



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ديالى – كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة / الدراسات العليا

تقييم عملية موت الخلايا المبرمج لدى المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي نمط ب

رسالة مقدمة

الى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة ديالى وهي
جزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في علوم
الحياة (الأحياء المجهرية)

من قبل

مروج علي فهد مكي الراوي

بإشراف

أ.م. د. محمد عبدالدايم صالح

أ.د. عباس عبود فرحان

2013 م

1434 هـ

2- استعراض المراجع Literature review

1-2: الكبد The Liver

عدت الحضارات القديمة في بلاد ما بين النهرين الكبد بمثابة بحر الحياة ، لأنه يمثل نقطة المركز لتجمع الدم من كل أنحاء الجسم ، يعد الكبد أكبر عضو غدي في الجسم وهو من ملحقات الجهاز الهضمي إذ يزن حوالي كيلوغرام ونصف في الإنسان البالغ (Berenguer و Wright،2002)

ينقسم الكبد الى أربعة فصوص غير متساوية بالحجم بلون بني احمر ، يقع في الجانب الأيمن من التجويف البطني تحت الحجاب الحاجز، إذ يلعب الكبد دوراً مهماً في وظائف الجهاز المناعي للجسم مثل صنع بعض مكونات المتمم Complement Components ، كما يلعب دوراً كبيراً في إزالة معقد الضد و المستضد (antigen-antibody complex) الذي ينشأ في الجهاز الهضمي و يحدث التهاب الكبد بسبب العديد من العوامل منها الإصابة بفيروس التهاب الكبد نمط ب (Aljooani وآخرون،2012).

2-2 : التهاب الكبد الفيروسي Hepatitis virus

يعد التهاب الكبد hepatitis من أقدم الأمراض التي عرفها الإغريق والرومان ، ويعد هايبيوقراط Hippocrates أول من لاحظ حدوث وبائية اليرقان jaundice ، وهي اصفرار الجلد والتي تؤكد حقيقة عدم قدرة الكبد على تنظيف الدم من الصفراء ، فالتهاب الكبد ليس مرضاً واحداً وإنما هو مصطلح يعني التهاب خلايا الكبد inflammation of the liver cells والكبد يلعب دور أساس في الأيض الخلوي فمن الممكن أن يؤثر فيه أي فيروس (Al-Turfi،2006). هناك أنواع من الفيروسات لها القابلية على إصابة الكبد ، التأثير فيه وتحطيم خلاياه على وجه التحديد تدعى بفيروسات الكبد ، سميت أبجدياً تسميات مختلفة A, B, C, D, E, F,G والتي تنتمي لعوائل مختلفة ، ويعد فيروس التهاب الكبد Hepatitis C virus (HCV) ، فيروس التهاب الكبد

Hepatitis B virus (HBV) من أكثر الفيروسات خطورة والذين يسببان إصابة مزمنة ومميتة (CDC، 2012) .

3-2: التهاب الكبد الفيروسي نمط ب (Hepatitis B virus (HBV)

تم تمييز انتقال الفيروس لأول مرة عن طريق الدم ومنتجاته في ألمانيا عام 1883 نتيجة اخذ لقاح الجدري إذ تطور اليرقان لدى (15%) من مستلمي اللقاح (Berenuer و Wright، 2002). هذا فضلا عن إصابة العديد من الجنود في الحرب العالمية الثانية نتيجة أخذهم لقاح الحمى الصفراء ، تم تمييز الفيروس المنتقل عن طريق الدم والمسبب لليرقان، بعد ذلك أطلق عليه التهاب الكبد المصلي serum hepatitis والذي سُمي فيما بعد HBV وفي العام 1970 اكتشف العالم Dane وجماعته جزيئة الفيروس في نماذج الدم المفحوصة في المجهر الالكتروني ، ذكر إنها عبارة عن جزيئات ذات أقطار 42nm,22nm,200nm إذ تعد جزيئة Dane هي المرضية (Liang، 2009) . وبعد فيروس HBV أكثر خطورة من فيروس HAV إذ تم التمييز بينهما منذ عام 1930، ينتمي الفيروس إلى عائلة Hepadnaviridae ويسمى بجنس ortho hepadna virus وسمي بالقاتل الساكن quite killer (Al-Turfi، 2006) .

4-2: تركيب الفيروس Virus Structure

يتألف جينوم فيروس HBV من جزيئة دائرية مفردة تحوي بداخلها على شريط مزدوج من DNA يبلغ طول جينوم الفيروس 42nm ، ويتألف من مكونين الأول هو viral core(DNA) الذي يمثل الجزء الفعال للإصابة بالفيروس (HBcAg) يحتوي اللب على شريط مزدوج من DNA وأنزيم بلمرة الدنا DNA و مستضدات اللب (HBcAg) وأيضا مستضد الغلاف "e" أما المكون الثاني فهو الغطاء البروتيني الخارجي الذي يحوي على المستضدات السطحية (HBsAg) (Mast وآخرون، 2004) .

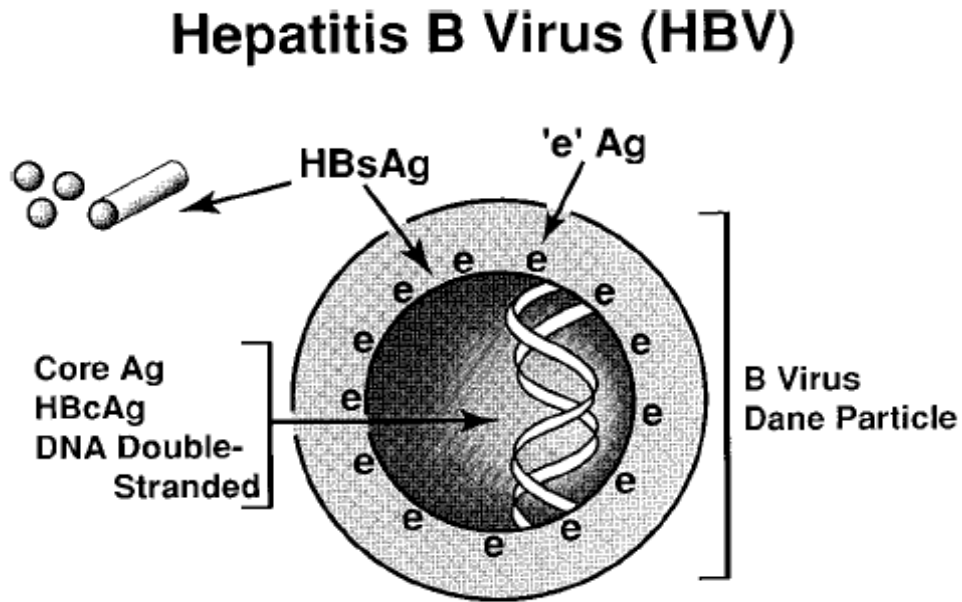
5-2 : أشكال الفيروس Virus Morphology

لوحظت ثلاثة أشكال بالمجهر الالكتروني لمصل موجب لـ HBs Ag

1- جزيئة كروية بقطر 22nm .

2- خيطية الشكل بطول 200nm .

