

الملف المفروض 38 سلايد بس انا  
ضفت كل الصور يلي كانت الدكتوروة  
تشرح عليهم لانها بتساعد على الفهم



وان شاء الله فيه كل كلام الدكتوروة

**Pathophysiology-LIVER DISEASES**  
**Faculty of Pharmaceutical Sciences**  
**Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah**

# Liver functions

وكان بتخزن الغلوكوز على شكل glycogen

مثل ما قلنا بالفيرست انه ال liver بتصنع معظم ال lipoprotein  
واذا صار عندي مشكلة بال liver وبالتالي رح تتراكم الدهون  
ة الكوليسترول بالدم مسببة hyperglyceridemia

كمان بتصنع ال angiotensinogen يلي بتحول عن طريق ال renine ل angiotensin 1

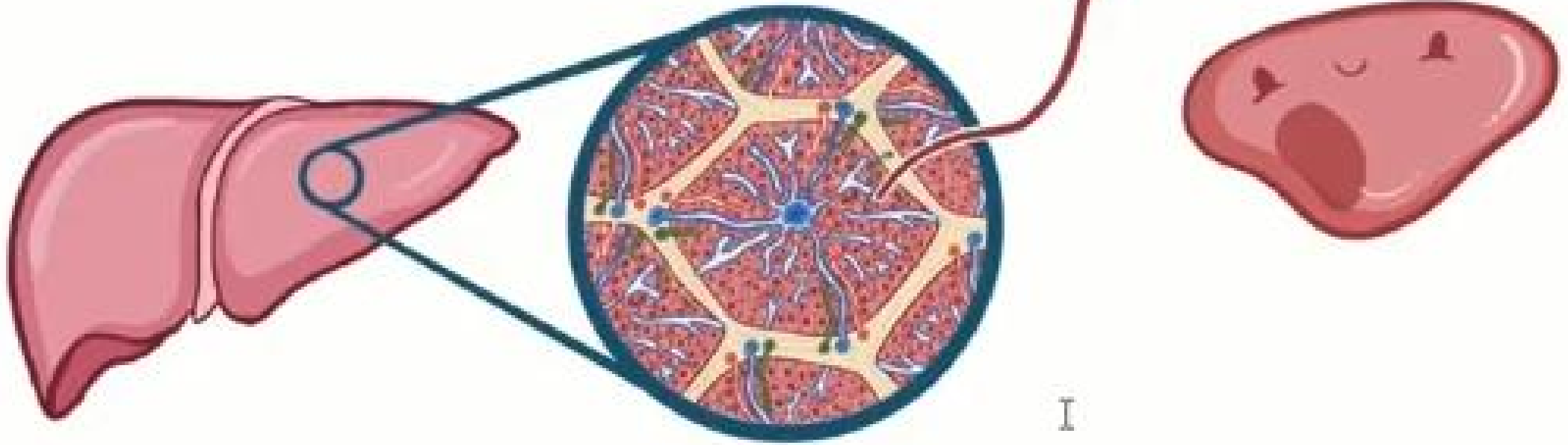
- Gluconeogenesis, lipogenesis, protein metabolism, and storage of glycogen.  
استحداث الجلوكوز، وتكوين الدهون، واستقلاب البروتين، وتخزين الجليكوجين.
- Conversion of ammonia to urea (urea cycle).  
تحويل الأمونيا إلى يوريا (دورة اليوريا).
- Synthesis of cholesterol, bile salts, albumin, angiotensinogen, plasma proteins, and clotting factors.  
تخليق الكوليسترول، وأملاح الصفراء، والألبومين، والأنجيوتنسينوجين، وبروتينات البلازما، وعوامل التخثر.
- Activation and storage of vitamins such as vitamin D, A, K, E, and B12 in addition to copper and iron.  
تنشيط وتخزين الفيتامينات مثل فيتامين د، أ، ك، هـ، وب12، بالإضافة إلى النحاس والحديد.
- Metabolism of xenobiotics, toxins, and drugs by CYP450 in the smooth endoplasmic reticulum.  
استقلاب المواد الغريبة والسموم والأدوية بواسطة CYP450 في الشبكة الإندوبلازمية الملساء.
- Conjugation and excretion of bilirubin  
اقتران وإفراز البيليروبين  
إذا صار في مشكلة بال liver وما قدر يطلع ال bilirubin على شكل bile رح يسبب toxicity for liver(information) ويعمل مرض الاصفرار Jaundice

albumin : transports substance in blood circulation, and assists in clotting factors synthesis

زيادة ال bile salts بتعمل عنا skin rash

**HEPATIC  
LOBULES**

**HEPATOCTYTE**



I

ال liver عبارة عن hepatic lobuled جواتها  
في عنا ال hepatocytes هاي المسؤولة عن  
الوظائف يلي قلنا عنها



# Liver injury

- As the major drug-metabolizing and detoxifying organ in the body, the liver is subject to injury from an enormous array of therapeutic and environmental chemicals.

• نظرًا لأن الكبد هو العضو الرئيسي في الجسم المسؤول عن استقلاب الأدوية وإزالة السموم، فإنه عرضة للإصابة من مجموعة هائلة من المواد الكيميائية العلاجية والبيئية.

- Injury may result from <sup>1</sup> **direct toxicity**, through **hepatic conversion** of a **xenobiotic to an active toxin**, or by <sup>2</sup> **immune mechanisms**, such as a **drug or a metabolite** which as a **hapten to convert a cellular protein into an immunogen.**

قد تنتج الإصابة عن سمية مباشرة، من خلال تحويل الكبد لمادة غريبة إلى سم نشط، أو عن طريق آليات مناعية، مثل دواء أو مستقلب يعمل كمستضد جزئي لتحويل بروتين خلوي إلى مولد مناعي.

# Liver disease

طبيب احنا قلنا انه في مواد ممكن تسبب liver injury طبيب شو هم ؟

metabolic syndrome  
diabetes او hypertension  
سببه هو  
يعني ممكن



يُعد الكحول أهم عامل يُسبب تلفًا كبديًا ساقمًا، وتتشابه سماته النسيجية المميزة (وليس السريرية) مع مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD).

**The most important agent that produces toxic liver injury is alcohol;** its characteristic **histologic** (but **not clinical**) features are shared with **nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)**.

**2 Drug-induced liver disease** is a common condition that may manifest as a mild reaction or, much more seriously, as acute liver failure or chronic liver disease.

يُعد مرض الكبد الناتج عن الأدوية حالة شائعة قد تظهر على شكل رد فعل خفيف أو، بشكل أكثر خطورة، على شكل فشل كبدي حاد أو مرض كبدي مزمن.

A large number of **drugs and chemicals** can produce liver injury.

يمكن أن يتسبب عدد كبير من الأدوية والمواد الكيميائية في إصابة الكبد.

**4 Exposure to other potential toxins** such as herbal remedies, dietary supplements, topical applications (e.g., ointments, perfumes, shampoo), and environmental exposures (e.g., Cleaning solvents, pesticides, fertilizers).

التعرض لسموم محتملة أخرى مثل العلاجات العشبية، والمكملات الغذائية، والتطبيقات الموضعية (c-g)، والمراهم، والعلطور، والشامبو، والتعرضات البيئية (مثل مذيبيات التنظيف، والمبيدات الحشرية، والأسمدة).

# Liver disease

شو الفرق بين predictable and unpredictable ؟

الفرق هو انه ال predictable يعني ناس اخذو من نفس الدوا وصار عندهم نفس الاعراض لل liver disease  
اما ال unpredictable يعتمد على الشخص نفسه يعني بختلف من شخص لآخر حسب مناعته بالغالب

يمكن تصنيف تفاعلات الأدوية إلى تفاعلات متوقعة أو غير متوقعة (فردية).

- Drug reactions may be classified as **predictable or unpredictable (idiosyncratic)**.

- Predictable drug or toxin reactions **affect all people** in a **dose-dependent fashion**.

تؤثر تفاعلات الأدوية أو السموم المتوقعة على جميع الأشخاص بطريقة تعتمد على الجرعة.

- Unpredictable reactions **depend on individual host variations**, particularly the propensity to mount an immune response to drug-related antigen or the rate at which the agent is metabolized.

- Both classes of injury may be immediate or take weeks to months to develop.

قد يكون كلا نوعي الإصابة فورياً أو يستغرق أسابيع إلى شهور للتطور.

غير متوقعة: تعتمد التفاعلات على الاختلافات الفردية للمضيف، وخاصة الميل إلى تكوين استجابة مناعية لمستضد متعلق بالدواء أو معدل استقلاب العامل.

cholestasis= decrease in bile flow  
cholestatic hepatitis = decrease in bile flow + inflammation

# Different Forms of Hepatic Injury

العوامل يلي  
بتعملي المرض

نمط الإصابة والعامل المرتبط بها

- Pattern of injury and associated agent

- ✓ Cholestasis (as a decrease in bile flow)

1  
Contraceptive and anabolic steroids; estrogen<sup>2</sup>  
replacement therapy

: ركود الصفراء (كانخفاض في تدفق الصفراء) موانع الحمل  
والستيرويدات الابتنائية، العلاج التعويضي بالإستروجين

- ✓ Cholestatic hepatitis (inflammation of the liver)

1  
2  
التهاب الكبد الركودي (التهاب الكبد) العديد من المضادات الحيوية، الفينوثيازينات

1  
2  
Numerous antibiotics; phenothiazines

- ✓ Hepatocellular necrosis

hepatocytes cells damage بصير عندي  
(هذا الموت الاولي للخلايا)

- Methyldopa, phenytoin

- Acetaminophen, halothane

. نخر الخلايا الكبدية ميغيل دوبا، فينيتوين،  
أسيتامينوفين، هالوثان، إيزونيازيد، ريفامبيسين

- Isoniazid, rifampicin

steatosis = accumulation of fat in liver  
steatohepatitis= accumulation of fats in liver + inflammation

# Different Forms of Hepatic Injury

التدهن الكبدي (تراكم الدهون في الكبد) ميثوتريكسات،  
كورتيكوستيرويدات إيغانول، مجموع تغذية وريدية

## ✓ Steatosis (accumulation of fat in the liver)

- Ethanol<sup>1</sup>, methotrexate<sup>2</sup>, corticosteroids<sup>3</sup>, total  
parenteral nutrition<sup>4</sup>

## ✓ Steatohepatitis (fatty liver disease, characterized by inflammation of the liver with concurrent fat accumulation in liver)

التهاب الكبد الدهني (مرض الكبد الدهني، يتميز  
بالتهاب الكبد مع تراكم الدهون المصاحب له) •  
أميودارون، إيغانول

- Amiodarone, ethanol

اما اذا زاد الموت  
بكميات كبيرة لل  
hepatocytes

## ✓ Fibrosis and cirrhosis (damage of hepatocytes which form scary lesion in the liver instead)

اذا زاد الموت يلي  
حكينا عنه بال  
hepatocellular  
necrosis

- Methotrexate, isoniazid, enalapril

التليف وتشمع الكبد (تلف خلايا الكبد الذي يشكل آفة  
خطيرة في الكبد بدلاً من ذلك) • ميثوتريكسات،  
إيزونيازيد، إينالابريل

## ✓ Vascular lesions

- oral contraceptives, tamoxifen

مشكلة بال blood vessels

آفات وعائية  
• موانع الحمل الفموية، تاموكسيفين

# Different Forms of Hepatic Injury

: أورام (ورم حميد يتكون من هياكل غدية في الأنسجة الظهارية)

✓ Neoplasms (benign tumor formed from glandular structures in epithelial tissue)

• Hepatic adenoma (oral contraceptives, anabolic steroids)  
ورم غدي كبدي (موانع الحمل الفموية، الستيرويدات الابتنائية)

بكون cancer  
داخل ال liver

✓ Hepatocellular carcinoma. سرطان الخلايا الكبدية.

سرطان الأقنية الصفراوية  
(سرطان القناة الصفراوية، وهو  
نوع من السرطان يتكون في  
القنوات الصفراوية)

✓ Cholangiocarcinoma (bile duct cancer, is a type of cancer that forms in the bile ducts)

✓ Angiosarcoma (cancer in the blood vessel wall)(vinyl chloride)

ساركوما الأوعية الدموية (سرطان في جدار  
الأوعية الدموية) (كلوريد الفينيل)

# Jaundice and Cholestasis

• ينتج اليرقان عن احتباس الصفراء.

يؤدي تكوين الصفراء الكبدية وظيفتين رئيسيتين. أولاً، تشكل الصفراء المسار الأساسي للتخلص من البيليروبين والكوليسترول الزائد والمواد الغريبة التي لا تذوب في الماء بشكل كافٍ ليتم إفرازها في البول. ثانياً، تعزز أملاح الصفراء المفرزة وجزيئات الفوسفوليبيد استحلاب الدهون الغذائية في تجويف الأمعاء.

- **Jaundice** results from the **retention of bile**.
- Hepatic bile formation serves two major functions. First, bile constitutes the primary pathway for the elimination of bilirubin, excess cholesterol, and xenobiotics that are insufficiently water soluble to be excreted in the urine.
- Second, secreted bile salts and phospholipid molecules promote emulsification of dietary fat in the lumen of the gut.
- Bile formation is a complex process and is readily disrupted by a variety of hepatic insults.

• تكوين الصفراء عملية معقدة وتتدخل بسهولة

بسبب مجموعة متنوعة من إصابات الكبد.

اليرقان، هو اصفرار الجلد الذي يحدث عندما يؤدي احتباس البيليروبين في الجسم إلى مستويات في الدم أعلى من 2.0 ملغم/ديسيلتر (المستوى الطبيعي لدى البالغين أقل من 1.2 ملغم/ديسيلتر).

**Jaundice**, is a yellow discoloration of the skin which occurs when systemic retention of bilirubin produces serum levels above 2.0 mg/dl (the normal level in adults is below 1.2 mg/dl).

**Cholestasis** is defined as systemic retention of not only bilirubin, but also other solutes eliminated in bile (particularly bile salts and cholesterol).

يُعرف الركود الصفراوي بأنه احتباس جهازي ليس فقط للبيليروبين، ولكن أيضًا للمواد المذابة الأخرى التي يتم التخلص منها في الصفراء (وخاصة أملاح الصفراء والكوليسترول).

# JAUNDICE



## MAIN CAUSES OF JAUNDICE:

1  Predominantly unconjugated hyperbilirubinemia.

فرط بيليروبين الدم غير المقترن في الغالب.

2 Excess production of bilirubin.

زيادة إنتاج البيليروبين.

3 Hemolytic anemias (a disorder in which red blood cells are destroyed faster than they can be made).

فقر الدم الانحلالي (اضطراب يتم فيه تدمير خلايا الدم الحمراء بشكل أسرع من إنتاجها).

4 Resorption of blood from internal hemorrhage (e.g., alimentary tract bleeding, hematomas).

امتصاص الدم من النزيف الداخلي (مثل نزيف الجهاز الهضمي، والأورام الدموية).

5 Ineffective erythropoiesis syndromes (e.g., Pernicious anemia, Thalassemia)

متلازمات تكوين الكريات الحمراء غير الفعالة (مثل فقر الدم الخبيث، الثلاسيميا)

