

Pathophysiology

اليوم رح ندرس أول شابتر بالبائو وال بيتناول مجموعة من امراض الكبد و هي:

1- gallstone formation (cholelithiasis)

2- jaundice

3- hepatitis

4- liver cirrhosis

ورح نبليش الشابتر بأول مرض وهو عبارة عن تكوين حصوات المرارة ، وقبل ما نشرح المرض بدنا نحكي عن liver بشكل عام ، المقصود بال liver هو

liver as organ and the complementary structure

التي تتبع للكبد كمان وهي + gall bladder

biliary tract = bile duct

وضحنا في باثو 1 إنه الكبد هو المسؤول عن تصنيع الكوليسترول ، وحكيينا إنه جزء من هذا الكوليسترول يتم نقله إلى gall bladder علشان يتم تصنيع ال bile acid ، وبعد كده ال bile acid ينتقل إلى bile duct ثم small intestine وبالتحديد ال duodnum ،

bile acid to bile duct by cystic duct channel

هاد بشكل عام هو مكونات وملحقات الكبد.

عشان كده لما نقول كلمة liver disorders احنا بنقصد الأمراض التي تؤثر على الكبد ك عضو و على ملحقاته كمان

gall bladder + biliary tract

أول مجموعة من هذه ال disorders هي ال

gallbladder disorders :

group of diseases which affect the gallbladder and biliary tract .

وهما 4 أمراض

1- gallstone formation (cholelithiasis)

هو عبارة عن formation of stones in the gallbladder or in biliary tract
رح نشرحه بالتفصيل .

2- cholecystitis

بس ننعرف التعريف ، وهو عبارة عن التهاب يحدث بشكل أساسي في ال gallbladder + cystic duct في المنطقة الخضرا بالشكل يعني .

3- cholangitis

بردو ننعرفه تعريف بس وهو عبارة عن التهاب يحدث بشكل أساسي في ال bile duct وغالباً يكون سببه infection مثل ما قلنا في باثو 1 إنه كل عدوى تؤدي إلى التهاب لكن مش أي التهاب سببه عدوى تمام؟!!

4- choledocholithiasis

هو عبارة عن obstruction in bile duct result of excess formation of gallstone.

- cholelithiasis

definition: formation of stones in the gallbladder or in biliary tract

ال main site of stone هو ال gallbladder لكن ممكن تكون في ال cystic duct and the bile duct.

طبيب من شو بتتكون هاد ال stone!؟

there is two main component of this stone

1 - cholesterol بالحالة هاد بسميها cholesterol stones

2 - bilirubin بالحالة هاد بسميها bile pigment stone

- يعني كلمة gallstone عامة بخصصها بمعرفة لو كوليسترول او بيلروبين، كيف يتم ال

differentiation between them?!

عن طريق ا color :

cholesterol stone = white or yellowish white

bilirubin = dark color

وممكن يكون فيه مكس يعني من ال ٢ كده بقول عنه . gallstone

- **Causes:**

1- high cholesterol level in bile .

high level → sedimentation of cholesterol →

initiation nucleus of the stone → more precipitation → white or yellowish white stone .

2- high bilirubin level in bile .

الbilirubin هو عبارة عن ال metabolite of the heme وال heme هو main component of hemoglobin والهيموغلوبين وين موجود؟! في ال RBCs وخلايا الدم الحمراء زيتها زي أي خلية حتموت وتتكسر وبالتالي لازم الهيموغلوبين ال فيها يتكسر ويعطي جزيئات heme التي تتحول آلى bilirubin علشان الجسم يتخلص منه، هسا ال bilirubin insoluble so must go to liver

علشان يصير له conjugation with glyconic acid وهاد الملح المتكون ينتقل إلى gallbladder علشان ينتقل مع bile salt إلى ال small intestine then to large intestine

ثم يحدث له إخراج عن طريق ال feces واحياناً ممكن من الكلية والجسم مش رح يقدر يتخلص منه بشكل مستمر ف رح يترسب ويعمل بدأ لتكون ال stone .

3- increase of mucin (glycoprotein) secretion .

احنا منعرف أنه ال mucin هو monomer لل mucus البوليمر + كلنا بنعرف أنه ال bile acid الموجود بال gallbladder

liquid + viscous

ولزوجته هاد سببها انه جواه mucus ال جواها mucin ،

more secretion of mucin → more formation of mucus → more viscous solution → increasing ability of precipitate of cholesterol and bilirubin → initiation of stone nucleus .

4- hypomotility of gallbladder .

hypomotility of gallbladder → no secretion of bile acid to small intestine
but accumulation of it → no normal pathway for excretion of this
component → increase ability of gallstone formation.

Risk factor /

1- Gender: women , multiparity

النساء عرضة أكثر للإصابة بهاد المرض، وفيه نوعين من النساء منهم multiparity يعني حملت وخفلت لأكثر من مرة ومرتين، كبشة عندها، كلما زاد رقم الحمل كلما زاد عرضة المرأة للإصابة بهاد المرض، طيب ليه؟! بشكل أساسي اله علاقة بالاستروجين موجود عند النساء أكثر من الرجال والمرأة الحامل أكثر من مرة عندها - مستوى الاستروجين أعلى من ال ما حملت او حملت مرة ، طيب بردو شدخل الاستروجين بكلامنا؟!

estrogen → increasing LDL receptors which found on hepatic cell → LDL
move from circulation to liver .

هسا الكبد حياخد جزء من الكوليسترول ويعطيه لل gallbladder

طيب وانا عندي هنا more LDL يبقى كمية أكبر حتروح لل gallbladder so high level of
cholesterol in bile .

2- Aletration of hepatic cholestrol catabolism

يعني خلل في عملية تخلص الجسم من الكوليسترول ، يبقى جزء كبير من الكوليسترول رح ينتقل لل gallbladder ونفس الموالم يصير .

3- Obisity , high cholestrol intake, use of oral contraceptive or estrogem supplement .

ال oral contraceptive هي حبوب منع الحمل، وال بتكون من استروجين يعني نفس القصة حتتعاد .

4- Hemolytic anemia (bile pigment stones) , cirrhosis , biliary tract infection .

يعني عندي فقر دم وسببه ال breakdown of RBCs يعني هيصير عندي هيميوغلوبين يتحول ل هيم ونفس السلسلة ال شرحناها ال قبل.

ال cirrhosis مرض بيعمل

dysfunction in liver so problems in metabolism of bilirubin and cholesterol so
accumulation of cholesterol and bilirubin in gallbladder.

- Pathogenesis

طبعاً عندي نوعين من ال stones :
كوليسترول او بيليروبين

1- pathogenesis of bile pigment stones (bilirubin)

إذا high level of bilirubin

الجسم مش رح يقدر يتخلص منه كله → هاد يؤدي إلى تراكمه وارتباطه مع الكالسيوم بشكل أساسي والآن يحدث
formation of stone nucleous → more deposition of bilirubin +Ca²⁺ →
increasing stones size .

هسا ننعرف شو دور ال biliary tract infection في هذه العملية حتى لو ما كان عندي مستوى عالي من
البيليروبين يعني العدوى هاد كافية لحالها لتكوين ال stones :

العدوى يعني وجود بكتيريا في ال biliary tract وهذه البكتيريا تفرز إنزيم اسمه beta glucuronidase
وهاد الانزيم يقوم بـ

break the conjugation between bilirubin and glucuronic acid

ونتيجة لذلك بصير لدي unconjugated bilirubin

يعني حولناه من soluble إلى insoluble و هاد رح يرتبط مع الكالسيوم ويكون ال stone .

2- pathogenesis of cholesterolstone

accumulation of cholesterol in gallbladder → supersaturation → formation
of cholesterol crystal nucleation → more deposition of cholesterol on this
nucleus → whit or yellowish white stone .

ولو كان عندي decreasing gallbladder contractility يعني ال bile acid مش رح يطلع خارج
ال gallbladder والكوليسترول رح يتجمع وهاد يؤدي لتكوين ال stone .

طيب شو دور ال infection or inflammation in this process !?

هسا الالتهاب رح يفرز inflammatory mediators ال منهم ال prostaglandin

طيب كيف رح تتكون ال prostaglandin !?

عن طريق ال phospholipase A2 الموجود بال membrane of gallbladder

وهاد رح يكون arachidonic acid ال رح يصنع بروستاغلاندين الذي يلعب دور أساسي في عملية الالتهاب ،
ال إحدى وظائفها

more secretion of mucus which also found in gallbladder ,

more secretion of mucin which convert mucus → more mucus inside
gallbladder = more viscosity → more accumulation of cholesterol → stones .

- **symptoms:**

بشكل عام هاد المرض asymptomatic م يظهر أعراض فيه بالتحديد بالمراحل الأولى ، لأنه يكون حجمها صغير وما فيه ظهور كده واضح طبعاً نتيجة حجمها ال رح يكبر مع الوقت ح نبيلش نشوف الأعراض وحظهر ،

1- sever waves pain (biliary colic)

الوجع هاد يكون مركز بمنطقة البطن وبالتحديد upper right area of abdomen

وهاد الألم رح يصيرله radiation لمنطقة الظهر والكتف : (، ودرجة الألم هاد ممكن يزيد شدته مع عاملين :

A- size of stone

B-movement of the stone

2- Nausea and vomiting

3- jaundice

رح نشرحه المرة الجاي بس هوا مرض يتميز بال. accumulation of bilirubin blood

4- sever pain with eating fatty meal

أهم نصيحة بنقولها للمريض أنه بكفي أكل دهون يا بنقل يا بنمتنع خالص، لأنه الأكل الدهني فيه كوليستروال والكوليستروال يحدث له امتصاص وزي م شرحنا ب باثو 1 الامتصاص للدهون بيحتاج bile acid تصل للأمعاء تعمل emulsification

وعشان يخرج ال bile acid لازم يصير contraction وال contraction في مكان يحتوي ع ال stone ورح يوجعنا.

- **DIAGNOSIS:**

بشكل عام بتم التشخيص من خلال ال ultrasound بيعرفو مكانها وحجمها كمان،

- **Treatment:**

العلاج رح يكون pharmacological and nonpharmacological

ال non لل stone ال حجمها كبير لأنه الأدوية المستخدمة في العلاج تأثيرها بطيء والأشخاص ال stone عندهم كبيرة بيعانوا من ألم شديد ف بدهم يرتاحو أسرع، أما ال pharma للحجم الصغير ونستخدمهم الدوا هاد :

1- bile acid to breakdown the stone

أما ال non pharm :

2- shock wave

تفتيت الحصوة (using high energy sound wave) ipsy

3- cholecystectomy (استئصال المرارة)

عندي الها طريقتين الأولى يتم من خلال عملية مفتوحة الطريقة التقليدية، لكن قل استخدام هاد الطريقة لأنه الجرح يكون من 15 ل 20 سم و هاد مؤلم كتير وبده غرز كتير و عملية ال regeneration بطيئة ، عشان كده صار يستخدموا الطريقة الرابعة المش تقليدية

4- laparoscopic cholecystectomy .

بيستخدموا needles يا طرفها مدبب وهو ال بحطوه بالجلد بالأول عشان يصل لل gallbladder وياخذ كل ال bile acid داخلها ف حجمها وسعتها بتقل يا ع شكل مقص الثاني بندخله بيقص ال gallbladder وبيستخرجها وهنا م بيحتاج الدكتور يفتح جرح كبير من 15 سم وكده لأ يكون جرح صغير سم ونص او ٢ بلكتير و بس كده خلاص.

1- jaundice (Icterus , hyperbilirubinemia)

اليرقان أو اصفرار الجلد ، هناك بعض المراجع لا تصنفه كمرض بل ك عرض لأمراض أخرى
Not as Disease but as a symptoms to other primary diseases .

التعريف /

it refers to the yellowish color in the skin and eyes as result of increasing of bilirubin level in the blood .

في بداية المرض بيلش تغير اللون لأصفر كده في المنطقة ، conjugated or Non سواء كان البيليروبين
البيضاء ال حوالين العين ، بعد كده بيلش ينتشر بالجلد والأنسجة الأخرى .

الأسباب /

high level of bilirubin هو jaundice هسا نفهم شغلة أنه سبب مرض ال
لكن بسأل حالي طيب شو ال خلى البيليروبين زيادة بالدم؟!
others primery disorders

وبالاعتماد على هذه الأمراض تم تقسيم مرض اليرقان إلى ثلاثة أنواع :

1- prehepatic jaundice

في هاد النوع بتكلم عن ما قبل وصول البيليروبين لخلايا الكبد (يعني وظيفة طبيعية للكبد)
يعني تكسر خلايا الدم الحمراء hemolytic anemia مثل ال
conjugated ل bilirubin unconjugated الكبد رح يحول كمية طبيعية من ال
وال بضل مش متحول هو ال رح يتراكم ويسببلي أدى لأنه في كمية هائلة من خلايا الدم بتتكسر م بلحق عليها
الجسم لكن ما في أي خلل بوظيفة الكبد ..
مثل الأطفال حديثي الولادة بصيرلهم تكسر خلايا دم حمراء بس مش فعال ك وظيفة أو عضو بشكل 100% ف م
bilirubin .. بيجول كل كمية ال

2- intrahepatic jaundice

، nonfunctional liver هنا أنا عندي خلل معين في الكبد جعله
مثل التهاب الكبد، تليف الكبد
هنا خلايا الدم الحمراء ال رح تتكسر كميتها رح تكون طبيعية
normal no. of RBCs = normal level of unconjugated bilirubin
ف مش (hepatic cell) damage in liver cell لكن الالتهاب أو التليف جعل الكبد غير فعال لأنه بعمل

رح يقدر
حتى للكمية الطبيعية conjugated يعمل تحويل أو

طيب لو كان الالتهاب عمل بس انتفاخ بدون م يدمر خلايا الكبد؟!
swelling or edema → obstruction in channel which transport conjugated
bilirubin from liver to gallbladder → so bilirubin will return to blood .
يعني عشان نركز ننقول
الالتهاب أو التليف قد يؤدي ألى :

1-unconjugated - خلل في خلايا الكبد نفسها = تراكم ال
في الدم congeagted تراكم ال = 2-galbladder - خلل في القنوات التي تنقل البيليروبين من الكبد إلى ال

3- posthepatic jundice

يعني ما بعد الكبد =
normal degradation of RBCs → normal liver function → normal
unconjugated bilirubin → normal conjugated bilirubin
galbladder الآن .. وصل البيليروبين لل
للأمعاء (الدقيقة و الغليظة) bile الطبيعي انه يروح مع ال
obstruction in cyctic duct OR bile ?
duct OR deudnum

So what?!

No bilirubin arrive small and large intestine

ورح يرجع في الدم ويتراكم ..

فيه جدول بالاسلايد *

الأعراض /

1- yellowish discoloration in whit area eyes and skin

2- urine is dark color

لأنه جزء من البيليروبين يتم إخراجة عن طريق الكلية من خلال البول وحتكون الكمية (لشخص مصاب) زيادة .

3- prunituis (itching)

post hepatic حكة وما بنشوفو إلا في ال

ليه؟!

bile salt or bile acid لأنه المشكلة الأساسية في الحكة مش البيليروبين بل ال
لأنه لما يرجع ع الدم
ولما تزيد نسبته رح يصيرله تراكم في الجلد وهاد ال بسبب حكة . **gallbladder** جزء في الدم وجزء في ال

العلاج /

ال **primary disease** مشكلة بتنتهي لحالها ، والأفضل إنني أعالج ال **selflimited** قد يكون المرض
سببت بارتفاع البيليروبين بالدم من البداية ،

1- phototherapy

العلاج بالضوء وهاد بنستخدمه مع الأطفال حديثي الولادة ، ممكن ضوء أبيض لكن الأفضل ضوء أزرق ،
طب شو دخل الضوء بالمرض رح تسأل ؟
الضوء = طاقة ، واللون الأزرق طاقته الموجية موجودة في طول موجي من 400 ل 490 ووجد العلماء إنه
small colorless metabolite الطاقة الموجودة هنا هي الطاقة الكافية أو اللازمة لتكسير البيليروبين إلى
التي يحدث لها خروج في البول .

2- blood transfusion especially in case of hemolytic anemia

3- drugs which activate in liver enzymes induction .

conjugation for bilirubin يعني بيحفز الإنزيمات ال بتعمل

2- Hepatitis

من الاسم حنعرف أنه عبارة عن التهاب في الكبد ، تكلمنا بشكل واسع في باثو 1 عن الالتهاب وحكيينا إنه فيه منه
نوعين

acute inflammation (mild) = A and E .

يتخلص منها الجسم لحاله لما **selflimited =** يستمر التهاب الكبد لأقل من 6 شهور ، ومعظم الحالات بتكون
ينتهي السبب

ومعظم حالاته ، **continuous cause** لما يكون عندي **chronic** بعض الحالات ممكن يتحول الالتهاب ل
mild symptoms بتكون دون أعراض ولو كان فيه أعراض رح تكون

مثال . **chronic inflammation (sever) = B , C , D viral hepatitis .**

sever damage in hepatic cell تستمر لأكثر من 6 شهور وتكون أكثر خطورة ، فهاد يؤدي إلى 

liver failure or liver dysfunction

Response repair against chronic الجسم ما بيقدر يعطي

لذا يلجأ لتكوين الندبات ، وهاد ال بفسر أنه معظم حالات التهاب الكبد تتحول مع مرور الوقت ل تليف الكبد

liver failure كاتسر الكبد أو ، **cirohosis**

الأسباب /

1- idiopathic such as fatty liver (hepatic steatosis)

السبب الأول أو المثال الأول من التهاب الكبد ممكن يكون دون أسباب واضحة مثل دهون الكبد ، والمقصود فيها تراكم الكوليسترول والتريغليسيريد داخل الكبد .

fats → accumulation and metabolism → redox reaction → oxidative stress
→ free fatty acid → cell injury → inflammation

2- infection such as virus (viral hepatitis)

bactira , protoze

3- drugs toxicity

معظم الأدوية ال بيتناولها الإنسان بصيرلها

metabolism in liver → cell injury in hepatic cell → inflammation

يعني over dose مممك يعمل كانسر كمان، والمقصود هنا paracetamol أشهر مثال ل دواء بيعمل كده هو كمية كبيرة من الدوا ..

4- alchol consumption

إدمان الكحول ببلش بالتهاب وبيتطور بعد كده ل تليف كبد .

5- autoimmunity

على إنها جسم دخيل وبده hepatic cell الجسم بيتعامل مع الكبد أو بروتين في الكبد أو انزيم في الكبد أو ال يهاجمها

antibody antigen interaction → immune response → intiation for inflammation process .

viral heptaitis موضوعنا اليوم هو ال

بشكل عام في أكثر من نوع فيروسات بتعمل التهاب في الكبد،

1- virus A = hepatitis A (infectious)

فيروس RNA نوع الفيروس /

وبتصير كتير عند الأطفال بالأكل الملوث oral and fecal طريقة انتقال عدوى /

فترة الحضانة أو ظهور الأعراض incubation period

الفترة ما بين الإصابة بالفيروس وظهور الأعراض على المريض وفي هاد الحالة بتكون ما بين أسبوعين ل 6 أسابيع .

serum markers / anti HAV IgM & IgG

يعني كيف بنتعرف على المرض .

carriers and chronic / None

chronic يعني ما بنفع الإنسان بكون حامل للمرض وناقل للعدوى دون أعراض أو إصابة ، وما بيتحول ل

2- virus B = heptaitis B (serum)

DNA double strand virus نوع الفيروس /

مثل عمليات نقل الدم أو غسيل الكلى المرضى ال عندهم التهاب blood and body fluids بطريقة العدوى /

كبد بنخليهم يغسلو بجهاز لحالهم، من الأم وهي حامل للجنين ، المدمنين للمخدرات بردو ،

فترة الحضانة / من شهر ل 6 شهور = 60 ل 90 يوم

لفترة أول ثلاث شهور ممكن تظهر أعراض وممكن لأ و لو كان جهاز المناعة قوي كفاية acute في بدايته يبقى

فيه معظم الحالات جهاز المناعة م بيقدر يعمل كده recovery disease ممكن يعمل تدمير للفيروس ويصير

،

protiens هاد الفيروس معقد كثير بيتكون من 3

في داخله (HBe & على السطح HBs في داخله , HBc)

douplcation of virus لأنه يساعد على ال HBsAg أول واحد بيتكون بالأنتيجين هو

serum markers / HBsAg anti HBs , HBcAb IgM & IgG , HBeAg , HBeAb anti HCV

HBc بس ل IgM

ممكن يتكون للتلاتة . IgG لكن ال

carriers and chronic / yes .

3- viruc C = heptaitis C

فيروس RNA نوع الفيروس /

blood and body fluids بطريقة العدوى /

فترة الحضانة / أسبوعين ل 6 شهور يعني بمعدل من 6 ل 9 أسابيع

serum marker / anti HCV

carrier and chronic / yes

4- viruc D = heptaitis D (delta)

defective RNA virus requires precence of HBV / نوع الفيروس

incomplete virus يعني هو عبارة عن لو كان لحاله بالجسم ولا يمكن يعمل إصابة أو عدوى لازم يكون

Virus B = HBs موجود معه

إنه يفوت الخلية D لأنه هو ال بيسمح للفيروس

blood and body fluid طريقة العدوى /

weeks فترة الحضانة / 2 - 10

serum markers / anti HDV IgM , anti HDV IgG

carriers and chronic / chronic but not carriers

5- viruc E = heptaitis E

RNA نوع الفيروس /

oral and fecal طريقة العدوى /

weeks فترة الحضانة / 2 - 9

serum markers / HE Ag

carriers and chronic / none

بس ما فيه معلومات كثيرة عنهم G & F

pathogenesis of Heptaitis C and B

two pathway داخل الجسم من خلال cell injury بشكل عام التهاب الكبد بيعمل

1- direct actiin of the virus = heptaitis C

2- cell mediated immune reponse = hepatitis B

الباثوجينيسز الأول :

virus direct inter inside hepatocyte → replication and douplication process

→ damage in the hepatocyte

يعني الفيروس دخل إلى الخلية استغل إنزيماتها ليتكاثر ، وزود عدد الفيروس داخل الخلية وبعدها يطلع من الخلية ليروح وحدة ثانية بيعمل بالأولى تدمير .

الباثوجينيسيز الثاني :

HBs (protien on surface of B virus) attachment on some recptor on surface of hepatic cell → inter genatic material of virue inter inside hepatic cell → movement to neuclous to inter the gentic material of viruc B to hepatic cell → replication and douplcation .

يعني دخل الفيروس وارتبط على مستقبلات على سطح الخلايا الكبدية ودخل المادة الجينية تعته جوات النواة واستغل انزيماتها ليتكاثر وبعد كده طلع منها وراح لخلية ثانية وخلية ثانية بدون م يدمر الخلية الأولى ، هسا الفيروس جوا الكبد فيه ثلاثة أنتيجين

HBs , HBc , HBe antigens recogention by antigen precenting cell (DC & macrophages) → binding with HMC class 2 molcules → recognize it by CD+4 (TH 1) → which secretion IL 2 which activation CD+8 → which secrtion perforen , grenzymes , TNF and attack hepatocytes → damage in this cells .

الأعراض /

stages تقسم الأعراض ل 3

1- preicteric or prodromal stage

normal function of liver وفيه jundice هنا ما في

الأعراض :

maucle pain , fever , increasing in liver enzymes ecpically AST and ALT

2- Icteric or jundice stage

وعندي انتفاخ نتيجة الالتهاب يؤدي إلى ، conjugated هنا عندي في الكبد مشكلة م بيقدر يعمل

obstruction in bile flow

dark urine color + itching ممكن يصير

3- posteric or recovery stage

، repair قدر الجسم يتخلص من الفيروس ف رح يصير

acute هاد كله

، repair كلنا م بيقدر يعمل recovery stage ما عندي chronic heptaitis لكن بال
fiprosisi
crihosis
liver failer
liver cancer

العلاج /

- 1- vaccintaion : except HCV
- 2- diet high in protien , carbohydrates and vitamines خاصة حالات التهاب
A and E
- 3- hepatitis B , C and D : interferon alpha and antiviral drugs such as
lamivudine and ribavirin

بس كده خلاص .

Pathophysiology

-Liver cirrhosis:

-Definition:

It is a progressive destruction of the liver tissue due to long-term liver disease.

إذا الشرط الاساسي لحدوثه هو long term liver disease يعني يكون chronic liver disease.

بهاد المرض خلايا الكبد الطبيعية بصرلها استبدال ب scar tissue او nodules (نتوءات او حبيبات) الي هي نفسها عملية ال fibrosis , بحيث يعني هاد نتيجة انه الجسم ما قدر يعمل repair للخلايا المتضررة فيكون ال scars .

-there are two factors to classification liver cirrhosis:

1-structural liver cirrhosis:

بحيث بيعتمد على diameter of the nodule , و يقسم لنوعين:

A-micronodular liver cirrhosis.

b-macronodular liver cirrhosis: large diameter of nodules.

2- causes: (main factor to classify liver cirrhosis)

A-Alcoholic liver disease (portal or Laennec's cirrhosis).

السبب هو alcohol consumption بحيث نتيجة شرب الكحول الزيادة:

alcohol consumption → alcohol go to liver for metabolism → accumulation of its metabolites → damage in liver tissue → cirrhosis.

B-Biliary cirrhosis: stones or cystic fibrosis.

formation of bile stones → obstruction in bile flow → so return of bile salt and bilirubin into liver tissue → damage in liver tissue → cirrhosis.

C-Postnecrotic cirrhosis: chronic inflammation, chronic hepatitis or long-term exposure to toxic materials.

سببه هو انه chronic inflammation رح يعمل liver cirrhosis و اسمه Postnecrotic cirrhosis, و برضه chronic hepatitis و تحديدا B,C, و كمان Hepatitis D بس بيكون قليل جداً، ليه؟ لأنه اصلا D بيعتمد ع وجود B, او كمان بسبب long-term exposure to toxic materials، بحيث هاي المواد رح يصير لها metabolism بالكبد و مع التعرض المتكرر لها رح تتراكم و تعمل .Damage and cirrhosis

D-Metabolic cirrhosis: storage disorders such as hemochromatosis.

بحيث في بعض المعادن زي iron و copper الي بيروحو ع الكبد بعد ميصير لهم امتصاص، فلو صار خلل ادى لانه هذول المعدنين يترسبوا بالكبد و يتراكموا مع الوقت فهاد رح يعمل destruction in liver tissue and cirrhosis, زي مرض hemochromatosis الي اله علاقة بتراكم الحديد بالكبد ومرض Wilson نتيجة تراكم النحاس بالكبد.

-PATHOGENESIS OF LIVER CIRRHOSIS:

شكل عام اول اشي بدنا نعرف انه نتيجة chronic inflammation، رح يصير ضرر بالhepatocyte اما من خلال apoptosis او necrosis (والفرق بينهم زي مدرسنا زمان هو وجود inflammation) ، اذا بما انه بنحكي عن التهاب فبنحكي عن immune response و خلايا مناعية، والي بتلعب دور اساسي هي نوع خاص من الماكروفاج اسمها Kupffer cells الي تعريفها:

special type of macrophage found in liver, which it's mainly responsible of the initiation of liver cirrhosis.

OK HOW?!!

activated Kupffer cells secrete cytokines and chemokines (IL-6, IFN- γ , TNF- α) → activate lymphocyte (indication to chronic inflammation) → activated lymphocyte secrete cytokines → so continuous damage in hepatocyte.

ف هون الجسم بده يوقف هاد ال damage، و هو اصلا مبيقدر يعمل repair فييلجاً
لل fibrosis، طب كيف بيعمل fibrosis!!!

cytokines and chemokines of Kupffer and lymphocyte activate hepatic stellate cells (HSC) → activated HSC produce TGF- β → then TGF- β convert HSC into myofibroblast and fibroblast by process called transdifferentiation → then fibroblast synthesize and secrete ECM(mainly collagen) → so fibrosis → liver cirrhosis.

ملاحظة: ال stellate cells موجودة ب اكثر من مكان بالجسم، وبالحالة الطبيعية بالكبد بيكون اسمها:

quiescent HSC which mainly storage fats (especially vitamin A).

- PATHOLOGICAL CONSEQUENCES:

Two factors effect on it:

1-lose of the liver function.

بحيث الي رح يصير:

١- ما بتقدر الكبد تصنع كمية كافية من clotting factors فالنتيجة هي

.high percent of hemorrhage

٢- ما رح تقدر تصنع plasma proteins زي الالبومين بشكل كافي الي هو وظيفته يعمل binding مع جزيئات مهمة بالجسم ف رح يصير مشاكل.

٣- رح تقل فعالية وقدرة الكبد ع metabolism اذا لما نشرب ادوية هاد رح يؤدي لسمية الادوية ورح تظهر الاثار الجانبية تبعتها.

٤- رح تقل قدرة الكبد لعملية detoxification.

٥-رح نقل كفاءة الكبد ل metabolism and conjugation of bilirubin لانه الانزيمات تبعت هاي العملية ما رح تكون موجودة ف رح يعمل jaundice.

٦-الكبد ما رح تقدر تصنع bile فهون ما رح يصير امتصاص للدهون لانه ال bile ما تصنعت.

٧-رح يكون فيه impairment in metabolism of glucose and glycogen.

٨-رح يكون فيه مشكلة بتخزين الفيتامينات و metals.

٩-ما رح تقدر الكبد تعمل deactivation لبعض الهرمونات زي الاستروجين و aldosterone، اذا رح يصير تراكم لهدول الهرمونات و رح ينتج مشاكل عنها.

2-obstruction of bile ducts and blood flow due to fibrosis.

١-رح يزيد ال blood pressure بال portal vein ف رح يصير عندي portal hypertension.

٢-رح يصير تراكم للدم والسوائل اذا رح يصير spleen and abdominal congestion و رح يصير ascites الي هي تراكم السوائل بالجسم.

-SYMPTOMS:

الاعراض معظمها ناتجة من ال consequences لل liver cirrhosis و هي:

1-fatigue, anorexia, indigestion and weight loss.

بحيث ال fatigue ينتج لانه فيه مشكلة بعملية ال glucose metabolism فالعضلات ما رح يكون فيها طاقة.

وال indigestion و weight lose بيصيروا لانه فيه congestion بالامعاء الدقيقة و كمان نتيجة malabsorption الي بتنتج بسبب:

decreasing of amount of bile acid to small intestine اذا رح يعمل مشاكل بعملية الامتصاص.

2-Ascites.

ينتج بسبب تراكم السوائل بالabdomen ، ليه؟

A- due to portal hypertension.

b-elevation of aldosterone and Anti-diuretic hormone(ADH) so fluid accumulation.

بحيث ال ADH هاد بالعادة بيصيرله deactivation بالكبد، فلما الكبد تفقد هاي الوظيفة رح يصير تراكم اله و السوائل رح تتراكم،

والالدوستيرون نفس الاشئ بيصيرله deactivation بالكبد وهو المسؤول عن sodium and water retention and water retention فتراكمه رح يؤدي ل احتباس السوائل بالabdomen .

C-decrease of serum albumin.

فلو قل الالبومين رح يصير عندي

decreasing in osmotic pressure in blood so fluid move from blood to extra-tissue in abdomen so ascites.

3-general edema.

نفس الاسباب فوق زي زيادة الالدوستيرون و قلة الالبومين.

4-esophageal varices.

5-splenomegaly.

عبارة عن congestion بيصير بالspleen نتيجة الascites و general edema و .portal hypertension

6-Anemia.

لانه الكبد بيلعب دور اساسي بعملية بامتصاص وتخزين الحديد و Vit B12 و هذول بيلعبوا دور اساسي بتصنيع RBC فمشكلة بالكبد يعني رح يقل امتصاصهم و رح يكون فيه انيميا.

7-Leukopenia and thrombocytopenia.

