



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية

كلية العلوم

قسم الكيمياء

## التهاب الكبد الفيروسي (B)

بحث مقدم من قبل الطالبة (مريم رعد مجيد) الى مجلس كلية العلوم قسم

الكيمياء وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في العلوم

بإشراف

د. مقداد ارحيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَإِذَا أَنْبَأَهُ ابْرَاهِيمَ رَبَّهُ بِكَلِمَاتِ فَاتَمَمْنِ قَالَ إِنَّهُ جَاءَ أُمَّكَ لِلنَّاسِ إِمَامًا

قَالَ وَمَنْ ذَرِينِي قَالَ لِأَبْنَائِكَ عَشِيرَةَ الظَّالِمِينَ

صَلَّى اللَّهُ عَلَى الْعَلِيِّ الْعَظِيمِ

سورة البقرة ١٢٤

## الأهداء

إلى ..... من جرع الكأس فارغا ليسقيني قطرة حب

إلى ..... من كلت أنامله ليقدم لنا لحظة سعادة

إلى ..... من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم

إلى ..... القلب الكبير (والدي العزيز)

إلى ..... من أرضعني الحب والحنان

إلى ..... رمز الحب وبلسم الشفاء

إلى ..... القلب الناصع البياض (والدتي الحبيبة)

إلى ..... القلوب الطاهرة الرقيقة والنفوس البريئة

إلى ..... رياحين حياتي (إخوتي)

إلى ..... كل من ساندني في دراستي زملائي وزميلاتي

## الشكر والتقدير

الحمد والشكر لله العلي القدير على إتمام هذا البحث والسلام على سيد المرسلين وخاتم الأنبياء محمد (صلى الله عليه وعلى آل بيته الطيبين الطاهرين).

في البدء أود أن أتقدم بجزيل شكري وتقديري الممزوج بخالص احترامي إلى الدكتور المحترم (مقداد ارحيم) لأشرفه على بحثي ولتوجيهاته العلمية القيمة التي مكنتني من إنجاز هذا البحث.

ومن دواعي فخري واعتزازي أن أتقدم بالشكر والتقدير والامتنان إلى أساتذتي الأفاضل في كلية العلوم قسم (الكيمياء) الذين تتلمذت على أيديهم أثناء دراستي.

وأقدم خالص شكري وتقديري إلى زملائي وزميلاتي.....

## المقدمة

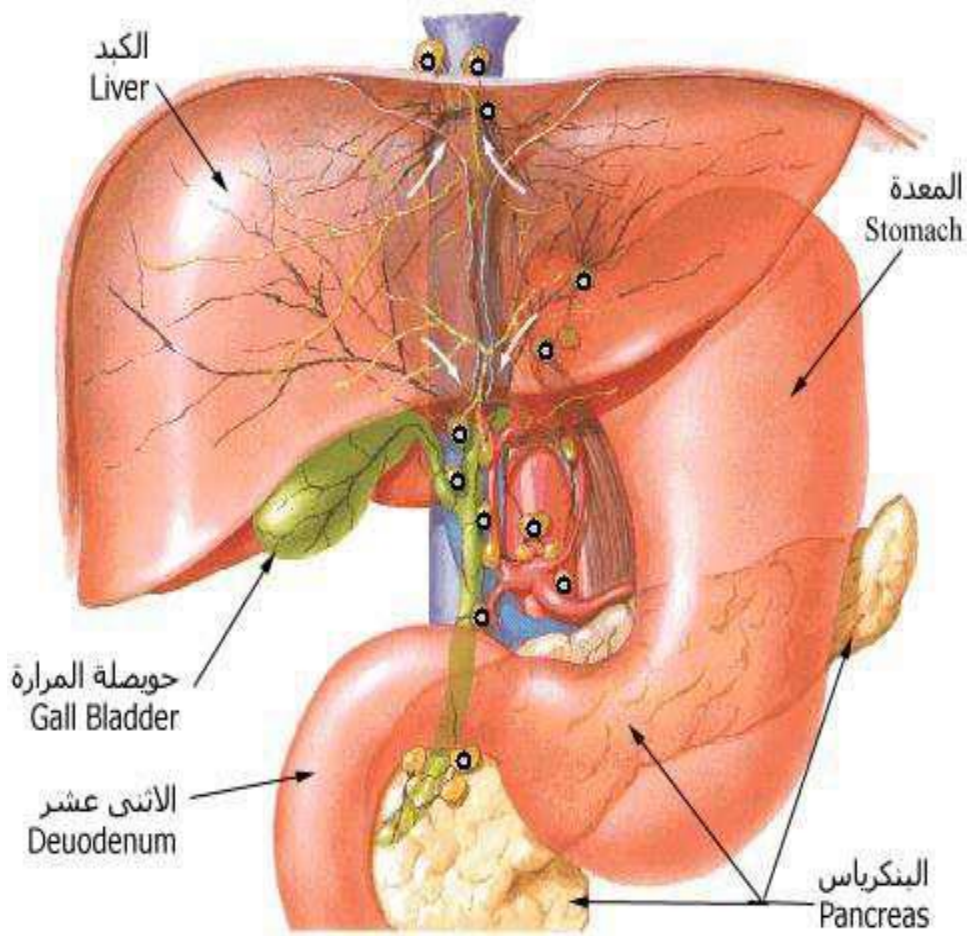
التهاب الكبد الفيروسي يعني به دمار خلايا الكبد الذي يعتبر من الأعضاء المهمة في جسم الانسان ويصنع الكبد ما يقارب (١٠٠٠) انريم كذلك أصبح الالتهاب الكبدي واسع الانتشار بين مرضى الناعور أو الهيموفيليا Hemophilia (مرض عدم تجلط الدم) والذين يتم علاجهم بواسطة مواد تساعد على تخثر الدم والتي كانت تعد من دم آلاف المتبرعين قبل اكتشاف الفيروس . وتحدث العدوى أيضاً بين الأشخاص دون وجود العوامل التي تم ذكرها ولأسباب غير معروفة .خطوات بيئية بسيطة يمكن ان تحد من خطر الإصابة لكل العاملين في قطاع الصحة بما في ذلك العاملين بالمختبرات الطبية ومصارف الدم وغيرهم . وبهذه الوسيلة يجب معاملة كل من الدم وسوائل الجسم والمواد الملوثة بهما على انهم يحتوون على فيروس العوز المناعي (HIV) وفيروسات التهاب الكبد ب وج والجراثيم الممرضة الأخرى التي تنتقل عن طريق الدم .

## التهاب الكبد الفيروسي (B)

الكبد / يعتبر أكبر أعضاء الجسم الداخلية، حيث يبلغ وزنه كيلو ونصف الكيلو ولونه بني أحمر، ومقسم لأربعة فصوص غير متساوية الحجم وينقل إليه الدم عبر الشريان الكبدي والوريد البابي. الشريان الكبدي الذي يحمل الدم والأكسجين من الأورطة. والوريد البابي ينقل إليه الدم حاملا الغذاء المهضوم من الأمعاء الصغرى. وهو غدة، ويعتبر هو المصنع الكيميائي للجسم لأنه ينجز مجموعة واسعة من الوظائف الكيميائية الحيوية، وهو يتمتع بقدرة كبيرة على شفاء نفسه عندما يصاب بضرر.

