةالأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة

تبين من الجدول (4-6) وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في فعالية الإنزيمين ALT و AST في مجاميع المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي G2, بالمقارنة مع مجموعة السيطرةG1 وكذلك بالنسبة للمجاميعG5,G4,G3 مقارنة مع مجموعةG2. لاحظ الشكل(4-6) .

جدول (4-6) يمثل فعاليةالأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة

المجموعة	العمر/ السنة	ALT activity , U/L	AST activity , U/L
السيطرةG1	35-45	18.6133 ±4.52783A	21.5133 ±2.53627 A
	45-50	21.4533±3.53268	20.8400±2.60214
المصابات بتشحم الكبد غير الكحوليG2	35-45	37.3533±4.11438B	38.3733±3.43363B
	45-50	43.0533±4.26576	43.7333±4.89429
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII G3	35-45	43.8267±2.89296C	43.7867± 4.52575C
	45-50	47.1133±5.01618	48.0067±4.69937
المصابات بتشحم الكبد وأرتفاع ضغط الدم G4	35-45	42.7133±2.72278D	43.2467±2.54908C
	45-50	44.7600±2.87372	45.8333±3.21978
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII وأرتفاع ضغط الدم G5	35-45	45.5267±4.40673E	45.2467±3.21191E
	45-50	48.5600±3.16426	47.7333± 3.35322
L.S.D		1.93858	1.8242

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

7.4. تركيز هرمونات Pentraxin-3 والـــResisten في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة

أتضح من الجدول (4-7) وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز هرمونات Pentraxin-3 والـــResisten في مجوعة المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي G2 بالمقارنة مع مجموعة السيطرة G1 .وكذلك بالنسبة للمجاميع G5,G4,G3 مقارنة مع مجموعة G2 كما في الشكل (4-7) .

جدول (4-7) يمثل تركيز هرمونات Pentraxin-3 والـــResisten في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة

المجموعة	العمر	Pentraxin-3 UL/L	Resisten UL/L
السيطرة G1	35-45	1.7600±0.19928A	2.7333 ±0.41346 A
	45-50	1.8933±0.20166	2.5467 ±0.34819
المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي G2	35-45	4.8800±0.70589B	4.6200±0.51242B
	45-50	5.1400±0.62129	4.9667±0.69577
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر II G3	35-45	5.7733±0.61163CD	5.4400±0.35214CD
	45-50	5.9467±0.60174	5.8200±0.37759
المصابات بتشحم الكبد وأرتفاع ضغط الدم G4	35-45	5.6067±0.56044D	5.2800±0.51130D
	45-50	5.8933±0.51195	5.5733±0.65516
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر II وأرتفاع ضغط الدم G5	35-45	6.2733±0.51195E	5.8600±1.09623E
	45-50	6.6067±0.68229	6.4867±0.69843
L.S.D		0.2870	0.3072

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

8.4. مستوى الـ Neutrophilوالـ Lymphocyte في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة

أظهرالجدول (4-8) وجود ارتفاع معنوي (P<0.05)في مستوى الـ Lymphocyte في مجموعة المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي G2, مقارنة مع مجموعة السيطرةG1. وكذلك عند المقارنة بين المجاميع G5,G4,G3 ومجموعةG2 .و وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى الـــNeutrophil في مجموعةG2 مقارنة مع مجموعة السيطرةG1لكن لم يلاحظ وجود فروق معنوية عند المقارنة بين المجاميعG5,G4,G3ومجموعةG2 كما في الشكل (4-8) .

جدول (4-8) يمثل مستوى Neutrophil والـــ Lymphocyte في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة

المجموعة	العمر/ السنة	Lymphocyte%	Neutrophil%
السيطرةG1	35-45	0.3867 ± 0.04880A	0.05330 ±0.05330A
	45-50	0.3727 ±0.07372	0.6033± 0.05627
المصابات بتشحم الكبد غير الكحوليG2	35-45	0.6727±0.05898B	0.9000± 0.10730B
	45-50	0.7033±0.05790	0.8493± 0.10707
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرG3 II	35-45	0.6673 ±0.03900 C	0.8967± 0.10795B
	45-50	0.6893±0.04992	0.8547± 0.11649
المصابات بتشحم الكبد وارتفاع ضغط الدم G4	35-45	0.7013±0.05489D	0.8667± 0.11932B
	45-50	0.7180±0.05321	0.8887± 0.11370
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر IIوارتفاع ضغط الدم G5	35-45	0.7180±0.06516E	0.8913± 0.10412B
	45-50	0.8067±0.07365	0.8593± 0.11361
L.S.D		0.0295	0.0518

المعدل ± الخطأ القياسي ، n =15/ مجموعة .الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

9.4. تركيز الدهون في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²

يشيرالجدول(4-9) إلى وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى تركيزكلا من (TC، TG، LDL-C) ووجود انخفاض معنوي (P<0.05)في تركيز (HDL-C) في مجموعة المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي2G بالمقارنة مع مجموعة السيطرة1G .وكذلك في المجاميع3G,4G,5G مقارنة مع مجموعة2G كما في الشكل (4-9) .

جدول (4-9)يمثل تركيز الدهون في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²

المجموعة	الكتلة كغم /م ²	TC mg/dl	TG mg/dl	LDL-C mg/dl	HDL-C mg/dl
السيطرة1G	18-24.9	183.6933±17.70551 A	106.8000± 43.97207A	100.6200± 31.35311 A	67.2333± 5.12928 A
	25.29.9	212.8733± 56.58627	137.0667± 48.39195	133.5333± 34.85715	66.3000± 6.67854
المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي2G	18-24.9	357.7933± 42.86540B	263.3400± 55.04724B	240.3367± 47.43139 B	42.7467± 6.14955 B
	25.29.9	427.0600± 50.37780	337.2467± 50.39018	323.6633± 53.96725	36.5400± 5.37079
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر II G3	18-24.9	402.7400± 47.69473 C	272.2267± 41.41991 CB	258.6433± 38.30103C	38.0267± 3.51028 C
	25.29.9	458.4267± 43.05346	354.8333± 52.52739	346.7433± 70.36495	32.1400± 5.32900
المصابات بتشحم الكبد وأرتفاع ضغط الدم G4	18-24.9	399.0200± 37.75008 D	302.8600± 66.81486 D	289.2433± 35.80095DC	37.6867± 5.84476 DC
	25.29.9	446.2067± 63.06024	387.1333± 63.17533	339.3167± 38.66393	33.9000± 3.61801
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر IIوأرتفاع ضغط الدم G5	18-24.9	440.0733± 52.02436 E	330.2067± 75.44592 E	309.7833± 49.07361 E	31.5267± 4.09607 E
	25.29.9	460.4267± 59.34961	398.0867± 64.76784	352.9367± 37.52991	30.5733± 4.78875
L.S.D		24.6107	28.9221	22.8415	2.6064

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة . الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

10.4 مستوى فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²

تبين من الجدول (4-10) وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في فعالية الإنزيمين ALT و AST في مجاميع المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي G2, بالمقارنة مع مجموعة السيطرةG1 وكذلك في المجاميعG5,G4,G3 مقارنة مع مجموعةG2 كما في الشكل (4-10) .

جدول (4-10) يمثل مستوى فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²

المجموعة	الكتلة كغم / م²	ALT activity , U/L	AST activity , U/L
السيطرةG1	18-24.9	19.5133 ± 4.68476 A	20.3400 ±2.45031 A
	25.29.9	20.5533±3.84389	22.0133±2.43776
المصابات بتشحم الكبد غير الكحوليG2	18-24.9	36.6933±4.00569 B	36.8933±3.63669 B
	25.29.9	42.9533±3.93589	43.6533±3.66448
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرG3 II	18-24.9	42.3200±3.15124 CE	41.9533±4.50395 CB
	25.29.9	47.8600± 3.59806	48.2800±3.22153
المصابات بتشحم الكبد وارتفاع ضغط الدم G4	18-24.9	42.1000 ± 2.47121 D	42.9067±2.53368 DC
	25.29.9	44.6133 ±2.90258	44.6133±3.53118
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكرII وارتفاع ضغط الدم G5	18-24.9	45.1467 ± 4.40673 E	44.4667±3.21191 E
	25.29.9	48.1800 ± 3.16426	46.9533±3.35322
L.S.D		1.8601	1.6762

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة . الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

11.4. تركيز الهرمونات Pentraxin-3 و الـــ Resisten في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²

أتضح من الجدول (4-11) وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في تركيزكلا من الهرمونات&Resisten Pentraxin-3في مجوعة المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي G2 بالمقارنة مع مجموعة السيطرة G1 .وكذلك في المجاميع G5,G4,G3 مقارنة مع مجموعة G2 كما في الشكل (4-11)

جدول (4-11) يمثل تركيز هرمونات الـــ Pentraxin-3 والـــ Resisten في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²

المجموعة	الكتلة كغم/م²	Resisten UL/L	Pentraxin-3 UL/L
السيطرة G1	18-24.9	2.9400 ±0.49424 A	1.9867 ±0.21996 A
	25.29.9	2.8500±0.39424	1.9767±0.19518
المصابات بتشحم الكبد غير الكحولي G2	18-24.9	4.2853±0.51195 B	4.3367±0.46425 B
	25.29.9	4.9653±0.54885	4.9433±0.71261
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر II G3	18-24.9	5.3320±0.33209 C	5.3900±0.67697CD
	25.29.9	5.5920±0.44433	5.5900±0.52208
المصابات بتشحم الكبد وأرتفاع ضغط الدم G4	18-24.9	5.1053±0.52572 DC	5.2833±0.55377 D
	25.29.9	5.4120± 0.64031	5.4767±0.54178
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر IIوأرتفاع ضغط الدم G5	18-24.9	5.6920±1.09623 E	5.9033±0.68958 E
	25.29.9	6.3187± 0.69843	6.2367±0.68229
L.S.D		0.3018	0.2809

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

12.4. مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²

أظهرالجدول (4-12) وجود ارتفاع معنوي (P<0.05)في مستوى الـــ Lymphocyte في مجموعة المصابات بمرض تشحم الكبد غير الكحولي G2, مقارنة مع مجموعة السيطرةG1. وكذلك عند المقارنة بين المجاميعG5,G4,G3 ومجموعةG2 .و وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى الـNeutrophil في G2 مقارنة مع مجموعة السيطرةG1 لكن لم يلاحظ وجود فروق معنوية عند المقارنة بين المجاميعG5,G4,G3 ومجموعةG2 كما في الشكل (4-12)

جدول (4-12) يمثل مستوى الـــ Neutrophilوالـــ Lymphocyte في في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²

المجموعة	الكتلة	Lymphocyte%	Neutrophil%
السيطرةG1	18-24.9	0.3880 ±0.06281A	0.6013±0.04565 A
	25.29.9	0.3713±0.06186	0.5973±0.05688
المصابات بتشحم الكبد غير الكحوليG2	18-24.9	0.6123±0.04577B	0.8683±0.03399 B
	25.29.9	0.6617±0.06273	0.8750±0.03189
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر II G3	18-24.9	0.6030±0.03680CB	0.8723±0.03399 B
	25.29.9	0.6517 ±0.04061	0.8730±0.03355
المصابات بتشحم الكبد وأرتفاع ضغط الدم G4	18-24.9	0.6390±0.05141D	0.8623±0.03137 B
	25.29.9	0.6783±0.05021	0.8870±0.02563
المصابات بتشحم الكبد ومرض السكر IIوأرتفاع ضغط الدم G5	18-24.9	0.6670±0.06516E	0.8810±0.02261 B
	25.29.9	0.7557±0.07365	0.8637±0.03830
L.S.D		0.02846	0.0185

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 15 / مجموعة .

الحروف الكبيرة تدل على وجود فروق معنوية عموديا"تحت مستوى P<0.05

13.4.العلاقات الارتباطيةCorrelation Relationships

1.13.4 . يمثل الجدول (1.13.4)العلاقات الارتباطية بين أرتفاع تركيز هرموني البنتراكسين -3 والريسيستين والانزيمات الكبدية ALT,AST مع أرتفاع تركيز الدهون في العينات المختلفة في حالة عدم وجود الدورة الشهرية ووجودها .

الدورة = وجود دورة شهرية					الدورة = عدم وجود دورة شهرية			
TC	TAG	HDL	LDL	ALT	AST	rersistine	pentraxin	
.869**	.858**	-.878-**	.858**	.902**	.896**	.874**	1.000	pentraxin
.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000		
.847**	.874**	-.872-**	.819**	.878**	.842**	1.000	.835**	rersistine
.000	.000	.000	.000	.000	.000		.000	
.887**	.830**	-.917-**	.907**	.933**	1.000	.787**	.891**	AST
.000	.000	.000	.000	.000		.000	.000	
.897**	.868**	-.917-**	.877**	1.000	.870**	.820**	.906**	ALT
.000	.000	.000	.000		.000	.000	.000	
.864**	.869**	-.883-**	1.000	.890**	.896**	.800**	.908**	LDL
.000	.000	.000		.000	.000	.000	.000	
-.872-**	-.902-**	1.000	-.898-**	-.884-**	-.876-**	-.826-**	-.904-**	HDL
.000	.000		.000	.000	.000	.000	.000	
.852**	1.000	-.868-**	.903**	.878**	.871**	.791**	.870**	TAG
.000		.000	.000	.000	.000	.000	.000	
1.000	.870**	-.851-**	.863**	.848**	.826**	.814**	.867**	TC
	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	

اللون الاخضر يشير الى حالة عدم وجود الدورة الشهرية .

اللون الاحمر يشير الى حالة وجود الدورة الشهرية .

