الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة لمستويات الكولين إستراز المصلية كمشعر تنبئي في التشمع

A Study of Serum Cholinesterase Levels as a Predictive Biomarker of Cirrhosis

بحث علمي أُعِدَّ لنيل درجة الماجستير في الأمراض الهضمية

بإشراف

المدرس الدكتور

أحمد وسوف

برئاسة

الأستاذ الدكتور

محمد شحادة آغا

إعداد طالبة الدراسات العليا:

لجين أحمد الأسدي

إهـــــداء

– إلى اللَّذَين علّمانا أنّ أسمى ما يسعى إليه الإنسان في هذه الحياة هو العِلم، وأنّ أقدس العِلم ما كان في خدمة اللّه في عباده، وأنّ أعظم الخدمة ما تُوِّجت بالإخلاص:

والدي الغالي؛ سندي وقدوتي، صاحب الخُلُقِ والكرم والرحمة، رسالةً عساني أحملها في مهنتي.

ووالدتي الحنون؛ مرشدتي وملاذي، ومثالي في الحكمة والعطاء والإصرار.

– إلى من ضحكاتهم زيّنت رحلتي، وأكتافهم استقبلت دمعتي، ولحظاتٌ معهم من الشقاوة والسَمَر رسمت أجمل أيام العمر:

أخوتي لبابة (وأميرتها الصغيرة تالية)، وتمّام، وهبة؛ ملأتم أيامي حباً.

– إلى الّذين حملوا رسالة العلم رغم كل الظروف، وقدموا لنا من خبراتهم وعلمهم ودعمهم دون شرط أو كلل:

أساتذتي؛ عسانا نكون ممن يُحسِن أداء الأمانة.

– إلى أصدقاء أعطوا من غير مقابلٍ سوى نشر العلم والمعرفة في عالمٍ أضناه الجهل، وإلى المكان الذي جمعني بهم "الباحثون السوريون":

الدكتور تميم السليمان، والدكتورة ربى الخلف؛ مثّلتم العطاء فعلاً وقولاً، والعطاء في العلم بناء أمّة.

الفهرس

الدراسة النظرية ..... - 4 -

الكبد Liver ..... - 5 -

مقدمة تشريحية ..... - 5 -

مقدمة نسيجية ..... - 8 -

مقدمة فيزيولوجية ..... - 9 -

التشمع Cirrhosis ..... - 16 -

الوبائيات Epidemiology ..... - 16 -

السببيات Etiology ..... - 17 -

الآلية المرضية Pathophysiology ..... - 19 -

التظاهرات السريرية Clinical Features ..... - 22 -

السير السريري ومراحل التشمع ..... - 24 -

التشخيص ..... - 25 -

التدبير ..... - 27 -

المسح والوقاية ..... - 28 -

الإنذار ..... - 28 -

الكولين إستراز Cholinesterases ..... - 31 -

الدراسة العملية ..... - 34 -

مقدمة 35

هدف البحث 36

السؤال البحثي 36

الفرضية البحثية 36

مواد وطرائق الدراسة 36

الاعتبارات الأخلاقية 40

النتائج 40

الدراسة الوصفية 40

الدراسة التحليلية 47

المناقشة 54

ميزات الدراسة 56

محددات الدراسة 56

الخلاصة والتوصيات 57

المراجع 59

الملاحق 64

الدراسة النظرية

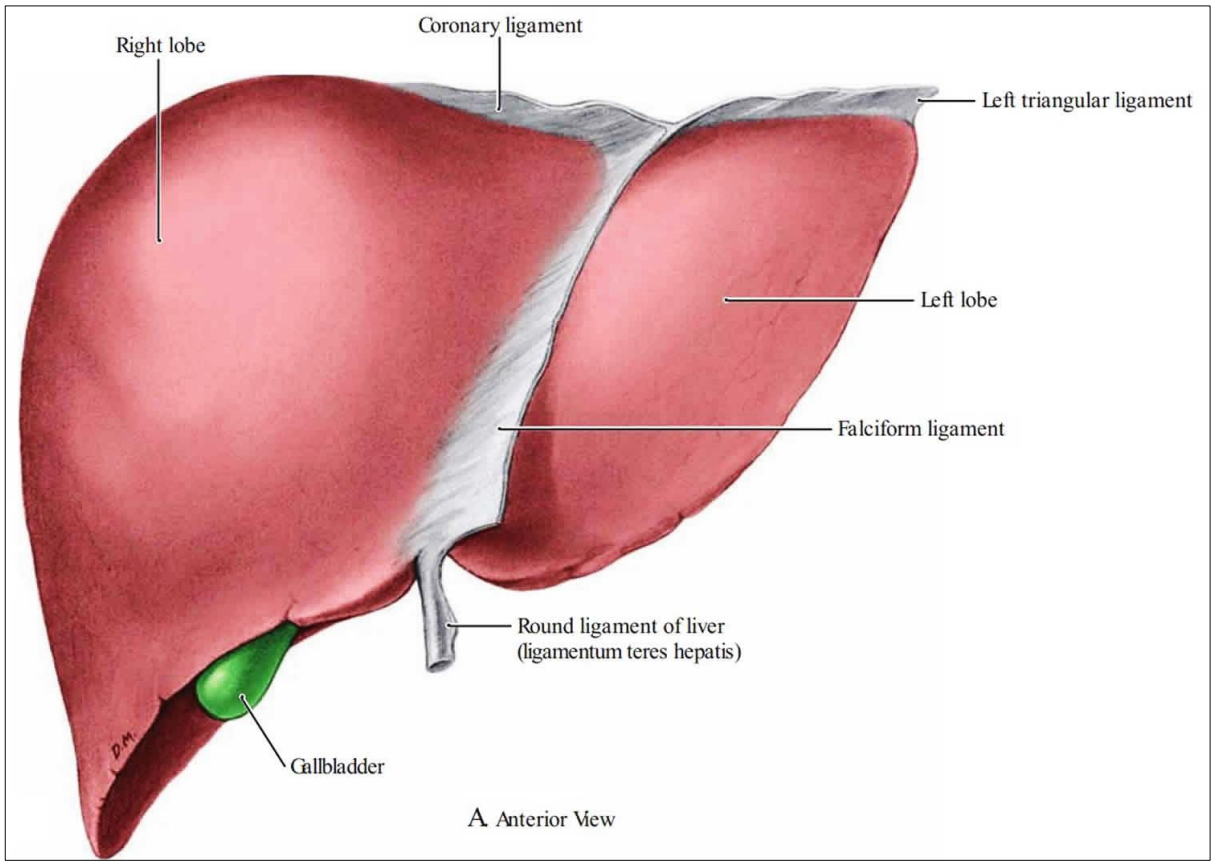
الكبد Liver

مقدمة تشريحية

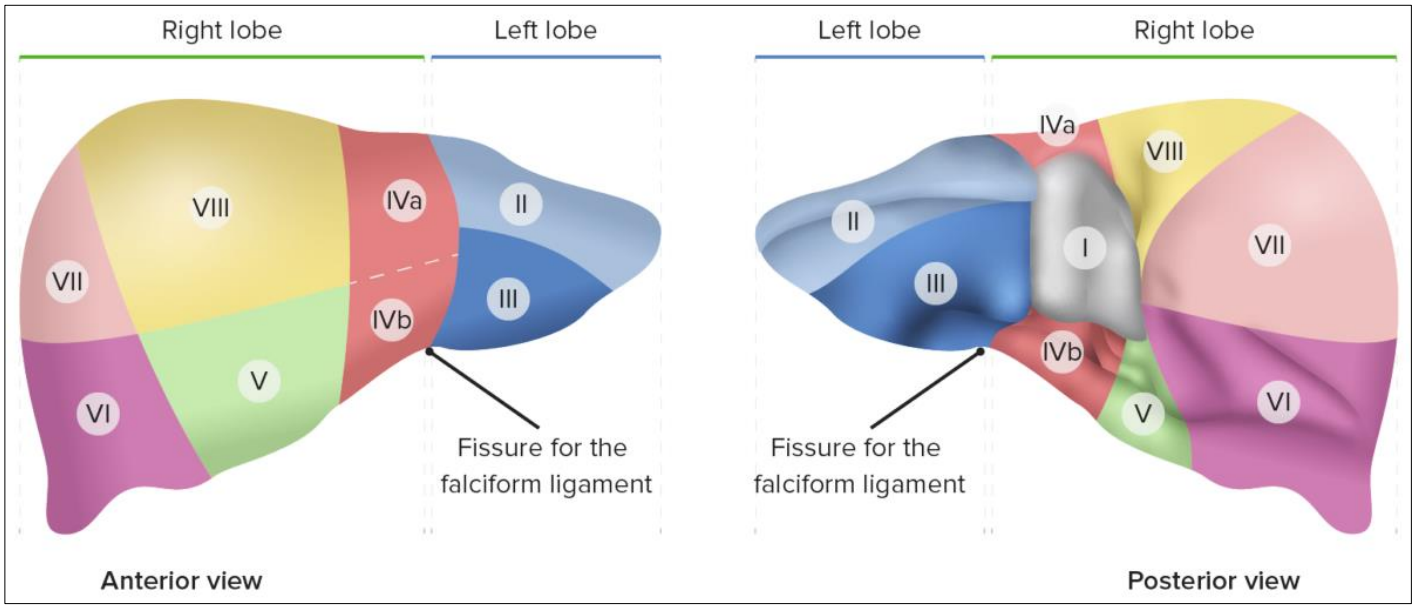
يعد الكبد أكبر غدة في الجسم بوزن يقدر ب 1400غ لدى النساء و1800غ لدى الذكور مشكلاً حوالي 2.5% من وزن الجسم الكلي. يتوضع الكبد في المراق الأيمن ويحتل الحيز تحت قبة الحجاب اليمنى وجزءاً من اليسرى، وهو محاط بغشاء ليفي يدعى بمحفظة غليسون Glisson's capsule. يغطي البريتوان الحشوي الكبد أيضاً من الأمام والخلف باستثناء منطقة صغيرة متاخمة للحجاب الحاجز.[1]

تعمل عدة أربطة على تثبيت الكبد في موضعه، تشمل هذه الأربطة: الرباط الإكليلي Coronary ligament في الأعلى، والذي يتمادى ليشكل الرباطين المثلثيين في الأيمن والأيسر Triangular ligaments. بينما يقوم الرباط المنجلي Falciform ligament بتثبيت الكبد من الأمام. وإلى الأسفل من الرباط المنجلي، يتوضع الرباط المدور round ligament أو رباط تريز Ligamentum Teres الذي يمثل الحافة الحرة للرباط المنجلي، وهو يصل الكبد بالسرة. يحتوي رباط تريز على بقايا من الوريد السري، وفي حالة التشمع يحدث عود تقني لهذا الوريد نتيجة فرط التوتر البابي.أخيراً يتواجد الرباطان الكبدي المعدي Gastrohepatic، والعفجي الكبدي Hepatoduodenal في الناحية البابية، حيث يقوم الرباط العفجي الكبدي بتغليف كل من الشريان الكبدي، ووريد الباب، والأقنية الصفراوية خارج الكبد (شكل 1).[1–3]

ينقسم الكبد تشريحياً ووظيفياً إلى ثمانية قطع ترقم حسب اتجاه عقارب الساعة، وتملك كل قطعة منها سويقة خاصة تتضمن فرعاً من الشريان الكبدي، ومن وريد الباب، وقناة كبدية. تشكل كل من القطع الكبدية II و III و IV الفص الكبدي الأيسر، بينما تشكل القطعة الأولى ما يدعى بالفص المذنب Caudate lobe الذي يتوضع خلفياً، وتشكل القطعة IVb الفص المربع Quadrate lobe الذي يتوضع أيضاً إلى الخلف والأسفل. بينما تشكل القطع الباقية الفص الكبدي الأيمن (شكل 2).