### اين يوجد الكبد؟

يوجد الكبد في الجزء الاوسط والجزء الايمن من اعلى البطن والجزء الأيمن السفلى من الصدر، ويقع مباشرة تحت الحجاب الحاجز



شكل يوضح مكان الكبد

## ما هي وظائف الكبد؟

الكبد هو المعمل الرئيسي لكيمياء الجسم وتفاعلاته، يتلقى من غذائه مكونات الجسم فيتعامل مع عناصر بنائه، يخزن ما يخزن ويصرف ما يصرف ويولد الطاقة لنفسه ولغيره ويخلص الجسم من فضلات نشاطه وما قد يتسرب اليه من سموم يقوم الكبد بحوالي ٥٠٠ وظيفة منفصلة ويصنع ١٠٠٠ انزيم يقومون بالتفاعلات الكيماوية داخل الجسم ويمكن تقسيمها إلى:



شكل يوضح المساحة السطحية للكبد

أولاً: وظائف تصنيعية لتصنيع مواد مختلفة تهتم الجسم

وتعتبر من أهم وظائف الكبد الفريدة ومن هذه المواد نذكر القليل منها:

١- الألبومين: وظيفة الألبومين الرئيسية هي المحافظة على الضغط الاسموزي للدم، بمعنى أنه يمنع خروج السوائل الموجودة بالدم خارج الأوعية الدموية ولهذا فإذا حدث نقص في الألبومين في الدم يصاب المريض بتورم في القدمين وتجمع الماء في الغشاء البريتوني (الاستسقاء) ، كذلك الألبومين يقوم بوظيفة "الحامل" لبعض المواد عند خروجها من الكبد مثل مادة الصفراء وبعض الهرمونات والأدوية والأحماض الدهنية

٢- بروتينات حاملة لعناصر هامة للجسم مثل:

أ- بروتين "الترانسفيرين" الذي يحمل الحديد في الدم ليدخل في تصنيع كرات الدم الحمراء ووظائف أخرى هامة بالجسم

ب- بروتين "السيرلوبلازمين" الذي يحمل النحاس في الدم

٣- عناصر تجلط الدم: حيث يصنع الكبد جميع عناصر تجلط الدم ما عدا العنصر رقم ٨، ولهذا فعندما يفشل الكبد يصاب المريض بنزيف من الأنف والغم أو نزيف تحت الجلد على هيئة كدمات.

٤- بروتينات للجهاز المناعي: وتشمل بروتينات الجهاز المكمل للمناعة كما سنذكر لاحقاً

أ- الكوليسترول: وهو يستخدم في تصنيع بعض الهرمونات وفي تصنيع أملاح الصفراء



ب- املاح الصفراء: وهذه تساعد على هضم الدهون من الامعاء

ثانيا: وظائف تحويلية من مادة إلى مادة أخرى ومن أمثلة ذلك:

١- الأمونيا الناتجة من تكسير البروتينات فيحولها الكبد إلى يوريا تقوم الكلية بالتخلص منها في البول، تتجمع الامونيا في الدم وتصل إلى المخ مسببة الغيبوبة الكبدية إذا فشل الكبد في

تحويل الامونيا إلى يوريا والتي نراها في حالات فشل وظائف الكبد

٢- عندما يرتفع الجلوكوز في الدم يقوم الكبد بتخزين جزء منه على هيئة جليكوجين لاستخدامه عند الضرورة

٣- للمحافظة على مستوى السكر (الجلوكوز) في الدم في حالة الصيام، يقوم الكبد بتكسير مادة الجليكوجين المخزنة في الكبد إلى جلوكوز (سكر الدم)

٤- جزء من الكوليسترول يتم تحويله عن طريق الكبد إلى املاح الكوليسترول، هذه الأملاح تدخل في تركيب جدار كرات الدم الحمراء، وعند حدوث فشل كبدي تقل نسبة أملاح الكوليسترول وتحدث تغيرات في جدار كرات الدم الحمراء فيتغير شكلها لتصبح خلايا هدفية مثل الاهداف التي يتمرن عليها الرماة

٥- الكحول وبعض الادوية والسموم يحولها الكبد إلى مواد يتخلص منها بسهولة في العصارة الصفراوية أو من خلال البول، وفي حالات الفشل الكبدي يجب الاقلال من جرعات هذه الأدوية أو الامتناع عنها.

ثالثا :وظائف تنظيفية لتنظيف الدم من بعض المواد الضارة ومن امثلة ذلك:

١- الكوليسترول كما سبق وذكرنا يتخلص الكبد من جزء منه عن طريق القنوات المرارية

٢- وكذلك بعض الادوية عن طريق القنوات المرارية

٣- اما مادة الصفراء يلتقطها الكبد من الدم ويتخلص منها من خلال القنوات المرارية مثل

الكوليسترول والادوية لتصل إلى الأمعاء وتنزل مع البراز

رابعا :وظائف مناعية لمساعدة الجسم في الدفاع عن نفسه

حيث يحتوي الكبد على مجموعة من الخلايا المناعية التي تقوم بتصفية الدم القادم من الامعاء

محملا بالجراثيم، فتقضي عليها وتمنع وصولها إلى الاجزاء المختلفة من جسم الإنسان وعند

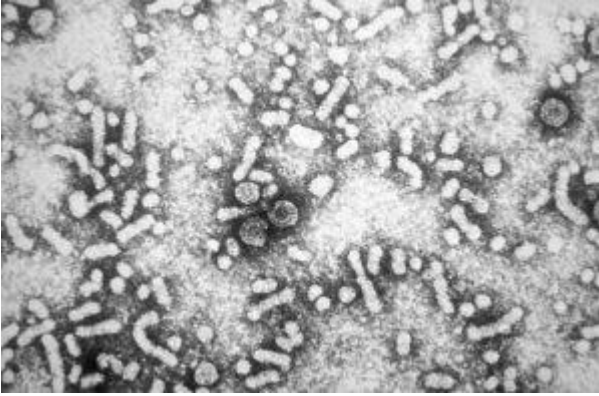
مرض الكبد فإنه ينتج عن ذلك مضاعفات خطيرة، وتعد التهابات الكبد الفيروسية من أهم

الأمراض التي تصيب كبد الإنسان. ويصيب الفيروس الكبدي خلية الكبد عندها لا تستطيع

القيام بوظائفها وعلية تقوم الخلايا السليمة المتبقية بعمل الجزء الأكبر من الوظائف المطلوبة

ولذلك تتأثر سلباً جميع وظائف الجسم بعد حدوث هذا الالتهاب.

## فيروس التهاب الكبد B : (Hepatitis B virus – HBV)



يسبب التهاب الكبد الفيروسي نوع ب والذي يعرف كذلك باسم التهاب الكبد هذا الفيروس منتشر في جميع أنحاء (Serum hepatitis) .المصلي العالم ويعتقد ان أكثر من 251 مليون شخص ناقل لهذا الفيروس .

### فيروس التهاب الكبد الوبائي B بالميكروسكوب الإلكتروني

حوالي 25% من ناقلي هذا الفيروس ستظهر عليهم أعراض التهاب الكبد النشط المزمن .وعلى مستوي العالم

يموت حوالي مليون شخص سنويا بالتهاب وسرطان الكبد بسبب هذا الفيروس .ينتقل فيروس التهاب الكبد ب عن طريق الدم ومشتقاته التي تحتوي على هذا الفيروس والتي في الغالب تم الحصول عليها من أفراد ناقلين ويتمتعون بصحة جيدة .كثير من الأفراد أصيبوا بسبب أبر وحقن لم يتم تعقيمها بطرق صحيحة وهذا يشمل الوشم وتقب الإذن .كما ينتقل هذا الفيروس عن طريق الاتصال الجنسي الغير مشروع ومن الأم المصابة إلى جنينها.