2.13.4 . يمثل الجدول (2.13.4)العلاقات الارتباطية بين أرتفاع تركيز هرموني البنتراكسين -3 والريسيستين والانزيمات الكبدية ALT,AST مع أرتفاع تركيز الدهون في العينات المختلفة في المرضى ذوي الكتل (18- 24.9)كغم /م² والمرضى ذوي الكتل (25- 29.9) كغم / م²

BMI=25-29.9					BMI = 18-24.9			
TC	TAG	HDL	LDL	ALT	AST	rersistine	pentraxin	
.847**	.829**	-.880-**	.841**	.914**	.913**	.869**	1	pentraxin
.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000		
.830**	.844**	-.877-**	.801**	.888**	.846**	1	.854**	rersistine
.000	.000	.000	.000	.000	.000		.000	
.849**	.832**	-.912-**	.888**	.931**	1	.802**	.894**	AST
.000	.000	.000	.000	.000		.000	.000	
.883**	.880**	-.919-**	.882**	1	.898**	.827**	.912**	ALT
.000	.000	.000	.000		.000	.000	.000	
.882**	.903**	-.844-**	1	.854**	.864**	.796**	.887**	LDL
.000	.000	.000		.000	.000	.000	.000	
-.836-**	-.864-**	1	-.895-**	-.896-**	-.894-**	-.828-**	-.903-**	HDL
.000	.000		.000	.000	.000	.000	.000	
.905**	1	-.837-**	.912**	.810**	.799**	.771**	.837**	TAG
.000		.000	.000	.000	.000	.000	.000	
1	.843**	-.884-**	.889**	.876**	.874**	.833**	.886**	TC
	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	

اللون الاخضر يشير الى الاوزان (25-29.9) كغم /م².

اللون الاحمر يشير الى (18-24.9) كغم /م².

3.13.4 يمثل الجدول (1.13.4)العلاقات الارتباطية بين أرتفاع تركيز هرموني البنتراكسين -3 والريسيستين والانزيمات الكبدية ALT,AST مع أرتفاع تركيز الدهون في العينات المختلفة في حالة المرضى ضمن الاعمار (45-50) سنة ، والمرضى ضمن الاعمار(35-45) سنة .

العمر = 50-45					العمر = 45-35			
TC	TAG	HDL	LDL	ALT	AST	rersistine	pentraxin	
.865**	.835**	-.888-**	.843**	.910**	.925**	.889**	1	pentraxin
.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000		
.844**	.854**	-.890-**	.822**	.893**	.872**	1	.863**	rersistine
.000	.000	.000	.000	.000	.000		.000	
.872**	.847**	-.917-**	.901**	.934**	1	.802**	.901**	AST
.000	.000	.000	.000	.000		.000	.000	
.882**	.880**	-.927-**	.875**	1	.900**	.854**	.936**	ALT
.000	.000	.000	.000		.000	.000	.000	
.874**	.899**	-.856-**	1	.875**	.865**	.801**	.896**	LDL
.000	.000	.000		.000	.000	.000	.000	
-.852-**	-.889-**	1	-.887-**	-.893-**	-.891-**	-.831-**	-.908-**	HDL
.000	.000		.000	.000	.000	.000	.000	
.884**	1	-.835-**	.922**	.842**	.827**	.802**	.858**	TAG
.000		.000	.000	.000	.000	.000	.000	
1	.871**	-.870-**	.892**	.885**	.865**	.848**	.892**	TC
	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	

اللون الاخضر يشير الى الاعمار (45-50) سنة .

اللون الاحمر يشير الى الاعمار(35-45) سنة .

الفصل الخامس

المناقشة

1.6الأستنتاجات

أظهرت الدراسة الحالية :

• أن فـي الاشـخاص المصـابين بمـرض تشـحم الكبـد غيرالكحـولي تكـون المعاييرالفسـلجية (TC-TG-HDL-c-LDL-c) والانزيمـــات AST-ALT والهرمونـــات الريسيســـتين والبنتراكسـين -3 وكريـات الـدم البـيض (الخلايـا العدلـة واللمفيـة) مختلفـة عـن الاشـخاص غيرالمصابين بمرض تشحم الكبد غيرالكحولي (مجموعة السيطرة) حيث أظهرت نتائج الدراسة:

• وجود أرتفاع معنوي في تراكيزالمعاييرالفسلجية (TC-TG-HDL-c-LDL-c) والانزيمات (AST-ALT) والهرمونـــات الريسيســـتين والبنتراكســـين -3 وكريـــات الـــدم البـــيض (الخلايا العدلة واللمفية)) في مرضى التشحم مقارنة مع مجموعة السيطرة .

• وجود فروقات معنوية بين المصـابين بتشـحم الكبـد غيرالكحـولي (دون أن يرافقـه مـرض أخـر) مقارنـة مـع المصـابين الـذين يكـون لـديهم تشـحم الكبـد مترافـق مـع مـرض أخرمثـل مـرض السكرIIوأرتفاع ضغط الدم .

• ولوحظ من خلال هذه الدراسة أن لوجود أوعدم وجود الدورة الشهرية والكتلة والعمر دورا في أحداث تأثيرا معنويا في تراكيز المعاييرالفسلجية التي تم دراستها وفي العينات المختلفة ، حيث وجدت فروقات معنوية في تراكيز الدهون والهرمونات في حالة عدم وجود الدورة الشهرية للمصابات عند المقارنة مع المصابات في مرحلة الانجاب كذلك وجدت فروقات معنوية في المعايير قيد الدراسة في المصابات ذات الكتل الكبيرة والمتقدمات بالسن مقارنة مع المصابات ذات الكتل المتوسطة وذات الاعمار المتوسطة .

2.6التوصيات :

بعد انجاز هذا الجهد المتواضع عن مرض تشحم الكبد لابد من وضع بعض التوصيات وكما يلي :

1. قياس بعض المعايير الكيموحيوية والبايولوجية في مرضى تشحم الكبد غير الكحولي المصابين بأمراض القلب الوعائية .
2. أجراء مسح عن وجود حالات تشحم الكبد غير الكحولي عند الاطفال .
3. أجراء مسح عن وجود حالات تشحم الكبد غير الكحولي في النساء الحوامل في محافظة كربلاء.
4. أجراء مسح عن وجود حالات تشحم الكبد غير الكحولي في النساء المصابات بتضخم الغدة الدرقية.
5. إجراء دراسات متنوعة باستعمال دالات كيموحيوية جديدة ومتابعتها في مرضى تشحم الكبد غير الكحولي ومنها أنواع السايتوكينات ومضادات الأكسدة.
6. إجراء بعض الدراسات الحركية لإنزيمات الكبد في مرضى تشحم الكبد غير الكحولي.
7. أجراء دراسة بأستعمال معايير بايولوجية ومتابعتها في مرضى تشحم الكبد غير الكحولي من المدخنين .
8. أجراء مسح عن وجود حالات تشحم الكبد غير الكحولي في مرضى الفشل الكلوي ودراسة العلاقة بين الفشل الكلوي والخلل في ايض الدهون المؤدي الى حالة التشحم .

المصادر

المصادرالعربية :

الأعرجي , هدى اسماعيل صادق .(2002). دراسة كيموحيوية لوظائف الكبد لدى النساء الحوامل في محافظة النجف , رسالة ماجيستير/جامعة الكوفة .

الحكاك ، زيد مكي محمد حسن .(2002) . تأثير الملوثات الصناعية ودرجات الحرارة الموسمية في بعض معايير الدم الفسلجية والكيموحيوية وكفاءة الرئتين للأفراد العاملين في معمل سمنت الكوفة . رسالة ماجستير .كلية العلوم . جامعة الكوفة :109 .

الرواي ، خاشع محمود .(2000) . مدخل الى الاحصاء . الطبعة الثانية . كلية الزراعة والغابات، جامعة الموصل .

غايتون وهال .(2004) .المرجع في الفيزيولوجيا الطبية . دار المنجد . قسم النشر الطبي : 235 .

الكبيسي ، خالد . (2002) . الكيمياء الحيوية . الطبعة الأولى . دار الأوائل للنشر والتوزيع ، الأردن : 42 .

الوافي ، حيدر عبد الكريم محمد (2001) . دراسة تأثير مسحوق نبات الثوم الجاف في مستويات الدهون والبروتينات الدهنية في بلازما الدم عند الاشخاص الاصحاء والمصابين بفرط الدهون .رسالة ماجستير . جامعة البصرة .كلية العلوم .

المصادرالأجنبية :

Abdel-Misih, Sherif. R .; Bloomston, Mark. (2010) "Liver Anatomy". *Surgical Clinics of North America***90** (4): 643–53.

Abel ,T.; Fehér, J. (2008) Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *[Article in Hungarian] Orv Hetil*.;**13**;149(28):1299–305.

Amna, H.; Mukhta, N. M.; Elbagir, A.; Abdulrahim, A.G. (2011). The effect of *Cannabissativa* on certain enzymes of clinical significance in rats and men. *J. Pharma*., **2** (1), 10-13.

Adams, LA.;Feldstein, AE.(2010)Nonalcoholic steatohepatitis :risk factorsanddiagnosis.*ExpertRevGastroenterolHepatol*;**4**:623-35.

Adeghate, E. (2004) "An update on the biology and physiology of resistin". *Cell. Mol. Life Sci*.**61** (19–20): 2485–96.

Adiels, M.; Olofsson, S.O.andTaskinen ,M.R,.(2006) Diabetic dyslipidaemia. *CurrOpin Lipidol*.,**17**:238–46.

Ahmed, Ahmed, I; Lobo D.N.; Lobo, Dileep, N. (2009) "Malignant tumours of the liver". *Surgery (Oxford)***27** (1): 30–37.

Akagah, B.; Lormier, AT.; Fournet, A.; Figadère, B. (2008) "Oxidation of antiparasitic 2-substituted quinolines using metalloporphyrin catalysts: scale-up of a biomimetic reaction for metabolite production of drug candidates". *Org. Biomol. Chem.***6** (24): 4494–7.

Alberti, K. G .; Zimmet, P and Shaw, J.(2005).“The metabolic syndrome-a newworldwide definition,” *Lancet*., **366** (9491):1059–1062.

Allain, C. C.; Poon, S. L.;Chan , G.S.C.; Richmond , W. and Paul, C.F.U.(1974) Clinical Chemistry .**20** (4) : 470-475.

Allen. K.J.; Gurrin, L.C.; Constantine, C.C. (2008) "Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis". *N. Engl. J. Med*.**358** (3): 221–30.

Allin K.H, Nordestgaard B.G. (2011) "Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer". *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences***.48** (4): 155–70.

American Diabetes Association, (2011) Standards of Medical Care in.Diabetes Diabetes Care., **34** (1):11 -36.

Anderioli , T.E. Carpenter , C.C. Griggs,R.C.andLoscalza, J.(2004) Cecils essentials of medicine . *USA*., 392-399.

Angulo, P.; Hui, JM.; Marchesini, G.; Bugianesi ,E.; George, J.(2007)The NAFLD fibrosis score: anoninvasive system that identifies liver fibrosis in patients withNAFLD. *HEPATOLOGY*.;**45**:846-854.

Arguedas, JA; Leiva, V; Wright, JM. (2013) "Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus.". *The Cochrane database of systematic reviews*.;**10**: 8277.

Atkinson, M.A. and Eisenbarth, G.S. (2001) Type1 diabetes: new prospective on disease pathogenesis and treatment. *Lancent*.;**358** (9277): 221-22.

Azzurri, A.; Sow, O.Y.; Amedei, A.;Bah ,B.; Diallo ,S.; Peri ,G. (2005) "IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection". *Microbes Infect*.;**7** (1): 1–8.

Badimon , J.; Zaman,A. and Helft , G . (2004) Acute Coronary Syndromes Pathophysiology and preventivepriorities thromb . *Haemostas.J*.,**82**:997-1008.

Ballentani, S.; Saccoccio, G; Masutti F. (2000)Prevalence of

and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann*

.*Intern. Med*.; **132**: 112–7.

Barton, J.C.; Acton, R.T. (2009) "Hemochromatosis and Vibrio vulnificus Wound Infections". *J. Clin. Gastroenterol.*;**43** (9): 890–893.

Bataller, R.; Rombouts, K.; Altamirano, J.; Marra, F.(2011) Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. Best Pract Res *Clin Gastroenterol*.;**25**:231–44.

Baughn, A.D.; Garforth, S.J.; Vilchèze ,C.; Jacobs, W.R. (2009) "An anaerobic-type alpha-ketoglutarate ferredoxin oxidoreductase completes the oxidative tricarboxylic acid cycle of Mycobacterium tuberculosis". *PLoS Pathog*.;**5** (11): 662.

Bedogni ,G.;Miglioli ,L.;Masutti,F.;Tiribelli,C.(2005)Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease:thedionysos nutrition and liver study.*Hepatology* ;**42**:44-52.

Benova, L.; Mohamoud ,Y.A.; Calvert, C. (2014) "Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis". *Clinical infectious diseases*.;**59** (6): 765–73.

Berg, T.; DeLanghe ,S.; Al Alam, D.; Utley, S.; Estrada, J.; Wang ,K.S .(2010) "β-catenin regulates mesenchymal progenitor cell differentiation during hepatogenesis". *J Surg Res***.;164** (2): 276–85.

Berrington, J. E.; Barge, D; Fenton, A.C; Cant, A.J; Spickett, G.P. (2005) "Lymphocyte subsets in term and significantly preterm UK infants in the first year of life analysed by single platform flow cytometry". *ClinExpImmunol***.;140** (2): 289–292.

Bhala, N.; Angulo, P.; van der Poorten, D.; Lee, E.; Hui, JM.; Saracco, G.(2011)The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis. *An international collaborative study. HEPATOLOGY;***54**(4):1208-16.

Bilge, Aktas.; Yusuf ,Yilmaz.;FatihEren .(2011) Serum levels of vaspin, obestatin, and apelin-36 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism: *clinical and experimental*.;**60**(4):544-9.

Birkenfeld, A. L.; Boschmann, M.; Moro, C.; Adams, F.; Heusser, K.; Franke, G.;Berlan, M.; Luft, F. C.; Lafontan, M. and Jordan, J. (2005) Lipidmobilizationwith physiological atrial natriuretic peptideconcentrations inhuman. J. *Clin.Endocrinol. Metab*.;**90:**3622–3628.

Bjelakovic,C.;Nikolova,D.;Glued,L.(2007) Mortality in randomized trials of antioxidants supplementes for primary and secondary prevention :*Systemic review and meta-analysis .JAMA*.;**297**(8):842-57.

