

## Effect of menstrual cycle on activity of some liver enzymes in Females whith non alcoholic fatty liver Disease .

تأثير الدورة الشهرية على فعالية بعض الانزيمات الكبدية في النساء المصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي

رقية كريم محمد الكناني / ستارجاسم حتروش

جامعة كربلاء- كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة .

فاضل جواد ال طعمة / جامعة كربلاء – كلية الطب .

البحث مستل

### المستخلص

أجريت الدراسة الحالية في مستشفى الزهراء التعليمي في محافظة كربلاء للفترة من شهر كانون الاول ولغاية نهاية شهر آذار سنة 2015، تم فحص (150) أنثى من نساء معدل أعمارهن يتراوح بين (35-60) سنة وكتلة الجسم تتراوح بين (18-34) كغم/م<sup>2</sup>. قسمت عينات الدراسة الى (5) مجاميع كل مجموعة ضمت (30) أنثى ، المجموعة الاولى ضمت أناث غير مصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي وأعتبرت مجموعة سيطرة (G1) ، المجموعة الثانية ضمت أناث مصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي (G2) ، المجموعة الثالثة ضمت أناث مصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي ومرض السكري II (G3) ، المجموعة الرابعة ضمت أناث مصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي وارتفاع ضغط الدم (G4) والمجموعة الخامسة ضمت أناث مصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي ومرض السكري II وارتفاع ضغط الدم (G5) . وبدورها صنفت هذه المجاميع حسب وجود أو عدم وجود الدورة الشهرية . وتم سحب الدم لقياس المعايير الكيموحيوية التالية : أنزيم الألبانين ترانس أمينيز Alanine Transaminase (ALT) والأنزيم أسبارتيت ترانس أمينيز Aspartate Transaminase (AST) ، وقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث ما يأتي:

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

### Abstract:

This study was carried out in AL-Zahra Hospital in Karbala from Desmber to March(2015). (150) adult female (women) (35-60) years old and in (18-34)Kg/m<sup>2</sup>, were divided into (5) groups(30/group). The first group contained women without (NAFLD) and served as control group (G1) , women in the second group were with (NAFLD) (G2), while women in third group were with(NAFLD) and diabetes mellitus type II(G3) ,the fourth group contained 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 with or without menstrual cycle . Blood samples were collected for measuring biochemical parameters Alanine Transaminase (ALT) , Aspartate Transaminase(AST): The results revealed that :

• 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.

## المقدمة

يعتبر الكبد بمثابة المصفاة في جسم الانسان ، ومن الوظائف الاساسية لهذه الغدة الهامة هو معالجة الادوية والكحوليات وغيرها من المواد الكيميائية كما يخلص الجسم من السموم وعليه فان أي شئ يدخل جسم الانسان يمر بالكبد في مرحلة ما . وبمرور الوقت فان الأسراف في شرب الكحوليات أو الإفراط في أخذ الأدوية قد يضر بالكبد بشكل كبير ، وأن أي مرض من أمراض الكبد يعتبر خطيرا لأن أعضاء الجسم الأخرى لاتستطيع أن تؤدي وظائفها طالما أن الكبد لايعمل بكامل كفاءته . ومن أهم وظائف الكبد إنتاج وتصنيع البروتينات وتنظيم مستوى السكر في الدم وتكوين مادة الصفراء (عصارة الصفراء) بالإضافة الى أن الكبد ينتج معظم بروتينات تجلط الدم (1) .

من الأمراض الشائعة التي تصيب الكبد هي السرطان وتليف الكبد والتهاب الكبد الذي قد يكون سببه بعض الأدوية أو التعرض للكيميائيات ومن الجدير بالذكر ان كل الالتهابات الكبدية تتلف خلايا الكبد بصفة دائمة وتجعله متورما ومشدودا ، ومرض الكبد الدهني Fattt Liver Disease واحدا من بين الأمراض الشائعة الانتشار في العالم ، وهو عبارة عن تراكم للمواد الدهنية داخل وبين خلايا الكبد حتى يصبح مكتنزا بالدهن ويظهر الكبد ناعم الملمس أصفر اللون ، ويصنف المرض من حيث تناول الكحول الى تدهن الكبد الكحولي Alcoholic Fattt Liver Disease أو تدهن الكبد غير الكحولي Non- Alcoholic Fattt Liver Disease (2) .