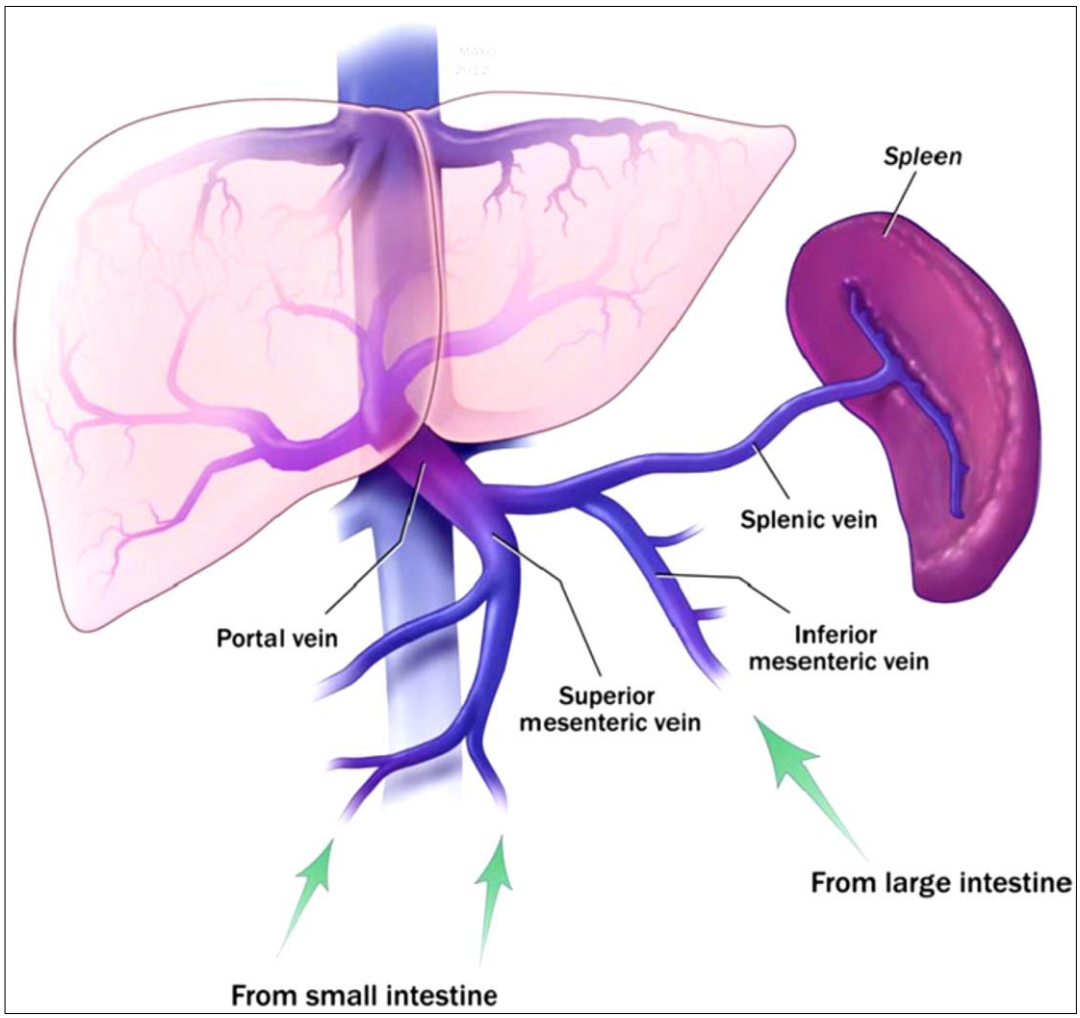


شكل 1. شكل ترسيمي يوضح أربطة الكبد. المصدر: *healthjade.net*



شكل 2. شكل ترسيمي يوضح القطع والفصوص الكبدية. المصدر: *cdn.lecturio.com*

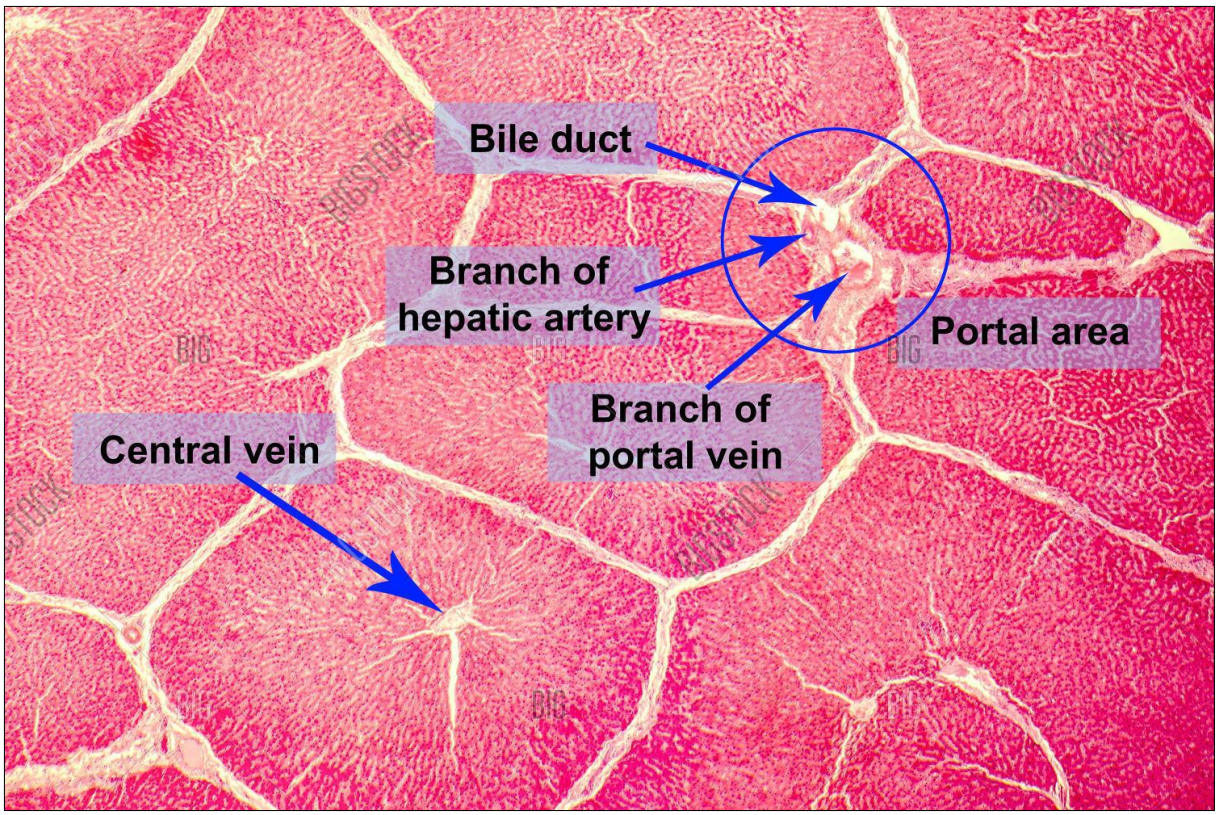
يتلقى الكبد معظم ترويته الدموية (80%) من وريد الباب Portal vein ، بينما يكون الشريان الكبدي Hepatic artery مسؤولاً عن 20% من التروية. يتشكل وريد الباب من اجتماع الوريد الطحالي والوريد المساريقي العلوي. أما الشريان الكبدي فهو يتفرع في غالبية الأحيان من الجذع الزلاقي. تكون الأوردة الكبدية Hepatic veins (الأيمن والمتوسط والأيسر) مسؤولة عن العود الوريدي الكبدي، وهي تصب في الوريد الأجوف السفلي (شكل 3).[3,4]



شكل 3. شكل ترسيمي يوضح الدوران البابي. المصدر: *Sibulesky,2013*

مقدمة نسيجية

على المستوى النسيجي، ينقسم البرانشيم الكبدي إلى فصيصات مسدسية شكل، والتي تعد الوحدات الوظيفية للكبد. وتتوضع فروع من الشريان الكبدي، ووريد الباب والقناة الصفراوية في محيط كل فصيص مشكلة ما يسمى بالمسافات البابية Portal triad. كما تمتلك الفصوص أشباه جيوب شعرية مسؤولة عن تصريف المسافات البابية باتجاه أوردة كبدية مركزية تتوضع في مركز الفصيصات (شكل 4). يتشكل جدار أشباه الجيوب بشكل أساسي من خلايا بطانية مثقبة ويفصلها عن الخلايا الكبدية مسافات تدعى بمسافة ديسSpace of Disse، وهو مايسمح للدم المحمول عبر فروع وريد الباب أن يكون على تماس مع الخلايا الكبدية المجاورة. أما الصفراء التي تُفرَز من الخلايا الكبدية فتتجه نحو المسافات البابية، عكس اتجاه التدفق في أشباه الجيوب، عبر ما يدعى بالقنيات الصفراوية Bile Canaliculi نحو فروع القناة الصفراوية.[1,2]



شكل 4. صورة توضح البنية النسيجية للكبد يظهر فيها الفصيصات مسدسية شكل والمسافات البابية والوريد المركزي. المصدر: *bigstockphoto.com*

مقدمة فيزيولوجية

أولاً: أنواع الخلايا في النسيج الكبدي:

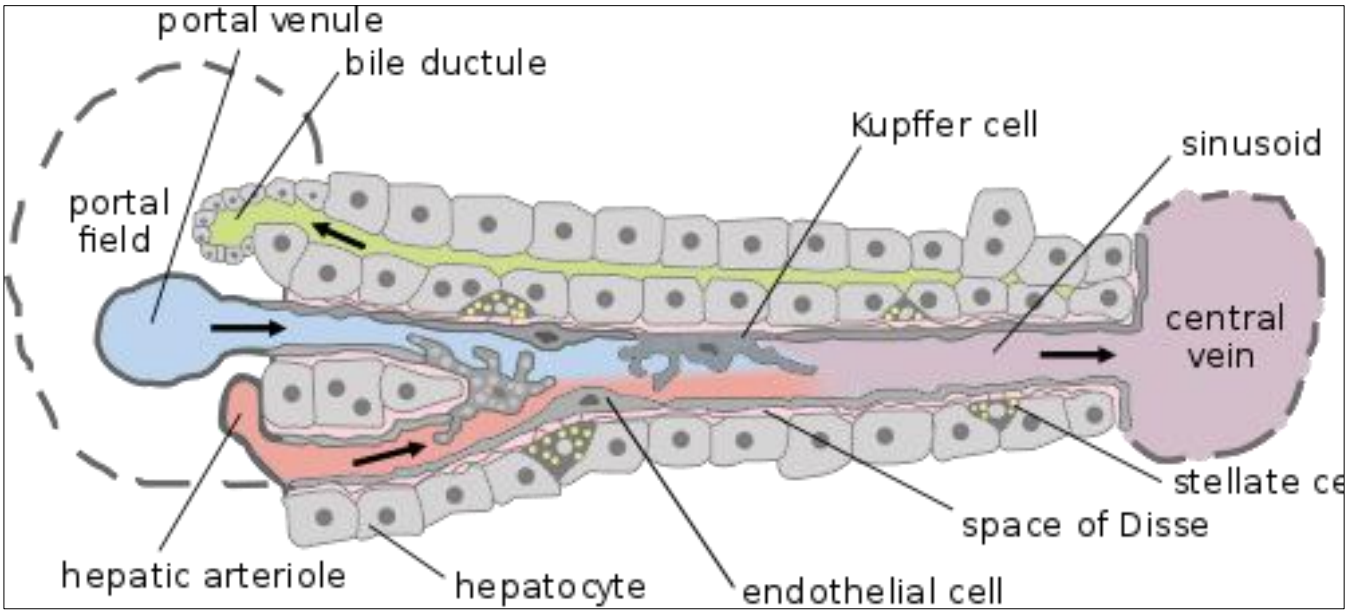
يتألف الكبد من خمسة أنماط من الخلايا المتخصصة، تنقسم إلى خلايا برانشيمية (الخلايا الكبدية) وغير برانشيمية (الخلايا المبطنة لأشباه الجيوب، وخلايا كوبفر، والخلايا النجمية، والخلايا الصفراوية) (جدول 1).[1]

جدول 1. أنواع الخلايا في النسيج الكبدي ووظائفها.

الخلايا		الوظيفة
البرانشيمية	**الخلايا الكبدية**	النوع الرئيس للخلايا في الكبد. تصنيع، وتخزين وتدرك المواد القادمة مع الدوران البابي. وظيفة استقلابية، وغدية صماوية، وإفرازية.
غير البرانشيمية	**الخلايا البطانية**	تسمح ثقوب هذه الخلايا باتصال الدم الوارد عبر الدوران البابي مع الخلايا الكبدية. خلايا مقدمة للمستضد. إفراز سيتوكينات معينة.
	خلايا كوبفر	بالعات كبدية، إفراز السيتوكينات.
	الخلايا النجمية	تجدد النسيج الكبدي بعد الأذيات. تمثل سليفات للأرومات الليفية العضلية. تخزين فيتامين A.
	الخلايا الصفراوية	نقل الصفراء. إفراز البيكربونات والماء. وظيفة مناعية (إفراز السيتوكينات في الأذية الكبدية)

الخلايا الكبدية Hepatocytes:

تشكل هذه الخلايا 60% من الخلايا في الكبد، وهي مسؤولة عن معظم القدرة الاستقلابية والتصنيعية للكبد. تتوضع الخلايا الكبدية على شكل حبال تكون على جوار مع أشباه الجيوب مما يسمح لها باستخراج المغذيات والسموم الموجودة في الدم. وتتمثل الوظيفة الأساسية للخلايا الكبدية باستقلاب الدسم، والكاربوهيدرات، والبروتين. بالإضافة إلى إنتاج البروتينات المصلية كالألبومين وعوامل التخثر. أيضاً، تنتج الخلايا الكبدية الصفراء وتفرزها، كما تنزع السموم وتستقلب الأدوية، وتفرز الكوليسترول، والهرمونات الستيروئيدية (شكل 5).[1,2]



شكل 5. شكل ترسيمي يوضح أنواع الخلايا الكبدية وتوضعها ضمن الفصيصات الكبدية بالإضافة إلى البنية النسيجية للكبد. المصدر: *Tissupath.com.au*

الخلايا البطانية Endothelial Cells:

تبطن الخلايا البطانية أشباه الجيوب الكبدية، وتعمل كالفلتر نتيجة وجود الثقوب. كما أنها قد تعمل كخلايا مقدمة للمستضد من خلال ابتلاعها لبعض الجزيئات الأصغر حجماً، وتستطيع إفراز سيتوكينات معينة.[2]

خلايا كوبفر Kupffer Cells:

إنّ خلايا كوبفر هي بالعات مستقرة في النسيج الكبدي، وبالتحديد في أشباه الجيوب الكبدية، مما يجعلها على تماس دائم مع البكتريا والسموم البكتيرية والحطام البكتيري الوارد من السبيل الهضمي لتؤدي دورها كخلايا مناعية في حماية الكبد. تستطيع هذه الخلايا إفراز طيف واسع من الوسائط الالتهابية كالسيتوكينات Cytokines، و مركبات الأكسجين التفاعلية Reactive Oxygen Species. تملك خلايا كوبفر أيضاً دوراً استقلابياً بالإضافة إلى دورها في تصفية الخلايا الميتة من الدوران. ويرتبط اضطراب أو التغير في وظيفة خلايا كوبفر بالعديد من الأمراض مثل التهاب الكبد الفيروسي، والتهاب الكبد التشحمي، والداء الكبدي الكحولي، ورفض الكبد المزروع، وتليف الكبد.[2,5]

الخلايا النجمية Stellate Cells:

تتوضع هذه الخلايا ضمن مسافات ديس بين الخلايا الكبدية وأشباه الجيوب. وتعد هذه الخلايا المخزن الرئيسي لفيتامين A (الريتينول Retinol) في الكبد الذي يحوي بدوره 95% من مخزون فيتامين A في الجسم. حيث تخزن هذه الخلايا الريتينول والريتينيل بالميتات Retinyl Palmitate ضمن قطيرات شحمية داخل السيتوبلاسما. تضبط أيضاً هذه الخلايا تقلب turnover المطرس خارج الخلوي Extracellular matrix، وتنظم تقبض أشباه الجيوب. يمكن لهذه الخلايا تحت ظروف الشدة (كالشدة التأكسدية) أن تتحول إلى أرومات ليفية عضلية Myofibroblast والتي تؤدي دوراً في رد الفعل الالتهابي التليفي. حيث أنها تفرز عند تفعيلها كميات كبيرة من المطرس خارج الخلوي إضافة إلى قدرتها على التكاثر، لتكون بذلك المحرك الأساسي في حدوث التليف الكبدي.[2,6]

الخلايا الصفراوية Cholangiocytes:

تبطن هذه الخلايا الأقنية الصفراوية، وهي تشكل 3-5% فقط من الكتلة الخلوية الكبدية، ولكنها أساسية للحفاظ على وظيفة كبدية طبيعية. تعمل هذه الخلايا على تبديل تركيبة الصفراء أثناء عبورها عبر الأقنية الصفراوية، من

خلال إفراز وامتصاص الماء، وإفراز الشوارد – وعلى رأسها البيكربونات–، والمواد المنحلة العضوية. إضافة إلى ذلك، تملك هذه الخلايا دوراً مهماً في كل من المناعة الفطرية والمكتسبة، وتستطيع إفراز العديد من السيتوكينات والوسائط الالتهابية الأخرى، وعوامل النمو التي تؤدي دوراً في حالات الأذية الكبدية، حيث بينت عدة دراسات سابقة دوراً محتملاً للخلايا الصفراوية المفعّلَة في حدوث التليف المرتبط بالأمراض الكبدية المزمنة.[1,7,8]

ثانياً: الوظائف الكبدية:

يملك الكبد العديد من الوظائف المهمة، فهو يُعد مركز الاستقلاب الأساسي للمغذيات والمواد الممتَصة عبر الجهاز الهضمي والواردة إليه عبر وريد الباب، حيث تتمثل وظيفته الأساسية بضبط تدفق وسلامة المواد قبل عبورها إلى الدوران الجهازي.[2]

1. الاستقلاب:

1.1. الدسم: يتركب الدسم من الكاربوهيدرات والبروتين في الكبد. كما يصل الدسم الممتَص من الأمعاء إلى الكبد على شكل ثلاثيات الغليسيريد Triglycerides بشكل أساسي، حيث تخضع لعملية الحلمهة Hydrolyzation لإنتاج الغليسيرول Glycerol والحموض الدسمة الحرة Free Fatty Acids وتستخدم لإنتاج مركب الطاقة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات Adenosine Triphosphate (ATP)، أو تُحرَّر إلى الدوران على شكل بروتينات شحمية Lipoprotein، والتي تخزن بدورها في النسيج الشحمي. يُنتج الكبد أيضاً الفوسفوليبيد Phospholipids والكوليسترول Cholesterol الضروريان لإنتاج الأملاح الصفراوية، والهرمونات الستيروئيدية، وتركيب الأغشية البلاسمية، والعديد من الجزيئات الأخرى.[2,9]

2.1. البروتين: يركب الكبد بروتينات المصل بما فيها الألبومين و الغلوبولين (باستثناء الغاما غلوبولين)، كما أنه ينتج عدة حموض أمينية غير أساسية وأنزيمات مصلية مثل ناقلات الأمين Aspartate Aminotransferase و Alanine Aminotransferase، ونازعة هيدروجين اللاكتات Lactate Dehydrogenase، والفوسفاتاز القلوية Alkaline Phosphatase.[2]

3.1. الكاربوهيدرات: يساهم الكبد في استتباب مستويات الغلوكوز المصلية من خلال إنتاج الغلوكوز خلال حالات نقص سكر الدم، وقبط الغلوكوز في حالات فرط سكر الدم وتخزينه على شكل غيلكوجين glycogen أو تحويله إلى دسم. وفي حال استهلاك جميع الغليكوجين المخزَّن يمكن للكبد أن يحول الحموض الأمينية والغليسيرول إلى غلوكوز.[2]

2. نزع السمية الاستقلابية:

يعدل الكبد من المواد الكيميائية داخلية أو خارجية المنشأ (كالأدوية)، والجزيئات الغريبة، والهرمونات، لجعلها أقل سمية أو أقل فاعلية بيولوجية. حيث تخفض هذه العملية من عود الامتصاص المعوي والكلوي للمواد محتمَلة السمية وتزيد من إطراحها المعوي والكلوي، وهو ما يمنع التراكم المفرط لهذه المواد في الجسم ويحمي من آثارها الجانبية. ومن الأمثلة على المواد التي تخضع لنزع السمية (أو الاستقلاب) الكحول، والأمفيتامينات Amphetamines والستيروئيدات والهرمونات (كالاستروجن Estrogens والألدسترون Aldosterone، و التسترون Testosterone، وغيرها).[2,10] تُنتَج الإنزيمات المسؤولة عن هذه العملية في الخلايا الكبدية، وهي تقسم إلى مجموعتين:

مجموعة الطور الأول: تنتمي معظم إنزيمات هذه المجموعة إلى عائلة إنزيمات P– 450، والتي تتمثل مهمتها الأساسية في إضافة مجموعات قطبية، من خلال الأكسدة لتشكيل منتجات هيدروكسيلية Hydroxylated products، إلى الجزيئات المحبة للدسم لجعلها محبة للماء أكثر.[2,11]

مجموعة الطور الثاني: تعمل إنزيمات هذه المجموعة على ربط جزء منحل بالماء وفق رابطة تساهمية إلى المجموعة القطبية المضافة من قبل إنزيمات الطور الأول. غالباً ما تكون هذه الجزيئات سكريات أو بروتينات، مثل حمض الغلوكورونيك Glucuronic Acid أو الغلوتاتيون Glutathione وهو ما يجعل المركبات أقل تفاعلاً. من الأمثلة على إنزيمات هذه المجموعة Glutathione–S–Transferase و UDP– Glucuronosyl Transferase.[2,9,11]

3. استقلاب البيليروبين:

ينتج البيليروبين عن تحطم الكريات الحمراء الهرمة، وهو المركب الذي يعطي اللون الأسود المخضَر للصفراء، ويسبب الاصطباغ المصفر في حالة اليرقان. تقبط الخلايا الكبدية البيليروبين غير المرتبط Unconjugated Bilirubin –المنحل في الدسم– من البلازما في أشباه الجيوب. ومن ثمّ يرتبط البيليروبين داخل الخلايا بحمض الغلوكورونيك Glucuronic Acid ليشكل البيليروبين المقترن Conjugated Bilirubin المنحل بالماء والقابل للطرح مع الصفراء. عند وصول البيليروبين المقترن إلى الدقاق الانتهائي والكولون، تقوم البكتريا بنزع ارتباطه وتحويله إلى يوروبيلينوجين Urobilinogen الذي يطرح معظمه مع البول وجزء منه مع البراز.[2,9]

4. طرح الصفراء:

يطرح الكبد 700–1200 مل من الصفراء يومياً إلى الأمعاء. تحتوي الصفراء (وهي سائل قلوي مر الطعم ذو لون أخضر مصفر) على الأملاح الصفراوية، والبيليروبين، والكوليسترول، بالإضافة إلى الشوارد والماء. تُركب الخلايا الكبدية الصفراء وتفرزها إلى القنيات الصفراوية. تعد الأملاح الصفراوية (والتي هي عبارة عن حموض صفراوية مرتبطة بحموض أمينية) مهمة لاستحلاب الدسم وامتصاصه في الأمعاء. وتُمتَص معظم الأملاح الصفراوية في الدقاق الانتهائي لتعود إلى الكبد عبر الدوران البابي.[2,11]

5. الوظيفة الدموية والوعائية للكبد:

نتيجة امتلاك الكبد شبكة وعائية غزيرة، فإنّ بإمكانه تخزين كميات كبيرة من الدم. وفي حال النزف، يستطيع الكبد تحرير الدم للحفاظ على حجم الدوران الجهازي. من ناحية أخرى، يملك الكبد دوراً مهماً في الإرقاء، فهو يصنع البروثرومبين Prothrombin، والفيبرينوجين Fibrinogen، وعوامل التخثر.[2]

6. تخزين المعادن والفيتامينات:

يخزن الكبد عدداً من الفيتامينات والمعادن كالحديد والنحاس، ويقوم بتحريرها عند الحاجة. يستطيع الكبد أيضاً تخزين فيتامين B12 وفيتامين D لعدة أشهر، وفيتامين A لعدة سنوات. كما يخزن الكبد كلاً من فيتامين E وK.[1,2]

7. الوظيفة المناعية للكبد:

يحتوي الكبد على خلايا مناعية تشارك في كل من المناعتين الفطرية والمكتسبة:

المناعة الفطرية: إنّ الكبد غني بخلايا المناعة الفطرية، وبالأخص خلايا كوبفر Kupffer Cells والخلايا القاتلة طبيعية NK T cells. حيث تطلق الأخيرة الإنترفرون غاما INFγ استجابة لعديدات السكريد الشحمية Lipopolysaccharide (LPS)، وتبدي الخلايا القاتلة الطبيعية أيضاً سمية خلوية عالية تجاه الخلايا الورمية. أمّا خلايا كوبفر، التي تُشتَق من وحيدات النوى الجوالة، فتؤدي دوراً مهماً في إطلاق الحدثية الالتهابية في الكبد. ويؤدي تفعيلها بالبكتريا وعديدات السكريد الشحمية البكتيرية إلى إنتاج الإنترلوكين 12 (IL-12)، وعامل النخر الورمي ألفا TNFα، وغيرها.[2,5,12]

المناعة المكتسبة: تقسم المناعة المكتسبة إلى المناعة الخلطية Humoral Immunity (المتواسطة بالخلايا البائية)، والمناعة المتواسطة بالخلايا Cell-Mediated Immunity (متواسطة بالخلايا التائية). على سبيل المثال، يؤدي تراكم خلايا CD8+ T المفعّلة داخل الكبد دوراً مهماً في التهاب الكبد، بما في ذلك التهاب الكبد الكحولي. تملك الخلايا القاتلة الطبيعية أيضاً خصائص ووظائف خلايا المناعة المكتَسبة، وهي تتوضع في أشباه الجيوب وتعبّر على سطحها عن معقد التوافق النسيجي MHC وتستطيع تفعيل مستقبل المستضد للخلايا التائية T cell antigen receptor. أخيراً، يُعتقد أنّ للخلايا البائية دوراً في حدوث التليف الكبدي، وقد يكون هذا الأثر بمعزل عن إنتاج الأضداد. ولكن استجابة الخلايا البائية المنتِجة للأضداد لها دور أيضاً في الأذية الكبدية خاصة في تخرب الكبد الناتج عن الكحول.[2,12]

التشمع Cirrhosis

إنّ التشمع هو النتيجة النهائية لطيف واسع من أمراض الكبد المزمنة، وحسب منظمة الصحة العالمية WHO فيُعرَّف بأنّه حدثية منتشرة تتميز بحدوث كل من التليف الكبدي واستبدال البنية الهندسية الطبيعية للكبد بعقيدات تجددية Regenerative Nodules، وهو ما يترافق مع خسارة مترقية في الوظيفة الكبدية تصبح غير عكوسة في المراحل المتقدمة. في المراحل الأولية، يكون التشمع معاوضاً حيث يكون معظم المرضى لا عرضيين، لكن مع حدوث انكسار المعاوضة تظهر الاختلاطات المهددة للحياة، وهو ما ينعكس سلباً على نوعية حياة المرضى، ويحمل عبئاً اقتصادياً واجتماعياً كبيراً.[13–15]

الوبائيات Epidemiology

يصعب تحديد انتشار التشمع بدقة ، المعاوض منه خاصةً. لكن تُقدِّر الإحصائيات المعتمدة على تشريح الجثث أنّ الانتشار العالمي للتشمع يتراوح بين 4.5–9.5% من الجمهرة العامة.[16] وبحسب الدراسات المنشورة، قُدِّر عدد حالات تشمع الكبد المعاوض حول العالم عام 2017 بـ 112 مليوناً، منها 66.1 مليوناً (58.8%) لدى الذكور. بينما بلغت حالات التشمع مكسور المعاوضة 10.6 مليون مع إصابة أعلى أيضاً لدى الذكور (6.42 مليون؛ 60.3%).[17]

يسبب التشمع حالياً 1.16 مليون وفاة حول العالم سنوياً ما يجعله السبب الحادي عشر للوفيات. وقُدّر معدل الوفيات الموحد نسبة للعمر العالمي Age–Standardised Death Rate في عام 2017 بـ(16.5 لكل 100,000 نسمة)، وقد امتلكت آسيا الوسطى المعدّل الأعلى للوفيات (39 لكل 100,000 نسمة) تليها دول جنوب صحراء إفريقيا Sub–Saharan Africa، وتجدر الإشارة إلى أنّ مصر تملك أعلى معدلات للوفيات الناتجة عن التشمع (103.3 لكل 100,000 نسمة) يسبب التهاب الكبد B معظمها (41.5%) يليه التهاب الكبد C (34.4%).[17,18]

أما في سورية، فقد قُدِّر معدل الوفيات الموحد نسبة للعمر الناجمة عن التشمع لعام 2017 بـ(12.3 لكل 100,000 نسمة) مسجلاً بذلك انخفاضاً يقدر بـ15.7% عن عام 1990 (14.6 لكل 100,000 نسمة). ويعد التهاب الكبد C مسؤولاً عن معظم هذه الوفيات (38.6%) يليه التهاب الكبد B (31.7%) ثم التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي NASH (13.4%) (جدول 2).[17]

جدول 2. نسب الوفيات الناتجة عن التشمع، ونسب التشمع مكسور المعاوضة، والتشمع المعاوض حسب سبب التشمع لعام 2017 في سورية. المصدر: Sepanlou, S. G. *et al.* [17]

	HBV	HCV	Alcohol	NASH	أخرى
نسبة الوفيات الناتجة عن التشمع عام 2017 في كلا الجنسين حسب سبب التشمع	31.7	38.6	6.1	13.4	10.3
نسبة التشمع مكسور المعاوضة عام 2017 في كلا الجنسين حسب سبب التشمع	24.4	36.4	4	14.7	20.5
نسبة التشمع المعاوض عام 2017 في كلا الجنسين حسب سبب التمشع	25.4	37.6	3.9	14.2	18.8

السببيات Etiology

هناك العديد من الأسباب التي تؤدي إلى حدوث التشمع، وذلك إما نتيجة لالتهاب كبدي مزمن أو لركودة صفراوية مديدة. وتختلف المدة اللازمة للوصول إلى التشمع حسب السبب، فقد تكون أسابيع في حال الانسداد الصفراوي التام، وعقود في حال التهاب الكبد C. وتصنف الأسباب التي تؤدي إلى حدوث التشمع إلى إنتانية، وسمية، وركودية صفراوية، ومناعية ذاتية، ووعائية، واستقلابية (جدول 3).[14,19]

عالمياً، تبقى إنتانات الكبد الفيروسية B وC، والداء الكبدي الكحولي، والتهاب الكبد التشحمي اللاكحولي NASH أشيع الأسباب المؤدية لحدوث التشمع، مع وجود اختلافات جغرافية لتوزع هذه الأسباب حول العالم. ففي البلدان

المتقدمة وخاصة أوروبا، يعد الاستهلاك المفرط للكحول السبب الأشيع لحدوث التشمع. بينما تحتل التهابات الكبد الفيروسية المرتبة الأولى في دول شمال إفريقيا والشرق الأوسط. ومع زيادة انتشار البدانة وارتفاع معدلات السكري حول العالم، فمن المتوقع أن يصبح NASH أحد أهم أسباب التشمع في أماكن عدة حول العالم بحلول عام 2030، كما يعتقد أنّ العديد من حالات التشمع المصنفة كمجهولة السبب Cryptogenic هي في الحقيقة ناتجة عن التهاب الكبد التشحمي اللاكحولي.[17,18]

جدول 3. أسباب التشمع مصنفة حسب الآلية والمقاربة التشخيصية لأشيع أسباب التشمع.

السبب	**التقييم التشخيصي**
الانتاني	
التهاب الكبد B	HBsAg، anti-HBs، HBV DNA
التهاب الكبد C	Anti-HCV، HCV RNA
التهاب الكبد D	Anti-HDV
السمي	
الكحول	قصة استهلاك، نسبةAST/ALT، مستوى IgA، خزعة كبد
ركودي صفراوي	
التهاب الطرق الصفراوية البدئي PBC	AMA، مستوى IgM، خزعة كبد
التشمع الصفراوي الثانوي	MRCP، ERCP، خزعة كبد
التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي	MRCP، ERCP، خزعة كبد
مناعي ذاتي	
التهاب الكبد المناعي الذاتي	ANA، مستوى IgG، أضداد العضلات الملساء، أضداد المكروزومات الكبدية و الكلوية، خزعة كبد

الوعائي	
التشمع القلبي	ايكو قلب، خزعة كبد
متلازمة Budd-Chiari	CT، US، MRI/MRA
متلازمة انسداد اشباه الجيوب	قصة استخدام أدوية مؤذية للكبد، خزعة كبد
استقلابي	
داء ترسب الاصبغة الدموية	دراسة الحديد ، طفرة مورثة HFE، خزعة كبد
داء ويلسون	نحاس المصل والبول، سيرولوبلازمين، فحص العين بالمصباح الشقي، خزعة كبد
عوز الفا 1انتي تريبسين	مستوى الفا1 انتي تيريبسين، نمط مثبط البروتياز، خزعة كبد
NASH	القصة المرضية، عوامل الخطر (البدانة، الداء السكري، فرط شحوم الدم)، خزعة كبد
مجهول السبب	
بعد نفي NASH، الداء الزلاقي ، الأدوية	

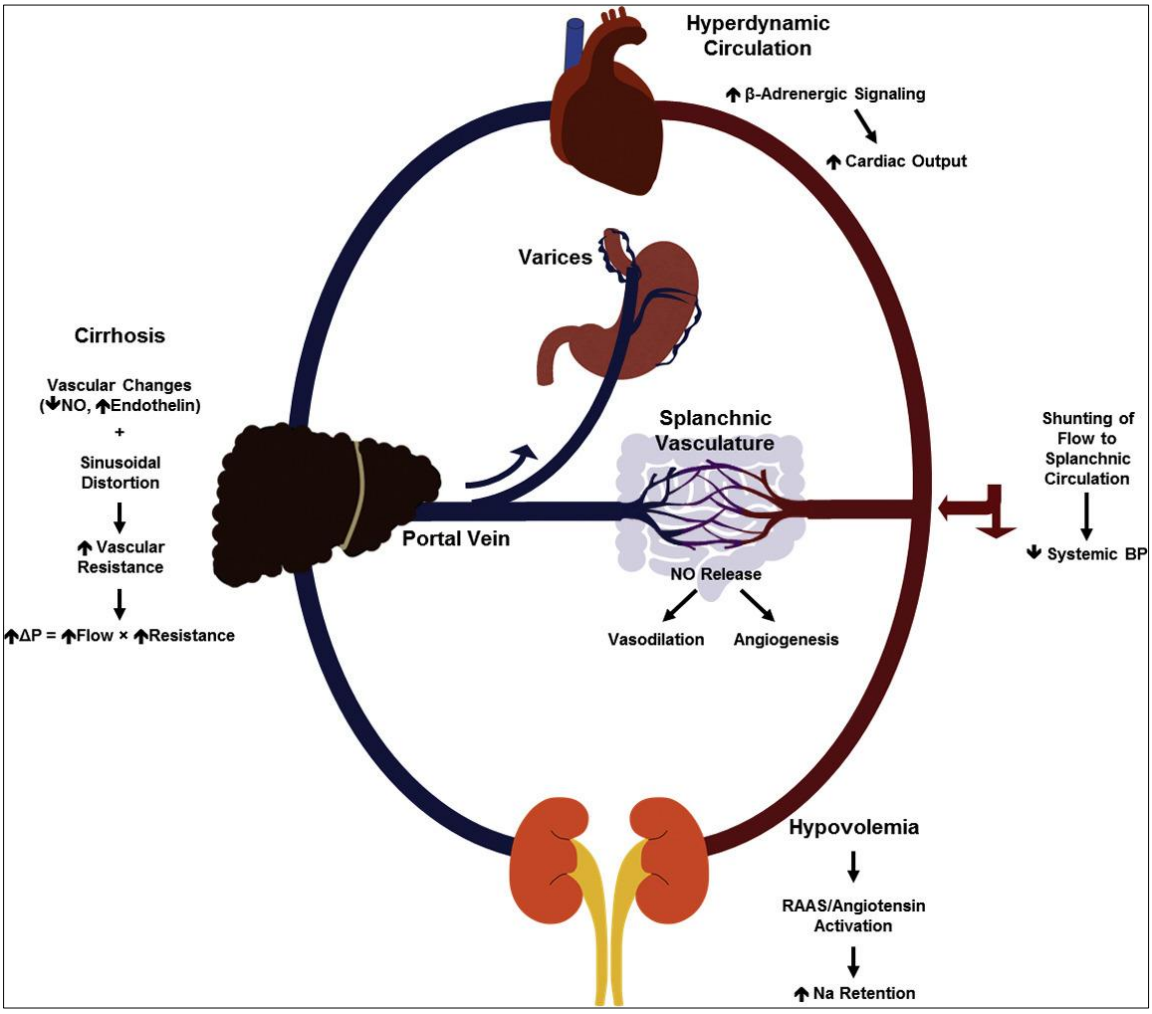
AMA : أضداد المتقدرات، **anti-HBc** أضداد المستضد اللبي لفيروس التهاب الكبدB،**anti-HBs** أضداد المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B، **anti-HCV** أضداد فيروس التهاب كبد C، **anti-HDV** أضداد فيروس التهاب كبد D، **AST** ناقل أمين اسبارتات،**ALT** ناقل أمين الآلانين، **CT** التصوير الطبقي المحوري، **ERCP** تصوير الطرق الصفراوية و البنكرياسية التنظيري الراجع، **HBsAg** المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B، **IgA** الغلوبولين المناعي A، **IgM** الغلوبولين المناعي M، MRCP تصوير الطرق الصفراوية و البنكرياسية بالرنين المغناطيسي، **MRA** تصوير الاوعية بالرنين المغناطيسي، **NASH** التهاب الكبد التشحمي اللاكحولي، **US** التصوير بالامواج فوق الصوتية.