Block , J.;H and Beal , J.M.(2004) Willson and GisvoldsTextbook of Pharmaceutical Chemistry .11th ed . *Lippincott Williams and Willkins* : 657-660.

Bottazzi, B.;Vouret-Craviari,V.;Bastone, A.; De Gioia, L.;Matteucci,C.(1997) "Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component". *J. Biol. Chem*.**;272** (52): 32817–23.

Bouillon, R.; Verstuyf, A.; Mathieu, C.; Van- Cromphaut, S.; Masuyama ,R. (2006) "Vitamin D resistance". *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*.;**20** (4): 627–645.

Brower, Steven ,T. (2012) Elective general surgery : an evidence-based approach. *New York: McGraw-Hill Medical*. p. 36.

Brown, H.A. (2007) Lipodomics and Bioactive Lipids: Mass Spectrometry Based Lipid Analysis. *Methods in Enzymology*.*Boston: Academic Press*.**423**.

Brownless,M.(2005)The pathobiology of diabetic complication aunifyingmechanism. *Diabets*.,**54**(6):1615-25.

Burnett, M.S.;Devaney, J.M.;Adenika, R.J.; Lindsay, R.(2006) Cross-sectional associations ofresistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J.Cln.Endocrinol Metab*.**91**:64-68.

Burtis , C.A.andAshwood , E.R.(1999) Teitis textbook of clinical chemistry. *W.B., Saunders comp. USA*., **2** : 1500_ 1503.

Callahan, B.P.; Miller, B.G. (2007) "OMP decarboxylase—An enigma persists". *Bioorganic Chemistry***.;35** (6): 465–9.

Campbell, Neil ,A.; Brad, Robin, J. Heyden .(2006) Biology: Exploring Life. *Boston, Massachusetts: Pearson Prentice Hall*.

Clark, J.M.;Brancati, F.L,; Diehl, A.M.(2003) The prevalence and etiology of elevated aminotransferease levels in the United States. *Am J Gastroenterol*;**98**:960–967.

Clatchey, M.c. Kenneth, D. (2002) *Clinical laboratory medicine*. *Lippincott Williams & Wilkins*. pp. 288.

Clemente, Carmin, D. (2011) Anatomy a Regional Atlas of the Human Body. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. p. 243.

Clercq, Erik; Férir, Geoffrey; Kaptein, Suzanne; Neyts, Johan. (2010) "Antiviral Treatment of Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infections". *Viruses*.;**2** (6): 1279–1305.

Colecchia ,A.;Vestito,A.;Paltrinieri,E.; *et al* .(2007)Associate factors of nonalcoholic fatty liver disease : results from a population – based study . *Gastroenterology* ;**132**:A-744.

Collison, K.S.;Saleh ,S.M.;Bakheet, R.H.;Al-Rabiah R.K.;Inglis, A.L.;Makhoul, N.J,***et al***.(2009) Diabetes of the liver: the link between nonalcoholic fatty liver disease and HFCS-55. *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*.;**17** (11):2003-13.

Cooke, D.W.; Plotnick, L. (2008) "Type 1 diabetes mellitus in pediatrics". *Pediatr Rev*.;**29** (11): 374–84; quiz 385.

Copland, J.A.; Sheffield-Moore ,M.; Koldzic-Zivanovic, N.; Gentry, S.; Lamprou, G. (2009) "Sex steroid receptors in skeletal differentiation and epithelial neoplasia: is tissue-specific intervention possible?". *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*.;**31** (6): 629–41.

Cotran, Ramzi ,S.; Kumar, Vinay; Fausto, Nelson; NelsoFausto; Robbins, Stanley ,L.; Abbas, Abul .;K. (2005) Robbins andCotran pathologic basis of disease (7th ed.). *St. Louis, MO: Elsevier Saunders*. p. 878.

Cox, M.M.; Nelson, D.L. (2013) " How enzymes work". Lehninger Principles of Biochemistry (6th ed.)*New York, N.Y.: W.H. Freeman.* Chapter 6.2:p. 195.

Dam-Larsen. S.; Franzmann, M.; Andersen, I.B.; Christoffersen, P.; Jensen, L.B.(2004) Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*.;**53**(5):750-5.

Dam-Larsen ,S.; Becker, U.; Franzmann, M.B.; Larsen, K.; Christoffersen, P.(2009) Final results of a long-term, clinical follow-up in fattyliver patients. *Scand J Gastroenterol*.;**44**(10):1236-43.

Dan, L.; Longo . (2011) Harrison's principles of internal medicine. (18th ed.). *New York: McGraw-Hill. p. Liver Transplantation.*

Dancygier, Henryk (2010). Clinical Hepatology Principles and Practice of. Springer. pp. 895.

Dandona, P.; Ajada, A.; Chaudhuri, A.; Mohanty, P. and Garg, R. (2005) Metabolicsyndrome: a comprehensive perspective based on interactions obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*.;**111**: 1448–1454.

Dashti, M.; Kulik ,W.; Hoek, F.; Veerman ,E.C.; Peppelenbosch, M.P.; Rezaee, F. (2011) "A phospholipidomic analysis of all defined human plasma lipoproteins.". *Sci Rep.*;**1** (139).

Dashty, M.; Motazacker, M.M.; Levels, J.; Vries, M.; Mahmoudi, M. (2014) "Proteome of human plasma very low-density lipoprotein and low-density lipoprotein exhibits a link with coagulation and lipid metabolism.". *Thromb Haemost.*;**23** (111): 518–530.

Degawa-Yamauchi, M.;Bovenkerk, JE.;Juliar, BE.; Watson, W. (2003) "Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans". *J. Clin. Endocrinol. Metab.***;88** (11): 5452–5.

Denke, M. (2005)Weighing in before the fight: Low density lipoprotein cholesterol and non –high – density lipoprotein cholesterolversusapolipoprotein B as the best predictor forcoranory heart disease and the best measure of therapy . Atheroscler. *Thro. Vas. Biol*., **112**:3368-3377.

Despres, J. P. and Lemieux, I. (2006) Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*.;**444:**881–887.

Diao, D; Wright, J.M; Cundiff, D.K; Gueyffier, F. (2012) "Pharmacotherapy for mild hypertension.". *The Cochrane database of systematic reviews*.;**8**: 6742.

Diehl, A.M. (2002) Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines. *Am J Physiol*.;**282:** 1–5.

Diniz,S.N.;Nomizo, R.;Cisalpino, P.S.; Teixeira ,M.M.; Brown ,G.D.(2004) "PTX3 function as an opsonin for the dectin-1-dependent internalization of zymosan by macrophages". *J. Leukoc. Biol*.**;75** (4): 649–56.

Donnelly , K., Mielke , O.; Schwarzenbers , S.; Jessum , J.; Boldt , M . and Parks ,E . (2005) Source of fatty acid stored in liver secreted via lipoprotein in patients with non alcoholic fatty liver disease . *J.Clin* . *Invest* ., **115** : 1343-1351 .

Dorland's. (2012) Dorland's Illustrated Medical Dictionary (32nd ed.). *Elsevier*. p. 285.

Dunaway-Mariano, D .(2008) "Enzyme function discovery". *Structure (London, England : 1993)*.;**16** (11): 1599–600.

Duron, E.andHanon, O.(2008) Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis*.;**101**(3):181-9.

Eberhart, M.S .; Ogden, C. ; Engelgau, M. ; Cadwell, B.;Hedlely, A.A and Saydah, S.H. (2004)Prevalence of Overweight and Obesity Among adult withDiagnosed.;**53** (45): 1066-1068.

Emdin, M.; Pompella, A.; Paolicchi ,A. (2005) "Editorial - Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque". *Circulation*.;**112** (14): 2078–80.

Emsley, J.; White, HE.; O'Hara, BP.;Oliva, G.;Srinivasan, N. (1994) "Structure of pentameric human serum amyloid P component". *Nature*.**;367**(6461): 338–45.

Fahy ,E.; Subramaniam ,S.; Murphy, R.C.; Nishijima, M.; Raetz. C.R. (2009) "Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids". *Journal of Lipid Research*.;**50** (S1): S9–14.

Farhangi M.A, Alipour B, Jafarvand E, Khoshbaten M.(2014) Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. *Arch Med Res*.;**45**(7):589-95.

Feldstein,A.E.; Werneburg,N.W.;Canbay ,A.;Guicciardi,M.E.(2004)Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-alpha expression via a lysosomal pathway . *Hepatology*.**;40**:185-194.

Fezza, F.; Simone, C.; Amadio, D.; Maccarrone, M. (2008) "Fatty acid amide hydrolase: a gate-keeper of the endocannabinoid system". *Subcellular Biochemistry*. *Subcellular Biochemistry*.;**49**: 101–132.

Finkleston, T. and Holbrok, N. (2000) Oxidants, Oxidative stress and the biology of aging .*Nutrition* . , **408**(68):239-247.

Fossati, P.andprencipe, L.(1982) Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide.*clinical chemistry*.,**28** :2077-2080.

Frantzides, C.T.;Carlson, M.A.;Moore ,R.E.;Zografakis, J.G.;Madan, A.K,*et al*.(2004) Effect of body mass index on nonalcoholic fatty liver disease in patients undergoing minimally invasive bariatric surgery. *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*; **8**(7):849-55

Franzini, M.; Bramanti, E.; Ottaviano, V.; Ghiri, E.; Scatena, F. (2006) "A high performance gel filtration chromatography method for gamma-glutamyltransferase fraction analysis". *Anal. Biochem.*;**374**: 1–8.

Friedman, L.S. (2014) Current medical diagnosis and treatment 2014. [S.l.]: *Mcgraw-Hill. Liver, Biliary Tract, & Pancreas Disorders*.pp. Chapter 16.

Furse, Samuel. (2011) "A Long Lipid, a Long Name: Docosahexaenoic Acid". *The Lipid Chronicles*.

Furukawa, S.; Fujita, T.; Shimabukuro, M.; Iwaki, M.; Yamada, Y.; Nakajima*et al*. (2004) Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J.Clin. Invest.;***114**: 1752–1761.

Galic, S.; Oakhill, J.S.; Steinberg, G.R.(2010) Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*.;**316:**129-139.

Gambino, R.; Cassader, M.; Pagano, G. (2011) Meta-analysis: Natural historyof non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracyof non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine. ;***43**(8):617-49.

Garlanda, C.;Bottazzi,B.;Bastone,A.;Mantovani, A. (2005) "Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility". *Annu. Rev. Immunol.***;23**: 337–66.

Garrow, J.S. and Webster, J. (1985). Quetelts index (W/H2) as a measure of fatness. *Inter. J. Obesit*. ;**9**: 147-153.

Gastaldelli ,A.;Kozakova, M.;Hojlund K, *et al* . (2009) RISC Investigators.Fatty liver is associated with insulin resistance , risk of coronary heart disease , and early atherosclerosis in a large European population .*Hepatology* ;**49**:1537-44.

Gibony, Paul,T.(2005)Mildy elevated liver tranceminase levels in the asymptomatic patient . *Journals American family physician*.;**71**(6).

Gilbert, S.F. (2000) Developmental Biology (6th ed.). Sunderland (MA): Sinauer Associates.

Goldman, Lee. (2011)Goldman's Cecil Medicine (24th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 54.

Green, Douglas. (2011) Means to an End: Apoptosis and other Cell Death Mechanisms.*Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.*

Grundy, S.M. (2004) Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular disease . *J.Clin.Endrocrinol. Metab*.;**89**(6): 2595-2600.

Guan, X.; Wenk, M.R. (2008) "Biochemistry of inositol lipids". *Frontiers in Bioscience*.;**13** (13): 3239–3251.

Halfon, P.; Munteanu, M.; Poynard, T. (2008) "FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis". *Gastroenterol Clin Biol*.;**32** (6): 22–39.

Hammer, J.; Phee, Gary, D. (2010) Pathophysiology of disease : an introduction to clinical medicine (6th ed.). *New York: McGraw-Hill Medical: Liver Disease. Cirrhosis*. pp. Chapter 14

Hanlon, P.; Byres, M.; Walker, B.R.; Macdonald ,H.M.(2010)Environmental and nutritional factors in disease. *In: ColledgeNR, Walker BR, Ralston SH, eds. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 21st ed, Edinburgh: ChurchillLivingstone*;: 95-129.

Haslam, W.; Kershaw, E.E.and Flier, J.S. (2005)Obesity, Adipose tissue as an endocrine organ.*J.Clin EndocrinolMetab*.;**89**:2548–2556.

Häussinger, Dieter. (2011) Liver Regeneration. Berlin: *De Gruyter*. p. 1.

Heyland, A.; Hodin, J.; Reitzel, A.M. (2005) "Hormone signaling in evolution and development: a non-model system approach". *Bioessays*.**;27** (1): 64–75.

Hickman, I.J.; Jonsson, J.R.; Prins, J.B.; Ash ,S.; Purdie, D.M.(2004) Modest weight loss and physical activity in overweightpatients with chronic liver disease results in sustained improvementsin alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*.;**53**:413-419.

Hirschfield, G.M; Gershwin, M.E. (2013) "The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis.". *Annual review of pathology*.**;8**: 303–30.

Hodgkinson, C.P. ; Laxton R.C. ; Patel K. and Ye, S.(2008) AdvancedGlycationEnd-Product of Low Density Lipoprotein Activates the Toll-Like 4 Receptor Pathway Implications for Diabetic Atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol*., **28**: 2275–2281.

Holcomb, I.N.; Kabakoff, R.C.; Chan, B.; Baker, T.W. (2000) FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J*.**;19** (15): 4046–55.

Hölzl, G.; Dörmann ,P. (2007) "Structure and function of glycoglycerolipids in plants and bacteria". *Progress in Lipid Research*.**;46** (5): 225–243.

Huggett, R.J.; Scott, E.M.; Gilbey, S.G.; Stoker, J.B.; Mackintosh, A.F.andMary,D.A.(2003) Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation.;***108**: 3097-3101.

Hunter, J.E. (2006) "Dietary trans fatty acids: review of recent human studies and food industry responses". *Lipids*.;**41** (11): 967–992.