وقد يصنف الكبد الدهني بين حالتين هي وجود دهون بالكبد Steatosis والثانية وجود الدهون في الكبد مع التهابه Steatohepatitis ، ويعتبر الكبد الدهني من أكثر أسباب قصور وظائف الكبد شيوعا في العالم (3) . وتعرف الانزيمات الكبدية على أنها مواد عضوية لاتتواجد في الكبد فحسب بل توجد ايضا في العضلات والقلب والهيكل العظمي ، ويختلف مستوى الانزيمات في الكبد حسب نوع الانزيم وان زادت نسبة هذه الانزيمات عن مستوياتها الطبيعية فهذا يعني أن هناك مشاكل في الكبد حيث ترتفع الانزيمات الكبدية نتيجة أمراض حادة أو مزمنة أو مايعرف بأمراض الكبد الدهنية Fattt Liver Disease (4) .

ومن الانزيمات الكبدية أنزيم الألتنين ترانس أمينيز Alanine Transaminase (ALT) والأنزيم أسبارتيت ترانس أمينيز Aspartate Transaminase (AST) حيث يوجد ALT و AST في معظم الانسجة كالقلب والكبد والعضلات الهيكلية والكلية والبنكرياس والطحال والرئة بنسب متفاوتة ، إذ يحتوي القلب على أعلى نسبة من AST ومن ثم الكبد بينما يحتوي الكبد على النسبة الاعلى من ALT وتليه الكلية ثم القلب (5) ، يعمل AST على تحفيز انتقال مجموعة الأمين من حامض الأسبارتيك Aspartic acid الى حامض الفا كيتوكلوتاريك  $\alpha$ -ketoglutaric acid مكونا حامض كلوتاميك أو كسالواستك glutamic oxaloacetic ، بينما يقوم ALT بنقل مجموعة الأمين من حامض الألتنين alanine الى حامض ألفا- كيتوكلوتاريك  $\alpha$ -ketoglutarate مكونا حامض كلوتاميك بايروفيك glutamic pyruvic . يكون مستوى serum transaminase منخفض في الأشخاص الطبيعيين لكنه يتحرر في المصل بعد تلف النسيج الحاوي له (6) وتعتبر الزيادة في مستوى AST دليلا للأصابة بأمراض القلب مثل الأحتشاء القلبي (7) cardiac infraction .

يزداد مستوى ALT قليلا في حالات الاصابة بتتخر القلب cardiac necrosis وأن الزيادة في كلا الانزيمين ALT & AST تكون شائعة في أمراض الكبد خصوصا في التهاب الكبد infective hepatitis حيث أن الزيادة في ALT مؤشرا هاما لتحطم الكبد ، بالإضافة الى أن AST يزداد مستواه في حالات التهاب البنكرياس الحاد acutpancreaitis (8) . ولوحظ أيضا ان تحطم العضلة الهيكلية الشامل كما في حالة الأصابة بجروح بالغة يؤدي الى زيادة أنزيمات الترانس أمينيز transaminase (9) . وقد صممت هذه الدراسة لتهدف الى :

معرفة التداخلات الفسلجية والكيموحيوية لبعض أسباب تدهن الكبد غير الكحولي من خلال تحديد العلاقة بين الدلالات البيولوجية المختلفة في مرضى الكبد الدهني غير الكحولي (مع أو بدون مقاومة الانسولين أو مع أو بدون الاصابة بضغط الدم) في الإناث البالغات في محافظة كربلاء وذلك من خلال قياس تراكيز فعالية بعض الانزيمات الكبدية في مرضى الكبد الدهني غير الكحولي ( ) .

## المواد وطرائق العمل

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 بواسطة جهاز الطرد المركزي (centrifuge) وبسرعة 3000دورة /دقيقة لمدة 10 دقيقة . تم تحليل البيانات وفق التصميم التام العشوائية وبأستخدام تحليل التباين لتجربة عاملية  $3 \times 2 \times 5$  وفق التصميم التام العشوائية لدراسة تأثير الدورة الشهرية على فعالية بعض الانزيمات وأختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات بأستخدام أختبار دنكن المعدل Revised Least Significant Differnces (L.S.D) وفق البرنامج الإحصائي SPSS.V.20 (10) .

تم قياس مستوى أنزيم AST والأنزيم ALT حسب الطريقة الواردة في (11)و(12) وبأستخدام عدة تقدير فعالية ALT و AST المصنعة في شركة Randox,England وتم قياس الأمتصاصية بجهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer والطول الموجي 505nm .