هون صار عندي: decreasing in white blood cells and platlets، ليه؟
لانه اصلا عندي splenomegaly وال spleen بيلعب دور مهم بتصنيع هدول الخلايا.
كمان لانه ال liver cirrhosis بيعمل تراكم للامونيا فهاد رح يعمل مشاكل بال bone marrow و تحديدًا بال hematopoietic stem cells ف اذا رح يكون فيه قلة بتصنيع هدول الخلايا.

8-increasing bleeding and purpura.

ال-purpura هي عبارة عن increasing in platelet.
-طب كيف بيصير نزيف زيادة؟
لانه بيكون عندي اصلا مشكلة بتصنيع ال clotting factors و برضه كمان قلة امتصاص vitamin K بتزود النزيف لانه هاد الفيتامين يعتبر co-factor of clotting factor يعني بيعمل تنشيط لل clotting factor.

9-Hepatic encephalopathy which result to tremors, confusion and coma.

هاد بشكل اساسي نتيجة تراكم الامونيا، بحيث بالحالة الطبيعية لما جسمنا يكسر الامينو اسيد و ينتج امونيا رح بيوديها ع الكبد عشان تتحول ل يوريا و الي رح تطلع مع البول، فنتيجة المشكلة بالكبد:

Liver cirrhosis → problems in NH₃ excretion → accumulation of NH₃ in blood → NH₃ can cross the blood brain barrier and reach CNS and brain → so increasing in brain osmotic pressure → accumulation of fluids in brain → Hepatic encephalopathy, tremors, confusion and coma.

10-Gynecomastia, impotence and irregular menstruation.

الي ينتج بسبب disturbance in hormones، ليه طيب؟

لانه الكبد المسؤول عن deactivation of estrogen، فعشان عندي مشكلة بالكبد رح تزيد نسبة الاستروجين بالدم ونتيجة هاد رح يصير عند النساء خلل وعدم انتظام بال menstruation، وعند الذكور الاستروجين بيكون قليل بس بالرغم من هيك رح يتراكم و رح يعمل Gynecomastia و زيادة بال breast size عندهم و برضه impotence.

11- jaundice.

12-pruritus.

-MECHANISM OF ESOPHAGEAL VARICES:

هأ بالحالة الطبيعية:

ال portal vein هي تعتبر الموصل الاساسي للدم للكبد(بنسبة ٧٥%)، بحيث انه هاد الوريد رح يوخذ الدم و الاكل الي بيكونوا بالمعدة و الامعاء الدقيقة و ال spleen للكبد عشان الكبد يعملهم ميتابوليزم و يصيرلهم امتصاص و بعدها ع الدورة الدموية و اكيد هون الصمامات تبعت الوريد رح تكون مفتوحة باتجاه الكبد.

بس بحالة ال liver cirrhosis :

liver cirrhosis → fibrosis → narrow in portal vein → obstruction in portal vein → so NO normal blood flow and the blood return into spleen, small intestine and stomach → continuous pressure on valves of portal vein → decrease the efficacy of the valves → destination and twisting of blood vessels especially in the blood vessel of esophagus because the vein of esophagus is the weakest one compare to other GIT organs → esophageal varices.

و برضه بنفس الفكرة الدم رح يرجع الطحال و يتراكم و يعمل splenomegaly.

-TREATMENT:

الهدف هو تقليل الconsequences الي بنتنتج من liver cirrhosis، بحيث مافي علاج لهاد المرض بشكل اساسي.

1-life style management.

فبننصحه يقلل من اكل البروتينات لانه البروتينات مصدر للامونيا و بنعرف شو عملت الامونيا الحيوانة، و برضه نقلل من اكل الصوديوم لانه الصوديوم رح يأدي لتراكم السوائل. و برضه ننصحه يكثر من اكل الكربوهيدرات و الفيتامينات لانه فيه مشكلة ب امتصاصهم فلما اكثر من اكلهم بيزيد احتمالية امتصاصهم فبققل من الadverse effect الي بنتنتج من قلة امتصاصهم.

2-using of diuretic to decrease of accumulation of fluid in body.

3-Paracentesis to remove excess fluid which result mainly from Ascites.

بحيث من خلال جهاز او needle الي بيسحبوا السوائل بمنطقة الabdomen.

4-albumin transfusion by IV route.

5-Neomycin antibiotic to reduce normal flora in intestine, why?

because normal flora plays main role with liver in metabolism of amino acid into NH_3 , so more NH_3 formed so hepatic encephalopathy.

فالحل هو نقتل هاي الفلورا باستخدام الneomycin.

6-Liver transplantation.

و بس..

Pathophysiology

Respiratory diseases شابتر ٢ بالباتو ال هو

بشكل عام الأمراض التي تؤثر على الجهاز التنفسي مجموعة ضخمة جداً وصعب دراستها في محاضرة ، لذا رح ندرس أشهر الأمراض ، وال مقسمين بين على مجموعتين :

-1infection diseases :

viral infections + bacterial infections هنا بنحكي عن أمراض عبارة عن عدوى وبالتحديد

بس مش مشهورة قد البكتيريا و الفيروسات ، حسب ما fungal infections ممكن تكون أصلها كمان بيتقسم الجزئين وهما Respiratory system درسنا بالفسيولوجي ال

*Upper respiratory tract : nose , pharynx ,larynx .

*Lower respiratory tract : trachia , lung .

لذا فإن العدوى ممكن تصيب الجزء العلوي أو الجزء السفلي ،

-sinusitis

التهاب الجيوب الأنفية عدوى تصيب الجزء العلوي

-influenze (Covid 19)

الانفلونزا عدوى تصيب الجزء السفلي

-2obstruction lung diseases

-asthma

-chronic obstructive pulmonary diseases

-cyclic fibrosis

Sinusitis (rhinosinusitis)

ما هي الجيوب الأنفية ؟

air filled spaces which surrounds nasal cavity, they are 4 pair of the sinuses .

موجودة فيه التجويف الأنفية وفيه منها أربعة أزواج ، الوظيفة الأساسية الجيوب الأنفية هي

-1to humidify the air.

ترطيب الهواء ال بنتنفسه

-2lighten the bone of the skull.

تعمل على تخفيف وزن عظم الجمجمة .

يبقى أي زوج من أزواج الجيوب الأنفية هو تجويف موجود في عظم الجمجمة وممتلئ بالهواء فبالتالي أي شيء ممتلئ بالهواء يقلل من الوزن ف عظم الجمجمة وزنهم ح يصير أخف ، والأربعة أزواج هاد موزعة على الوجه على الشق الأيمن والأيسر ،

frontal sinus = space upper eye الزوج الأول :

المساحة الموجود أعلى العين أيمن وأيسر على كل عين .

موجود في بداية العين تحت منها بشوي على عظم الأنف يمين ويسار، sinusoids sinus الزوج الثاني :

في المنطقة السفلية من العين . ethmoid sinus الزوج الثالث :

موجود في عظمة الخد . maxillary sinus الزوج الرابع :

nasal cavity by ostia channel الأربعة أزواج تكون متصلة اتصال مباشر مع ال

At normal state no inflammation

لمن mucus يعني في الوضع الصحي والطبيعي ما يكون فيه أي التهاب في الجيوب الأنفية وما في تراكم لل mucus which is لو فيه التهاب (ما حنشوفه) لكن نشعر بالألم + احمرار في الجيوب الأنفية + تراكم لل very viscous yellow colour or green colour .

وهو عبارة عن خلايا مسؤولة بشكل Mucosal layer بشكل عام الجيوب الأنفية تكون مبطنة بطبقة تسمى. mucin والمكون الأساسي اله هو production of mucus which is viscous fluid أساسي عن أو لهاد الجيب و يلاقي السائل اللزجة هاد sacممثل م شرحنا محاضرة 1 ، يبقى الهواء ال بنتنفسه لما يصل لل mucus رح يعمل فيه ترطيب ، طبعاً ربنا خلاله لزج عشان م يصير سيلان دائم من الأنف وطالما دائماً فيه هاد معناه إنه فيه تصنيع دائم اله من الخلية

Continue production of mucus = accumulation of it .

لكن في الوضع الطبيعي والصحي ما يكون عندي تراكم ليش؟! لأنه الجسم بيتخلص من أي كمية زيادة ، والسائل هو بيئة مناسبة لنمو mucus = fluid ، لأنه ال mucus والجسم ما بده يكون عندي زيادة في ال البكتيريا ، وهاد بداية التهاب الجيوب الأنفية .

الزيادة!mucus كيف الجسم رح يتخلص من ال

By cilia

الأهداب الموجود عبر غشاء الخلية حركتها بالاتجاه هاد → وحركتها هي ال رح تطرد هاد الكمية الزيادة
nasal basseg وبعد كده من خلال ostia بتطلعه عبر قناة

Sinusitis :

Is an inflammation of the mucus membrane lining the sinus .
التعريف /

مش لازم يكون عندي التهاب في الأزواج الأربعة لأعتبر الشخص مريض بالتهاب الجيوب الأنفية ،

Inflammation in any sinus = sinusitis .

Acute sinusitis إذا استمر لأربعة أسابيع :

Chronic sinusitis إذا استمر لأكثر من 12 أسبوع

بس قليل . erobic ممكن يكون anaerobic infection اله بشكل خاص هو ال main cause

Subacute إذا كان أكثر من أربعة أسابيع وأقل من 12

Causes :

mucus لأنه النتيجة هنا تراكم ال obstruction in ostia هو ال main cause بشكل أساسي ال

Obstruction prevent proses called mucoclearness cellular .

عبر الأهداب ، mucus يعني الخلل لهاد البوابة ليؤدي لمنع عملية تنظيف الخلية لل

Obstruction → prevent → accumulate → infection (secondary
infection) .

. قد تكون عدوى بكتيريا أو فيروس لكن primary cause بسميها لهاد الإسم لأنه معناه إنها نتجت عن
الأشهر بكتيريا فيه تقريباً ثلاثة أنواع من البكتيريا تعمل هذه الخلل :

-1H influenza

-2streptococcus pneumoniae

-3staphylococcus aureus

obstruction : شو هي الأسباب الأولية ال بنعمل

-1inflammation , viral infection , allergy

الحساسية تؤدي إلى التهاب .

Inflammation → swelling → narrowing of ostia channel → inhibition of mucocellular clearance → accumulate of mucus .

-2nasal polyps

رح تسبب ostia هي عبارة عن الزوائد اللحمية في الجيوب الأنفية ولو كانت موجودة في ال obstruction .

-3swimming and diving

الناس ال يتعودوا بشكل مستمر على السباحة والغطس لانه الإنسان وهو داخل المي يكون فيه ضغط على كل فيها ، ويمكن نتيجة obstruction الجسم ومن ضمنها الوجه بالتالي هاد الضغط على القناة قد يسبب وهاد ينتج عنه التهاب ، irritation in nasal والسباحة والغوص يصير

-4nasal decongestant (chronic use).

dryness in mucus + more viscous mucus . عبارة عن أدوية بتعمل

inflammation + مسلا لو شخص معه سيلان واستخدم هاد الأدوية بشكل مزمن ممكن يسبب bacterial infection .

-5dental infection

الأشخاص ال عندهم عدوى بشكل مزمن في منطقة الأسنان هاد يسبب التهاب فقط في الجيب الرابع maxillary ، لأنها موجودة مباشرة في أعلى الفك العلوي ،

obstruction in ostia channel ممكن الالتهاب في منطقة بالأسنان وهو مزمن يصل الأنف ويسبب

Pathogenesis :

Bacterial infection → inflammation in mucosal layer in nasal cavity → swelling → accumulate of fluid → obstruction in ostia → decrease in ventilation = decrease in O₂ supply of sinus + decrease in sinus secretion → decrease in PH value (acidic media) → destruction in cilia + cell injury in epithelial layer → retention of secretion (mucus) → suitable medium of bacterial growth → bacterial infection → innate immune cell → inflammation process.

Symptoms :

-1facial Bain (acute and chronic) .

الإنسان ال يعاني من الالتهاب الجيوب الأنفية بكون بضغط في منطقة، الألم وهو نفس مكان الزوج الذي حدث nose receptor . فيه التهاب وما ليرتاح إلا لو ضغط فيها لأنه رح يضغط على

-2headache

-3purulent nasal discharge

-4fever

-5decrease sense of the smell.

acute من 2 ل 5 أعراض ال التهاب

-6fullness and pain in ears

بيعمل ضغط على الأذن . mucus لأنه تراكم ال

-7chronic cough

-8loss of smell and taste

-9hoarseness.

إضافة إلي قبل . chronic هاد بال

Diagnosis :

Via symptoms

من خلال الأعراض يعني الألم في الوجه هاد مباشرة يعتبر التهاب في الجيوب الأنفية .

يعني علشان يرتاحون بيحنوا . رأسهم spinding of the head forward والمرضى هدول بكون عندهم للأمام .

Treatment :

-1Antibiotics

-2antihistamines drug لتقليل الحساسية

-3intranasal corticosteroid

-4muecolytic agent هي أدوية mucus لتقليل لزوجة ال

-5decongestant

-6saline nasal spray

-7Sergey لإزالة الزوائد اللحمية

Pathophysiology

اليوم رح نشرح المرض الثاني من أمراض الجهاز التنفسي وهو ال COVID-19

-Coronavirus disease (COVID-19):

It is an infectious respiratory disease caused by a newly discovered coronavirus.

في ديسمبر 2019 ظهرت بعض الأمراض التنفسية في مدينة ووهان وتم تشخيص معظم الحالات إنها Pneumonia لكن الغريب إنه أغلب الحالات كانت دون أسباب واستطاع العلماء إنهم يحدوا ال causing agent وال كانت (فيروس كورونا التابعة لعائلة فيروسات كورونا) ، طبعاً العلماء حددوا هاد الإشي لأنه عائلة كورونا إليها تحت الميكروسكوب very characteristic morphology يعني خصائص محددة جداً ، ما يطلق عليها الفيروسات التاجية ، يعني من crown like structure مثل التاج هاد أول صفة، ويظهر تحت المجهر spherical structure + solar structure دائري محاط بالكورونا أو مثل الشكل الشمسي ، لما أخذوا عينة من المرضى وفحصوها، وجدوا إنه الشكل الشمسي هو ال بيظهر في عينات المرضى هاد ، فيه مجموعة كبيرة من عائلة كورونا لكن بس سبع أنواع منها ال ممكن تصيب الإنسان . ولما فحصوا الشفرة الجينية لهاد الفيروس المسبب للإنسان مع الشفرة الوراثية للفيروسات ال سبعة ال بيعرفوها لاقوا ما في تشابه بين الشفرتين لذا أطلقوا اسم جديد عليه new novel COVID-19 ، ليه أطلقوا عليه novel لأنه شكله شبه الكورونا لكن ما بيحمل نفس الشفرة، هو عبارة عن RNA virus.

ب 2002 في فيروس اكتشفوه بالصين و اسمه SARS-Co virus بحيث يسبب مرض

Severe Acute respiratory syndrome وفيه نوع ثاني اسمه MERS ووجدوا انه فيه تشابه 80% بين الفيروس الجديد و SARS-CoV ف راحوا سمو الفيروس الجديد ب اسم

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

الي يسبب مرض اسمه COVID-19.

-Characteristic for SARS Co-2:

- منشأ الفيروسات هو الخفاش (اعتقاد بنسبة 90% صحيح) ، وجدوا إنه هاد العائلة بتحتاج **intermediate host** ينقل الفيروس من الخفاش للإنسان، هاد الخاصية كان مختص فيه كل عائلة فيروسات كورونا تقريباً مثل مرض السارس ال بتنقله نوع من القطط من الخفاش للإنسان، مثل مرض ال **mers** ال بتنقله الجمال من الخفاشات للإنسان، وحددوا مكان انتشار الكوفيد في ووهان في محل لبيع اللحوم والأسماك، ووجدوا إنه الناقل في هاد المرض هو حيوان (أكل النمل الخرشفي = حيوان البينغولين) وفيه دراسات أخرى حكمت ممكن يكون من الحية ، أو الكلاب أو القطط لكن ما قدروا يحددوا الناقل، و مهم يعرفوا مين الناقل لأنه من خلاله بيقدروا يحددوا شو نوع ال **anti-body** الي كونها هاد الناقل و يستخدموا هاد الشئ للعلاج.

- ال **structure** الخاص فيه هو **RNA virus** فيه **5- terminus** و **3- terminus** وجدوا إنه الجينات في منطقة ال 5 أهم لأنها مسئولة عن تصنيع ال **glycoprotein** ومنطقة ال 3 مسئولة عن تصنيع (**accessory proteins**) بروتينات مساعدة .

- ال **glycoprotein** المكونة للفيروس أربعة وهما:

1-spike proteins(S).

هاد أهم واحد لأنه هو المسئول عن عملية العدوى لأنه يتكون من

S1 DOMAIN, found in upper surface of virus and its function is:
Interaction between glycoprotein and receptor in host cell (receptor name = **angiotensin converting enzyme 2**)

S2 DOMAI, found in lower side inside the membrane and its function is: fusion between membrane host cell and membrane virus.

2- Membrane protein (M)

3- Envelop protein (E)

هدول الاتنين مسئولين عن دعم شكل الفيروس .

4- Nucleocapsid protein

مرتبط بشكل أساسي بال **RNA VIRUS** يعمل سبورت وبيساهم في عملية ال **Replication RNA** لما يصير عملية دخول للفيروس في الناقل .

-PATHOGENESIS:

ال **pathogenesis** للفيروس كيف بتصير أو يحدث المرض ما انعرفت لهلقت لكن فيه دراسة ك أقرب فرضية للباثوجينيسيز لهاد الفيروس قياساً بالسارس وال2 يستخدموا نفس ال **receptor** ، وهو **ACE 2 receptor**.

1-Virus entry.

كيف بيدخل الفيروس داخل ال **Host cell**

This done by direct fusion between the host cell membrane and the virus membrane (S2 domain in spik protein)

وجدوا العلماء أنه

S1 domain in CoV-2 has more affinity for ACE receptor than CoV-1

و هاد الي بيفسر ليه هاد الفيروس اخطر من سارس.

Virus bind with ACE receptor-2 on host cell → direct Fusion between membrane host cell and membrane virus → endocytosis → uncoating for lipid membrane virus → incretion for genetic material RNA → translation of RNA : ORF1a , ORF1b → formation of polyprotein (pp1a, pp1ab) → proteolysis into nonstructural proteins 1 -16) → some of this protein enter binding or conjunction process to formation complex which called (viral replicase - transcriptase complex) which this complex responsible for transcription and replication for other virus genetic material → 2 copies of RNA , one copy consider as main copy of virus and the other copy responsible for formation structural proteins which enter translation process to formation N , S , M , E proteins → N protein binding with DNA to stabilization RNA virus → S , M , E go to endoplasmic reticulum into endoplasmic reticulum Golgi intermediate apparatus → formation complete virus with vesicle → exocytosis (more than one copy) → death cell (alveolar cell) → problem in breath and in sever case ARDS diseases which mean distraction of alveolar.

NOTES:

1-The goal of this process is formation of new copies of viruses.

2- (المستقبليات ACE-2 موجودة أكثر شي في الرئة) و (القلب ، القناة الهضمية ، الكلية ، الجهاز العصبي و الاوعية الدموية)

عشان كده الأعراض موزعة على أمور من مكان بالجسم.

2-immune response.

الجزء الثاني من الباثوجينيسز هو ال immune response وهاد الموضوع يتم التحكم به خلال

1- immune response against SARS - CoV 2 (PROTECTION).

2- progression of the Covid 19 (from mild case to sever case according to the immune system of the patient)

هل المريض مناعته قوية أو لا ، لو مناعته قوية رح يقدر يهاجم الخلية المصابة أو الفيروس يقتله (بلعمة) وهاد بصير عند معظم الناس ، لو مناعته ضعيفة (مثل الأشخاص ال يعانوا من أمراض مزمنة) في الحالة هاد الفيروس رح يكون عنده مساحة ليعمل نسخ أكثر منه وهجم أكثر على الخلايا وتنشيط أكثر لجهاز المناعة ف إفراز أكثر للسيتوكاين .

ال بصير كالتالي :

Viral infection enter the host cell → replication & duplication → new copies of virus → release .

طبعا جهاز المناعة رح يتعرف على الفيروس من خلال الخلايا المناعية (الفطرية) من خلال toll like receptor 3 ، رح يتعرف على المادة الجينية ورح تفرز خلايا المناعة سايتوكينز ، وال DC رح تعمل engulf of virus تحتحول ل APC ال رح تعمل

expression of the virus antigen by HMC class 2 to T helper cell which differentiation to T helper 1 and T helper 2.

T helper 1 = secretion of IL 2 , activation naive T cells to cytotoxic T cell to secretion cytokin , perferon , grenzymes by recognising viral antigen express on MHC class 1 molecule , this secretion sub. apoptosis viral infected cell.

T helper 2 = IL 4 , activation B cell to blasma B cell which secretion antibodies against viral piptide or viral protein (IgG and Ig M against M protein (بعد كده باقي البروتينات)

هاد الأجسام المضادة رح تعمل عملية ال opsonization

Then attack and distraction virus or infected cell .

هاد هي طريقة الحماية وال أنا بدني ياه .

طب شو بصير عند الناس الكبار بالعمر او جهازهم المناعي ضعيف؟

الفيروس بيضل يكون نسخ جديدة منه فبالتالي:

continuous activation of immune system \rightarrow continuous secretion of cytokines, chemokines, inflammatory mediators which this state called Cytokine storm \rightarrow which mainly responsible of complication of COVID-19

why?

because this storm cause inflammation which this cause degradation to host cells like swelling, edema, lose of function, etc.

هون عندي اعداد كبيرة جدا من الساتوكاينز ف حتعمل مشاكل بالرئة و تقتل عدد كبير لل alveoli cells و بيتكون هون مرض ARDS، الي ممكن يفوت الانسان بمرحلة dyspnea و apnea

وبالنهاية الموت بييجي.

و برضه لو انتقل ال storm لاعضاء تانية حيعمل مشاكل بهاي الاعضاء وبيصير progression للمرض.

-وجدوا انه المرضى عندهم

decreasing in number of lymphocyte especially T and B cells, why?

because this virus attack lymph node and spleen so decrease in maturation and production of lymphocyte.

لكن وجدوا انه المريض عنده hyperactive lymphocyte، ليه؟

لانه الجسم هون بيجاول يعوض هاد النقص الي صار له فبزود النشاط.

-SYMPTOMS:

بشكل عام معظم الناس عندهم mild symptoms و هاد بيعتمد ع فعالية الجهاز المناعي، و هي الاعراض بتظهر خلال فترة الحضانة الي ممكن تكون من ٥ ايام و توصل ل ٤٠ يوم.

الاعراض بشكل عام بتبدا ب fever

و فيه characteristic symptom الي هو بيكون فقدان حاسة الشم او حاسة التذوق او التنين مع بعض:)

و فيه اعراض تانية زي:

muscle pain-general fatigue- difficult breathing and it may progress to make respiratory infection.

و بمعظم الحالات بيكون self-limited يعني بعد اربعين يوم الاعراض بتختفي.

بس المشكلة بتكون عند الناس الي صار عندهم cytokine storm فهدول بيكونوا sever case

و عرفنا ليش و ممكن تأثر ع اكثر من عضو، و الموت بالنهاية.

و اذا وصل للكبد رح يعمل liver dysfunction و necrosis و ممكن يصل للكلىة و يعمل

acute renal failure، و ممكن يروح ع الطحال و يخربه و شفنا انه هاد رح يقلل من اعداد

الlymphocyte و ممكن تصل المشاكل ع القلب بحيث رح تعمل myocarditis و كمان

تعمل chemotaxis للخلايا المناعية و هاد رح يعمل مشاكل.

-DIAGNOSIS:

1-symptoms.

التشخيص من خلال الاعراض و تحديدا من خلال فقدان حاسة الشم و التذوق.

2-PCR.

Main test for diagnosis of COVID-19

التي اسمه polymerase chain reaction ويستخدم بشكل اساسي ل الكشف عن nucleic acid سواء DNA/RNA و بنوخذ العينة من خلال مسحة من الانف (nasopharyngeal) (swamp).

3-Serological test.

ممكن تشخيص من خلال blood analysis بحيث بندور ع IgG و IgM الي بيتكونوا عشان يهاجموا M protein اول اشي تبع الفيروس و بعدين التانيات، لكن المشكلة بهاد التيست انه ما بيبيّن هل الانسان هاد مصاب حاليا او كان مصاب من قبل و صار له شفاء، طب ليه؟

لانه IgG و IgM بتضل موجودة داخل جسم الانسان من ٣ ل ٦ شهور داخل جسمنا، فمثلا الانسان المصاب بعد شهر يصير له شفاء بس هدول الاجسام المضادة بتضل موجودة، فعشان هيك ال PCR احسن تيست نكشف فيه.

-TREATMENT:

1-drugs such antiviral agents.

لحتى الان مافي دوا واحد محدد بيقتضي ع هاد الفيروس، بحيث حاليا بيستخدموا antiviral agents و هي موجودة اصلا من زمان و الهدف منه هو decreasing of virus load او inhibition of virus cycle، يعني بيقلل اعداد النسخ من الفيروس، بحيث بعض الادوية اعطت تاثير وصل لنسبة ٩٠% و بعضها ما اعطى تاثير، و لهلا مافي دوا اعطا تاثير ١٠٠% ضد هاد الفيروس.

2-anti-inflammatory drugs.

استخدموا هدول عشان يتجنبوا ال cytokine storm.

3- convalescent plasma.

هاد معناه انه ناس انصابوا بالمرض و تم شفاءهم، ف اخدنا منهم بعد الشفاء عينة دم و عملوا استخراج للبلازما، لانه هاي البلازما بيكون فيها الاجسام المضادة لهاد الفيروس و بنعمل بعدها حقن لهاي البلازما للناس المصابة و هاد اله فعالية و عالج ناس كثير، بحيث الدراسات حكمت انه الفعالية من ٧٠% ل ٩٠%، و الميزة هون انه ما رح يتكون adverse effect و هاد العلاج يستخدم لحتى الآن.

4-Vaccines.

التطعيمات بعدها تحت التجربة، والي صارله موافقة من FDA هما 7، و تم تسمية كل واحد ع حسب الشركة المصنعة و في اختلاف بالطريقة الي تصنع فيها كل تطعيم، و هما:

1-AstraZeneca:

المبدأ تبعه هو viral vector، بحيث يعني الي صنعوا هاد عملوا قراءة للشيفرة الوراثية تبعت spike protein و بعدها عملوا استخراج و عزل لهاد الجين الي يبصنع هدول البروتينات او حتى ممكن يصنعوه لهاد الجين، و بعدها دخلوا هاد الجين داخل فيروس تاني اسمه adenovirus و هاد الفيروس ما بيعمل عدوى جوا جسمنا، و حقنوا هاد التطعيم جوا جسمنا، هون الفيروس هاد الي جوا التطعيم رح يهاجم host cell و رح يعمل incretion للمادة الجينية تبعته الي منها كان spike protein، فهون جسمنا مباشرة رح يحول الجين ل mRNA و بعد هيك رح يروح ال mRNA للسايتوبلازم و بعدها

ال MHC-CLASS 2 رح تعرضه ع سطحها و جهازنا المناعي رح يتعرف عليه و يصنع اجسام مضادة لل spike protein، فلو الانسان الي اخذ التطعيم تعرض بعدها للفيروس، الجهاز المناعي رح يكون جاهز و مصنع الاجسام المضادة.
و يعطى ع شكل جرعتين، ليه؟

لانه ال memory cell الي بجسم الانسان الي هي بتكون مضادة لهاد الفيروس ضعيفة او اسمها ذاكرة مؤقتة، فعشان نخلي ذاكرتها قوية للفيروس بنعطيها جرعة تانية بعد ٢١ يوم.

2-Moderna:

المبدأ تبعه هو mRNA، بحيث اخدوا ال mRNA تبع ال spike proteins و حطوه داخل lipid membrane و يعبر الخلية، و اله جرعتين برضه

3-Pfizer:

و نفس الفكرة تبعت moderna، لكن الفرق هو انه موديرنا بنحفظه بحرارة -25 ل -15 لكن مشكلة فايزر انه لازم ينحفظ بدرجة حرارة من سالب ٨٠ ل سالب ٦٠ و هاد الاشئ صعب.

4-Sputnaik V:

لقاح روسي و هو الي عنا بغزة و المبدأ نفس الاول.

5-Sinovac:

لقاح صيني و المبدأ هو Inactivated virus و هاد المبدأ نفسه الي بيستخدم ب اغلب التطعيمات

تبعت الفيروسات، يعني بيكون فيه فيروس ضعيف و ما بيأثر ع جسم الانسان.

6-Novavax:

هاد المبدأ هو protein-based، يعني عملوا ادخال للبروتينات نفسها مش mRNA.

7-Janssen:

فكرته نفس الاول viral vector، لكن ميزته هو انه بجرعة وحدة بس.

Pathophysiology

رح نبدا اليوم بال

-obstructive lung disease:

any disease which limits the air flow.

بشكل عام الاسباب بيكون سبب جيني او environmental او السببين و الي بحدد هاد الاشئ هو طبيعة المرض.

اول اشئ قبل منبدا رح نحكي شوي عن الفسيولوجي تبع الجهاز التنفسي،

اول اشئ رح نحكي عنه هو كيف ال bronchial smooth muscle بيتحكم فيها؟

بحيث انها هي الي بتحدد طبيعة ال air flow، ف هل موجود bronchodilation او

bronchospasm، و بنتحكم من خلال sympathetic و parasympathetic،

بحيث ال sym بيتحكم من خلال ريسبورات اسمهم beta-2 موجودين ب اكثر من مكان بجسمنا

و منهم bronchial smooth muscle بحيث رح يفرز الادرنالين و نورادرنالين الي رح

يرتبطوا بال beta-2 و النتيجة هي bronchodilation اذا صار زيادة بمجرى الهواء، اما

ال parasymp من خلال افرازه لل Ach الي رح يرتبط بال muscarinic receptor الي

رح يعمل bronchospasm و بيقل مجرى الهواء.

هلا at rest بيكون فيه balance بين الاتنين بس الكفة راحة لل parasymp يعني بيكون في

شوية تضيق بمجريات الهواء، لانه احنا بحالة راحة و ما بدنا اوكسجين كثير، بس بحالة التمارين

مثلا هون الكفة رح ترجح لل sym فالنتيجة هي bronchodilation و اوكسجين زيادة.

و اول مرض معنا هو Asthma

-Bronchial Asthma:

It is a reversible form of obstructive airway disease caused by narrowing of the airways due to bronchospasm, inflammation, and increased airway secretions.

من التعريف بنشوف كلمة **reversible**، يعني مافي permanent obstruction ل مجرى الهوى، ليه صار هاد الانسداد؟

عشان صار **narrowing** بسبب:

1-bronchospasm so contraction in bronchial smooth muscle so narrowing

2-inflammation, how?

هون بنحكي عن التهاب بالرئة، بحيث رح يصير **swelling** و هاد رح يعمل obstruction.

3-increasing in airway secretion.

يعني رح يصير تراكم ال **mucus** اذا صار انسداد.

و ما ننسى انه هاد كله **reversible**

ال main cause لل bronchial asthma هو bronchial hyperresponsiveness

يعني ال **smooth muscle** تعت الرئة بتصير **hyperactive** و ال **mucosal layer** الي بتفرز **mucus** بتصير **hyperactive**، يعني في **risk factor** عمل هاي الخلايا نشطة زيادة.

ال **bronchial asthma** قد تكون **acute** او **chronic**، متى بتكون **acute**؟

بتكون انه اذا كانت بسبب **bronchospasm** و صار له **reversible** يعني رجع للحالة الطبيعية و بدون دوا، زي مثلا واحد لما شم ريحة عطر معين صار معه ضيق بالانس، اذا راحت الريحة او راح مكان ثاني بيرجع كلشي للحالة الطبيعية و نفسه بيرجع طبيعي.