Inoue, K. (2012) Pentraxin 3: A novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med*.; **65**(11): 70.

Iqbal, J. (2011) "Ann enzyme immobilized microassay in capillary electrophoresis for characterization and inhibition studies of alkaline phosphatases" *J Anal. Biochem*. **414**, 226-231.

Ivanova ,P.T.; Milne, S.B.; Byrne, M.O.; Xiang ,Y.; Brown, H.A. (2007) "Glycerophospholipid identification and quantitation by electrospray ionization mass spectrometry". *Methods in Enzymology*. *Methods in Enzymology*.;**432**: 21–57.

James, O.; Day, C.(1999) Non-alcoholic steatohepatitis: Another disease of affluence. *Lancet*.; **353**: 1634–6.

Jemal, A; Bray, F; Center, M.M; Ferlay, J; Ward, E; Forman, D. (2011) "Global cancer statistics.". *CA: a cancer journal for clinicians*.;**61** (2): 69–90.

Kahn, H.S.(2006)The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison.*Diabetes Care*.;**29**:151-3.

Kamath, P.S.; Kim ,W.R. (2007) "The model for end-stage liver disease (MELD)". *Hepatology*.;**45** (3): 797–805.

Kamide, K.; Rakugi, H.; Ogihara ,T.; Nagai ,M. and Takiuchi, S. (2004) Insulin-mediated modulation of the endothelial reninangiotensinsystemand vascular cell growth. *J Hypertens*.;**22**: 121-127.

Kamide, K.; Rakugi, H. and Ogihara, T.(2010) Insulin resistance and the renin-angiotensinaldosterone system in metabolic syndrome and obesity-related hypertension. *CurrHypertens Rev*.;**6**: 100-103.

Kenny, C. (2014) "When hypoglycemia is not obvious: diagnosing and treating under-recognized and undisclosed hypoglycemia". *Primary care diabetes*.;**8** (1): 3–11.

Kensler, T.W; Roebuck, B.D; Wogan, G.N; Groopman, J.D. (2011) "Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology". *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. *120 Suppl*.**;1**: S28–48.

Kent ,S.B. (2009) "Total chemical synthesis of proteins". *Chemical Society Reviews*.;**38** (2): 338–51.

Khan, S.A; Davidson, B.R; Goldin, R.D; Heaton, N; Karani, J; Pereira, SP, *et al*. (2012) "Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update". *Gut*.**;61** (12): 1657–69.

Kim, C.H.; Younossi, Z.M.(2009) Nonalcoholic fatty liver disease: A manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*.;**75**(10):721–8.

Kim, M.Y.; Choi, H.; Baik ,S.K. (2010) "Portal Hypertensive Gastropathy: Correlation with Portal Hypertension and Prognosis in Cirrhosis". *Dig Dis Sci*.;**55** (12): 3561–7

Kitabchi, A.E; Umpierrez, G.E ;Murphy, M.B. and Kreisberg, R.A. (2006)Hyperglycemia Crises In Adult Patient With Diabetes :aconsensus statement from the American Diabetes Association" *Diabetes Care*., **29** (12):2739-2748.

Kitabchi, A.E; Umpierrez, G.E; Miles, J.M; Fisher, J.N. (2009) "Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes.". *Diabetes Care*.;**32** (7): 1335–43.

Kleiner, D.E.;Brunt, E.M.;Van, Natta, M,*et al*.(2005)Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network.Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*.;**41**:1313-21.

Kmiec, Z. (2001) "Cooperation of liver cells in health and disease". *AdvAnatEmbryol Cell Biol*.**;161**: III–XIII, 1–151.

Koivunen ,P.; Hirsilä, M.; Remes, A.M.; Hassinen, I.E. (2007) "Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolism and stabilization of HIF". *J. Biol. Chem.*;**282** (7): 4524–32.

Komatsu, H. (2014) "Hepatitis B virus: where do we stand and what is the next step for eradication?". *World journal of gastroenterology*.;**20** (27): 8998–9016.

Kravitz, M.S.; Shoenfeld ,Y.(2006)Autoimmunity to protective molecules: is it the perpetuum mobile (vicious cycle) of autoimmune rheumatic disease?*Nat Clin Pract Rheumatol*.;**2**(9)**:**481-490.

Kubešová,H.M. Matějovský, J.; Bychler,I.; Čejglová,Z. Dvorský,F.(2011)Metabolic Syndrome in Older Patients. *EndocrinolMetabol Syndrome*.;**1**:2-4.

Kuntz, Erwin; Kuntz, Hans-Dieter. (2009) "Liver resection". *Hepatology: Textbook and Atlas* (3rd ed.). *Springer*. pp. 900–3.

Kusminski,C.M.; da Silva, N.F.;Creely,S.J.; Fisher, F.M. (2007) "The in vitro effects of resistin on the innate immune signaling pathway in isolated human subcutaneous adipocytes". *J. Clin. Endocrinol. Metab*.**;92** (1): 270–6.

Lade, A.G, Monga, S.P. (2011) "Beta-catenin signaling in hepatic development and progenitors: which way does the WNT blow?". *DevDyn*.**;240** (3): 486–500.

LaFleur-Brooks, M. (2008) Exploring Medical Language: A Student-Directed Approach (7th ed.). *St. Louis, Missouri, US: Mosby Elsevier*. p. 398.

Lane and Nick .(2009) Life Ascending: The Ten Great Inventions of Evolution. *New York.*

Latina J.M, Estes N.A, Garlitski A.C. (2013) "The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay". *Pulmonary Medicine*.**;2013**: 621736.

Latini, R.;Maggioni, AP.;Peri, G.;Gonzini, L.;Lucci, D.;Mocarelli,P.(2004) "Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction". *Circulation*.**;110** (16): 2349–54.

Lazar, M.A. (2007) "Resistin- and Obesity-associated metabolic diseases". *Horm. Metab. Res*.**;39** (10): 710–6.

Lazo, M.; Hernaez, R.; Bonekamp, S.;Kamel ,I.R.; Brancati, F.L.; Guallar E, *et al* .(2011) "Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study".*BMJ*.**;343**: d6891.

Lebovitz, H.E.;Banerji, M.A.(2005) Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*; **28**:2322–2325.

Lee, Mary. (2009) Basic Skills in Interpreting Laboratory Data.*ASHP*. pp. 259.

Lenka , F. and Jan , P.(2010) Lipoproteins Biochemical examination of lipidmetabolism. *General Medicine,Lipoproteins*.;**1**:2-4.

Lim ,J.S.; Lee, D.H.; Park, J.Y.; Jin ,S.H.; Jacobs, D.R. (2007) "A strong interaction between serum gamma-glutamyltransferase and obesity on the risk of prevalent type 2 diabetes: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey". *Clinical Chemistry*.;**53** (6): 1092–1098.

Lobanova ,Y.S.; Scherbakov, A.M.; Shatskaya, V.A.; Evteev ,V.A.; Krasil'nikov, M.A. (2009) "NF- kappaB suppression provokes the sensitization of hormone-resistant breast cancer cells to estrogen apoptosis". *Mol Cell Biochem***.;324**.

Lopez-Virella, M. F.; Stone, P.; Ellis, S. and Colwell, J. A. (1977) Cholesteroldetermination in high-density lipoproteins separated by three different methods.*Clin. Chem*.;**23**:882-884.

Ludwig, J.;Viggiano,T.R.;MaGill, D.B.;Ott B.J.(1980)Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc*.; **55**: 434–8.

Lu, S.C.;Shieh,W.Y.; Chen, C.Y.; Hsu, S.C. (2002) "Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro". *FEBS Lett*.**530** (1–3): 158–62.

MacMahon,S.; Peto, R.; Cutler, J.; Collins, R.; Sorlie, P. and Neaton, J. (1990)Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1.Prolongeddifferences in blood pressure: prospective observational studies corrected forthe regression dilution bias. *Lancet*., **335**(8692):765-74.

Mairuhu, A.T.;Peri, G.;Setiati,T.E.; Hack, C.E.;Koraka,P. (2005) "Elevated plasma levels of the long pentraxin, pentraxin 3, in severe dengue virus infections". *J. Med. Virol*.**;76** (4): 547–52.

Mak, K.M.;Ren,C.;Ponomarenko, A.; Cao Q, Lieber C.S.(2008)Adipose differentiation-related protein is a reliable lipid droplet marker in alcoholic fatty liver of rats. *Alcohol ClinExp Res*. ;**32**:683–9.

Mak,S.and Newton,M.D.(2001)The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure.*Chest*.**120**:2035-2046.

Marshall, I.J; Wolfe, C.D; McKevitt, C. (2012) "Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research". *BMJ (Clinical research ed.)*.**;345**: e3953.

Mashaghi, S.; Jadidi, T.; Koenderink, G.; Mashaghi, A. (2013) "Lipid nanotechnology". *International Journal of Molecular Sciences*.;**14** (2): 4242–4282.

Masuo, K. (2002) Obesity-related hypertension: role of the sympatheticnervoussystem, insulin, and leptin. *CurrHypertens Rep*., **4:** 112-118.

Matayoshi, T.; Kamide, K.; Takiuchi, S.; Horio, T. and Yoshihara, F. (2007)Relationshipbetween insulinresistanceand the renin-angiotensin system:analysis for patientswith essential and renovascularhypertension. *ClinExpHypertens*., **29**: 479-487.

Matsuda, M.; Kawasaki, F.; Yamada, K.(2004) Impact of adiposity and plasma adipocytokines ondiabetic angiopathies in Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabet Med*;**21**:881–888.

McDonald, B.;M.cAvoy, E.F.; Lam F, Gill, V.(2008) Interaction of CD44 and hyaluronan is the dominant mechanism for neutrophil sequestration in inflamed liversinusoids. *J Exp Med*.;**205:**915–927.

Meigs, J.B.(2004) Metabolic syndrome: In search of a clinical role. *Diabetes Care;***27**: 2761-2763.

Meisamy, S,;Hines, C.D.;Hamilton, G, *et al* .(2011).Quantification of hepatic steatosis with TI-independent , T2-corrected MR imaging with spectral modeling of fat :blinded comparison with MR spectroscopy . *Radiology*. ;**258**:767-75.

Mengel, Mark, B.; Schwiebert, L.; Peter. (2005) Family medicine: ambulatory care & prevention.*McGraw-Hill Professional*. pp. 268.

Michael ,W.B.(2006) Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: Possible role in steatosis. *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol*. **290**:194–8.

Michael, Hogan.(2011)Respiration. Encyclopedia of Earth. *Eds. Mark McGinley and C.J.Cleveland. National Council for Science and the Environment.*

Milan, G.;Granzotto,M.;Scarda, A.; , Vettor, R. (2002) Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes. Res.***10** (11): 1095–103.

Miller ,A. and Adeli, K.(2008) Dietary fructose and the metabolic syndrome. *CurrOpinGastroenterol*., **24**(2):204–9.

Mizuno, N.; Niwa ,T.; Yotsumoto, Y.; Sugiyama, Y. (2003) "Impact of drug transporter studies on drug discovery and development". *Pharmacol. Rev*.**55** (3): 425–61.

Mokdad, A.H.; Ford, E.S.; Bowman, B.A.; Dietz, W.H.; Vinicor, F. and Bales ,J.S.(2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors,*JAMA*., **289**: 76-79.

Monett,M.;Levin,M. C.;Watt,M.J.(2007)Dissociation of hepatic steatosisand insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver .*Cell Metab*.**6**:69-78.

Montagnani, M. I. ; Golovchenko, I. ;Kim, K. and Goalstone, G.Y (2002)Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J. Biol. Chem*., **277:** 1794–1799.

Mullins, E.A.; Francois, J.A.; Kappock ,T.J .(2008) "A specialized citric acid cycle requiring succinyl-coenzyme A (CoA):acetate CoA-transferase (AarC) confers acetic acid resistance on the acidophile Acetobacter aceti". *J. Bacteriol*.**190** (14): 4933–40.

Murad ,A.; Hassan, H.; Husein ,H.(2010) Serum resistin levels in nonalcoholic fatty liver disease and their relationship to severity of liver disease . *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. **003**-8-2469.

Murad,M.D.; Hassan,M.D.; Husein,M.D.; Ayad,M.D .(2014) Serum resistin levels in nonalcoholic fatty liver disease and their relationship to severity of liver disease. *Clin Chim Acta*; **339**: 57–63.

Musso, G.;Gambino, R.;Cassader ,M.;Pagano, G.(2011)Meta- analysis :natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and

diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity .*Ann Med* ;**43**:617-49.

Nauta, AJ.;Bottazzi, B.;Mantovani, A.;Salvatori, G.; Kishore, U.(2003) "Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q". *Eur. J. Immunol.***;33** (2): 465–73.

Nathan, C. (2006) "Neutrophils and immunity: challenges and opportunities". *Nature Reviews Immunology***.;6**:173–82.

Neave, N. (2008) Hormones and behaviour: a psychological approach. Cambridge: *Cambridge Univ*. Press.

Neil, J and Stone, M. (2006)Management of Lipid in Clinical Practice. 6 Ed., *University School Chicago*.

Nilsson, Goran, E. (2010) Respiratory Physiology of Vertebrates. Cambridge: *Cambridge University Press.*

Norhashimah, A.b.; Seman, Anna.; Witasp, Wan.; Nazaimoon, Wan.; Mohamud, Björn.; Anderstam .(2013) Evaluation of the Association of Plasma Pentraxin 3 Levels with Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy in a Malay Population.*Journal of Diabetes Research*.**7**.

Ogden, C.L.; Fryar, C.D.; Carroll, M.D. and Flegal, K.M.(2004) Advance DatafromVitaland Health Statics. *CDC.*,**347**: 1-20.

Omagari, K.; Kadokawa, Y.; Masuda, J.; Egawa ,I.; Sawa, T.; Hazama, H,*et al*. (2002). "Fatty liver in non-alcoholic non overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics". *J Gastroenterol Hepatol*: 1098–1105.