يوجد هناك مجموعات من الأفراد هم أكثر عرضة للإصابة بهذا الفيروس

وهذه تشمل :العاملين في مجال الصحة من أطباء وجراحين

١- أطباء أسنان وممرضات وممرضين

٢- الفنيين بالمختبرات الطبية.

٣- العاملين بمصارف الدم.

٤- مستخدمى المخدرات عن طريق الإبر.

٥- المقيمين فى دور الرعاية.

٦- العجزة والسجون.

٧- المرضى الذين تعرضوا لنقل الدم لعدة مرات.

٨- مرضى وحدات الغسيل الكلوى والعاملين فى هذه الوحدات.

٩- المرضى الذين أجريت لهم عمليات زرع الأعضاء.

١٠- الممارسين للعلاقات الجنسية الغير مشروعة والغير مقصورة على شريك واحد.

١١- الأطفال المولدون لأمهات مصابة.

من خلال الدراسات التى أجريت فى التسعينات فى كل من مدينتى بنغازى وطرابلس أظهرت النتائج التى تم الحصول عليها ان فيروس التهاب الكبد موجود فى ٢٦% من المصابين بالتهاب الكبد وفى حوالى (HBV) ب ٦% من مدمنى المخدرات. فى حين ان هذا الفيروس وجد فى أقل من ٣% من المتبرعين بالدم. وفى دراسة أجريت فى ٢٠٠٦ وجد الفيروس فى ٧% من المساجين فى المنطقة الغربية. وفى دراسة حديثة وجد فيروس التهاب الكبد فى حوالى ٣% من مرضى الفشل الكلوى والذين يترددون على وحدات غسيل الكلى فى ليبيا. وهو التهاب فيروسى يصيب الكبد ويعمل على تدمير خلاياها ويسبب تليف وسرطان الكبد. وهناك عدة فيروسات أخرى تصيب الكبد بالتهاب وتتشابه فى كثير من الأعراض والظواهر والعلامات

السريرية وتشمل اصفرار الجلد والعيون (الصفار أو اليرقان) ، إجهاد وإعياء وغثيان وقيء وألم في البطن إلا أن معظم من يصابون بهذه العدوى لا يشعرون بالمرض ويتعافون تماماً. ولكن قليل من المرضى قد يصابون بالتهاب حاد بالكبد وفشل كبدي مميت من ٨ إلى ١٠ % من المصابين بالفيروس يتطور المرض لديهم إلى مرض مزمن وخلال سنوات تصاب الكبد بتليف وتزيد فرصة حصول سرطان الكبد.

### من يصاب بالتهاب الكبد الفيروسي الوبائي (ب) ؟

معظم إصابات العدوى تحصل أثناء الطفولة ومقتبل العمر وهنا تكمن خطورة الإصابة بالتهاب الكبد المزمن حيث تحدث بنسبة أكبر إذا أصيب الإنسان أثناء الطفولة والتي قد تبلغ ٩٠ % في السنة الأولى من العمر وحوالي (٣٠ - ٥٠ %) في السنوات الثلاث التي تليها للإصابة بالتهاب الكبد المزمن، وتبلغ نسبة حدوث الموت بسبب تليف الكبد وسرطان الكبد حوالي ٢٥ % للمصابين الذين يكتسبون العدوى أثناء الطفولة.

### كيف تنتقل العدوى بفيروس التهاب الكبد؟

فيروس الكبد الوبائي (ب) ينتقل بلامسة دم أو أي سوائل من جسم إنسان حامل للفيروس (اللعاب، المنى، السوائل المهبلية) من أهم طرق انتقال المرض:

١- أثناء الولادة (من الأم المصابة إلى الرضيع)

٢- عن طريق العلاقات الجنسية مع شخص مصاب بالفيروس.

٣- إدمان المخدرات.

٤- عن طريق الدم أو مشتقاته.

٥- عن طريق الوخز بالإبر أو المواد الحادة (أمواس الحلاقة، أدوات الجراحة) الملوثة من إنسان حامل للمرض.

٦- أثناء العمل: الأفراد الصحيين مثل الأطباء الجراحين، أطباء الأسنان، فنيي غسيل الكلى وغيرهم والذين يتعاملون مع الدم البشري.

لا ينتقل الفيروس عن طريق الأكل أو الشرب.

### علامات واعراض التهاب الكبد الفيروسي (B)

الإصابة الحادة بالتهاب الكبد الفيروسي B مترافقة مع التهاب الكبد الفيروسي الحاد وهو مرض يظهر مع ضعف صحي عام و فقدان الشهية والغثيان والقيء والإلام جسدية و حمى معتدلة و اغمقاق لون البول ومن ثم تطور اليرقان وقد لوحظ أن الحكمة الجلدية عرض يمكن أن يظهر في كل أنماط فيروسات التهاب الكبد حيث أن المرض يدوم لعدة أسابيع ومن ثم يتحسن تدريجياً في معظم الأشخاص المصابين ولكن بعض المرضى سوف يعانون من التهاب كبد أكثر شدةً ( قصور كبدي صاعق) ويمكن أن يؤدي ذلك إلى الوفاة وربما تكون الإصابة غير عرضية وتبقى غير مكتشفة .

الإصابة المزمنة بالتهاب الكبد الفيروسي B قد تكون الإصابة لا عرضية أو مترافقة مع التهاب مزمن في الكبد وهذا ما يؤدي إلى تشمع كبد بعد عدة سنوات وهذا النمط من العدوى يزيد بشكل تلقائي حدوث سرطانه الخلية الكبدية (سرطان الكبد)

حوالي ٥٠% من حالات سرطانه الخلية الكبدية في أوروبا ناجمة عن التهاب الكبد الفيروسي (B & C) كما يفضل تجنب استهلاك الكحول لأنه يزيد من خطورة حدوث تشمع وسرطان الكبد كما وجد أنه يوجد علاقة بين فيروس التهاب الكبد B وتطور التهاب الكبد والكلية الغشائي .

عند (١٠-١%) من المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي B ظهر أعراض خارج كبدية مثل التهاب الأوعية المنخر الحاد (التهاب المفاصل العديدي العقدي) والتهاب الكبد والكلية الغشائي (التهاب كبيبات الكلى) والتهاب الجلد الحطاطي في الطفولة (متلازمة كروستي جيانوتي) والأعراض السريرية هي حمى وطفح جلدي والتهاب مفاصل متعدد حيث أن الأعراض السريرية غالباً تبدأ خلال وقت قصير من بدء اليرقان ولكن يمكن أن تستمر طوال فترة التهاب الكبد الفيروسي B الحاد.

حوالي (٣٠-٥٠%) من المرضى المصابين بالتهاب الأوعية المنخر الحاد (التهاب المفاصل العديدي العقدي) هم حملة مزمنة لالتهاب الكبد الفيروسي B.