طب متى chronic؟

هون المصاب بيكون اسمه **asthmatic patient** و بيعرف حاله انه اذا تعرض ل **factor** معين و هو نفسه المريض بيعرف انه رح يصيرله **asthmatic attack** و لازم يوخد الدوا عشان يعالجها.

-Types of Asthma:

the types differ from each other in pathogenesis and risk factors:

1-Extrinsic (allergic or atopic asthma):

هون بيكون **immune related asthma**، يعني جهازنا المناعي هو الي عمل المشكلة.

2-Intrinsic (non-atopic asthma):

هون **other pathogenesis** غير الجهاز المناعي.

-CAUSES AND RISK FACTORS:

main cause

hyperresponsiveness of bronchial smooth muscle → bronchospasm and secretion of mucus.

العوامل الي بتزود من احتمالية حدوث **asthmatic attack** اسمها **asthma triggers** يعني هما نفسهم **risk factors**، و بيتم تقسيمها بناء على انواع ال **asthma** الي شفتناهم قبل.

قلو بنحكي عن **extrinsic asthma** بيكون ال **risk factors** هما:

Viruses, dust, moldy, tobacco smoke, chemicals, animals, pollen and air pollution.

اما ال **intrinsic asthma** بيكونوا:

stress, cold air, physical exercise and medicines.

- اول اشي رح نبدا بال **extrinsic**:

و تحديداً بال pathogenesis لل

dust, smoking, chemicals, pollen and air pollution.

هاد اخدناه كله بباتو ١ بال hypersensitivity reaction و تحديداً type 1 الي نوعه
IgE-mediated reaction، فمثلاً بحالة ال dust:

Dust enter body → immune system recognize it → present it in
APC → activation of CD4+ → differentiate into TH2 which
activate B-cell into plasma B-cell → secretion of
IgE → sensitization to mast cell/basophil/eosinophil → activation
of secretion of mediators such as histamine, prostaglandins,
leukotriene and cytokines → bronchospasm, inflammation occur
and also more secretion of mucus.

هلاً بحالة viruses:

لما يصير عدوى فيروسية بالرئة، فهون جهازنا المناعي رح يحفز الخلايا المناعية و يفرز
cytokines الي منها IL-4 و يحفز و يكون TH2 يعني يحفز b cell و رح تفرز IgE الي
رح يحفز mast cell، يعني الفرق بين هاد و الي قبله انه هون ال mast cell تحفزت عن
طريق عكوى فيروسية مش من الحساسية.

و كمان وجدوا انه العدوى الفيروسية ممكن تعمل damage لل epithelial cell بالرئة فهاد
رح يقلل من function تعنت الرئة.

-ثاني اشي هو intrinsic asthma:

-pathogenesis of stress:

stress → increasing in activity of parasympathetic nervous system
in lung → bronchospasm and mucus secretion → initiation of
asthmatic attack.

-pathogenesis of cold air:

cold air → stimulation of mast cell → secretion of mediators → bronchospasm.

لاحظوا انه mast cell صح بس مو حساسية، بحيث هون هوا ما صار له عملية warming من خلال الدم، اذا الهوا البارد هاد عمل hypersensitivity لل bronchial smooth muscle و النتيجة هي bronchospasm و هاد نفس فكرة الربو الي بيحي بسبب التمارين ↓

-pathogenesis of physical exercise:

sudden or long time playing exercise → hyperventilation → because of hyperventilation and more air enter lung so our body cannot make warming and humidification to air → stimulation of mast cell → secretion of mediators → bronchospasm.

ملاحظة:

وجدوا انه بحالة cold air او التمارين، يعني الهوا هاد الي رح يفوت جسمنا رح يعمل warming لهاد الهوا ف رح يصير dilation بعدها، يعني زي كانه صار decreasing وبعدها increasing بال blood supply فهاد رح يعمل

increasing in excretion of mucus so initiation of asthmatic attack.

- Pathogenesis For extrinsic asthma = allergic asthma:

رح نشرحه هون بس بشكل أوضح عن الي قبل، هنا بنحكي عن mast cell لكن فيه basophils and eosinophil بشكل أساسي هي ال mast cell.

Allergen (asthma trigger) = dust , pollen grains , chemical, Air pollution.

في ناس ال pollen grains في الربيع ما بتسبب لهم أي مشاكل لكن فيه ناس بتتأثر لأنه عندهم
hyper response for immune system

APC recognizing the allergen trigger (for example pollen grains)

→ expression allergen via HMC molecule class → activation T
helper cell → activation T helper 2 → activation plasma B cell
→ secretion IgE antibodies which sensitization for mast cell →
dust binding with IgE on mast cell → activation mast cell →
exocytosis for mediators in mast cell such as histamine , cytokine
, prostaglandin , leukotrienes → histamine effect is bronco
spasm and mucous secretion → obstruction → leukotrienes (
the most important inflammatory mediators in asthma disease)
which effect is bronco spasm and more mucus secretion →
cytokine and chemokines effect is infiltration of immune cells =

عني رح تستدعي خلايا المناعة الأخرى عشان تيجي على الرئة والنتيجة التهاب في المنطقة وهاد
ما يسمى late phase response.

Inflammation → edema (swelling) , epithelial cell injury or
damage , increase mucos secretion , increase response of air way
which result of broncho spasm.

- Pathogenesis of intrinsic asthma which result from Drugs:

هسا كنا شرحنا قبل كده في باثو ١ أنه ال prostaglandin يتم تصنيعها من خلال
membrane phospholipid ال arachidonic acid، ال أوريدي بيتم إنتاجه من خلال ال
via phospholipase A2

في الأصل ال arachidonic acid بيتشغل عليه إنزيمين:

1-Cox enzyme (Cox 1 and Cox 2).

الاول موجود بشكل طبيعي في الجسم وهو المسؤول عن تصنيع ال normal prostaglandin ،
التاني بيكون موجود بس في مكان الالتهاب يعني رح يصنعلي ال prostaglandin المسببة
للالتهاب فقط .

2- lipoxygenase enzyme.

It works to convert arachidonic acid to leukotrienes which consider as important inflammatory mediators in asthma.

يبقى ال 50% arachidonic acid منه رح يشتغل عليهم الأنزيم الأول و 50% للأنزيم الثاني

هسا نتعرف كيف ال NSAIDs هاد الأدوية مثل الأسبرين ممكن يسبب asthma!؟

وهاد ال بياكدلنا معلومة أنه الناس ال بتعاني من الأزمة ممنوع ياخذو اسبرين لأنه رح يزود من . asthmatic attack

الأدوية هاد والي الأسبرين منهم بتعمل:

Blocking for Cox enzymes No prostaglandin so all arachidonic acid work on it the lipoxygenase enzyme which converts all arachidonic acid to leukotrienes so more broncho spasm and more mucous secretion.

أدوية أخرى اسمها corticosteroid drugs منها الكورتيزون وتعتبر drug of choice for asthma والمطلوب منا نعرف ليه ال corticosteroid يعتبر أفضل خيار لعلاج الأزمة مع أنه أيضاً يعتبر anti-inflammatory drug!؟

-SYMPTOMS:

بالتحديد تظهر في مرحلة asthmatic attack وهاد شيء طبيعي لأنه لو مريض الأزمة مرتاح وما تعرض لأي trigger

1- wheezing تنفس بصفير

2- cough

3- shortness of breath

4- difficulty breathing

5- pale and wet skim

6-dysophea

7- chest tightness . كأنه في نقل على جسمه

8- tachycardia زيادة في ضربات القلب

لأنه عندي زيادة **airway , decrease oxygen concentration at organ** الآن هاد حالة مش متعود عليها الجسم لذا يحفز ال **sympathetic nervous system** ال رح يفرز الادرينالين ويرتبط مع مستقبل ليزيد من ضربات القلب + زيادة **contractility** ليعوض نقص الأكسجين .

طب متى بصير الازمة!؟

At night = أزمة ليلية ، سبحان الله كل أزمت الإنسان بعد الساعة 12 :) .

كن هاد لا يعني أنه كل المرضى الي عندهم **asthma disease** رح يعانون من أزمة ليلية لكن الفكرة بس أنه ال **asthmatic attack** يزيد حدوثها ليلاً لأنه جدوا إنه فترة ال 2 ل 3 فجر بقل مستوى الكورتيزون وبيزيد مستوى الميلاتونين (هرمون تنظيم النوم) من خلال الدراسات وجدوا أنه هاد الهرمون بيعمل تنشيط لل **basophils and eosinophil** وهاد خلايا مناعية تنشيطها رح يسبب انفجارها وخروج ال **mediators** منها ال من ضمنها الهيستامين ورح يصير نفس السلسلة ال قبل ، حتى الإنسان الطبيعي ممكن يصحى بهاد الموقت وبحس بقحة أو بلغم دون أن يعاني من أزمة لهيك يفضل تنام بدري وتريح حالك .

-DIAGNOSIS:

أول شي من خلال

1- symptoms : wheezing and difficulty breathing.

2- laboratory findings especially IgE

3- pulmonary functions: the main way to diagnose this disease by spirometer

الهدف من هاد الجهاز بيقيس بعض الباراميتير ال إليها علاقة بال **Lung function** مثل:

VC = vital capacity

FVC = forced vital capacity

FEV1 = forced expiratory at volume in 1 sec.

السلويد فيه تعريف وقيمة كل وحدة ، فكرة هاد الجهاز إنه الإنسان بكون شاكك إنه أزمة لازم ياخذ نفس عميق ولازم **expiration** داخل هذا الجهاز وبيعمل بسكر أنفه عشان يضمن أنه كل الهواء رح يخرج من الفم إلى الجهاز ، في حالة الأزمة الإنسان ما رح يكون قادر ياخذ نفس عميق بسهولة لأنه عنده **hypersensitivity** بالتالي أي هوا كميته كبيرة مش رح يقدر ياخده عشان كده بتكون قيمة قرآءة الجهاز أقل من الطبيعي .

4- airway responsiveness.

تخلي المريض يستنشق هيستامين أو **cholinergic agonist** أو هواء بارد

الإنسان ال عنده **normal responsiveness** ردة فعله طبيعية لكن ال عنده **hyper responsiveness** مباشرة مجرد تعرضه لها الشيء رح يكون عنده معاناة شديدة.

-TREATMENT:

بشكل عام ينقسم ل:

1-non-pharmacological treatment which include life style management and education.

عني الانسان الي بيعرف حاله مصاب بالربو، فلانم يتجنب الاشياء الي بتعمل ال **asthmatic attack**، زي واحد بيتحسس من ال **dust** ف يبيعد عنه، و كمان ينصح انهم يعملوا تمارين اليوغا لأنه هاد بيعمل **relaxation** الهم فيقلل من تأثير **parasympathetic** على الرئة.

2-pharmacological treatment:

و هاد اساسي و لازم استخدمه، ما بينفع بس **life style management**، و بينقسم لنوعين:

A-Quick-relief medication:

تستخدم بشكل اساسي اثناء ال **asthmatic attack** عشان اعراضها تروح و هاي سريعة التأثير بتكون و الادوية بتكون ع شكل **aerosol** زي:

anticholinergic which have antagonist effect to parasympathetic nervous system.

و كمان زي **adrenergic agonist** بحيث بتشتغل زي الادرنالين و بتحفز ال **sympathetic** وبيصير **bronchodilation** الي هو بيكون ادرنالين و

.short acting on beta-2 agonist

B-Long term medications:

هاد بحالات ال chronic use فيياخد الدوا قبل ميصير ال attack عشان يحمي حاله و ممكن يكون تايلت (غالبا) او aerosol، زي:

1-inhaled corticosteroids

2-long acting Beta-2 agonist.

3-cromolyn which make stabilization to mast cell.(prevent exocytosis of mast cell mediators)

4-leukotriene antagonists: used to treat acute (monelukast and zafirlukast)

5-AntiIgE monoclonal antibody.(omalizumab).

الي بيعمل antigen-antibody interaction مع IgE.

Pathophysiology

-Chronic Pulmonary Obstructive Disease(COPD):

It is a progressive disease characterized by chronic and recurrent obstruction (may be reversible) of airflow in the lungs.

من خلال التعريف بدنا نفرق بينه وبين الربو:

١- هاد المرض progressive بس الربو لأ، يعني هالأ هو ممكن الربو يكون acute او moderate او severe لكن هاد التنوع ما اله علاقة بال progression، بل اله علاقة بدرجة ال hyperresponsiveness او potency of asthma trigger و العلاقة طردية بتكون، اما لما نحكي عن مرض انه progressive يعني المرض هاد بيتغير و بيصير اسوأ مع تقدم الوقت، والي بأكد كمان انه COPD مرض progressive انه ٥٠% من الحالات المرضية اول فترة ما بتظهر عندهم اعراض واضحة للمرض بس مع مرور الوقت رح تظهر الاعراض،

٢- هاد المرض chronic بس على عكس الربو الي فيه منه acute و فيه منه chronic،

٣- بهاد المرض معظم الحالات irreversible بس بالربو حكينا انه reversible.

ال main causes لل COPD هما شغلتين:

١- لازم يكون Chronic inflammation، الي بتكون ناتجة من trigger معين زي التدخين مثلا و هاد هو الاساس بال COPD، او ممكن يكون Chronic infection ادى لحدوث الالتهاب، طب ليش لازم يكون chronic inflammation المسبب للمرض؟ عشان:

chronic inflammation → edema and fibrosis → thickness in air flow → obstruction.

also

chronic inflammation → activate mucosal layer → secretion of more viscous mucus → accumulation of it → obstruction.

٢- السبب الثاني ممكن يكون genetic cause، بحيث طفرة بجين معين يؤدي للمرض هاد بس هاد بحالات قليلة، اما الحالة الاساسية هي chronic inflammation.

-TYPES OF COPD:

1- Chronic obstructive bronchitis:

It is an obstruction of the airways due to mucus hypersecretion and fibrosis of the bronchiolar wall which is associated with chronic irritation from smoking and recurrent infections.

هاد من اسمه واضح انه بنحكي عن chronic inflammation بال bronchi ، و السبب تبعه هو التدخين و recurrent infection ، فشو النتيجة؟

A-hypersecretion of mucus, why?

because chronic inflammation cause hypertrophy in submucosal glands which responsible of synthesis and secretion of mucus, so this will cause accumulation of viscous mucus in airways, so obstruction occur.

B-chronic inflammation → continuous damage → our body can't repair damaged tissue → so fibrosis occur (hardness in wall) → and we talk about progressive disease → with time more fibrosis → more narrowing → obstruction.

2-Emphysema:

Loss of lung elasticity and abnormal enlargement of the air spaces, with destruction of the alveolar walls and capillary beds.

هاد عبارة عن انتفاخ بالرئة، بحيث فيه الرئة رح تفقد المرونة تبعتها، اخدنا زمان بالفسيولوجي انه الرئة عبارة عن عضو مرن يعني بيتمدد مع inspiration و بتتكمش مع expiration عشان نفوت هوا ونطلع، بس لو كان في عامل معين افقد الرئة المرونة تبعتها، و بهاي الحالة رح يكون فيه inspiration لكن ما رح يكون فيه expiration طبيعي لانه ما حيكون فيه normal shrinking اذا الناتج هو

?abnormal enlargement in lung, why

لانه مع كل inspiration الرئة رح تتمدد لكن لانه مافي مرونة، فمافي shrinking طبيعي ف رح يصير abnormal enlargement.

تاني مشكلة هي رح يصير

destruction of alveolar walls and capillary beds

الalveoli محاطة بشبكة من الاوعية اسمها capillary beds و هون بيصير ال gas exchange بالرئة، فلو صار تدمير بالجدار تبعها فالنتيجة هي

،insufficient gas exchange

لو نشوف بالاسلايد بالصورة ع سطح الalveoli فيه زي folds، طب هاي لشو؟

هاي بتزود ال surface area اذا more gas exchange و هاد بالوضع الطبيعي، بس بحالة ال emphysema لما نشوف ال damaged alveoli تقريبا سطحها بيكون smooth بدون folds فالنتيجة اكيد انه رح تقل surface area اذا

.insufficient gas exchange

-types of emphysema:

A- Centriacinar emphysema

لو نشوف بالسلايد و نقارن بين الطبيعي و هاد النوع، بنشوف انه الفرق بيكون بشكل ال bronchiole، يعني هون ال damage بيكون بالقصيبة و بيكون فيه abnormal enlargement، بس ال alveoli طبيعي.

B-Panacinar emphysema

بهاد النوع بيكون الاختلاف مع الطبيعي بال bronchiole و alveoli، بس بيبدأ ال damage و التضخم يصير بال alveoli و ينتقل بعدها لل bronchiole.

-Causes of emphysema:

1-Smoking, main cause of emphysema.

2-Deficiency of α 1-antitrypsin, an antiprotease enzyme.

اد الانزيم الرئيسي المسؤول عن حماية مرونة الرئة، فنقص هاد الانزيم هو lose of lung elasticity، طب هاد الانزيم شو بيعمل؟

يعتبر antiprotease enzyme يعني بيثبط انزيم ال protease، طب شو بيعمل ال protease؟

هاد بيكسر البروتينات و هاد الانزيم اله دور بحدوث ال emphysema زي ما رح نشوف.

-Pathogenesis of emphysema:

قبل منبدا بالباثوجينييسيس رح نشرح وظيفة اكم بروتين و انزيم،

ال-Elastin هو بروتين بيصنع elastic tissue بالرئة يعني هو المسؤول عن lung elasticity.

ال-elastase هاد protease enzyme اله اكثر من مصدر، من ال neutrophil او ماكروفاج، ووظيفة هاد الانزيم هو انه يعمل تكسير لل elastin، اذا loss of lung elasticity، لكن بالحالة الطبيعية و mild inflammation و acute inflammation هاد الكلام ما حيصير لأنه في انزيم α -1 antitrypsin الي يعتبر زي كانه antidote لل elastase سواء ال elastase الي بيحي من الماكروفاج او neutrophil، بحيث رح يعمل تثبيط لل elastase فالنتيجة هي :

No degradation of elastin so normal lung elasticity.

و الي فوق محكيننا بعدنا ما فتنا ب chronic inflammation.

بس لو بدني احكي عن emphysema يعني chronic inflammation الي اجت من التدخين، فشو رح يصير؟ في عنا اكثر من مسار:

1- nicotine pathway:

Nicotine → inflammation in lung capillaries → chemotaxis of neutrophil (increase in number with time) → so increasing in elastase amount.

ونفس الاشي رح يصير chemotaxis للماكروفاج الي بالنهاية رح تفرز elastase.

هلاً احنا اخدنا بياثو ١ انه neutrophil بتكون بال acute inflammation، طب كيف موجودة هون؟

احنا هون بنحكي عن التدخين يعني chronic habit، يعني كل ما ندخن حبة سيجارة رح تعمل التهاب و كل مرة رح تزيد كمية ال elastase و هاد معنى انه المرض progressive.

2-free radical pathway:

free radicals → damage to endothelial layer → more chemotaxis of neutrophil and macrophage to lung tissue → more elastase.

فهلاً مع كترة و تراكم ال elastase، هل ال antitrypsin بيقدر يعمل neutralization لهاي الكمية من elastase؟
لأ ما بيقدر فالنتيجة هي

damage of elastin and lose of elasticity of lung.

-other pathway for free radicals:

free radical can inhibit and degradation alpha1-antitrypsin enzyme → so accumulation of elastase → more damage to elastin → lost of lung elasticity.

-طب لو بحكي عن genetic cause، فهون رح يصير طفرة بالجين الي رح يصنع alpha1-antitrypsin، فهون الانسان كان مدخن او لأ فالنتيجة وحدة و هي emphysema و اي التهاب بسيط رح يزود elastase انزيم و فقدان مرونة الرئة.

-SYMPTOMS:

شكل عاممم مرضى الCOPD بيعانوا من كحة و بتكون minimal بحالة emphysema اما بحالة chronic bronchitis يكون chronic cough او cough with septum او اسمه productive cough يعني كحة مع بلغم و هاد اشى منطقي لانه chronic bronchitis هو انسداد نتيجة تراكم mucus، فهاد رح يعمل

initiation of cough reflux so productive cough occur.

و كمان ضيق نفس و dyspnea و هاد اكثر اشى بيكون charactersitic لل chronic bronchitis لانه بنتكلم عن انسداد بالمجرى الهوائى فضيق نفس، و هاد بيكون اقل بشكل واضح بال emphysema و ما بيكون فيه حتى dyspnea بل بيكون فيه tachypnea.

و بيكون كمان فيه respiratory infection الي بيكون اكثر بحالة chronic bronchitis لانه بيكون فيه تراكم لل mucus الي يعتبر وسط مناسب للنمو البكتيري.

هلقيت اعراض ال emphysema:

المصابين المرض بسموهم pink puffer يعني لونهم وردي، اما مرضى chronic bronchitis بسموهم blue bloater الي بيكون نتيجة cyanosis الي بييجي اصلا من ضيق بالنفس و dyspnea يعني لونهم ازرق لانه في ضيق نفس.

اما مرضى ال emphysema لونهم وردي لانه عندهم tachypnea، بحيث المصابين بيعتمدوا بشكل اساسي ع نمط نفس اسمه pursed-lip breathing، يعني بيعمل inspiration من الانف و بيعمل expiration من الفم و بيكون forced expiration، يعني المريض بيكون ضاغط ع شفائفه عشان يطلع اكثر من الهوا المحبوس جواه، و المرضى كمان بيعانوا من wheezing يعني بيكون فيه صفير مع النفس لانه بستخدم النمط النفس الي شرحناه و هو مضطر يستخدمه لهاد النمط عشان يقدر يعمل gas exchange، و لاحظ انه tachypnea مرتبطة مع tachycardia.

و كمان فيه characteristic symptom لمرضى ال emphysema اسمه barrel chest يعني شكل ال chest كأنه برميل، ليش طيب؟

لانه بنحكي عن تضخم بحجم الرئة و بالتالي trapped air ف بالحالة هاي عشان الجسم يقدر يستوعب هاي الكمية بيصير فيه عنا استخدام لل accessory muscle الي بيزودوا من حجم

الرئة عشان يقدر يستوعب الكمية الزائدة من trapped air، و هاد الاشي الجسم بي عمله ك تكيف اعتقادا منه انه رح يدخل inspired air اكثر ف يدخل اوكسجين اكثر.

و بحالة severe case of emphysema ممكن يصير respiratory failure لانه رح يصير مشكلة بالdiaphragm لانه ما قدر يعمل normal contraction and relaxation عشان يقدر يتخلص من كل الهوا الموجود داخل الرئة.

-Diagnosis:

ممكن نشخص بنفس التقنية الي استخدمناها مع مرضى الربو و spirometer، بحيث بقيس بعض الparameters الي بيقيسوا وظيفة الرئة و رح يكونوا نفسهم تبعون الربو بس رح نضيف عليهم

Total lung capacity(TLC)

عشان هدول المرضى بيكون عندهم زيادة بالTLC لكن باقي الvalues رح يكون فيها نقصان لانها بتعتمد بشكل اساسي عال expiration و زي ما بنعرف انه عنده مشكلة بالexpiration، و حتى النقصان هون بيكون اكثر من امراض الربو.

تاني تقنية ممكن نستخدمها هي chest radiography عشان نعرف اذا المريض عنده emphysema او لأ.

و كمان ممكن نستخدم test بيحسب hemoglobin saturation او الغازات بالدورة الدموية سواء اوكسجين او co2، و بحالة emphysema بيكون فيه نقص بتركيز الاوكسجين و زيادة بالco2، و رح يكون فيه زيادة بتشبع الهيموغلوبين.

-Treatment:

1-Life style management , so stop smoking.

2-pulmonary rehabilitation program.

هاد نظام اسمه اعادة تأهيل الرئة بيتعاملوا فيه مع مرضى ال emphysema، لانه هدول المرضى بيعانوا من نقص بالo2 و زيادة بالco2 فالبتالي يتم تدريب المرضى من خلال مختصين انه كيف يعمل و متى يعمل inspiration و expiration، و حتى بدربوهم كيف يستخدموا العضلات تبعونهم عشان يعملوا respiration تتناسب مع وضعهم.

3-oxygen therapy.

4-pharmacological medications by using bronchodilators such as B₂-agonist and anticholinergics.

Pathophysiology

اليوم رح نحكي ع آخر مرض من ال Respiratory disease وهو ال cystic fibrosis وال بيتبع ل obstructive lung disease , مرض ال cystic fibrosis أو ما يسمى بالتليف الكيسي ، وهو مرض وراثي

-Definition:

genetic disorder in general affect the exocrine gland which found in more than one organ and tissue such as lung , pancreas , liver , GIT , sweat gland.

يبقى لأن المرض يؤثر على ال exocrine gland فهو يؤثر على أكثر من عضو يحتوي عليها وأكثر واحد يؤثر عليها هو الرئة.

طيب شو ال بصير بالزبط في هاد المرض!؟

هو اختلاف في طبيعة الإفراز نفسها، ويكون في نفس العضو لنفس الغدة ، في الوضع الطبيعي كل عضو منهم رح يفرز نوع مختلف عن الآخر مثلاً الرئة بتفرز mucus و البنكرياس والقناة الهضمية بيفرزوا digestive enzymes الكبد بيفرز ال bile acid and bile salt , فلما نحكي عن CF لعضو معين نقصد التأثير على الغدة الموجودة فيه فقط ، ناخذ الرئة مثال هسا الرئة في الوضع الطبيعي بتفرز mucus بيعمل

، lining for epithelial layer which found in airway to lubrication air لو الإنسان مصاب في ال CF نتيجة سبب جيني فإنه المتأثرة هي الرئة فقط و طبيعة الإفراز المختلف هو ال mucus , رح يصير very viscous and sticky mucus , والنتيجة على هاد رح يصير accumulate mucus in airway , والنتيجة النهائية obstruction .

-Causes:

بما أنه ال CF مرض وراثي إذن السبب

Mutation in gene which called cystic fibrosis transmembrane regulator CFTR which found mainly in chromosome 7.



وظيفة الجين هاد:

أثناء عملية ال transcription in nucleus يُحوّل إلي ال mRNA ثم ينتقل إلى السيتوبلازم وبالتحديد إلى الرايبوسوم التي تحول ال mRNA إلى

,specific protein which called Chloride transporter or Cl- channel
وهاد ال transporter موجود في ال epithelial layer for exocrine gland .
لكن في المرض بيكون فيه طفرة بتخليه ما يتصنع فبالتالي لا يصنع ال Cl transporter.

-Pathogenesis of CF:

الباثوجينيسز لكل الأعضاء ال بتنصاب فيه هي لكن احنا حنشرح ال حدث في الرئة .

At normal condition:

Transcription in chromosome 7 especially CFTR gene to formation mRNA which move to cytoplasm especially to ribosome to formation CL - transporter (CFTR protein) , this transporter which found in epithelial cells his function is transport CL from circulation to airway or mucus , also the Na⁺ ions is move from circulation to airway.

طيب ليش انتقل الصوديوم مع الكلور؟!!

عشان يكون الصوديوم كلوريد الذي يجب أن يتواجد في ال mucus . فيه أكثر من سبب لوجود الصوديوم كلوريد في ال mucus .

1- عشان يعمل mucolytic effect = decrease viscous and thick for mucus .

هاد بيتتم عن طريق أنه الصوديوم لما يصل ، يسحب معه جزيئات الماء التي تقلل اللزوجة .

2- الصوديوم كلوريد له antimicrobial activity وهاد شيء ضروري لأننا عم نتكلم عن هواء والهواء لما نتنفسه بكون فيه كثير ميكروبات.

At Abnormal condition:

Mutation in CFTR so no formation of mRNA

normal mRNA for transcription مش رح يكون عندي
CFTR .

This mutation prevent ribosome to formation normal CL
transporter so no move of CL from circulation to airway .

يعني الكلور مش رح ينتقل و لا الصوديوم رح ينتقل ولا الماء رح ينتقل والنتيجة هي تراكم التلاتة
في ال (circulation (blood) .

وهاد رح يسبب hyperosmolar concentration ف رح يصير عملية عكسية و الماء
الموجود اصلا في ال mucus رح ينسحب ويرجع لل circulation هاد بسميه

dehydration of mucus or dryness so very viscous mucus so defect
in mucocellular clearness mechanism which result accumulate
mucus in airway so abstraction in airway.

ورح نلاحظ أنه هاد ال mucus لأنه صار له جفاف وصار لزج فهو وسط ملائم جداً لنمو البكتيريا
، لهيك بنلاحظ أغلب المرضى ال بيعانوا من CF بيعانوا كمان من bacterial infections ،
ال رح تحفز ال

immune system cells such as macrophages which secretion
elastase enzyme = degradation in elastin so loss of lung elasticity
this final result of defect in respiratory system.

chronic obstructive bronchitis and ممكن مع الوقت تتحول ل
Emphysema .

-Symptoms:

رح تكون متنوعة لأنه المشكلة رح تكون لأكثر من عضو ،

1- lung infection or Respiratory infection.

2- chronic Respiratory problems

3- Poor growth and lose weight.

في القناة الهضمية تفرز إنزيمات هاضمة، التي تساعد في الهضم والامتصاص، لكن بالمرض ما بينفرزوا هاد الانزيمات ما في امتصاص للأكل فالوزن بينقص .

4- GIT problems and hyperglycemia.

المشاكل زي آلام البطن والإسهال ، ممكن يعاني المريض من التهاب في البنكرياس وهاد رح ينقص من إفراز الأنسولين فالمريض رح يعاني من ال hyperglycemia وممكن يتطور لسكري .

5- salty tasting skin.

هنا بحكي عن ال sweet gland وال هي عبارة عن exocrine gland, لما أقول salty tasting يعني تراكم للملح (صوديوم كلوريد) على الجلد ، لو بدي أطبق الباثوجينيسز ال حكينا عنها الرئة نرجع نقول لل sweet gland الطبيعي ما يكون فيه salty لأن الاختلاف الوحيد هو الاتجاه لحركة الأيونات (الصوديوم والكلور) .

-sweating in normal condition:

the sweat move from ductal lumen in to skin surface,

ال sweat بيتكون من water و minerals، لكن جسمنا بيعمل اعادة امتصاص لبعض هاي المعادن اثناء عملية ال sweating زي الصوديوم و الكلور، بحيث الي بصير انه بال lumen يكون فيه co-transporter اسمه Na-K-Cl co-transporter الي بيطلع الصوديوم و الكلورايد و البوتاسيوم من ال interstitial fluid ل lumen و بعدها هاي المعادن بتطلع من sweat لل skin، لكن لأنه احنا هون بنحكي عن normal condition فالجسم لازم يعمل اعادة امتصاص زي انه بيوخد الصوديوم و الكلورايد و بيرجعهم لل interstitial fluid يعني لل circulation، بحيث الصوديوم رح يرجع من خلال Na transporter اما الكلورايد من خلال Cl-transporter الي بيصنع من خلال جين اسمه CFTR، يعني عن طريق Cl- transporter هو انه بيعمل اعادة امتصاص للكلورايد من sweat للدورة الدموية مرة ثانية و

يلحقه الصوديوم معه و هون بيكون صار عنا homeostasis يعني ما فقدنا كثير من المعادن بعد عملية الsweating.

-In cystic fibrosis:

نفس الاشي يعني الco-transporter رح ينقل الايونات الصوديوم و البوتاسيوم و الكلورايد من الinterstitial fluid للسweat، و بحالة cystic fibrosis بيكون عنا طفرة بالCFTR يعني ما حيكون فيه Cl-transporter يعني الكلور ما رح يصيرله اعادة امتصاص، و بالرغم من انه مافي عنا مشكلة بتصنيع الناقل تبع الصوديوم الا انه بما انه الكلورايد ما انتقل فالصوديوم ما رح ينتقل، ف رح يكون فيه excretion للصوديوم و الكلورايد مع الsweat و رح يصيرلهم تراكم ع الجلد فعشان هيك بيكون salty skin.