Onovughakpo,S.O.E.;Onyeneke,E.C.and Sakpa,L.CH.(2011)The effect ofdiabetic nephropathy on the lipid profile of diabetics in southern Nigeria .*J.Med.Sci*., **11**(4):198-202.

Orkin, SH; Zon, LI .(2008). "SnapShot: hematopoiesis.". *Cell***132** (4): 712.

Pagano, C.;Soardo, G.;Pilon, C.;Milocco, C.(2006) Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J ClinEndocrinolMetab*.;**91**(3):1081-6.

Palekar, NA.;Naus ,R.;Larson, SP.;Ward, J.;HarrisonS.A.(2006)Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* ;**26**:151-6.

Pillay, J.; Den Braber, I.; Vrisekoop, N.; Kwast, L. M.; De Boer, R. J.; Borghans, J. A. M, *et al*. (2010) "In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days". *Blood*.;**116** (4): 625–7.

Park, Y; Subar, AF; Hollenbeck, A; Schatzkin, A. (2011) "Dietary fiber intake and mortality in the NIH-AARP diet and health study". *Archives of Internal Medicine*.;**171** (12): 1061–8.

Patel, S.D.;Rajala,M.W.;Rossetti,L.; Scherer ,P.E. (2004) "Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones". *Science***.;304** (5674): 1154–8.

Perz, J.F.; Armstrong, G.L.; Farrington, L.A.; Hutin ,Y.J. (2006) "The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to

cirrhosis and primary liver cancer worldwide". *J. Hepatol.*;**45** (4): 529–38.

Pickering, T.G.; Hall, J.E.; Appel, L.J.; Falkner, B.E.; Graves, J.; Hill,M.N,*et al*.(2005)Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimentalanimals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American HeartAssociation Council on high blood pressure .*research Hypertension.*, **45**: 142-161.

Pischon , T. ; Girman, C.; Saks, F. ;Rifai, N.;Rimm, E. (2005)Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men . *Circulation*., **112**:3375-3383.

Pocock, Gillian. (2006) Human Physiology (Third ed.). *Oxford University Press*. p. 404

Poitout ,V. and Robertson, R.P.(2008) Glucolipotoxicity: fuel excess and -cell dysfunction. *Endocr Rev* .,**29**:351–366.

Pompella ,A.; Emdin, M.; Passino ,C.; Paolicchi, A .(2004) "The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases". *Clin. Chem. Lab. Med*.**42** (10): 1085–91.

Poonja, Z; Brisebois, A; van Zanten, SV; Tandon, P; Meeberg, G; Karvellas, CJ. (2014) "Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management.". *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association***12** (4): 692–8.

Powers, A.C. (2005) Diabetes Mellitus "By Kasper, DL.; Braunwald, E. andFauci, AS.(eds.) In: Harrison's Principles of Internal Medicine16th ed.NewYork,N.Y: *McGraw-Hill*: 2152-2180.

Puche, J.E; Saiman, Y; Friedman, S.L. (2013) "Hepatic stellate cells and liver fibrosis.". *Comprehensive Physiology*.;**3** (4): 1473–92.

Queiroz, K.C.; Tio, R.A.; Zeebregts, C.J.; Bijlsma, M.F.; Zijlstra, F. (2010) "Human plasma very low density lipoprotein carries.". *J Proteome Res*.;**9** (11): 6052–6059.

Ralphs, S; Khan, S.A. (2013) "The role of the hepatitis viruses in cholangiocarcinoma.". *Journal of viral hepatitis*.;**20** (5): 297–305.

Ramond, A.; Godin-Ribuot, D.; Ribuot, C.; Totoson, P.; Koritchneva, I.; Cachot, S. (2011) "Oxidative stress mediates cardiac infarction aggravation induced by intermittent hypoxia.". *Fundam Clin Pharmacol*.;**27** (3): 252–261.

Ratna,D.H.(2011)Lipid Profiles Among Diverse Ethnic Groups in IndonesiaIndonesia.;**43**(1):4-5.

Ratziu, V.; Bugianesi , E.;Dixon , J, *etal* .(2007)Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease:a critical reassessment based on liver sampling variability . *Aliment PharmacolTher*.;**26**:821-30.

Reaven, GM.(2006)The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J ClinNutr*.; **83**: 1237-1247.

Rekha, M.; Jayaprakash, M. (2011). Assessment of serum enzymes gamma glutamyltransferase, aspartate transaminase and alanine transaminase in liver diseases. *Pharm . Sci . Res*., **3** (5) , 1221-1226.

Remer T .(2000). Influence of dieton acid – base balance . *Semin Dial* .; **13** (4) : 221-6 .

Retiman , S. and Frankel,S.(1957) Measurement of GOT-GPT . *Am.Clin.Pathol*.28-56.

Robert, K. (2012) Harper's illustrated biochemistry (29th ed.). New York: McGraw-Hill Medical.

Rostami-Hodjegan, A.; Tucker, G.T. (2007) "Simulation and prediction of in vivo drug metabolism in human populations from *in vitro* data". *Nat Rev Drug Discov*.;**6** (2): 140–8.

Rui , (2014) Energy metabolism in the liver. *US Natinal Library of Medicine*.;**4**(1):177-97.

Ruttmann, E.; Brant, LJ.; Concin, H. ;Diem ,G.; Rapp, K. (2005) "Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults". *Circulation*.;**112** (14): 2130–7.

Saladin, Kenneth. (2012) Anatomy and Physiology: *the Unit of Form and Function* (6 ed.). *New York: McGraw Hill*.

Sanyal, AJ.; Brunt, EM.; Kleiner, DE.; Kowdley, DE.; Chalasani, N.(2011) End points and clinical trial design fornonalcoholic steatohepatitis. *HEPATOLOGY*;**54**:344-353.

Savir Y, Tlusty T (2007). Scalas E, ed. "Conformational proofreading: the impact of conformational changes on the specificity of molecular recognition" (PDF). *PloS One* 2 (5): e468

Sarwar, N.; Gao, P.; Seshasai, SR.; Gobin, R.; Kaptoge, S.; Danesh ,J. (2010) "Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk

of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies". *The Lancet*.;**375** (9733): 2215–22.

Sarzani, R.; Dessi-Fulgheri, P.; Paci, M. V.; Espinosa, E. and Rappelli, A. (1996)Expression of natriuretic peptides receptors in human adiposetissues.*J. Endocrinol. Invest*., **19**: 581–585.

Sattar, N.; Preiss, D.; Murray, H.M.; Welsh, P.; Buckley, B.M.; Craen ,A.J,*et al*. (2010) "Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials". *The Lancet*.**;375** (9716): 735–42.

Savir, Y.; Tlusty, T. (2007) Scalas E, ed. "Conformational proofreading: the impact of conformational changes on the specificity of molecular recognition" (PDF). *PloS One*.;**2** (5): e468.

Schaffner,F.;Thaler, H.(1986) Non-alcoholic fatty liver disease.
Prog. Liver Dis.; **8**: 283–6.

Schomburg, I.; Chang, A.; Placzek, S.; Söhngen, C.; Rother, M. (2013) "BRENDA in 2013: integrated reactions, kinetic data, enzyme function data, improved disease classification: new options and contents in BRENDA". *Nucleic Acids Research*.;**41** (Database issue): D764–72.

Shen, J.;Chan, HL.; Wong GL, *et al* .(2012)Non – invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers.*JHepatol* ;**56**:1363-70.

Shi, JP.;FanJG.;Wu R, *et al* .(2008)Prevalence and risk factors of hepatic steatosis and its impact on liver injury in Chinese patients with chronic hepatitis B infection.*JGastroenterolHepatol;***23**:1419-25.

Shi, Yuankai; H.u, Frank B. (2014). "The global implications of diabetes and cancer". *The Lancet*.;**383** (9933): 1947–8.

Shneider, Benjamin, L. ; Sherman, Philip, M. (2008) Pediatric Gastrointestinal Disease. *Connecticut: PMPH-USA*. p. 751.

Silswal,N.;Singh, AK.;Aruna,B.;Mukhopadhyay,S.;Ghosh, S. (2005) "Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*;**334** (4): 1092–101.

Singal, AG.; Pillai ,A.; Tiro, J. (2014) "Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis". *PLoS Med*.;**11** (4): e1001624.

Singla, P.;Bardoloi, A.; Parkash ,A.A.(2010) Metabolic effects of obesity: A review.*World J Diabetes*.;**1:**76-88.

Singh, Inderbir .(2008) "The Liver Pancreas and Spleen". *Textbook of Anatomy with Colour Atlas*. *Jaypee Brothers*. pp. 592–606.

Siyad, A.R. (2011)Hypertension, H.J.D. *Med*., **3**(1): 1-16.

Skandalakis, Lee, J.; Skandalakis, John, E.; Skandalakis, Panajiotis, N. (2009) "Liver". *Surgical Anatomy and Technique: A Pocket Manual*. pp. 497–531.

Sleator ,R.D. (2012) "Prediction of protein functions". *Methods in Molecular Biology*. *Methods in Molecular Biology*.;**815**: 15–24.

Slater, Joseph, S.; Esherick, Daniel ,S.; Clark, Evan, D.(2013) Current practice guidelines in primary care. *New York: McGraw-Hill Medical. Disease Management.* pp. Chapter 3.

Smith, SR.;Bai, F.; Charbonneau, C.;Janderova, L.(2003) A promoter genotype and oxidativestress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes*;**52**:1611–1618.

Smith, Sareen, S.; Gropper, Jack ,L.; Smith, Jack, S. (2013) Advanced nutrition and human metabolism (6th ed.). *Belmont, CA: Wadsworth/Cengage Learning.*

Sowers, J.R.(2001) Update on the cardiometabolic syndrome. ClinCornerstone,Elevated irculating free fatty acid levels impair endothelium-dependentvasodilation. *J Clin Invest*.;**100:**1230–1239.

Steppan,C.M.;Bailey,S.T.;Bhat, S.; Brown, E.J.; Banerjee, R.R. (2001) "The hormone resistin links obesity to diabetes". *Nature*.**;409**(6818): 307–12.

Stryer ,L.; Berg, J.M.; Tymoczko, J.L. (2002). Biochemistry (5th ed.). *San Francisco: W.H. Freeman.*

Stump ,C.S. ;Henriksen, E.J.; Wei, Y.; Sowers ,J.R.(2006)The metabolic syndrome:role of skeletal muscle metabolism. *Ann Med*.;**38:** 389-402.

Subramaniam, S.; Fahy, E.; Gupta, S.; Sud, M .(2011) "Bioinformatics and systems biology of the lipidome". *Chemical Reviews*.;**111** (10): 6452–6490.

Sundström, Johan; Arima, Hisatomi; Jackson, Rod; Turnbull, Fiona; Rahimi, Kazem; Chalmers, John. (2015) "Effects of Blood Pressure Reduction in Mild Hypertension". *Annals of Internal Medicine*.;**162**: 184–91.

Suurmond, D. (2009) Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases. *McGraw-Hill. Disorders of the nail apparatus.* Section 33:

Suzuki, A.; Lindor ,K.; Saver, J.; Lymp, J.(2005) Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholicfatty liver disease. *J Hepatol*;**43**:1060-1066.

Tan, Xing.; Liang, Jin.; Weiguo, Lao.;Jane, Kim.; Linda, Xiao.(2015) Antiresistin RNA Oligonucleotide Ameliorates Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice through Attenuating Proinflammatory Cytokines. *BioMed Research International*;**13**.

Targher. G.; Day, CP.; Bonora, E.(2010) Risk of cardiovascular disease inpatients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*.; **363**:1341-1350.

Teli, M.R.; James, O.F.W.; Burt, A.D.; Bennett ,M.K.; Day,C.P.(2008)Study. Sozio M, Crabb DW. Alcohol and lipid metabolism. *Am J PhysiolEndocrinolMetab*. ;**295**:E10–6.

Thomas, M. P.; Liu, X; Whangbo, J; McCrossan, G; Sanborn, K. B.; Basar, E; Walch, M; Lieberman, J .(2015) "Apoptosis Triggers Specific, Rapid, and Global mRNA Decay with 3' Uridylated Intermediates Degraded by DIS3L2". *Cell Reports*.

Tietz,N.W.(1970)Measurement of GOT-GPT.*Clin.Chem*.,Pp446.

Trevisan, R.; Fioretto, P.; Semplicini, A.; Opocher, G.; Mantero, F.; Rocco,S.; Remuzzi, G.; Morocutti, A.; Zanette, G. and Donadon, V.(1990) Role ofinsulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention ininsulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. *Diabetes*., **39**(3): 289-98.

Trinder, P.(1969) Determination of total serum cholesterol . *Analyst, clinical Biochemistry*.,**6**: 27-29.

Tsukagoshi, H., Shimizu, Y., Kawata, T., Hisada, T., Shimitzu, Y., Iwamae, S, *et al*. (2001) Atrialnatriureticpeptide inhibits tumor necrosis factor-α production by interferon-γ -activated macrophages via suppression of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-κB activation. *Regul. Pept*.;**99**: 21–29.

Ucan, O. and Ovayolu, N.(2010) Relationship between diabetes mellitus, hypertension and obesity, and health-related quality of life in Gaziantep, a central south-eastern city in Turkey. *J ClinNurs*.;**19**: 2511-2519.

Udell, J.A; Wang, C.S; Tinmouth, J; FitzGerald, J.M; Ayas, N.T; Simel, D.L, *et al*. (2012). "Does this patient with liver disease have cirrhosis?". *JAMA: the Journal of the American Medical Association*.;**307** (8): 832–42.

Ulich, T.R.; del Castillo, J.; Souza, L.(1988) Kinetics and mechanisms of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor-induced neutrophilia. *Am J Pathol*.;**133**:630–638.

Valerio, Nobili.; Naim ,Alkhouri.; Andrea, Bartuli.(2010) Severity of Liver Injury and Atherogenic Lipid Profile in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease .*Pediatric Research*.;**67**, 665–67.

Verma, S.; Wang, C.H.;Fedak, P.W.;Weisel,R.D.;Mickle, D.A. (2003) "Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction". *Circulation***.;108** (6): 736–40.