6 Impaired bilirubin conjugation

ضعف اقتران البيليروبين

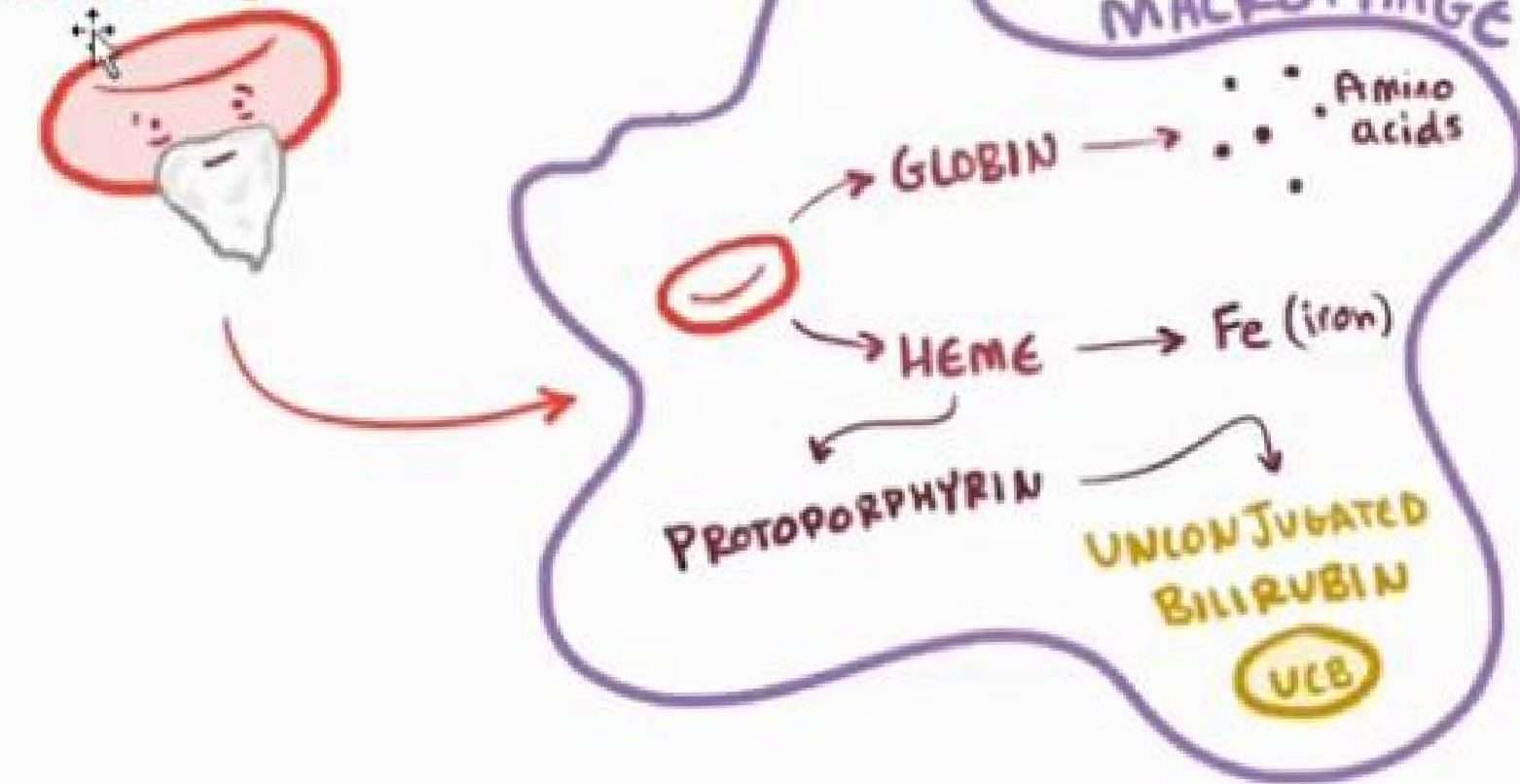
7 Physiologic jaundice of the newborn

اليرقان الفسيولوجي عند حديثي الولادة

BILIRUBIN → JAUNDICE

~120 days

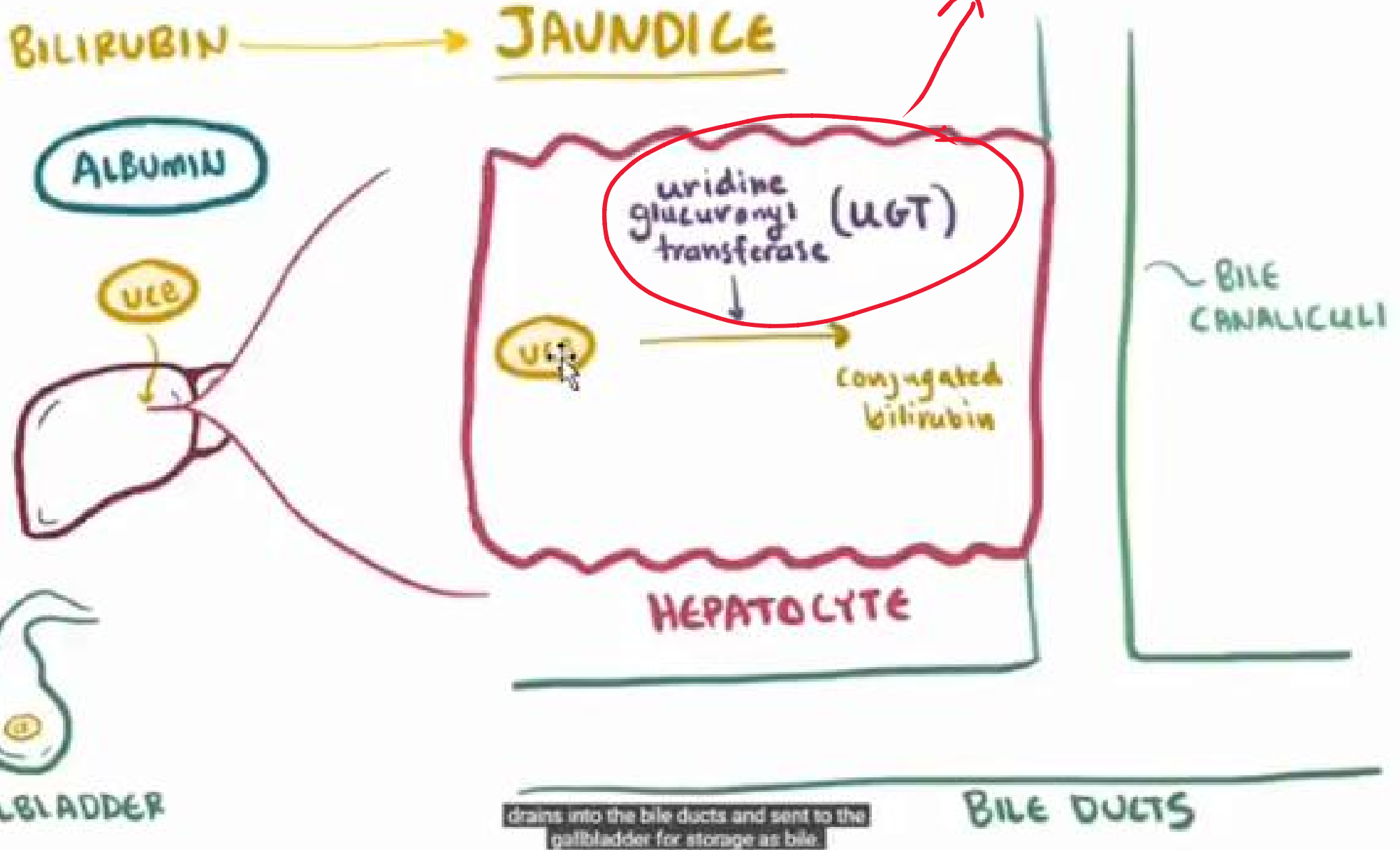
reticuloendothelial system  
(macrophage system)

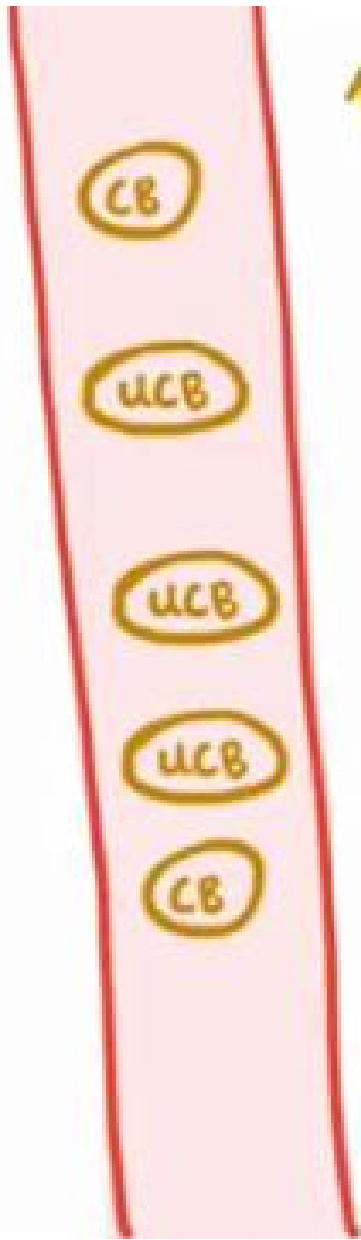


عندك ال red blood cells لما تتحلل عن طريق ال macrophages و globin و heme و ال heme عبارة عن iron + protoporphyrin وهذا ال protoporphyrin يتحول ل unconjugated bilirubin

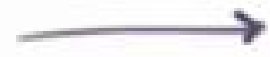
طبعاً هاي الحالة ممكن تصير اكثر شيء عند الاطفال بسبب انه الاطفال ما عندهم كميه كافيه  
unconjugated bilirubin لسه من هذا الانزيم وبالتالي ممكن يحدث تراكم لل unconjugated bilirubin

هذا الانزيم هو يلي بحولي ال unconjugated bilirubin ل  
conjugated bilirubin اذا صار فيه خلل بتراكم ال  
unconjugated bilirubin مسبباً JAUNDICE





↑ **SERUM BILIRUBIN**  
(CB and/or UCB)



≥ 2.5 mg/dL

مش غلط بس في اختلاف بالمرجع

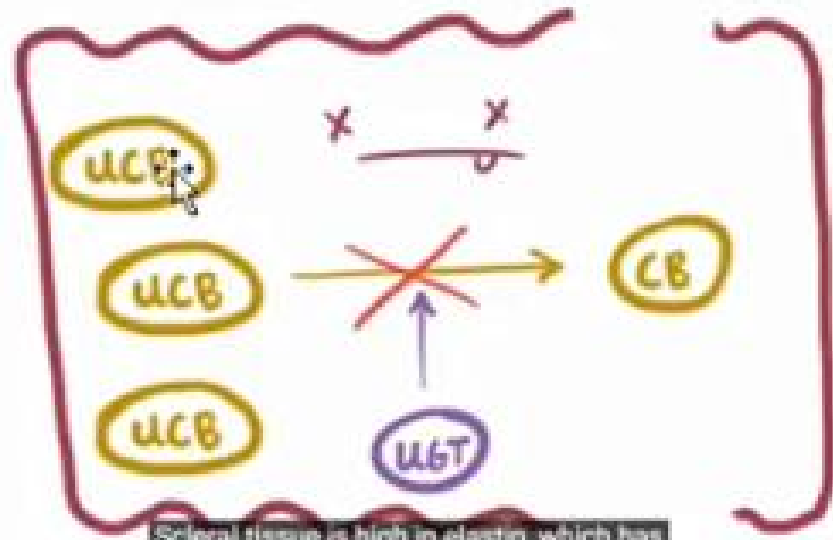


+



SCLERAL TISSUE

**ELASTIN**  
↑  
**BILIRUBIN**



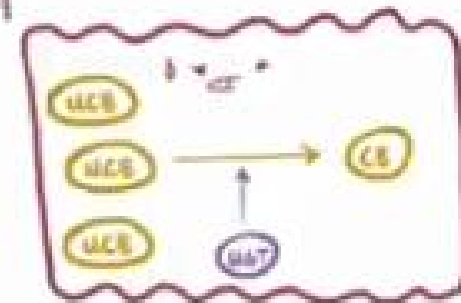
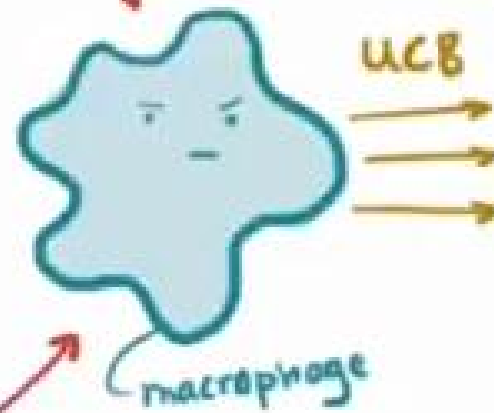
Scleral tissue is high in elastin, which has a particular fondness for bilirubin and binds



JAUNDICE =  $\uparrow$ CB  $\uparrow$ UCB  $\uparrow$ BOTH

## Extravascular Hemolytic Anemias

هون ال red blood cells بصير الهم  
macrophages بوقت مبكر



## Ineffective Hematopoiesis

red blood cells are defective or die  
before entering the circulation



Since your hepatocytes can only work so hard  
converting UCB to CB, they can get overwhelmed.

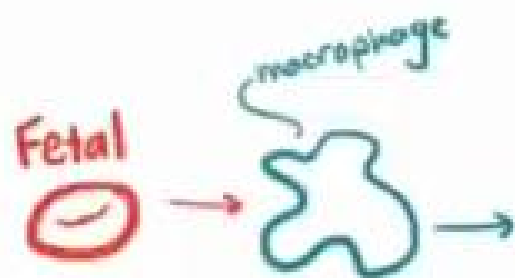


JAUNDICE =  $\uparrow$ CB  $\uparrow$ UCB  $\uparrow$ BOTH

PHYSIOLOGIC JAUNDICE  
OF THE  
NEWBORN

KERNICTERUS

UCB collects in Basal  
GANGLIA  
• Brain damage  
• death



PHOTOTHERAPY

علاج



$\uparrow\uparrow$  Serum UCB

These new shapes are more soluble, and can be excreted in the urine.

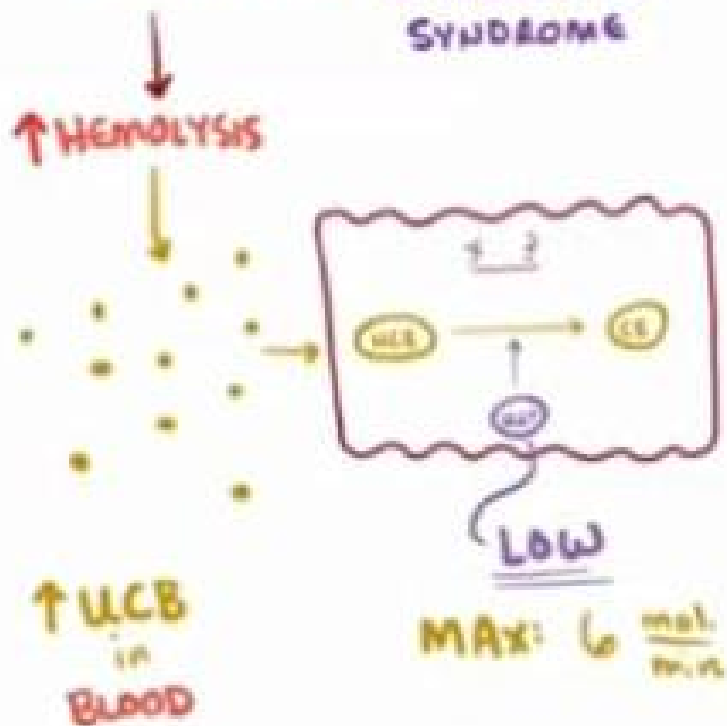


JAUNDICE =  $\uparrow$  CB  $\uparrow$  UCB  $\uparrow$  BOTH

## GENETIC DEFECTS

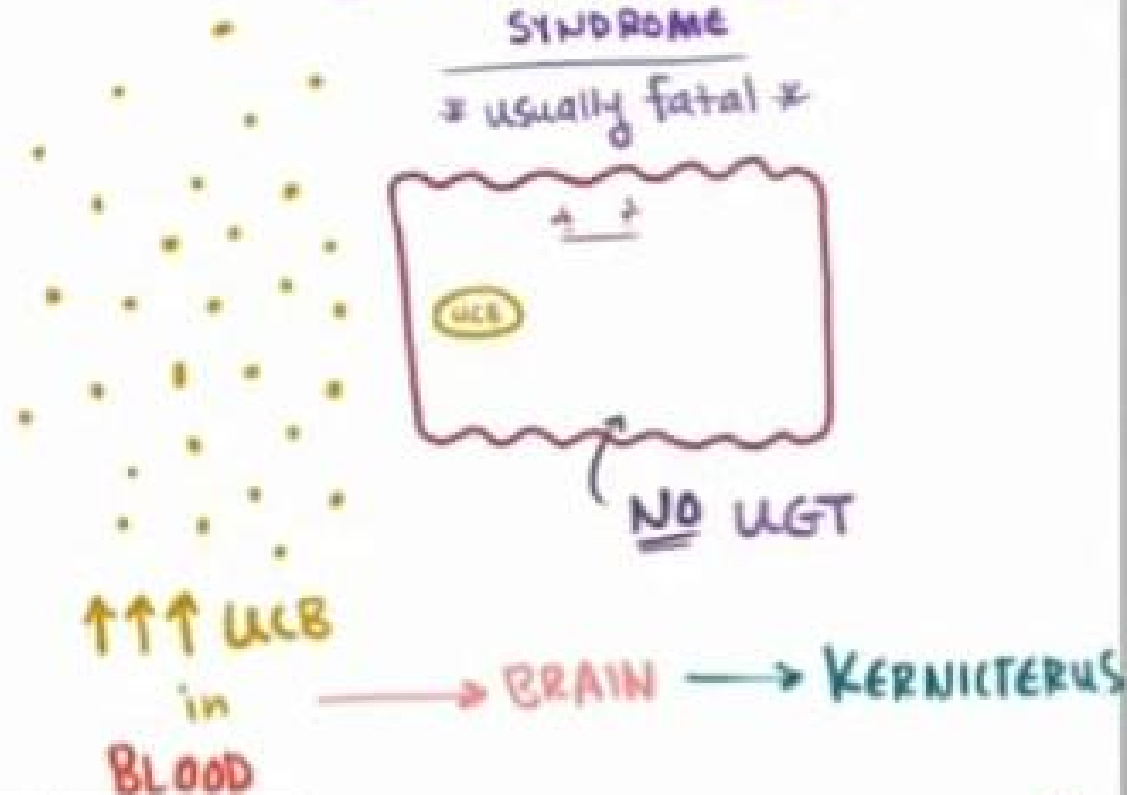
infection  
Stress  
starvation

### GILBERT'S SYNDROME



### CRIGLER NAJJAR SYNDROME

$\neq$  usually fatal  $\neq$



Accumulation in the brain and kernicterus (bilirubin encephalopathy) is usually fatal



1. بزيد عندهم ال cholesterol
2. بزيد عندهم ال bile salts
3. بزيد عندهم ال bilirubin

## Cholestasis:

مثل ال estrogen



- Results from impaired bile flow due to hepatocellular dysfunction or intrahepatic or extrahepatic biliary obstruction, also may manifest as jaundice.

• ينتج عن ضعف تدفق الصفراء بسبب خلل في وظائف خلايا الكبد. قد يتجلى انسداد القنوات الصفراوية داخل الكبد أو خارجه أيضًا على شكل يرقان.

- However, sometimes pruritus is the presenting symptom the pathogenesis of which remains obscure.

- ومع ذلك، في بعض الأحيان تكون الحكة هي العرض الأولي الذي لا تزال آلية حدوثه غامضة.

- Skin xanthomas (focal accumulations of cholesterol) sometimes appear, the result of hyperlipidemia and impaired excretion of cholesterol.

تظهر أحيانًا أورام صفراء جلدية (تراكمات موضعية من الكوليسترول)، نتيجة لفرط شحميات الدم وضعف إفراز الكوليسترول.