-Diagnosis:

التشخيص بيتم بشكل عام للمواليد الجدد لأنه مرض جيني، من خلال:

1-DNA test.

بيتعمل فيه analysis لل7 chromosome وتحديد الCFTR GENE فلو كان فيه طفرة يعني CF.

2-Carrier screening.

هاد بيتعمل عملية analysis لل fetus لو كانت الأم بتعاني من CF ، يعني لو وحدة حامل فيها هاد المرض بيعملو dna test لل fetus عشان يتأكدوا من وجود طفرة او لأ بالCFTR.

3-Immuno Reactive Trypsinogen. (IRT)

ال trypsinogen عبارة عن بروتين بالدورة الدموية و هو precursor لمعظم انزيمات الجهاز الهضمي الي بيتعمل افرازها من البنكرياس، يعني بالوضع الطبيعي بيتعمل استخدام هاد البروتين عشان نصنع الانزيمات هذول، يعني تركيزه بالدورة بالحالة الطبيعية بيكون قليل لانه بيتعمل استهلاكه اول ب اول، لكن لو كان الانسان بيعاني من cystic fibrosis يعني فيه obstruction بالبنكرياس يعني مافي تصنيع بشكل كافي ل انزيمات البنكرياس من خلال exocrine gland فالنتيجة هي تراكم trypsinogen بالدورة الدموية يعني وجود مرض CF.

4-sweat chloride test.

هون بيجيبوا البيبي و بينضفوا ايده و بحطوا دوا اسمه pilocarpine الي يعتبر cholinergic agonist فهاد رح يأدي يعني انه ل افراز sweat اكثر، و بيتم تجميع ال sweat و بيعملوا تحليل و بيقيسوا معدل الكلورايد، بالحالة الطبيعية بيكون فيه كلورايد لكن قليل لانه المعظم بيصيرله اعادة امتصاص، لكن لو كانت كميته كبيرة يعني CF.

-Treatment:

بشكل عام مافي علاج لهاد المرض لانه مرض جيني، لكن فيه بعض الادوية و الحلول لتقليل ال progression و الاعراض لهاد المرض، زي:

1 -Antibiotics.

عشان نقلل من العدوى البكتيرية الي ممكن تصير بالرئة نتيجة تراكم ال mucus.

2-Chest physical therapy which include chest percussion and postural drainage.

الهدف من هاد هو التخلص من ال mucus المتراكم لانه بيعمل مشاكل زي obstruction و عدوى بكتيرية، و ممكن نستخدم هاي الطريقة للكبار و الصغار، بحيث هو تدليك بمنطقة الصدر مع نوم بمواضع و حركات مختلفة، و في بعض المواضع لازم يكون في ضرب خفيف جدا على ظهر المصاب عشان يساعد الجسم انه يطرد ال mucus المتراكم الموجود بال air way.

3-mucolytic agents.

ادوية بتعمل تفتيت لل mucus.

4-Nutritional therapy including pancreatic (or GIT) enzyme replacement.

لانه احدى المشاكل الي بيعاني هاد المريض هو قلة ال digestion و الامتصاص نتيجة المشكلة الي بتصير بال exocrine gland المسؤولة عن افراز هاي الانزيمات.

Pathophysiology

اليوم رح ندرس شابتر الثالث وهو ال بيتناول شرح الأمراض التي تؤثر على endocrine system الذي يعتبر جهاز ضخم بسبب تنوع ال endocrine gland ، رح ندرس فقط أشهر ثلاث أمراض:

- 1- Thyroid gland disease
- 2- Adrenal gland (cortex) disorders
- 3- Diabetes mellitus

Thyroid disorder

في البداية بدنا نتعرف على ال thyroid gland (butterfly organ) ، عضو يشبه الفراشة ، موجودة في الرقبة ، والوظيفة الأساسية لها هي إفراز وتصنيع ال thyroid hormones ، وينقسم الهرمون لنوعين

- 1- Thyroxine T4 \ 90%
- 2- Triiodothyronine T3 \ 10 - 13 %

ال بيعمل تحكم بإفراز ال endocrine system هو ال hypothalamus pituitary axis

Pituitary gland divided into two subunit anterior and the posterior lobe

معظم الهرمونات تفرز أو يحدث لها تحكم من خلال ال anterior ، واحد من هذه الهرمونات هو ال thyroid hormone

كيف يحدث هذا التحكم ؟ !

Via hypothalamus anterior pituitary axis :

1- stimulus (the most important stimulus which can activation the hypothalamus is cold and stress) so secretion TRH (thyrotropin releasing hormone)work on anterior pituitary gland so secretion TSH (thyroid stimulating hormone) which works immediately on the thyroid gland to activate thyroid cells and result of it is secretion of thyroid hormones T3 and T4 then they moved to circulation , in circulation (most of thyroid hormones bind with plasma protein just 1% of them is free ! this free part it is responsible of physiological function because it able to bind with receptor and it responsible of negative feedback) .

بشكل عام فيه ثلاث أنواع من ال plasma proteins مسؤولين عن ال interaction with thyroid hormones

- 1- thyroxine binding globulin
- 2- albumin
- 3- transthyretin.

شو يعني! negative feedback?

مصطلح مشهور جداً في ال endocrine

Which means that body inhibition of main source of main organ which stimulation glands = Inhibition hypothalamus and pituitary gland.

متى تحدث ؟ !

عندما يزيد تركيز الهرمون ، واحنا بنتكلم عن ال thyroid gland يعني عند زيادة T3 and T4 تركيزهم في الدم مباشرة رح يعملو

inhibition hypothalamus so no secretion TRH + inhibition pituitary gland so no secretion of TSH

ف معنى الكلام مش رح يصير تنشيط الغدة ف رح يقل مستوى الهرمونات..

Physiological effects of thyroid hormones:

1- **metabolism:** بتزود الكسر catabolism and lipolysis

- increase glucose absorption from gut .
- increase glycogenesis
- increase lipolysis
- increase proteolysis .

2- **cardiovascular system:**

- T3 increase cardiac output
- T3 chronotropic (heart rate) and inotropic (contractility of the cardiac muscle)
- T3 decrease vascular resistance

3- **Sympathetic nervous system**

- increase of synthesis of Beta adrenergic receptors in cardiac & skeletal muscles and adipocytes (heterologous up regulation) .

-Thyroid disorders:

Can be classified as

1- hypothyroidism

نقصان في وظيفة الغدة ف نقصان بالهرمونات .

2- hyperthyroidism

زيادة في وظيفة الغدة ف زيادة بالهرمونات .

قبل ما نشرح المرضين بدنا نتعرف على مصطلح اسمه ال **goiter** !?

Is increase in the size of thyroid gland and consider as symptom coupled with thyroid disorders which found in hypothyroidism and hyperthyroidism state.

-Hypothyroidism:

Decrease in ability of gland to secretion enough hormones.

فيه ثلاثة أسباب ومن خلال الأسباب يمكن تقسيم المرض لثلاثة الأنواع :

1- Congenital defect:

مشكلة وراثية أو عيب خلقي ينتج عنها , nonfunctional thyroid gland بتظهر عند الأطفال ويطلق على هذه الحالة اسم = certinism

Impaired physical and mental development

قصور في النمو العقلي والبدني .

2- acquired defect: شيء مكتسب

Primary, secondary, tertiary

لكنه تعرض لمسبب ما جعل كمية ال thyroid gland الإنسان طبيعي ما في أي مشكلة بال thyroid hormones not enough

Primary = defect in thyroid gland itself .

Such as damage in thyroid gland after infection or radiation or surgical removal of thyroid gland

مثل إنسان تعرض لحادث أدى لاستئصال الغدة thyroidectomy

أيضاً في بعض المرض من ال يعانونوا من ال hyperthyroidism يستخدموا أدوية تسمى antithyroid drugs طب كيف يعني؟

With large doses and chronic used it caused hypothyroidism.

فيه أشخاص يعانونوا من ال iodine deficiency

Because iodine is precursor for synthesis of thyroid hormones .

أحياناً كمية ال iodine excess الزيادة يؤدي إلى hypothyroidism لأنه بالحالة هاد بتبطل قدرة تتعامل مع الكميات الكبيرة من ال iodine.

Secondary = defect damage anterior pituitary gland so no secretion of TSH so no synthesis of thyroid hormones .

Tertiary = defect in pituitary gland so no secretion of TRH so no activation for pituitary gland so no secretion of TSH so no secretion of thyroid hormones .

3- Autoimmune diseases : hashimoto's thyroiditis

Body synthesis antibodies against thyroid cells so no production of thyroid hormones.

- Pathogenesis of hashimoto's thyroiditis:

Immune system works against some protein which expression of thyroid epithelium cell so activation of Innate immune cells especially antigen presenting cells which activation adaptive immune cells especially CD+4 which enter differentiation process to Th1

Th1 work via two pathways

1- major pathway:

Depend on activation naive CD+8 by secretion of IL 2 which convert naive CD+8 to cytotoxic T cell which secretion perforin and granzymes so apoptosis of thyroid epithelium cells.

2- minor pathway:

Depend on secretion IFN gamma which activation macrophages which phagocytosis of thyroid epithelium cells so degradation in it.

OR

IFN gamma which activation B cells then convert to Plasma B cells which secretion antibodies IgG bind with proteins on surface of thyroid epithelium cells and the other part of antibodies well bind with CD+16 (types of FC Receptors) which is receptor on NK-cells this activation NK-cells which secretion perforin and granzymes and result of degradation of thyroid epithelium cells.

Symptoms:

لها علاقة. بشكل أساسي بال physiological function of the thyroid hormones

So decrease in catabolism and decrease cardiovascular functions :

1- unexplained weight gain

هاد شيء طبيعي نتيجة تراكم الكربوهيدرات والدهون .

2- constant fatigue and tiredness

لأنه ما تكسير جلكوز يبقى ما في إنتاج الطاقة

3- muscle soreness and pain

بردو عشان ما فيه انتاج للطاقة

4- dry and flacky skin

5- cold sense, hair loss because of poor nutrition, yellow skin ,
Buffy face result of accumulate of lipid in the face , hoarse
voice

عشان زيادة حجم الغدة يضغط على الأحباب الصوتية ف الصوت رح يكون غليظ ,
bradycardia

6- high level of cholesterol

7- poor concentration and memory

8- myxedema.

نتيجة ال accumulation of glycosaminoglycan deposition under the
tissue

والمريض أيضاً يعاني من ال edema

= Accumulation of the fluid as result of bradycardia and decrease output so decrease blood flow to the kidney so more secretion of renin --- activation RAS system so sodium and water retention.

-DIAGNOSIS:

التشخيص ممكن نعتمد فيه ع الاعراض، لكن الاعتماد الاساسي بيكون ع blood analysis الي بنحدد من خلاله مستوى T3/T4 و TSH، مطلوب منا انه نعرف متى بيكون T3 و T4 عالي و متى بكون قليل و نفس الاشئ بال TSH بكل نوع من انواع hypothyroidism.

-Treatment:

T3 or T4 replacement therapy.

- Hyperthyroidism (Thyrotoxicosis):

-It is a condition characterized by excessive production and secretion of thyroid hormones.

ال Thyrotoxicosis هو sever case من hyperthyroidis .

وال hyperthyroidism هو overactivity of thyroid gland اذا افراز زايد من thyroid hormone.

Causes:

1-Graves' disease.

2-Iodine containing agents.

و هاد اشئ منطقي لانه اليود يعتبر مادة اساسية الي بيتصنع منها ال thyroid hormone، فالاستهلاك لكميات كبيرة من اليود رح يعمل هاد المرض.

3-thyroid adenoma.

ال adenoma بشكل عام مصطلح يطلق على

benign tumor of the epithelial cells of the glands.

و ال tumor بشكل عام هو abnormal cell division و بحالتنا هون يعني زيادة غير طبيعية ب اعداد الخلايا بال thyroid gland فالنتيجة هي تصنيع زيادة و افراز زيادة للthyroid hormone.

4-Thyroiditis(acute).

التهاب بال thyroid gland و لازم يكون acute بحيث ال acute يعطي hyperthyroidism، بينما ال chronic يععمل hypothyroidism الي شفناه ب اول المحاضرة بال Hashimoto، طب ليه ال acute يععمل hyperthyroidism ؟
لانه اثناء تصنيع للهرمون، الغدة بتصنع هاد الهرمون داخل الخلية بكميات كبيرة و رح نسميه storage فالنتيجة ال acute inflammation ممكن يعمل irritation او يعني تنشيط لل storage فهاد رح يؤدي ل افراز زيادة للthyroid hormones.

-pathogenesis Graves disease:

بيتبع هاد المرض للantibody mediated dysfunction، الموضوع بيتعلق بال follicular cells هاي خلايا موجودة بال thyroid gland و بتعمل expression ل thyrotropin receptor و ممكن نسميه بال TSH receptor موجود على follicular cells فلما يصير تنشيط للanterior pituitary gland رح تفرز TSH الي رح يرتبط بهاد الريبستور و النتيجة تنشيط لل follicular cells اذا انتاج لل T3 و T4 و هاد كله بالحالة الطبيعية.

بس حالة ال Graves' disease:

immune system recognize TSH receptor as antigen → activation of innate immune cells → then APC activate CD4 → CD4 differentiate into TH1 (minor pathway is responsible of this disease) → TH1 secrete IFN-
GAMMA → activation of B cells to plasma B cells → secretion of IgG (called Thyrotropin receptor antibody or TSH receptor antibody) → IgG reach circulation and bind into TSH receptor → activation of follicular cells → over-production of T3, T4 → hyperthyroidism.

و هاد الباثوجينيسيس كمان بيلعب دور ب ظهور symptom اسمه exophthalmos يعني جحوظ العين يعني العضلات الي حوالين العين ما بيصرلها انقباض و انبساط طبيعي يعني مافي opening و لا closing بشكل طبيعي، ليه بيصير هاد؟

لانه ال fibroblast و adipose tissue الموجودات بالعضلات الي حوالين العين بيكون فيهم TSH receptor ف اذا IgG رح يوصل لهاي الريسبتورات و ينشطها، اذا تنشيطها يعني تنشيط ال fibroblast يعني رح تعمل secretion of glycosaminoglycan الي رح يترسب بعضلات العين ف رح يصير thickness in muscle و hardness اذا exophthalmos.

-SYMPTOMS:

الاعراض واضحة كلها بالسلايد و رح تكون عكس الاعراض تبعت Hypothyroidism، يعني هون بيصير Heat intolerance لانه فيه تكسير كثير بسبب وجود over-production of thyroid hormone اذا over production of ATP يعني Heat intolerance و بيكون بالزبط بالعكس بالhypothyroidism.

-Diagnosis:

التشخيص ممكن من خلال الاعراض بس بشكل اساسي من خلال blood analysis ، و بحالة hyperthyroidism بيكون فيه زيادة بال T3, T4 و نقص بال TSH.

-Treatment:

1- Antithyroid drugs (propylthiouracil and methimazole).

هدول الادوية بيقللوا من تصنيع ال thyroid hormone.

2- Eradication(irradiation) of the thyroid gland with radioactive iodine.

هاد اليود المشع بيقلل من قدرة ال thyroid cells على تصنيع thyroid hormone.

3- Surgical therapy: thyroidectomy in severe cases.

4- β -adrenergic blocking drugs.

هاي الادوية بتعالج الاعراض مو المرض نفسه، تحديدا الاعراض الي بتصير بالقلب، بحيث بحالة هاد المرض رح يكون عندي **tacky cardia** و **arrythmia** و **angina** و ممكن **heart failure**، فلازم استخدم هاي الادوية عشان اقلل من تأثير **T3** و **T4** على القلب.

-Thyroid storm (crisis):

severe case of thyrotoxicosis.

سببها هو ممكن يكون:

1-hyper activation of thyroid gland

2-من خلال مريض بيعاني **hyperthyroidism** لكن ما بياخد العلاج بشكل مستمر فالنتيجة هو افراز زايد من **T3** و **T4** اذا **crisis**.

3-في بعض المرضى الي عندهم اصلا **hyperthyroidism** و بيستخدموا الاسبرين فهاد الكلام رح يعمل **crisis**، ليه؟

هأ الاسبرين بيشتغل ك **analgesic** و **anti-pyritic** و **anti-inflammatory**، المشكلة انه الاسبرين لما يوصل للدورة الدموية بيقدر يعمل **displacement** لل **thyroid hormone** الي مرتبط مع **plasma protein**، وقلنا اول المحاضرة انه 99% بيكونوا مرتبطين بالبلازما بروتين و 1% بس هما الي **free** و بيعملوا الشغل، فبحالة **hyperthyroidism** اكيد بيكون فيه اكثر من 1% **free**، ف اذا هاد المريض اخذ اسبرين رح يزيد من نسبة ال **free** رح تزيد بالدم و هاد بيعمل **crisis**.

و الاعراض الي بيعاني منها من **crisis**:

Extreme heat production, extreme cardiovascular effects,
mortality rate is high.

"غداً سأكون مُمتن لنفسي على لحظات
الإحباط هذه التي كدتُ أستسلم فيها ولم
أفعل.. وبقيتُ أقاوم"

Insta : @6nekl
Snap : @moxc8



كل التوفيق.

Pathophysiology

في هاد المحاضرة رح ندرس الأمراض التي تؤثر على ال Adrenal gland و بالتحديد cortex لأنه بتعرف إنه ال Adrenal gland divided into two parts

- adrenal medulla 20% of gland and adrenal cortex 80% of gland.

Adrenal gland have small structure found on apex of each kidney, until we have two kidney so we have two adrenal gland .

Function:

1- medulla: responsible for synthesis and secretion of hormone adrenaline (Epinephrine) .

2- cortex: responsible for synthesis and secretion for three groups of hormones (glucocorticoid (cortisol) , mineralocorticoid (aldosterone) , adrenal androgen (dehydroepiandrosterone) .

Which called six hormones group, this group responsible for growth the hair.

ما هو العامل المشترك بين الثلاث مجموعات من الهرمونات التي تفرز في ال cortex !?

Main structure of all of them is cholesterol so we called to this hormones (steroids) .

ما هو المسؤول عن التحكم بالإفراز والتصنيع في ال cortex !?

له علاقة بال hypothalamus and anterior pituitary gland

This done by stimulus such as stress , infection, hypoglycemia , sleep , pain , this activation hypothalamus which secretion the CRH (corticotropin realizing hormone) which work on anterior pituitary gland to secretion ACTH (adrenocorticotropic hormone) this hormone move to circulation then to cortex of pituitary gland so secretion cortisol and adrenal androgen then move to circulate to give physiological function to target tissue .

لو صار عندي high level of cortisol رح يشتغل ال negative feedback =

Inhibition hypothalamus and pituitary gland so no secretion of CRH and ACTH to decrease synthesis and secretion of cortisol

يعني هاد المسار بيتحكم في إفراز ال cortisol and adrenal androgen , أما المجموعة الثالثة من الهرمونات يتم التحكم فيها من خلال مسار آخر ، وهو مسار ال Kidney بشكل عام لكن بشكل خاص هو ال angiotensin 2

Kidney very sensitive organ if blood supply decrease (because any drop in blood pressure) so secretion Renin enzyme work on protein angiotensinogen (synthesis in liver) result of it , Renin convert angiotensinogen to angiotensin 1 which consider as just intermediate , ACE enzyme angiotensin converting enzyme (synthesis in lung) work to convert angiotensin 1 to angiotensin 2 , angiotensin 2 responsible for stimulus cortex to secretion aldosterone which works else on kidney especially on collecting duct to give (Na+ Reabsorption).

ح يسحب الصوديوم من ال filtrate ال رح يصير urine ويرجعه مرة أخرى على الدم ، القاعدة بتحكي وين ما يمشي صوديوم رح يتبعه ماء يبقى برودو H2O Reabsorption , والنتيجة increase volume and increase cardiac output so increase blood supply on kidney .

طبعاً الثلاث هرمونات هاد لما تتحرك للدم رح ترتبط مع plasma protein

Cortisol binds with Globulin, Aldosterone and adrenal androgen bind with albumin.

والجزء ال free هو ال رح يعمل ال physiological function الخاص فيهم ..

-Physiological effects of cortisol:

اخترنا ال cortisol لأنه الأمراض ال رح ندرسها هي ال لها علاقة فيه .

Addison disease = decrease in cortisol levels

Cushing's syndrome = increase cortisol levels

main effects of cortisol in the body related with شكل عام ال
metabolism

هاد التأثيرات لما يكون عندي زيادة في مستوى ال cortisol

1- on skeletal muscle:

- decrease muscles mass (atrophy)

لأن الكورتيزون بيعمل in
protein synthesis
increase in protein catabolism + decrease in

- decrease glucose uptake

- decrease in glycogen synthesis

لأن الجلوكوز الزائد رح يتم تخزينها في الجلابكوجين في الكبد والعضلات والكورتيزون بيقل
نسبة الجلوكوز المستهلكة ف العضلات مش رح اقدر تصنع ATP وتعمل انقباض وانبساط لتقويه
العضلة .

2- on adipose tissue:

- increase lipolysis (more degradation in triglycerides to convert
into glycerol and fatty acids)

ال **fatty acids** هاد الجسم رح يستغلها في تصنيع ال **ATP** لأنه ما عنده جلكوز كفاية ،
والكمية الزيادة منها بنعمل فيه شغلة اسمها **fatty acids mobilisation which mean**
transport fatty acids to some tissues or sites such as face , nick,
and abdomen

الإنسان ال بياخد كورتيزون لشهر أو شهرين بنسميه **moon face** لأنه وجهه رح ينتفخ وهاد
أكبر دليل أنه الإنسان الدب قمر (:

- decrease in insulin sensitivity the same meaning of increase
insulin resistance.

يعني الجسم موجود فيه أنسولين لكنه **less functional**.

-on liver :

-increase in glycogenolysis

ببزود تكسير الجلابكوجين عشان يعطي جلكوز أكثر لكن كده كده الجلكوز المستهلك أقل ف رح
يتراكم في الدم .

-decrease in glycogenolysis

يقل تصنيع الجلابكوجين ف برده رح يتراكم الجلكوز بالدم لانه مش يتم استغلاله أو تخزينه على
شكل جلابكوجين في الكبد والعضلات.

4-on GIT:

decrease incretin secretion.

incretin is hormone decrease Gastric emptying rate so decreasing
in absorption in intestine, why?

لانه لما يقل **gastric emptying rate** اذا ال **content** بالمعدة ما رح ينتقل بشكل سليم و
سريع للامعاء، فهون رح يقل الامتصاص بالامعاء الدقيقة، فالكورتيزون بيقلل من هاد الهرمون اذا:

more gastric emptying rate so more absorption such as glucose
and lipids.

5-in pancreas:

و كمان وجود ال **incretin** بي عمل تنشيط لل **beta cell** عشان تفرز الانسولين، فالكورتيزون بما انه بيقلل ال **incretin** اذاً رح نقل نشاط **beta cell** ف رح يقل افراز الانسولين.

6-osteocalcin:

هاد عبارة عن هرمون يفرز من **osteoblast** الي هي الخلية العظمية، هاد الهرمون بيرتبط بالكالسيوم و بي عمل زيادة بتركيز الكالسيوم بال **bone**.

لكن الكورتيزون بيقلل من **osteocalcin** ف رح يقل نسبة الكالسيوم بال **bone** و هاد يُسمى بال **osteoporosis** (هشاشة العظام)، عشان هيك الناس الي بياخدوا كورتيزون كثير بيصيرلهم هشاشة عظام.

يعني بالمحصلة النهائية بموضوع ال **metabolism** رح نلاحظ انه الكورتيزون عمل زيادة بتركيز الجلوكوز، و هاد بي عمل مشاكل لمرضى السكري، عشان هيك مرضى السكري ممنوع يوخدوا الكورتيزون.

-طب شو دور الكورتيزون بال **inflammation** ؟

الكورتيزون يعتبر **anti-inflammatory** ليش؟

1-cortison decrease in synthesis of cytokines, and as we all know that cytokine is inflammatory mediator which cause inflammation and activate immune cells, so decreasing in cytokines \rightarrow decrease in function of immune cells \rightarrow decreasing in immune response.

2-inhibition of phospholipase A2, and we know that phospholipase synthesize Arachidonic acid which form prostaglandin and leukotrienes, so these mediators is decreased.

و الدليل انه الناس الي بيزرعوا اعضاء، لازم يوخدوا **immuno-suppressant** زي الكورتيزون عشان يقللوا من نشاط الجهاز المناعي ضد العضو المزروع، بحيث لو كان جهازنا المناعي نشيط رح يصير اشي اسمه **graft-rejection** فالجسم رح يطرد هاد العضو.

المشكلة انه متى انهي العلاج وكيف؟

الناس الي بيؤخدوا كورتيزون لفترة كبيرة ممنوع يعملوا **sudden stop with draw** يعني يتوقفوا عن اخذ الكورتيزون و سحبه من الجسم، يعني مثلا لو مريض بيؤخد كورتيزون لمدة شهرين فممنوع بعد شهرين اوقف مرة وحدة لأنه هاد رح يعمل **severe insuffency** ب نسبة الكورتيزون و كمان بال **adenal gland**، ليش؟

لانه الانسان الي بيؤخد كورتيزون لفترة طويلة رح يحفز مسار **negative feedback** ف رح يثبط ال **hypothalamus** و **anterior pitutary gland** اذاً ما رح يكون فيه **activity** لل **cortex** تبعت **adrenal gland** فهاد ممكن يعمل **atrophy** بالغدة، فلو يعني المريض وقفه فجأة للدوا فجسمي محتاج كورتيزون و ال **gland** الي بتصنعه بالجسم وقفت تصنعه لاني كنت اخده من مصدر خارجي و الجسم خلص اتأقلم انه في مصدر خارجي بيحييه ف بطل يصنعه، طب شو الحل؟

الحل هو **gradual stop with draw** يعني سحب بالتدريج، يعني لو انا بستخدم الدوا لمدة شهر مثلا و حبتين باليوم، فالدكتور بيقلني اخده لمدة اسبوعين و حبتين باليوم و بعد هيك الاسبوع الثالث حبة وحدة باليوم و الاسبوع الرابع اما نص حبة باليوم او حبة يوم اه و يوم لأ، فبالحالة هاي تركيز الكورتيزون بالدم عم يقل و هاد رح يعمل تحفيز لل **hypothalamus** اذا تحفيز بالتدريج للكورتيكس تبعت **adrenal gland** اذا تصنيع و افراز اكثر للكورتيزون.
-الاسلايد الاخير بيوضح تأثير زيادة الكورتيزون على **glucose blood level**.

شو يعني **steroid Diabetes**؟

it's hyperglycemia due to increasing in cortisol level, how?

1-cortisol increase the degradation of glycogen by secreting of glucagon so accumulation of glucose.

2-cortisol inhibit beta cell so decreasing of insulin secretion so accumulation of glucose.

3-cortisol cause lipolysis so free fatty acid, the result is utilization of the free fatty acid as energy source so glucose accumulation.

4-cortisol decrease in glucose uptake and increase in insulin resistance (or decreasing in insulin activity), and the final result is accumulation of glucose.

"ما أبقاني على قيد الوجود حتى الآن
والمقاومة سوى فكرة أن الله ينظر لي..
أن عينه علي.. وأنه سيفعل شيئاً..
سيرمي لي سلم طوارئ، طوق نجات..
لا أعلم.. لكنه بالتأكيد يهتم لأمرى..
وهذه الفكرة تنجيني دائماً 

Pathophysiology

اليوم رح نتعرف على الأمراض التي تصيب ال adrenal cortex gland
المرض الأول:

1-Adrenocortical Insufficiency:

It is a condition characterized by decreased production of glucocorticoids and mineralocorticoids.

هو عبارة عن نقصان في إفراز هرمونات ال Adrenal cortex hormones وفي المقام الأول هما ال glucocorticoid and mineralocorticoid
ما ذكرنا ال adrenal androgen لأنه هاد الهرمونات لا تؤثر على الصفات الجنسية لأنه التي تؤثر على الصفات هي التي تفرز من ال gonads
بشكل عام يقسم هاد المرض إلى ثلاثة أنواع:

1-primary.

المشكلة بتكون بشكل أساسي في ال Adrenal cortex

2-secondary.

المشكلة هنا بتكون في ال anterior pituitary gland المسؤولة عن تصنيع ACTH.

3- tertiary.

المشكلة هنا بتكون في ال hypothalamus المسؤولة عن تصنيع CRH.

مش رح نشرح النوع الثاني والثالث كثير ، موضوعنا الأساسي الأول ، والمشكلة الأساسية بتكون في Adrenal cortex gland لعدة أسباب :

1-Autoimmune disease

بالحالة هاد لما نذكر أنه السبب مناعي رح نذكر ال

Addison's disease (hypercortisolism).

2-viral infections especially cytomegalovirus

3-fungal infections especially histoplasmosis

4-related to AIDS patients (acquired immune deficiency syndrome)

مصاحب لمرضى الإيدز , لأنه ممكن يعمل عدوى حادة ممكن تصيب الغدة وتدميرها .

5-use of some types of drugs which increase breakdown in hormones and decrease production of it such as ketoconazole (antifungal agent)

6-Hemochromatosis (increase of the iron levels in body's) .

-Pathogenesis of Addison's :

Adrenocortical cells secretion enzyme which called (21 - hydroxylase) play important role in synthesis of glucocorticoid and mineralocorticoid

خلايا المناعة في المرض هاد رح تتعامل مع الإنزيم على أنه antigen

Innate immune cells recognizing the enzyme as antigen which engulfment this enzyme especially APC such as macrophages and dendritic cell

APC expression antigen (enzyme) via MHC molecule class 2 which activation CD4 , differentiation into CD4 T helper 1 this cells work via two pathways:

1- major pathway

Via secretion IL-2 which activation Naive CD8 cells to cytotoxic CD8 cells which secretion mediators such as granzymes and perforin this mediators destruction in Adrenocortical cells which include 21- hydroxylase enzyme.

2- minor pathway:

Via secretion interferon gamma

هاد المادة رح تشتغل في مسارين

المسار الأول / مسار ال macrophages رح يعمل تنشيط الها و بعد م تنتشط رح تعمل بلعمة للخلايا التي تحتوي على 21 hydroxylase enzyme والنتيجة نفس الشيء distraction.

المسار الثاني / يعمل تنشيط لل B cells وال B cells تحول إلى plasma B cell which secretion antibodies IgG.

هاد الجسم المضاد ممكن يشتغل بطريقتين :

1- opsonization for Adrenocortical cells

2- activation of NK cells which distraction for Adrenocortical cells by ADCC mechanism (Antibody-dependent cellular cytotoxicity) .

-Symptoms of Addison's disease(Primary Adrenocortical insufficiency):

ال main cause لهذه الأعراض هو نقصان مستوى الكورتيزون والألدستيرون في الجسم ،
عشان نفهم هاد الأعراض لازم نعمل تذكير سريع ل

physiological function of cortisol and aldosterone:

Aldosterone :

1-Na⁺ and H₂O retention in collecting duct of the nephron.

2-Ka⁺ excretion.

هاد الطبيعي ببقى شو حيصير لما يقل مستواه!؟

-hyponatremia (decrease sodium level in the blood) because more sodium excretion.

-hypovolemia (more H₂O excretion) this lead to decrease cardiac output so

-hypotension.

Continue of hypovolemia result of dehydration so weakness and fatigue.

-hyperkalemia.

لأنو الصوديوم والبوتاسيوم عكس بعض وهنا فيه صوديوم خروج كثير ببقى فيه امتصاص البوتاسيوم كثير.