Vernon ,G.;Baranova ,A.;Younossi, Z.M.(2011)Systematic review: the epidemiology and natural history of non- alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults.*AlimentPharmacol Ther*.;**34**:274-85.

Vinay- Kumar. (2010) Robbins and Cotran pathologic basis of disease. (8th ed.). *Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier*.

Vos, T.; Flaxman, A.D.; Naghavi ,M.; Lozano, R.; Michaud, C. (2012) "Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.". *Lancet*.;**380** (9859): 2163–96.

Vuppalanchi, R.; Gould ,R.J.; Wilson, L.A.; Unalp-Arida, A.; Cummings, O.W.(2011) Clinical significance of serum autoantibodiesin patients with NAFLD: results from the nonalcoholicsteatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int; ePub ahead of print.*

Walcher, D. and Marx, N. (2004) Insulin resistance and cardiovasculardisease: the role of PPARγ activators beyond their anti-diabetic action. *Diabetes Vascular Dis*.;**1**: 76–281.

Wang, T. J.; Martin, G. M.D.; Larson, S.; Michelle, J. and Keyes, M.A.(2007) Association of Plasma Natriuretic Peptide Levels With Metabolic Risk Factors in Ambulatory Individuals. *Circulation.*, **20** : 1346-1351.

Wang, H.; Chu ,W.S.; Hemphill, C.;Elbein, S.C. (2002) "Human resistingene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*;**87** (6): 2520–4.

Werstuck, G.; Lentz , S.;Dayal, H.; Hossain,G.; Sood . L.; shi,Y, *et al* .(2001) Homocysteine –induced endoplasmic stress causes reticulum causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J. Clin. Invest*. ;**107**:1263-1273.

Wierzbicki .(2012) Nonalcoholic fatty liver disease and lipids. National Center for Biotechnology Information, *U.S. National Library of Medicine*;**23**(4):345-52.

Williams, C.D.;Stengle J.; Asike M.I.(2011)Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study .*Gastroenterology*.;**140**:124-31.

Wolever, Thomas, M. (2006) The Glycaemic Index: A Physiological Classification of Dietary Carbohydrate. *CABI*, pg. 65,

Woo, C.; Siowmy, L.; Pierce, G.; Choy, P.; Minuk, G. and Mymin, D. (2005) Hyperhomocysteinemia induces hepatic cholesterol biosynthesis and lipid accumulation via activation of transcription factors. *Am. J. physiol. Endo. .Meta*. ;**288**:1002-1010.

World Health Organization, (1999)Definition, diagnosis and classificationof diabetesmellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization.

Xu, A.; Wang, Y.;Keshaw, H;.Xu, LY.; Lam ,KS.; Cooper, GJ.(2003) The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J ClinInvest*. ;**112**:91–100.

Yamawaki ,H.; Kuramoto, J.; Kameshima, S.;Usui, T.(2011)Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells.*Biochem Biophys Res Commun*.;**408:**339-343.

Yokoyama, H. (2007) "[Gamma glutamyl transpeptidase (gammaGTP) in the era of metabolic syndrome]". *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* (in Japanese) .;**42** (3): 110–24.

Yoneda, M.; Mawatari, H.; Fujita, K.; Iida, H.;Yonemitsu ,K.; Kato ,S.(2007)High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH.*J Gastroenterol*,;**42:**573-82.

Yoshikane, H .; Yamamoto ,T.;Ozaki,M.(2007) Clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in lifestyle-related disease and metabolic syndrome. *Article in Japanese*.;**50**(3):175-82.

Young,J.;S.; &Woodside,J.;V.(2001)Antioxidant in health and disease. *J.Clin.Pathol*.;**54**:170-186.

Younossi, Z.M.;Jarrar M.; Nugent C.(2008)A novel diagnostic biomarker panel for obesity- related nonalcoholicsteatohepatitis(NASH) .*ObesSurg*. ;**18**:1430-7.

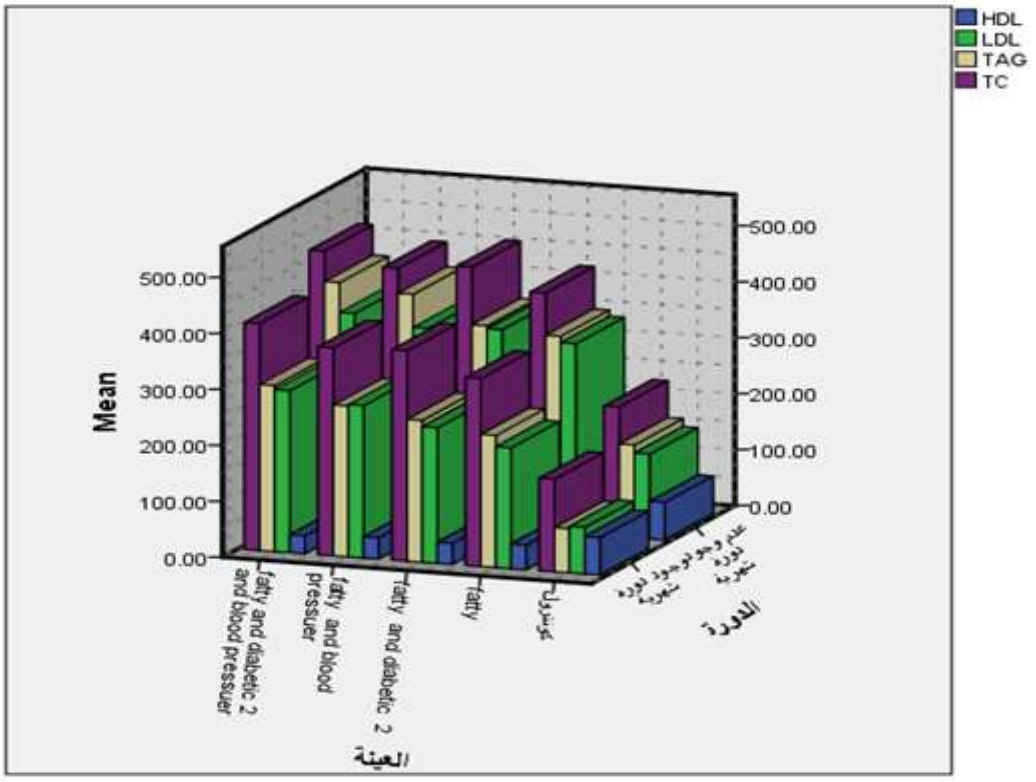
Zhang ,S.; Bryant, D.A. (2011) "The tricarboxylic acid cycle in cyanobacteria". *Science*.;**334** (6062): 1551–3.

Zhou ,Z.; Wang, L.; Song, Z.; Lambert ,J.C.; McClain, C.J.; Kang Y.J.(2003) A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-alpha production. *Am J Pathol*. ;**163**:1137–46.

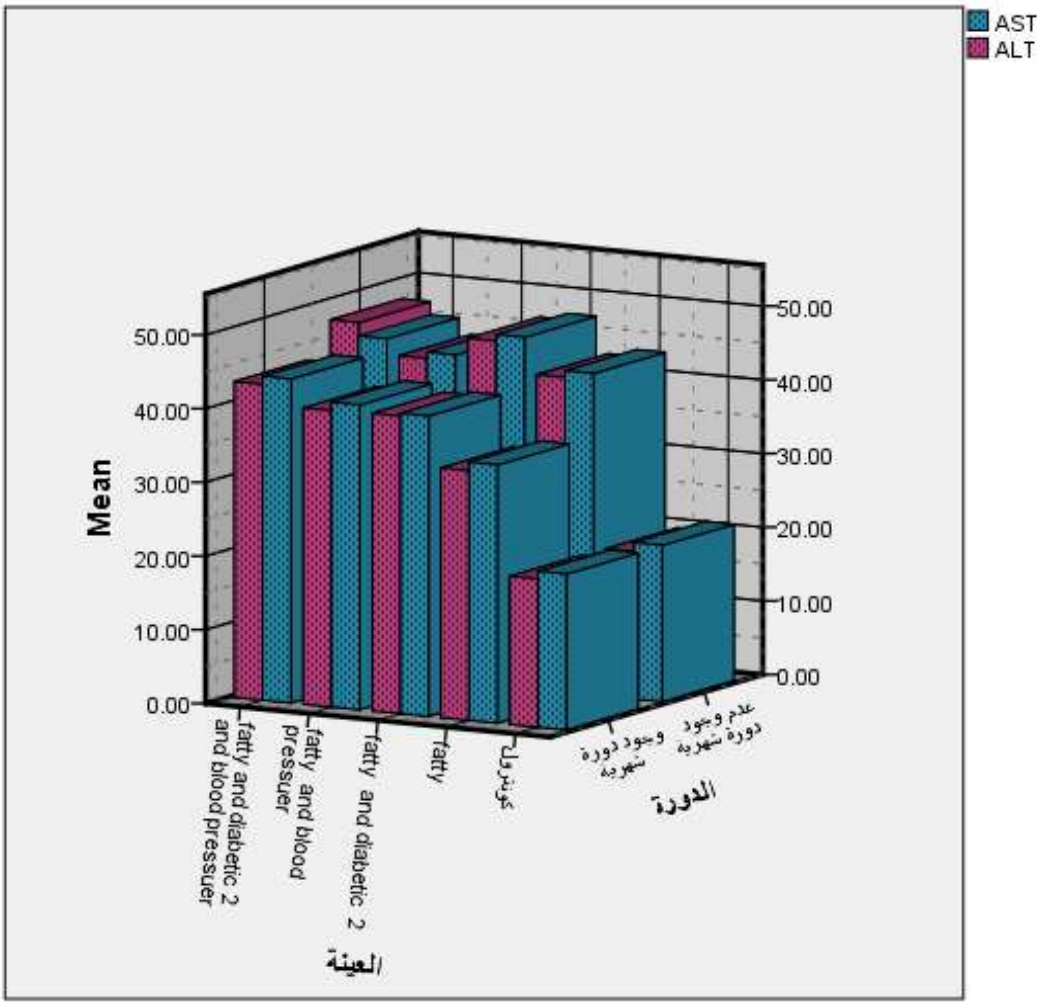
Zinah, A. U. A. and Mahmood, S.Z.(2011)The Association Between Body Mass Index,Lipid Profile and Serum Estradiol Levels in a Sample of Iraqi DiabeticPremenopausal Women. *Oman Medical Journal*.;**26**(4): 263-266.

Zoeller, R.F.(2007) Physical activity and obesity: The interaction and implications for disease risk and the role of physical activity in weight management. *Am J Lifestyle Med*.; **1**: 437-446.