الآلية المرضية Pathophysiology

إنّ الخلايا النجمية Stellate Cell هي الخلايا الأكثر تورطاً في حدوث التليف الكبدي، حيث تتحول بعد تفعيلها إلى أرومات ليفية عضلية myofibroblast وتبدأ بإنتاج أنماط مختلفة من المطرس خارج الخلوي مسببةً حدوث التليف. تُفرز هذه الخلايا بدايةً الفيبرونكتين Fibronectin، والذي يُنتج في النهاية أنماطاً أخرى من

المطرس بما فيها الكولاجين من النمط 1. يؤدي ترسب المطرس بدوره إلى مزيد من تفعيل الخلايا النجمية، وإلى تبدلات في البنية الكبدية والوعائية.[6]

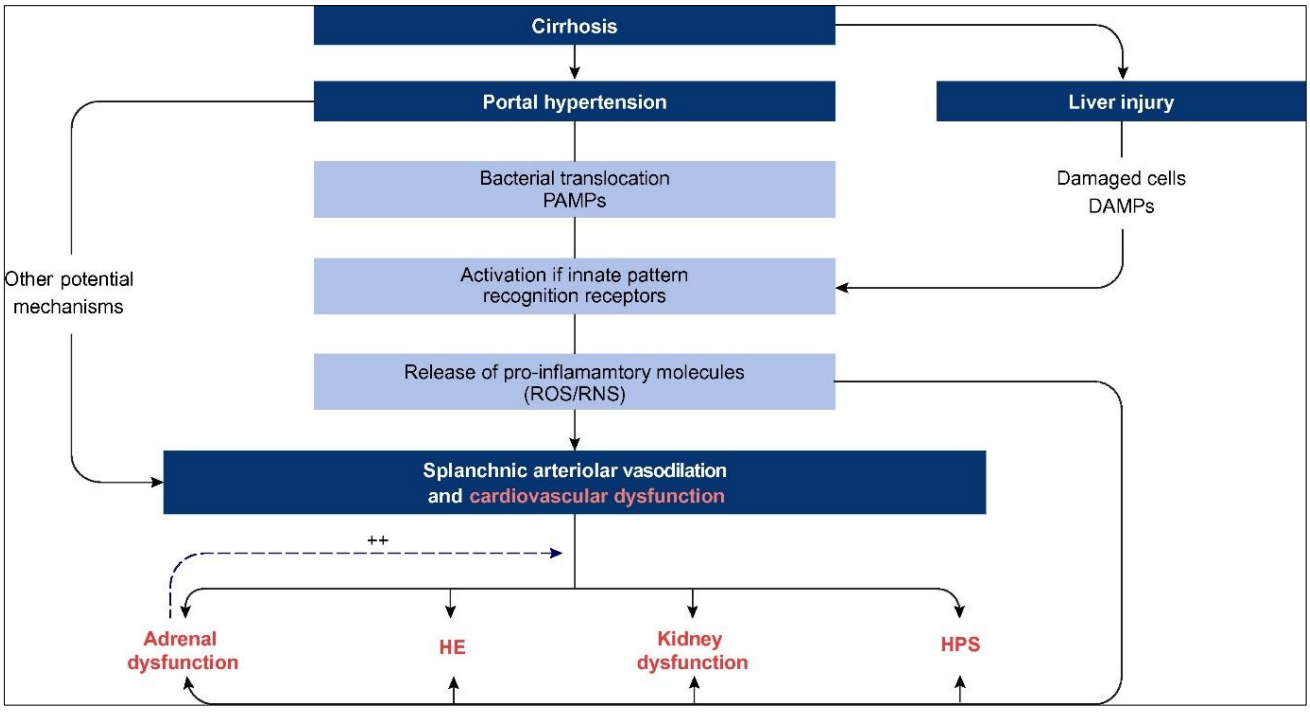
مع خسارة الخلايا الكبدية المستمرة، يفقد الكبد قدرته على الاستقلاب (بما في ذلك استقلاب البيليروبين ما ينتج عنه ارتفاع مستوياته المصلية)، وتركيب البروتينات، وعوامل التخثر (وبالتالي تطاول INR)، وناقلات الأمين. ومع استمرار الحدثية التليفية، يرتفع الضغط ضمن الدوران البابي وهو ما يؤدي إلى ضخامة طحالية وظهور الدوالي المريئية وتطور الحبن. من ناحية أخرى، يفشل الكبد، في المراحل المتقدمة من التشمع، في استقلاب وتصفية المركبات السامة التي تنتج البكتريا المعوية (كالأمونيا، والحموض الشحمية قصيرة السلسلة، والفينول) وتعبر هذه المواد نحو الدوران الجهازي ومن ثم إلى الدماغ مسببة حدوث الاعتلال الدماغي الكبدي.[20]



شكل 6. صورة ترسيمية توضح الآلية المرضية لاضطراب الدوران (الدوران مفرط الهيموديناميكية) في التشمع. المصدر: *marlin-prod.literatumonline.com*

يعد التشمع مكسور المعاوضة حالياً مرضاً جهازياً يؤدي إلى قصور أعضاء متعدد، وتتميز هذه المرحلة بحدوث اضطراب في الاستتاب الهيموديناميكي، حيث يحدث توسع وعائي محيطي خاصة في الدوران الحشوي يؤدي إلى نقص في تروية الأعضاء المحيطية وخاصة الكلية. هذا الأمر يسبب تفعيل آليات المعاوضة وعلى رأسها جملة الرينين–أنجيوتنسين–ألدسترون (RAAS) Renin–Angiotensin–Aldosterone، وبوجود نقص الضغط التناضحي داخل الأوعية نتيجة نقص تصنيع البروتينات في الكبد، تتجمع السوائل المحتبَسة في الحيز خارج الوعائي، وتتطور حلقة مفرغة من احتباس السوائل ونقص التروية المحيطية في الجسم (شكل 6).[21]

حديثاً، طُرحت النظرية الالتهابية كسبب مشارك في الآلية السابقة، حيث يؤدي إنتاج السيتوكينات الالتهابية المزمن (نتيجة تعرض الكبد المستمر للسموم والمنتجات البكتيرية والجزيئات المرتبطة بالعوامل الممرضة المسماة Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPS) بسبب زيادة نفوذية جدار الأمعاء) إلى المزيد من اضطراب الدوران الهيموديناميكي وسوء وظيفة الأعضاء المتعدد (شكل 7).[21,22]



شكل 7. مخطط يوضح دور التفعيل الالتهابي المستمر في إمراضية التشمع مكسور المعاوضة. DAMP, damage associated molecular pattern; HE, hepatic encephalopathy; HPS, hepatopulmonary syndrome; PAMP, pathogen–associated molecular pattern; RNS, reactive nitrogen species; ROS, reactive oxygen species. المصدر: *EASL, 2018*

التظاهرات السريرية Clinical Features

في مرحلة التشمع المعاوض، قد يكون المريض لا عرضياً أو قد يعاني من أعراض لانوعية فقط، كالتعب، والوهن، والقهم، ونقص الوزن. ومع حدوث انكسار المعاوضة، تبدأ أعراض وعلامات قصور الخلية الكبدية بالظهور، بالإضافة إلى التظاهرات التي من الممكن أن تطال جميع أجهزة الجسم، كما هو موضح في (جدول 4).[14]

جدول 4. التظاهرات السريرية في التشمع.

التظاهرات		ملاحظات
عامة	– التعب – القهم – الوهن – اضطرابات النوم – فقدان الوزن – فقدان الكتلة العضلية	
هضمية	– تضخم الغدة النكفية – إسهال – تحصٍ صفراوي – نزف هضمي	– دوالي المري، أوالمعدة، أوالاثني عشر، أوالمستقيم – اعتلال المعدة بفرط التوتر البابي، أو اعتلال الأمعاء، أو اعتلال الكولون
دموية	– فقر الدم – نقص الصفيحات – نقص كريات الدم البيضاء – اضطراب التخثر – تخثر منتشر داخل الأوعية – خثار الوريد البابي	– عوز حمض الفوليك –فقر الدم بالخلايا الشائكة (فقر الدم انحلالي في الداء الكبدي الكحولي الشديد) – ضخامة الطحال مع نقص عناصر الدم الثلاث
رئوية	– نقص إشباع الأكسجين – اضطراب علاقة تهوية – تروية	

	– ارتفاع التوتر الرئوي البابي – انصباب الجنب كبدي المنشأ – المتلازمة الكبدية الرئوية	
القلبية	– الدوران مفرط الديناميكية – سوء الوظيفة الانبساطية	
الكلوية	– فرط الألدوستيرونية الثانوي يؤدي إلى احتباس الصوديوم والماء – الحماض الأنبوبي الكلوي – المتلازمة الكبدية الكلوية	أكثر شيوعًا في التشمع الكحولي، وداء ويلسون، والتهاب الأقنية الصفراوية البدئي
الغدية	– قصور الأقناد – التأنيث (اكتساب الخصائص التي يسببها الإستروجين) – السكرى	– الذكور: فقدان الرغبة الجنسية، وضمور الخصية، والعجز الجنسي، وانخفاض مستويات هرمون التستوستيرون – الإناث: العقم، وعسر الطمث، وفقدان الخصائص الجنسية الثانوية – العنكبوت الوعائي – الحمامى الراحية – التثدي – تغير في توزع الأشعار الطبيعي
العصبية	– الاعتلال الدماغي الكبدي – اعتلال عصبي محيطي – الرجفان الخافق	
عضلية هيكلية	– انخفاض الكتلة العضلية – اعتلال المفاصل الضخامي – الحثل العظمي الكبدي – تشنجات عضلية – فتق سري	– التهاب الغشاء المفصلي، والتبقرط، والتهاب السمحاق

جلدية	– العنكبوت الوعائي – حمامى راحية – تبدلات الأظافر – اليرقان – الحكة – تقفع دوبويتران – التبقرط – رأس المدوسة – سهولة التكدم	– تلون هليل الظفر بالأزرق Azure lunules (داء ويلسون) – أظافر Muercke: أشرطة بيضاء أفقية مفصولة بلون طبيعي – أظافر Terry: مظهر أبيض للثلثين القريبين من صفيحة الظفر
إنتانية	– إنتان البريتوان العفوي – التهاب المجاري البولية – إنتانات الطرق التنفسية – تجرثم الدم – التهاب النسيج الخلوي	

السير السريري ومراحل التشمع

يتميز السير السريري للتشمع بطور أول غير عرضي غالباً، يتبعه طور عرضي ناتج عن التدهور المستمر في الوظيفة الكبدية. في المراحل الباكرة من المرض، تكون الوظيفة الكبدية كافية للسماح بنوعية حياة جيدة للمرضى وقد يتطور المرض دون أن يُكتَشف لسنوات عديدة. ويشار إلى التشمع عندها باسم "التشمع المعاوض Compensated Cirrhosis". بينما يشير ظهور أي علامة سريرية صريحة إلى الانتقال إلى مرحلة أكثر تقدماً من المرض تتميز بالتقدم السريع نحو الوفاة أو زرع الكبد. ويعرف هذا الطور باسم "التشمع الغير معاوض Decompensated Cirrhosis".[19,23,24] وبالتعريف، يُعرّف انكسار المعاوضة بظهور أي من الاختلاطات الآتية:[19]

1. نزف الدوالي

2. الحبن
3. اليرقان
4. الاعتلال الدماغي الكبدي
5. سرطان الخلية الكبدية

يحدث الانتقال من التشمع المعاوض إلى التشمع مكسور المعاوضة بمعدل 5–7% سنوياً، وغالباً ما يكون الحبن هو العرض الأول لانكسار المعاوضة.[22,24] يقسم التشمع إلى أربعة مراحل سريرية (جدول 5) تعكس اختلاف إنذار المرض أيضاً مع تقدم المرض.