يترافق التهاب الكبد الفيروسي B مع اعتلال الوظيفة الكلوية الذي وصف عند البالغين ولكنه أشيع الحدوث عند الأطفال حيث أن التهاب الكبد والكلية الغشائي أشيع هذه الاعتلالات كما

يمكن أن يترافق مع اضطرابات دموية أخرى متوسطة بالمناعة مثل فقر الدم اللات نسجي و cryoglobulinemia

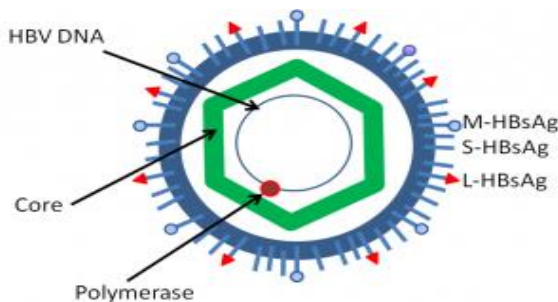
## الفيروسات التي ينتمي اليها التهاب الكبد (B)

### ١- التركيب

ينتمي فيروس التهاب الكبد B إلى عائلة فيروسات الدنا الكبدية وجزيئة الفيروس (فيريون) مكونة من غلاف شمعي خارجي بلا سميدي نووي عشريني الوجوه مكون من بروتين وتملك هذه الفيرونات نصف قطر يعادل ٣٠-٤٢ نانومتر.

البلاسميد النووي يغلف دنا الفيروس وبولميرز الدنا الذي يقوم بفعالية إنزيم المنتسخة العكسية أما الغلاف الخارجي يحتوي على بروتينات مطمورة ضمنه والتي لها دور في ارتباط ودخول الخلايا الهدف.

إن فيروس التهاب الكبد B واحد من أصغر الفيروسات الحيوانية المغلفة وتعرف جزيئات الفيرون ذات نصف القطر ٤٢ نانومتر والتي تمتلك القدرة على أن تصيب الخلايا الكبدية باسم جزيئات دان. بالإضافة إلى جزيئات دان يوجد أجسام خيطية وكروية تفتقر لوجود اللب يمكن أن توجد في مصل الأشخاص المصابين وهذه الجزيئات غير معدية ومكونة من شحوم وبروتينات التي تشكل جزء من سطح الفيرون والتي تدعى المستضد السطحي (HbsAg) والتي تنتج بكثرة خلال دورة حياة الفيروس.



تركيب فيروس التهاب الكبد الوبائي B



## ٢- الجينوم

يتكون مجين فيروس التهاب الكبد الفيروسي ب من DNA حلقي، ولكنه ذو شكل غير مألوف لأن DNA فيه ثنائي الطاق (السلسلة) ولكن بشكل غير مكتمل. ترتبط إحدى نهايتي السلسلة المكتملة ببوليمراز الدنا الفيروسي. يبلغ طول المجين ٣٠٢٠-٣٣٢٠ نيكليوتيد (السلسلة مكتملة الطول) أما السلسلة القصيرة فيبلغ طولها ١٧٠٠-٢٨٠٠ نيكليوتيد. السلسلة سلبية الاتجاه (negative-sense) او غير المرمزة (non-coding) متممة للRNA المرسل الفيروسي.

ويتواجد دنا الفيروس ضمن النواة بعد الخمج بفترة قصيرة. يعود الدنا ثنائي الطاق جزئياً ليصبح مكتملاً بإتمام السلسلة ايجابية الاتجاه ونزع جزئ البروتين من السلسلة سلبية الاتجاه بالإضافة إلى نزع تسلسل قصير من الرنا من السلسلة ذاتها. كما تنزع الأسس غير المرمزة من نهايتي السلسلة سلبية الاتجاه ثم يعاد ربط النهايتين.

وقد تم التعرف إلى ٤ جينات يرمزها الجينوم وهي p،x،c،s يتم ترميز بروتين اللب بواسطة الجين c للمستضد (HB c Ag) وتسبق رامزتها البادئة برامزة البدء AUG الموجودة ضمن إطار القراءة بعيداً عن موقع الابتداء باتجاه النهاية والتي يتم منها إنتاج بروتين اللب (upstream in-frame AUG start codon).

أما مستضد الغلاف (HB e Ag) فينتج بواسطة عملية الشطر الحالّ لطليعة بروتين اللب.

يتم ترميز بوليميراز الدنا بواسطة الجين p. ويرمز الجين s للمستضد السطحي

(HB s Ag)، ويعتبر جين المستضد السطحي إطاراً للقراءة مفرداً وطويلاً ومفتوحاً

one long open reading frame. ولكنه يحتوي على ثلاث رواميز للبدء من

النمط ATG ضمن الإطار وتقسيم بذلك الجين إلى ثلاث أقسام: pre-s1 & s ،

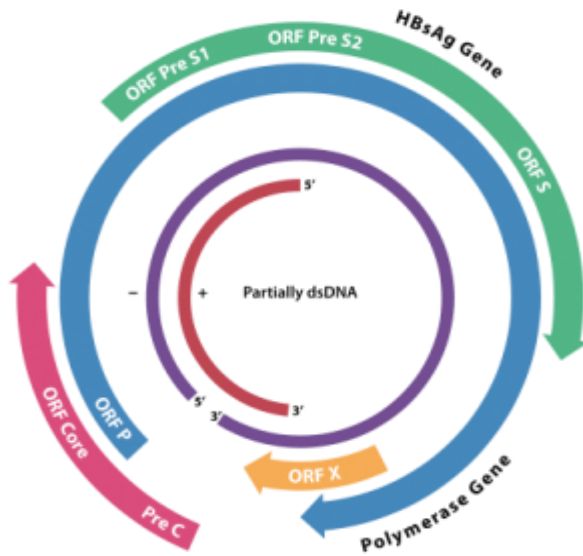
pre-s2 .

وبسبب وجود العديد من روامز البدء، يتم إنتاج عديدات ببتيدي من قياسات مختلفة: كبيرة،

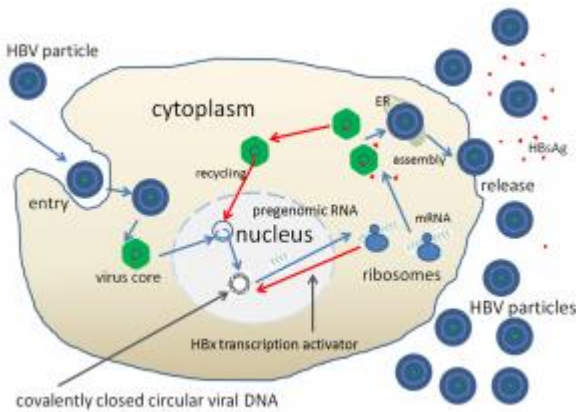
متوسطة وصغيرة الحجم ( Pre-s1 + Pre-s2 + s Pre-s2 + s or s ) .

أما البروتين الذي يرمزه الجين X ، فلم يعرف عمله بشكل دقيق ولكنه يترافق بتطور سرطان

الكبد، ويحفز الجينات التي تعزز من نمو الخلايا وتبطل تفعيل الجزيئات المنظمة للنمو.



جينوم فيروس HBV



تنسخ فيروس HBV

### ٣- عملية التنسخ: replication

تعتبر دورة حياة فيروس التهاب الكبد ب معقدة،

فهو من الفيروسات نظيرة القهقرية القليلة التي

تم التعرف إليها، وتستخدم هذه الفيروسات

اللاقهقرية عملية الانتساخ العكسي (reverse transcription) في عملية التنسخ.