3- الشكل المعدي والمسمى بجزيئة دان Dane particle فإنها تحتوي على غلاف حلزوني التناظر، بقطر 42nm و ثنائية الحامض النووي ds circular DNA وبحجم 3.2Kb ، (Wang وآخرون، 2004) ، والشكل الآتي يوضح شكل مكونات جزيئة الفيروس :



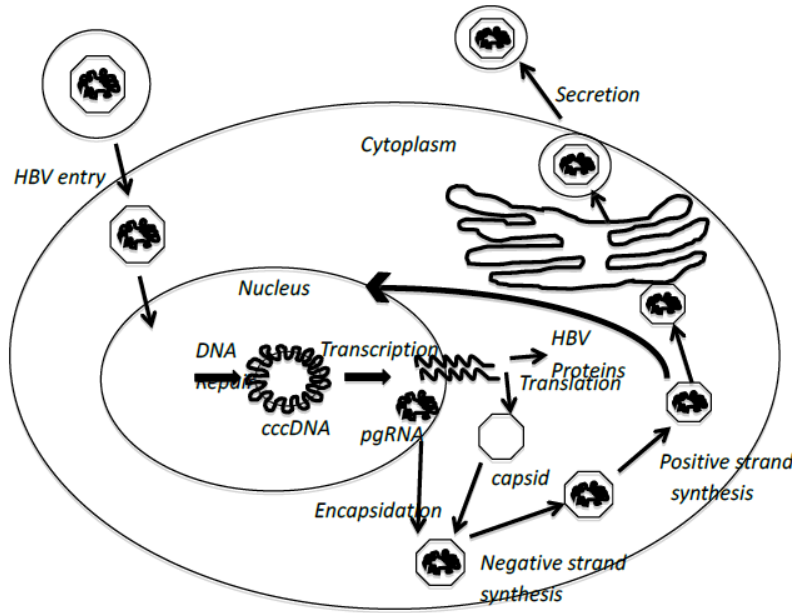
شكل (2- 1) : تركيب جزيئة الفيروس (Gitlin، 1997) .

Virus Replication

6-2: تضاعف الفيروس

يتم دخول الفيروس بواسطة الاتصال المباشر، والالتحام بغلاف الخلية الكبدية كما يدخل الفيروس غير المغلف داخل الخلية ، وينتقل لب الفيروس الى النواة ثم يبدأ الفيروس بتمثيل الشريط الموجب لشريط DNA وبعد اكتمال جينوم الفيروس يتحول الى الشكل الدائري المغلق لشريط DNA (CCC DNA) ويتم تمثيل mRNA بالاستنساخ العكسي ، والذي يحفز بواسطة أنزيم المضيف RNA polymerase II ويعمل mRNA في صناعة البروتين بوصفة كقالباً للشريط السالب

لجينوم الفيروس وهذه الخطوة تحفز بواسطة الأنزيم الناسخ العاكس . بعد ذلك يتم استنساخ DNA الفيروس وانتقاله الى الساييتوبلازم ، الذي يترجم فيما بعد الى الغلاف ، اللب وما يحيطه وبروتين X و أنزيم الفيروس DNA polymerase ويتم تعبئة الفيروس في ساييتوبلازم الخلية الكبدية ، بعد انتهاء التضاعف يتم انتقال لب الفيروس الى النواة وعبره الى الشبكة الاندوبلازمية الداخلية أو جهاز كولجي ويكتسب الغلاف البروتيني هناك (Surface, L, and M) وقبل أن يتحرر من الخلايا (Juergen و Michael، 2007) . إن الشكل الآتي يوضح دورة تكاثر فيروس HBV (Rawat وآخرون، 2012) .



شكل (2-2) : يوضح دورة تكاثر فيروس HBV (Rawat وآخرون، 2012) .

7-2 : طرق الانتقال Transmission

ينتقل فيروس التهاب الكبد HBV عن طريق السوائل الجسمية من خلال الاتصال بالشخص المصاب ، يعد الدم من وسائل الانتقال فضلا عن اللعاب ، السائل المنوي كما يتوافر الفيروس في العرق ، والدموع ، والإفرازات المهبلية ، والإدرار ، وفرشاة الأسنان ، وأمشاط الحلاقة للشخص المصاب ، ويمكن انتقال الفيروس أيضا عن طريق الوشم ، أو الأدوات المستخدمة في عيادات طب

الأسنان (Niederhanser، 2011) ، ويمكن انتقال الفيروس من الأم المصابة الى طفلها في إثناء فترة الحمل أو بعدها خلال فترة الرضاعة (Ranger وآخرون ، 2002) . كذلك ينتقل عن طريق الجلد المجروح أو المخدوش من خلال التماس بسوائل الشخص المصاب ، وينتقل عن طريق الاتصال الجنسي مع الشخص المصاب ، وان نسبة الانتقال الجنسي في الولايات المتحدة الأمريكية بلغت (30-40%) (Wright و Berenguer ، 2002) .

ولكون الفيروس يتحمل الظروف الخارجية بشكل عام (الحرارة ، والجفاف ، والكحول و المطهرات ، والغليان لمدة 5 دقائق) لذا فمن الممكن بقاءه في المحاقن الملوثة والمواد الجراحية ، أي ينتقل عن طريق الحقن parental فحوالي (10%) من التهاب الكبد الفيروسي نمط ب ينتقل عن طريق نقل الدم ، ويعد مرضى الثلاسيميا ، ومرضى الهيموفيليا من أكثر المرضى المعرضين للإصابة بـHBV نتيجة نقل الدم المتكرر لهم ، فضلا عن منتجات الدم (Ranger وآخرون ، 2002) . ويمكن بقاء الفيروس في الدم والسوائل الأخرى لفترة طويلة في درجة حرارة الغرفة ، و لمدة تتجاوز 6 أشهر و تزداد فترة البقاء بانخفاض درجة الحرارة ، كما ويمتاز الفيروس بقدرته على البقاء خارج جسم الإنسان لأيام عدة (Ekwenye ، 2007) .

8-2: الإعراض السريرية Clinical manifestation

1-8-2: الإصابة بالطور الحاد (Acute Hepatitis)

تكون الإصابة بطور الحاد إما إصابة بدون أعراض مرضية وخاصة عند الأطفال أو إصابة تصاحبها أعراض مرضية مختلفة مثل اختلال في وظيفة الكبد الذي يظهر على شكل ارتفاع في مستوى إنزيمات الكبد إذ تستمر الأعراض أكثر من أربعة أسابيع وقد تطول إلى ثلاثة أشهر، وفي كثير من الأحيان تتطور إلى حالة مزمنة وخاصة عندما تحمل الإصابة الأولى في عمر مبكر (قبل سن العاشرة من العمر) ، وفي بعض الإصابات الحادة لا تظهر أي أعراض للشخص المصاب (Aljooani وآخرون ، 2012) . وفي الإصابة المصاحبة للأعراض يشعر المريض بالإعراض التالية : الإحساس بالتعب ، والإرهاق وارتفاع درجة الحرارة ، و فقدان الشهية ، وآلام في البطن ،

وغثيان ، وقيء ، وإسهال ، واليرقان ويشمل: (اصفرار البول ، وتغير لون البراز إلى اللون الفاتح ، واصفرار الجلد وملتحمة العين) (Alao وآخرون ، 2009) .

2-8-2: الإصابة بالطور المزمن (Chronic Hepatitis)

تعد الإصابة مزمنة بوجود المستضد السطحي HBsAg في المصل لفترة أكثر من ستة أشهر أو وجود المستضد السطحي بغياب anit-HBc (IgM) ، وتتوافر عوامل أخرى متعلقة بالمضيف ربما تزيد من شدة الإصابة المزمنة والتي تضم الأمراض المزمنة مثل الفشل الكلوي ، ونقص المناعة الذاتي ، فضلا عن داء السكري (Parslow وآخرون ، 2001) . وفي المراحل المتقدمة من المرض يصاب المريض بالمخاطر الآتية : التهاب الكبد المزمن بنوعيه البسيط chronic carrier ، والفعال chronic active hepatitis الذي غالبا ما يتطور الى مخاطر حدوث تشمع وسرطان خلايا الكبد بنسبة 15-25% (Sawke وآخرون ، 2010) .