جدول 5. المراحل السريرية للتشمع ونسبة الوفيات خلال سنة لكل مرحلة. المصدر: D'Amico G, *et al.,* 2005

	التشمع المعاوض		**التشمع غير المعاوض**	
المرحلة	**المرحلة 1**	**المرحلة 2**	**المرحلة 3**	**المرحلة 4**
سريرياً	لا دوالي لا حبن	دوالي غير نازفة لا حبن	حبن مع أو بدون دوالي	دوالي نازفة مع أو بدون حبن
الوفيات (خلال سنة)	%1	%3	%20	%57

التشخيص

رغم أنّ تشخيص التشمع الأكيد هو تشخيص نسيجي، إلا أنّه يمكن للفحص السريري مجتمعاً مع كل من التقييم المخبري والشعاعي أن يساعد في إثبات التشخيص. ويختلف التظاهر الأول للتشمع اختلافاً كبيراً بين المرضى، فقد يكشف بأي عرض من الأعراض التي سبق ذكرها في التظاهرات السريرية، وقد يكون الكشف صدفة عن طريق اضطراب مخبري أو شعاعي.[14,19]

1. الفحص السريري:

يمكن أثناء الفحص السريري الكشف عن علامات مميزة للداء الكبدي أو التشمع مثل العنكبوت الوعائي، والحمامى الراحية، وتقفع دوبتران. أو قد يُكشف عن تظاهرات لارتفاع التوتر البابي كالحبن، أو الضخامة الكبدية. كما قد تلاحظ علامات للاعتلال الدماغي الكبدي مثل التخليط والرجفان الخافق. ومن العلامات الأخرى التي قد يمكن ملاحظتها اليرقان وضخامة الغدة النكفية.[14]

2. التقييم المخبري:

بشكل عام يمكن تقسيم الاختبارات المخبرية التي يمكن أن تساعد في تشخيص التشمع إلى:

اختبارات أذية الخلية الكبدية: ناقلات الأمين Aminotransferases: ناقل أمين الأسبارتاتAST و ناقل أمين الآلانين ALT.[14,19]

اختبارات الركودة الصفراوية: وعلى رأسها الفوسفاتاز القلوية، و بيلروبين المصل المباشر وغير المباشر.[14]

اختبارات وظيفة التصنيع: ألبومين المصل، وزمن البروثرومبين.[19]

الاختبارات التي تهدف لتشخيص سبب التشمع: يمكن إجراء اختبارات نوعية لتحديد سبب التشمع، وذلك بناء على التوجه السريري، كما هو موضح في (جدول 3)

3. الدراسة الشعاعية:

إيكو البطن: الاختبار الأول لدراسة الكبد شعاعياً، ويتميز بكونه غير غازٍ، وغير مكلف نسبياً، ويمكن أن يحدد بسهولة الحبن وتوسع الطرق الصفراوية. كما أنه الاختبار المفضل لمسح سرطانة الخلية الكبدية HCC .[14]

التصوير بالامواج فوق الصوتية لتقييم المرونة (الايلاستوغرافي Ultrasound elastography): تمتلك هذه التقنية حالياً أهمية كبيرة في الممارسة السريرية لتقييم التليف الكبدي وتشمع الكبد. وتتميز بكونها وسيلة غير غازية ذات موثوقية عالية لتشخيص التشمع.[19]

من وسائل التصوير الشعاعي الأخرى التي يمكن اللجوء إليها أيضاً في حالات معينة: الإيكو دوبلر، والتصوير الطبقي المحوري، والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI ، وتصوير الطرق الصفراوية بالرنين المغناطيسيMRC .[14]

4. خزعة الكبد:

تبقى خزعة الكبد المعيار الذهبي لتشخيص التشمع. ولكنها نادراً ما تُستطب حالياً. تحمل خزعة الكبد العديد من السلبيات، فهي إجراء غازٍ يحمل خطر حدوث اختلاطات كالنزف أو الإنتان –رغم ندرتها–، إضافة إلى وجود احتمالية حدوث خطأ في أخذ العينة أو في تقييم التليّف من قبل المشرح المرضي.[14,19]

5.الواسمات غير الغازية للتنبؤ بالتشمع

نذكر منها على سبيل المثال مشعر APRI وهو مشعر لنسبة ناقل أمين الأسبارتاتAST إلى الصفيحات. وكلما زادت هذه النسبة كلما كان تشخيص التشمع أكثر احتمالاً.[19]

التدبير

بشكل عام، يعتمد تدبير التشمع على ركيزتين أساسيتين: علاج المرض المسبِّب إن أمكن، وتدبير الاختلاطات أو الوقاية منها. بينما يبقى زرع الكبد هو العلاج الوحيد الشافي والمنقذ للحياة لدى المرشحين المناسبين. قد يفيد علاج بعض الأمراض المعينة في الوقاية من حدوث التشمع أو حتى عكس الحدثية التليفية في المراحل الباكرة من التشمع المعاوض، وحتى في التشمع غير المعاوض، فقد يفيد علاج السبب الكامن في منع المزيد من التدهور في الوظيفة الكبدية والحفاظ على النسيج الكبدي الوظيفي المتبقي.[20,22,25] من هذه العلاجات:[14,22]

- إيقاف الكحول في حال التشمع الكحولي.
- العلاجات المضادة للفيروس في حال التهاب كبد C أو B المزمن
- تخفيف الوزن و تعديل عوامل الخطر (ضبط الداء السكري و فرط شحوم الدم) في حال الداء الكبدي التشحمي اللاكحولي
- فصادة الدم في حال داء ترسب الاصبغة الدموية hemochromatosis
- الستيروئيدات القشرية لإحداث الهجوع والازاثيوبرين كعلاج صيانة لالتهاب الكبد المناعي الذاتي
- دي بنسلامين d–Penicillamine أو ترينتين trientine لداء ويلسون Wilson disease

- اورسوديوكسي كوليك اسيد Ursodeoxycholic acid و/أو اوبيتي كوليك اسيد obeticholic acid لالتهاب الطرق الصفراوية البدئي

أما فيما يتعلق بعلاج الاختلاطات، فترتكز معظمها على معاكسة الآلية المرضية التي أدت لظهورها، كما في استخدام مدر الـ Spironolactone (Aldactone) المعروف بتأثيره المضاد للألدستيرون في علاج الحبن أو حاصرات بيتا في علاج دوالي المري. ولا يوجد حتى يومنا هذا للأسف علاج شافٍ من التشمع –عدا زرع الكبد– يستطيع عكس التليف، واستعادة الوظيفة والنبية الكبدية الطبيعية. ولذلك تبقى الوقاية والمسح الدوري، خاصة في حال الإصابة بداء كبدي مزمن، هي الأساس.[22,25]

المسح والوقاية

في حال التشمع المعاوض، يجب إجراء مسح روتيني كل 12–24 شهر للكشف عن أي دوالي مري غير نازقة وعلاجها، ويجب البحث عن نزف الدوالي في حال حدوث أي تدهور في حالة مريض تشمع مكسور المعاوضة أو تطور اختلاطات كالمتلازمة الكبدية الكلوية أو الاعتلال الدماغي الكبدي.[20]

كما يجب ترصد حدوث سرطانة الخلية الكبدية HCC باجراء ايكو للبطن و قياس المتسويات المصلية لـ الفا فيتو بروتين كل 6 اشهر لمرضى التشمع و مرضى التهاب الكبد B المزمن. ويستطب تلقيح مرضى التشمع ضد فيروسات التهاب الكبد A و B في حال عدم توفر دليل مصلي على مناعة سابقة. أخيراً يجب أن يُنصح جميع مرضى التشمع بتجنب الكحول و المواد الاخرى السامة للكبد.[14]

الإنذار

يحمل تشخيص التشمع إنذاراً سيئاً على مأمول الحياة، حيث تبلغ البقيا الوسطية لمرضى التشمع المعاوض 9–12 سنة، بينما تتدهور مباشرة لتصبح سنتين فقط عند حدوث انكسار المعاوضة، وهو ما يشير إلى أهمية

الكشف المبكر عن التشمع لدى المرضى الذين يعانون من أمراض كبدية مزمنة وعلاجها باكراً ما أمكن لمنع تقدم الحدثية التليفية، والمسح المستمر للكشف عن اختلاطاته.[24,25]

بمجرد ظهور اختلاطات التشمع، تتراجع البقيا سريعاً.[26] ويتفاوت معدل الوفيات خلال سنة واحدة كثيراً حسب نوع الاختلاط و يتراوح بين 1% وحتى حوالي 60%،[23] وهو مادعا إلى تطوير عدة نماذج تنبئية لتحديد المرضى عاليي الخطورة لعلّ أكثرها استخداماً حرز Child–Turcotte–Pugh (CTP) المستخدَم بكثرة في الممارسة السريرية (جدول 6 و7)، وحرز نموذج المرحلة النهائية للداء الكبدي Model for End–Stage Liver Disease (MELD) المستخدَم حالياً في تقييم أولوية المرضى للخضوع لزرع الكبد. [27]

جدول 6. حرز Child–Turcotte–Pugh (CTP)

المتغيّر	النقاط		
	1	2	3
الحبن	لايوجد	خفيف	متوسط – شديد
الاعتلال الدماغي الكبدي (الدرجة)	لا يوجد	2–1	4–3
البيليروبين (ميكرومول/لتر) **أو** **البيليروبين في التشمع الصفراوي البدئي (ميكرومول/لتر)**	35> 70>	50–35 170–70	50< >170
الألبومين (غ/لتر)	35<	35–28	28>
النسبة المعدّلة الدولية INR	1.7>	2.3–1.8	2.3<

رغم اسخدامهما الواسع فإنّ هذين الحرزَين يملكان العديد من السلبيات (جدول 8)، فحرز Child–Turcotte–Pugh (CTP) يعتمد في اثنين من متغيراته الخمسة – وهما الحبن والاعتلال الدماغي الكبدي– على التقييم الشخصي، بينما يمكن أن تتأثر القيم المخبرية لكل من الألبومين والنسبة المعدّلة الدولية INR خاصةً في حال

خضوع المريض لتعويض الألبومين أو نقل البلازما في سياق تدبير اختلاطات التشمع مما سيؤثر في مجموع النقاط الكلّي للحرز.

جدول7. متوسط البقيا لسنة واحدة وخمس سنوات وعشر سنوات حسب درجة حرز Child–Pugh

مرحلة Child–Pugh	مجموع نقاط Child–Pugh		البقيا لسنة واحدة	البقيا لخمس سنوات	البقيا لعشر سنوات
A	6–5	يدل على وظيفة كبدية جيدة	84 %	44 %	27 %
B	9–7	يدل على سوء وظيفة مهمّ	62 %	20 %	10 %
C	15–10	يدل على انكسار معاوضة كبدية	42 %	21 %	0 %

إضافةً إلى ذلك؛ فإنّ العيارات المصلية للألبومين يمكن أن تتأثر بأسباب خارج كبدية كسوء الامتصاص المعوي وسوء التغذية وبعض الآفات الكلوية. بينما يمكن أن تتأثر قيم INR في حال عوز فيتامين K أو العلاج بمضادات التخثر أو الأعواز الخلقية لبعض عوامل التخثر. كما يمكن أن ترتفع قيم البيليروبين المصلية التي تدخل في حساب كلٍّ من CTP و MELD في حال الانحلال الدموي وبعض الأسباب خارج الكبدية، ورغم أنّ حرز MELD قد يحمل محددات أقل كونه يعتمد على ثلاثة متغيرات موضوعية (شكل 8)؛ إلّا أنّها قابلة للتأثر بالعديد من العوامل خارج الكبدية كما ذُكِر. كل ماسبق يستدعي تحديد واسمات جديدة أقل تأثراً باضطراب الأعضاء أخرى يمكن استخدامها للاستدلال على الوظيفة الكبدية في سياق التشمع.[27–29] سنناقش في الفقرة القادمة أحد هذه الواسمات المحتملة وهو (الكولين إستراز).

$$MELD = 3.78\times\ln[\text{serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2\times\ln[\text{INR}] + 9.57\times\ln[\text{serum creatinine (mg/dL)}] + 6.43$$

شكل8. معادلة حساب حرز نموذج المرحلة النهائية للداء الكبدي Model for end–stage liver disease (MELD)

جدول 8. إيجابيات وسلبيات كل من حرز Child–Turcotte–Pugh (CTP) وMELD [30]

الحرز	الإيجابيات	السلبيات
CTP	1. سهل الاستخدام ويمكن تطبيقه بجانب سرير المريض 2. سريع التطبيق 3. أثبت قيمته التنبئية في التشمع على مدى العقود الماضية	1. اثنين من المتغيرات الخمسة يعتمدان على التقييم الشخصي. 2. كل من قيمة الألبومين وINR مرتبطتين ببعضهما بكونهما تعتمدان على الوظيفة التصنيعية للكبد، وإدراجهما في ذات الحرز قد يزيد من تأثيرهما على النتيجة. 3. لا يوجد دليل أنّ القيم الحدية المستخدمة في القيم المخبرية لها دلالة أو تأثير على البقيا. 4. لا يأخذ الحرز بعين الاعتبار قيمة بعض المتغايرات ذات القيمة التنبئية المهمة في التشمع كالكرياتين ونزف الدوالي
MELD	1. حسَّن استخدامه بشكل كبير من تحديد المرشحين المناسبين للخضوع لزرع الكبد. 2. يعتمد على قيم مخبرية لحسابه وليس على تقييم شخصي	1. يمكن لكثير من العوامل أن تؤثر في اثنين من المتغايرات (الكرياتنين والبيليروبين) 2. أعقد من CTP مما يحد من استخدامه في الممارسة اليومية 3. لا يوجد قيم حدية واضحة لتصنيف المرضى كما هو الحال مع CTP

الكولين إستراز Cholinesterases:

إنّ عائلة إنزيمات الكولين إستراز Cholinesterases تحفّز التحلل المائي (الحلمهة hydrolysis) للناقل العصبي الأستيل كولين acetylcholine إلى كولين choline وأسيتيك أسيد acetic acid، وهي تضم نوعين من الإنزيمات: الأول هو الأستيل كولين إستراز Acetylcholinesterase (أو كولين إستراز الكريات الحمراء أو الكولين إستراز الحقيقي) والذي يوجد على غشاء الكريات الحمراء. أمّا الثاني فهو إنزيم الكولين إستراز

Cholinesterase (ChE) (والمعروف أيضاً باسم Pseudocholinesterase أو الكولين إستراز المصلي أو butyrylcholinesterase) الذي يُصنَّع في الخلية الكبدية ويفرز إلى الدم. وهو ألفا 2 غلوبولين يملك نصف عمر مصلي بين 8 و12 يوماً. وهو يُصنَّع إلى جانب الكبد في كلٍّ من المادة البيضاء الدماغية، والقلب، والبنكرياس.[31,32]

ينتج الإنزيمان السابقان لدى البشر من عدة جينات مختلفة، لكنهما يشتركان بحوالي 54% من تسلسل الحموض الأمينية ويملكان بنية ثالثية ورابعية متشابهة نسبياً. ويكمن الاختلاف الرئيسي بينهما في موقعهما النشط وبالتحديد 14 من بقايا الأحماض الأمينية العطرية aromatic amino acid في الأستيل كولين إستراز والتي تتوافق مع 8 بقايا عطرية و6 بقايا أليفاتية aliphatic residues في الكولين استراز المصلي، وهو الأمر الذي يمكّن الكولين إستراز من حلمهة ركائز ولجائن أكبر بالمقارنة مع الأستيل كولين إستراز.[33,34]

بينما يؤدي الأستيل كولين إستراز دوراً معروفاً جيداً في تنظيم الإشارات الكولينرجية في الجهاز العصبي، بقي الدور الفيزيولوجي للكولين إستراز غير واضح حتى وقت قريب جداً،[33] حيث وُصِف دوره في نزع سمية العديد من المواد مثل مركبات الفوسفات العضوي، والمبيدات الحشرية، والكوكايين، والأسبرين، والسكسينيل كولين، وغيرها. إضافةً إلى التفعيل الحيوي لبعض الأدوية مثل بامبوتيرول bambuterol، والهيروين. ويعمل الكولين إستراز أيضاً كمنظّم مشارك للنقل العصبي الكولينرجي وهو قادر على تحفيز حلمهة الأستيل كولين.[34] ومن الجدير بالذكر أنّ معايرة فعالية الكولين إستراز المصلي (أو butyrylcholinesterase– BChE) تعد حالياً الاختبار المخبري الأكثر استخداماً وتوافراً لتشخيص التسمم بالمركبات العضوية الفوسفورية.[35]

وقد ربطت دراسات سابقة قيمة الكولين إستراز المصلي بوظيفة الكبد[36,37] حيث وُجِد أنّ عياراته المصلية تنخفض في التشمع مقارنةً بالأشخاص الأصحاء، كما أنّه يمكن أن يُستخدَم كمشعر حساس يدل على الداء الكبدي ودرجة الأذية في الخلية الكبدية.[31,38] ففي دراسة قارنت مستويات الكولين إستراز المصلية بين كل من المصابين بداء كبدي، والمصابين بداء غير كبدي، والأصحاء، تبيّن أنّ مستويات الكولين إستراز المصلية كانت قادرة على تمييز مجموعة المرضى المصابين بداء كبدي من جهة، وبين المصابين بداء غير كبدي ومجموعة الأصحاء من

جهة أخرى.[39] وفي دراسة أخرى قارنت مستويات الكولين إستراز لدى ثلاث مجموعات: مرضى التهاب كبد فيروسي، ومرضى تشمع، ومجموعة أصحاء، لاحظ الباحثون أيضاً فارقاً إحصائياً مهماً بين مجموعتَي المرضى بالمقارنة مع الأصحاء.[40] هذه الدراسات وغيرها جعلت من الكولين إستراز واسماً محتملاً للوظيفة الكبدية.