**HEPATOCELLULAR  
CHOLESTASIS**  
• not making  
enough

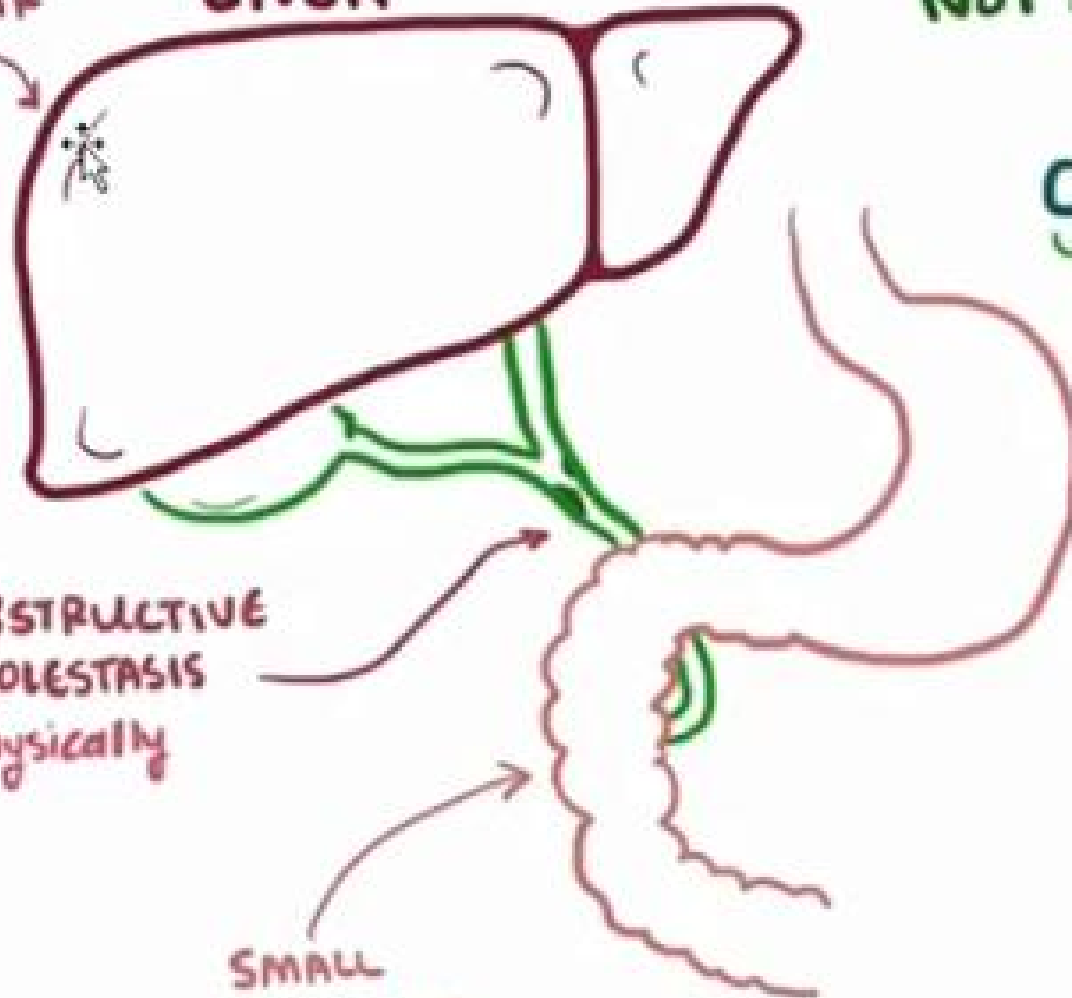
**LIVER**

**NOT ENOUGH BILE**

**CHOLESTASIS**  
BILE inactivity

**OBSTRUCTIVE  
CHOLESTASIS**  
• physically

**SMALL  
INTESTINE**



# HEPATOCELLULAR

## CHOLESTASIS

- not making enough
- intra-hepatic

# LIVER

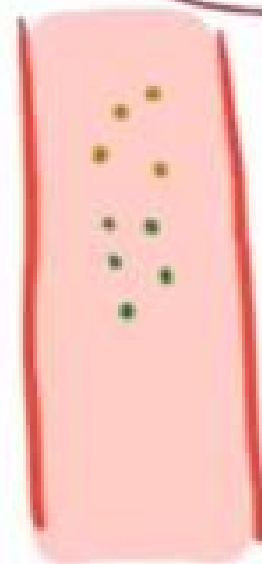


## ESTROGEN

- **inhibits** <sup>bile</sup> acid secretion
- EXPORT PUMP
- CHOLIC ACID

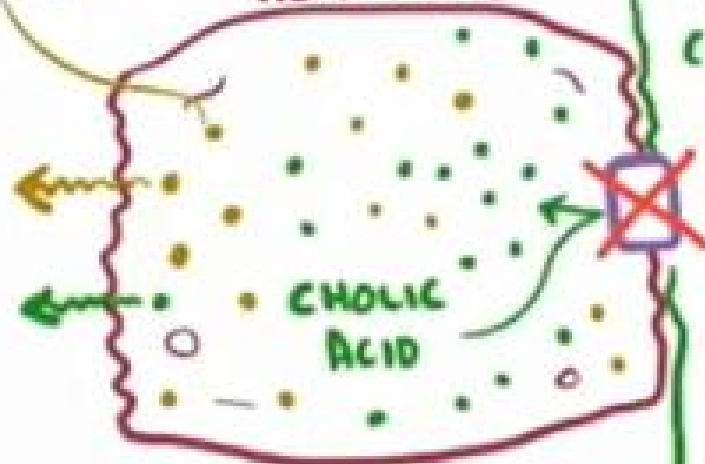
↑ ESTROGEN ~ ↑ CHOLESTASIS

- ORAL CONTRACEPTIVES
- PREGNANCY
- ANABOLIC STEROIDS  
↳ similar to estrogen?



conjugated bilirubin

## HEPATOCTE

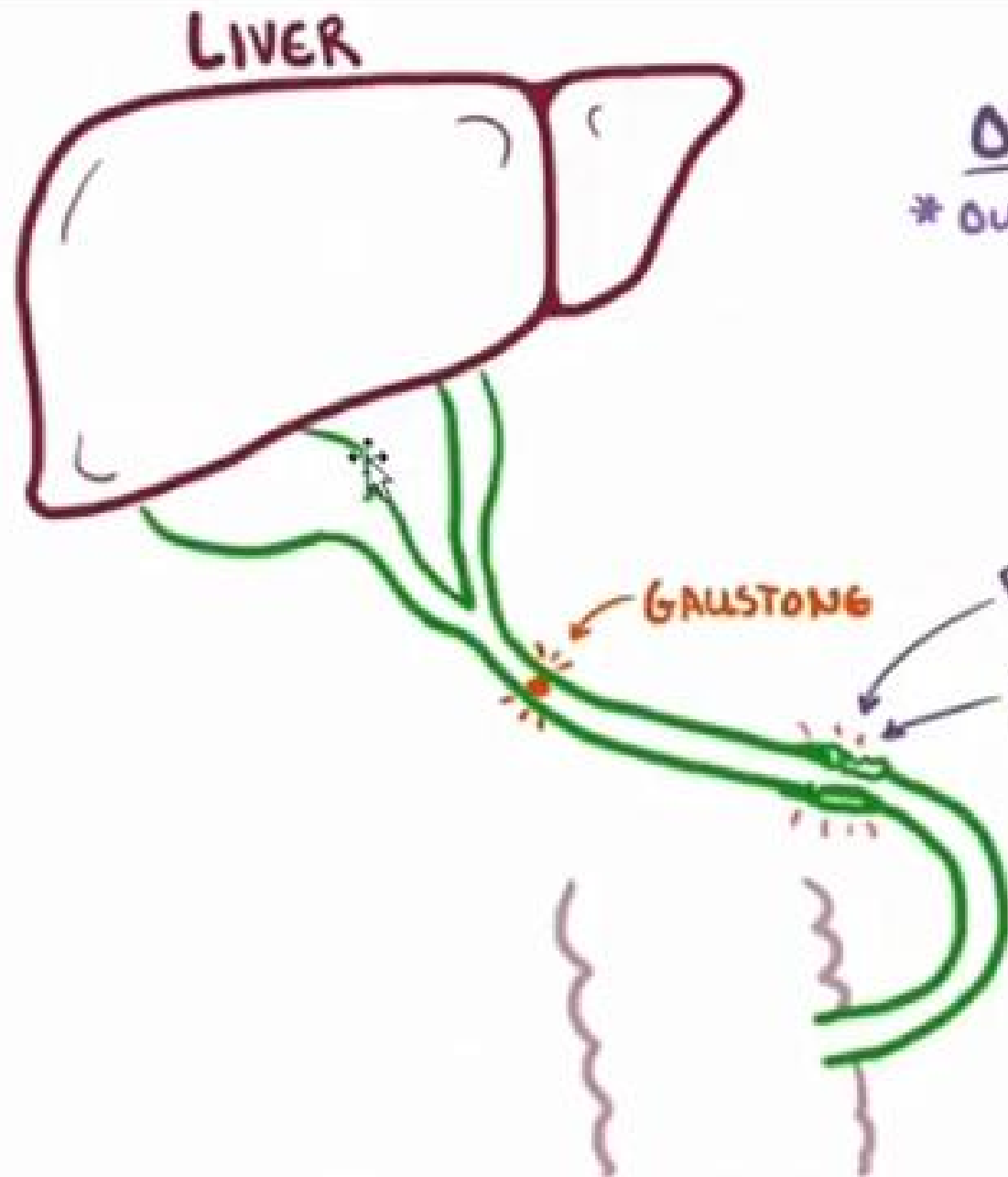


BILE CANALICULI

BILE ACID BUILDUP

~ ↓ BILE





LIVER

## OBSTRUCTIVE CHOLESTASIS

- \* outside liver = extra hepatic
- \* physical blockage

BILIARY ATRESIA

- \* immune attack ~ newborns

primary sclerosing cholangitis

- \* immune attack



LIVER

OBSTRUCTIVE CHOLESTASIS

- \* outside liver = extra hepatic
- \* physical blockage

GALLSTONE

BILIARY ATRESIA  
\* immune attack - newborns

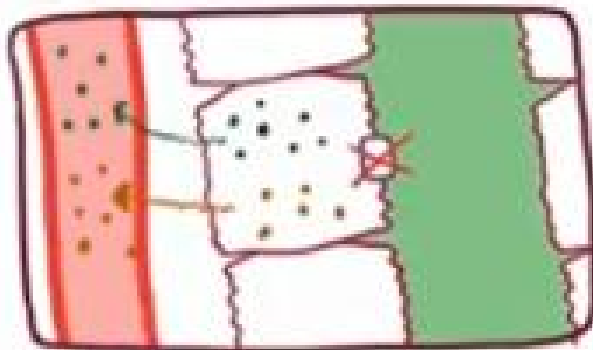
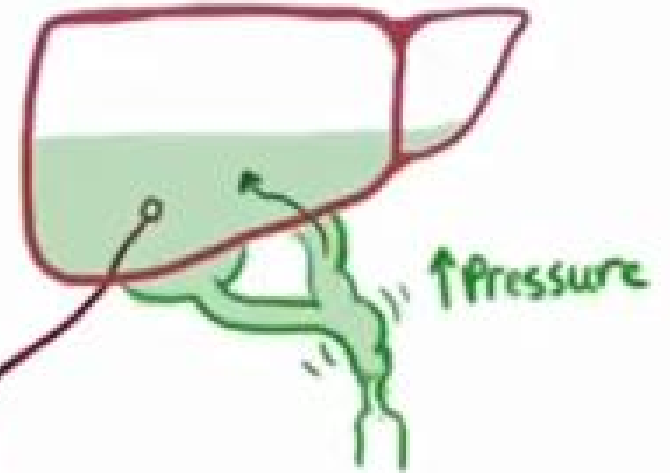
PANCREAS

PANCREATIC CARCINOMA

HEPATOCELLULAR

OBSTRUCTIVE

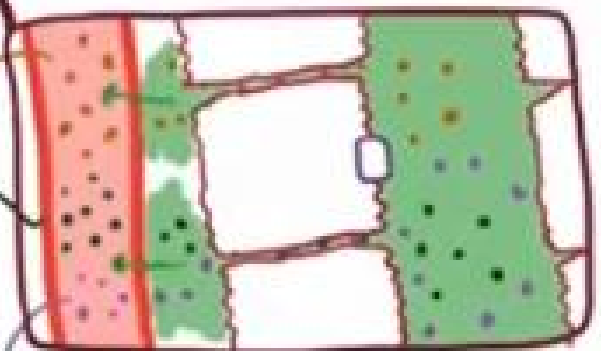
JAUNDICE  
&  
PRURITUS



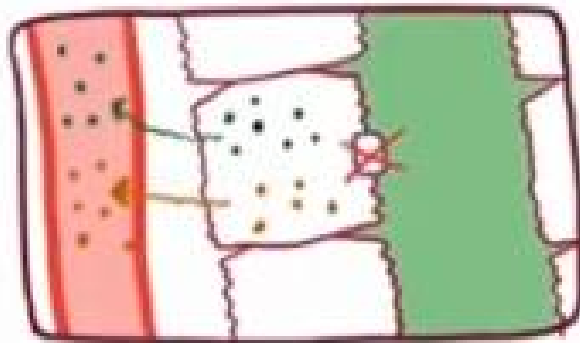
YELLOW SKIN  
↑ conjugated  
bilirubin

ITCHY SKIN  
↑ BILE SALTS  
+ ACIDS

XANTHOMAS  
↑ cholesterol



## HEPATOCELLULAR



YELLOW SKIN

↑ conjugated bilirubin

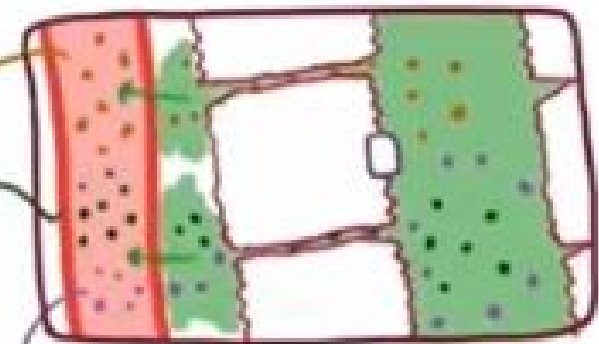
Itchy SKIN

↑ BILE SALTS + ACIDS

XANTHOMAS

↑ cholesterol

## OBSTRUCTIVE



## CHOLESTASIS

~~Bile~~

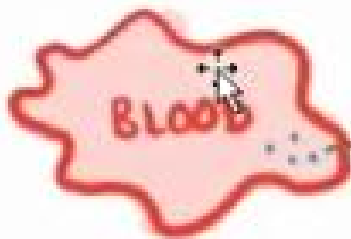


~~urobilinogen~~



NO BROWN STOOL

↓ urobilinogen



BLOOD

↑ conjugated bilirubin

= BILIRUBINURIA

↳ DARK URINE

↓ Nutrient absorption

ENZYMES FROM LIVER

- ALP + GGT
- released from damage

## □ A characteristic laboratory finding is :

- *Elevated serum alkaline phosphatase*, an enzyme present in bile duct epithelium and in the canalicular membrane of hepatocytes.

• انخفاض مستوى فوسفاتاز القلوي، وهو إنزيم موجود في ظهارة القناة الصفراوية وفي الغشاء القنيوي للخلايا الكبدية.

- A different alkaline phosphatase isozyme normally is expressed in many other tissues such as bone, and so hepatic origin must be verified.

يتم التعبير عن نظير إنزيمي مختلف من الفوسفاتاز القلوي بشكل طبيعي في العديد من الأنسجة الأخرى مثل العظام، ولذلك يجب التحقق من المنشأ الكبدية.

- Reduced bile flow causes intestinal malabsorption including inadequate absorption of the fat-soluble vitamins A, D, and K.

يؤدي انخفاض تدفق الصفراء إلى سوء امتصاص معوي، بما في ذلك عدم كفاية امتصاص الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون A و D و K.

التهاب الكبد

# Hepatitis

يعني التهاب الكبد.

- Means **inflammation of the liver.**
- Can be caused by:

✓ Genetic diseases (metabolic disorders)

✓ Medications (including over-the-counter)

✓ Alcohol

✓ Autoimmune disease

✓ Obesity

✓ Hepatitis viruses (A,B,C,D,E) most common cause

- Hepatitis can heal on its own with no significant consequence, or it can progress to **scarring of the liver**. **Acute hepatitis lasts under six months**, while **chronic hepatitis lasts longer.**

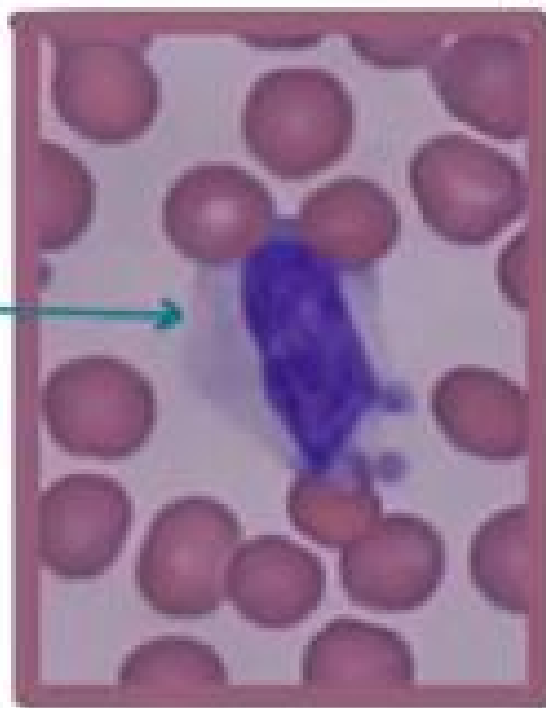
أمراض وراثية (اضطرابات أيضية)  
أدوية (بما في ذلك الأدوية التي لا تستلزم  
وصفة طبية)  
كحول  
أمراض المناعة الذاتية  
السمه  
فيروسات التهاب الكبد (A, B, C, D, E)

hypertension  
obesity  
diabetes  
hyperlipidemia  
hepertriglyceridemia

ال immune system  
بحارب نفسه وبهاجم ال  
hepatocytes

يمكن أن يشفى التهاب الكبد من تلقاء نفسه دون  
أي عواقب وخيمة، أو يمكن أن يتطور إلى تندب  
الكبد. يستمر التهاب الكبد الحاد أقل من ستة  
أشهر، بينما يستمر التهاب الكبد المزمن لفترة  
أطول.

(LYMPHOCYTOSIS)  
↑ ATYPICAL LYMPHOCYTES

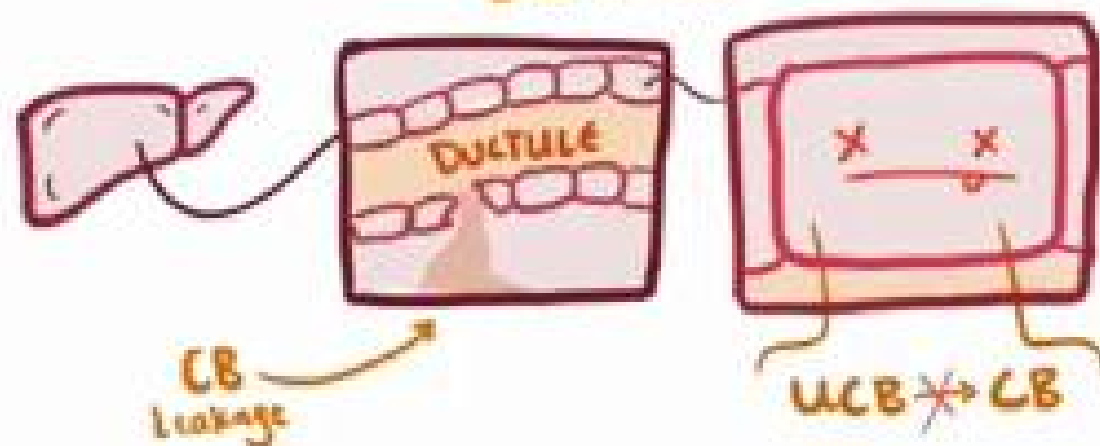


LARGE!

+ from antigen stimulation

# JAUNDICE

(CB) conjugated + unconjugated (UCB)  
BILIRUBIN



and so, you end up with unconjugated bilirubin, as well.