Cortisol:

- hyperglycemia (steroid diabetes).

فيه حالة نقصان الكورتيزون رح يصير:

- Hypoglycemia.

- GIT problems because cortisol decreases incertion production or release so when cortisol levels decrease this lead to increase incertion production and release.

- increase contractility in the smooth muscle in GIT

- increase motility so nausea and vomiting and diarrhea and abdominal pain.

- hyperpigmentation on the skin (زيادة صبغات الميلانين في منطقة الوجه)

parsonage color ممكن نسويه

ACTH hormone:

ارتفاع مستواه هو ال حيسبب هاد ال hyperpigmentation لأنه الشكل الكيمائي لهاد الهرمون يشبه الشكل الكيمائي لهرمون آخر بنسبيه melanocytes stimulating factor مسؤول عن الارتباط مع خلايا الجلد وإفراز هاد الخلايا يعتبرها جهاز المناعة جسم دخيل ويهاجمها .

- vitiligo on the skin (البهاق)

بتكون بشكل أساسي في اليد وتلاحظ بشكل أساسي في ال Addison's disease فقط .

لو ما صار علاج لهاد المرض مباشرة المريض رح يفوت بحالة اسمها Adrenal crisis يعني هي عبارة عن ال severe case of Addison's وبتتمثل بي:

1- fever.

2- hypoglycemia.

3- hypovolemia.

4- hyponatremia.

- Diagnosis:

1- symptoms

2- blood levels of cortisol , aldosterone and ACTH

حساب مستوى كل وحدة فيهن في الدم ، وفيه بالاسلايد جدول صورة لتوضح الفرق بين كل نوع من الأمراض بتراكيز الثلاثة هذول في الجسم .

3- stimulation test.

بيعتمد بشكل أساسي على ال injection of ACTH ،يعني هاد للتمييز بين ال primary, secondary and tertiary

في البداية بيعملو management cortisol levels in the blood before injection then injection

وبعد تقريبا نص ساعة أو ساعة بيرجعوا يقيسوا الكورتيزون مستواه وبيقارنوا before and after ،

لو كان فيه زيادة في المستوى =

لو ما كان فيه فرق في المستوى هي هي نفس الكمية =

هاد الكلام فكروا فيه ولازم تعرفوه :(((.

-Treatment:

1- hormones replacement therapy especially glucocorticosteride and mineralocorticoid .

متى لازم أستخدم العلاج الهرموني الأولى ومتى الثاني ومتى الاتنين سوا؟!
عشان تقدرنا تجاوبوا هاد السؤال راجعوا المحاضرة الماضية .

2- Cushing's syndrome:

it is a condition caused by either excessive production of cortisol by the adrenal gland or excessive cortisol like medication.

هاد المرض عبارة عن hypercortisolism for any cause .

يعني الاسم بشكل عام رح يكون Cushing's لو صار فيه تحديد السبب رح يختلف الاسم .
قسمناهم لأربع أنواع:

-Causes:

1- Cushing's disease:

عبارة عن مرض أو ورم في ال anterior pituitary gland والنتيجة over production or secretion of ACTH so over production of cortisol

2-adrenal from Cushing:

عبارة عن مرض أو ورم في ال adrenal cortex والنتيجة over production of cortisol

3-ectopic Cushing syndrome:

هو عبارة عن over production of ACTH يعني نفس النوع الأول لكن الفرق ما بينهم أنه هنا صح فيه زيادة لكن مش اله علاقة بمشكلة بال anterior pituitary gland والورم يكون في عضو آخر وهاد الورم يحفز ال anterior pituitary gland وتحديداً لو كان هاد ال tumor في الرئة.

4- Iatrogenic Cushing's syndrome:

هو عبارة عن long term therapy of cortisol الناس ال بيستخدموه الكورتيزول أو أي نوع لوقت طويل كتير بالحالة هاد ممكن ينصاب بهاد الحالة . (لا لازم يحدد السبب لنا يذكر الاسم بنفعلش يقول cushing's syndrome بس)

-Symptoms:

1- Abnormal redistribution of the fat especially in abdomen region and neck and face so increase in body weight especially in abdominal region , increase deposition in fat in face (called moon face) , in neck (called puffelo hump) .

2- increase in protein catabolism especially in skeletal muscle and face so muscle pain or weakness of the muscle and else the skin become very thin .

هاد ليؤدي ل شغلة مميزة في هاد المرض يسميها

خطوط أرجواني (Purple striae (stretch marks)

لأنو الجلد يكون كتير thin وهاد يؤدي إلى Dilation in capillaries

3- higher risk for bone facilitates and osteoporosis . هشاشة عظام .

لأنه الكورتيزول يؤثر على osteocalcin و هاد بيعمل

More mobilization of calcium from bone to blood

لما يصل الكالسيوم للدم رح يتم تخريجه عن طريق الكلية و هاد ممكن يؤدي ل kidney stones

4- more susceptibility to infections

لانو الكورتيزول يستخدم ك immune suppressant

5-نتيجة أنو بيعمل blocking arachidonic acid synthesis هاد بيقلل من البروستاجلاندين في المعدة والنتيجة decrease in mucus and decrease in bicarbonate and decrease in HCL و هاد ممكن يعمل peptic ulcer أو ulceration in GIT

6- high blood pressure

7- sodium and water retention especially in adrenal from cushing

8- edema and hypocalcemia

9- hyperglycemia

10- imbalance in sex hormones so irregular periods

11- over growth in hair

12- increase anxiety and bad mood

اخر شغلة ننتوضحها أنه ممكن يصير hyperpigmentation لكن ما بصير بكل أنواع ال cushing's syndrome بس بحالات ال هي

1- cushing's disease

2- ectopic cushing disease

-Diagnosis:

1- symptoms

2- blood level of cortisol and ACTH

هاد الأساس في التشخيص ، مطلوب هنا تجيبوا قيم الزيادة والطبيعي الكورتيزول وال ACTH في الأربيع أنواع من ال cushing's syndrome

3- suppression test

Initiation negative feedback

هاد الاختبار بيعتمد بشكل أساسي على

high dose of dexamethasone (synthetic corticosteroid drugs)

يستخدموا ليعملوا تمييز بين الأنواع الأربعة للمرض وهي عبارة عن أنه قبل ال
management of ACTH at administration of dexamethasone
morning

At high administration of dexamethasone

الطبيعي أنه الإنسان يتم تحفيز ال negative feedback ويقل مستوى هرمون ال ACTH .

لو صار قلة ف الهرمون = cushing's disease

adrenal for Cushing's or ectopic cushing = ما في تغير بمستوى الهرمون

-Treatment:

1- surgery especially ectopic Cushing or tumor in anterior pituitary gland .

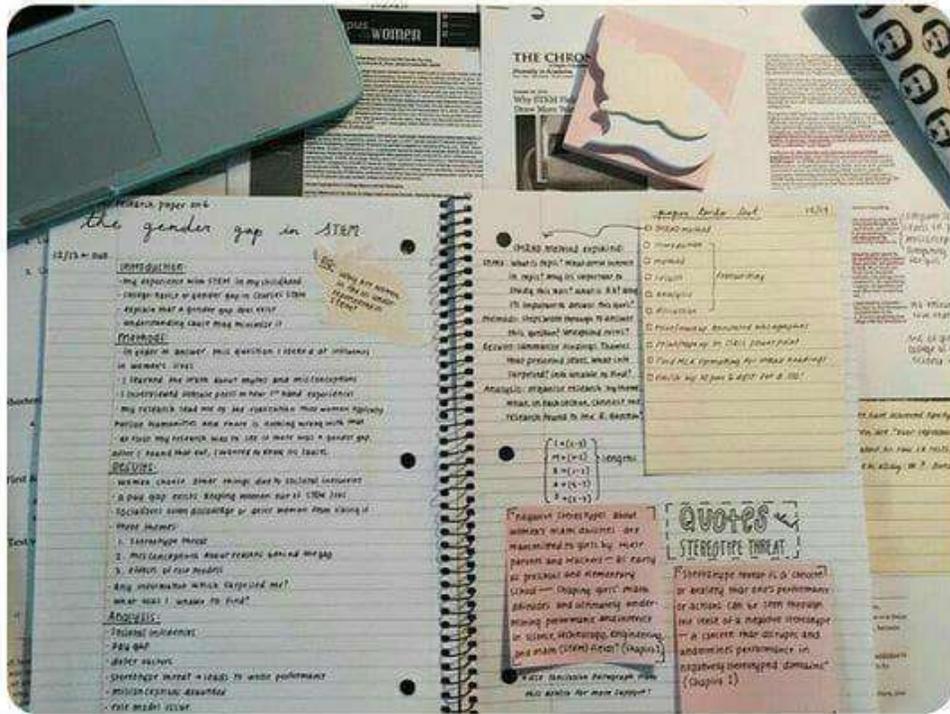
2- radiation to inactive of hyperactivity for adrenal cortex hormone.

3- drugs inhibit cortisol synthesize: ketoconazole.

ذات يوم قريب جدًا سأقول مُبتسمًا :

♥ "إن الله جبر قلبي جبرًا لم أكن أحلم به أبدًا"

Insta : @6nekl
Snap : @moxc8



Pathophysiology

-Diabetes Mellitus(DM):

It is a chronic metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia.

-مرض السكري شرطه انه يكون chronic و سميناه chronic metabolic disorder لأنه هاد المرض اله علاقة بشكل اساسي بالmetabolism of carbohydrate، لكن كمان ممكن يكون اله علاقة بالmetabolism of lipids and proteins.

والشرط الثاني يكون chronic hyperglycemia و مو أي hyperglycemia يعني مرض سكري، فلازم يكون كرونك، يعني مثلاً لو واحد عمل تيسست و هو بحالة fasting ل نسبة السكر بالدم و طلع عنده hyperglycemia، فممنوع احكي انه هاد مريض سكري.

-طب مين الي بيعمل ال chronic hyperglycemia ؟

بشكل عام هو عبارة عن insulin meet and insulin availability.

و هاد ال main cause، بحيث الانسولين هو الي بيتحكم بال blood glucose level.

-الجلوكاجون والانسولين هما الي بيتحكموا بال blood glucose level و كلاهما يفرز من البنكرياس، يعني بحالة زيادة نسبة الجلوكوز، اذا الانسولين رح يُفرز و رح يصير more utilization للجلوكوز ف رح يقل مستوى الجلوكوز ليوصل للنورمال، و بالحالة العكسية الجلوكاجون هو الي رح يزود نسبة الجلوكوز بالدم ليوصل لل normal و يصير homeostasis.

-فلو كان فيه chronic imbalance فالنتيجة رح تكون chronic hyperglycemia.

-general causes for chronic hyperglycemia:

الاسباب هذول بشكل عام بيعملوا chronic hyperglycemia و سبب واحد منهم كافي عشان يعمل المرض مش شرط كلهم:

1-Absolute insulin deficiency.

يعني نهائياً مافي انسولين، بحيث بيكون فيه beta cell damage بال.

2-Impaired insulin secretion.

فيه انسولين لكن غير كافي.

3-insulin resistance.

بيكون فيه **normal insulin level** لكن المشكلة انه ما بيكون فيه **interaction** بين الانسولين و الريسيبتور تبعه، فهيك الانسولين هو و قلته بيكون.

4-Increased glucose production.

فيه انسولين لكن بيكون فيه كمية كبيرة من الجلوكوز و الانسولين ما بيقدر الها، و المقصود بزيادة نسبة الجلوكوز هون انه مو واحد اكل كربوهيدرات كتير مثلا، لأ بيكون **chronic increase** بتصنيع الجلوكوز.

-Classification of DM:

بشكل عام فيه نوعين اساسيين للسكري و هما **type 1** و **type 2**، بس فيه انواع تانية زي **secondary DM** و **Gestational DM**.

1-Type 1 DM: 5-10% (type A: Juvenile diabetes, and type B)

نسبته من 5 ل 10% من المرضى، و هون بهاد النوع بنحكي عن **Absolute insulin deficiency**، يعني ما في انسولين و السبب هو **destruction of beta cells** و يقسم ل **two subtypes**:

A-Type 1A (immune related type 1 diabetes mellitus or autoimmune diabetes mellitus type 1 or Juvenile diabetes):

body immune cells recognize beta cell as foreign substance → destruction of beta cell → absolute insulin deficiency.

B-Type 1B:

Destruction of beta cell due to unknown cause, called idiopathic DM.

2- Type 2 DM: 90-95%:

هاد الاكثر انتشاراً، و السبب هون بيكون

Impaired insulin secretion or insulin resistance or increased in glucose production.

يعني الانسولين هون موجود على عكس اول نوع بس بيكون بكمية غير كافية للأسباب الثلاثة الي حكيناها و هاد الفرق الاساسي بين type 1 و type 2 بحيث ب اول نوع مافي انسولين نهائياً بس بتاني نوع فيه انسولين و ممكن يكون بنسبة عالية او نسبة قليلة او normal لكن النتيجة بتكون hyperglycemia، كيف طيب؟

١-بيكون نسبة الانسولين قليلة و هاد منطقي يعني impaired insulin secretion.

٢-بيكون نسبة الانسولين عالية بشكل اساسي بحالة insulin resistance او بحالة increased glucose production بحيث بهاي الحالة بالبداية بيكون نسبة الانسولين طبيعية بس فيه زيادة بتصنيع الجلوكوز فالجسم بيتحفز انه يصنع انسولين زيادة بس نسبة الجلوكوز بتضل اعلى من الانسولين اذا chronic hyperglycemia.

-معظم حالات type 2 بتكون بسبب insulin resistance و السبب الرئيسي هو obesity، بحيث معظم ال obese people بيكون عندهم type 2 DM، ليش؟

لأنه ال obese people بيكون عندهم thickness in adipose tissue اذا هاد رح يغطي على ريسبتور الانسولين فالنتيجة انه الانسولين ما حيقدر يرتبط بالريسبتور تبعه، و الدليل انه ال obese people الي تشخص انه معهم سكري، بالبداية بيبدوا بعلاج غير دوائي و هو التمارين و تخفيف الوزن و بهاي الحالة ممكن يصير recovery و ترجع نسبة الجلوكوز طبيعية لو تم اكتشاف الحالة بالبداية.

-او ممكن سبب آخر لل insulin resistance و هو genetic factor يعني طفرة بتصنيع ريسبتور الانسولين.

3- Secondary DM.

هاد النوع بيكون related to another cause، زي مثلا مرض آخر سببه او متعلق بنوع دواء، زي مثلا:

١-بسبب Cushing syndrome يعني زيادة بتصنيع الكورتيزون و هاد بيعمل steroid diabetes، و اذا حلينا مشكلة السبب الاساسي و عالجاه زي Cushing syndrome مثلا فمشكلة السكري رح تتحل.

٢- كما ان ممكن يكون نتج بسبب pancreatitis التهاب البنكرياس سواء من بكتيريا او لآ وهاد بي عمل مشكلة بال function of beta cell فالنتيجة قلة بتصنيع الانسولين و secondary DM و لو حلينا مشكلة الالتهاب هاد بيتعالج السكري.

٣- ممكن ينتج بسبب ادوية زي ادوية corticosteroids او oral contraceptive او diuretics (تحديدا ال thiazide)، بحيث ال chronic use لهدول الادوية بي عمل secondary DM و لو قللنا من جرعة هاي الادوية او وقفناها بتتحل مشكلة السكري.

4- Gestational DM: 7% of all pregnancies.

هاد النوع بيصير خلال فترة الحمل، و المرأة ما بيكون عندها سكري من قبل لكن بيصير خلال فترة الحمل، شو هي ال risk factors؟

A-family history.

B-obese pregnant women.

C-five or more pregnancies.

يعني ست حملت ٥ مرات وعندها ٥ اطفال او اكثر.

D-advanced maternal age.

يعني ست صارت حامل بعمر ٣٥ او اكثر.

- Pathogenesis of Type 1A DM:

immune cell recognizes specific protein in beta cell as foreign substance → then dendritic cell recognizes this antigen and engulf it then express it via MHC CLASS 2 so APC formed → then APC activate CD4 cells which differentiate into TH1 → TH1 by its major pathway activate naive cd8 cells and convert it into cytotoxic T cell → T cells secrete perforin and granzymes then apoptosis occur to beta cell.

*Minor pathway of TH1 by (IFN- γ) → activation of B cells into plasma B cells → then plasma B cells synthesis and secretion of IgG which associate into beta cells → so opsonization and activation of other immune cells so destruction of beta cells.

- Pathogenesis of Type 2 DM:

1-insulin resistance:

genetic or environmental factors cause obesity → so insulin resistance → covering of insulin resistance in tissue → no interaction between insulin and its receptor → decreasing in glucose uptake or utilization → so accumulation of glucose in the blood and hyperglycemia occur → chronic of hyperglycemia so type 2 DM.

2-impaired insulin secretion or increasing in glucose production.

نفس الي فوqه بالزبط.

وبحالة رقم 1 و2 الجسم ما رح يعمل normal utilization للجلكوز و ما رح يكون فيه تصنيع طبيعي للATP فهاد كله رح يخلي الجسم يعتقد انه نسبة الجلكوز بالدم قليلة مع انها بتكون كتيرة اصلاً، اذاً:

no normal production of ATP → our body send signals to liver → liver produce glucose by glycogen degradation → so more production of glucose which go into circulation → so more hyperglycemia → TYPE 2 DM.

-SYMPTOMS:

بشكل عام الاعراض تبعت type1 بتظهر suddenly اما تبعت type2 بتظهر gradually
لانه ب type1 يكون absolute insulin deficiency.

-main characteristic symptoms of DM is 3 polys:

1-polyuria: frequent and excess urination, its main cause is hyperglycemia, how??

hyperglycemia → increase in blood glucose level → so formation of hyperosmolar solution in circulation → so water move from interstitial fluid and tissues into circulation → so increase in blood volume → more cardiac output and increasing in blood pressure → body maintain the increasing in blood pressure by activation of urinary system and kidney → more filtration and more production of urine → frequent urination.

و دائما ال glycosuria يكون مصاحب لهاي الحالة و هي عبارة عن زيادة نسبة الجلوكوز بال urine، بحيث بالوضع الطبيعي ما يكون فيه جلوكوز بال urine (الجلوكوز بشكل عام ما يصبيره filtration و لو صار له filtration فمباشرة بصبيره reabsorption by renal tubules و هاد بالوضع الطبيعي)، لكن بحالة مرض السكري بيوصل كميات كبيرة من الجلوكوز للكلى و هاد بيزود من احتمالية حصول filtration للجلوكوز و عدم حصوله اعادة امتصاص لاله.

2-Polydipsia: it's excessive thirst.

بسبب hyperglycemia، نفس الي فوق بيصير hyperosmolar solution و انتقال ال fluid and water من interstitial tissue لل circulation، ف رح يصير dehydration لل tissue و هاد رح يحفز thirst center on hypothalamus و النتيجة هي polydipsia.

3-Polyphagia: excessive hunger.

و هاد بيكون واضح بشكل اساسي و شائع بال type 1 اما ب type 2 بيكون بس بال advanced cases، بس هاد مو معناه انه characteristic ل type 1.

كيف بصير؟

بسبب hyperglycemia الي بالنهاية رح تعمل decrease of ATP و الجسم ما بتبقى بدون ATP والحل هو مصدر بديل للطاقة و بالبداية بيكون lipid و بعدها protein، ف رح يصير بالبداية هو من TAG بيطلع فاتي اسيد و بعدها بصير metabolism of free fatty acid و يتصنع atp، و نفس الاشئ من البروتين بنوخذ امينو اسيد الي بصيرله ميتابوليزم و بيتصنع atp، فهون صار decreasing and catabolism of lipids and protein فالنتيجة هي starvation in cells و هاد رح يحفز ال hunger center اذاً polyphagia.

(يعنى غير الثلاثة الى فوق): type 1 and type 2 common symptoms -other

1-Fatigue and weakness, due to decreasing of ATP.

2-infection because hyperglycemia decrease in activation of immune system.

عشان هيك دايم بننصح مرضى السكري انهم يتجنبوا انهم يجرحوا حالهم لأنه healing process رح نقل ف احتمالية العدوى رح تزيد.

3-blurred vision, how?

hyperglycemia → metabolism of glucose → the metabolites of glucose accumulate in retina so blurred vision.

-Characteristic symptoms of TYPE 1 DM:

1-nausea, vomiting and abdominal pain as a result to keto acidosis.

2-smell of acetone due to degradation of Triglyceride.

بحيث شرحنا فوق انه لما تقل الطاقة فالجسم بيكسر ال triglyceride و رح ينتج جليسيرول و free fatty acid و الكميات الزائدة منهم هدول رح يروحوا على الكبد و يصيرلهم metabolism و يتكون ketone bodies، و بتعلى نسبتهم بالدم و بيصير keto acidosis، و نتيجة هاد الارتفاع فيهم انه الجسم بيحاول يتخلص منهم عن طريق الكلية او عن طريق التنفس، و الاسيتون عبارة عن كيتون و volatile، فعشان هيك بيكون فيه ريحة اسيتون لما يتنفسوا هدول المرضى.

3-Kussmaul breathing(hyper-ventilation): it's deep breathing, deep inspiration and deep expiration, why?

because there is decreasing in pH value due to accumulation of ketone bodies so the body use bicarbonate to maintain acid-base balance, as a result of this there is a sharp decreasing in bicarbonate level.

والجسم اصلاً بيكون بعده ما تخلص من كمية ال acid الموجودة فيعمل deep ventilation و عشان يتخلص من كميات كبيرة من CO₂.

4-weight loss: due to polyphagia.

و نفس السبب تبعها بالزبط انه بالنهاية بيصير starvation in cells.

-و لاحظ انه ب type2 بيصير weight gain و هو اصلاً سبب رئيسي ل type 2 لأنه زي ما شرحنا زيادة الوزن عملت cover للرئيسيتور تبع الانسولين و النتيجة insulin resistance و hyperglycemia.

-Diagnosis:

بشكل عام التشخيص سيكون من خلال blood test يعني نحسب نسبة الجلوكوز بالدم و هاد هو الاساس، و في من خلال urine test و هاد يعتبر مُكْمَل للأول و بنحيب نسبة الجلوكوز و الكيتون بالurine.

1-Blood tests.

الشائع هو استخدام جهاز capillary blood glucose monitoring ، و زي ما قلنا ما بيصير يعني لو حدا قاس نسبة الجلوكوز و طلعت عالية احكي انه مريض سكري و اعطيه ادوية، لأ هاد غلط لازم يكون chronic و كمان بنعمل اكثر من نوع test عشان احكم انه هاد الشخص مريض سكري، و انواع ال blood tests زي:

A-Fasting plasma/blood glucose test (FPG): which measure blood glucose after 8 hours of fasting.

-normal FPG: <100mg/dL

-Impaired fasting glucose level(IFG) or prediabetic: 100-125 mg/dL.

هاد يعني الانسان عُرضة انه يصير معه سكري، و طبعا مو من اول تبيست نحكي هيك، لأ لازم اكثر من تبيست و بكل مرة يطلع بهاي النسبة فهون المريض risk انه يصير معه سكري و بنصحه يغير من life style زي يقلل كربوهيدرات و يلعب رياضة بس مش علاج.

-Diabetes mellitus (DM): ≥ 126 mg/dL.

B-casual blood glucose test.

بهاد التبيست ما بيكون فيه اهتمام ل time of meal ، يعني ما بسأل الانسان متى اكل اخر وجبة، يعني الانسان مو مهيء حاله عشان يقيس نسبة الجلوكوز، و هاد التبيست لا يعتمد عليه بشكل اساسي.

و بهاد التبيست لو كان نسبة الجلوكوز اقل من 200 mg بيكون منيح، لكن لو كان اكثر من 200 مع وجود اعراض مرض السكري هاد بيكون مريض سكري.

C- oral glucose tolerance test(OGTT).

بقيس قدرة الجسم انه يعمل **utiliazation** للجلوكوز سواء كان تكسير الجلوكوز او يخزنه على شكل جلايكوجين،

و هاد التيست بيصير لو شخص عمل **FPG** و طلع معه عالي فبحكيه المرض تعال بكرة بس بدون ما تكون صايم، اليوم الي بعده المرض بيعمل للشخص **OGTT** بحيث يعطيه محلول سكري و تركيزه **75** جرام يعني **very concentrated** و بيخليه يشربه، عشان يشوف قدرة تحمل الجسم و كيف رح يتعامل مع كمية السكر هاي و بعد ساعة او ساعتين بيعمله تحليل لنسبة السكر، احنا رح نعتمد بعد ساعتين. من شربه للمحلول.

-normal: <140 mg/dL.

-impaired glucose test(IGT) or prediabetic: 140-199 mg/dL.

-DM: ≥ 200 mg/dL.

D-glycated hemoglobin test (HbA1C or A1C).

هاد التيست بقيس مخزون السكر.

بشكل عام الهيموغلوبين موجود بخلايا الدم الحمراء، و خلايا الدم الحمراء لما يتم تصنيعها بال**bone marrow** الهيموغلوبين الي فيها ما بيكون مرتبط فيه جلوكوز، و خلايا الدم الحمراء بتروح على **circulation** و هاي الخلايا بتحتاج جلوكوز و عملية ال**utilization** للجلوكوز بتعملها بدون الانسولين عشان هيك بسموها **insulin-independent**، و جزء من الجلوكوز الي بيقت على خلايا الدم الحمراء بيرتبط بالهيموغلوبين و الارتباط بيكون **irreversible**، ف كل ما كان فيه **hyperglycemia** بيكون فيه ارتباط اكثر.

-normal value: <6%

-prediabetic: 6.1% to 6.4%

-DM: $\geq 6.5\%$

و باختبار مخزون السكري مافي داعي اعيد التيست، يعني لو من اول مرة قست و طلع **6.5** بيكون مريض سكري، ولو عدته بيكون بس للتأكيد انه مثلا مافي خلل بالجهاز.

طب ليش هاد التيست بيكون **non-repeated** يعني ما بعيده عكس الي فوق؟

لأنه هاد التيست بيعطيني انطباع على نسبة الجلوكوز قبل شهرين او ثلث شهور مش عن نسبة الجلوكوز الي معتمدة على شو اكلت اخر اشي عشان هيك ممكن نحكم من اول مرة انه هاد مريض سكري او لأ، و هاد الكلام بيصير يعني لأنه عملية الارتباط بين الجلوكوز و الهيموغلوبين بطيئة و **irreversible**.

-و فيه بالسلايد **criteria** لتشخيص مرض السكري ارجعولهم.

-و القيم بتختلف لو كان بحالة مرض السكري الي نتج من الحمل:

-Fasting: 92 mg/dL.

-after 2 hour of OGTT: less than 155 mg/dL.

--

-TREATMENT:

1-Life style management: medical nutrition therapy and exercise.

و هاد مهم جدا خاصة عند **type 2** ، بحيث عند **type 2** ممكن يكون هاد كافي بدون حاجة للأدوية، من خلال التمارين و التقليل من اكل **lipid** و كربوهيدرات و من خلال علاج الاعشاب او اسمهم **medical nutrition therapy** .

2-Insulin therapy, it's a required therapy for type 1.

يعني لازم ب **type 1** يوخذ علاج دوائي و تحديدا الانسولين لأنه اصلا ما بيكون عنده انسولين نهائياً ، بالاضافة لعلاج الانسولين لازم يعمل معه **life style management** ، و هاد اكبر خطأ بيقع فيه مريض السكري بحيث بيوخذ انسولين بس بيوكل الي بده ياه و ما بيعمل تمارين و هاد المريض بيكون اسمه **non-adherent** يعني مافي التزام بالعلاج او مافي التزام بال **life style** ، فالنتيجة انه رح يصير **chronic hyperglycemia** ، طب كيف يعني **chronic** و هو اصلا حكينا انه بيكون **chronic** من الاول؟

المريض لما بدا يوخذ العلاج صار عنده **normal blood glucose level** ، بس لو كان فيه **bad life style management** فالنتيجة انه المريض دايم رح يعاني من **hyperglycemia** و رح تبدأ تظهر عند المريض ال **complication** لمرض السكري و هاد الاخطر من مرض السكري نفسه!

3-Hypoglycemic drugs (Anti hyperglycemic drugs), which decrease glucose level and used mainly in type 2 DM.

و الميكانيزم تبعت هاي الادوية كثير، ممكن تعمل:

A-decreasing of glucose production in liver.

b-increase in glucose absorption.

c-increasing in glucose utilization.

d-increasing in insulin secretion.

e-decreasing in glucagon secretion.

وطبعا هاي الادوية لازم تكون ملازمة مع life style management و لو ما التزم بنمط حياة صحي فال chronic complication مثلا رح تيجي بعد ٥ سنين من الاصابة اما لو التزم بنمط حياة صحي رح تيجي بعد ١٠ سنين من الاصابة.

4-Pancreas cell transplantation.

يعني زراعة beta cells و هاد بيكون اكثر اشي مع type 1 DM.



Pathophysiology

-complications of diabetes mellitus:

هي مجموعة من ال complications التي تتطور بعد تشخيص مرض السكري و تنقسم إلى مجموعتين:

1- acute complications:

Groups of complications which does not occur rapidly after diagnosis of diabetes mellitus (need from month to year or two) in All diabetics patients.

يعني تحدث في كل الناس ال تم تشخيصهم بسكري لكن بعضها يكون صفة مميزة للنوع السكري الأول و البعض الآخر صفة مميزة للنوع السكري الثاني وفيه مشتركة بين الاثنين.

2- chronic complications:

Long term complications which does occur after (10 - 20 years) .

لكن هادي لا تحدث لكل مرضى السكري و مش مرتبط تماماً بالرقمين هدول ممكن يظهر ال complications بعد خمس سنوات مثلاً، والمحدد الأساسي لهاد الموضوع أو عدم ظهوره على الإنسان هو ال

control of blood glucose levels (accumulate hyperglycemia)

كلما كان المريض adherence ملتزم بالدواء والعلاج وال 'lifestyle management' تماماً رح يتأخر ال complications وممكن ما يصير أصلاً ، لكن المرضى ال بيقولوا خلاص منا كده كده باخد الدواء ف عادي أكل سكر هاد الشيء كارثي لأنه الأدوية ما بتعمل تحكم بمخزون السكر في الجسم بشكل دقيق، فيه من ال chronic complications أنواع لكن مش لازم مريض السكري يمر فيه كل الأنواع ممكن نوع نوعين كلهن ، هاد بيعتمد على من متى هاد المريض بطل ملتزم سواء بعلاج أو أكل ،

يعني ال main cause is hyperglycemia

في حد حيسأل طبيب يا دكتور مهو مريض السكري أوريدي عنده hyperglycemia!?

هاد الكلام صحيح وغير صحيح ؟ كيف ؟ هينا بدنا نحكي اصبر

هو صح مريض السكري كان عنده hyperglycemia بعد كده أعراض بعد كده تشخيص بأنه عنده سكري ، هنا دخل المريض بمرحلة العلاج سواء كان علاج بالأدوية أو بتنظيم اللايف ستايل لكن أنا هنا بطلت أتكلم عن hyperglycemia لأنه المريض صار ياخذ علاج و بطل فيه high glucose levels in blood لكن لو المريض بطل ملتزم بالعلاج رح يصير فيه uncontrolled hyperglycemia ومن هنا منشأ ال complications .