الدراسة العملية

مقدمة

إنّ التشمع هو المرحلة النهائية لأذيات كبدية مختلفة، وهو يشكل عبئاً صحيّاً عالمياً، حيث أنّه مسؤول عن حوالي مليون حالة وفاة حول العالم سنوياً ما يجعله السبب الحادي عشر للوفيات عالمياً.[18] يكون التشمع لاعرضياً في مرحلة المعاوضة، بينما يؤدي إنكسار المعاوضة إلى حدوث الاختلاطات التي يؤدي ظهورها إلى تراجع سريع في البقيا، وهو مادعا إلى تطوير عدة نماذج تنبئية لتحديد المرضى عاليي منها حرز (Child–Turcotte–Pugh (CTP وحرز نموذج المرحلة النهائية للداء الكبدي (Model for End–Stage Liver Disease (MELD.[26]

رغم اسخدامهما الواسع فإنّ هذين الحرزَين يملكان العديد من السلبيات، فحرز CTP يعتمد في اثنين من متغيراته الخمسة – وهما الحبن والاعتلال الدماغي الكبدي– على التقييم الشخصي، بينما يمكن أن تتأثر القيم المخبرية لكل من الألبومين والنسبة المعدّلة الدولية INR خاصةً في حال خضوع المريض لتعويض الألبومين أو نقل البلازما في سياق تدبير اختلاطات التشمع مما سيؤثر في مجموع النقاط الكلّي للحرز. ورغم أنّ حرز MELD قد يحمل محددات أقل كونه يعتمد على ثلاثة متغيرات موضوعية، إلّا أنّها قابلة للتأثر بالعديد من العوامل خارج الكبدية كما ذُكِر. كل ماسبق يستدعي تحديد واسمات جديدة أقل تأثراً باضطراب الأعضاء أخرى يمكن استخدامها للاستدلال على الوظيفة الكبدية في سياق التشمع.[27–29]

ربطت دراسات سابقة قيمة الكولين إستراز المصلي بوظيفة الكبد[36,37] حيث وُجِد أنّ عياراته المصلية تنخفض في التشمع مقارنةً بالأشخاص الأصحاء، كما أنّه يمكن أن يُستخدَم كمشعر حساس يدل على الداء الكبدي ودرجة الأذية في الخلية الكبدية.[31,38] تهدف هذه الدراسة إلى دراسة ارتباط المستويات المصلية للكولين إستراز بالمشعرات التنبئية المستخدمة حالياً في مقاربة التشمع (CTP–MELD– Aspartate Transaminase to Platelet Ratio Index (APRI)) وتحديد حساسيته ونوعيته كواسم حيوي للتشمع بالمقارنة مع مجموعة شاهد من الأصحاء.

هدف البحث

الهدف الرئيسي: دراسة ارتباط العيارات المصلية للكولين إستراز بحرز Child–Pugh

الأهداف الثانوية:

1- دراسة حساسية ونوعية الكولين إستراز المصلي كاختبار تشخيصي للتشمع.

2- دراسة ارتباط العيارات المصلية للكولين إستراز بحرز MELD ومشعر Aspartate Transaminase to Platelet Ratio Index.

2- تحديد نقط فاصلة Cut off Point لقيم الكولين إستراز المصلية للتنبؤ بدرجة الأذية الكبدية.

السؤال البحثي

هل يمكن الاعتماد على الكولين إستراز المصلي كاختبار تشخيصي و/أو تنبئي للتشمع؟

الفرضية البحثية

يمكن للعيار المصلي للكولين إستيراز أن يفيد كمشعر تنبئي وواسم للتشمع ودرجة الأذية الكبدية.

مواد وطرائق الدراسة

1. تصميم الدراسة

دراسة مقطعية مستعرضة Cross Sectional Study.

2. مكان الدراسة

الشعبة والعيادة الهضمية في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في مدينة دمشق.

3. زمان الدراسة

بدءاً من تشرين الأول /2019 وحتى تشرين الأول /2020.

4. المجتمع المستهدف

مرضى التشمع المقبولين في المشفى أو المراجعين للعيادات الخارجية في كل من مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين.

5. حجم العينة

حُسِبَ حجم العينة باستخدام برنامج G*Power 3.1.9.4. من أجل فاصلة ثقة 0.05 وقوة دراسة 0.8 كان حجم العينة المقبول هو 90.

6. معايير الاشتمال

المرضى الذين شُخِّص لديهم التشمع سريرياً ومخبرياً وشعاعياً و/أو نسيجياً من الذكور والإناث الأكبر من 18 عاماً، بعد الفحص السريري والمخبري قسَّم المشاركون حسب حرز Child–Pugh إلى ثلاثة مجموعات A وB وC بحيث اشتملت كل مجموعة على 20 مريضاً، كما اشتملت الدراسة 30 متطوعاً من الأصحاء كمجموعة مقارنة.

7. معايير الاستبعاد

1- المرضى أقل من 18 سنة، والحوامل.

2- المرضى الذين تلقوا دم كامل أو أحد مشتقاته أو الألبومين خلال الأربعة أسابيع السابقة للتقييم

3- المرضى المشخصين بسرطانة خلية كبدية أونقائل كبدية.

4- المرضى الذين خضعوا لزرع الكبد.

5- المرضى المعرضين لمكونات الفوسفور العضوي.

6- مرضى سوء التغذية والاحتشاء القلبي الحاد أو التهاب البنكرياس الحاد.

7- المرضى المعرَّضين لعمل جراحي أو رض على البطن.

8- المرضى الذين رفضوا التوقيع على الموافقة المستنيرة أو المشاركة في البحث في أي مرحلة من المراحل.

8. مراحل العمل

8. 1. التقييم الأولي

خضع جميع المشاركون في الدراسة إلى استعراض مفصل للقصة المرضية، مع فحص سريري دقيق.

8. 2. التقييم المخبري

أُجري تعداد كامل للخلايا الدموية وتقييم لوظائف الكبد: ناقلات الأمين (ALT-AST)، وبروتين وألبومين المصل وزمن البروترومبين والنسبة المعدلة الدولية INR، والبيليروبين الكلي والمباشر، وكولين إستراز المصل لجميع المجموعات المشاركة في الدراسة بما في ذلك مجموعة المقارنة. كما حُسَب حِرْز Child-Pugh وقسَّم المرضى بناءً عليه إلى ثلاثة مجموعات A وB وC، بالإضافة إلى حساب حرز MELD ومشعر Aspartate Transaminase to Platelet Ratio Index لكل المرضى.

8. 3. معايرة الكولين إستراز

بعد سحب عينة وريدية بطريقة عقيمة من قبَل طاقم تمريضي أو مخبري مختص ومؤهل؛ وُضع 4 مل من العينة في أنبوب مخبري خالٍ من الإضافات (جاف) plain tube، و جرى تثفيل للعينة خلال ساعة من السحب ثم وضعت ضمن جهاز COBAS INTEGRA 400 (شركة ROCHE للرعاية الصحية) لتتم معايرة كميّة لكولين إستراز المصل وفق نظام Cholinesterase Gen.2 الذي يعتمد على القياس اللوني.

يعتمد نظام Cholinesterase Gen.2 على butyrylthiocholine كركيزة وسداسي سيانيد حديد البوتاسيوم potassium hexacyanoferrate (III) كمركب وسيط إضافة إلى دارئة البيروفوسفات Pyrophosphate buffer ودوارئ GOOD ومثبتات.

يحفز الكولين إستراز التحلل المائي للبوتريل ثيوكولين butyrylthiocholine إلى الثيوكولين thiocoline والبيوترات butyrate وفق المعادلة التالية:

butyrylthiocholine + H_2O $\xrightarrow{\text{Cholinesterase}}$ thiocholine + butyrate

يخفض الثيوكولين مباشرةً من سداسي سيانيد حديد البوتاسيوم الأصفر (III) ويحوله إلى سداسي سيانيد الحديد (II) عديم اللون تقريبًا كما يلي:

thiocholine + potassium hexacyanoferrate (III) $\longrightarrow$

dithiobis(choline) + potassium hexacyanoferrate (II)

هذا النقص في اللون يمكن قياسه ضوئياً.

تتراوح القيم الطبيعية لكولين إستراز المصل بين 5320–12920 وحدة دولية/لتر.

بينما تتراوح القيم الطبيعية للنساء غيرالحوامل (16–39 سنة) بين 4260–11250 وحدة دولية/لتر، وللنساء الحوامل (18–41 سنة) بين 3650–9120 وحدة دولية/لتر.

8. 4. جمع البيانات

جُمعت البيانات والنتائج وفق الاستبيان الموضَّح في الملاحق، ومن ثمّ نُقلت إلى ملف EXCEL 2013 محمي بعدة كلمات مرور ليتم استيرادها لاحقاً إلى برنامج R من أجل التحليل الإحصائي.

8. 5. التحليل الإحصائي

أُجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج R version 3.5.3 وعرضت النتائج الوصفية باستخدام المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري بالإضافة إلى النسب المئوية، بينما أجري الإحصاء التحليلي باستخدام اختبارات unpaired t–test و analysis of variance (ANOVA) للمقارنة بين مجموعات الدراسة، و Pearson correlation test لدراسة الارتباط بين المتغايرات. وحُسبت أيضاً حساسية ونوعية اختبار الكولين إستراز المصلي. عُدت النتائج مهمة إحصائياً عندما P value ≤ 0.05.

الاعتبارات الأخلاقية

جُمعت البيانات بطريقة تحترم خصوصية وسريّة المرضى، وخزنت على حاسب وضمن ملفات محمية بكلمات مرور لا يُسمح بالوصول لها سوى من قبَل الباحثين الرئيسيين في هذه الدراسة. كما طُلب من المشاركين توقيع موافقة مستنيرة بعد شرح كافة الإجراءات التي سيخضعون لها وضمان خصوصيتهم وحقهم في الانسحاب من الدراسة في أي مرحلة من مراحلها.

النتائج

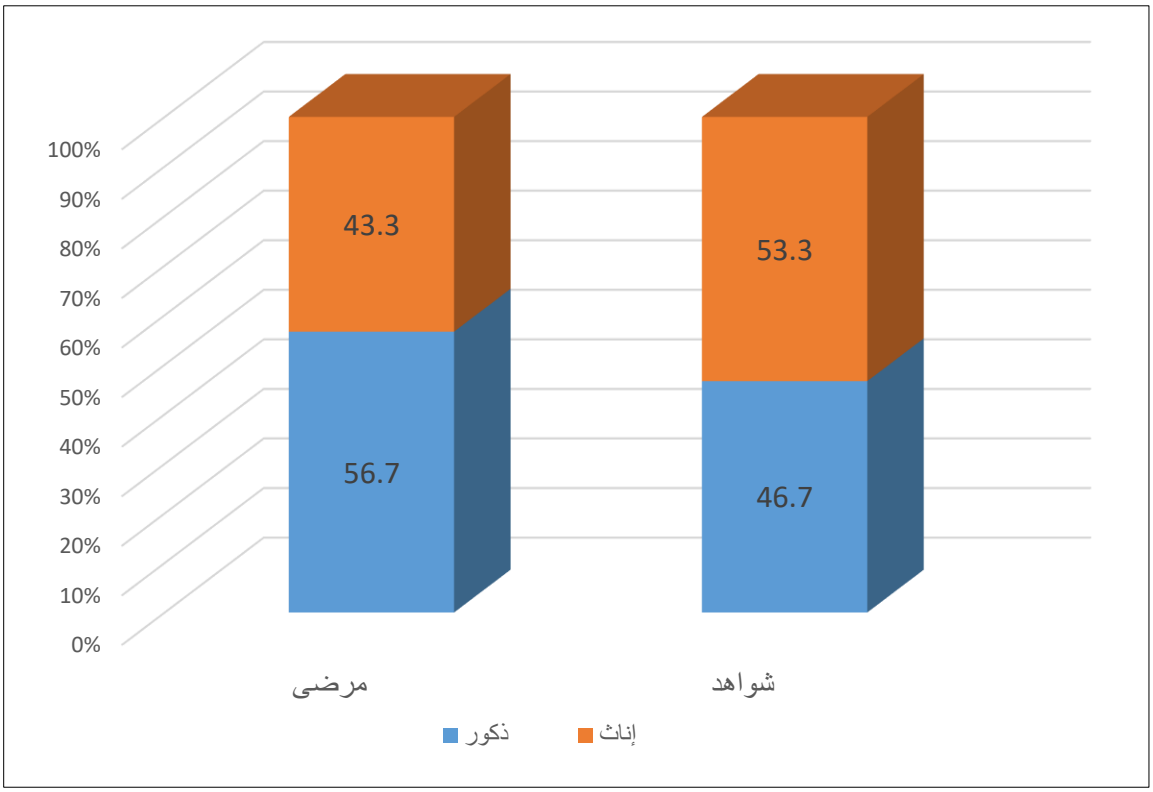
الدراسة الوصفية

شملت هذه الدراسة 60 مريض تشمع من مرضى مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، كان معظم هؤلاء المرضى (55, 91.67%) من المرضى الداخليين، بينما كان باقي المرضى (5, 8.33%) من مراجعي العيادات الخارجية. بالإضافة إلى ذلك شملت الدراسة 30 مشاركاً من الأصحاء كمجموعة شاهد.

أولاً: توزع عينة الدراسة حسب العمر والجنس

بلغ عدد الذكور من المرضى 34 (56.7%) والإناث 26 (43.3%). بينما في مجموعة الشاهد كان عدد الذكور 14 (46.7%)، والإناث 16 (53.3%) كما هو موضح في (شكل 9).

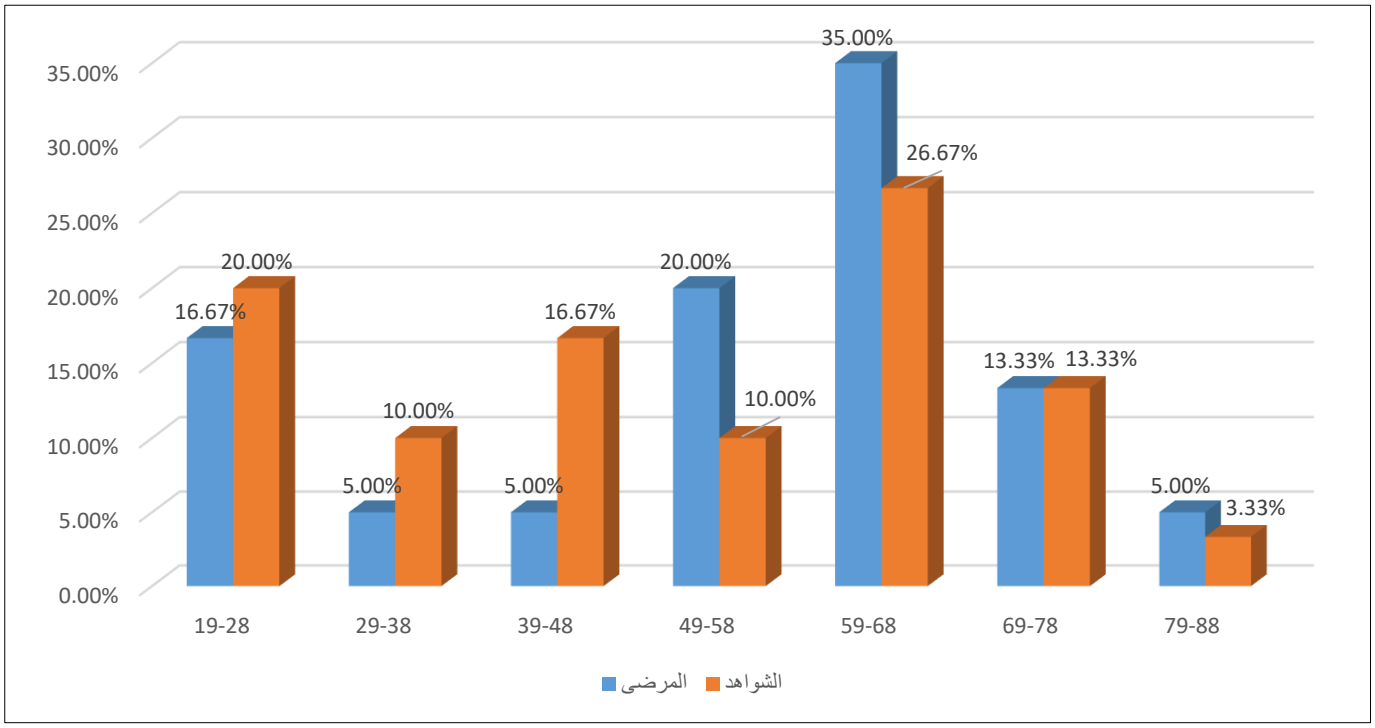
كانت الفئة العمرية الأكثر تكراراً بين المرضى هي (59–68) بنسبة 35%، وهي الفئة الأكثر تكراراً أيضاً في مجموعة الشاهد بنسبة 26.67% (شكل 10، جدول 9)