يتم إدخال الفيروس إلى داخل الخلية بعملية الالتقام الخلوي (endocytosis) بعد ارتباطه بمستقبلات NTCP الموجودة على سطح الخلية. وفيما بعد، تقوم بروتينات لدى المضيف تدعى بالشابيرونات chaperones بنقل دنا الفيروس إلى داخل النواة، حيث أن تكاثر الفيروس لا يتم إلا عبر رنا يصنعه إنزيم المضيف.

بعد ذلك، يحوّل دنا الفيروس ثنائي الطاق جزئياً إلى ثنائي الطاق بشكل كامل بواسطة إنزيم البوليميراز الفيروسي ثم يحوّل إلى دنا حلقي مغلق بشكل تساهمي

cccDNA (covalently closed circular DNA)؛ والأخير يعمل كمرصاف لعملية الانتساخ لأربع نسخ من الرنا المرسل بتواسط إنزيم بوليمراز رنا المضيف. إن أطول نسخ الرنا المرسل (وهي أطول من جينوم الفيروس) تستخدم في صنع عدة نسخ من الجينوم وكذلك في صنع بروتين اللب الكابسيد بالإضافة إلى إنزيم بوليميراز دنا الفيروس.

وتالياً، تخضع النسخ الفيروسية الأربعة الناتجة لعمليات تعديل إضافية لتشكيل نساءل الفيروونات، والتي يتم تحريرها من الخلية أو إعادتها إلى النواة للبدء بدورة جديدة لإنتاج نسخ جديدة.

أما الرنا المرسل الأطول فيعاد نقله إلى السيتوبلازما، حيث يقوم بروتين الفيرون p (بوليميراز الدنا) بتخليق الدنا بفعالية الناسخة العكسية لديه.

#### ٤- الأنماط المصلية والأنماط الجينية:

يقع الفيروس ضمن التصنيف المصلي في أربعة أنماط رئيسة (ayw، adw ، ayr ، adr) ويستند هذا التصنيف إلى الحاتمات (epitopes) التي تبرز على بروتينات الغلاف. أما في التصنيف الجيني للفيروس فهو يقسم إلى ثمانية أنماط (A-H) ، وذلك وفقاً لتبدلات تسلسل النيكليوتيدات في الجينوم.

تمتلك الأنماط الجينية توزيعات جغرافية متباينة ويستخدم ذلك في تقفي أثر تطور وانتقال الفيروس.

ويؤثر اختلاف الأنماط الجينية على شدة المرض وسيره ومدى إمكانية حدوث الاختلاطات بالإضافة إلى الاستجابة للعلاج، وقد يكون له أثر على اللقاح .

تختلف الأنماط الجينية بحوالي ٨٪ على الأقل من تسلسلاتها وهذا ما تم تسجيله لأول مرة عام ١٩٨٨ عندما تم وصف أول ٦ أنماط (A-F) أما النمطين الآخرين فقد وصفا فيما بعد .

معظم الأنماط الجينية تم تقسيمها إلى تصنيفات فرعية، لكل منها خصائص مميزة

#### التهاب الكبد الفيروسي (B)

يتداخل فيروس التهاب الكبد B بشكل أساسي في وظائف الكبد بسبب تناسخه داخل الخلايا الكبدية حيث أن المستقبل الوظيفي هو NTCP 38 ويوجد دليل أن هذا المستقبل والمشابه

جداً لمستقبل فيروس التهاب الكبد B عند البط هو D. carboxypeptidase

ترتبط الفيروسات بالخلية المضيفة عبر المجال قبل S من المستضد السطحي الفيروسي وتدخل إلى داخل الخلايا بشكل متسلسل عبر عملية الإلتقام الخلوي.

تتواجد المستقبلات الخاصة بالمجال قبل S بشكل أساسي على الخلايا الكبدية كما تم كشف وجود دنا وبروتينات الفيروس في مواقع خارج كبدية مما يشير إلى إمكانية وجود مستقبلات خلوية لفيروس التهاب الكبد B على سطح الخلايا خارج الكبدية.

خلال الإصابة بالتهاب الكبد B فإن الإستجابة المناعية للمضيف تسبب أذية خلوية كبدية بالإضافة إلى القيام بتصفية الفيروس وعلى الرغم من أن استجابة المناعة الفطرية لا تلعب دوراً هاماً في هذه العملية فإن استجابة المناعة المكتسبة وخصوصاً الخلايا للمفاوية ت السامة للخلايا (CTLs) المخصصة لفيروس التهاب الكبد B تؤدي إلى معظم الأذية المسببة للكبد مترافقة مع إصابة فيروس التهاب الكبد B.

تقوم الخلايا للمفاوية ت السامة للخلايا بالتخلص من الإصابة بفيروس التهاب الكبد B عن طريق قتل الخلايا المصابة بالفيروس وإنتاج السيتوكينات المضادة للفيروس والتي ستستخدم لاحقاً لتطهير الخلايا الكبدية القابلة للحياة من فيروس التهاب الكبد B 48 وبالرغم من أن أذية الكبد تبدأ وتتواسط عبر الخلايا للمفاوية ت السامة للخلايا فإن الخلايا الالتهابية غير محددة المستضدية يمكن أن تزيد من سوء عمل الخلايا للمفاوية ت السامة للخلايا مسببة اعتلال مناعي مرضي بالإضافة إلى أن تفعيل الصفيحات في مكان الإصابة يمكن أن يسهل تراكم الخلايا للمفاوية ت السامة للخلايا في الكبد .

## تشخيص التهاب الكبد الفيروسي (B)

تشمل الاستقصاءات المُجرّاة من أجل تحديد الإصابة بفيروس التهاب الكبد B اختبارات المصل والدم لتحديد إما مستضدات الفيروس (بروتينات مُنتجة من الفيروس) أو الأضداد المُنتجة من المضيف.

إن الكشف عن المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد (HbsAg) B هو الأكثر استخداماً للتحري عن وجود الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي B وهو أول مستضد فيروسي قابل للكشف خلال الإصابة ولكن في المراحل المبكرة من الإصابة يمكن أن لا يكشف هذا المستضد كما أنه يمكن أن لا يكشف في المراحل المتأخرة من الإصابة بسبب تصفيته من قبل المضيف.

يحتوي الفيريون الخامج على جزيء لبي داخلي يغلف المادة الوراثية للفيروس ويتكون الجزيء اللبي عشريني الوجوه من ١٨٠ أو ٢٤٠ نسخة من البروتين اللبي ويعرف باسم المستضد اللبي لفيروس التهاب الكبد (HbcAg) B

خلال هذه النافذة التي لا يزال المضيف فيها مصاباً ولكن يكون متخلص بنجاح من الفيروس فإن أضداد الطور الحاد (IGM) الخاصة بالمستضد اللبي لفيروس التهاب الكبد الفيروسي B يمكن أن تكون الدليل المصلي الوحيد على وجود الإصابة لذلك فإن أكثر المجموعات التشخيصية لالتهاب الكبد الفيروسي B تتضمن المستضد السطحي والأضداد الكلية الموجهة ضد المستضد اللبي للفيروس (أضداد الطور الحاد + أضداد الطور المزمن).