# JAUNDICE

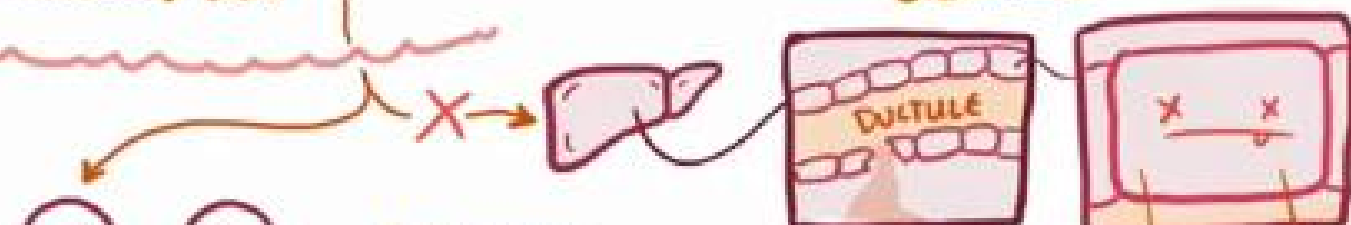
(CB) conjugated + unconjugated (UCB)  
BILIRUBIN

+ ↑ UROBILINOGEN (UBG)

INTESTINE

MICROBES

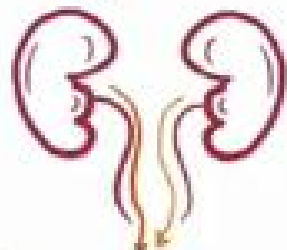
BILE → UBG



CB (soluble)

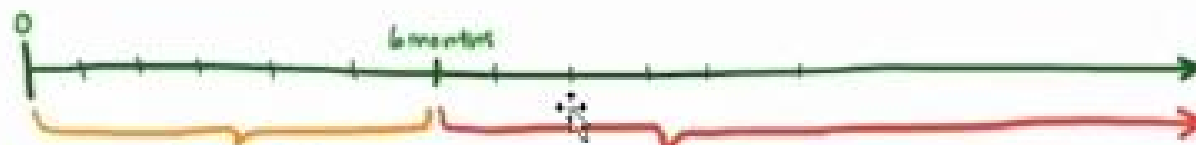
CB Leakage

UCB → CB



DARK URINE

↑ CB  
↑ UBG



ACUTE

CHRONIC

- \* Inflammation { Portal tract }
- \* POSTNECROTIC CIRRHOSIS

# Acute symptomatic Hepatitis- Clinical manifestation

مرحلة ما قبل اليرقان:

## □ Preicteris phase:

- General malaise, myalgia, arthralgia, easy fatigability, severe anorexia.

• وعكة عامة، ألم عضلي، ألم مفصلي، إرهاق سريع، فقدان شهية شديد.

- Nausea, vomiting and diarrhea or constipation may occur.

• قد يحدث غثيان وقيء وإسهال وإمساك.

- Mild abdominal pain is felt in the right side.

• يُشعر بألم خفيف في الجانب الأيمن من البطن.

- Chills and fever.

• قشعريرة وحمى.

- Smokers will have a distaste for smoke.

- AST and ALT show variable increases.

• سيُشعر المدخنون بنفور من الدخان.

• يُظهر كل من ALT وAST زيادات متغيرة.

more specific for liver

الي بتكون موجوده بال liver ومسؤولة عن ال  
breaking down of amino acids  
للدم بسبب وجود damage in liver

# Acute symptomatic Hepatitis- Clinical manifestation

مرحلة اليرقان:

## □ Icteric phase:

بعد 5-10 أيام من مرحلة ما قبل اليرقان.

- After 5-10 days of preicteris phase.
- Onset of Jaundice followed by progressive following improvement  
بداية اليرقان متبوعة بتحسن تدريجي
- Severe pruritis (because of bile salts) and liver tenderness are common features.  
الحكة الشديدة (بسبب أملاح الصفراء) وألم الكبد من السمات الشائعة.

مرحلة النقاهة:

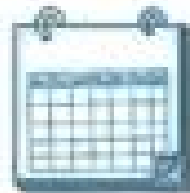
## □ Convalescent phase:

زيادة الشعور بالراحة، وعودة الشهية، واختفاء اليرقان.

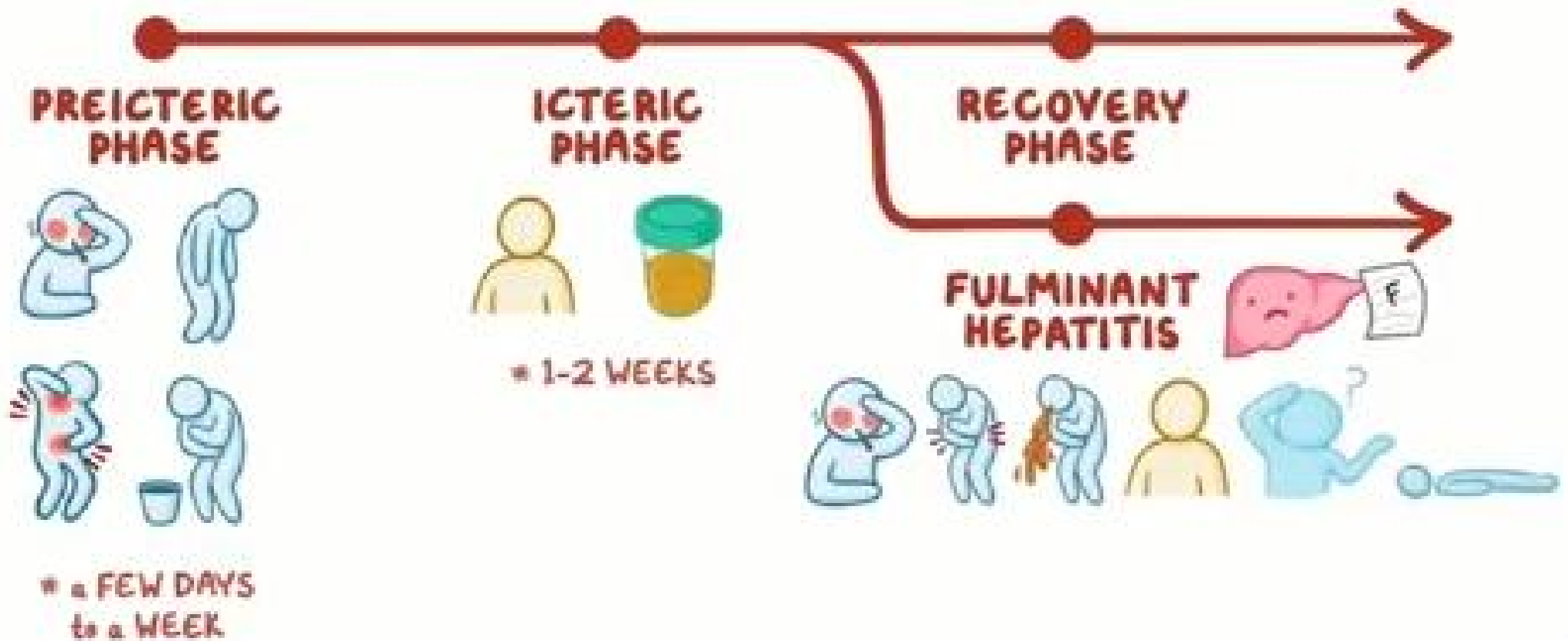
- Increase sense of well-being, return to appetite, and disappearance of jaundice.  
الشفاء التام في غضون 9 أسابيع تقريبًا في حالة التهاب الكبد الوبائي أ، و16 أسبوعًا في حالة التهاب الكبد الوبائي ب غير المصحوب بمضاعفات.
- Complete recovery by about 9 weeks in hepatitis A and 16 weeks of uncomplicated hepatitis B.



**INCUBATION PERIOD:**  
**1-6 MOS. (usu. 2-3 MOS.)**



**- 2/3 of AFFECTED INDIVIDUALS**  
↳ **MILD, ASYMPTOMATIC ACUTE HEPATITIS (usu. UNDETECTED)**



في صورة بتلخصهم لقدام

التهاب الكبد الفيروسي

# Hepatitis- Viral hepatitis

هم الاخطر B and C  
طيب ليش ؟

التهاب الكبد هو عدوى فيروسية تسبب التهاب في الكبد.

- Hepatitis is a viral infection that causes inflammation of the liver.

• هناك خمسة أنواع رئيسية من التهاب الكبد الفيروسي: A و B و C و D.

- There are five main types of viral hepatitis: A, B, C, D, E.

• يحدث التهاب الكبد A و E عادةً بسبب تناول طعام أو ماء ملوث.

- Hepatitis A and E are typically caused by ingestion of contaminated food or water.

• يحدث التهاب الكبد B و C و D عادةً بسبب ملامسة الدم أو سوائل الجسم الملوثة.

- Hepatitis B, C and D are typically caused by contact with contaminated blood or body fluids.

- In particular viral hepatitis types B and C lead to chronic disease in hundreds of millions of people and, together, are the most common cause of liver cirrhosis and cancer.

• على وجه الخصوص، يؤدي التهاب الكبد الفيروسي من النوعين B و C إلى أمراض مزمنة لدى مئات الملايين من الأشخاص، وهما معا السبب الأكثر شيوعًا لتليف الكبد وسرطان الكبد.

- About 1 million people die each year from causes related to viral hepatitis.

يموت حوالي مليون شخص سنويًا لأسباب تتعلق بالتهاب الكبد الفيروسي.

# Viral hepatitis

يسبب التهاب الكبد B و C عبئًا مرضيًا كبيرًا.

- Hepatitis B and C cause a high burden of disease.

يصاب شخص واحد فقط من بين كل 5 أشخاص معرضين لفيروس التهاب الكبد C بأعراض حادة، لكن العدوى المزمنة شائعة.

- Only 1 in 5 persons exposed to the hepatitis B and C virus develops acute symptoms, but chronic infection is common.

العدوى المشتركة

• بفيروس التهاب

الكبد ج وفيروس

نقص المناعة

البشرية شائعة،

خاصة بين

متعاطي المخدرات

عن طريق الحقن.

- Co-infection of HCV and HIV is common, especially among people who inject drugs.

- Presented as acute asymptomatic, symptomatic, or chronic disease (carrier state).

يظهر كمرض بدون

أعراض، أو

مصحوب بأعراض،

أو مزمن (حالة

حامل). حاد

- May develop to fulminant hepatic failure (hepatic insufficiency with rapid progression to liver failure (hepatitis B)).

بدون أعراض، أو بأعراض، أو مرض مزمن (حالة

حامل). قد يتطور إلى فشل كبدي حاد (قصور

كبدى مع تطور سريع إلى فشل كبدي (التهاب

الكبد ب)). يظهر على شكل

# Viral hepatitis

## Hepatitis B virus (HBV):

- **Sexual contact.**
- **Mother-to-child transmission.**
- **Blood-to-blood contact by unsafe injecting practices, blood transfusion, unsterile medical equipment (HBV is an important occupational hazard for health workers)**

• الاتصال الجنسي.

• انتقال العدوى من الأم إلى الطفل.

• انتقال العدوى عن طريق ملامسة الدم للدم من خلال ممارسات الحقن غير الآمنة، ونقل الدم، والمعدات الطبية غير المعقمة (يُعد فيروس التهاب الكبد ب خطرًا مهنيًا هامًا للعاملين في مجال الصحة)

## Hepatitis C virus (HCV):

- **Blood-to-blood contact by unsafe injecting practices (main transmission mode in the WHO European region), blood transfusion, unsterile medical equipment.**
- **Sexual contact (less common).**

• انتقال العدوى عن طريق ملامسة الدم للدم من خلال ممارسات الحقن غير الآمنة (طريقة الانتقال الرئيسية في الإقليم الأوروبي لمنظمة الصحة العالمية)، ونقل الدم، والمعدات الطبية غير المعقمة. • الاتصال الجنسي (أقل شيوعًا).

## HBV and HCV are many more times more infective than HIV

فيروس التهاب الكبد الوبائي بي (HBV) وفيروس التهاب الكبد الوبائي سي (HCV) أكثر عدوى بكثير من فيروس نقص المناعة البشرية (HIV)

# HEPATITIS (HAV)



## Transmission



FECAL-ORAL

travelers

ACUTE (NO CHRONIC)

## SEROLOGY

HAV IgM antibody = ACTIVE

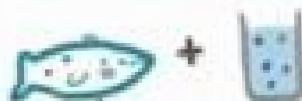
HAV IgG antibody = RECOVERY or VACCINATION

# 5 TYPES

## HEV



## Transmission



FECAL-ORAL

ACUTE (NO CHRONIC)

## SEROLOGY

HEV IgM antibody = ACTIVE

HEV IgG antibody = RECOVERY

PREGNANT + HEV

NO VACCINATION!

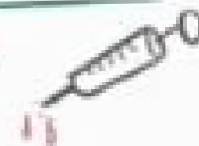
FULMINANT HEPATITIS

# HCV



## Transmission

- Childbirth
- Sex



ACUTE + CHRONIC

NOT PROTECTIVE

## TESTS

- enzyme immunoassay - HCV IgG
- recombinant immunoblot
  - ↑ Specificity ↓ sensitivity
- HCV RNA test (with PCR)
  - ↳ early detection (1-2 weeks)
  - ↳ viral RNA in BLOOD
    - Decreasing = Recovery
    - Same = Chronic

# SEROLOGY

Important!

TESTS → MARKERS



# HBV



# Transmission

- childbirth
- Sex



# ACUTE + CHRONIC

- 20% overall
- Depends on age!  
    < 6 years old ~ 50%  
    younger = more likely
- linked to **LIVER CANCER**

And the presence -or absence- of each of these, at different time points.

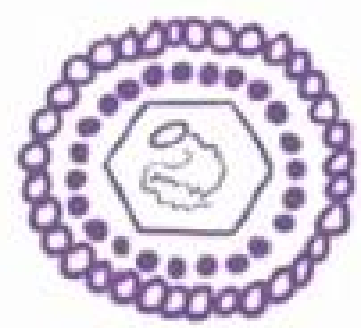
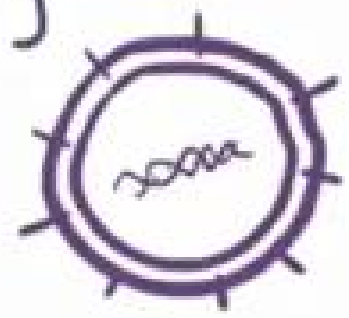


can only infect if host has HBV

HDV

needs

HBV

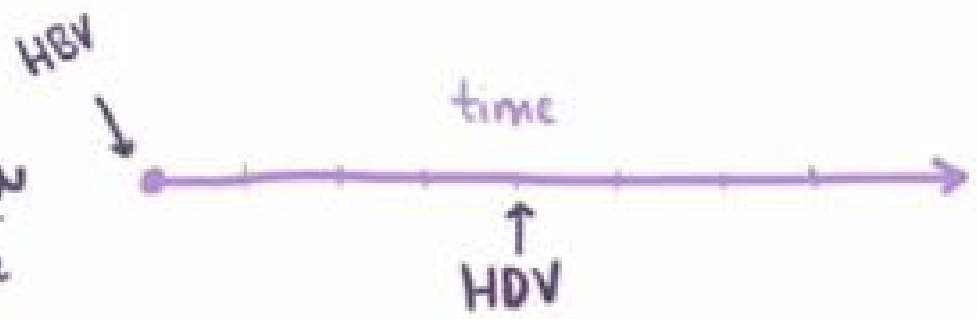


COINFECTION



SUPERINFECTION

- more severe



SEROLOGY

HDV IgM or IgG

Active infection

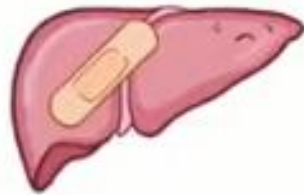
NOT protective



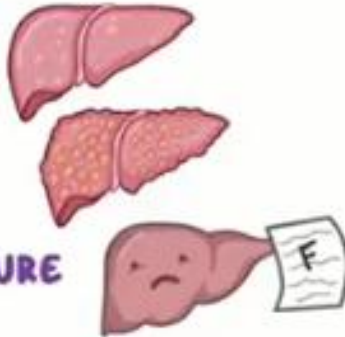
# ACUTE HEP B → CHRONIC

↳ 5 - 10% of CASES

in SOME CASES:



- \* SCARRING
- \* CIRRHOSIS
- \* LIVER FAILURE



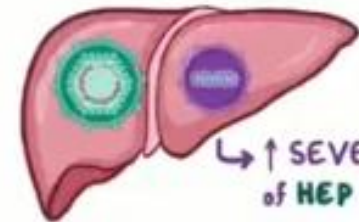
HEPATOCELLULAR  
CARCINOMA

## HEP D VIRUS → ACUTE HEPATITIS

### 1. CO-INFECTION



### 2. SUPERINFECTION



**MORE SEVERE!**

↳ ↑ SEVERITY  
of HEP B INFECTION

MORE LIKELY to DEVELOP:

- ~ FULMINANT HEPATITIS
- ~ MASSIVE LIVER NECROSIS
- ~ HEPATIC ENCEPHALOPATHY

# Viral hepatitis Prevention

• تشجيع التطعيم ضد التهاب الكبد ب.

- Promote vaccination against hepatitis B.
- Ensure needle and syringe programs to avoid sharing injecting equipment.
- Promote safe sex.
- Ensure adequately sterilized medical equipment.
- Promote hepatitis B and C testing and counseling services.
- Raise awareness of the diseases and their transmission modes, especially among key populations.

• ضمان برامج الإبر والمحاقن لتجنب مشاركة معدات الحقن.

• ضمان تعقيم المعدات الطبية بشكل كافٍ.

• تشجيع خدمات فحص واستشارة التهاب الكبد ب وج.

• رفع مستوى الوعي بالأمراض وطرق انتقالها، وخاصة بين الفئات السكانية الرئيسية.

# Viral hepatitis Treatment

• عادةً، لا تتطلب العدوى الحادة بالتهاب الكبد B أو C علاجًا.

- Usually, acute infection with hepatitis B or C does not require treatment.
- Combination antiviral therapy has been the mainstay of treatment for chronic hepatitis B and C.
- Treatment remains poorly accessible and too costly for many of those in need. Also, poor response to the treatment, problems with adherence, and intolerance to the medicines result in low numbers of people in treatment.
- New and effective medications are becoming available.

• كان العلاج المضاد للفيروسات المركب هو الركيزة الأساسية لعلاج التهاب الكبد المزمن B و C.

• لا يزال العلاج غير متاح بشكل جيد ومكلف للغاية بالنسبة للعديد من المحتاجين إليه. كما أن ضعف الاستجابة للعلاج، ومشاكل الالتزام به، وعدم تحمل الأدوية تؤدي إلى انخفاض أعداد الأشخاص الذين يتلقون العلاج.

أصبحت الأدوية الجديدة والفعالة متاحة.

دليل عرضي أو بيوكيميائي أو مصلي على استمرار الانتكاس،

Symptomatic, biochemical or serological evidence of continuing relapsing.

Can be only manifested by elevated liver enzymes and if symptoms appear, they include fatigue, abdominal discomfort and joint or muscle aches.

Only hepatitis B, C, and D may produce a carrier state but not A.

التهاب الكبد B و C و D فقط قد ينتج عنه حالة حاملة ولكن ليس A.

يمكن أن يتجلى فقط من خلال ارتفاع إنزيمات الكبد، وإذا ظهرت الأعراض، فإنها تشمل التعب وعدم الراحة في البطن وآلام المفاصل أو العضلات.

# Chronic hepatitis

## Test for hepatobiliary function

• تشير إنزيمات الكبد، ALT (خاص بالكبد)، وAST إلى إصابة حادة في خلايا الكبد كما في التهاب الكبد الفيروسي، و التهاب الكبد المناعي الذاتي، والإصابة بنقص الأكسجة، والإصابة السمية الحادة.