شكل 9. توزع المشاركين (المرضى والشواهد) في الدراسة حسب الجنس

جدول 9. توزع المشاركين في الدراسة حسب الفئة العمرية

الفئة العمرية	الشواهد		المرضى	
	التكرار	النسبة	التكرار	النسبة
19-28	6	20%	10	16.67%
29-38	3	10%	3	5%
39-48	5	16.67%	3	5%
49-58	3	10%	12	20%
59-68	8	26.67%	21	35%
69-78	4	13.33%	8	13.33%
79-88	1	3.33%	3	5%



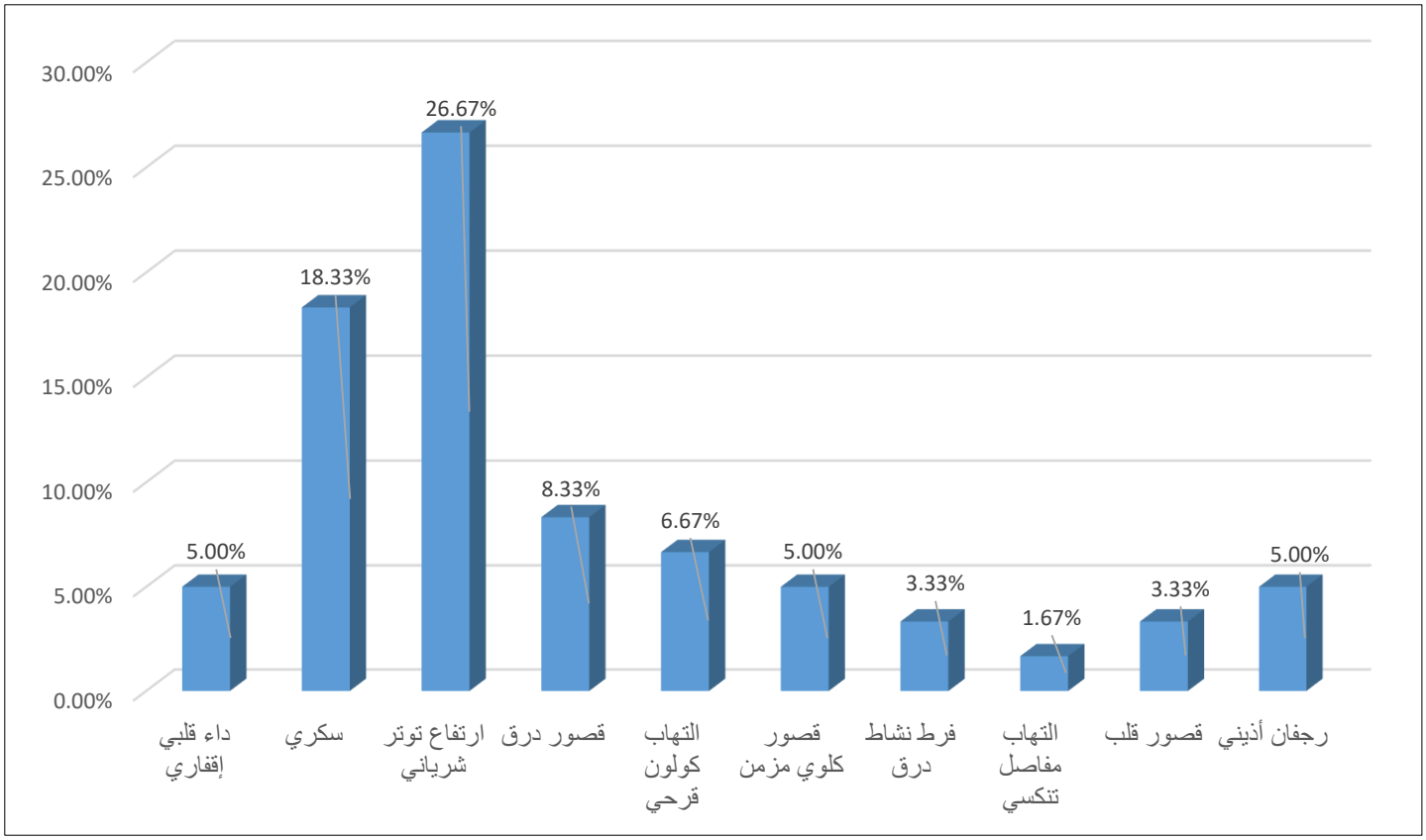
شكل 10. توزع المشاركين (المرضى والشواهد) في الدراسة حسب الفئة العمرية

ثانياً: الإمراضيات المرافقة لدى المرضى المشاركين في الدراسة

كان ارتفاع التوتر الشرياني الإمراضية الأكثر تواتراً لدى مجموعة المرض بنسبة (26.67%) يليه الداء السكري بنسبة (18.33%)، وشملت الإمراضيات الأخرى المسجلة لدى مجموعة المرضى كلاً من الداء القلبي الإقفاري وقصور وفرط نشاط الدرق، والتهاب الكولون القرحي، والقصور الكلوي المزمن، والتهاب المفاصل التنكسي، وقصور القلب، والرجفان الأذيني. كما هو موضح في (جدول 10، وشكل 11).

جدول 10. الإمراضيات المرافقة لدى المرضى المشاركين في الدراسة.

الإمراضيات المرافقة	التكرار	النسبة
داء قلبي إقفاري	3	5.00%
سكري	11	18.33%
ارتفاع توتر شرياني	16	26.67%
قصور درق	5	8.33%
التهاب كولون قرحي	4	6.67%
قصور كلوي مزمن	3	5.00%
فرط نشاط درق	2	3.33%
التهاب مفاصل تنكسي	1	1.67%
قصور قلب	2	3.33%
رجفان أذيني	3	5.00%

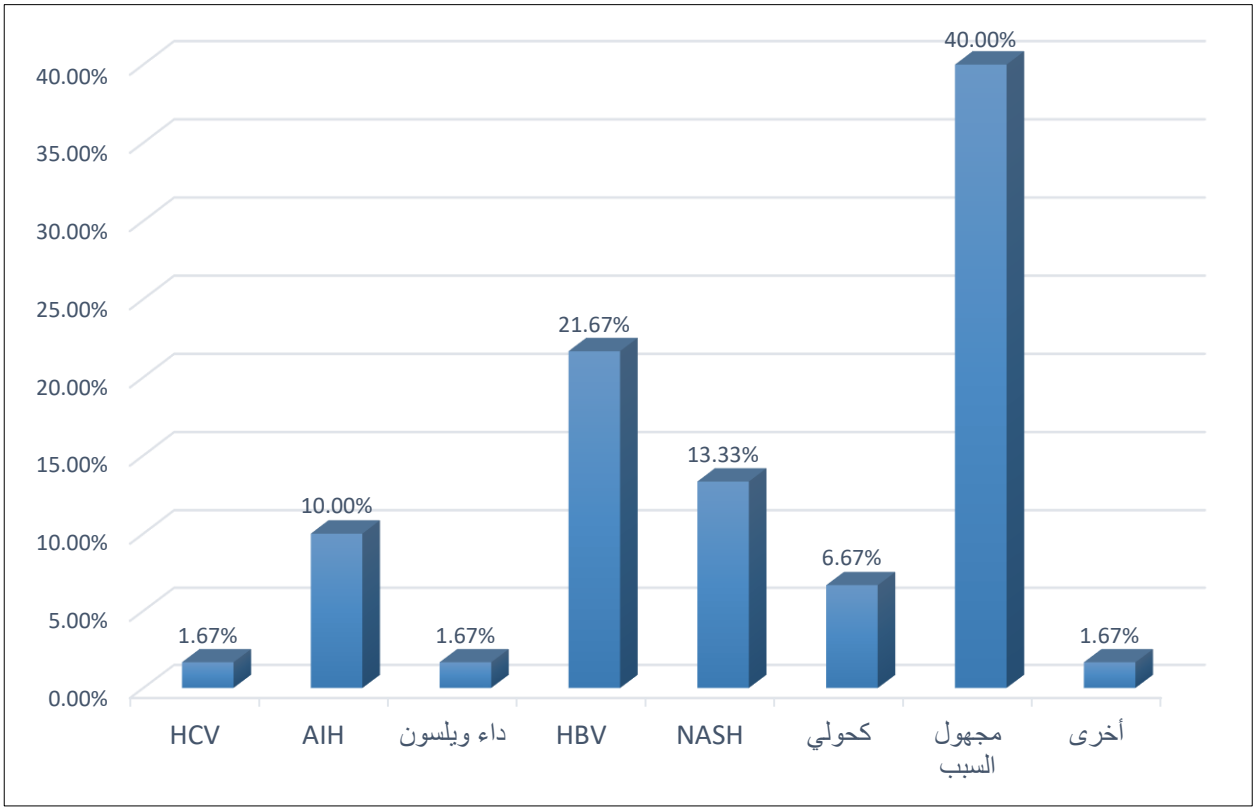


شكل 11. الإمراضيات المرافقة لدى المرضى المشاركين في الدراسة

ثالثاً: الدراسة السببية للتشمع

من بين 60 مريض مشمولين في الدراسة، كان التشمع مجهول السبب هو الأكثر تواردا (40% ,24)، ويليه التهاب الكبد المزمن B الذي كان سبباً للتشمع لدى 13 (21.67%) مريضاً. أمّا التهاب الكبد التشحمي اللاكحولي فقد كان سبباً محتملاً لدى 8 (13.33%) مرضى، بينما شُخص التهاب الكبد المناعي الذاتي لدى 6 (10%) مرضى. أخيراً كان الداء الكبدي الكحولي هو سبب للتشمع لدى 4 (6.67%) مرضى (شكل 12).

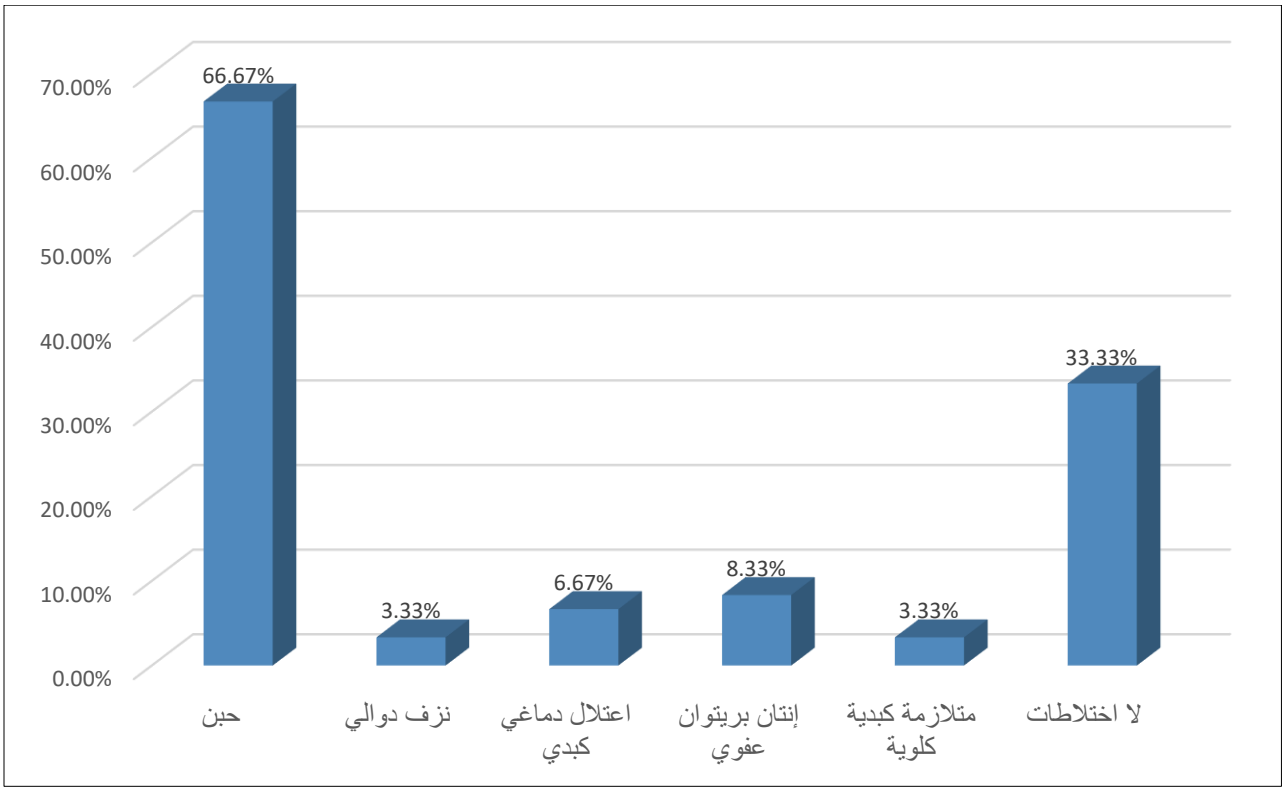
تجدر الإشارة إلى أنّ التهاب الكبد C كان مشاركاً لالتهاب الكبد B لدى أحد المرضى، بينما تشارك التهاب الكبد B مع الكحولية لدى مريض آخر.



شكل 12. توزع أسباب التشمع في مجموعة المرضى المشاركين في الدراسة

رابعاً: اختلاطات التشمع لدى مرضى الدراسة

كان الحبن هو الاختلاط الأشيع لدى مرضى الدراسة (40, 66.67%)، بينما لم يسجل أي اختلاط لدى 20 (33.33%) مريضاً. رافق الحبن كلاً من نزف الدوالي، والاعتلال الدماغي الكبدي، وإنتان البريتوان العفوي، والمتلازمة الكبدية الكلوية، لدى 2 (3.33%)، 4 (6.67%)، 5 (8.33%)، 2(3.33%) من المرضى، على الترتيب (شكل 13).



شكل 13. اختلاطات التشمع لدى مجموعة المرضى المشاركين في الدراسة

خامساً: قيم المشعرات التنبئية لدى مرضى الدراسة

توزع المرضى بالتساوي بالنسبة لفئات حرز Child–Pugh (20 مريضاً تصنيف A، و20 مريضاً تصنيف B، و20 مريضاً تصنيف C)، بينما بلغ متوسط حرز MELD (Mean [M]= 14, Standard Deviation [SD]=

5.93) ومتوسط مشعر APRI (M=2.2, SD= 2.95). يلخص (جدول 11) توزع متوسطات والقيم العليا والدنيا لمتغيرات الدراسة حسب مجموعات المرضى وفق تصنيف Child–Pugh.

جدول 11. توزع عدد الاختلاطات، ومتوسطات والقيم العليا والدنيا لكل من الكولين إستراز وحرز MELD ومشعر APRI لكل فئة من فئات تصنيف Child–Pugh لدى المرضى المشاركين في الدراسة.