9-2: طرائق التشخيص Diagnosis

يتم تشخيص الفيروس بالطرائق المختبرية السيرولوجية للكشف عن العلامات المصلية للفيروس ، والفحوصات الكيميائية الحيوية التي تشمل فحوصات الكبد .

1-9-2: العلامات المصلية Serological markers

1-1-9-2 Anti-HBs and HBs- Ag المستضد وال ضد السطحي

يظهر المستضد HBs-Ag في الإصابة الحادة acute ، أو المزمنة chronic بالفيروس بعد حوالي 4-6 أشهر وتستمر لسنوات أو ربما مدى الحياة ، وتشير الأجسام المضادة Anti-HBs على الحماية المناعية (Almeida ، 2011) ، إذ يظهر HBs-Ag في المرضى قبل ظهور أعراض مرض hepatitis ، أو انه يرتفع في المصل الحاوي على (ALT) ، أن توافر Anti-HBs ضد المستضد HBs-Ag دلالة على الاستجابة المناعية للفيروس Immunity to HBV ، أو دلالة على الإصابة القديمة أو التلقيح vaccinatetion (Lin و Kirchner ، 2004) .

2-1-9-2 مستضد الغلاف وضده Anti-HBe and HBe- Ag

يقصد به البروتين الغلافي لفيروس التهاب الكبد HBeAg الذي يتوافر بشكل ذائب بالدم (Scuderi، 2003). يظهر هذا المستضد بعد مستضد HBsAg بقليل خلال (2-3) أشهر ويتضمن التحري عن المستضد e للفيروس HBV ، ويعرف هذا المستضد بقابلية الفيروس العالية للإصابة والانتقال بشكل عمودي من الأم إلى الطفل vertical transmission ، ويشير إلى الاستمرار في تضاعف الفيروس في الكبد (Lok، 2001) .

أن توافر HBeAg يكون مرتبطاً مع تحديد HBV-DNA في المصل وإمراض الكبد الفعالة Active liver disease (Fang وآخرون ، 2009) ويظهر التحول المصلي من HBe-Ag إلى Anti-HBe مبكراً في المرضى المصابين بالإصابة الحادة ، كما يمثل التحول المصلي إلى Anti-HBe أهمية في علاج مرض التهاب الكبد بوصفه علاجاً مضاداً للفيروس (Manesis و Hadjiyannis ، 2001) .

3-1-9-2 مستضد اللب HBe- Ag

يتوافر هذا المستضد في خلايا الكبد المصابة hepatocytes فقط ولا يتوافر في المصل إذ يمكن التحري عنه ولا يعد علامة مصلية HBV markers antibodies ، لكن الأجسام المضادة تظهر في بداية المرض ، ويظهر IgM الذي يشير إلى إصابة حديثة أو حادة خلال 6 أشهر من الإصابة ، أما IgG يظهر متأخراً إذ يشير إلى إصابة قديمة أو مزمنة (Almeida، 2011) و (Lin و Kirchner ، 2004) .

4-1-9-2 أضداد اللب Anti-core

إن Anti-HBc هو أول الأجسام المضادة التي تظهر والتي تشير إلى إصابة حديثة أو سابقة ، Anti-HBc IgM ويوجد بمعدل مرتفع خلال الإصابة الحادة وضمن الستة أشهر الأولى ، ثم يبدأ بالتلاشي على الرغم من استمراره في بعض الحالات مع الإصابة المزمنة أما Anti- HBc IgG يتوافر في الإصابات السابقة ، ويبقى مدة طويلة (Almeida، 2011) . يكون خلال الإصابة

الحادة صنف IgM هو السائد مما يساعد في تشخيص المرض مع توافر HBsAg positive في
مصل المرضى الذي قد يتفاقم الى الحالة المزمنة (Liang، 2009) .

وقد بينت AL-Azi (2012) وجود علاقة معنوية إحصائية بين الاضداد النوعية IgM للـ
الفيروس والتهاب الكبد الفيروسي نمط B الخفي ، أما بالنسبة Anti-HBc IgG فيتوافر مع
الأجسام المضادة HBs Antibodies في المرضى المتعافين من الإصابة الحادة لمرض HBV ،
وكذلك يتوافر مع المستضدات HBsAg في الإصابة السابقة المزمنة لمرض HBV
(Lok، 2001) .

5-1-9-2 دنا الفيروس HBV-DNA

يشير Deoxyribonucleic acid (DNA) بوصفه علامة على تضاعف الفيروس ويرتبط مع
العدوى ، بوصفه مؤشراً على مدى معالجة المريض من الإصابة المزمنة
(Yong- lin وآخرون، 2012).

يتحرى عن دنا الفيروس بطرق أخرى منها: (Dot blot, Liquid hybridization, Southern
blot, Northern blot, PCR) هذا فضلا عن التحري بإجراء الخزعة النسيجية للكبد لمعرفة
مرحلة التلف ودرجته في خلايا الكبد (Keeffe وآخرون ، 2008; Raimondo
وآخرون، 2010) . وتستعمل العلامات المصلية ، أو الواسمات لمعرفة الأطوار المختلفة للمصابين
بـ HBV وتقدير حالة المرضى كما في الجدول (1-2) .

جدول (1-2): نتائج العلامات المصلية لمرض HBV (CDC, 2005).

HBsAg anti-HBc anti-HBs	negative negative negative	Susceptible
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negative positive positive	Immune due to natural infection
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negative negative positive	Immune due to hepatitis B vaccination
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	positive positive positive negative	Acutely infected
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	positive positive negative negative	Chronically infected
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negative positive negative	Interpretation unclear; four possibilities: 1. Resolved infection (most common) 2. False-positive anti-HBc, thus susceptible 3. "Low level" chronic infection 4. Resolving acute infection

Liver Function Test

2-9-2 : فحوصات وظائف الكبد

تستعمل فحوصات الكبد كمؤشرات للتأكد من وجود أمراض الكبد مثل التهاب الكبد إذ تستعمل قيم أنزيمات الكبد بوصفها علامة على زيادة المرض في المصابين HBV, HCV بالموازنة مع الأشخاص غير المصابين (AL-Khozai, 2006). وتشمل معظم الفحوصات المختبرية المستعملة في تشخيص أمراض الكبد فحص Total Serum Bilirubin (TSB)، فحص

Alkaline phosphatase (ALP) ، وفحص Alanine aminotransferase (GPT) أو (ALT) ، فحص (GOT) أو Aspartateamino transferase (AST) (Clifton و Titcomb، 2003) .

يزداد مستوى ALT عن المعدل الطبيعي في حالة تحطيم خلايا الكبد ، و في الإصابات الفيروسية وفي استعمال الكحول أو العقاقير (Teeter و Franciscus، 2010) . يرتفع مستوى ALT في المصل في حالة الإصابة بفيروس التهاب الكبد بكل انواعه التي تسبب تحطيم خلايا الكبد (Farrel و Batey ، 2002) . ويكون AST مشابهاً الى ALT إذ يزداد في حالات إصابات الكبد ويختلف عن ALT بكونه اقل خصوصية لخلايا الكبد ؛ لأنه يتوافر في الخلايا العضلية (Teeter و Franciscus، 2010) . أما البليروبين فهو ينتج من تكسر كريات الدم الحمراء وعند حدوث ضرر لخلايا الكبد فإنها تتجمع في الدم مسببة صفار الجلد والعين (اليرقان) ؛ لذلك فان هذا الفحص يشير الى خلل في وظائف الكبد (Green و Flamm ، 2002) . أما ALP فهو أنزيم ينتج من القناة الصفراوية ويتوافر في العظام ويزداد في حالات الالتهاب الفيروسي للكبد ، وتشمع الكبد (Teeter و Franciscus، 2010) .