- **Liver enzymes, ALT (liver-specific), and AST** indicate acute hepatocellular injury as in viral hepatitis, autoimmune hepatitis, hypoxic injury, and acute toxic injury.

القدرة التركيبية للكبد:

- Synthetic ability of the liver:

✓ **Measure albumin level**

قياس مستوى الألبومين

زمن البروثرومبين (عوامل التخثر) (هو فحص دم يقيس المدة التي يستغرقها الدم للتخثر)

✓ **Prothrombin time (clotting factors)** (is a blood test that measures how long it takes blood to clot)

بقيس البيليروبين، وناقلة

✓ **Serum bilirubin,**

غاما غلوتاميل، والفوسفاتاز

القلوي وظيفية الإفراز الكبدي

(مؤشر حساس لأمراض

الكبد والقنوات الصفراوية).

**γ-glutamyltransferase, and alkaline phosphatase** measure hepatic secretory function (a sensitive indicator of hepatobiliary disease).

- **Ultrasonography and CT-scan,** for detection of **stones** in the gallbladder or biliary tree and blood and bile flow through the liver.

التصوير بالموجات فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب، للكشف عن الحصى في المرارة أو الشجرة الصفراوية وتدفق الدم والصفراء عبر الكبد.

- **Liver biopsy** in introducing a fine needle to determine the stage of liver cancer.

• خزعة الكبد هي إدخال إبرة دقيقة لتحديد مرحلة سرطان الكبد.

# Autoimmune Hepatitis

التهاب الكبد المناعي الذاتي هو اضطراب مزمن مرتبط بخصائص نسيجية قد لا يمكن تمييزها عن التهاب الكبد الفيروسي المزمن.

- Autoimmune hepatitis is a chronic disorder associated with histologic features that may be indistinguishable from chronic viral hepatitis.
- Female predominance (70%).  
غلبة الإناث (70%).
- Absence of serologic evidence of viral infection.
- Elevated serum IgG (levels greater than 2.5 g/dl).
- High titers of autoantibodies in 80% of cases.
- Although autoimmune hepatitis shares patterns of injury with acute or chronic viral hepatitis, the time course of histologic progression differs.
- In viral hepatitis, fibrosis typically follows years or decades of slowly accumulating parenchymal injury, whereas, in autoimmune hepatitis, it is an early phase of severe cell injury and inflammation.

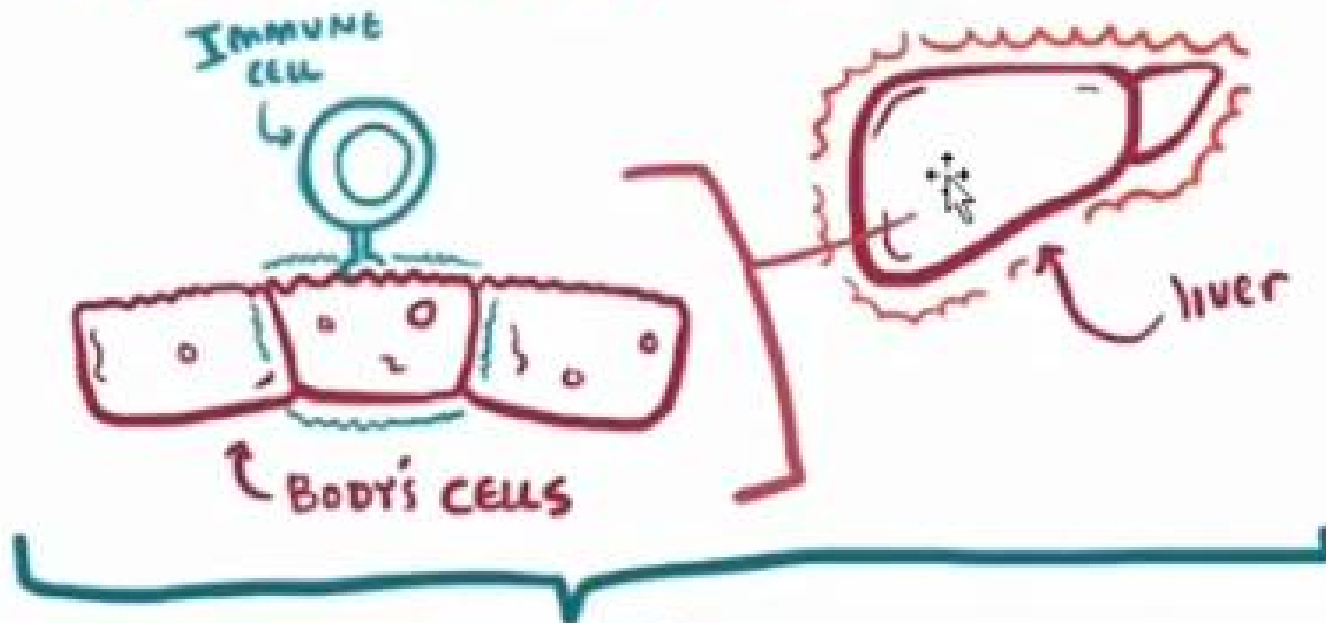
غياب دليل على الإصابة الفيروسية  
• ارتفاع مستوى IgG في المصل (مستويات أكبر من 2.5 جم/ديسيلتر).  
عبارات عالية من الأجسام المضادة الذاتية في 80% من الحالات.

ففي التهاب الكبد الفيروسي، عادةً ما يتبع التليف سنوات أو عقودًا من التلف المتراكم ببطء في نسيج الكبد، بينما في التهاب الكبد المناعي الذاتي، يُعد مرحلة مبكرة من تلف الخلايا الشديد والالتهاب.

على الرغم من أن التهاب الكبد المناعي الذاتي يشترك في أنماط الإصابة مع التهاب الكبد الفيروسي الحاد أو المزمن، إلا أن المسار الزمني للتطور النسيجي يختلف.

# AUTOIMMUNE

# HEPATITIS

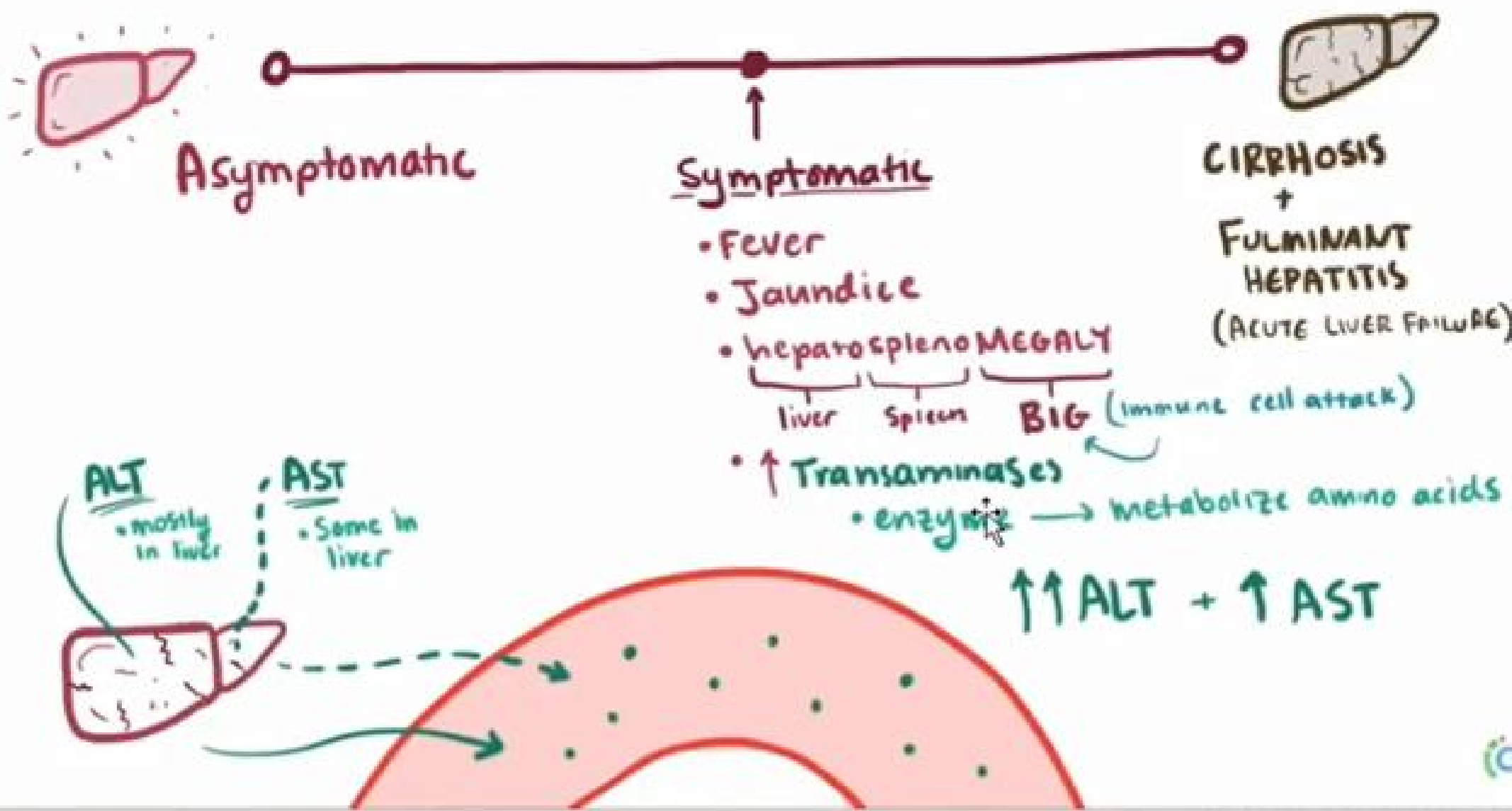


WHY?!

- UNKNOWN
- Environmental triggers
- Genetic predisposition
  - ↳ young women
  - ↳ FEMALE: MALE  
(4) (1)

an important piece of the genetic puzzle is the Human Leucocyte Antigen system.





يُعد الكحول سببًا معروفًا لمرض الكبد الدهني لدى البالغين، ويمكن أن يتجلى في صورة تنكس دهني، والتهاب كبد دهني نسيجيًا، وتليف الكبد.

- Alcohol is a well-known cause of fatty liver disease in adults and can manifest histologically as steatosis, steatohepatitis, and cirrhosis.

- يمكن أن يُحاكي مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) الكامل للتغيرات الكبدية المرتبطة عادةً بإدمان الكحول.

- Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), can mimic the entire spectrum of hepatic changes typically associated with alcohol abuse.

- NAFLD is associated with insulin resistance, obesity, diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemias (Metabolic syndrome).

- يرتبط مرض الكبد الدهني غير الكحولي بمقاومة الأنسولين، والسمنة، وداء السكري، وارتفاع ضغط الدم، واضطرابات الدهون (متلازمة التمثيل الغذائي).

## ALCOHOLIC AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

مرض الكبد الدهني الكحولي وغير الكحولي

# MORPHOLOGY

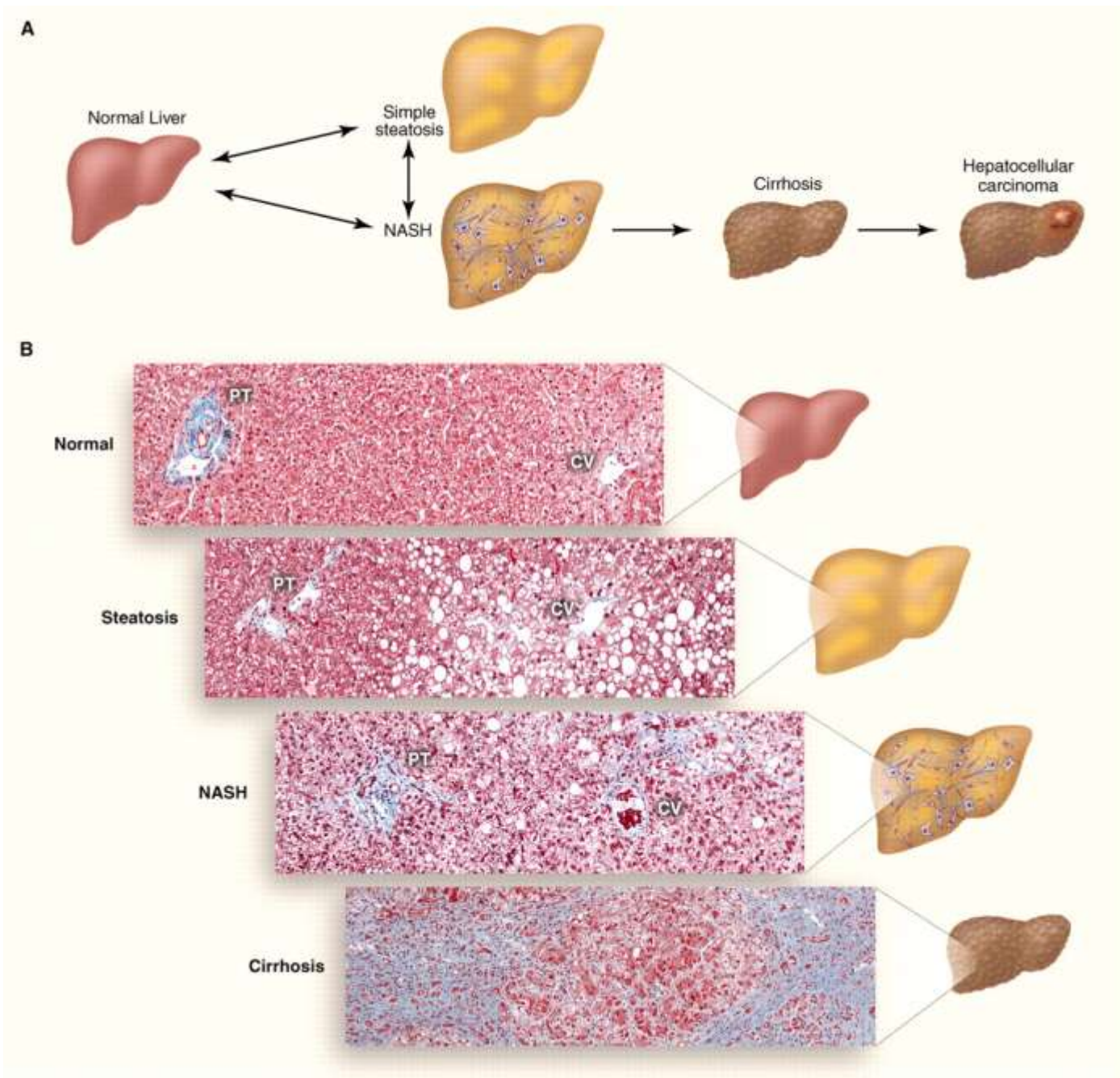
- Three categories of liver alterations are observed in fatty Liver disease:

تلاحظ ثلاث فئات من تغيرات الكبد في مرض الكبد الدهني:

- Steatosis (Fatty change),
- Steatohepatitis.
- Fibrosis.

تغيرات التدهن، التهاب الكبد الدهني • التليف.

شرحناهم ببداية الشايفر قلنا اول واحد ثاني واحد نفس الاول بس + inflammation والثالث موت خلايا الكبد بشكل كبير يلي ممكن يتحول ل cirrhosis



طبعا كمان لقدام في الو صور بتشرحه

# Alcoholic liver disease

يتسبب الاستهلاك المفرط للإيثانول في أكثر من 60% من أمراض الكبد المزمنة في الدول الغربية، ويمثل من 40% إلى 50% من الوفيات الناجمة عن تليف الكبد.

- **Excessive ethanol consumption** causes more than 60% of chronic liver diseases in western countries and accounts for 40% to 50% of deaths due to cirrhosis.
- The following statistics attest to the magnitude of the problem in the united states:
- **More than 10 million Americans are alcoholics.**
- **Alcohol abuse is the fifth leading cause of death**, being responsible for 80,000 to 85,000 deaths annually.

وتشهد الإحصائيات التالية على حجم المشكلة في الولايات المتحدة:  
• أكثر من 10 ملايين أمريكي مدمنون على الكحول.

يُعد تعاطي الكحول خامس سبب رئيسي للوفاة، حيث يتسبب في وفاة ما بين 80,000 و85,000 شخص سنويًا.

Of these deaths, 20,000 are attributable directly to end-stage

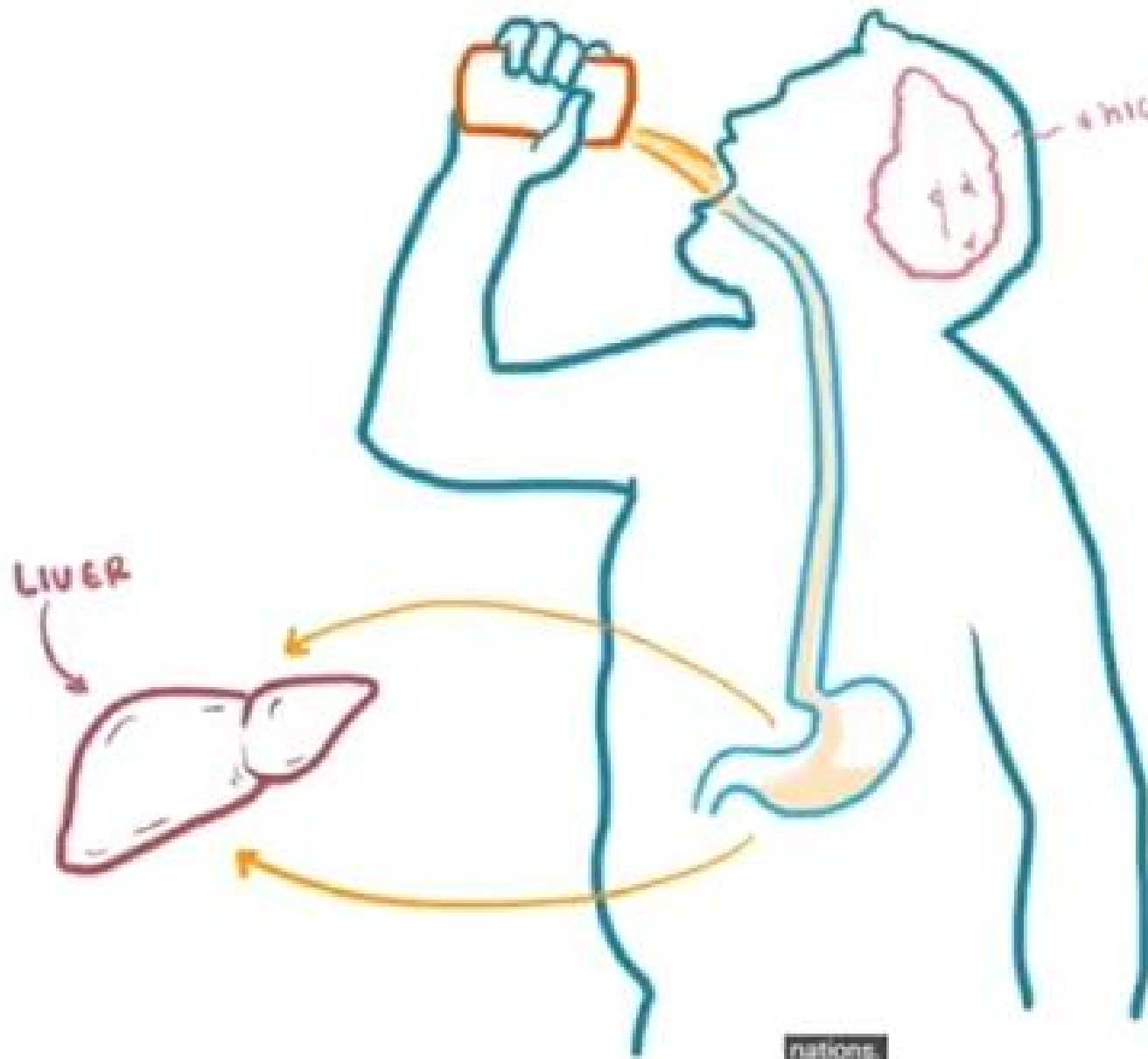
من بين هذه الوفيات، يُعزى 20,000 حالة مباشرة إلى المرحلة النهائية من تليف الكبد

Cirrhosis; another 10,000 to 12,000 are the result of automobile accidents.