-Acute diabetic complications:

1-Diabetic ketoacidosis:

هاد عبارة عن condition ممكن يصاحب أكثر من مرض لذلك عشان نميز أنه هو مصاحب للسكري هنا بنضيف كلمة diabetic اله ، والحالة هاد بتعطينا إشارة لشغلتين

1- increase ketones bodies in the body (ketonemia)

2- Decrease PH value of the blood

هاد المشكلة بتصير بشكل أساسي في type 1 of diabetes mellitus قد تحدث في type 2 لكن هنا لازم تحديد ال cuse والي هوا insulin resistance , معظم حدوث ال ketoacidosis بيكون قبل تشخيص المرض لكن ممكن في حالات تصير بعد التشخيص هاد الكلام في حالة nonadhrance patient

المشكلة الأساسية في ketoacidosis هي insulin deficiency (type 1 no insulin)

لحالة المشابهة لها في type 2 هي ال insulin resistance يعني فيه أنسولين موجود بكميات طبيعية لكن ما فيه interaction between insulin and Receptor so no effect يعني الأنسولين هو وقتله واحد

ال insulin deficiency يعني ما في utilisation of glucose via sekletal muscle and other tissues يعني ما في مصدر طاقة أو ATP فالجسم بيلجأ للبدل أو مصدر طاقة آخر وهو adipose tissue

adipose tissue in lipolysis process so triglyceride convert to glycerol and free fatty acids.

طبعاً ال free fatty acids بتفوت على catabolism وبتعطيني ATP مثل م درسنا في البيو، لكن excess amount of fatty acids رح يتجه للكبد ويصيرله catabolism ويحول إلى ketone body وهادي الها

acidic characters so decrease in pH value (metabolic acidosis)

وال glycerol رح يصير له

metabolism in liver and convert it into glucose So hyperglycemia occur.

يمكن تصير حالة كمان اسمها ketonuria :

هي إخراج ketones body via urine

-symptoms of the ketoacidosis:

1- ketonemia

2- ketonuria

3- metabolic acidosis

4- hyperglycemia and all of the consequence of this condition such as hyperosmolar , dehydration polyuria

5- hypotension because of polyuria

6- tachycardia as compensatory for hypotension

ك وسيلة لتعويض قلة الضغط ،

7- fruit smell or acetone smell

رائحة نفس المرضى كده بتكون ، لأنه فيه بعض ال keton body volatile ف يحدث لها إخراج عن طريق النفس .

8- decrease bicarbonate levels

لأنها بتلعب دور مهم في ال acid base balance فبالتالي الجسم رح يستهلك كمية كبيرة عنها عشان يعادل حموضة ال pH ف رح يقل مستوى ال bicarbonate في الجسم

-Treatment:

الهدف هنا لو بتكلم عن type 1 يبقى لازم يكون فيه insulin supplement وإذا بتكلم عن type 2 يبقى لازم

أحل مشكلة ال hyperglycemia الي كانت موجودة أو أساعد الجسم أنه يعمل adipose tissue utilization يلا يلا هاد جزء من الحل ، الجزء الآخر أعوض الجسم من خلال ال fluid and electrolyte via intravenous administration .

يمكن بعد ال over treatment for ketoacidosis يعني الناس ال بيعالججو المشكلة زيادة عن اللزوم ممكن يصير عندهم hypoglycemia يعني لو الإنسان أخذ over doses from insulin this result is hypoglycemia عشان هيك الإنسان لازم يكون دقيق بالجرعات .

2- hyperosmolar hyperglycemia:

شكل عام تحدث في النوع الأول والثاني لكن فيه اختلاف أساسي ما بينهم وهو ال ketoacidosis بمعنى فيه النوع الأول فيه hyperglycemia لكن لازم يكون موجود ketoacidosis و في النوع الثاني فيه hyperglycemia بدون ال ketoacidosis باستثناء ال ketoacidosis from insulin resistance .

فيه type 1 before treatment or nonadherence patient لأنه الجسم رح يعوض نقص الجلوكوز لأنه فش أنسولين بأنه رح يروح لل adipose tissue ويصير نفس المسار المشروح سابقاً .

في type 2 expect insulin resistance

فيه أنسولين لكنه غير قادر على التعامل مع الجلوكوز ، يعني فيه كمية قليلة من utilization of glucose but not sufficient production of ATP so

الجسم رح يحاول يعوض ال decrease production not completely absent

ف رح يروح لل adipose tissue ويسلك نفس المسار المشروح . لكن هنا أنه فيه عندي bicarbonate رح تعمل neutralization For ketones bodies ف مش رح تظهر مشكلة ال metabolic acidosis

ال hyperglycemia الي بتصير في type 1

رح تكون 300 mg / dm

ال hyperglycemia الي بتصير في type 2 رح تكون 600 mg عشان كده هي مميزة أو characters for type 2

الأعراض نفس ال قبلها تقريباً.

3- hypoglycemia:

قصان مستوى السكر في الدم أقل من 60 mg

تحدث في type 1 and type 2 لكن في النوع الأول أكثر

Main cause : increase of insulin dose.

عني أي زيادة في جرعة الأنسولين تؤدي لهاد الحالة ، ممكن سبب تاني ال over treatment of ketonacidosis زي م شرحنا توي لكن بنسبة قليلة .

ممكن إنسان ما عمل زيادة في جرعة الأنسولين لكن كانت كمية الأكل غير كافية رح يصير نفس المشكلة، أو بيلعب تمارين ، ممكن تغير مكان إبرة الأنسولين يصير نفس المشكلة،

الأعراض تتراوح ما بين أعراض الها علاقة بال glucose levels and CNS لأنو الدماغ يحتاج جلوكوز عشان طاقة لو قل مستواه مباشرة رح يصير صداع ،

1- confusion and headache

2- seizure and coma

لو كان في sever في نقصان الجلوكوز

3- hungry

4- difficulty speaking

5- sweating

6- Sleepiness

-ال- coma غيبوبة السكر:

يكون المريض مغمى عليه ومتعرق جدا والغيبية هاد إما تكون hyperglycaemia coma and Hypoglycemia coma وصعب نميز بينهم ، الحل الأساسي أجيب كاسة مي وأحط معلقة سكر وأشربه ياها بالتدريج لأنه هو فاقد الوعي ف م بدي المي والسكر يفوت الرئة وازيد الطين بلة لو فات خمس دقائق والمريض فاق حكون اتأكدت انو هاد hypoglycemia coma لكن لو ما فاق رح يكون hyperglycaemia coma السكر ال بالكاسة مش رح يفرق شي على المريض مباشرة لازم اروح ع المستشفى من خلال الجلوكاغون ممكن رح يعمل metabolism of glycogen ف التالي رح يزود من glucose levels of circulation.

الآن رح نتعرف على 2nd class و هي chronic complication و هاي بتكون اخطر و حدوثها بيحتاج من ١٠ ل ٢٠ سنة بعد التشخيص بمرض السكري و الفترة ممكن تقل او تزيد اعتماداً على adherence of patient يعني هل الانسان ملتزم بال-non pharmacological و ال pharmacological treatment او لأ، يعني بتصير هاي المضاعفات بعد ال treatment حتى، و ممكن ما تصير هاي المضاعفات لو المريض كان ملتزم بعلاجه، و تنقسم هاي المضاعفات ل نوعين:

1-Microvascular complication.

2-macrocasvular complication.

و كلها بتأثر على اعضاء الجسم زي الكلية و الدماغ و العين و القلب يعني ممكن يصير فيهم dysfunction فعشان هيك هي الاخطر.
رح نكمل المحاضرة الجاي عنهم..

هذه الأيام
تطلب ...
الكثير من



الصبر
والصمت
والتجاهل

Pathophysiology

inflammation و من اسمها واضح و هي inflammatory disorders
inside the kidney او inflammatory response against kidney
structure و تحديدا ال glomerulus و هو اكثر organ ممكن يتأثر بالالتهاب بالكلية سواء
بالخلايا تبعته او ال blood vessels تبعته، رح نتعرف الآن على الامراض التابعة لهاي
المجموعة:

1-Glomerulonephritis (Nephritic Syndrome):

It is an inflammatory process that involves glomerular structures.

الالتهاب هاد بيصير بشكل اساسي بال cortex و ممكن كمان يصير بال cells المكونة لإله او
بال blood vessels داخله.

-Causes:

فيه نوعين و هما immunological causes و non-immunological causes، طب
كيف عنا non immunological causes و احنا اصلا بنشرح عن امراض الها علاقة
بالالتهاب الي اصلا الجهاز المناعي بيلعب فيها دور رئيسي بال pathogenesis تبعها؟؟ رح
نعرف كمان شوي.

بشكل عام اذا كان ال primary cause لهاد المرض عبارة عن direct immune
response بالتالي بنحكي عن immunological cause، لكن لو كان ال primary
cause لا يعتبر direct immune response لكن هاد ال primary cause عمل
initiation لل inflammation بال glomerulus اذا هون بنحكي عن non-
immunological cause.

يعني بال immunological causes هون بنحكي عن type 2,3 hypersensitivity
reaction و كمان عن infection، فهون بنلاحظ انه بيصير direct immune
reaction.

لكن لو بنحكي عن non-immunological cause بنحكي عن HTN و سكري و مواد سامة
زي الادوية او chemicals و هدول لا يعتبروا direct immune response بس بيعملوا
initiation للالتهاب.

-Immunologic causes: type II, and type III hypersensitivity, infections.

رح نفازن اول اشني بين type 2 و type 3.

مثال على type 2 هو مرض good posture syndrome بحيث الي بيصير فيه كالتالي:

body synthesize IgG antibody which found in circulation as free antibody → IgG move and interact with specific protien found basement membrane in glomerulus → antigen-antibody interaction → activation of complement proteins C3 and C5 which both convert into C3a and C5a → initiation of inflammation.

ملاحظة: ال IgG بيكون مصنّع خصيصاً عشان يرتبط بهاد البروتين الموجود بال basement membrane.

Type3:

body synthesize IgG against specific proteins which found in circulation or other tissues but not in basement membrane → antigen-antibody interaction → formation of complex → this complex precipitate in some tissues include basement membrane of glomerulus → activation of complement proteins into c3a and c5a → imitation of inflammation.

ال-**infection** يعتبر ال main cause بهاد المرض و تحديدا ال bacterial infection و بالتحديد اكثر اكثر beta hemolytic streptococcus bacteria الي مسؤولة بشكل اساسي عن حدوث nephritic syndrome و هاد الكلام بيكون بشكل اساسي عند الاطفال الي عمرهم بين 3 ل 7 سنوات، و لو كان السبب هو هاي البكتيريا ممكن اسمي ال nephritic syndrome بال

Acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN).

-pathogenesis of APSGN:

beta hemolytic streptococcus infection → innate immune system recognize it → stimulation of B cells into plasma B cells → formation of specific antibody which are anti streptolysin-O (ASO) and anti streptokinase (ASK) against the specific antigen of this bacteria which are streptolysin O and streptokinase → ASO and ASK move into circulation and interaction occur with the antigens → formation of complex (like type 3 hypersensitivity reaction) → the complex precipitate in glomerulus → activation of complement system C3 and C5 which convert into C3a and C5a → initiation of inflammation which include chemotaxis of immune cells and cytokines and this called ACUTE INFLAMMATION.

-the characteristic symptoms of acute inflammation:

1-increasing of permeability of kidney as a result of histamine and other mediators.

لو احنا بنحكي عن زيادة النفاذية بالاعوية الدموية هاد بيكون طبيعي، بس لو بنحكي زيادة النفاذية بالكلية هاي مشكلة و كبيرة كمان، ليه؟؟؟
هيك.

لا بمزح، لأنه الكلية بتعمل filtration و الfiltrate بالعادة و بالوضع الطبيعي بيحتوي على water و بعض الelectrolytes لكن ما بيحتوي مثلا على بروتين او جلوكوز او RBC او WBC، بس لو كان الurine في هدول الاشياء زي البروتين و RBC فهاد بيكون indication انه فيه مشكلة بالكلية و بيصير عندي hematuria و هو عبارة عن increasing of RBC in urine و بيصير albuminuria يعني زيادة الالبومين بالurine.

2-Glomerulus swelling and thickness, which cause decreasing in efficacy of filtration mechanism, so decreasing in Glomerular filtration rate (GFR), therefore formation and excretion of urine which cause Oliguria (decreasing of urine output) and the result is increasing of serum urea.

و نتيجة الخلل الي صار بالكلية انها ما بتعمل urine output بشكل طبيعي فهي بتعتقد انه هاي المشكلة صارت بسبب قلة ال blood supply بيكون قليل فالبتالي رح يتحفز renin الي زي ما بنعرف كلنا انه بالنهاية رح ينتج 2-angiotensin الي رح يعمل:

1-directly Na and water retention.

2-stimulation of aldosterone secretion, so Na and water retention occur.

فهاد رح يزود من blood volume و cardiac output فهيك الجسم بيعتقد انه رح تصل كمية اكبر من الدم للكلية يعني filtration اكثر يعني more urine formation، بس فعلياً المشكلة ما كانت بال blood volume او cardiac output بل كانت بشكل اساسي بال thickness الي صار بال membrane نتيجة ال acute inflammation. طب شو بصير بعد هيك!؟!

معظم حالات APSGN بصير الها recovery و ممكن يكون self-limited او من خلال treatment، و بعض الحالات نتيجة ال acute inflammation و ال damage الي بصير بال membrane و dysfunction الي بصير بالكلية رح يحوّل الى acute renal failure لكن مع العلاج ببصير recovery، بس المشكلة بحالات نادرة بيكون فيه التهابات مستمر بسبب وجود هاي البكتيريا بشكل مستمر، فهون رح تحوّل ال acute inflammation ل chronic inflammation و الجسم بال chronic زي ما حكينا ١٠٠ مرة انه الجسم ما رح يقدر يعمل repair to damaged tissue فيتالي الجسم رح يعمل fibrosis و هون بكون عم بحكي عن chronic renal failure بس هاد بحالات نادرة.

-Symptoms of APSGN:

الاعراض في منها خاصة بال kidney و في منها خاصة بال inflammation نفسه.

-نبدأ بالاعراض الخاصة بالكلية، نتيجة الالتهاب الي صار هو زيادة بال permeability اذاً proteinuria و hematuria و نتيجة ال thickness in basement membrane هاد بي عمل oliguria و dysuria يعني صعوبة عملية ال urination، وحتى ال urine يكون dark in color نتيجة وجود RBC و البروتينات فيه.

-الاعراض الخاصة بال inflammation، زي fever و صداع و edema، ال edema بتبدأ بشكل اساسي بال face و تحديداً under the eyes، اذاً ال characteristic symptom بهاد المرض هو facial and periorbital edema و بعد هيك بتتحول ل general edema فبصير weight gain نتيجة ال edema، و بيصير كمان زيادة بضغط الدم و زيادة بال heart rate نتيجة ال stimulation لل renin system زي ما شرحنا قبل شوي.

-Diagnosis:

التشخيص من خلال blood test و urine test، ال urine test له علاقة بال proteinuria و hematuria، بحيث وجود البروتين و ال RBC بال urea اشئ غير طبيعي و هاد بيأكد وجود مشكلة بالكلية، و بعرف طبيعة هاي المشكلة من خلال blood test، بحيث بيكون فيه characteristic antibody الي هما ASO و ASK و البكتريا الها antigen اخر و هو DNase B ف كمان بنلاقي antibody تالت و هو Anti-DNase B.

و كمان من خلال blood test بنعمل determination لل serum urea بحيث بحالة المرض هاد رح تكون نسبتها عالية، و كمان بنقدر من خلال creatinine level، بحيث ال creatinine يعتبر ال main parameter الي بحدد function of the kindey يعني زيادته بيعطي اشارة انه فيه مشكلة بوظائف الكلى.

و كمان ممكن نعمل تشخيص من خلال metabolic acidosis بحيث بيكون نسبة ال bicarbonate قليلة الي مسؤولة عن acid-base balance يعني حيكون عندي decreasing in pH و هاد اسمه metabolic acidosis.

-Treatment:

1- اهم اشئ هو انه نريح ال kidney، كيف؟؟

من خلال انه نعمل decreasing in fluid and sodium intake بحيث وجود الصوديوم و السوائل بي عمل اجهاد للكلية.

2- من خلال glucocorticosteroids الي يعتبر strong anti-inflammatory عشان نقلل من الالتهاب و كمان بنعطي المريض antibiotic عشان يقتل البكتريا و نريح الجسم منها و نحل المشكلة.

2-Nephrotic Syndrome (Nephrosis):

It is a kidney disorder characterized by high protein in the urine, low blood albumin levels, lipiduria, high blood lipids, and significant swelling (massive edema).

المرض الثاني هو Nephrotic syndrome و اكيد بيختلف عن اول مرض شرحناه و هو Nephritic syndrome، من خلال الشرح رح نعرف الفرق.

بشكل عام ال nephrosis هو secondary outcome لأمراض أخرى، قد تكون renal disease او other disease زي HTN، السكري، systemic lupus او بعض الادوية الي كلهم ممكن يعملوا severe inflammation بال glomerulus و هاد يؤدي لل nephrosis.

ال-main renal disease الي بي عمل nephrosis هو acute case of glomerulonephritis.

-طب شو الفرق بين هاد المرض و اول مرض شرحناه!؟

الفرق بنلاحظه من خلال التعريف، بحيث:

1-ال nephrosis بيكون characterized ب نسبة عالية من البروتين بال urine يعني proteinurea، طب محنا قلنا كمان انه المرض، الاول فيه protienurea فشو الاختلاف؟

الاختلاف سيكون بالquantity فلو بنحكي عن more than 3.5 gram/day هاد بيكون Nephrosis بس لو كانت اقل 3 جرام/اليوم هاد بيكون اول مرض الي سميناه nephrotic syndrome و هاد اول فرق.

٢-تاني فرق هو بالnephrosis بيكون فيه low blood albumin level و هاد بنسبيه hypoalbuminemia، و هاد ما كان موجود ب اول مرض بحيث بالمرض الاول صح كان فيه proteinuria لكن الامر ما وصل انه تقل نسبة الالبومين بالدم نفسه.

٣-بهاد المرض lipiduria يعني وجود lipid بالurine و هاد ما شفناه ب اول مرض و هاد بياكد انه فيه increasing in permeability يعني فيه severe damage in basement membrane فهاد ادى ل excretion لكميات كبيرة من البروتين و الجلوكوز و الليبيد.

٤-بيكون فيه high blood lipids و رح نشرح كيف بتصير بالPathogenesis.

٥-اخر اشي انه بيكون فيه significant swelling نتيجة massive edema، طب اول مرض برضه كان فيه edema لكن هون بيكون massive and severe edema.

-Pathogenesis of Nephrosis:

any cause made severe damage in glomerulus → loss of basement membrane function → increasing in permeability → more loss of the protein, lipid and electrolytes → Hypoproteinemia (hypoalbuminemia) → so decreasing in osmolar pressure in blood → movement of fluid from blood to tissue → massive edema.

-why lipiduria and increasing of lipid profile occur?

=lipiduria due to increasing in permeability.

=increasing of blood level of lipid due to activation of the liver, which mean that as a result of hypoalbuminemia (albumin synthesize in liver), so as compensatory mechanism to decreasing of albumin level → over-activation of liver occur to synthesize proteins and in the same pathway VLDL synthesis occur, which

mainly contain triglyceride and in circulation it convert into LDL, so increasing in triglyceride and cholesterol level in nephrosis.

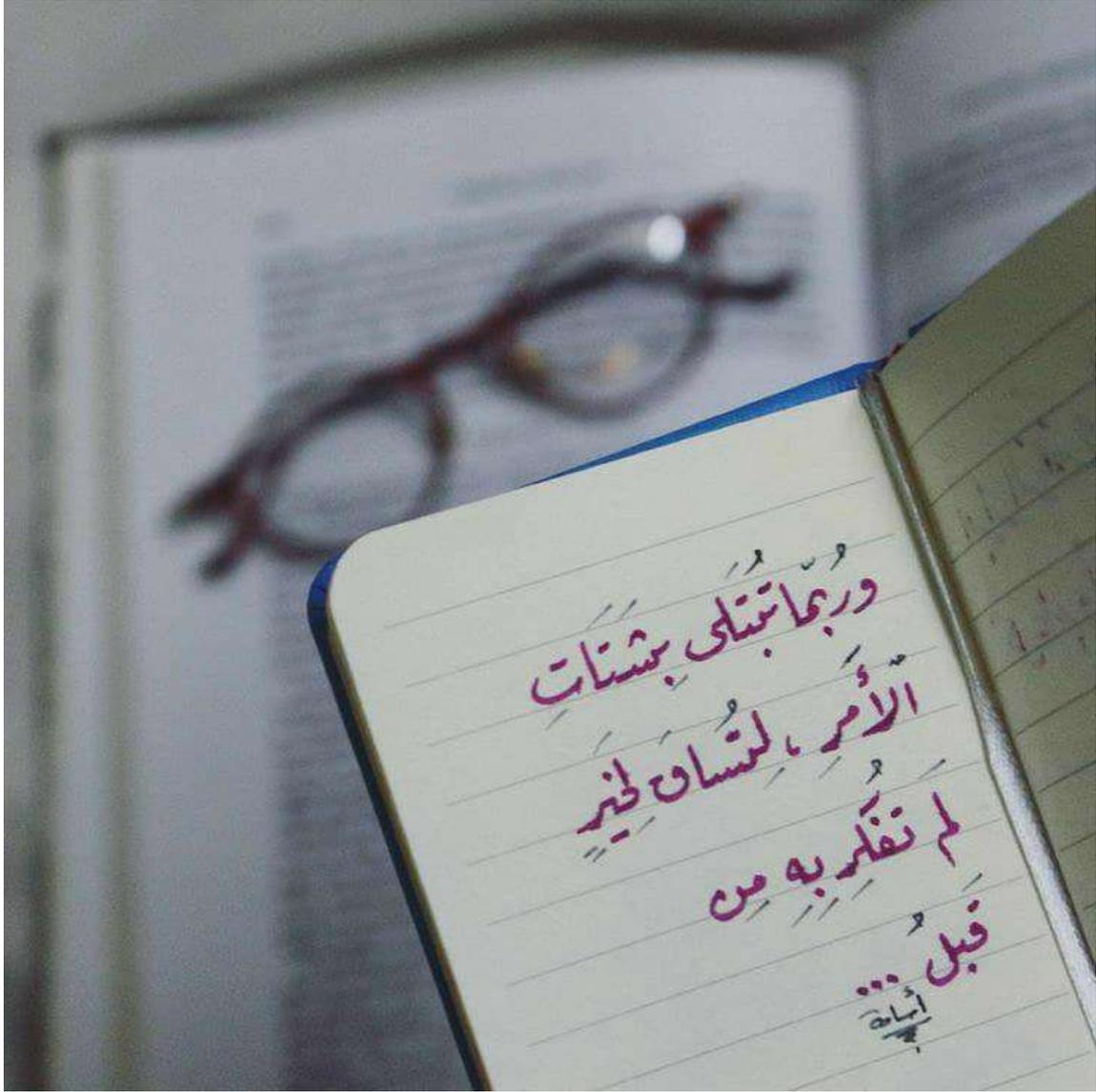
-Symptoms of nephrosis:

الاعراض نفسها الي تعرفنا عليها بالتعريف قبل شوي وبجانبهم فيه main characteristic symptom وهو Anasarca و هي نفسها massive edema.

و فيه كمان اعراض الها علاقة بال compensatory mechanism و تحديداً Renin-aldosterone system نتيجة ال decreasing in the function of the kidney و هاد بيكون بالنهاية 2 angiotensin الي بينشط sympathetic nerves system اذاً رح يصير increasing on cardiac output and increasing in heart rate بالتالي بنحكي عن Tachycardia و hypertension و بجانب هاي الشغلة ال aldosterone بيعمل sodium and water retention بالتالي بيزود من مشكلة ال Anasarca.

-Treatment:

بيعتمد على glucocorticosteroids و ممكن كمان بستخدموا ACE-inhibitor الي بتعمل blocking ل انزيم ACE الي بيحول 1 angiotensin ل 2 angiotensin الي بيعمل مشاكل زي hypertension و tachycardia و كمان بيساهم بمشكلة ال Anasarca.



Pathophysiology

-Urinary tract obstruction:

It is the drop or decrease in the normal urine flow through any part of urinary tract causing urinary retention.

-Two causes :

- 1- Renal stones (urolithiasis, kidney stones, renal calculi)
- 2- Benign prostatic hyperplasia.

--

Renal stone:

It is the formation of stones anywhere in the urinary tract.

في معظم الحالات يكون حجمه صغير و بدون أي أعراض لكن تبدأ الأعراض بالظهور نتيجة زيادة حجم هذه الحصوات ، وأول عرض رح يعمله هو decrease in urine flow .

Types of the renal stone :

- 1-calcium oxalate stone 75% of the renal stone.
و يمكن تكون كمان calcium phosphate stone or calcium carbonate stone .
- 2-cystine stone
- 3-uric acid stone (urate stone)
- 4-struvite stone (magnesium, ammonium, phosphate)

الأسباب تختلف باختلاف النوع الحصوات .

Causes of calcium oxalate stone:

- 1-hypercalcemia = increase the calcium levels in the circulation.

هاد الدم يحدث له فلترة من خلال الكلية ، هاد يزيد من مستوى الكالسيوم بالفلتره الداخلة للكلية ف رح يزيد احتمالية الترابط أو ال interaction بين الكالسيوم والأيونات الأخرى مثل الكربونات أو الفوسفات أو الأوكسالات فالنتيجة ترسب المركبات هاد .

ال hypercalcemia نفسه ممكن تكون بسبب مرض أو دواء معين أو طعام معين.

2-decrease in fluid intake.

الناس الي بيشربوها مي قليل لأنه يزيد من تركيز البول (بول يحتوي على أيونات أو electrolyte كثير) .

3-hyperparathyroidism = increase in para thyroid hormones

هاد الهرمونات بشكل طبيعي بتعمل توازن لتركيز الكالسيوم في الدم ويؤثر على الكلية و الأمعاء الدقيقة ، عن طريق زيادة امتصاص الكالسيوم من الأمعاء الدقيقة لكن مش كل الكمية ، فالزيادة فيه يعني hypercalcemia ثم يصل إلى الدم والكلية ويعمل نفس المسار، ووجدوا أيضاً أنه هاد الهرمونات لها قدرة على زيادة ال Reabsorption of calcium كمان ، الجزء الأكبر من الكالسيوم يحدث له إعادة امتصاص ويعود مرة أخرى للدم ثم للكلية ، ويقال من امتصاص الفوسفات في الكلية يبقى حيزود من تركيز الفوسفات في الفلتر فالنتيجة أنه عند تلاقي الكالسيوم رح يرتبط مع الفوسفات وتكوين الحصوات .

عشان كده ال calcium phosphate stone اكثر نوع بسببه .

4-vegetarian people

لأنه الخضروات بتحتوي على كمية كبيرة من ال oxalate فبالتالي رح تزيد نسبته في الدم ويرتبط مع الكالسيوم ويكون calcium oxalate stone

5-basic ph or alkaline ph

يعني ما في كمية كافية من H+ ف ال oxalate مش رح يتحول ل oxalic acid و ال carbonate مش رح يتحول ل carbonic acid وال phosphate مش رح تتحول ل phosphic acid و الثلاثة رح يتراكموا بالدم ويرتبطو مع الكالسيوم .

6-infection (urinary tract infection)

وجدوا إنها ممكن تزود من risk formation of calcium stone لأنه البكتيريا بالغالب بتزود من ph

Causes of uric acid stone:

1- Hyperuricemia is an excess of uric acid in the blood

هاد بيكون نتيجة مرض النقرس (Gout)

والناس الي بياكلوا الوجبات الحمراء التي تحتوي على كميات كبيرة من ال burin الي بيتكسر ويتحول ل uric acid في الدم و رح يصير للدم فلترة في الكلية يبقى رح تزود نسبته.

-Gout

-increase in red meat intake

-acidic ph of the urin

لأنه الحمض في الوسط الحمضي مش رح يتفاعل ورح يتراكم

Causes of cystine stone :

هي عبارة عن حالة نادرة أنه تصير ،

Genetic disorder as result of mutation in cystine transporter in the kidney especially in proximal tubule

هاد وظيفته أنه الحمض الأميني الذي يحدث له فلترة يعيد امتصاصه لأنه ممنوع يكون موجود الحمض الأميني بال filtrate ، فلو هاد كان فيه طفرة الكلية رح تيجي تعمل فلترة للدم الي فيه cystine وال cystine مش رح يصيرله إعادة امتصاص من خلال هاد الناقل لهيك يتراكم في ال filtrate .

Causes of struvite stone :

This stone from three components:

1- magnesium

2- ammonium

3- phosphate

سبب الأساسي لل *infection with stoil bacterial* ،

التي تصل للجسم ثم للكلى ، وظيفتها تفاعلات مع النيتروجين وبحول ليوريا، هاد في التربة لكن لو وصلت للإنسان في الكلية ورح تحول اليوريا الموجودة في ال *filtrate* إلى أمونيا والأمونيا رح أمونيوم NH_3 to NH_4 + و بعد كده رح ترتبط مع الفوسفات ومع المغنيسيوم ورح يصير كومبلكس .

-Symptoms:

نتيجة زيادة حجم الحصوات .

1- severe pain (renal colic) result of movement of the stone

2- Nausea and vomiting

3- Blood in urine (large kidney stones)

4- UTIs fever

5- decrease urea flow or output (Dysuria)

6- frequency sensation of urination

7- incontinence of urination يعني عدم التحكم في البول

-Treatment:

بيعتمد أول شيء على ال *cause agent*

يعني لو المشكلة مع الكالسيوم *hypercalcemia* لازم أقل من الطعام الي فيه كالسيوم مثلاً ،
ولازم يكون فيه أخذ كميات يومية كافية من السوائل ، وأعمل *neutral ph*

لو المشكلة *hyperuricemia* فلازم أقل من الأكل الي بيحتوي على الطعام فيه بيورين ، ونعمل
basic or neutral media ph

لو المشكلة *cystine* ما في حل لأنه طفرة

لو المشكلة *struvite* ممكن ناخذ *antibiotics* ونقل الأكل الي فيه مغنسيوم مثلاً،

لو حجمهم كبير كثير ممكن الجراحة بإزالتها أو

Fragmentation of the stone (lithotripsy)

من خلال الليزر أو shock wave يعني تفتيت الحصوات ممكن إخراجها مع البول.

-Nephrosclerosis:

It is hardness of the walls of the small arteries and arterioles of the kidney.

رح يقلل من وصول الدم في إلى الكلية و تدمير أنسجة الكلية ف يتحول ل renal failure (لما يكون chronic)

-Causes:

Primary cause:

1-Aging:

By aging, elasticity of the endothelial layer of blood vessels (in any tissue in any organ) is decrease so hardness and narrowing .

هاد الإشي ما بصير مع كل الناس في ناس كبار بصير معهم كده وناس لأ ، عشان كده بقدر أعتبره Risk factor كمان .

Secondary cause : يعني مرض ممكن يصاحبه هاد الحالة :

1- hypertension: main cause so we called this hypertensive nephrosclerosis

2- DM : diabetes mellitus (diabetic nephrosclerosis) .

-Pathogenesis of hypertensive nephrosclerosis:

1- Hypertension = increase in blood pressure as result of increase in cardiac output or increase in vascular resistance .

2- so Decrease blood to nephron (to the kidney) so Renin enzyme

لأنه دائما نقصان الدم الواصل للعضو (الكلية) يحفز ال RAS system

3- Renin enzyme convert angiotensinogen to angiotensin 1 (just intermediate)

4- angiotensin converting enzyme (synthesize in lung and work in liver) convert angiotensin 1 to angiotensin 2 (this is main player is RAS system via direct and indirect effects

Direct:

- vasoconstriction so more increase in resistance so decrease in blood supply on kidney.

- increase sodium and water retention (Reabsorption) so increase blood volume so increase in cardiac output so hypertension .

Indirect:

- Activation sympathetic nervous system so more cardiac output and resistance.

- activation secretion of aldosterone which do sodium and water retention.