وجد Al-Ofairy (2001) أن أنزيمات وظائف الكبد GOT, GPT, TSB, and Alkaline phosphatase ترتفع في المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد نمط ب . أوضح Mahmood (2005) توافر زيادة معنوية في مستوى أنزيمات الكبد في مرضى haemodialysis مع الإصابة بالتهاب الكبد نمط ب, C في بغداد .

Epidemiology

10-2: الوبائية

سجل فيروس HBV في عام 1990 موت الآلاف سنوياً، و الملايين حول العالم حاملين للمرض ، وبشكل مزمن كما و لهم القابلية على إصابة أفراد آخرين ، وقسم كبير منهم تتحول الاصابة لديهم إلى حالة سرطان مما يؤدي إلى تليف الكبد أو سرطان الكبد (Hou وآخرون، 2005). يشكل فيروس التهاب الكبد نمط ب من أولويات البرامج الصحية في العالم

كما يحضى بعناية واسعة من جميع السلطات الطبية ، وبحدود 350 مليون إصابة مزمنة بحسب إحصائية منظمة الصحة العالمية و 800 ألف وفاة سنويا (Raimondo وآخرون، 2008) . سجل في استراليا في سنة 2010 نحو 170 000 إصابة بفيروس التهاب الكبد HBV ونحو 335 وفاة (CDC. a، 2011). هذا وقد بينت الدراسات التي أجريت في دول العالم المختلفة أن التهاب الكبد نمط (ب) يشكل 20-25% من حالات التهاب الكبد الفيروسي الحادة التي يصابها اليرقان وان معظم الإصابات تحدث لدى اليافعين ، وبالبالغين بعمر (15-54) ويسبب فيروس التهاب الكبد نمط (ب) إصابة مزمنة اقل من 5% للبالغين (Guha وآخرون، 2004) . أما الحاملين لمرض HBV فهم أكثر عرضة للإصابة بسرطان الكبد بنحو 200 مرة من غير الحاملين (Mason، 2001) .

إنّ انتشار الإصابة المزمنة بمرض HBV يختلف جغرافياً بالاعتماد على سلوك المجتمعات التي تشمل البيئة والعوامل المتعلقة بالمضيف ، والتي تشمل ثلاثة أشكال لانتشار المرض، مناطق عالية الوبائية تشكل (8%) مثل جنوب شرق آسيا ، والصين ، ومناطق حوض الأمازون ومناطق متوسطة الوبائية تشكل (2-7%) مثل أجزاء من شرق أوروبا وجنوبها ، والشرق الأوسط ، واليابان وأجزاء من جنوب أمريكا ، ومناطق واطئة الوبائية تشكل (2%) مثل شمال أمريكا ، شمال غرب أوروبا و استراليا (Hou وآخرون، 2005) .

يشكل HBsAg نسبة 1.5-9.9% في معظم الدول العربية ما عدا السودان والصومال تصل النسبة فيهم من 17-27% أما في العراق فالدراسات المتوافرة ذكرت أن نسبة حاملي HBV بين 3-4% فضلا عن أن نسبة HBsAg بين 3.4-4.3% من نسبة السكان العاديين ، أما بالنسبة لمترعي الدم فالنسبة 2-3.9% (Omer و Al- Salmani ، 2005) . وذكرت AL-Azi (2012) نسبة المستضد السطحي HBsAg لفيروس التهاب الكبد نمط (ب) بين مترعي الدم كانت 4.3% باستخدام تقنية الاليزا في محافظة ديالى .

كما أجريت العديد من الدراسات لتحديد الحالة الوبائية للمرض ، وظهر أن نسبة حاملي الفيروس بين الأشخاص الأصحاء هي 2-4% ، وهذه الإصابة تضع العراق في مجموعة الدول ذات التوطن

المتوسط ، ونتيجة لتطبيق برنامج السيطرة على المرض انخفضت النسبة إلى اقل من 2% (Omer و Al- Salmani ، 2005) . وفي دراسة أجريت بصورة عامة على المتبرعين بالدم لوحظ معدل انتشار HBsAg 1.59% ، وفي الذكور أعلى من الإناث وبنسبة 20% في مرضى الغسيل الدموي Hemodialysis (AL-Hilli ، 2000) . كما لوحظ ظاهرة الانتشار العالي للإصابة بفيروس التهاب الكبد نمط (ب) وبمعدل 8.75% بين الموظفين الذين يعملون في وحدات الغسيل الكلوي Haemodialysis في ثلاث وحدات غسيل في بغداد ، ووجد أن الذكور أعلى من الإناث بنسبة الإصابة (Mahmood، 2005) . وفي محافظة ذي قار اظهر Hamim (2012) في دراسة أجريت على ثلاثة أنواع من فيروسات التهاب الكبد (A,B,C) وجد التهاب الكبد الفيروسي النمط ب هو الأكثر انتشاراً من النوعين A و C وعدد مصابين بلغ 106 وبنسبة (56.68%) من مجموع المصابين . وقد بينت AL-Azi (2012) توافر ارتفاع نسبي في إصابات التهاب الكبد نمط B الخفي بين متبرعي الدم الأصحاء في محافظة ديالى باستخدام PCR .

11-2: لمحة تاريخية عن الموت المبرمج

Historical Review on Apoptosis

إن كلمة apoptosis أصلها أغريقي وتعني (السقوط أو التساقط) و في عام 1964 تم إدخال مصطلح موت الخلايا المبرمج . ولابد من التركيز على أن الموت الخلوي المبرمج هو عملية تتضمن سلسلة من الخطوات المنظمة التي تؤدي في النهاية إلى تدمير الخلايا المتضررة أو المصابة أو المتحولة ، وتلعب دوراً مركزياً في إزالة الإصابة الفيروسية (Fischer وآخرون ، 2007) . في عام 1972 لاحظ العالم الاسترالي Kerr المختص بعلم الأمراض وزميله الاسكتلنديان Currie و Wyllie ظاهرة غريبة تتعلق بالموت الخلوي في أنسجة الكائنات الحية وخاصة الثدييات. إذ لاحظ هؤلاء الباحثون أن هناك عملية استبعاد لخلايا معينة وشطبها مثل الخلايا المسنة أو المصابة ، أو المتساقطة خلال التكوين الطبيعي للحيوان، أو تعرضت لطفرات دون خلايا أخرى في النسيج نفسه ؛ وذلك بطريقة منظمة وبدرجة عالية من الدقة. ثم بدأت ملاحظات العلماء بأن الموت الخلوي المبرمج قد يحدث بسبب عوامل فسيولوجية أو حالات

إمراضية (Hengartner ، 2000). فقد يحدث نتيجة افتقاد الخلية لأحد العناصر المهمة واللازمة لاستمرار حياتها أو نتيجة لتلف الدنا أو المعاملة بعقاقير ذات سمية خلوية أو بالتعرض للأشعة أو فقدان إشارات البقاء أو الجهد التأكسدي... الخ. وكل هذه العوامل قد تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج الذي يحدث من خلال مسارين مختلفين : مسار داخلي ومسار خارجي (Hassen وآخرون ، 2012). إن عملية الموت الخلوي المبرمج لها أهمية حيوية واسعة الانتشار. فهي تلعب دوراً مهماً في عمليات التكوين ، والتمايز ، والتكاثر ، والتنظيم البدني الداخلي ، ووظيفة الجهاز المناعي وإزالة الخلايا المصابة والضارة (Fan وآخرون، 2005) ؛ ولذلك فإن الخلل في وظيفة أو تنظيم هذا الموت الخلوي المبرمج يسبب حالات مرضية متنوعة ومن ضمنها تطور الحالة المرضية (bad prognosis) للمرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي بشكل عام ، ونمط B بشكل خاص إذ يؤدي الخلل في منظومة الموت المبرمج الى زيادة تحول الإصابة الى الحالة المرضية المزمنة ، وزيادة حدة المرض أي أنه يكون مرتبطاً مع الحالة السيئة للمرض .