10,000 إلى 12,000 حالة أخرى ناتجة عن حوادث السيارات.

## Alcoholic liver disease

- Consumption of 50 to 60 g/day of alcohol is considered to be the threshold for the development of alcoholic liver disease. Cirrhosis typically develops after 10 to 15 years of drinking.
- Ethanol is metabolized in the liver by two different pathways: alcohol dehydrogenase and microsomal ethanol-oxidizing system producing acetaldehyde in both pathways. يتم استقلاب الإيثانول في الكبد من خلال مسارين مختلفين: نازعة هيدروجين الكحول ونظام أكسدة الإيثانول الميكروسومي، مما ينتج الأسيتالدهيد في كلا المسارين.
- NADH is produced by alcohol dehydrogenase. Fatty acid oxidation requires large quantities of NAD which was consumed during ethanol metabolism leading to the accumulation of fat in the liver يتم إنتاج NADH بواسطة نازعة هيدروجين الكحول. تتطلب أكسدة الأحماض الدهنية كميات كبيرة من NAD والتي تم استهلاكها أثناء استقلاب الإيثانول مما أدى إلى تراكم الدهون في الكبد
- The multiple pathologic effects of alcohol include changes in lipid metabolism, decreased export of lipoproteins, and cell injury caused by reactive oxygen species and cytokines. تشمل التأثيرات المرضية المتعددة للكحول تغييرات في استقلاب الدهون، وانخفاض تصدير البروتينات الدهنية، وتلف الخلايا الناجم عن أنواع الأكسجين التفاعلية والسيتوكينات.



hiccup

Very Small Amounts



Relatively harmless

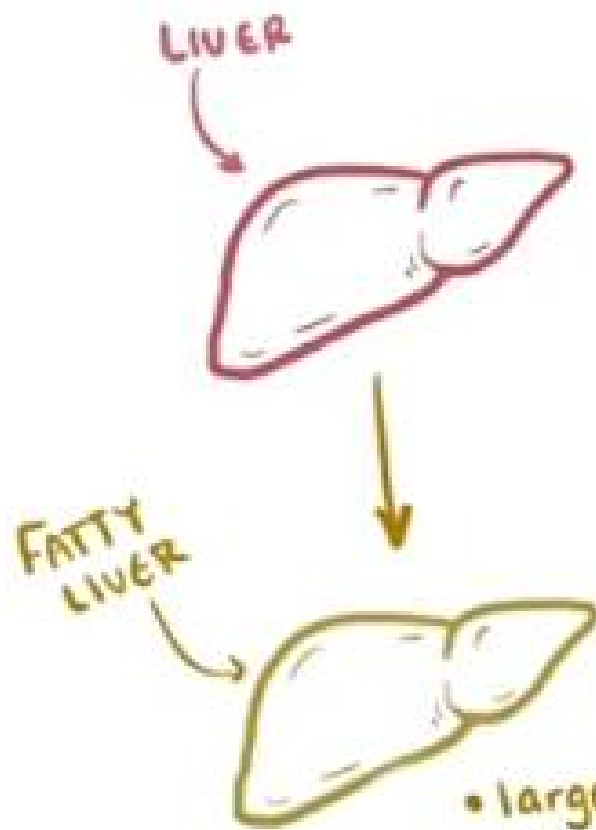
Excess



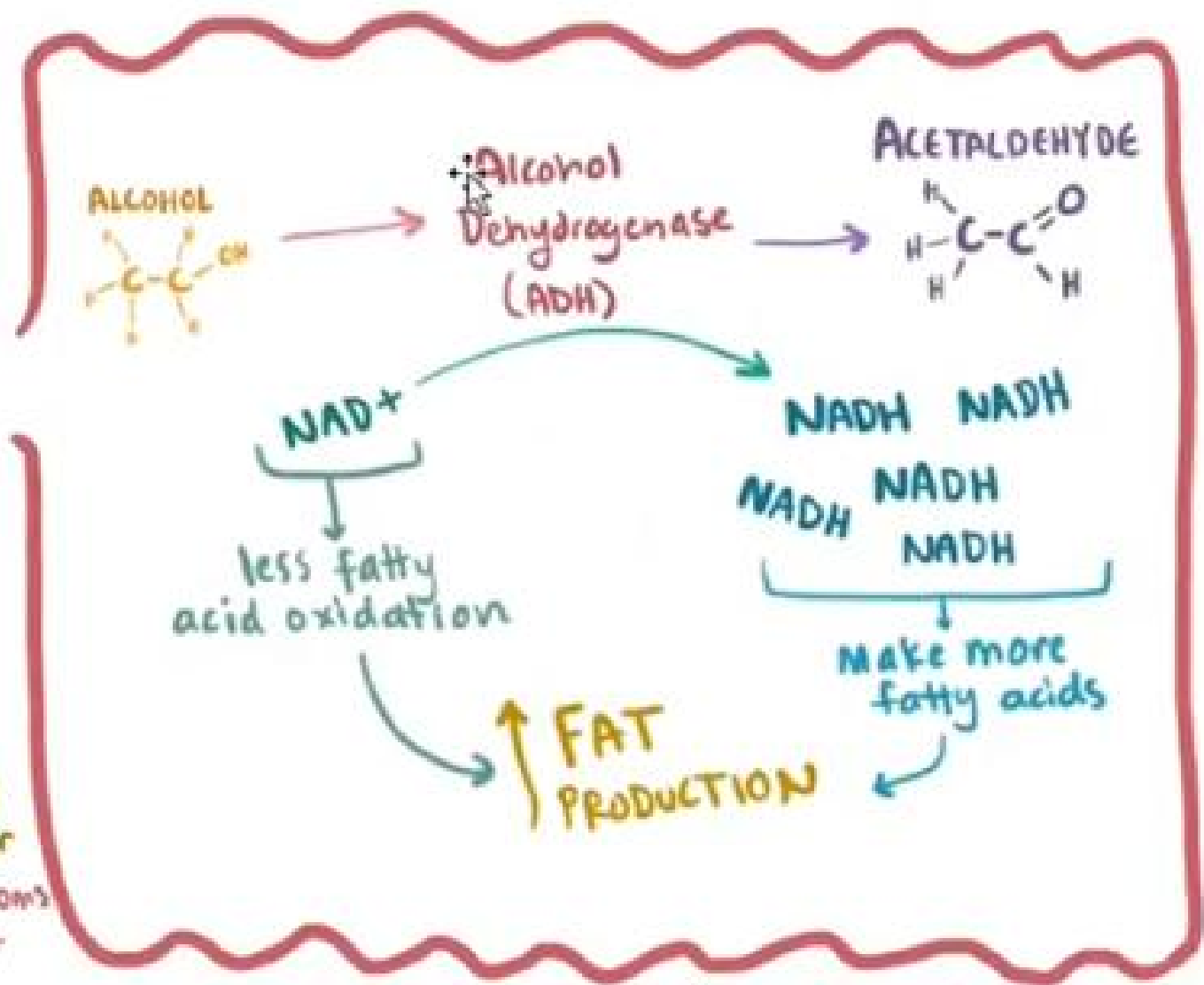
Serious Liver Problems



Leading cause Liver disease in west



- large, heavy greasy, tender
- other symptoms not present



LIVER CELL (HEPATOCTYTE)

The liver also often takes on a more yellowish color, which is due to all these fat deposits.

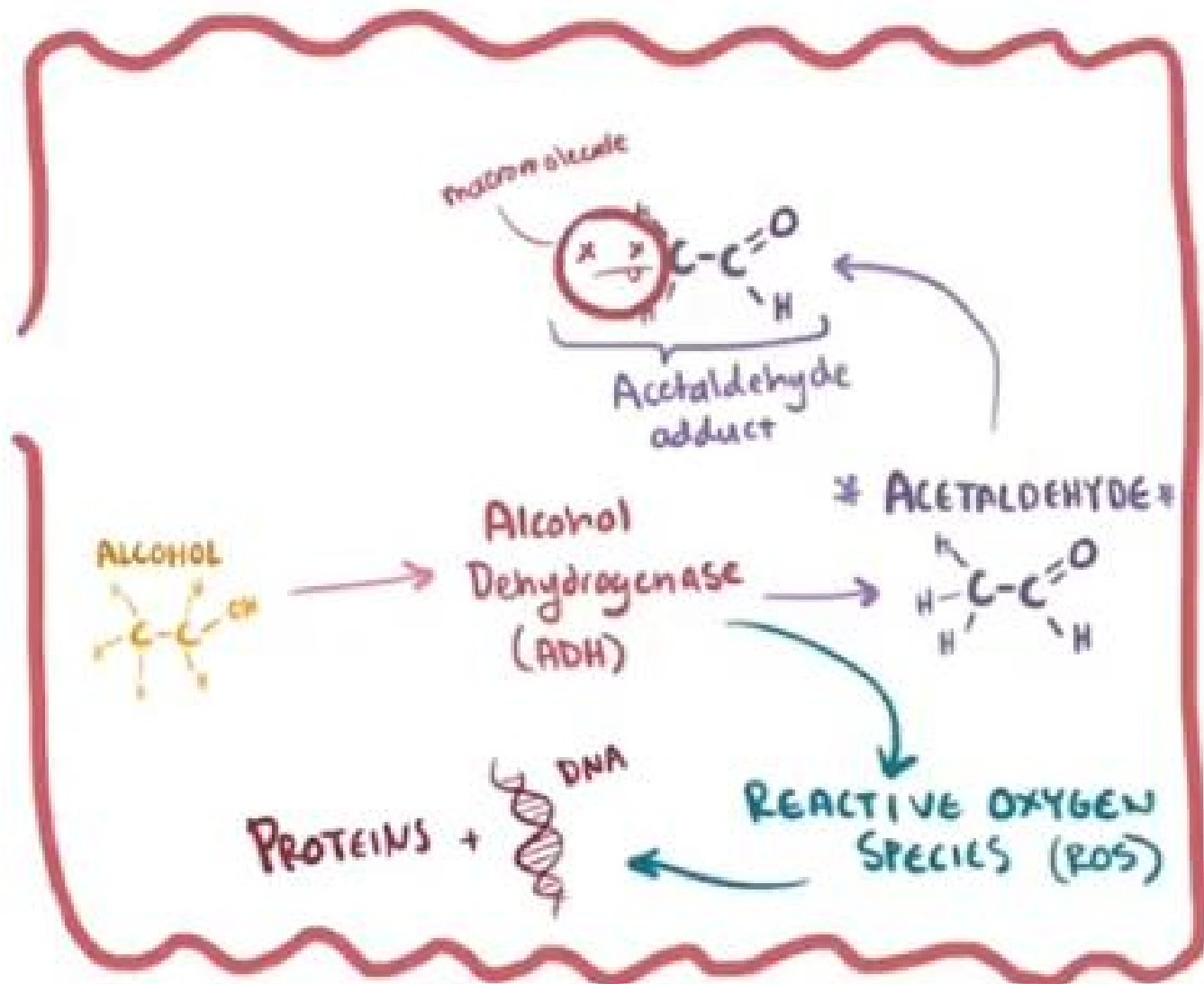
LIVER



Reactive

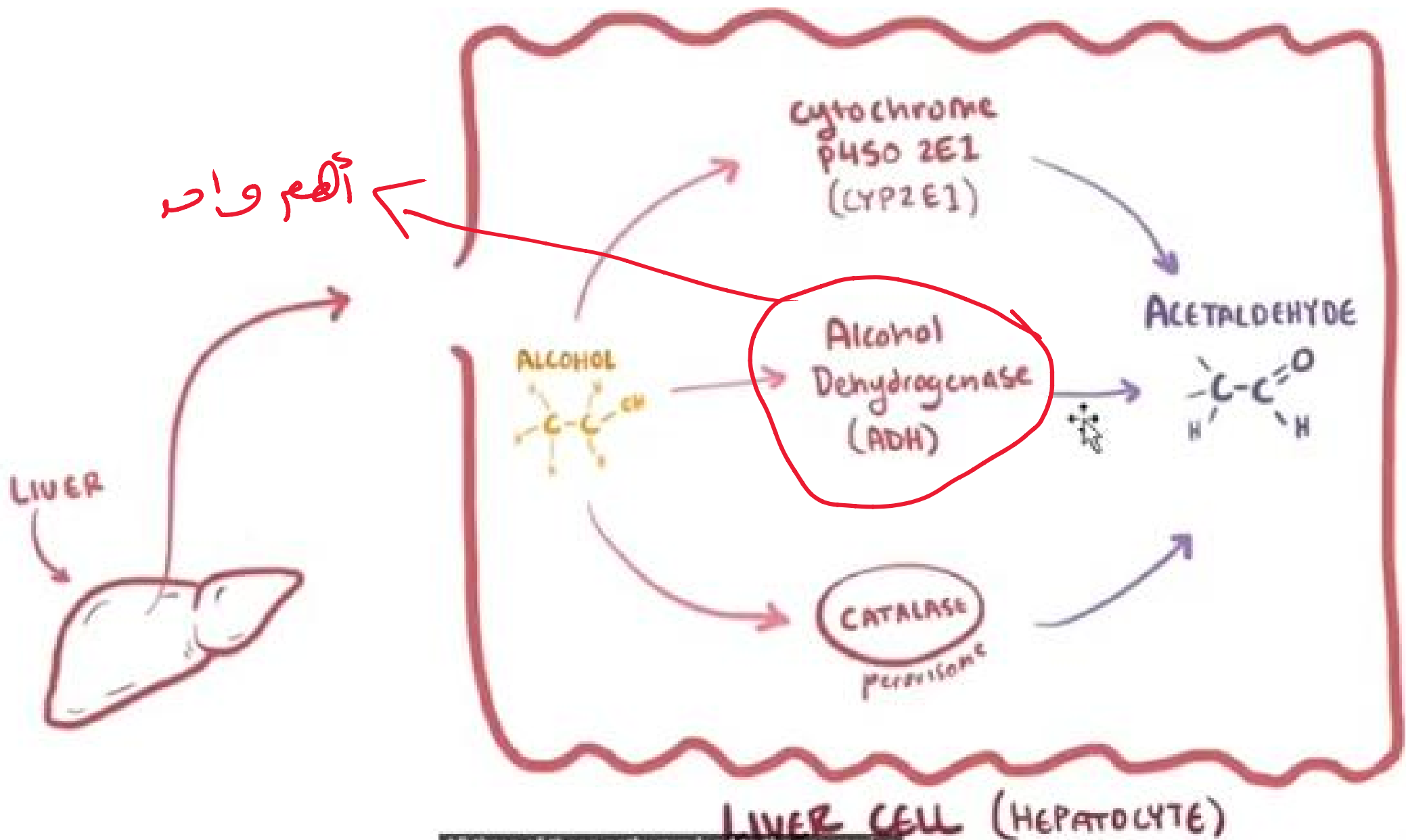
ROS

contain oxygen

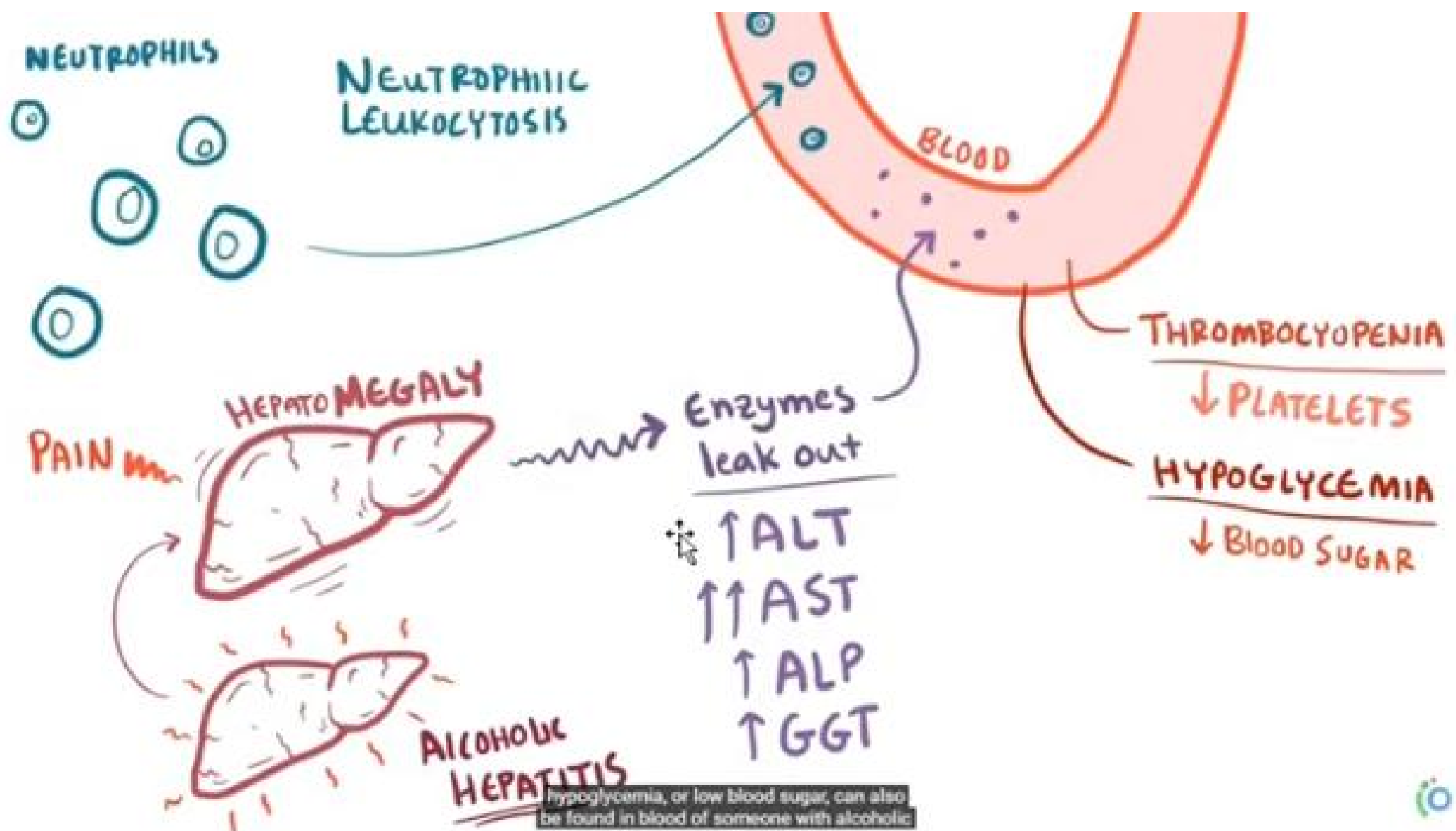


LIVER CELL (HEPATOCTE)

And when that happens, they form what are called acetaldehyde adducts.