بعد ظهور المستضد السطحي بفترة قصيرة يظهر مستضد آخر يدعى مستضد الغلاف (HbeAg) وبشكل تقليدي فإن ظهور هذه المستضدات في مصلى المضيف مترافق مع معدلات عالية جداً من التناسخ الفيروسي وفعالية خمجية شديدة ولكن في بعض الحالات لا ينتج فيروس التهاب الكبد B مستضد الغلاف لذلك هذه القاعدة ليست دائماً صحيحة.

خلال الإصابة الطبيعية بالتهاب الكبد الفيروسي ب يمكن أن يتم تصفية مستضد الغلاف وتظهر الأضداد الموجهة ضد مستضد الغلاف مباشرةً وهذا التحول المصلي مترافق دوماً مع انخفاض كبير في درجة التناسخ الفيروسي.

وإذا كان المضيف قادراً على التخلص من الإصابة فإنه في نهاية المطاف سيصبح المستضد السطحي غير قابل للكشف وسوف ترتفع الأضداد الموجهة ضد المستضد السطحي والمستضد اللبي الخاصين بالتهاب الكبد الفيروسي ب

(anti-HBs and anti-HBc IgG)، 31 وتدعى الفترة الموجودة بين اختفاء المستضد السطحي وظهور الأضداد الموجهة ضد المستضد السطحي (anti-HBs IgG) بفترة النافذة.

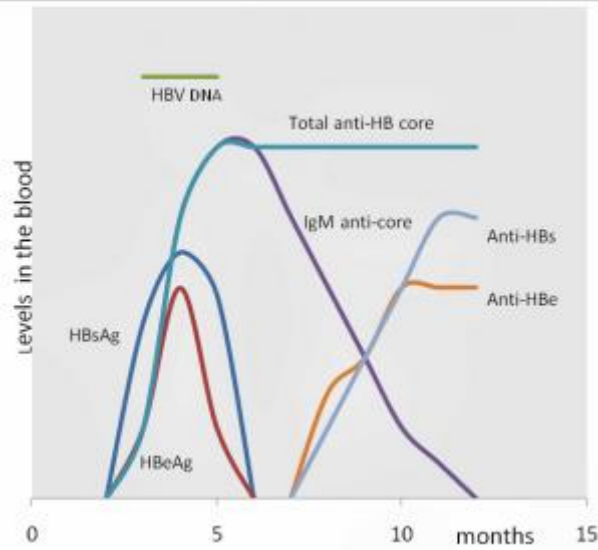
إن الشخص سلبي المستضد السطحي وإيجابي الأضداد الموجهة تجاه المستضد السطحي فإن هذا يدل على وجود إصابة سابقة أو أن الشخص كان قد أخذ لقاح مضاد لفيروس التهاب الكبد ب سابقاً.

وإن الأشخاص الذين تستمر عندهم إيجابية المستضد السطحي على الأقل لمدة ستة أشهر يعتبرون مرضى حاملين لالتهاب الكبد الفيروسي ب.

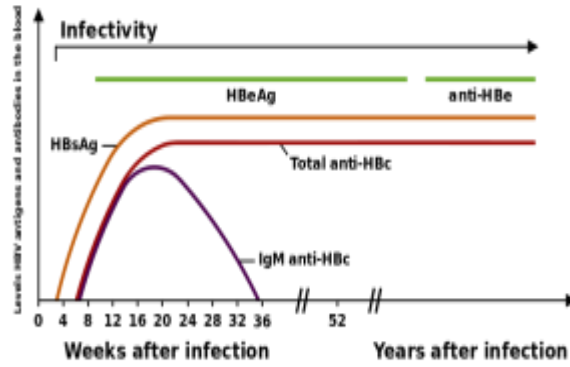
إن الأشخاص الحملة لفيروس التهاب الكبد ب يمكن أن يكونوا مصابين إصابة مزمنة بالتهاب الكبد الفيروسي ب وهذا سوف ينعكس بارتفاع مستويات أنزيمات الكبد في المصل (ALT) بالإضافة إلى التهاب على مستوى الكبد وهذا ما سوف يحدث إذا كانوا في طور التصفية من الإصابة المزمنة.

إن الأشخاص الحملة الذين لديهم انقلاب في الحالة المصلية الإيجابية لمستضد الغلاف إلى حالة سلبية وخصوصاً الأشخاص الذين تعرضوا للإصابة وهم بالغين يملكون درجة ضئيلة جداً من التضاعف الفيروسي وبالتالي ربما يملكون خطورة أقل من الاختلاطات على المدى الطويل ونسبة أقل من انتقال الإصابة إلى الآخرين مقارنة بالمرضى إيجابيين لمستضد الغلاف. تستخدم اختبارات (PCR) في تحديد وقياس عدد نسخ دنا فيروس التهاب الكبد الفيروسي ب وهذا ما يسمى الجمل الفيروسي وهذه الاختبارات تستخدم لتقييم حالة إصابة المريض بالإضافة لمراقبة المعالجة وإن المرضى الذين لديهم جمل فيروسي عالي يتميزون بأنهم يملكون خلايا كبدية لها مظهر الزجاج المعشى على الخزعة.

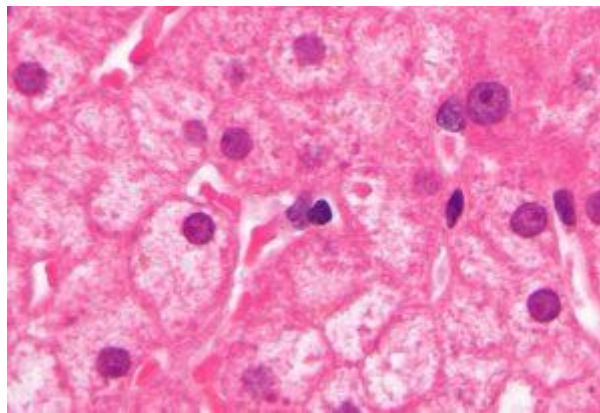




الأجسام المضادة والمستضدات التي تظهر في دم شخص مصاب بالتهاب الكبد الوبائي الحاد



الأجسام المضادة والمستضدات التي تظهر في دم شخص مصاب بالتهاب الكبد الوبائي المزمن



خلايا الكبد كما تظهر في عينة مأخوذة من كبد شخص مصاب بالتهاب الكبد الوبائي المزمن صبغة هيماتوكسيلين وايوسين

## الوقاية من التهاب الكبد الفيروسي (B)

يوصى بإعطاء اللقاحات بشكل روتيني من أجل الوقاية من التهاب الكبد الفيروسي ب منذ عام ١٩٩١ في الولايات المتحدة الأمريكية ومعظم اللقاحات تعطى على ثلاث جرعات خلال عدة أشهر وإن الاستجابة الحامية للقاح تعرف بتركيز الأضداد الموجهة ضد المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد ب والذي يكون كحد أدنى مساوياً  $10\text{mIU/ ml}$  في مصّل المستقبل.

يكون اللقاح أكثر فعالية عند الأطفال و ٩٥% منهم يملكون مستويات كافية من الأضداد للحماية ضد الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي ب وهذه النسبة تنخفض ل ٩٠% بعمر ال ٤٠ سنة و ٧٥% فوق عمر ال ٦٠ سنة.

إن الحماية المحققة باللقاح تدوم لفترة طويلة حتى بعد انخفاض مستوى الأضداد لأقل من  $10\text{mIU/ m}$ .