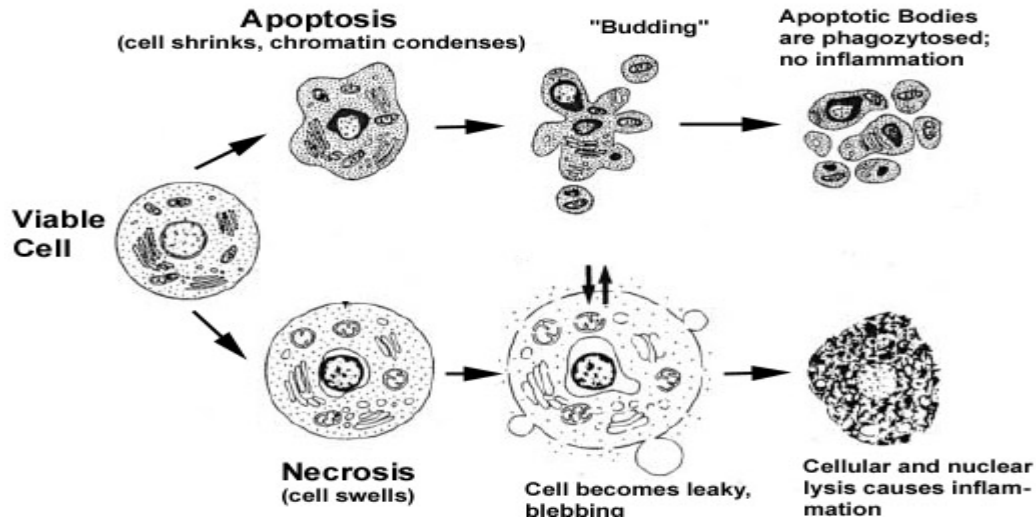
Apoptosis هو بمثابة خط دفاع المضيف ضد الإصابات الفيروسية (Fischer وآخرون، 2007) وإن العيوب في عملية الموت الخلوي المبرمج التي تؤدي إلى إختلالات في العوامل الجزيئية المحفزة لهذه العملية مؤدية إلى منع حدوثها تؤدي إلى نشوء بعض الأمراض الناتجة عن تراكم الخلايا الشاذة مثل السرطان ، والالتهابات الفيروسية ، وأمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases مثل التهاب المفاصل وأمراض أخرى . وتحدث أو تزداد في أمراض التحلل العصبي والإيدز (Aids Kam و Ferc ، 2000) . إن موت الخلية يلعب دوراً خلال العمليات الفسيولوجية للكائنات متعددة الخلايا خلال تطور الاجنة والتحول (Lockshin و Zakeri، 2001) .

1-11-2: الموت المبرمج للخلايا APOPTOSIS

إن الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) cell death Programed هو عملية ذات تنظيم عالٍ إذ تلعب دوراً حيوياً في تطور الأعضاء ، وفي التخلص من الأمراض أو إزالة الخلايا المتحطمة (Elmore، 2007) . ويعد الموت الخلوي المبرمج آلية حيوية لضبط الانحلال الخلوي ، كما يؤدي دوراً متمماً للانقسام الخلوي من أجل تنظيم التجمعات الخلوية وخلق التوازن في الأعضاء ،

ويقدم الموت الخلوي آلية حيوية الهدف منها إزالة الخلايا التي لا حاجة لها (Hassan، 2004) . و يمتاز الموت الخلوي المبرمج بتجدد الخلية أو انكماش النواة ، و تبرعم الغشاء الخلوي ، وتكثف الكروماتين ، و تقطع الـ DNA ، و فقاعات في الغشاء البلازمي فضلا عن تكوين apoptotic bodies (Wyllie، 2010؛ Mason و Rathmell، 2011) .

يتمثل المظهر الكيميائي الحيوي للموت الخلوي بالحفاظ على مستوى الـ ATP و تفعيل أنزيمات Cystine protease الخاصة بعائلة Caspase ، وهذه مجموعة من الأنزيمات الفاعلة والمنفصلة التي تتوسط مسار الموت الخلوي (Hassan، 2004) . كما أشار Bantel و آخرون (2001) الى أن الموت الخلوي يرتبط مع إمراضية الكبد . تدخل الخلية بمسار الموت الخلوي من خلال مساران : داخلي ينشأ من داخل الخلية ، و خارجي ينشأ من خارج الخلية (Tait و Green ، 2010) .



شكل (3-2) : يوضح الفرق بين موت الخلايا المبرمج والتنخر (Van Den Broeck و Van Cruchten، 2002) .

Apoptosis pathways

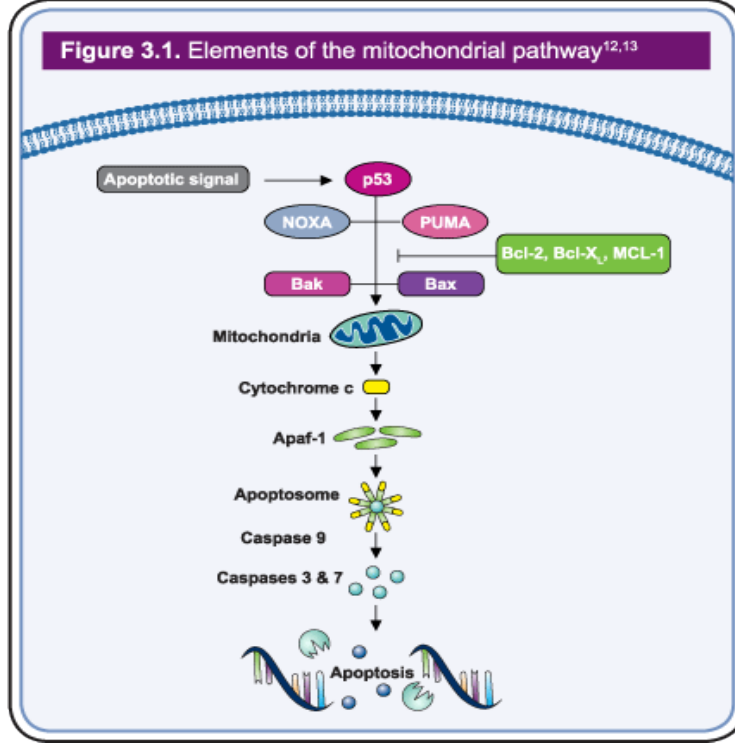
2-11-2: مسارات الموت الخلوي المبرمج

ينطلق الموت الخلوي من خلال إرسال إشارات عن طريق المسارات الآتية (Hanahan و Weinberg، 2011).