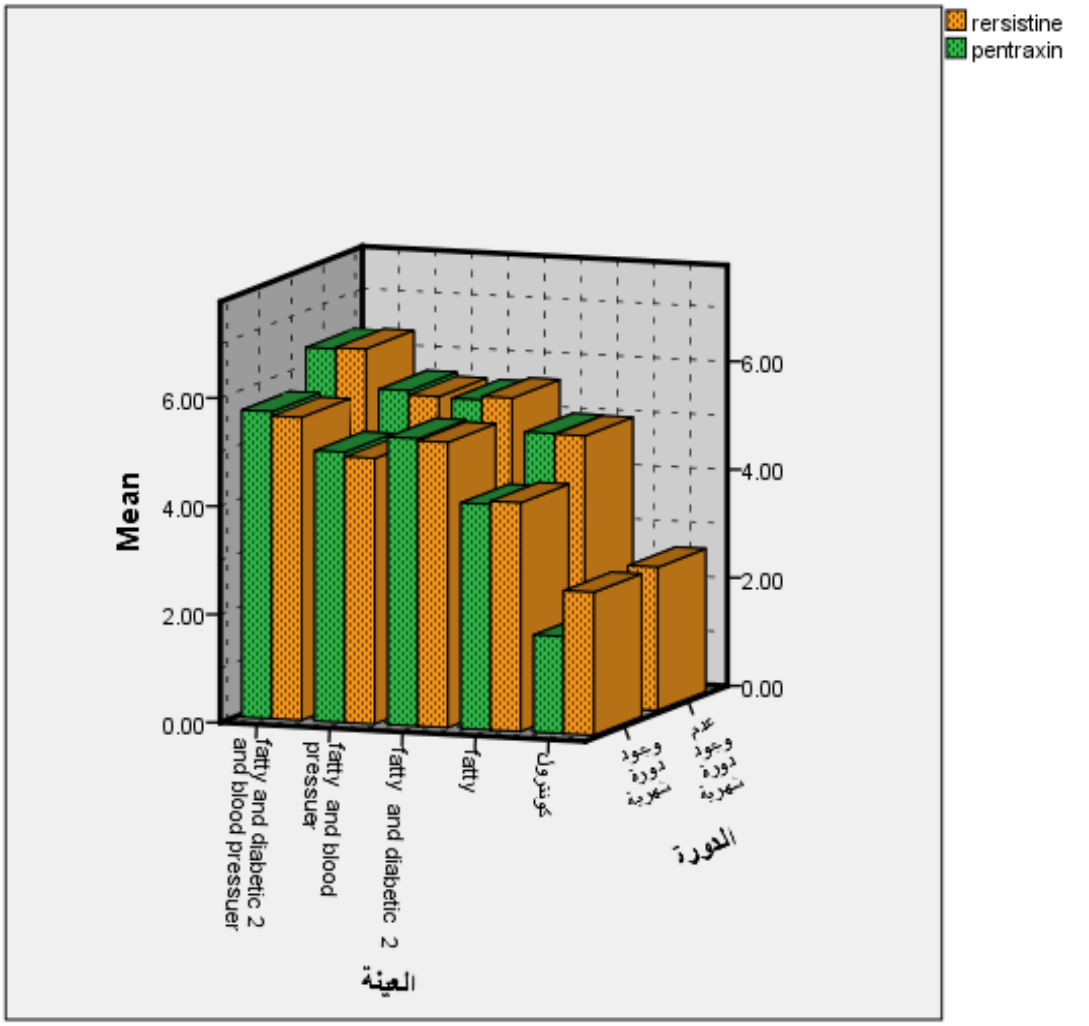
الملاحق



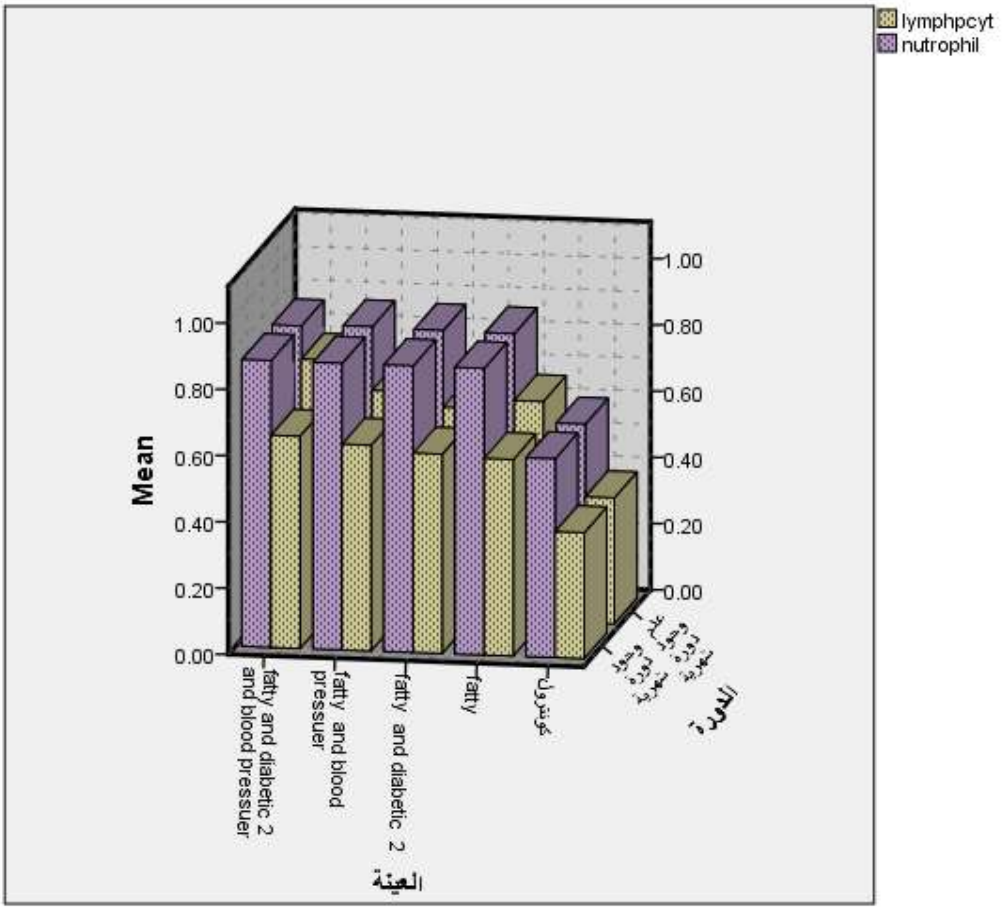
شكل (4-1) يمثل تركيز الدهون في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية (المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



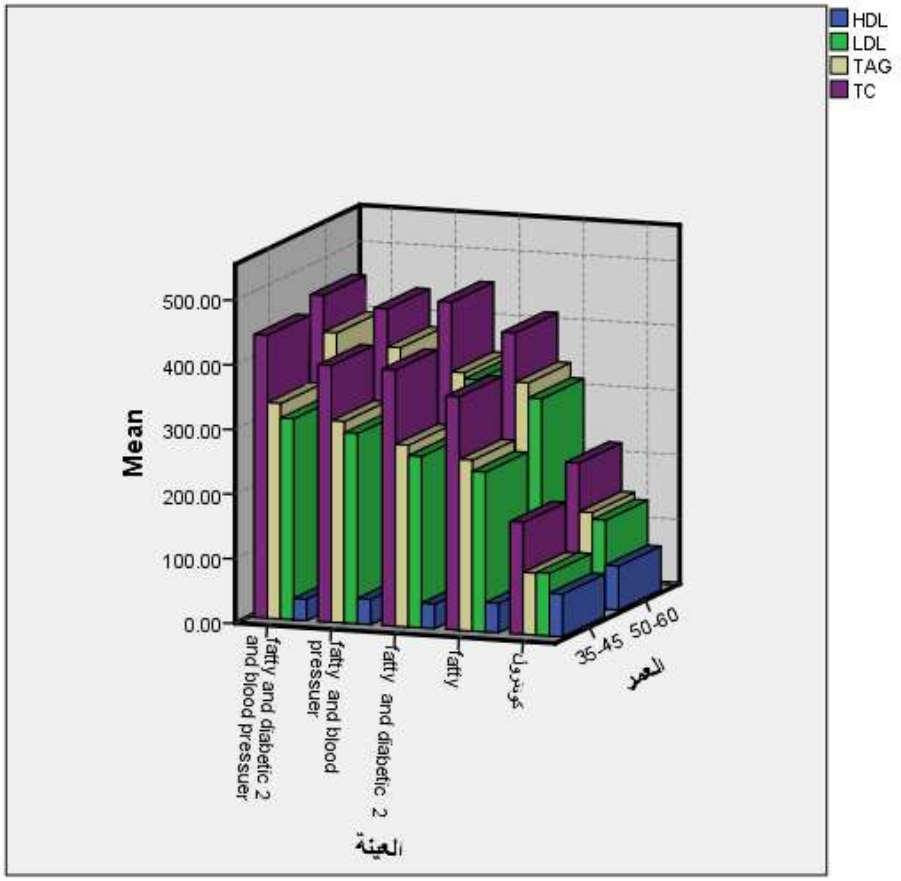
شكل (4-2)يمثل فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية (المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



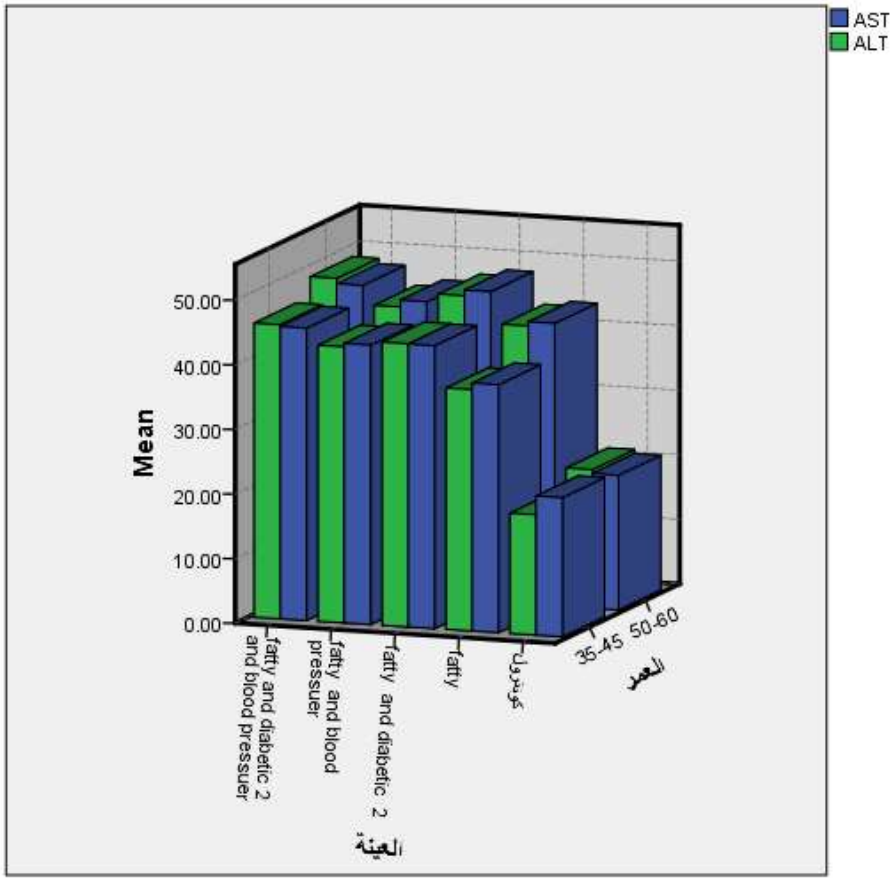
شكل (4-3) يمثل تركيز الهرمونات الرسيستين والبنتراكسين- 3 في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية (المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



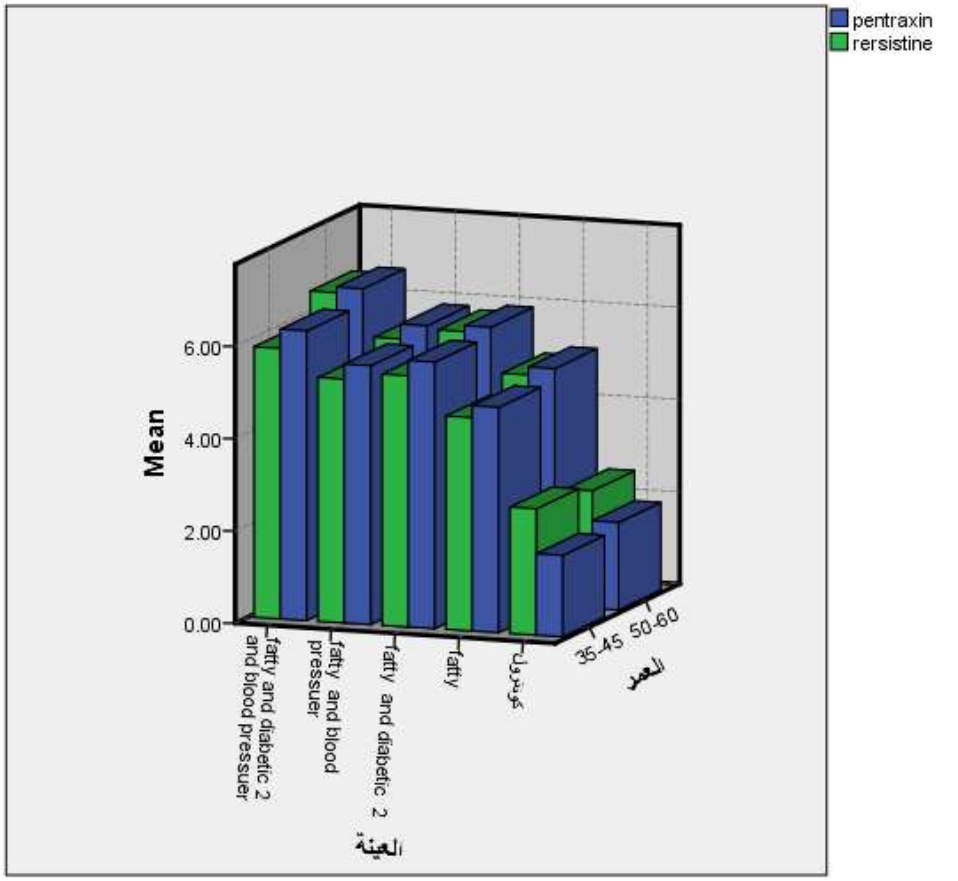
شكل (4-4) يمثل مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD في حالة وجود أوعدم وجود الدورة الشهرية (المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



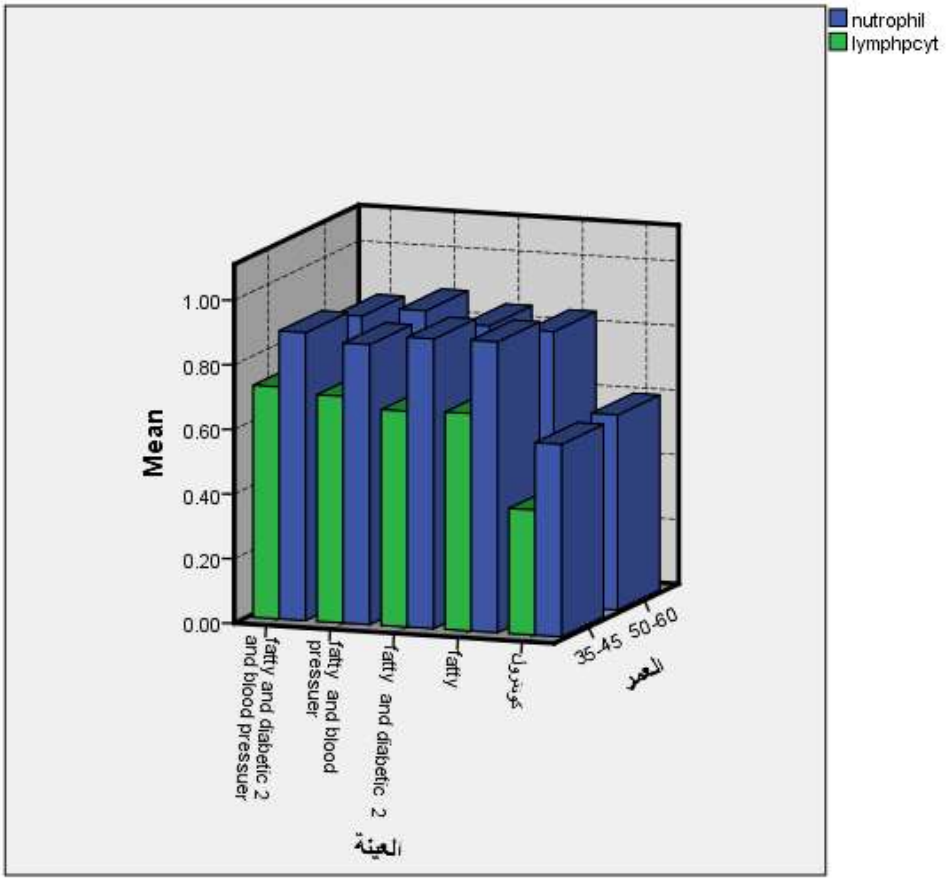
شكل (4-5) يمثل تركيزالدهون في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و (45-50)/سنة (المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