كما يوصى بإعطاء اللقاح لكل الولدان عند الولادة من أم مصابين بالتهاب الكبد الفيروسي ب وإن مشاركة الأمينوغلوبولين المضاد لالتهاب الكبد الفيروسي ب مع اللقاح مباشرة بعد الولادة يمنع انتقال التهاب الكبد الفيروسي ب إلى الوليد في الفترة ما حول الولادة بنسبة ٨٦% إلى ٩٩% من الحالات

كل الأشخاص الذين لديهم خطورة التعرض لسوائل الجسم مثل الدم يجب عليهم أن يأخذوا اللقاح المضاد لفيروس التهاب الكبد ب إذا لم يأخذوه مسبقاً<sup>56</sup> ويوصى بأجراء اختبار من

أجل التأكد من فعالية التمنيع ويجب إعطاء جرعات إضافية للأشخاص الذين ليس لديهم مناعة كافية ضد التهاب الكبد الفيروسي ب.

إن غسل النطاف في التقنية التكنولوجية التناسلية المساعدة ليس ضرورياً عند الذكور المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي ب من أجل الوقاية من انتقال الفيروس ما لم تكون شريكته ملقحة بشكل فعال ضد هذا المرض.

عند النساء المصابات بالتهاب الكبد الفيروسي ب تكون خطورة الانتقال من الأم إلى وليدها عبر السوائل داخل الوريدية غير مختلف عن خطورة انتقاله أثناء تلقيح البويضة العفوي.

إن الأشخاص الذين لديهم خطورة عالية للإصابة يجب أن يجروا اختبار لمعرفة إذا ما كانوا قد أصيبوا بالفيروس وذلك من أجل البدء بمعالجة فعالة للأشخاص المصابين منه كما يوصى بإجراء اختبارات المسح عند عدة مجموعات من الأشخاص الذين لم يتلقوا اللقاح المضاد لالتهاب الكبد الفيروسي ب ولديهم إحدى العوامل التالية: أشخاص من مناطق في العالم حيث يكون انتشار التهاب الكبد الفيروسي ب أكثر من ٢%، والأشخاص المصابين بمرض نقص المناعة المكتسب (الإيدز)، ومستخدمي الأدوية داخل الوريدية، والذكور الذين يمارسون الجنس مع أمثالهم والذين يعيشون مع شخص مصاب بالتهاب الكبد الفيروسي ب.

### **التلقيح من التهاب الكبد الفيروسي (B)**

في ١٠- ٢٢ سنة متابعة الدراسات لم يحدث حالات من التهاب الكبد الفيروسي ب بين الأشخاص الذين لديهم جهاز مناعة طبيعي وكانوا قد أخذوا لقاح التهاب الكبد الفيروسي ب ولكن عدد نادر من الإصابات المزمنة بالتهاب الكبد الفيروسي كانت قد وثقت.

## معالجة التهاب الكبد الفيروسي (B)

إن الإصابة الحادة بالتهاب الكبد الفيروسي ب لا تحتاج دائماً للمعالجة ومعظم البالغين يتخلصون من الإصابة بشكل عفوي وإن المعالجة المبكرة المضادة للفيروس ممكن أن تكون مطلوبة عند أقل من ١% من المرضى الذين تأخذ عندهم الإصابة مجرى شديد العدائية (التهاب كبد خاطف-صاعق) أو عند الأشخاص مضعفي المناعة ومن الجهة المقابلة فإن معالجة الإصابة المزمنة ربما تحتاج إلى معالجة للتقليل من خطورة التشمع وسرطان الكبد.

إن المرضى المزمنين الذين لديهم ارتفاع مستمر لإنزيم الألانين ترانسفيراز ((ALT في المصل (دليل واسم على وجود أذية كبدية) مع ارتفاع مستوى دنا فيروس التهاب الكبد الفيروسي ب في المصل هم استنطاب لبدء المعالجة وتستمر المعالجة لمدة ٦ أشهر وقد تمتد حتى ١٢ شهر وذلك اعتماداً على نوع الدواء والنمط الجيني.

وبالرغم من أنه لا يوجد دواء حتى الآن يمكنه الشفاء من الإصابة ولكن يمكنه إيقاف الفيروس ومنع تناسخه وهذا من شأنه تخفيف أذية الكبد.

وفي عام ٢٠٠٨ كان هناك حوالي سبعة أدوية مرخصة لمعالجة الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي ب في الولايات المتحدة الأميركية وتشمل هذه الأدوية: لاميفودين (ايبيفير)، أديفوفير (هيبسيرا)، تينوفوفير (فيراد)، تيلبيفودين (تيزكا)، اينتكافير (باراكلود) بالإضافة إلى أدوية معدلة للجهاز المناعي مثل انترفيرون ألفا ٢ (أ) وبيغلاتد انترفيرون ألفا ٢ (أ) (بيغاسيس).

كما توصي منظمة الصحة العالمية بمشاركة تينوفوفير والانتيكافير كخط علاجي أول ويحتاج غالبية المرضى الذين يعانون من تشمع حالي للمعالجة.

يستخدم الانتيرفيرون حقناً إما يومياً أو ثلاث مرات أسبوعياً ويدعم باستخدام بيبغيلاتيد انتيرفرون مرة أسبوعياً وإن بعض الأشخاص أكثر قابلية للاستجابة للدواء أكثر من غيرهم وهذا الشيء ربما بسبب اختلاف النمط الجيني للفيروس أو بسبب اختلاف الوراثة بين المرضى.

تعمل المعالجة على التقليل من تناسخ الفيروس في الكبد وهذا يعني تخفيف الحمل الفيروسي (عدد نسخ دنا الفيروس التي تقاس في الدم) وإن الاستجابة للمعالجة تختلف بين الأنماط الجينية للفيروس.

إن المعالجة بالانتيرفيرون يمطن أن تنتج تحول مصلي للمستضد الغلاف من إيجابي إلى سلبي حوالي ٣٧% في النمط الجيني (أ) و فقط ٦% في النمط الجيني (د) وإن النمط الجيني (ب) يمتلك تحول مصلي مماثل لذلك الموجود في النمط (أ) بينما النمط (ج) يمتلك تحول مصلي في حوالي ١٥% من الحالات وإن استمرار فقدان مستضد الغلاف بعد المعالجة يبلغ حوالي ٤٥% في النمطين الجينيين (أ، ب) و فقط حوالي ٢٥-٣٠% في النمطين (ج، د).

## تشمع الكبد

يوجد عدة اختبارات مختلفة من أجل تحديد درجة التشمع الموجودة إن أفضل اختبار هو

(transient elastography (FibroScan

ولكنه باهظ الثمن ولكن عندما تكون التكلفة هي المشكلة يمكننا اللجوء إلى اختبار آخر وهو نسبة اسبارتات أمينوترانسفيراز إلى الصفائح.

## إعادة الإصابة بمرض التهاب الكبد الفيروسي (B)

يستمر وجود دنا فيروس التهاب الكبد ب في الجسم بعد الإصابة وقد ينكس المرض عند بعض وبالرغم من أن عودة تفعيل المرض نادرة ولكن أكثر ما تشاهد عند مستهلكي الكحول ومدمني المخدرات أو عند الأشخاص الذين لديهم اضطراب على مستوى جهازهم المناعي. إن فيروس التهاب الكبد ب يمر عبر دورات من التناسخ ومن اللاتناسخ، حيث أن حوالي ٥٠% من الحاملين اللذين تظهر لديهم دلائل الإصابة على مستوى الأنسجة يحدث عندهم إعادة تفعيل الفيروس بشكل حاد.