النتائج والمناقشة

يلاحظ من الجدول (1) وجود إرتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في تركيز الأنزيمات ALT وAST في G2, بالمقارنة مع مجموعة الكنترول G1. وفي G5, G4, G3 مقارنة مع G2.

جدول (1) يمثل تأثير الدورة الشهرية على تركيز الأنزيمات الكبدية ALT & AST (وحدة دولية / ديسي لتر) في العينات المختلفة.

AST U/L	ALT U/L	الدورة الشهرية	العينة
21.140 ± 2.5565 A	20.0733 ± 4.3419 A	وجود	الكنترول G1
21.2133 ± 2.6283	19.9933 ± 4.2949	عدم	
35.033 ± 2.4540 B	33.8667 ± 2.0353 B	وجود	المصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي G2
43.6333 ± 2.3432	42.7000 ± 2.5665	عدم	
40.7467 ± 4.3464 CD	40.3533 ± 2.8086 C	وجود	المصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي ومرض السكر G3 II
47.6067 ± 2.8293	46.7467 ± 3.08750	عدم	
41.3400 ± 2.5734 D	40.1800 ± 2.5696 D	وجود	المصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي وأرتفاع ضغط الدم G4
44.3000 ± 3.0221	43.4533 ± 2.3606	عدم	
43.9400 ± 3.3062 EC	42.8467 ± 3.9651 EC	وجود	المصابات بمرض الكبد الدهني غير الكحولي ومرض السكر II وأرتفاع ضغط الدم G5
45.6000 ± 3.5306	47.4000 ± 2.7443	عدم	
1.52666	1.6074		L.S.D

المعدل ± الخطأ القياسي ، n = 3 / مجموعة .

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

بينت النتائج في الجدول (1) حدوث أرتفاع في فعالية الأنزيمين ALT, AST في المجموعة G2 مقارنة مع المجموعة G1 وكانت النتائج متوافقة مع دراسة (13) وسبب هذا الأرتفاع يعود الى الأجهاد التأكسدي الحاصل نتيجة تجمع الدهون وأرتفاع مستويات TC, TG, LDL-c وتحرر الجذور الحرة مثل جذر الأوكسجين السالب ( $O^-$ ) وجذر أوكسيد النتريك (NO) فضلا عن تكون بيروكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$  (14) ، وقد تتحد هذه الجذور سوياً لتكوين جذر بيروكسي نايترت peroxy nitrate ذي القابلية على الأكسدة الفوقية للدهون (LPO) lipid peroxidation في الشحوم البروتينية والأغشية الخلوية مما يؤدي الى حدوث تغير في تركيب ونفاذية الأغشية الخلوية (15) ففي هذه المجموعة قد يكون الأجهاد التأكسدي سبب تغير في تركيب ونفاذية الأغشية للخلايا الكبدية مما أدى الى تحرر الأنزيمات الكبدية ALT, AST وزيادة تراكيزها في الدم .

وأشارت النتائج الى وجود أرتفاع معنوي في فعالية الأنزيمين ALT, AST في المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2 ، وقد يعزى السبب الى وجود مقاومة الأنسولين الكبدية والتي لا يمكن فيها الأنسولين من أنقاص إنتاج السكر في الكبد ، وتزداد عملية

تخليق الدهون من السكر lipogenesis ويزداد تركيز الدهون في الدم مما يؤدي الى زيادة الأجهاد التأكسدي وتحرر الجذور الحرة مما يؤدي الى تغير تركيب و نفاذية الأغشية الخلايا الكبدية مما يؤدي الى زيادة تسرب الأنزيمات الكبدية ونفاذها الى الدم (3) . كما أظهرت النتائج الى وجود ارتفاع معنوي في فعالية الأنزيمات AST,ALT في المجموعة G4 مقارنة مع المجموعة G2 ، وذلك بسبب الأجهاد التأكسدي الحاصل بسبب اختلال الدهون الناتج من من الخلل في مستويات (ANP) نتيجة ارتفاع ضغط الدم (16) حيث يسبب هذا الخلل تجمع الدهون وقلة أستهلاك الأحماض الدهنية وزيادة بناء TG و TC مما يؤدي الى زيادة تحرر الجذور الحرة التي تهاجم الأغشية الخلوية الكبدية وزيادة تحرر الأنزيمات ALT,AST (17) . وبينت النتائج الى وجود ارتفاع معنوي في فعالية الأنزيمات AST,ALT في المجموعة G5 مقارنة مع المجموعة G2 ، في هذه المجموعة سبب ارتفاع الأنزيمات الكبدية هو الأجهاد التأكسدي الناتج من وجود مقاومة الأنسولين وارتفاع ضغط الدم (18,19) .