All three of these pathways lead to the conversion of alcohol to acetaldehyde.



# Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

• مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) هو حالة شائعة يتطور فيها مرض الكبد الدهني لدى الأشخاص الذين لا يشربون الكحول.

- NAFLD is a common condition in which fatty liver disease develops in persons who do not drink alcohol.
- The liver can show any of the three types of changes described earlier (steatosis, steatohepatitis, and cirrhosis).
- NAFLD is consistently associated with insulin resistance and metabolic syndrome.

يمكن أن يُظهر الكبد أيًا من الأنواع الثلاثة من التغيرات الموصوفة سابقًا (التدهن الكبدي، والتهاب الكبد الدهني، وتليف الكبد).

• يرتبط مرض الكبد الدهني غير الكحولي بشكل ثابت بمقاومة الأنسولين ومتلازمة التمثيل الغذائي.

< تشمل التشوهات الأخرى الشائعة المرتبطة ما يلي:

➤ **Other commonly associated abnormalities are:**

- ✓ **Type 2 diabetes** (or **family history of the condition**). داء السكري من النوع 2 (أو وجود تاريخ عائلي للمرض).
- ✓ **Obesity**, primarily central obesity (body mass index greater than 30 kg/m<sup>2</sup> in whites and greater than 25 kg/m<sup>2</sup> in Asians). السمنة، وخاصة السمنة المركزية (مؤشر كتلة الجسم أكبر من 30 كجم/م<sup>2</sup> لدى البيض وأكبر من 25 كجم/م<sup>2</sup> لدى الآسيويين).
- ✓ **Dyslipidaemia** (**hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein cholesterol, high low-density lipoprotein cholesterol**). اضطراب شحوم الدم (ارتفاع ثلاثي الغليسريد، انخفاض كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة، ارتفاع كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة).
- ✓ **Hypertension**.

❖ NAFLD is the most common cause of incidental elevation of serum transaminases.

يُعد مرض الكبد الدهني غير الكحولي السبب الأكثر شيوعًا للارتفاع العرضي في إنزيمات ناقلة الأمين في الدم.

❖ Most persons with steatosis are asymptomatic; patients with active steatohepatitis or fibrosis may also be asymptomatic, but some may have fatigue, malaise, right upper quadrant discomfort, or more severe symptoms of chronic liver disease.

معظم الأشخاص المصابين بالتنكس الدهني لا تظهر عليهم أعراض، وقد يكون المرضى المصابون بالتهاب الكبد الدهني النشط أو التليف الكبدي أيضًا بدون أعراض، ولكن قد يعاني البعض من التعب أو الوعكة أو عدم الراحة في الربع العلوي الأيمن من البطن أو أعراض أكثر حدة لأمراض الكبد المزمنة.

❖ Liver biopsy is required for diagnosis.

\* خزعة الكبد مطلوبة للتشخيص.

❖ Fortunately, the frequency of progression from steatosis to active steatohepatitis and then from active steatohepatitis to cirrhosis seems to be low.

لحسن الحظ، يبدو أن معدل تطور التدهن الكبدي إلى التهاب الكبد الدهني النشط، ثم من التهاب الكبد الدهني النشط إلى تليف الكبد، منخفض.

❖ Nevertheless, NAFLD is considered to be a significant contributor to the pathogenesis of “cryptogenic” cirrhosis.

ومع ذلك، يُعتبر مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) مساهمًا هامًا في نشأة تليف الكبد "مجهول السبب".

❖ Because they share common features, the incidence of coronary artery disease is increased in patients with NAFLD.

نظرًا لتشابه سماتهما، يزداد معدل الإصابة بأمراض الشريان التاجي لدى مرضى الكبد الدهني غير الكحولي.

❖ Current therapy of NAFLD is directed toward obesity reduction and a decrease in insulin resistance.

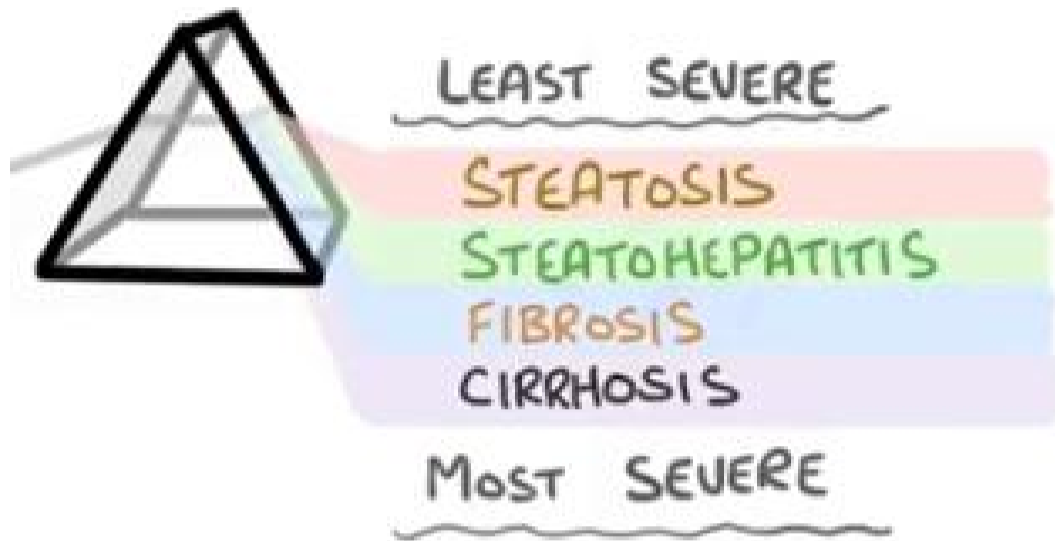
يهدف العلاج الحالي لمرض الكبد الدهني غير الكحولي إلى تقليل السمنة وخفض مقاومة الأنسولين.

❖ Pediatric NAFLD is increasingly being recognized as the obesity and metabolic syndrome epidemic spreads to pediatric age groups.

\*يُعتبر مرض الكبد الدهني غير الكحولي لدى الأطفال بشكل متزايد مع انتشار وباء السمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي إلى الفئات العمرية للأطفال.

# NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

## SPECTRUM of DISEASES



RESULTS from **FAT DEPOSITION** in the **LIVER**



**AFFECTS INDIVIDUALS** with **METABOLIC SYNDROME**

**3** of the **5**

- \* **OBESITY**
- \* **HYPERTENSION**
- \* **DIABETES**
- \* **HYPERTRIGLYCERIDEMIA**
- \* **HYPERLIPIDEMIA**

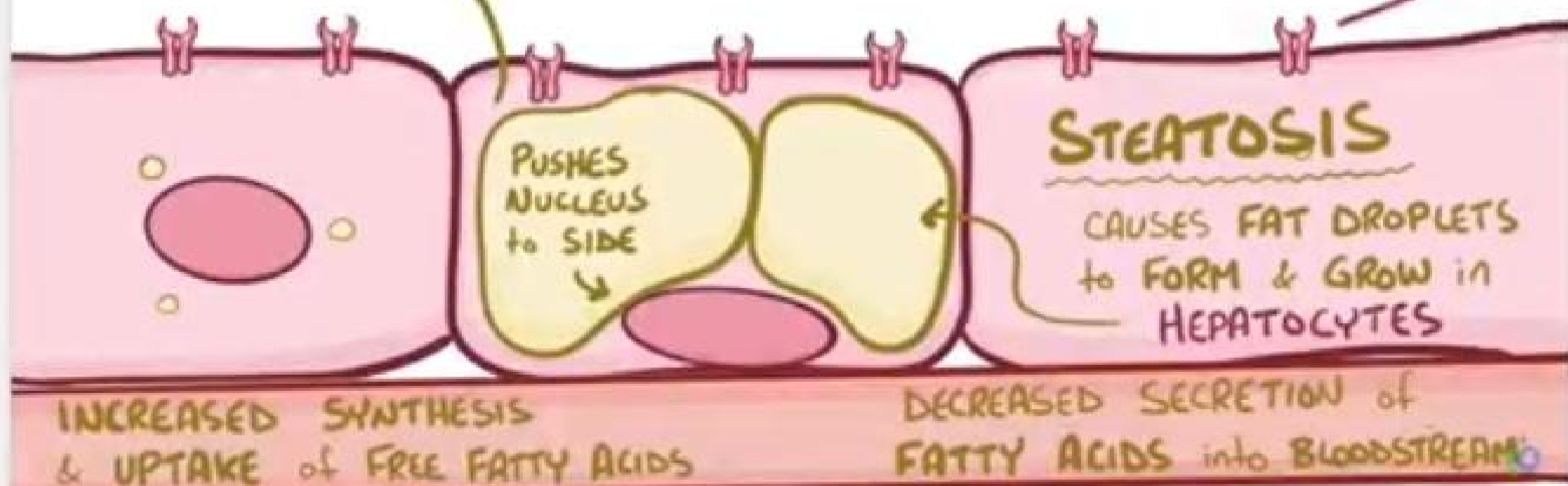
## INSULIN RESISTANCE plays a **ROLE**



↑ **FAT STORAGE**  
↓ **FATTY ACID OXIDATION**

**INSULIN RECEPTORS** become less responsive

◆ to **INSULIN**



# NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

RESULTS from **FAT DEPOSITION**  
in the **LIVER**

AFFECTS INDIVIDUALS with  
**METABOLIC SYNDROME**

BECAUSE  
**METABOLIC SYNDROME**  
HAS BECOME COMMON  
**NON-ALCOHOLIC FATTY**  
**LIVER DISEASE**  
HAS BECOME COMMON

3 of the 5

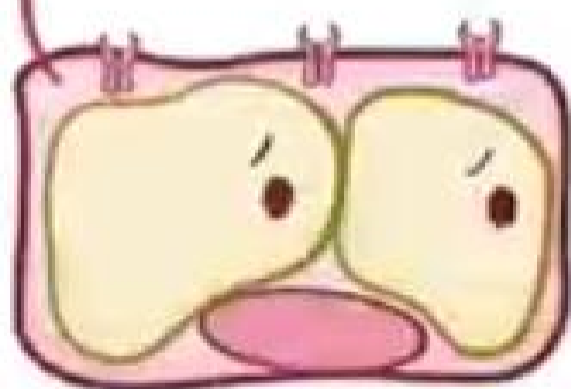
- \* **OBESITY**
- \* **HYPERTENSION**
- \* **DIABETES**
- \* **HYPERTRIGLYCERIDEMIA**
- \* **HYPERLIPIDEMIA**

3/4 are **AFFECTED**  
↳ including **CHILDREN**

**FAT** in **HEPATOCYTES** is **VULNERABLE** to **DEGRADATION**

UNSATURATED FATTY ACIDS

↳ with at least one  
double bond



have **HYDROGENS**  
that are  
particularly  
vulnerable to  
**INITIATORS**



**HYDROXYL RADICAL**  
↳ have an  
unpaired electron



UNSTABLE

- \* **REACTS** with **NON-RADICALS**
  - ↳ molecular **OXYGEN**
  - ↳ other **FATTY ACIDS**

## SYMPTOMS

- \* even at **ADVANCED STAGES** there may be **NONE**
- \* when there **ARE SYMPTOMS** they are often **VAGUE**
  - L fatigue
  - L malaise
- \* once there is **SIGNIFICANT DAMAGE**
  - L hepatomegaly (enlargement of the **LIVER**)
  - L pain
  - L jaundice
  - L accumulation of **FLUID** in the **PERITONEAL CAVITY**
    - called **ASCITES**

## SYMPTOMS

**BECAUSE HEPATOCYTES** are being **DESTROYED**  
there can be an **INCREASE** in **LIVER ENZYMES**

- L aspartate transaminase (**AST**)
- L alanine transaminase (**ALT**)

### NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Steatosis  
↓  
STEATOHEPATITIS  
↓  
CIRRHOSIS

INCREASES **ALT** & sometimes **AST**



### ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Steatosis  
↓  
STEATOHEPATITIS  
↓  
CIRRHOSIS

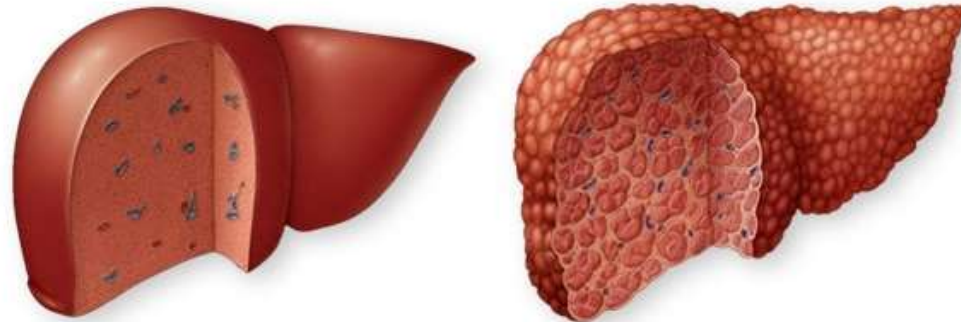
INCREASES **AST** & **AST : ALT > 2**

# Liver Cirrhosis

يُعد تليف الكبد من بين الأسباب العشرة الأولى  
للوفاة في العالم الغربي

- Cirrhosis is among the top 10 causes of death in the western world.
- Cirrhosis is defined as a diffuse process characterized by fibrosis and the conversion of normal liver architecture into structurally abnormal nodules.

• يُعرّف تليف الكبد بأنه عملية منتشرة تتميز  
بالتليف وتحول بنية الكبد الطبيعية إلى عقيدات  
غير طبيعية هيكلًا.



# Symptoms

- The most common side effects are:

- Weight loss.

• فقدان الوزن.

- Cachexia.

• الهزال.

• الضعف.

- Weakness.

• فقدان الشهية.

• ألم في الجزء العلوي الأيمن من البطن.

- Anorexia.

• إسهال في معظم الأحيان، وإمساك أحياناً.

- Upper right abdominal pain.

- Most of the times diarrhea and sometimes constipation.

# Late symptoms and complications

➤ **Portal hypertension:** disruption of the blood flow due to fibrosis leading to liver cell failure.

ارتفاع ضغط الدم البابي: اضطراب تدفق الدم بسبب التليف مما يؤدي إلى فشل خلايا الكبد.

➤ **Splenomegaly:** shunting of blood into the splenic vein due to portal hypertension. This leads to the decreased life span of all blood elements leading to anemia, thrombocytopenia, and leukopenia.

تضخم الطحال: تحويل الدم إلى الوريد الطحالي بسبب ارتفاع ضغط الدم البابي. يؤدي هذا إلى انخفاض عمر جميع عناصر الدم مما يؤدي إلى فقر الدم، وقلة الصفيحات، وقلة الكريات البيض.

➤ **Ascites:** few liters of fluids in the abdomen due to the increase in the hydrostatic pressure caused by portal hypertension, sodium, and water retention and decreased osmotic pressure due to decreased albumin synthesis. It can be treated by sodium restriction and diuretics.

الاستسقاء: بضعة لترات من السوائل في البطن بسبب زيادة الضغط الهيدروستاتيكي الناتج عن ارتفاع ضغط الدم البابي واحتباس الصوديوم والماء وانخفاض الضغط الأسموزي بسبب انخفاض تخليق الألبومين. يمكن علاجه عن طريق تقليل تناول الصوديوم واستخدام مدرات البول.

# Late symptoms and complications

➤ **Portosystem shunt** (esophageal and gastric varices, hemorrhoids) due to portal hypertension.  
تحويل الجهاز الباطي (دوالي المريء والمعدة، البواسير) بسبب ارتفاع ضغط الدم الباطي.

➤ **Bleeding** due to decreased clotting factors and thrombocytopenia due to splenomegaly.  
نزيف بسبب انخفاض عوامل التخثر وقلة الصفيحات بسبب تضخم الطحال.

➤ **Gynecomastia and testicular atrophy** due to the fall in testosterone levels.  
التندي وضمور الخصيتين بسبب انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون

➤ **Palmar erythema**: redness of the palm caused by increased blood flow.

. احمرار راحة اليد: احمرار راحة اليد الناتج عن زيادة تدفق الدم.

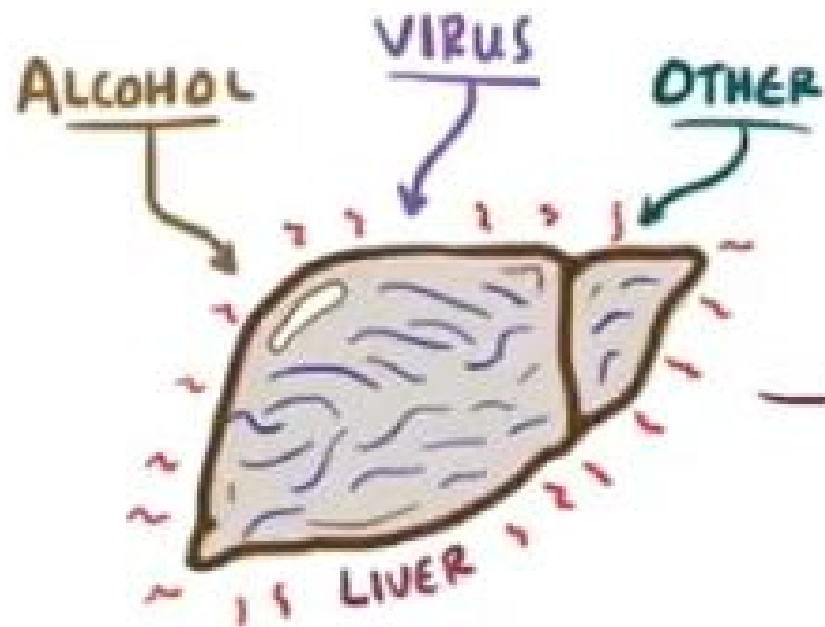
# Late symptoms and complications

اعتلال الدماغ الكبدي: نقص في اليقظة العقلية، والتشوش، والغيبوبة. من العلامات المبكرة الرعاش الارتعاشي. تشمل العلامات الأخرى فقدان الذاكرة، والقلق، واضطراب الكلام. قد يتطور اعتلال الدماغ إلى تيبس دماغي وغيبوبة.