إن الذكور الذين لديهم الخط القاعدي لل ALT هو ٢٠٠ UL/L هم أكثر عرضة بثلاث مرات لتطويع عودة تفعيل المرض من المرضى مقارنة مع الذين لديهم مستويات منخفضة من ال ALT ، وبالرغم من أن عودة التفعيل تحدث بشكل عفوي ولكن الأشخاص الذين يخضعون للمعالجة الكيماوية هم أكثر خطورة.

تعمل الأدوية المضعفة للمناعة على زيادة تناسخ فيروس التهاب الكبد ب بينما تقوم على تثبيط عمل الخلايا اللمفاوية السامة للخلايا في الكبد.

تختلف خطورة عودة التفعيل اعتماداً على الملف المصلي للمريض حيث أن المرضى الذين يكون عندهم المستضد السطحي قابل للكشف في الدم يكونون أكثر عرضة لحدوث عودة التفعيل (النكس) ولكن حتى الذين لديهم الأضداد الموجهة ضد المستضد اللبي قابلة للكشف في الدم فهم أيضاً عرضة لحدوث عودة التفعيل إن وجود الأضداد الموجهة ضد المستضد السطحي في الدم والذي يعتبر واسم على المناعة لا ينفي حدوث عودة التفعيل (النكس) كما أن المعالجة الوقائية بالأدوية المضادة للفيروس يمكن أن تمنع حدوث المراضة الخطيرة المترافقة مع عودة تفعيل التهاب الكبد الفيروسي ب .

## الخلاصة

\* كل العاملين في الطواقم الطبية المختلفة بما في ذلك العاملين في المختبرات الطبية ومصارف الدم بضرورة ان يقوموا بالتطعيم ضد فيروس التهاب الكبد (B).

\* على كل العاملين في قطاع الصحة من أطباء وجراحين وأطباء اسنان وممرضات وممرضين والعاملين بالمختبرات الطبية ومصارف الدم وغيرهم معاملة كل من الدم وسوائل الجسم والمواد الملوثة بهما على انهم يحتوون على فيروس العوز المناعي (HIV) وفيروسات التهاب الكبد والجراثيم الممرضة الأخرى التي تنتقل عن طريق الدم.

\* لبس القفازات شرط أساسي عند التعامل مع العينات الكلينيكية واي مواد أخرى قد تحتل أن تكون ملوثة بالدم وسوائل الجسم ويجب عدم التهاون مع كل من يخالف هذه القاعدة بغض النظر عن وظيفته.

\* يجب على كل العاملين بالمختبرات الطبية الامتناع عن استخدام الفم في سحب المحاليل بواسطة المصاصات، تناول الطعام، المياه أو التدخين عند مزاولتهم لعملهم بهذه المعامل.

\* مستخدمي المخدرات عن طريق الإبر والممارسين للعلاقات الجنسية الغير مشروعة والغير مقصورة على شريك واحد هم أكثر الناس عرضة للإصابة بفيروسات التهاب الكبد ب وج بالإضافة إلى فيروس العوز المناعي المسبب للإيدز.



\* يجذب عدم استخدام شفرات الحلاقة أو فرش الأسنان المستخدمة من قبل أشخاص آخرين حتى لا يتعرض الإنسان إلى احتمال الإصابة بفيروسات التهاب الكبد ب وج وفيروس العوز المناعي المسبب للإيدز.

أحد أنواع الالتهابات التي تصيب الكبد وتؤثر على صحة الشخص مما قد يسبب مضاعفات خطيرة مثل تشمع الكبد وفشله وسرطانه. ويلعب التطعيم دوراً أساسياً في الوقاية من المرض، بالإضافة لمراعاة أسس النظافة الشخصية وإرشادات منع انتقال العدوى. يعتبر الكبد أكبر أعضاء الجسم، وهو يقوم بدور أساسي في الأيض وتحويل الطعام إلى طاقة وإزالة السموم من الجسم، كما يفرز العصارة الصفراوية، وهي سائل مخضر اللون يلعب دوراً مهماً في عملية الهضم. قد لا تظهر الأعراض والعلامات عند بعض المرضى في حاله الإصابة مما قد يؤدي للفشل الكبدي وتليفه، ثم ظهور، C أو B بالفيروسات الأعراض والعلامات والتي يصعب علاجها، ويستمر لفترة طويلة هناك عدة أسباب لالتهاب الكبد، وهي ليست قاصرة على الفيروسات. فهناك الأدوية التي من الممكن أن تسبب التهابات في الكبد وكذلك الالتهابات المناعية. وتعتبر الالتهابات الفيروسية من أشهر هذه الأمراض. وعند استمرار الالتهاب إلى أكثر من ستة شهور فإننا نرسم إلى هذا النوع بأنه من Chronic Hepatitis الالتهابات المزمنة التهاب الكبد الحاد ينتج عن توطن الفيروس في الكبد وتكاثره بصورة سريعة مما ينتج عنه انتفاخ وتمزق لجدران الخلايا الكبدية وكذلك انتشار وبصورة مكثفة لكريات الدم البيض بأنواعها المختلفة في أنحاء الكبد المختلفة للحد من شدة انتشار الفيروس. ومن العادة أن يستمر هذا الالتهاب لفترة قصيرة من الزمن. الجدير بالذكر أن التهاب الكبد الحاد غالباً لا يؤدي إلى

تلف مزمن كما هو الحال في الالتهاب الكبدي المزمن اضطراب في الجهاز العصبي وبدرجاته  
الشديدة يؤدي إلى الغيبوبة الكبدية

- ألم في المنطقة العلوية ، فقدان في الشهية.

- اصفرار في العين وبقية الجسم (اليرقان).

- تلون البول باللون الداكن

لذلك فإن الأشخاص المصابين من الممكن أن يشعروا بأعراض التهاب الكبد الحادة لبضعة

أيام أو أسابيع ولكن عند شفائهم فإن المريض يشفى تماماً ولا تبقى أية أعراض جانبية أو

إصابة مزمنة في الكبد . علماً بأنه في حالات نادرة تتدهور حالة المريض أثناء شدة الالتهاب

لدرجة أنها تؤدي إلى الوفاة أو أن يكون المريض بحاجة إلى زراعة كبد على وجه السرعة

## المصادر والمراجع/

١- صيهود، انوار صالح: انماط التهاب الكبد الفيروسي B و C وعلاقته ببعض عوامل الدم الوظيفية والمناعية، (٢٠٠٨)، رسالة ماجستير، جامعة القادسية.

٢- أ.د. محمد عبد السلام الجندي: القاهرة، جامعة المنوفية، معهد الكبد القومي.

٣- ابو شادى الروبى : الكبد ، دار الشروق ، المكتبة الطبية ، بيروت ، ١٩٩٤ ، ط ١ .

4- AL-Shook, M *et al.* (2008) Immunological Changes

Associated with Chronic Hepatitis B Virus Infection .

5- Benenson, A.S. (1997). Control of communicable diseases in man PP:217-233

6- Chernick, M. R. and Friis, R. H. (2003) . Introductory Biostatistics for the Health Sciences . John Wiley & Sons, Inc., Hoboken , New Jersey , Canada .