يعني المشكلة الأساسية مش في ضغط الدم الواقع على الجدار للنسيج الكلوي على قد م هي المشكلة بنقصان الدم الواصل للكلية لانو هاد مرض مزمن مستمر لمانهاية، ونتيجة نقصان الدم رح يعمل ischemia الي رح تعمل damage of renal tissue by necrosis .

ولأنه التدمير مزمن مش رح يصير فيه repair رح يلجأ للحل البديل وهو ال fibrosis = atrophy so decrease in kidney size this lead to chronic renal failure

-Diagnosis:

1- evaluation of the kidney function by blood test

بنعمل management of creatinine and urea

الكيرياتين أهم برايمر لفحص وظائف الكلية

- urine analysis المفروض ما يكون فيه جلوكوز وبروتين

- ultrasound of the kidney عشان أحدد حجم الكلية لو طبيعي أو قل ، ولو فيه hardness او لا

-Treatment:

من خلال علاج السبب لو مشكلتي ارتفاع ضغط الدم لازم أعمل تحكم في ضغط الدم ولازم يكون المريض ملتزم بشكل كامل في العلاج ، وأهم علاج في المرض هاد عشان نممنع هاد التطور من خلال الأدوية التي تعمل على RAS system

1- ACE inhibitors

2- RB = angiotensin 2 receptor blockers

3- direct renin inhibitors

لو مشكلتي مع السكر لازم أعمل تحكم فيه عشان م يصير hyperglycemia و لازم المريض يكون ملتزم بالعلاج .

حين تتحدث مع الله؛ لن تكون محتاجاً لقول:

أعتذر عن إزعاجك في هذا الوقت، أيمكنك أن تمنحني
دقيقة من وقتك؟

- أتعلم ما المهم في كل هذا؟

أنه يعلم كل شيء بدون أن تنطق بكلمة، مع ذلك يسمعك
ولا يمل، ولا يقول لك تحدثنا في هذا ألف مرة ..

- الوحيد الذي تحبه منذ زمن مع انك لم تقابله، قد ترفع
يديك للسماء وتدعوه بما تريد، ولن يعجز عن تدبير
امورك ..

- لذلك اذهب اليه ولا تتردد يا صديقي 

Pathophysiology

-Congenital disorders:

-defects during development of the kidneys.

it may be structural defects (normal function of kidney) or structural and functional defects.

و المطلوب من هاد المرض بس الانواع و التعريف.

-Types of congenital disorders:

1-Vesicoureteral reflux.

-congenital disorder (structural and functional), it's a defect on the formation of the valve between the ureter and bladder.

بالحالة الطبيعية ال ureter بيوصل ال urine الي بيتصنع بالكلية و ينقله لل bladder من خلال انه فيه valve بيفتح بجهة وحدة بس (من الكلية لل bladder)، يعني مثلا لما يصير filling لل bladder ما رح يفتح ال valve فال urine ما بيرجع هيك للكلية.

بس بهاد المرض ال valve ما بيفتح، يعني الكلية بتكون شغالة بشكل طبيعي و تنتقل ال urine لل uterus بس ال valve ما بيفتح، فالنتيجة انه ال urine رح يصير له reflux و يرجع للكلية مرة ثانية و هاد بيعمل مشاكل كتيرة زي عدوى و التهابات و ممكن يصير acute renal failure و chronic renal failure لو ما تم علاج الموضوع.

2-Agenesis.

congenital disorder (structural and functional), failure of one kidney to develop.

يعني الجسم بيصنع كلية وحدة و الثانية ما بصنعها و السبب غير معروف، يعني ممكن يكون وراثي او اي سبب تاني عمل هاي المشكلة، و الكلية الي متكونة بتكون طبيعية بدون مشاكل و الانسان بيقدر يعيش عادي.

3-Hypoplasia.

congenital disorder(structural and functional), failure of one kidney to develop to the normal size.

و الفرق واضح بين هاد النوع و agenesis انه بهاد المرض بيكون فيه two kidneys بس وحدة بيكون حجمها صغير بس ال agenesis بيكون فيه كلية وحدة بس، و ال function تبعت الكلية الي حجمها صغير اكيد بيكون اقل من الطبيعي.

4-Ectopic kidney.

congenital disorder(structural), one kidney and its ureter are not located in the normal position, which found in the lower part of the abdomen or in pelvis(بالحوض), and its function is normal.

المشكلة الوحيدة الي ممكن تصير بال ectopic kidney انه ممكن يصير twisting in ureter و هاد ممكن يعمل obstruction.

5-Horseshoe kidney.

congenital disorder(structural) which connection and fusion occur between the two kidneys during development, and the function of both kidneys is normal.

6-Nephroblastoma (Wilm's tumor).

It is a defect in the tumor suppression gene (Wilm's tumor gene) at chromosome 11 leading to cancer in one kidney.

بهاد المرض بيصير tumor suppression gene بال suppression gene او اله اسم ثاني و هو Wilm's tumor gene الي وظيفته هو حماية الكلية من الكانسر، و موجود بكروموسوم 11. بشكل عام جسم الانسان فيه بروتينات بتحمي الخلايا من الكانسر، فلما جسم الانسان بيحتاج لهدول البروتينات، بيعمل transcription للجين الخاص فيه و بيتصنع ال mRNA الي بيروح على الرايبوسوم بالسايكوبلازم و بصيرله translation للبروتين الي بيحمي من الكانسر.

و بالكلية موجود ال tumor suppression gene الي بيحمي من الكانسر، و عند بعض fetus ال بيصير طفرات بهاد الجين فالجسم ما بيقدر يصنع ال tumor suppression protein، و ال fetus هاد بيكون عُرضة انه يصيرله كانسر بكلية وحدة بس فعشان هيك يعتبر هاد المرض unilateral، و هاد الكانسر يعتبر most common kidney cancer in children و بيصيرله تشخيص عند الاطفال من سنتين لخمس سنوات.

-Symptoms of Wilm's tumor:

1-main symptom is abdominal mass and swelling

و الانتفاخ الزايد بيكون unilateral يعني الانتفاخ بالجهة تبعت الكلية الي صارلها كانسر.

2-other symptoms such as abdominal pain, fever, high blood pressure, vomiting, hematuria and loss of appetite.

-Renal failure:

It is a condition occurs when the kidneys lose the ability to filter/remove the waste product from the blood sufficiently.

بنعرف انه وظيفة الكلية الاساسية هي filtration of blood to remove waste product، بس بحالة هاد المرض الكلية ما بتكون قادرة تعمل لفترة.

-mainly there are two types of renal failure:

Acute renal failure which is rapid and reversible, chronic renal failure which is slow and gradual irreversible.

يعني الاشي الي ببسبب ال acute renal failure يعتبر reversible، يعني الكلية بتراجع للوظيفة الطبيعية بس لما نعمل treatment لل cause، بس المشكلة بتصير لو ال casue ضل مستمر و ما عالجناه بهاي الحالة ال dysfunction بيستمر و يمكن يُحول ال acute ل chronic renal failure و هاي تعتبر slow and gradual damage in kidney و بيكون irreversible بمعنى انه لو الكلية وصلت لهاي المرحلة خلاص مافي امكانية ارجع الكلية لل normal function و هنا بيكون عنا حلين:

١- زراعة كلية جديدة transplantation.

٢- غسيل الكلى dialysis.

نبدأ بكل نوع لحال.

-Acute renal failure: rapid, reversible

بشكل عام الاساس بهاد هو التهاب او decreasing in blood supply.

-Causes:

A-nephritis.(inflammation in kidney)

inflammation → damage in cells and swelling → decreasing in filtration efficacy → decreasing in glomerular filtration rate → decreasing in kidney function.

B-ischemia (decreasing in blood supply so decreasing in renal function) which cause hypoxia.

شو هي اسباب ال ischemia الي ممكن تعمل acute renal failure؟؟

1-Heart failure which its insufficient pumping from the heart so insufficient amount of blood reaching to kidney so ischemia and acute renal failure.

2-fibrosis in tubules and blood vessels → narrowing → decreasing in blood supply to kidney → acute renal failure.

3-severe burn in all body → severe hypovolemia → decreasing in cardiac output → decreasing in blood supply to kidney → acute renal failure.

-also burns cause destruction in red blood cells and its metabolites such as hemoglobin and precipitate in kidney which may cause inflammation and obstruction in kidney so decreasing in efficacy of kidney function so acute renal failure.

4-severe damage in skeletal muscle and myoglobin precipitate in kidney and same pathway of hemoglobin occur.

C-nephrotoxins.

its chemical substances cause damage in kidney cells such as NSAIDS and ccl4.

من ال NSAIDS زي الديكلوفين مثلاً، عشان هيك بنصح الناس ما يوخدوا ديكلوفين بشكل مستمر بحيث هاد بيعمل مشاكل و احداها ال acute renal failure.

D-chemical obstruction.

يعني انسداد بال blood vessels الي بالكلية نتيجة مثلاً blood clots او kidney stones و هاد بيعمل كله damage in kidney cells و بيعمل بالنهاية acute renal failure.

--

-Chronic renal failure: slow, gradual irreversible.

ال-chronic renal failure بمعظم الحالات بيحتاج سنوات ليظهر لكن ممكن حدوثه خلال شهور، و الي بيحدد حدوث ال chronic renal failure شغلتين:

-Causes:

A-chronic renal diseases.

و اهم الامراض هي chronic inflammation زي nephritis و كمان مرض تاني زي polycystic kidney diseases.

B-chronic disease such as hypertension and diabetes.

بحيث من ال chronic complication لل hypertension هو انه يعمل chronic renal failure، و نفس الاشئ بالسكري من ال chronic complication بيصير diabetic nephropathy، و طبعاً مش كل مريض سكري او hypertension بيصير عنه chronic renal failure، بس بيكون risk اكثر من غيره، و بشكل عام كل ما كان مريض السكري او ارتفاع ضغط الدم ملتزم بالعلاج و life style management فهاد رح يأخر حدوث المرض بشكل كبير.

C-long exposure to nephrotoxic substances.

D- no management and treatment of acute renal failure.

-Stages of chronic renal failure:

1-Early stage (decreased reserve)

١-ببصير damage ب 60% من ال nephron بال two kidneys، و ال 40% بصير لهم adaptation و بيزودوا من ال capacity على عملية ال filtration كتعويض النقص الي صار، يعني بهاد ال stage بتكون الكلية functional لكن اكيد مش 100%.

٢-نتيجة ال decreasing بال nephron اكيد رح تقل ال glomerular filtration rate و كمان ال serum creatinine level بيكون normal و ال urea level بتكون .normal

٣-بهاد ال stage ما بيكون فيه clinical symptoms، ليه؟؟؟

لأنه بيكون فيه 40% من ال nephron شغالة وبتعوض النقص.

2-Second stage (renal insufficiency)

١-ببصير damage بتقريباً 75% من ال nephron.

٢-بيكون فيه decreasing in glomerular filtration rate و بيكون اكثر من اول stage،

و ببصير كمان increasing in serum creatinine and urea levels، و هاد بيأكد انه صار renal insufficiency او renal dysfunction.

٣-بيكون فيه electrolyte imbalance لأنه الكلية بتكون غير قادرة انها تعمل control بال excretion of electrolytes و كمان ما رح تقدر تعمل reabsorption لل electrolytes، و ال filtrate بيكون فيه كمية كبيرة من electrolytes.

٤-بيكون فيه urine formation او urine output و ال nephron بتعتمد بتكوين ال urine على osmotic diuresis لأنه ال filtrate زي ما قلنا بيكون فيه نسبة عالية من electrolytes فبيكون عنا سحب لل water من interstitial fluid، يعني ال urine بيكون diluted urine و هاد characteristic لهاد ال stage و كمية ال urine اقل من الطبيعي.

3-Last stage (end stage renal disease)

١-بهاد الstage الكلية بتكون ك structure لكن بدون وظيفة يعني منظر بس بتكون، لأنه الكلية بتكون فقدت اكثر من 90% من الnephron.

٢-الglomerular filtration rate تقريبا صفر.

٣-بالنسبة للurine formation فبتتكم عن severe oliguria او حتى Anuria يعني مافي urine output، بنتكلم عن كميات قليلة جدا جدا و جدا.

٤-الelectrolytes بتكون عالية و creatinine و urea بيكونوا عاليات بالدم، الwaste بتكون موجودة بالجسم و هاد الstage بيكون قاتل و المريض الي بيوصل لهاد الstage مباشرة لازم يعمل غسيل كلّي، و الافضل المريض يعمل غسيل كلّي من ثاني stage عشان ما يوصل للstage هاد، او ممكن زراعة كلية.

بس مافي امل نهائياً الكلية ترجع تشتغل طبيعي:)

-Symptoms:

الاعراض واضحة بالاسلايد و رح نشرح شوي منها بس.

-بالacute بيصير shortness of breath نتيجة الpulmonary edema.

-بالchronic تحديدا بالearly stage بيصير foamy urine نتيجة تراكم البروتين بالurine.

رح نشرح الآن بشكل تفصيلي ل الاعراض تبعت chronic و تحديدا الend stage:

1-Skin itching due to accumulation of waste product in the body.

و اكثر اشئ اله علاقة بالitching هو phosphorus بحيث مرضى الend stage renal disease بيعانوا من hyperphosphatemia و الفسفور لما يتراكم بالجلد بيعمل itching.

2-hyperpigmentation.

بالوضع الطبيعي فيه هرمون اسمه melanocyte stimulating hormone الذي يعمل لتنشيط لل melanocyte الذي رح تنتج الميلانين يعني pigmentation ، و هاد الهرمون يبصيرله excretion من خلال الكلية، بس بحالة end stage الكلية ما بتكون شغالة يعني مافي اخراج لهاد الهرمون و رح يتراكم يعني hyperpigmentation .

3-peripheral neuropathy due to imbalance in electrolytes.

بنعرف انه المسؤول عن nerve function و الذي بحدده هو وجود electrolytes زي صوديوم و بوتاسيوم و كالسيوم، بس بمرضى ال end stage بيكون عندهم:

hyperkalemia, hypocalcemia and hyponatremia.

يعني قلة بالصوديوم و الكالسيوم و نسبة كبيرة من البوتاسيوم ، فيعني بوتاسيوم كثير و صوديوم قليل يعني hyperpolarization كثير يعني decreasing in nerve function يعني neuropathy.

4-Sexual dysfunction.

اله علاقة بال peripheral neuropathy.

5-Arrhythmia and heart failure due to hyperkalemia.

6-Encephalopathy due to accumulation of urea so increasing in urea level in blood.

7-osteodystrophy.

8-Tetany, it's involuntary contraction of the muscle due to hypocalcemia.

9-Uremic frost.

يعني تكوّن طبقة بيضة على الجلد و رائحتها كريهة جدا و بتشبه رائحة ال urine و بتتكون نتيجة ال excretion of urea by the sweat، يعني عشان الكلية مش شغالة فالجسم بيدور

على مصدر ثاني عشان يطلع اليوريا برا الجسم فبطلعها من خلال العرق، فلما يصير evaporation لل sweat فبصير crystalization لل urea على الجلد.

10-Frequent infection due to dysfunction of immune system.

11-Anemia.

الانيميا الها علاقة بهرمون اسمه erythropoietin ، هاد الهرمون يصنع بشكل اساسي بالكلية و بيعمل stimulation لل red blood cells، فبحالة المرض اكيد ما يتم تصنيع الهرمون هاد يعني بيصير انيميا.

12-Edema (general and pulmonary).

هاد منطقي لأنه مافي urine output يعني رح تتراكم السوائل جوا الجسم، و ال edema ممكن تصير بالرئة و تعمل صعوبة بالتنفس و dyspnea و ممكن يعمل infection بال lung.

13-Hypertension.

نتيجة ال electrolyte imbalance و hypervolemia و renin system .

--

-رح نشرح ال osteodystrophy الي بيصير نتيجة ال chronic renal failure، بحيث المرضى الي بيعانوا من osteodystrophy بصيرلهم اشي اسمه bone demineralization يعني decrease in bone mass و كمان بصيرلهم bone resorption و بالأخر بصير osteoporosis و كل هاد نتيجة قلة نسبة الكالسيوم بال bone، طب كيف بصير!؟؟

1-Decreasing in activation of vitamin D.

ال vitamin D هو inactive form و الي بيحواله لل active هو kidney cells و ال active form منه اسمه calcitriol و هاد مسؤول بشكل اساسي عن امتصاص الكالسيوم من الامعاء، و هاد كله بالوضع الطبيعي.

so in end stage chronic failure which mean non functional kidney → no active form of vitamin D → decreasing in absorption of Calcium from the intestine → decreasing in concentration in blood → hypocalcemia.

2-Decreasing in phosphate ion excretion → hyperphosphatemia.

=so as a result of hypocalcemia and hyperphosphatemia → activation of parathyroid gland → secretion of parathyroid hormone → parathyroid hormone control of Calcium concentration in the blood via calcium resorption (يعني يسحب الكالسيوم من العظم) → so decreasing in calcium concentration in bone → decreasing in bone mass → osteoporosis.

ملاحظة: الparathyroid hormone يفرز بحالتين (مش لازم يكونوا مع بعض) و هما hypocalcemia او hypophosphatemia لأنه يزود من تركيز الكالسيوم بالدم زي ما شفنا و بيزود من ال excretion للفوسفيت من الكلية و بما انه بنحكي عن end stage يعني ما رح يزود ال excretion للفوسفيت لأنه الكلية اصلا non functional، يعني الparathyroid ما رح يآثر نهائياً على الphosphorus.

-Diagnosis:

التشخيص بشكل عام للacute و الchronic بيكون من خلال blood test بحيث حساب الurea و creatinine و nitrogen waste product الي اسمها azotemia و حساب كمان للelectrolytes.

و ممكن من خلال urine volume و كمان ultrasound.

-Treatment:

اهم اشئ بالعلاج لو بحكي عن acute هو علاج الcausative agent.

لكن لو ما عالجتها رح تتطور للchronic و هون لو كان بالearly او second stage فالأفضل هو غسيل الكلى، اما بالend stage ممكن نعمل غسيل كلى او زراعة كلية.

Pathophysiology

CNS disorders

Neurodegenerative disorders :

1- multiple sclerosis

2- Parkinson disease

3- Alzheimer's disease

4- seizure disorders (لا تنتمي لهذه المجموعة)

-

-Neurodegenerative disorders:

مجموعة من الأمراض التي تتميز بفقدان العصبونات وتدميرها (بشكل أبدى لا يتم إصلاح هذا
الفقدان) ، العصبونات هي ال basic unit in the CNS

Loss of neuron = damage in structure and function of the neuron ,
all of this disease is progressive disease (لا تظهر بشكل مفاجئ على الإنسان)
() .

ال main cause بهذا الأمراض هو ال accumulate of specific protein in the
affective area in the CNS

وعلى حسب المكان يختلف مرض عن الثاني

طبعاً هاد ال accumulate ممكن يحدث له speed وينتشر لعصبون ثاني في مكان ثاني
طبيعي ويعمل فيه بردو damage لكن هاد العصبون بضل بال CNS وعلى الأغلب بنفس ال
' affective area

المشكلة الثانية أنه ممكن هاد البروتين الي تراكم يحفز جهاز المناعة ال innate ويعطي
unwanted immune response

-Different types of areas:

1- defects of hippocampus = Alzheimer's

هاد المنطقة بتتحكم بال memory and language and behavior of people ، لذا فإن الخلل في المنطقة يؤدي لخلل في الثلاث شغلات هدول

2- defect of basal ganglia = Parkinson (hypokinetic) Huntington (hyperkinetic) .

هاد المنطقة بتتحكم بال movement والخلل فيها يؤدي لزيادة في الحركة أو نقصان فيها .

3- defect in cerebellum = ataxias

هي عبارة عن uncontrolled movement of the body

4- defect in the myelin sheath = multiple sclerosis

هي عبارة عن ال sheath الي بتغطي العصبون سواء كان في الجهاز العصبي المركزي أو الطرفي

فيه فرق بين ال myelin sheath في كل منهما حسب نوع البروتين المكون لها والدهون أيضاً، والخلايا

في الجهاز العصبي المركزي اسمها oligodendrocyte

في الجهاز العصبي الطرفي اسمها Schwann cells

لذلك فإن الأمراض التي تؤثر في المايلين في العصبي لا تؤثر على الطرفي

لكن الوظيفة لل myelin sheath نفسها في الحالتين وهي أنها تلعب دور أساسي في speed of the signaling
myelinated neurons speed more than unmyelinated neurons

السؤال / هل فعلاً فيه unmyelinated neurons!؟

أكيد، لكن معظم ال myelinated neurons موجودة في ال CNS في منطقة تسمى white matter ، ال unmyelinated neurons موجودة في ال dark matter .

degeneration in myelin sheath as فيه بعض المراجع تصنف ال
neurodegenerative disorders or not

neurodegenerative لكن المرض الي معانا وهندرسه يتبع لل مجموعة

-Multiple sclerosis (MS):

It is a progressive neurodegenerative disorder characterized by demyelination of the CNS neurons.

main cause of this disease ال خلاه في اختلاف بالمراجع على تسمية المرض أنه ال
لا يعتبر aggregation of some protein طب شو السبب!؟

- Autoimmune cause so it is Autoimmune disease

وهاد الي جعل المراجع تختلف على تصنيفه لكن إحنا رح نعتبره ينتمي لمجموعة ال
neurodegenerative

-Disorders which effect on myelin sheath is divided into two types:

1- demyelination diseases:

Distraction or degradation or degeneration of the normal myelin sheath.

يعني هو طبيعي كان وجاء سبب خارجي سبب فيه خلل ،

2- dismyelination diseases:

abnormal formation of the myelin sheath موجود بشكل غير طبيعي

أو ما في عندي نهائياً myelin sheath ،

المرض الي رح ندرسه : النوع الأول لما يكون فيه myelin sheath لكن بسبب خارجي صار
فيها تدمير ، هاد الإشي رح يآثر على أي neuron يعني العصبون المسؤول عن التصرف رح
يصير فيه خلل ، الشعور ، الحركة ، يعني وظيفة العصبون عطل رح تتأثر ،

ملاحظة / تحدث في النساء أكثر بنسبة 1/2 * دايمًا النسوان مفصومات :)) *

طبيب شو هي الأسباب ،أو Risk factors !?

Main cause = Autoimmune cause

Risk factors :

1- infections

2- genetics

3- drugs

هاد الأسباب رح تكون واضحة أكثر بس نشرح الباثوجينيس .

-Pathogenesis of multiple sclerosis:

Main cells : Th 1 and Th17

قبل م نشرح العملية بس بدي أذكر بسرعة أنه ال BBB

Blood brain barrier = ليمنع مرور الخلايا المناعية

طبيب مين المسؤول عن المناعة أو الحماية ل CNS !?

Microglial cells * responsible for the immune response for CNS *

ملاحظة / لا يمكن نفي عدم وجود خلايا مناعية في الجهاز المركزي بالكامل، فيه نسبة ضئيلة جداً وغير فعالة كمان.

ال myelin sheath يحتوي على بعض البروتينات والدهون التي يمكن أن تعتبر antigen

معنى ذلك أنه ال immune system رح يتعامل معاها كجسم غريب أو مع ال

oligodendrocytes على أنها جسم دخيل .

*وقبل ما تسأل كيف خلايا المناعة الي مش مسموح لها أصلاً تدخل على CNS بدها تعرف أنه فيه

بروتين أو دهون على هيئة antigen

جمه.. هينا رح نجابو بس اصبر *

This antigen movement from CNS to another side of body so antigen presenting cells recognizing it and initiation innate and adaptive immune system response this means T helper cells across differentiation process into Th1 and Th17

Th1 :

1- Activation via IL-2 for CD+8 cytotoxic T cell

2- activation macrophages and B cells (IgG) via secretion of interferon gamma

هناك كل شيء تم شرحه سابقاً ، لكن كل هاد الكلام لحتى الآن حدوثه كان خارج ال CNS لأنه فيه BBB

هنا فيه risk factors

1-infection especially viral infections affect on permeability of BBB (increase it)

في حالة هاد رح تقدر تدخل على ال CNS وتهجم على الجسم الدخيل و تهجمها بأي باثواي وتعمل تدمير المايلين .

2- genetic problems in components of BBB

لا يُصنع بشكل سليم ف بصير عندي crossing

-Symptoms:

بتعتمد بشكل عام على المنطقة التي حدث فيها تدمير (demyelination)

1- cerebellum : loss of balance, ataxia, tremor

2- cranial nerve : diplopia ,loss of vision

3- motor nerve tract : weakness, paralysis

4- damage to sensory nerve tracts : paresthesia , Burning sensation .

ممكن الأعراض تكون فيه أكثر من عصبون ف نلاحظ أعراض كلاهما ، ممكن في كلهم ،

-Diagnosis:

1- symptoms

2- imaging (plaques = area demyelination it white colour)

3- evoked potential = measurement of speed and strength of the signal after stimulation patient.

لأنه المفروض أنه ال myelin sheath هو المسؤول عن التحكم بالقوة والسرعة فلو هو متدمر
أكد مش رح يكون مستواهم طبيعي ،

4- CSF

في الوضع الطبيعي ما بتكون موجود خلايا مناعية وسايكوكينز في السائل لكن لو المايلين متدمرة
أكد رح تعدي ويكون نسبتها عالية

- Treatment:

ما في علاج بشكل عالم ممكن بس نقلل ردة فعل المناعة أو حدة المرض

1- immunosuppressive

2- drug's reduced the symptoms

- Parkinson disease (PD):

It is progressive neurodegenerative disorder characterized by hypokinetic movement that caused by loss of dopaminergic neurons in basal ganglia especially in substantia nigra.

*** إلى دارس فارما يغمزلى ***

Substantia nigra = controls movement by balance between two neurotransmitters :Ach and dopamine.

- Cholinergic pathway and dopaminergic pathway:

في حالة المرض ما يكون فيه توازن، المريض رح يفقد العصبونات الي بتصنع دوبامين، ورح يزيد مستوى ال Ach على الدوبامين يبقى رح يآثر على ال motor neurons وبعد كده رح يبلىش ينتقل لل sensory neurons في حالة المرض الشديد .

-Causes:

1- primary PD: alpha synuclein (اسم البروتين المتجمع) aggregation , idiopathic , elderly

يعني بدون سبب معروف ، ملاحظة سريعة هاد البروتين بيلعب دور مهم غير الحركة في DNA repair بس مش رح نتكلم عنه ،

Movement of the vessel and neurotransmitter secretion *

هاد البروتين وجوده مهم عشان يصير فيه إفراز لل NT ، وزيه زي اي بروتين بعد فترة زمنية الجسم رح يتخلص منه من خلال عملية autophagic ، لو صار تجمع اله رح يعمل تدمير في العصبون ، وجدوا في الباركنسون أنه هاد البروتين رح يكون large molecule من تجمعات وهي سبب تدمير العصبونات لكن شو سبب هاد التجمع والتراكم مش معروف ، وجدوا أنه هاد المشكلة بتزيد مع الناس الي كبار بالعمر أكبر من 60

2- secondary PD : encephalitis , vascular disease , dopaminergic antagonist

نتيجة التهاب في CNS , أو بعض الأمراض أو بعض الأدوية .

-Pathogenesis:

alpha - synuclein aggregation in substantia nigra in dopaminergic neurons which damage in this neurons so imbalance between neurotransmitter

Dopamine (inhibitory pathway) absent

Ach + glutamate (excitatory pathway) present = over activation for nigra

-Symptoms:

Four characters symptoms :

1-tremor (الرعشة ونسبة إليها سمي المرض بالرعاش)

يحدث في الراحة بشكل أساسي في اليد ثم الشفايف والقدم ، يختفي أثناء الحركة أو النوم ،
rolling shape في اليد كأنه الإنسان ماسك جرس هيك يكون حركة المريض ،

2- rigidity (hardness in muscle)

3- bradykinesia (بطء في بداية الحركة)

4- postural instability (غير قادر أنه يقف بشكل قائم)

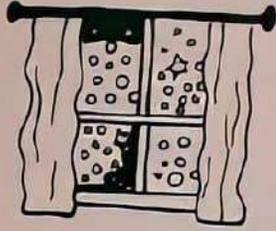
-Treatment:

بيعتمد على أني أرجع التوازن مرة ثانية بين الدوبامين وال Ach من خلال المسارات التالية :

1- dopa-mine replacement therapy or dopa-mine agonist

2- drug stimulation dopamine synesthesis

3- cholinergic antagonist



لا أحد يعلم معاركنا اليومية ، انتصارتنا
التي نصنعها وحدنا ، أن ينهار يومك فبنيته
دعوة ، لا أحد يعرف بأي روح تعود مسادحين
تفتح باب الغربة ، تمنى لو تعود مضطوة ففتح
لك أهلك بابهم ويفرشون لك قلوبهم لترمي
فيها . " لا أحد يعلم ماذا خسرت لتتبع "

آلاء الشافعي

PAR AVION
AIR MAIL
CORRIERO AEREO

Pathophysiology

وضحنا المحاضرة الماضية انه مرض الزهايمر هو neurodegenerative disease ينتج بسبب damage بمنطقة اسمها hippocampus، بس في بعض المراجع بترشح الزهايمر لمرض ثاني اعلى منه و اسمه Dementia و هو الخرف، بس هاد ما بينفي ابدأ انه الزهايمر neurodegenerative disease.

-Dementia:

It's a progressive chronic disease, in which the cerebral cortical function of the brain is decreased.

مرض ال dementia بيصير تحديدا بال cerebral cortex، و المنطقة مسؤولة عن ال control لل cognitive skills يعني المهارات الادراكية زي اللغة و التفكير و الذاكرة. المرض ينتج من اسباب كثيرة زي vascular diseases او congenital او infection بس ال major cause هو مرض الزهايمر، بحيث تقريبا ٧٠% من حالات dementia سببها الزهايمر، و احدي ال subtype لمرض ال dementia هو Alzheimer dementia، يعني الزهايمر سبب و نوع !!!

ال-main characteristic symptom لمرض ال dementia هو loss of the memory بس طبعا لو حكيت هيك و سكتت هاد غلط، ليه؟؟

لأنه عندي نوعين من الذاكرة و هي (short term memory(recent memory) و long term memory، و بمرض ال dementia بيكون عندي loss of the short term memory يعني لازم نحدد، أما ال long term memory بتتأثر على المدى البعيد، بس ال characteristic symptom بال dementia هو loss of short term memory.

-اعراض ثانية لمرض ال dementia:

1-difficulty solving problems

2-difficulty completing familiar tasks.

يعني ما بيعرف يعمل اشياء بيكون هو متعود عليها يعني بيبتل يعرف يوكل و يلبس، يعني بينسى كيف كان يعملها.

3-confusion with time and location.

4-poor judgment.

يعني ما عنده الجرأة يوخذ القرار مناسب :

5-Trouble with images and spaces.

يعني بيخاف من شكله و حتى بينسى شكله و بيتخيل اشياء مش موجودة.

6-withdrawal from social activities.

7-difficulty with language.

8-unfounded emotions.

-Alzheimer's disease (AD):

It is a progressive neurodegenerative disorder characterized by cerebral cortical atrophy and loss of neurons, particularly in the hippocampus.

رح نقارن اول بالcortex بين الnormal brain و الbrain عند مريض الزهايمر:
بمريض الزهايمر بيكون فيه shrinking او يعني atrophy بالcortex، و اكثر مكان
بيصير فيه shrinking هو Hippocampus بسبب الneuron damage.

و المرض هاد شائع اكثر عند النساء

-Causes:

السبب الاساسي هو unknown، بس لأنه بنتكلم عن neurodegenerative disease
يعني السبب بشكل عام للامراض هذول هو aggregation of specific proteins
بمناطق معينة بالدماغ، فبمرض الزهايمر بيكون عندي aggregation of specific
proteins بالhippocampus بشكل اساسي، بس ممكن يصير بمنطقة ال cerebral
cortex، و البروتينات الي بتتجمع و بتسبب الزهايمر، هما بروتينين:

الاول اسمه Beta-amyloid و الثاني tau proteins، و بالaggregation بيكون كل
بروتين لحال، يعني بروتينات ال beta amyloid بيتجمعوا مع بعض و tau proteins مع
بعض.