1-2-11-2 : المسار الداخلي : Intrinsic pathway

يعرف أيضا بمسار المايتوكونديريا إذ ينشط هذا المسار في الاستجابة الى الإشارات المرسلّة نتيجة لتحطيم ألدنا أو فقدان الخلية قابليتها على البقاء أو الضغط على الخلية تتحرر في البداية بروتينات أولية للموت pro-apoptotic proteins من المايتوكونديريا لتنشيط البروتينات المحللة caspase ثم ينطلق apoptosis (Lessene وآخرون، 2008).

يبدأ هذا المسار من خلال تحرر cytochrome c من المايتوكونديريا مع عوامل أخرى المستحثة للموت مثل تحرر بروتين Apaf-1 ، وبروتين Bcl-2 من الغشاء الخارجي للمايتوكونديريا الذي يعمل هذا البروتين على حماية الخلية من apoptosis وهذه العوامل تكون apoptosomes والذي بدوره ينشط caspase-9 بالإضافة الى تنشيط caspases-3 و caspase-7 التي تعمل على تكسر البروتين . إن تنشيط caspases يؤدي الى فعالية تحلل عالية للبروتين وبالنهاية إلى هضم التراكيب البروتينية الأخرى في الساييتوبلازم ، وتحطيم كروموسوم الدنا وأخيراً حدوث عملية البلعمة phagocytosis (Hassen وآخرون ، 2012).



شكل (2-4) : يوضح المسار الداخلي (Ashkenazi، 2008).

2-2-11-2 : المسار الخارجي : Extrinsic pathway

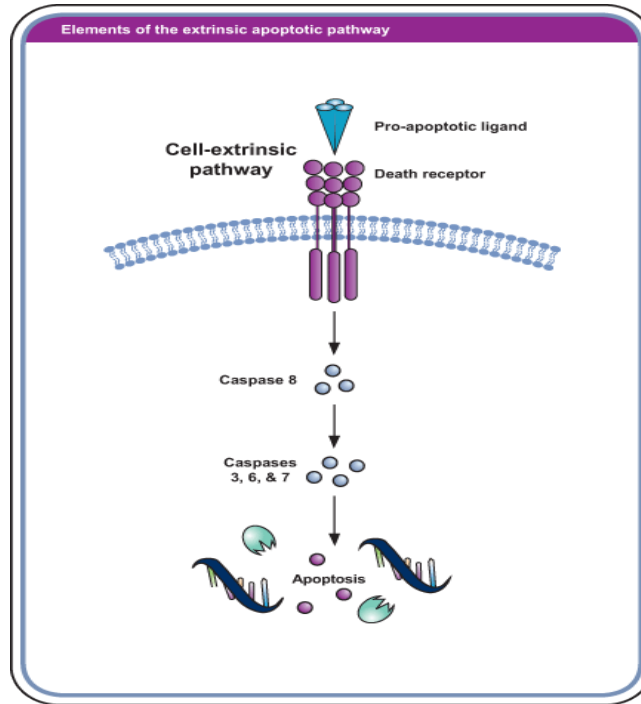
يعرف أيضا بمسار مستقبلات الموت Death receptor pathway ويتم تنشيط هذا المسار من خلال ما يعرف بمستقبلات الموت مثل (Fas و TNF) وهي مستقبلات خلوية متوافرة على سطح الخلايا التي ترتبط مع منشطات الموت death activators (Fas ligand و $TNF - \alpha$) (Elmore، 2007). يتم تنشيط Fas و TNFR من خلال ارتباطها مع FasL و TNF إذ يؤدي إلى تنشيط caspase-8 and -10 وتحطيم الدنا وتكوين عملية البلعمة كما في الخلايا التائية السمية عندما تميز الخلايا المصابة المستهدفة فإنها تؤدي إلى إنتاج كمية أكثر من FasL على سطح الخلايا التائية السمية الذي بدوره يرتبط مع الخلية المصابة المستهدفة ويتم الارتباط مع Fas المتوافر على سطح الخلية المصابة المستهدفة مما يؤدي إلى موت الخلية المصابة أو المتضررة بواسطة موت الخلايا المبرمج apoptosis (Miller وآخرون، 2006).

ويكون هذا الارتباط مع مستقبلات الموت إشارة الموت المعقدة death-inducing signaling complex (DISC) الذي يكون تأثيرها مشابهاً لتأثير caspase في المسار الداخلي (Ashkenazi، 2002).

2-11-3: مسار العوامل المحفزة لموت الخلايا المبرمج

Apoptosis-Inducing Factor (AIF)

يعد AIF بروتين طبيعي متوافر في الفراغ الداخلي بين أغشية الماييتوكوندريا ، ويتحرر من الماييتوكوندريا (كما في تحرر cytochrome c في المسار الأول) ثم يهاجر الى النواة وبعدها يرتبط بالدنا وبالتالي حدوث عملية موت الخلية (Norberg وآخرون، 2010). إن هذا المسار هو ليس مهماً للخلايا جميعها ولكن في خلايا معينة فقط مثل الخلايا العصبية وبعض خلايا الورم (Norberg وآخرون، 2008؛ Cao وآخرون، 2007).



شكل (2-5) : يوضح المسار الخارجي (Elmore، 2007).

3-11-2: مستقبلات الموت الخلوي (FAS and FAS LIGAND) Death receptors

إن Fas and Fas Ligand هي بروتينات تقوم بتنظيم فعالية الموت الخلوي ، وتنظيم الاستجابة المناعية (Wang وآخرون ، 2003). يوجد Fas على مواقع خاصة من سطح خلايا الكبد يندمج مع المستقبلات اللمفاوية Fas Ligand لتنشيط الموت الخلوي . أن المصابين بمرض التهاب الكبد يتكون لديهم جين HBx الذي يشفر جزيئات oncogenic المسؤولة عن تكوين خلايا الكبد المتسرطنة لكن الآلية الجزيئية للارتباط غير واضحة ، لجين HBx دور في حدوث apoptosis لخلايا الكبد بالاعتماد على الظروف التجريبية والتي تضمن نوع الخلية وإشارات الموت الخارجية (Kim وآخرون، 2005) . إن مستقبلات الموت على أسطح الخلايا ترسل إشارات للبدء بعملية الموت الخلوي المبرمج مثل Fas(FasL or CD95L) واكتشف الباحثون نظام الإشارات في السيطرة على موت الخلايا وبقائها مثل الخلايا الليمفاوية T و B ومجموعة متنوعة من أنواع الخلايا تحت ظروف مرضية معينة (Ferrer وآخرون، 2001) . إن تنشيط Fas يرتبط مع مجموعة من الإشارات تتضمن ارتباط Fas مع Fas associated death domain (FADD) ومجموعة من caspases مثل caspase-8 (Qiu وآخرون، 2002) . ويعرف caspase بأنه مجموعة من الأنزيمات الفاعلة والمنفصلة التي تتوسط مسار الموت الخلوي التي لها دور حيوي في حث وترجمة واستخدام إشارات الموت الخلوي (Fan وآخرون، 2005) .