وكما أظهرت النتائج أن ( لعدم وجود الدورة الشهرية ) تأثيرات معنوية في التغيرات الحاصلة في المعايير السابقة، وقد يكون سبب هذه الفروقات بالإضافة لما تم مناقشته أعلاه من العوامل التي تسببت بأحداث الأجهاد التأكسدي فإن هذه المجاميع لأنقطاع الطمث أي قلة إفراز هرمون الأستروجين الذي يعتبر كاسح للجذور الحرة دورا مهما في زيادة الأجهاد التأكسدي، وحدثت عملية الأكسدة بسبب الجذور الحرة أو ما يسمى بأنواع الأوكسجين النشط (Reactive Oxygen Species (ROS) (20)، وأن وجود هذه الجزيئات الغير مستقرة قد يسبب تلف لخلايا الجسم من خلال الخلل الحاصل في الأغشية الخلوية فقد تهاجم هذه الجزيئات الأغشية الخلوية الكبدية حيث تعمل هذه الجزيئات على تكسير سلسلة الأسيل في الدهون الفسفورية في غشاء الخلية مؤدية الى تغيرات ديناميكية كالتسوية والنفاذية مما يزيد نفاذ الأنزيمات الكبدية الى الدم (21) .

## References

- 1- Berg T, DeLanghe S, Al Alam D, Utley S, Estrada J, Wang KS (2010). "β-catenin regulates mesenchymal progenitor cell differentiation during hepatogenesis". *J Surg Res* **164** (2): 276–85.
- 2- Schaffner, F.; Thaler, H. (1986). Non-alcoholic fatty liver disease. *Prog. Liver Dis.*; **8**: 283–6.
- 3- 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.
- 4- Clatchey, Mc. Kenneth, D. (2002). *Clinical laboratory medicine*. Lippincott Williams & Wilkins. pp. 288.
- 5- Gibony, Paul, T. (2005). Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Journals American family physician*. **71**(6).
- 6- Remer T. (2000). Influence of diet on acid – base balance. *Semin Dial.* Jul – Aug; **13** (4): 221-6.
- 7- الأعرجي، هدى اسماعيل صادق. (2002). دراسة كيموحيوية لوظائف الكبد لدى النساء الحوامل في محافظة النجف، رسالة ماجستير/جامعة الكوفة.
- 8- Block, J.; H and Beal, J.M. (2004). Willson and Gisvold's Textbook of Pharmaceutical Chemistry. 11th ed. Lippincott Williams and Wilkins: 657-660.
- 9- Finkleston, T. and Holbrook, N. (2000). Oxidants, Oxidative stress and the biology of aging. *Nutrition.*, **408**(68):239-247.
- 10 - الأمام، محمد محمد. (2007). تصميم وتحليل تجارب الطبعة الثالثة. دار المريخ. السعودية.
- 11- Retiman, S. & Frankel, S. (1957). Measurement of GOT-GPT. *Am. Clin. Pathol.* 28-56.
- 12- Tietz, N.W. (1970). Measurement of GOT-GPT. *Clin. Chem.*, Pp 446.
- 13- Clark, J.M.; Brancati, F.L.; Diehl, A.M. (2003). The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*; **98**:960–967.

- 14- Young,J.;S.; &Woodside,J.;V.(2001).Antioxidant in health and disease. *J.Clin.Pathol.***54**:170-186.
- 15- Mak,S. &Newton,M.D.(2001).The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure.*Chest.***120**:2035-2046.
- 16- 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.
- 17- 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.
- 18- 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.
- 19- Masuo, K. (2002) .Obesity-related hypertension: role of the sympathetic nervous system, insulin, and leptin. *CurrHypertens Rep.*, **4**: 112-118.
- 20 - Furukawa, S.; Fujita, T.; Shimabukuro, M.; Iwaki, M.; Yamada, Y.; Nakajima, Y.; Nakayama, O.; Mikishima, M.; Matsuda, M. and Shimomura, I. (2004) .Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J.Clin. Invest.*, **114**: 1752–1761.
- 21- Poitout ,V. and Robertson, R.P.( 2008). Glucolipototoxicity: fuel excess and -cell dysfunction. *Endocr Rev* .,**29**:351–366.