- **Hepatic encephalopathy**: lack of mental alertness, confusion, and coma. An early sign is a flapping tremor. Other signs include memory loss, anxiety, and speech impairment. Encephalopathy may progress to decerebrate rigidity and coma.
- **Hepatic failure**: sudden and massive liver destruction. 80-90% of the liver function must be lost before hepatic failure occurs. Liver failure results in GI bleeding, electrolyte disturbances, and heart failure.

الفشل الكبدي: تدمير مفاجئ وكبير للكبد. يجب فقدان 80-90% من وظائف الكبد قبل حدوث الفشل الكبدي. يؤدي الفشل الكبدي إلى نزيف في الجهاز الهضمي، واضطرابات في الكهارل، وفشل القلب.

FIBROTIC ~ thickened with protein



Chronic scarring + damage

↓  
not reversible ~ fibrotic

CIRRHOSIS

\* "End-stage" damage \*

"late-stage" liver damage.



FIBROTIC TISSUE & COLLAGEN

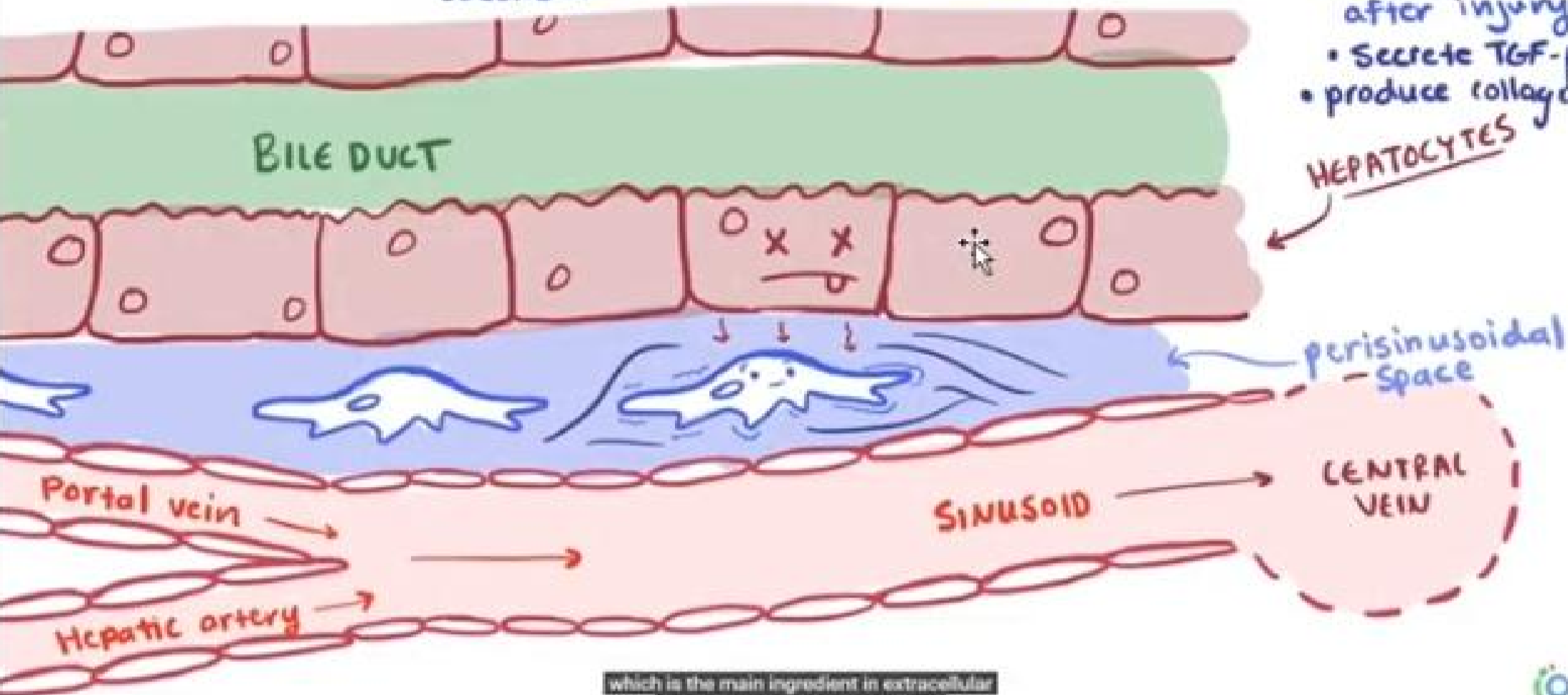
## FORMATION

STELLATE CELL

- store vitamin A
- "quiescent"
- become "active" after injury
- Secrete TGF- $\beta$
- produce collagen

HEPATOCTYTES

BILE DUCT

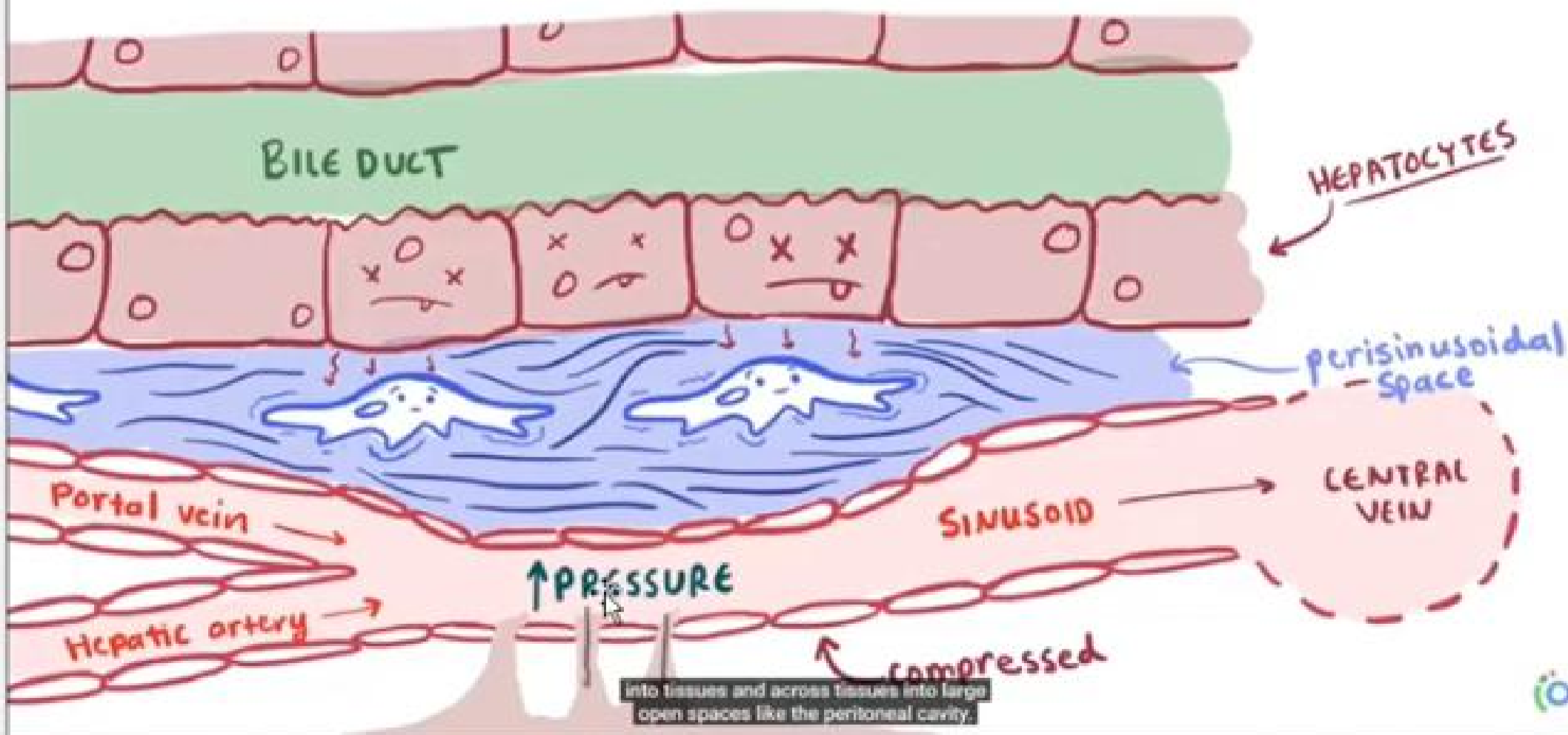


## COMPLICATIONS

BILE DUCT

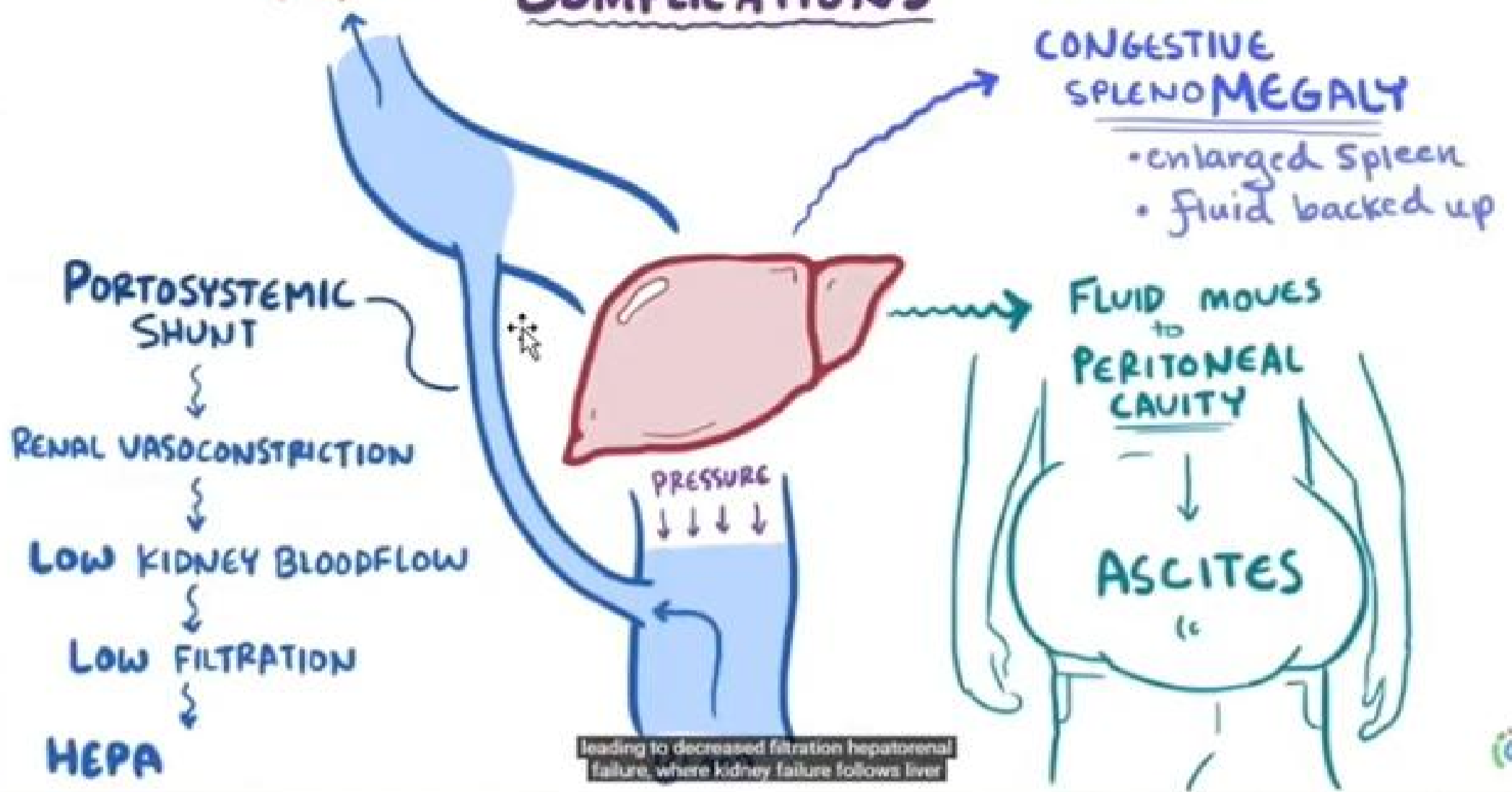
HEPATOCTYTES

perisinusoidal space



# HEART

# COMPLICATIONS



# COMPLICATIONS

## LIVER FUNCTION

↓ Detoxification

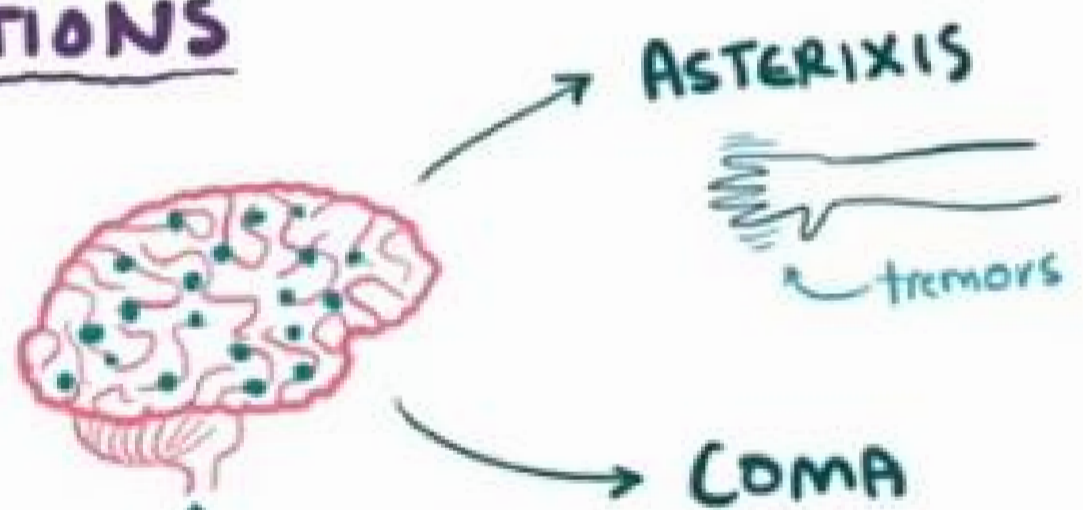
↓ ESTROGEN METABOLISM



↑ ESTROGEN in blood

- gynecomastia
- spider angiomas
- palmar erythema

erythema



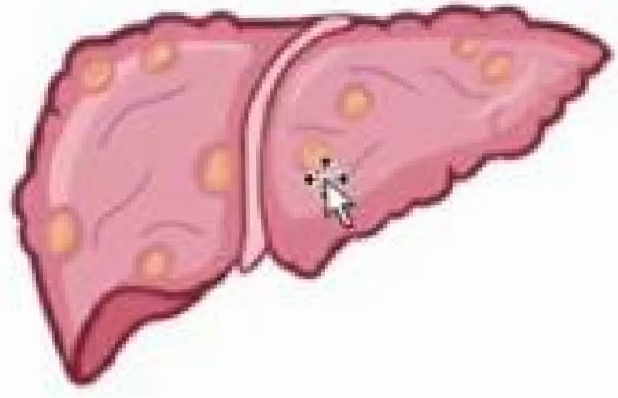
TOXINS

- **AMMONIA**: produced in GI tract, usually metabolized in liver

# SYMPTOMS

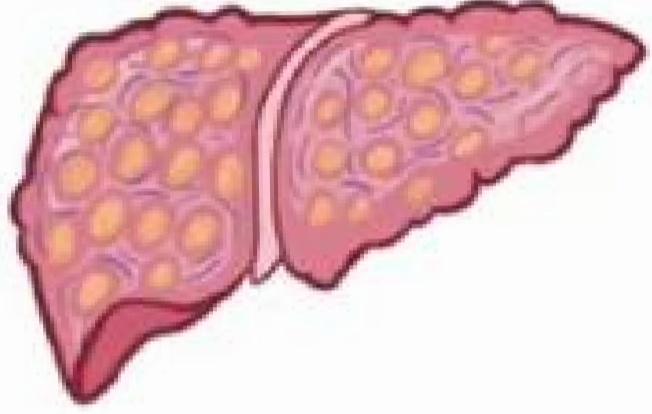
- \* **EARLY** ~ SOME FIBROSIS
  - └ ASYMPTOMATIC
  - └ NON-SPECIFIC
    - e.g. weight loss, weakness, fatigue

**COMPENSATED**  
\* STILL DOES ITS JOB \*



- \* **LATER** ~ EXTENSIVE FIBROSIS
  - └ **JAUNDICE & PRURITUS** (ITCHY SKIN)
  - └ ASCITES
  - └ HEPATIC ENCEPHALOPATHY
    - └ CONFUSION
  - └ EASY BRUISING

**DECOMPENSATED**  
\* CAN'T FUNCTION \*



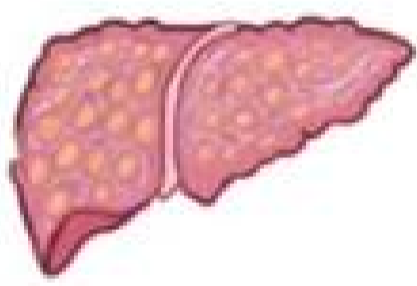
low coagulation factors.



# DIAGNOSIS



\* **LIVER BIOPSY**



\* **LAB FINDINGS**

- └ ELEVATED **BILIRUBIN**
- └ ELEVATED ENZYMES
  - └ ~ AST > ALT

- \* ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (AST)
- \* ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALT)
- \* ALKALINE PHOSPHATASE (ALP)
- \* GAMMA GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE (GGT)

# TREATMENT

\* PREVENT FURTHER DAMAGE

↳ TREAT UNDERLYING CAUSE

e.g.



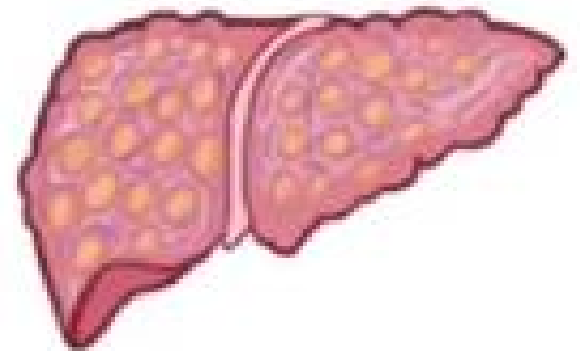
ANTIVIRAL  
for HEPATITIS C



\* LIVER TRANSPLANT

(GENERALLY)

~ IRREVERSIBLE ~





**Thank You**