إن Fas بروتين سكري نافذ عبر الغشاء تم اكتشافه لأول مرة من خلال استخدام الأجسام المضادة الناجمة عن الموت السريع لخلايا الأورام بارتباطه الطبيعي مع Fas ligand مع ارتفاع مستويات التعبير الخاصة Fas التي تعبر في الأنسجة الطبيعية (الغدة الدرقية ، والكبد ، والقلب ، والرئة ، والمبيض) (Yamana وآخرون، 2005) . يتميز Fas و Fas ligand بزيادة تعبيرها في توافر الأورام مثل سرطان المثانة (Elmansy وآخرون، 2012). يمكن تحفيز تعبير Fas بواسطة cytokines مثل (IFN) and (TNF) ، ينشط Fas موت الخلايا المبرمج من خلال الخلايا اللمفاوية (Kim وآخرون، 2004) . ويرتبط Fas مع اثنين من بروتينات معينة ، إذ انه يرتبط مع الموت السائد Fas associated death domin (FADD) و caspase-8 ، لتشكيل إشارة

الموت المعقدة (DISC) death inducing signaling complex (Vincenz و Weber) 2001، يعزز FADD البروتين المحلل caspase-8 ، بشكل مباشر أو غير مباشر يتم تنشيط غيرها من أعضاء عائلة caspase ، مما يؤدي إلى انقسام في البروتينات الخلية وما يليها من موت الخلايا المبرمج. ولهذا، فإن التعبير المرتفع من caspase-8 يكون كافياً لإحداث موت الخلايا المبرمج ، يلعب نظام caspase دوراً مركزياً في حث وتوصيل وتضخيم الإشارات الداخلية للموت المبرمج (Fan وآخرون، 2005) .

2-11-4: دور Fas and Fas Ligand في الإصابة بفيروس HBV

يعد Fas و FasL مساراً رئيساً في تكوين الموت الخلوي في الخلايا والأنسجة (Elmansy وآخرون، 2012) . يعبر Fas ligand أو (عامل الموت) بشكل رئيس في الخلايا للمفاوية التائية ، يستعمل sFasL في الكشف عن الموت المبرمج ، أو عن أمراض المناعة الذاتية، وقد استعمل أيضاً في تطبيقات العلاج في أمراض المناعة الذاتية (Li وآخرون، 2004) . يعد الموت الخلوي احد العوامل التي تسبق التهاب الكبد المزمن من النمط ب، C, و يسهم sFas في الاضطرابات الالتهابية حيث لوحظ ارتفاع مستوى sFas في مصل المرضى المصابين ببعض الأمراض مثل التهاب المفاصل ،والتهاب عضلة القلب ، وأمراض الكبد لذلك أوضح عدد من الباحثين أن لا sFas دوراً يسبق الالتهاب إذ انه يعمل على تكوين Apoptosis (Lapinski وآخرون، 2004 ؛ Kim وآخرون، 2004) .

بين (Lapinski وآخرون (2004) أن تركيز Fas\FasL يرتفع معنويًا في المرضى المصابين إصابة مزمنة HBV بالموازنة مع الأصحاء ظاهرين (الحاملين HBsAg) ، أن HBV يحفز تعبير FasL على سطح المستقبلات للمفاوية وعند ارتباط Fas مع FasL إذ يتم تنشيط الموت الخلوي والخلايا T للمفاوية السمية (CTL) ، كما أن تنشيط العمليات الالتهابية في الكبد تؤثر على فعالية FasL . ترتفع نسبة Fas في الخلايا الكبدية في المرضى المصابين إصابة مزمنة لمرض التهاب الكبد HBV إذ تكون هذه الزيادة معنوية ، ودليل على إصابة الكبد ، تكون هذه الزيادة اقل في حالة تشمع الكبد (Chen وآخرون، 2004) .

يعد فيروس HBV هو السبب الرئيس لأمراض الكبد المزمنة وكذلك لسرطان خلايا الكبد hepatocellular carcinoma (HCC) ، ويعد الكبد العضو الحيوي للجسم الذي يكون غنياً بالخلايا المناعية الذاتية مثل الخلايا القاتلة الطبيعية natural killer (NK) cells ، والخلايا القاتلة الطبيعية التائية natural killer T (NKT) cells والخلايا البلعمية macrophages cells والتي تعرف بـ kupffer cells (Rehermann، 2003) .

تؤدي الإصابة بـ HBV إلى تكوين معقدات مناعية (IC) Immune complex في الجسم مما يؤدي إلى تفاعلات مناعية مختلفة منها ما يكون في الكلى مما يؤدي إلى أمراض مختلفة ، ومنها ما يكون أجسام مناعة ذاتية ولهذا فمن المهم التوقي من التهاب الكبد الفيروسي من نوع HBV (Di- Belgiojoso وآخرون، 2002) . الذي يعمل HBV على تحطيم أنسجة الكبد ، وبالتالي حدوث استجابة مناعية ، إذ تتكون أنماط من الأجسام المضادة ترتبط مع المراحل المختلفة من نتائج الإصابة واستخدمت بوصفها أداة في تشخيص الأجسام المضادة ضد HBsAg ، إن وجود HBsAg في وقت مبكر يدل على الإصابة الحادة ، إن anti-HBe يظهر بعد إزالة HBeAg وقد يستمر لسنوات عديدة بعد الإصابة بعدوى التهاب الكبد الحاد (Almeida، 2010) .

وتلعب الاستجابة المناعية الخلوية المكتسبة دوراً مهماً في دفاعات المضيف ضد الإصابة بفيروس التهاب الكبد نمط (ب) إذ تعمل الخلايا التائية ومعلماتها مثل CD4T وCD8T على إنتاج الانترفيرون وTumer Necrosis Facter (TNF) التي تثبط تضاعف الفيروس ، والتعبير الجيني (Maini وآخرون، 1999) . يحدث الضرر في خلايا الكبد بعد حدوث الاستجابة المناعية التي تتكون لتخلص من الفيروس (Lu، 2011) إن HBV لا يسبب الضرر مباشرة لخلايا الكبد ، وإنما الضرر في الكبد يرتبط مع الخلايا اللمفاوية التائية المترسبة في الكبد المصاب بالتهاب فيروسي بالنتيجة فإن الضرر في خلايا الكبد يحدث بسبب الاستجابة المناعية للجسم خلال التخلص من الخلايا المصابة بالفيروس وفي الإصابة المزمنة HBV لا يحدث ضرراً للكبد أو يكون خفيف على

الرغم من وجود تضاعف فعال للفيروس وقد يكون السبب عدم توافر استجابة مناعية فعالة (Guidotti و Chisari، 2006؛ Chisari وآخرون، 2010) .

2-13: بيتا - 2 ميكروغلوبولين Beta2-Microglobulin

هو عبارة عن بروتين غشائي صغير الحجم يبلغ وزنه 11.800 دالتون ، إذ يصاحب السلسلة الثقيلة من الصنف الأول من بروتينات معقد التوافق النسيجي ، ويزداد معدل بيتا 2- ميكروغلوبولين في بعض الحالات الالتهابية والإصابات الفيروسية ، والفشل الكلوي ، وفي أمراض المناعة الذاتية (Aminian وآخرون، 2011) . يتوافر بيتا-2 بشكل سلسلة ببتيدية مفردة خفيفة (تتألف من 100 حامض أميني متحد مع مستضد خلايا الدم البيض البشرية الصنف الأول HLA-class I على سطح أي خلية تمتلك نواة عامة والخلايا اللمفية خاصة) وعند أيض الخلايا ينفصل الى السائل الخارج خلوي ينتج بيتا-2 عند الأصحاء بمعدل ثابت نسبيا ، ويبلغ معدل تحوله 150 ملغرام/ 24 ساعة (Al-Safar و Al-Falahi، 2010) . في الإصابة بالتهاب الكبد يتمثل الفيروس على سطح خلايا الكبد مع توافر خلايا الصنف الأول HLA-class I التي تلعب دوراً مهماً في إزالة الفيروس .