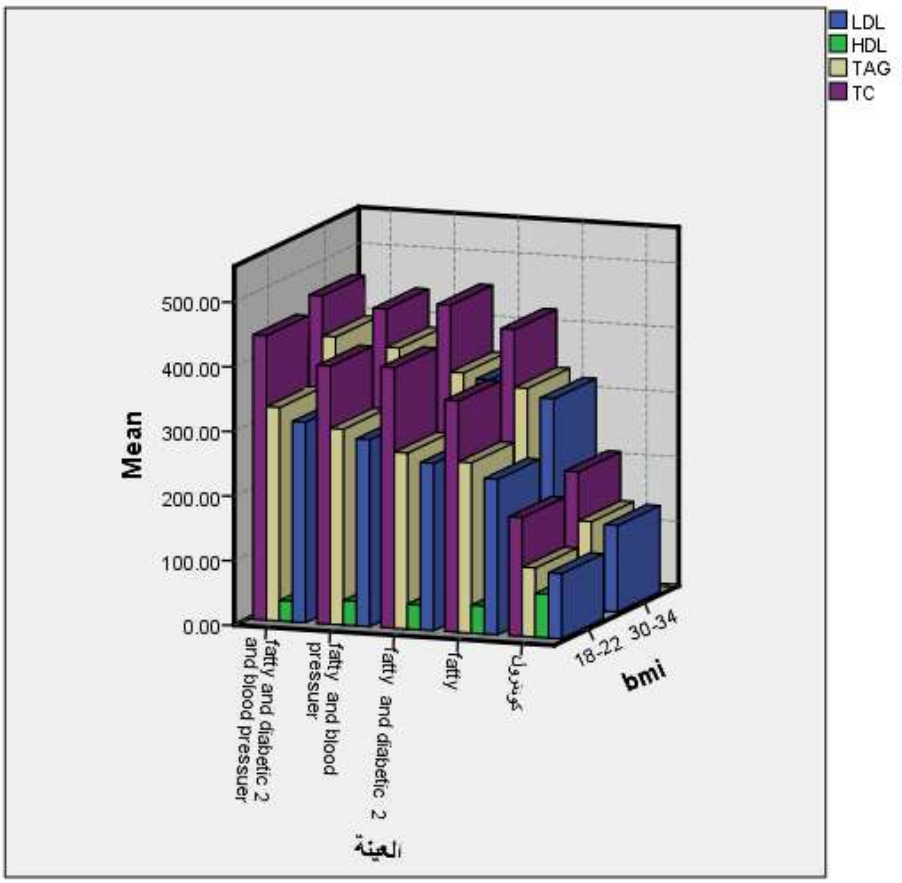
شكل (4-6) يمثل فعاليةالأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة (المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



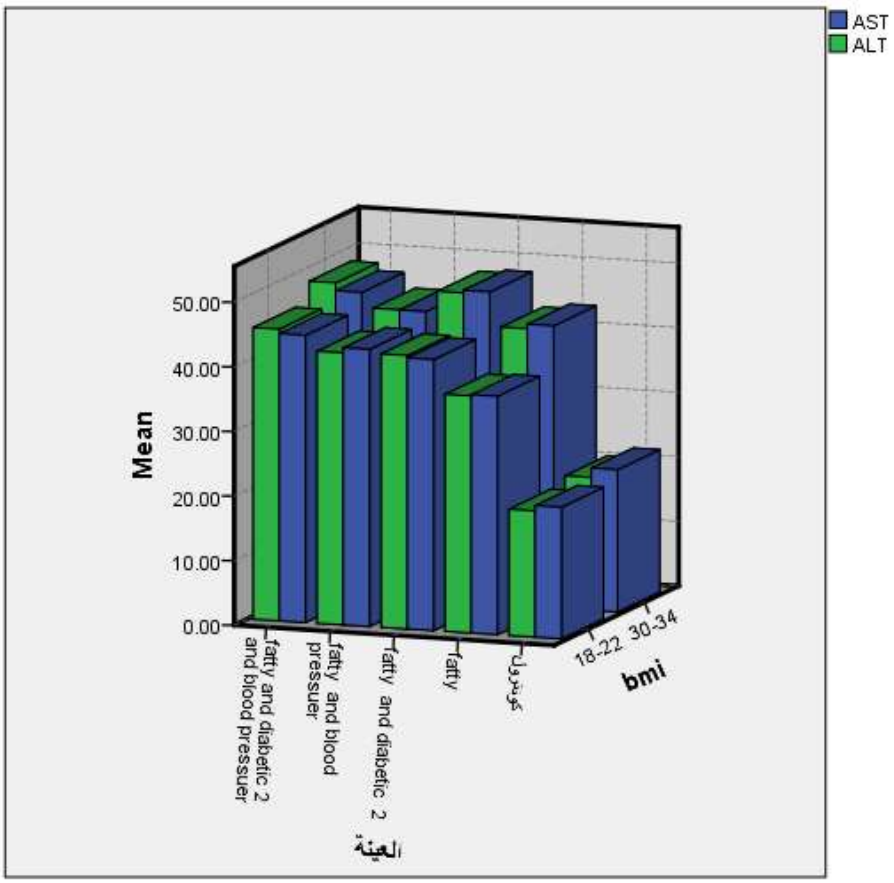
شكل (4-7) يمثل تركيز هرمونات Pentraxin-3 والـــــResisten في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة (المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



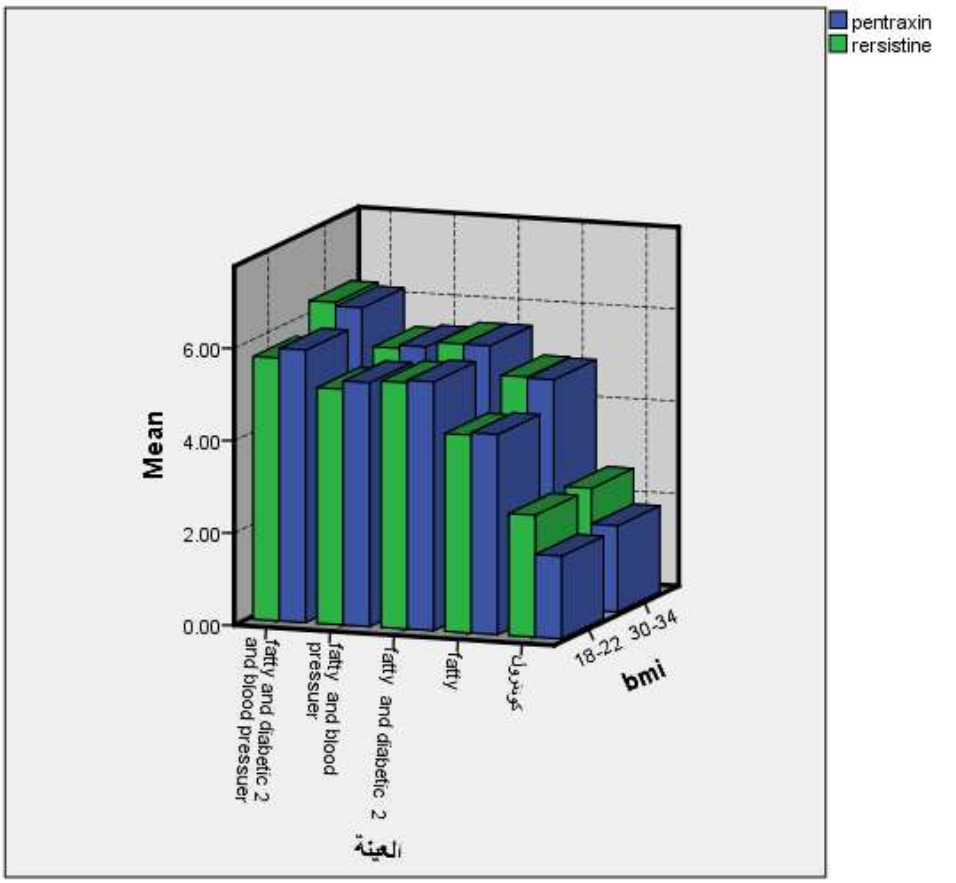
شكل (4-8) يمثل مستوى الـ Neutrophilوالـ Lymphocyte في مرضى NAFLD في الفئات العمرية (35-45) و(45-50)/سنة (المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



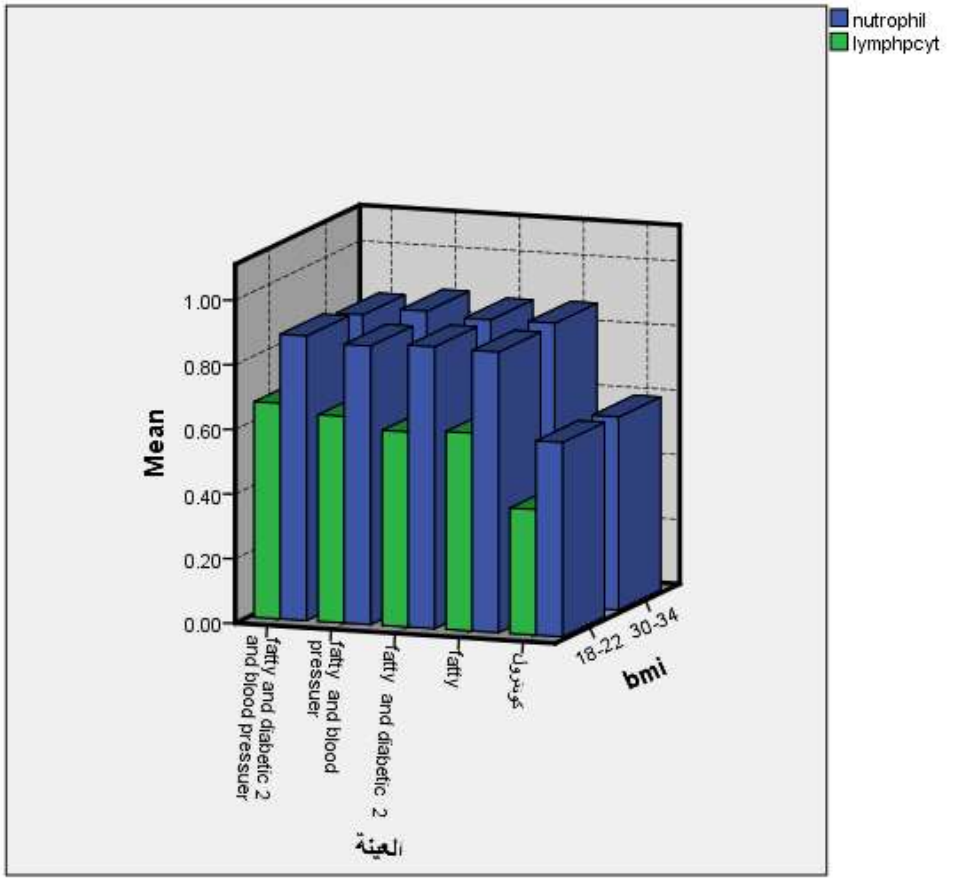
شكل (4-9)يمثل تركيز الدهون في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م² (المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



شكل (4-10) يمثل مستوى فعالية الأنزيمات الكبدية ALT & AST في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²
(المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



شكل (4-11) يمثل تركيز الهرمونات Pentraxin-3 و الـــ Resisten في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²
(المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).



شكل (4-12) يمثل مستويات Neutrophil & Lymphocyte في مرضى NAFLD للعينات ذوات الكتلة (18-24.9) و (25-29.9)كغم/م²
(المتوسط الحسابي ملغم / 100 مليلتر).

SUMMARY

This study was include 150 adult female samples obtained from AL-Zahra Teaching Hospital - Al-Hussein Medical City / Kerbala Health Directorate from December , 2014 July , 2015 with age ranged between (35-50) years and body mass index ranged between (18-29.9) kg/m^2,were divided into (5) groups (30 individuals / group).

The first group containted wemen without (NAFLD) and served as control group (G1) , wemen in the second group were with (NAFLD) (G2),while wemen in third group were with(NAFLD) and diabetes mellitus type II(G3) ,the fourth group containted wemen with(NAFLD) and high blood pressure (G4) and fifth group were with(NAFLD) and diabetes mellitus type II and high blood pressure (G5).These group classified depending on Age,Mass and with or without menstrual cycle . Blood samples were collected for measuring biochemical parameters: Total Cholesterol (TC), Triglycerol(TG), Low Density Lipoproteins-cholesterol (LDL-c), High density Lipoproteins cholesterol (HDL-c) , Alanine Transaminase (ALT) , Aspartate Transaminase(AST), Pentraxin-3 , Resistin Hormones, neutrophil and Lymphocyte count and measuring glucose concentration ,bloob pressure and body mass . The results revealed that :

•significant increase($P<0.05$)inTC,TAG,LDL,VLDLconcentration, and a significant decrease($P<0.05$)in HDL concentration in (G2) compared with the control group(G1), and in G3,G4,G5 compared with G2.

• significant increase($P<0.05$)in ALT,AST concentration in (G2) compared with the control group(G1), and in G3,G4,G5 compared with G2.

• significant increase($P<0.05$)in Pentraxin-3 , Resistin Hormones concentration in (G2) compared with the control group(G1), and in G3,G4,G5 compared with G2.

- significant effects of Age,mass and menstrual cycle on these parameters.

• significant increase($P<0.05$)in neutrophil and Lymphocyte rate in (G2) compared with the control group(G1) , significant increase($P<0.05$)in Lymphocyte rate in G3,G4,G5 compared with G2. No significant increase in neutrophil rate in G3,G4,G5 compared with G2.

- significant effects of Age,mass and menstrual cycle on Lymphocyte rate and no significant effects of Age,mass and menstrual cycle on neutrophil rate.

Republic of Iraq

Ministry of Higher Education

and Scientific Research

University of Kerbala- Pure Sciences

Education College

Study of Some Physiological and Biochemical Biomarkers in Females with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Academic Years 2014 – 2015

Ph.D. Thesis

Submitted By

Rukyia Kareem Mohammed AL- Kinani

To Pure Sciences Education College Council In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor in Biology.

Supervised By

Prof. Dr. Sattar Jaseem Hatrosh and **Prof. Dr. Fadhil Jawad Al-Tu'ma**

Pure Sciences Education College **College of Medicine**

University of Kerbala

1436 A.H. **2015 A.B**