و مين الي خلى البروتينات تتجمع؟؟

السبب غير معروف، بس فيه risk factors بتزود من احتمالية حدوث تجمعات البروتينات.

-Risk factors:

1-Age (main risk factor)

بحيث وجدوا انه معدل ظهور و حدوث المرض عند الناس الي عمرهم بين 65 ل 74 بنسبة 3%، و معدل حدوثه عند الي عمرهم من 75 ل 84 بترتفع النسبة ل20%، و معدل ظهوره عند الي عمرهم اكثر من 85 بيوصل ل50%.

و بإحصائية ثانية وجدوا انه 10% من المجتمع الي عمرهم اكثر من 65 سنة عندهم زهايمر، بالمقابل تقريبا 30% من المجتمع الي عمرهم اكثر من 85 سنة بيعانوا من الزهايمر.

2-Genetics.

يعني طفرات ببعض البروتينات والانزيمات بتزود من حدوث تجمعات البروتينات.

3-oxidative stress

يعني free radicals ممكن تزود من حدوث تجمعات البروتينات.

-Pathogenesis of AD:

بشكل عام ال initiation للباثوجينييسيس بيعتمد بشكل اساسي على aggregation of two proteins الي هما beta amyloid و tau proteins. اول اشئ رح نتعرف على وظيفة كل بروتين بالحالة الطبيعية:

1-Beta-amyloid protein.

الجسم بيصنع هاد البروتين من precursor اسمه Amyloid precursor protein الموجود بال cell membrane تبع العصب، ال precursor هاد اله وظيفتين:

A-management of the growth of the neuron.

B-repair of damaged neuron.

ال precursor بيشتغل عليه انزيمين، الاول اسمه beta-secretase الي بيشتغل على الجزء العلوي و الثاني gamma-secretase الي بيشتغل على الجزء السفلي فيعملوا lysis لل precursor و بينتج بعض ال fragments و احداها beta-amyloid protein و بيكون على شكل monomer، وظيفة ال beta-amyloid protein مبدئيا هاد بروتين موجود بال CNS و انسجة أخرى، و رح نتكلم عن وظائفه بال CNS:

A-control of signaling in the synapse.

B-protection against oxidative stress. (anti-oxidant activity)

C-activation of kinase enzymes, which kinases cause phosphorylation and phosphorylation play main role in signal transduction and signaling.

-

2-Tau proteins:

هي عبارة عن بروتينات عددهم ستة، و بيعملوا interaction with microtubule، و ال microtubule يعتبر ال cytoskeleton الموجود بال axon يعني بيعمل stabilization لل shape of axon، و الي بيزود من عملية ال stability لل axon هما ال tau proteins و هاد هو وظيفتها انها تعمل stabilization of axon.

--

كيف بيصير مرض الزهايمر طيب؟!

رح نبدا اول بال pathway لل beta-amyloid،

لازم نعرف انه ال beta-amyloid موجود بالجسم as monomer يعني بيعمل وظيفته و الجسم بتخلص منه، و بيرجع الجسم بيصنع غيره و العملية بتستمر، بس بحالة المرض:

aging or any risk factor → aggregation of beta-amyloid proteins → the monomers of beta-amyloid convert into oligomer → more aggregation → beta-amyloid plaques formed → Alzheimer disease.

و ال plaques بتكون characteristic للمرض و لما نعمل صورة للcns بتكون واضحة.
الآن ال beta-amyloid plaques تعتبر toxic بس لاحظوا انه beta-amyloid
monomer مش toxic، يعني بس ال plaques الي توكسيك و السمية تبعنها من خلال اكثر
من ميكانيزم:

1-distribution in calcium homeostasis.

و هاد اخدناه ببأثو ١ انه لما تزيد نسبة ال internal calcium بتعمل cell injury و لو
استمرت بتصير irreversible و بيصير apoptosis للخلية يعني بتموت.

2-distribution in mitochondrial cell membrane, the result is
secretion of cytochrome C which cause activation of pro caspase
enzymes so apoptosis occur. (intrinsic pathway of apoptosis)

3-Hyper activation of kinase enzymes so hyper phosphorylation of
proteins including tau proteins.

والنتيجة النهائية بتكون neuronal damage، و اكيد كمان رح يصير synaptic
dysfunction و هاد كمان بيعمل neuron damage.

-

الآن رح نشرح ال pathway الخاص بال tau proteins، طب كيف بيصير لها
aggregation؟

بتصير لما يصير لها hyperphosphorylation من اي risk factor حكيناه، فالنتيجة هي
aggregation و هاد رح يعمل characteristic complex لمرض الزهايمر اسمه
Neurofibrillary tangle، يعني عنا تنين characteristic لمرض الزهايمر و هما هاد
ال tangle و ال beta-amyloid plaques.

ال neurofibrillary tangle رح يتجمع جوا ال neuron و بيعمل damage ل اله و
النتيجة هي مرض الزهايمر.

فيه فرق مهم هو انه ال beta-amyloid plaques تصنع extracellular يعني
ال damage بيكون من خارج العصب اما ال neurofibrillary tangle تصنع
intracellular يعني ال damage من داخل العصب.

-Symptoms:

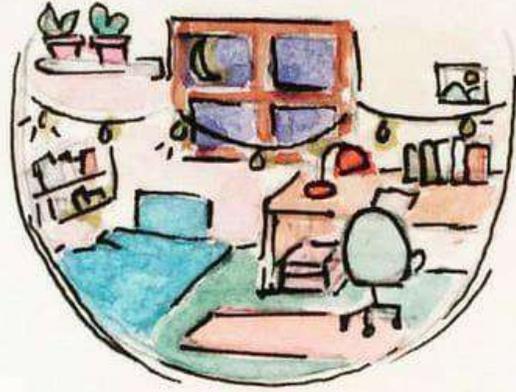
اعراض مرض الزهايمر هي نفسنا تبعت الdementia تقريباً.
الearly symptom هي loss of short term memory، و في بعض الاعراض
الاخري زي الي حكينا عنها بالdementia و موجودة بالسلايد.
بالend stage بمرض الزهايمر ممكن يوصل انه المريض مش رح يتعرف على افراد عيلته
نفسهم و حتى ممكن يكون عدواني اتجاههم و ممكن يحاول يقتلهم.

-Diagnosis:

من خلال الاعراض والimaging للtwo charecterstic symptoms الي حكيناهاهم و
احنا بنشرح بالباثولوجييسيس، و كمان من خلال الimaging يبين الshrinking
بالhippocampus و الcortex.

-Treatment:

مافي علاج للزهايمر بشكل كامل، بس العلاج بيكون لتأخير الprogression للمرض زي ادوية
cholinesterase inhibitors.
و فيه ادوية تانية بتكون antibody against proteins يعني ممكن نصنع antibody ل
tau proteins او amyloid عشان نقلل من aggregation.
و فيه ادوية لتقليل الاعراض زي الادوية النفسية و لازم بالearly stage يكون فيه دعم من
العائلة زي نشجعهم و نزود ثقتهم بنفسهم و هاد كله بياخر من الوصول للend stage، بس
بالend stage بيكون صعب التعامل معه.



” اصنعوا مساحة إبداع تلهوون فيها
لتصفيّة ذهنكم وروحكم. كان لدى والدي
غرفة مخصصة للنشاط والأستغال ، صغيرة جداً
لا تتعدى مساحة ستة أمتار مربعة ، لكنها كانت
توازي العالم بأكمله. الافئدة بنفسك للحمل
والإبداع يعني التأمل والراحة ، مثل علاج لا تتوقف
عن تعاضيه فتنفكس . ”
صيفاد القمطاني

Pathophysiology

بداية يعني الكانسر من اخطر الامراض و اكثرها سبب للوفاة، و اذا بدنا ندرس الكانسر في كورس خاص فيه اسمه **oncology** او علم الاورام و هاد الكورس بده اقل اشئ فصليين دراسيين، لأنه الكانسر انواع كثير و في انواع جديدة ما زالت تكتشف للآن، و احنا مش رح نقدر نغطيه كله، عشان هيك رح نتعرف على الكانسر بشكل عام.

-Cancer:

Cancer is a group of diseases characterized by abnormal and uncontrolled cell growth with the potential to invade or spread to other parts of the body.

من التعريف واضح انه الكانسر هو عبارة عن **disease of cell growth**، بشكل عام و بالوضع الطبيعي ال **cell growth** هي عملية بتقوم فيها كل الخلايا من خلال عملية اسمها **cell division** بحيث درسنا زمان انه الخلايا بتقوم ب **Moises and mitosis cell division**، و **cell division** نفسها بتتم من خلال **cell cycle** ووضحنا انه هاي العملية **highly controlled process** من خلال **growth factors** و **check points** عشان ناتج عملية ال **cell division** لازم يكون **normal cell** يعني **same characteristic and same features and same function** لخلايا الجسم الطبيعية، و اي **abnormality** بتصير رح يقوم الجسم بعملية **apoptosis** للخلايا الغير طبيعية.

بس بالكانسر بنحكي عن **abnormal** و **uncontrolled** يعني مافي **control** ولا **check points**، يعني فيه **cell cycle** بس ما بتمر بكل المراحل و حتى لو مرت بكل المراحل فالفترة الزمنية المحددة لكل مرحلة رح تكون اقل من الطبيعي عشان يكون **rapid growth**، فالكانسر هو **rapid growth** و بيبتج **abnormal** و **nonfunctional cells** و هاد احدى ال **characteristic** الخاصة بال **cancer cells** و كمان الخلايا السرطانية بتقدر تعمل **invade** او يعني تنتشر لأجزاء اخرى من الجسم، زي مثلا واحد عنده كانسر بال **bone**، فهاد الكانسر ممكن بعد فترة ينتقل لل **lungs** و العملية اسمها **metastasis**.

بالسلايد فيه صورتين بتوضح الفرق بين انقسام الخلايا الطبيعي و الكانسر:

-بالوضع الطبيعي واضح انه الخلية الوحده بتتنقسم ل two daughter cells و بيكونوا متشابهاً بكل اشي يعني بنحكي عن normal cells و controlled cell division و حتى الخلايا هاي بيكون الها life span او عمر خاص فيها، و بعد ما ينتهي عمرها بيصير لها apoptosis و بعد هيك بيكون فيه cell division مرة ثانية.

-اما بالكانسر الموضوع مختلف، يعني بيكون فيه cell division صح بس بيكون uncontrolled فالنتيجة abnormal cells و nonfunctional cells و large number of cells و الاعداد الكبيرة بتأدي ل tumor و هاد من مميزات الكانسر و كمان عمر الخلايا السرطانية بيتغير مافي apoptosis، طب ليه؟؟ لأنني بحكي عن abnormal cell cycle يعني مافي check points.

-Cell Cycle:

بتتكون من three phases or five phases على حسب الinterphase، فهل بدي اعتمد على interphase as one phase فبالحالة هاي بنحكي عن three phases وهما:

1-Interphase, the longest one.

2-mitosis(M phase)

3-cytokinesis phase(C phase)

لكن لو انا بدي اقسّم الinterphase الى other three phases و هما G1, S , G2 فهون بنحكي عن five phases، و هما G1, S and G2 بالاضافة للM و C.

و هاد درسناه بشكل مفصل بالcell biology، فمثلا بالG1 phase بيصير duplication للbulk organi زي المايوتوكوندريا و بيصير تصنيع للانزيمات الي لازمة بعملية DNA replication، بالS phase بيصير DNA replication، بالG2 phase بيصير continuous duplication للother organs و تصنيع لبروتينات اخرى و هاد كله بالinterphase،، اما M and C phases فالهدف منهم هو cell division والحصول على identical two daughter cells.

طب ليه identical two daughter cells؟

لأنه وضحنا انه ال cell cycle عبارة عن highly controlled process و الي بيعمل هاد الكلام هو وجود growth factors and check points، بحيث فيه G1, G2 and M checkpoints و كل وحدة الها خصائص فيها، فهل الخلية مثلا حققت الشروط المطلوبة؟ ولو حققتهم بتعدي من ال check point و النتيجة cell division الى identical two daughter cells، لكن لو صار اي خلل ما رح تعدي checkpoint و رح يصير damage لل abnormal cells، عشان هيك الجسم بيحمي حاله من الكانسر بشكل عام، لكن في بعض ال defects بتصير بال checkpoints الي بتخلي ال abnormal cell تعدي ال checkpoint و تتكون و هاد بيعمل كانسر بالنهاية.

-Cancer Terminology:

1-Oncology: science which studies the cancer biology, pathophysiology and treatment.

2-Neoplasm(Tumor): increasing in the size of tissues and organs due to overgrowth of cells, it has two types:

A-Benign tumor الورم الحميد

B-Malignant tumor الورم الخبيث

3-Neoplasia: formation of neoplasm or tumor.

-

-Benign and Malignant Tumors:

-common characteristic:

بما انه انا بتكلم عن tumor يعني عنا uncontrolled cell division.

-differences:

1-Cell characteristics:

-Benign: Well-differentiated, normal appearance.

يعني بتشبه شكل الخلايا الطبيعية.

-Malignant: undifferentiated cell, atypical shape, abnormal appearance.

بيكون شكله بيختلف عن الطبيعي و اسمه atypical appearance.

2-Rate of growth:

-Benign: progressive and slow growth.

-Malignant: rapid uncontrolled growth.

يعني بيكون سريع بشكل عام، لكن درجة السرعة بتختلف من organ ل organ.

3-Mode of growth:

-Benign: encapsulation.

يعني بصير over growth و تكوّن mass لكن هاي ال mass بتكون encapsulated و ما بصير فيه invading يعني الخلايا ما بتخرج من ال capsule للأنسجة الثانية.

-Malignant: no capsule around tumor.

يعني مافي كبسولة و الخلايا بتقدر تعمل invasion و بتنتقل من organ للثاني.

4-Metastasis:

-Benign: No metastasis, localized tumor.

-Malignant: there is metastasis.

يعني بال malignant ال tumor cells الها القدرة انها تروح على blood vessels او lymph node او lymph fluids.

5-Potential of causing death:

-Benign: No

يعني بشكل عام ما يسبب الموت، لكن لو كان فيه benign tumor بمكان vital ومهم زي الدماغ مثلا او cranial nerve هاد ممكن يعمل death.

-Malignant: high degree of death.

6-Function:

-Benign: may affect on the function of tissues and organs.

-Malignant: FOR SURE affect on the function so abnormal organ or tissue.

--

-كيف ممكن نسمي الكانسر؟

بشكل عام يسمى من خلال اضافة oma للنسيج الي صار فيه tumor، و بيكون في فرق بالتسمية بين benign و malignant.

و بالسلايد فيه جدول بيوضح هاد الاشياء، و المطلوب منا الي لونهم اصفر.

-الكانسر الي بيصير بالepithelial cell و تحديدا glandular يعني بالgland، لو كان benign بنضيف بس oma وبيكون اسمه adenoma، و بحالة malignant بنضيف carcinoma واسمه adenocarcinoma، يعني لو اجا صح و خطأ و حكي adenocarcinoma هو عبارة عن malignant tumor in epithelial layer بيكون خطأ:)، لأنه الepithelial قد تكون surface او glandular يعني لازم يحدد و يحكي بالglands.

-بالconnective tissue : بحالة benign بنحتفظ بالoma اما بالمalignant بنضيف sarcoma و الامثلة بالسلايد و انتبهوا انه لازم يحدد وين صار زي بالمثال الي شرحناه فوق.

-بالmuscle: بالbenign بيكون oma، اما بالمalignant بيكون sarcoma زي الconnective tissue و المثال بالسلايد.

-بالneural tissue: benign يكون oma، اما malignant يكون blastoma، و الامثلة بالسلاليد.

-بالblood cancer الي بنسميه بشكل عام Hematologic malignancies، فلو كان بالgranulocyte الي اساسها myeloid cell زي ما بنعرف فممكن نسميه myelocytic leukemia او myeloid leukemia (نعرف هاد الاسم)، بالErythrocyte اسمه Erythrocytic leukemia، بالplasma cells الي عبارة عن نوع من انواع B cells الي بتصنع الantibodies و اذا كان الكانسر فيها بيكون الاسم Multiple myeloma و ما بقدر احكي انه multiple myeloma هو كانسر بالB cells لأنه الB cells قد تكون mature او plasma او naive cell او memory cell، و لو صار الكانسر بالlymphocyte يعني خلايا T و B، و اله نوعين، فلو كان الlymphocyte الموجود بالblood بيكون اسمه lymphocytic leukemia او lymphoid leukemia، ولو كان كانسر بالlymph node او lymph tissue بيكون اسمه lymphoma.

و لو نلاحظ كانسر الدم فقط malignant بيكون.

اخر اشئ بالمحاضرة بدنا نوضح انه malignant cancer اله نوعين:

1-solid cancer: formation of mass in tissue or organ .

يعني تكون الكانسر ب اشئ ملموس و بيكون فيه زيادة بالحجم.

2-Hematological cancers: cancer in blood or lymph fluid.

او ممكن نسميه

cancer in blood tissue and lymph tissue.

و بهاد النوع ما رح نلاحظ زيادة بالحجم و تحديدا لو كان بالblood بل بيكون فيه زيادة بالعدد.

Pathophysiology

-Pathogenesis of the cancer(carcinogenesis):

It is a process of the development of the cancer or process by which the carcinogenic agent can cause cancer or process of the transformer of the normal cell to cancer cell.

يعني الها ثلاث تعريفات

و الي بي عمل هاد الكلام هو cause بنسميه carcinogenic agent او cancer causing agent ، الي قد يكون chemical agent او physical agent او biological agent ، طب كيف هاد ال agent بيحول الخلية الطبيعية لcancer!؟

Via 3 phases: Initiation phase, Promotion phase and Progression phase.

-بس بشكل عام ممكن نحكي انه ال cancer causing agent بيحول الخلية الطبيعية ل malignant tumor من خلال:

change in genetic material of the normal cell

و هاد ال change لازم يكون irreversible لأنه بنتكلم عن malignant tumor ، و الجينات الي بصير فيها طفرات عشان تتكون malignant tumor هي الجينات المسؤولة عن cell growth and cell division .

-رح نشرح كل phase بالتفصيل:

1-initiation phase: it's the first step of the carcinogenesis, characterized by exposure of cancer-causing agent to normal cell which cause alteration in the genetic material of the normal cell.

يعني تعرّض الخلية الطبيعية للعامل المسبب للسرطان و حصول طفرة للجينات المسؤولة عن ال cell growth و بتكون خلية اسمها initiated cell .

2-Promotion phase: second phase of the carcinogenesis, characterized by uncontrolled cell growth and the shape of cells is well-differentiated, and the result is increasing in the mass of cells which called benign tumor/preneoplastic tumor/premalignant tumor.

هاد ال phase ولا ممكن يصير الا بحدوث ال initiation phase، يعني لازم يكون عندي initiated cell الي رح تفوت بال promotion و رح يصير uncontrolled cell growth و الخلايا الناتجة شكلها رح يكون بشبه الخلايا الطبيعية يعني بنحكي عن benign tumor.

و الي بيعمل هاد الكلام هو حدوث الطفرة لنوعين من الجينات بال initiation phase و هدول الجينات موجودين بشكل طبيعي ب أي خلية و هما oncogenes و tumor suppressor genes.

رح نحكي عن الوظيفة الطبيعية للجينات هدول:

-oncogenes (proto-oncogenes):

مجموعة جينات معظمها بتكون growth factor genes الي بتعمل control of cell division and cell growth.

-Tumor suppressor genes:

هدول الجينات وظيفتها ك checkpoints، يعني اي خلية صار فيها انقسام غير طبيعي ف مباشرة رح يُحفَّز ال expression تبعت هدول الجينات عشان يعمل damage of dna و apoptosis للخلية الي انقسمت بشكل غير طبيعي.

** و هاد كله بالوضع الطبيعي.

بس بحالة الكانسر رح يصير طفرات بهدول الجينات، بحيث طبيعية الطفرة الي بتصير بال oncogenes هو overactivation او overexpression فالنتيجة overgrowth يعني more cell division،

أما طبيعية الطفرة بال tumor suppressor gene هي انه بصيرله inhibition فالنتيجة انه ما حيكون فيه checkpoints يعني ال oncogene رح يوخد راحتته و هو بصنع خلايا كتير و فش حدا رح يوقفه فالنتيجة بالنهاية benign tumor.

3-Progression phase: third phase of carcinogenesis, it's development of benign/Premalignant tumor into malignant tumor due to continuous exposure to carcinogenic agent so more damage, more mutation in oncogenes and tumor suppressor genes, more uncontrolled cell division so Progression phase occur.

طب لو عملنا علاج او ال carcinogenic agent اختفى، ف بالحالة هادي ال benign بصير له عملية reversible ويرجع للوضع الطبيعي، بس لو وصل لل malignant يكون irreversible و بصير metastasis و الخلايا زي ما شرحنا بالمحاضرة الماضية يكون شكلها مختلف عن الطبيعي.

-Metastasis:

it's development of the secondary tumor or transfer of the cancer cells from origin site to another site.

-بشكل عام ال metastasis بصير ب late time of progression stage بمعظم انواع الكانسر، بس في بعض الانواع من الكانسر بصير ب early time of progression stage.

-ممكن يتم الاعتماد على ال metastasis عشان نعمل تشخيص للكانسر، كيف؟

انه ببعض الحالات يكون الكانسر موجود بال origin organ لكن المريض ما يكون عنده اي chemical manifestation نتيجة تكوّن ال malignant cancer بهاد ال organ، لكن لو صار metastasis و انتقل الكانسر من origin organ ل secondary organ، يعني الكانسر صار موجود بال primary organ يعني العضو الاصلي الي تكون فيه كانسر و صار في كانسر كمان كمان بالعضو الثاني الي انتقل اله و يكون اسمه secondary cancer، يعني يكون فيه two cancers at two different organs، ف تكوّن الكانسر الثاني ممكن يصير chemical manifestation عند المريض و لما نعمل فحوصات بنعرف انه في كانسر موجود عند المريض بال two organs.

-عشان يصير الmetastasis، لازم يصير قبله عملية او تنتين و هما infiltration و invasion، فيه بعض المراجع بتحكي انه infiltration و invasion هما نفس العملية بس فيه مراجع أخرى بتحكي انه هدول عمليتين منفصلات عن بعض و احنا رح نعتمد انه كل وحدة عملية منفصلة عن الثانية.

-Mechanism of metastasis:

advanced case of malignant tumor → secretion of enzymes and proteins which break down of proteins that protect normal cells in surrounding tissue → infiltration occur (which it's the transfer of malignant cancer cells into surrounding tissue) → angiogenesis occur (formation of new blood vessels) → then cancer cells make expression to adhesive molecule which bind to some proteins in blood vessels also cancer cells secrete enzymes which break down the proteins of membrane of tissue → cancer cells moves into circulation → invasion occur (which it's the transfer of cancer cells from surrounding tissue of original site/primary organ into blood vessels or lymphoid systems) → then cancer cells move from circulation into heart → heart pump cancer cells to different organs such as lungs → interaction occur between the adhesive molecule of cancer cells and the receptor of endothelial layer → secretion of enzymes from cancer cells which break down the membrane → leakage of cancer cells from blood vessels into the tissues of lung (called extravasation) → then uncontrolled growth, angiogenesis occur in lung → Cancer in lung (secondary cancer).

و هاد هو الmetastasis.

ملاحظات:

١-الكانسر بالorigin site ممكن يكون inside the tissue او superficial يعني على سطح الانسجة.

٢-لما نحكي infiltration معناه انه لو الكانسر كان inside the tissue ف رح ينتقل للsuperficial tissue و العكس صحيح.

٣-الهدف من عملية الangiogenesis او يعني تكوين اوعية دموية جديدة هو انه احنا بنحكي عن انقسام بشكل غير طبيعي و عدد كبير من الخلايا و الخلايا هادي بتحتاج اوكسجين و غذاء الي رح توفرهم للخلايا من خلال تكوين اوعية دموية جديدة.

--

-Causes and risk factors of the cancer:

الاسباب الي بتعمل كانسر او سميناهم carcinogenic agent الي في منهم biological او chemical او physical، و عشان يصير كانسر لازم يصير exposure لهاد الcause، ف رح يصير irreversible change بالgenetic material و بعد هيك بتنتقل للpromotion و progression.

الاسباب هما:

1-Hormones.

2-smoking.

3-pollution.

4-family history.

5-immune deficiency.

هاد السبب وضحناه بباتو ١ انه الdifferent type of immune system بتعمل control لنمو الخلايا، فلو كان في cancer cell ف مباشرة الجهاز المناعي رح يعمل detection للخلية المسطرنة و بيقتلها من خلال apoptosis، لكن ببعض المرضى الي عندهم الجهاز المناعي ضعيف، خلايا الكانسر بتقدر تعمل escape من الخلايا المناعية أو ممكن ما يكون في ضعف بالمناعية بس خلية الكانسر تعمل تغيير بشكلها الخارجي فالجهاز المناعي بيكون غير قادر انه يتعرف عليها، يعني الجهاز المناعي بيلعب دور مهم بقتل الخلايا السرطانية، لكن اي alteration بالجهاز المناعي هاد يؤدي لحاجة اسمها cancer escape.

6-Aging.

7-Other illnesses viruses.

8-exposure to radiation.

*شرح الcauses بالتفصيل موجود بالكتاب و للاطلاع فقط.

--

-Staging and grading of cancer:

من خلال هاد الاشي ممكن نعمل classification للكانسر و كمان نحدد مكان الكانسر و الmetastasis.

-Grading: technique for classification of cancer according to type and metastasis.

و هاد الكلام بيتم من خلال ارقام من 1 ل 4 و في بعض المراجع ل5. (شرح هاد كان لازم يتوضح بالbreast cancer الي خلص ما حندرسه)، و عملية الgrading بتعتمد على المايكروسكوب بحيث بوخدوا عينة و بفحصوها اعتمادا على الhistology.

-Staging: technique for determination of cancer, size of the cancer, infiltration, invasion or metastasis.

و في اكثر طريقة تستخدم للstaging، لكن الstandard هي:

American Joint Committee on Cancer (AJCC).

و اسمها الطريقة TNM strategy:

-T stands for the size and local spread of the primary tumor (0-4).

من كلمة local spread بنعرف انه بحكي عن الinfiltration، و بعملوا classification للكانسر من خلال ارقام من صفر ل 4،

zero: no cancer

1: small cancer

2: moderate cancer

3: large cancer

4: very large cancer

-N refers to the involvement of the regional lymph nodes (0-3).

معناه انه بتعبر عن ال invasion للكانسر لل lymph node.

zero: no involvement/transfer

1: limited involvement

2: moderate involvement

3: large/extreme involvement

-M describes the extent of metastatic involvement (0-1).

zero: no metastasis

1: there is metastasis

مثال، لو جابلنا احكي T2N1M0 ايش يعني؟؟

indicate a moderate-size tumor with limited lymph nodal disease and no metastasis.

ونفس الطريقة بنحل لو غير الارقام.

--

-Diagnosis:

1-Cytological and histological methods:

A-tissue biopsy.

يعني اخذ عينة من الكانسر (غالبا لل solid cancer) و بعد هيك بنحلها من خلال المايكروسكوب و بقارنوا ال histology للعينة مع الخلية الطبيعية الي موجودة بالمختبر.

B-Immunohistochemistry.

من خلال انه ال cancer cell سيكون الها characteristic protien، فمثلاً في اشتباه انه فيه كanser بالقولون و يكون معروف ايش هي البروتينات الخاصة بكanser القولون فكل بروتين اله antibody و بالمختبر بعمل mix بين البروتين و antibody، فلو كان في كanser يعني فيه بروتين و النتيجة هي interaction بين البروتين و antibody تبعه و بعد هيك بصير identification لهاد البروتين.

C-Microarray technology.

عبارة عن detection للتغير بالgenetic material، يعني مثلا اخدنا عينة من البنكرياس شاكين انه فيه كanser، و يكون معروف ال sequence للgenetic material بالبنكرياس الطبيعي و بنقارن.

2-Tumor markers. (biomarkers)

it's characteristic proteins, which expressed on the surface of the cancer or it may found in the circulation.

و كل نوع كanser انه بروتينات خاصة فيه، يعني breast cancer اله بروتينات خاصة فيه و كanser القولون اله بروتينات خاصة فيه.

الcharacteristic biomarker تُسمى antigen، فتم تصنيع antibody ل اله و لو صار interaction يعني في كanser و بعد هيك بعملوا detection بطريقة خاصة.

-و بهاد الجدول مطلوب فقط الي معلم عليه بالاصفر، اشرح مثال ال CA 15-3 هاد بيوماركر مصدره من breast tissue الي صار الها كanser، و هاد كمان موجود بالكبد و الرئة فهاد ممكن يبين انه في كanser بالكبد او الرئة او ال breast، و مش لازم يكونوا الثلاثة مع بعض، يعني لو اجا سؤال بالامتحان و حكي CA 15-3 يعني Breast cancer يكون صح.

-مثال ثاني CA 27.29 بنحكي عن breast cancer بس الفرق عن الاول انه بنحكي عن metastasis.

-لما نحكي عن CD antigens يعني بنحكي عن cd خاصة بالكanser نفسه مش نفسها ال CD الي بتكون ع الخلايا الطبيعية المناعية.

و تكلمة الامثلة بالصورة.

MARKER	SOURCE	ASSOCIATED CANCERS
Antigens		
AFP	Fetal yolk sac and gastrointestinal structures early in fetal life	Primary liver cancers; germ cell cancer of the testis
CA 15-3	Breast tissue protein	Tumor marker for tracking breast cancer; liver, lung
CA 27.29	Breast tissue protein	Breast cancer recurrence and metastasis
CEA	Embryonic tissues in gut, pancreas, liver, and breast	Colorectal cancer and cancers of the pancreas, lung, and stomach
Hormones		
hCG	Hormone normally produced by placenta	Gestational trophoblastic tumors; germ cell cancer of testis
Calcitonin	Hormone produced by thyroid parafollicular cells	Thyroid cancer
Catecholamines (epinephrine, norepinephrine) and metabolites	Hormones produced by chromaffin cells of the adrenal gland	Pheochromocytoma and related tumors
Specific Proteins		
Monoclonal immunoglobulin	Abnormal immunoglobulin produced by neoplastic cells	Multiple myeloma
PSA	Produced by the epithelial cells lining the acini and ducts of the prostate	Prostate cancer
Mucins and Other Glycoproteins		
CA-125	Produced by müllerian cells of ovary	Ovarian cancer
CA-19-9	Produced by alimentary tract epithelium	Cancer of the pancreas, colon
Cluster of Differentiation		
CD antigens	Present on leukocytes	Used to determine the type and level of differentiation of leukocytes involved in different types of leukemia and lymphoma

3-Ultrasonography.

4-Computed tomography. (CT)

5-Magnetic resonance imaging. (MRI)

وبحمد الله خلصنا مادة باثوفسيولوجي 2..

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ ۝ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ ۝
مَلِكِ يَوْمِ الدِّينِ ۝ إِيَّاكَ نَعْبُدُ وَإِيَّاكَ نَسْتَعِينُ ۝
اهْدِنَا الصِّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ ۝ صِرَاطَ الَّذِينَ أَنْعَمْتَ
عَلَيْهِمْ ۝ غَيْرِ الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ وَلَا الضَّالِّينَ ۝

سورة الفاتحة على روح الشهيد البطل
نادر محمد الغزالي والد زميلتنا دينا
الغزالي.

الله يرحمه ويتقبله من الشهداء ويجعل
مثواه الجنة.