يرتفع مستوى بيتا-2 في المصل مع المرضى المصابين بالتهاب الكبد نمط B لذلك استعمل بيتا-2 بوصفه مؤشراً على وجود الإصابة الحادة والمزمنة HBV وأيضاً في وجود تشمع الكبد (Yegane وآخرون، 2004) . إذ لوحظ ارتفاع مستوى بيتا-2 مع الإصابات المزمنة للكبد كما في زيادة مستوى بيتا-2 لدى المصابين HCV ؛ ولذلك استخدمت مؤشراً على وجود المرض (Saleh، 2012) . وقد بين (Al-Safar و Al-Falahi، 2010) أهمية قياس مستويات بيتا-2 في مصل الدم والإدرار في التشخيص السريري للمرضى المصابين بالقصور الكلوي المزمن الذين هم في مرحلة المرض الكلوي النهائية المعتمدة على الديليزة ، وتم تحديد بيتا-2 الذي كان معروفاً سابقاً باسم thymotaxin ويشكل جزءاً من مستضد الخلايا HLA class I المعقدة ، يعمل بيتا-2 على كل من الخلايا T-اللوكيميا والخلايا ابيضاض الدم النخاعي للبحث على موت الخلايا المبرمج، الذي ينشط بعد ذلك 1 و 3 caspase (Mori وآخرون، 2012). على الرغم من ارتفاع

مستوى بيتا-2 في مصل المرضى المصابين بسرطان وأمراض أخرى ، ولكنه استعمل في قياس تقدم مرض التهاب الكبد في مصل المصابين (Wells و Odle ، 2004) .

وصفت العديد من الطرائق للتحري عن بيتا-2 في السوائل المختلفة وقياس تركيزه من أهمها: الانتشار المناعي الإشعاعي ، والانتشار المناعي الكهربائي ، والادمصاص المناعي المقترن بالأنزيم والأكثر شيوعاً الاليزا ، وتعد طريقة التفلور المناعي المقترن من الطرائق الحديثة التي بدأ استعمالها عام 1995 وذات مواصفات مهمة (Al-Safar و Al-Falahi ، 2010) .

Protection of virus

14-2: الوقاية من الفيروس

1-14-2: اللقاحات

أوصت منظمة الصحة العالمية في عام 1992 بإدراج اللقاح المضاد لالتهاب الكبد "B" في جدول البرنامج الموسع للتمنيع في كل البلدان ويمكن الوقاية من انتقال الفيروس في أثناء الفترة المحيطة بالولادة بإعطاء الجرعة الأولى من لقاح التهاب الكبد "B" خلال الأربع والعشرين ساعة الأولى من حياة المواليد، واستكمال سلسلة التطعيم في موعدها HBeAg (Mengal وآخرون، 2008؛ Hadadi وآخرون، 2008؛ Al-Sarheed ، 2004) .

HBV Prevention

2-14-2: منع انتشار الفيروس HBV

1 يجب عدم استعمال الحقن بالحاقن الملوثة (Cheruvu وآخرون، 2007)، تنظيف الموقع

قبل الحقن ، غسل الأيدي قبل الحقن وبعدها.

2 لا يجب استعمال هذه الأشياء مع الآخرين مطلقاً وهي: فرشاة الأسنان ، وماكينه الحلاقة ،

ومبرد تنظيف الأطافر ، والأشياء الأخرى التي تحتوي على كمية من الدم ، أو سوائل الجسم

الأخرى (CDC.b ، 2011) .

3 - عدم الاتصال الجنسي مع شخص مصاب ، أو حامل للمرض ، أو يجب استعمال العازل الطبي في حالة الممارسة الجنسية مع الشخص المصاب بالتهاب الكبد الفيروسي (2012،CDC.b) .

4 - يجب أخبار طبيب الأسنان والآخرين ممن يعنون بصحة إذا كان الشخص حاملاً لفيروس التهاب الكبد .

5 - تتوافر علاقة بين مجاميع الدم والتهاب الكبد نمط ب, C إذ وجد نسبة عالية من HBs Ag و HCVAb عند المتبرعين من فصيلة الدم O أما اقل نسبة فكانت عند المتبرعين من فصيلة AB لذا يجب فحص دم المتبرعين قبل التبرع بالدم (Aljooani وآخرون،2011) .

6 - لتوقاية من المرض يجب إعطاء اللقاح داخل العضلة ضمن ثلاث جرعات في 1,0 و6 أشهر (Lin و kirchner ، 2004). وخاصة للذين هم أكثر عرضة للإصابة بالتهاب الكبد ب من عمال الصحة ، أو الأطفال من أمهات حاملات للمرض (Lok وآخرون،2001) .

ABSTRACT

Viral hepatitis is the most common epidemic disease worldwide . It is one of the serious health problems which spreading all over the world ,especially in the developing countries . Viral hepatitis including the five main types symbolized with (A,B,C and D) according to their discovering dates . Moreover , there are other two types such as G and F ,both less important ,new found and we have no more detailed information about their effects on human health.

This study was conducted to evaluate the Apoptosis (the programmed death of the cells) process on the patients who affected with viral hepatitis (pattern B). the tests done by measuring the level of Fas , Fas Ligand and the levels of Beta 2-microglobulin the serum of patients with viral hepatitis pattern B .Moreover , the objective was to study its relations to the development of the disease status of patients.

The study samples included 103 individuals infected with viral hepatitis B, and the control treatment was 40 uninfected individuals. The samples were collected during 15/ 8/2012 - 15/12/2012 from different hospitals (Blood bank, hospitals AL-Shaheed Ghazi AL -Hariri and Baghdad Teaching hospital) all located in Baghdad ,Iraq .The ages of sample individuals were varying (20-60). The results showed that (30-39) individuals recorded the highest rate 35% and the least rate recorded with (50-60) individuals ,the rate was 20.4% the injury rate was more higher with male 64.1% then the female 35.9% .

Proved tests Biochemical liver enzymes Alkaline phosphatase(ALP), Alanine aminotransferase(GPT), Aspartateamino transferase (GOT), Bilirubin levels (TSB) Presence a significant difference in (GPT, TSB, ALP), while there was an increase, but not significant in the examination (GOT) , Regarding the spread of virus core (core-IgG) with viral hepatitis B, The results showed that 54 individuals (52.4%) were positive with one old injury. The (core-IgM) test showed that 29 individuals (28.2%) were found with positive status and one new injury.

In terms of immunity studies, the findings showed increase in Fas Ligand levels with patients who infected with viral hepatitis pattern B ,this increase plays a critical role in programmed death of the cells (Apoptosis).

Fas and Fas Ligand proteins regulate the mainstream of the formation of the programmed death of the cells or the tissue. The cellular death timely occurs pre chronic hepatitis infections .

The study involved , the estimation of Beta 2-microglobulin level with viral hepatitis pattern B. Beta 2-microglobulin is a small size membrane protein accompanied by heavy chain of complex Histocompatibility. Study results indicate that the rate of beta 2-microglobulin is increase in some inflammatory ,infections cases, in kidney failure and in autoimmune diseases.

In terms of the relations between the increase of Fas , Fas Ligand and Beta 2-microglobulin with increase of the liver enzymes (ALP,GOT,GOT,TSB) in the patients with viral hepatitis pattern B, the results showed significant relation of apoptosis factors (Fas , Fas Ligand) and Beta 2-microglobulin, because all aforementioned used as good indicators to watch the injured liver.