	Serum Cholinesterase (IU/L)			MELD			APRI			Complications (N)*		
	Mean	Min.	Max	Mean	Min.	Max	Mean	Min.	Max	0	1	2
CHILD A	5080	2441	7585	10.5	7	16	2.2	0.31	7.6	17	3	0
CHILD B	3103	1333	6427	12	7	21	1.3	0.15	7.3	3	12	5
CHILD C	2346	772	4755	20	12	36	3.12	0.32	17.34	0	12	8

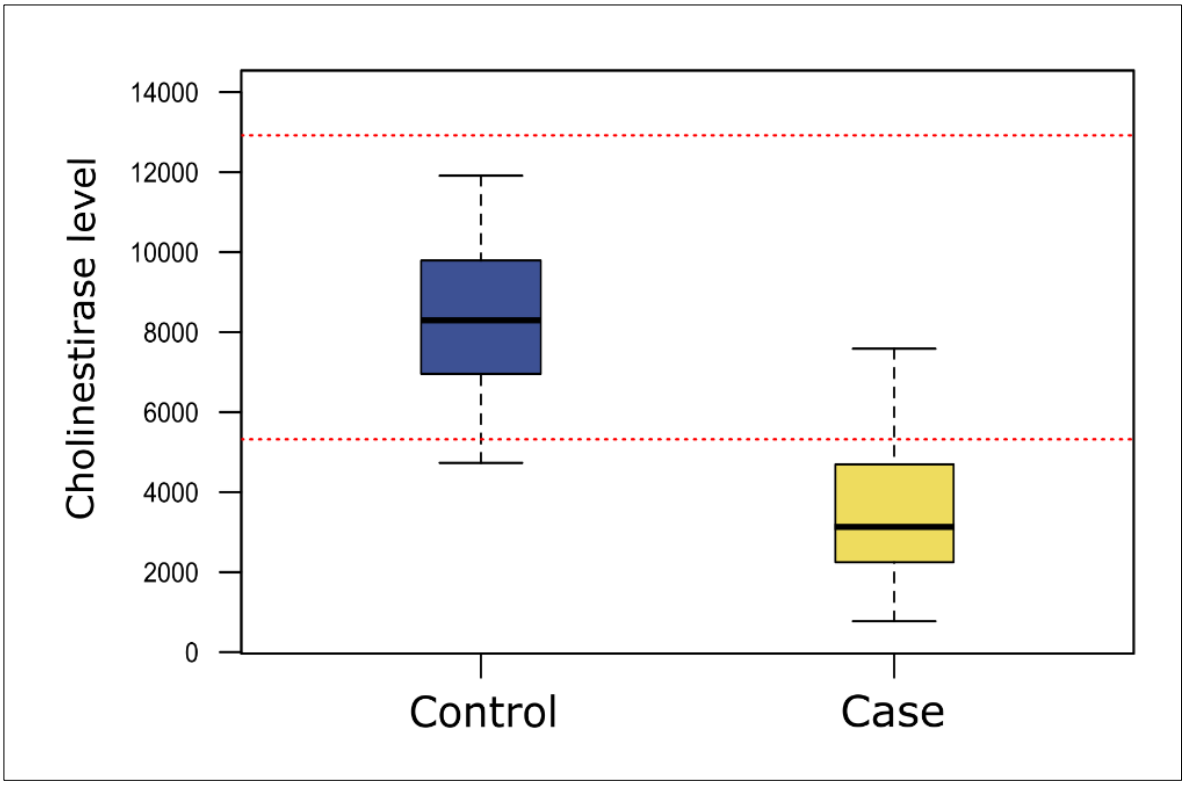
***تم تصنيف الاختلاطات إلى 0=لا اختلاطات، 1=اختلاط واحد، 2=اختلاطين**

IU/L; International units per litre, **MELD;** The Model for End–Stage Liver Disease, **APRI;** AST to Platelet Ratio Index, **N;** Number of patients, **Min;** Minimum, **Max;** Maximum.

الدراسة التحليلية

أولاً: الكولين إستراز كواسم حيوي للتشمع: مقارنة بين القيم المصلية للكولين إستراز بين مجموعة المرضى والشاهد

بلغ متوسط قيمة الكولين إستراز لدى مجموعة الشاهد (M= 8179, SD= 1759)، وهي قيمة أعلى بشكل ملحوظ عن متوسط قيمة الكولين إستراز لدى مجموعة المرضى (M= 3510 , SD= 1712) (شكل 14). وبتطبيق اختبار unpaired t-test تبين أنّ هذا الفارق مهم إحصائياً (P<0.001).



شكل 14. مخطط صندوق يوضح مستويات الكولين إستراز المصلية لدى كل من مجموعة المرضى والشاهد. يمثل الخط الأحمر المنقط المجال المرجعي (5320–12920 وحدة دولية/لتر)

تم حساب كل من الحساسية والنوعية للكولين إستراز اعتماداً على القيم المرجعية سابقة الذكر (5320–12920 وحدة دولية/لتر للذكور، و4260–11250 وحدة دولية/لتر للنساء غير الحوامل)، وقد تبين أنّ تحليل الكولين إستراز كاختبار

تشخيصي للتشمع يملك حساسية 75% ونوعية 96.67%، بالإضافة إلى قيمة تنبئية إيجابية 97.83%، وقيمة تنبئية سلبية 65.91% (جدول 12).

جدول 12. الحساسية والنوعية والقيمة التنبئة الإيجابية والقيمة التنبئية السلبية والدقة لاختبار الكولين إستراز كاختبار تشخيصي للتشمع

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	75.00%	62.14% to 85.28%
Specificity	96.67%	82.78% to 99.92%
Positive Predictive Value	97.83%	86.69% to 99.68%
Negative Predictive Value	65.91%	55.38% to 75.07%
Accuracy	82.22%	72.74% to 89.48%

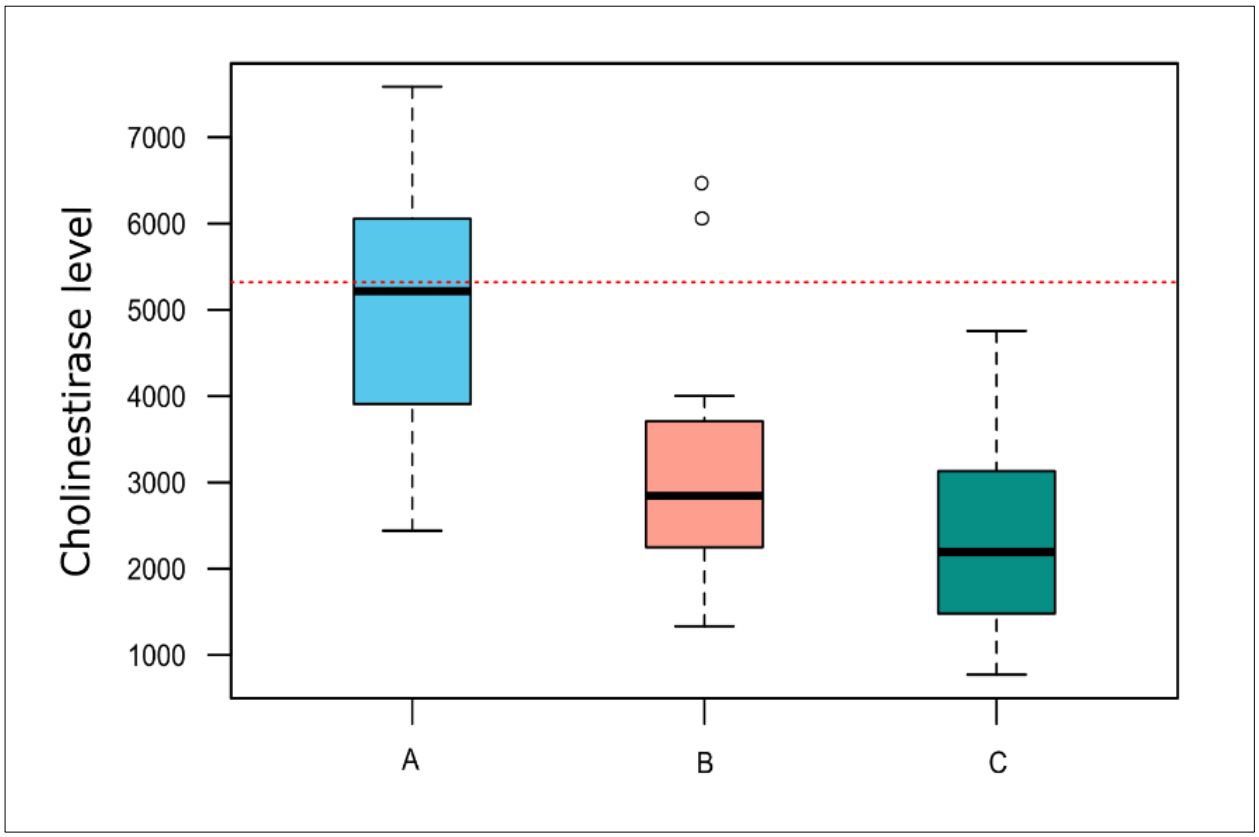
ثانياً: علاقة المستويات المصلية للكولين إستراز مع حرز Child–Pugh

بداية بُني نموذج للتحليل الإحصائي لدراسة علاقة المستويات المصلية للكولين إستراز مع تصنيف Child–Pugh (A, B, C) لدى المرضى. وبتطبيق اختبار ANOVA تبيّن أنّه يوجد ارتباط مهم إحصائياً بين المستوى المصلي للكولين إستراز وبين حرز Child–Pugh (P<0.001).

من أجل دراسة الفروقات بين الفئات الثلاثة لحرز Child–Pugh، طُبق اختبار Tukey، وكانت النتائج كما يلي:

- يوجد فارق إحصائي مهم بين قيم الكولين إستراز لدى مرضى CHILD A ومرضى CHILD B (P<0.001).
- يوجد فارق إحصائي مهم بين قيم الكولين إستراز لدى مرضى CHILD A ومرضى CHILD C (P<0.001).

– على العكس من ذلك، لم يلاحظ وجود فارق إحصائي مهم بين قيم الكولين إستراز لدى مرضى CHILD B ومرضى CHILD C (P= 0.16) (شكل 15).

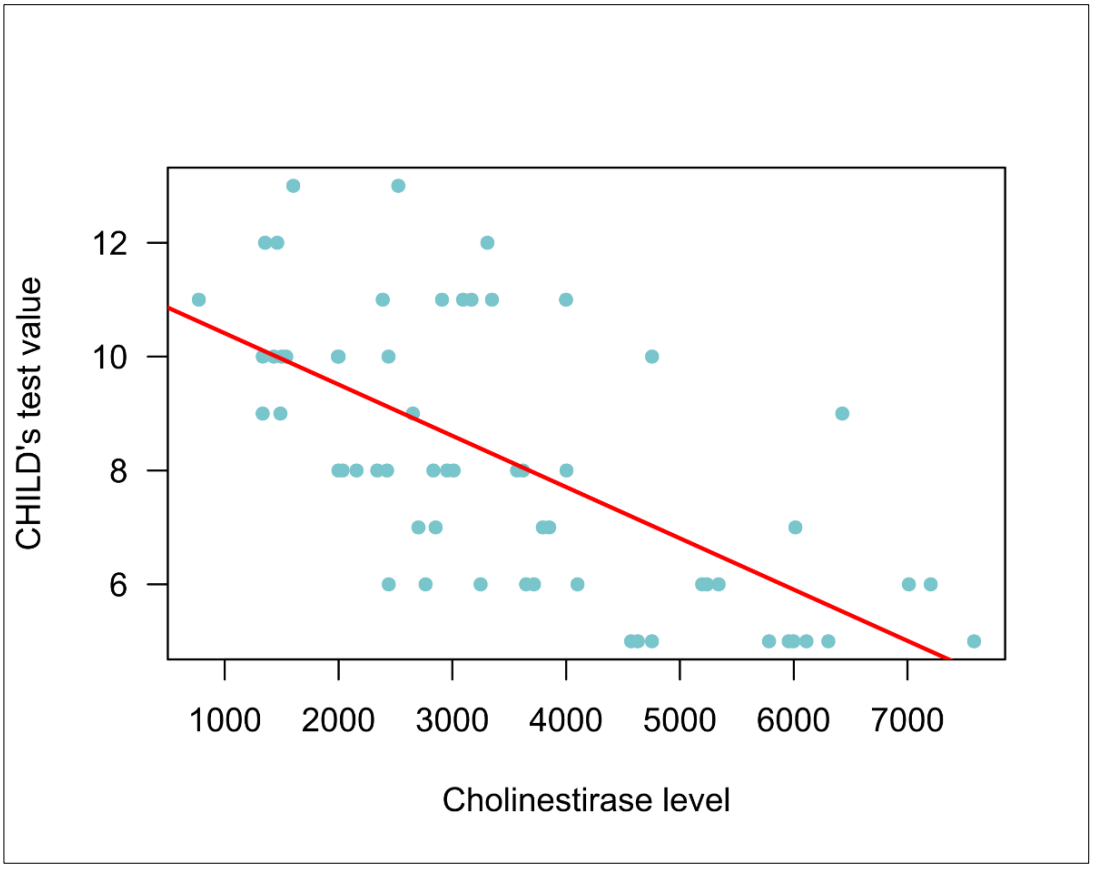


شكل 15. مخطط صندوق يوضح مستويات الكولين إستراز المصلية لدى مجموعة المرضى مقسمة حسب تصنيف Child–Pugh. يمثل الخط الأحمر المنقط الحد الأدنى للمجال المرجعي (5320 وحدة دولية/لتر)

ثالثاً: دراسة الارتباط الخطي

لدراسة الارتباط الخطي بين تغير قيم الكولين إستراز وتغير مجموع كل من حرز Child–Pugh و MELD ومشعر APRI تم تطبيق اختبار Pearson's، وكانت النتائج كما يلي (جدول 13):

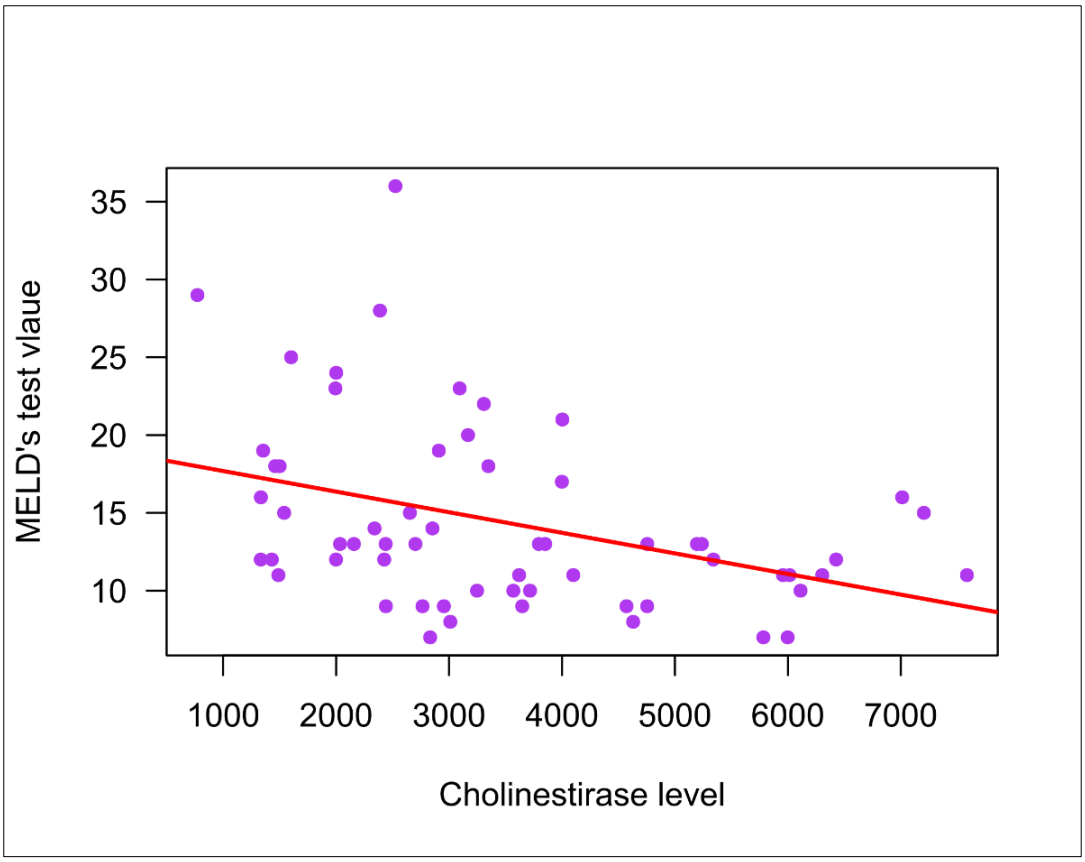
– لوحظ وجود علاقة عكسية مهمة إحصائياً (r= −0.66, P<0.001) بين المستوى المصلي للكولين إستراز ومجموع حرز Child–Pugh (شكل 16)



شكل 16. مخطط بياني يوضح الارتباط الخطي بين مستويات الكولين إستراز المصلية ومجموع حرز Child–Pugh.

جدول 13. نتائج دراسة الارتباط الخطي بين المستويات المصلية للكولين إستراز وكل من حرز Child–Pugh وMELD ومشعر APRI.

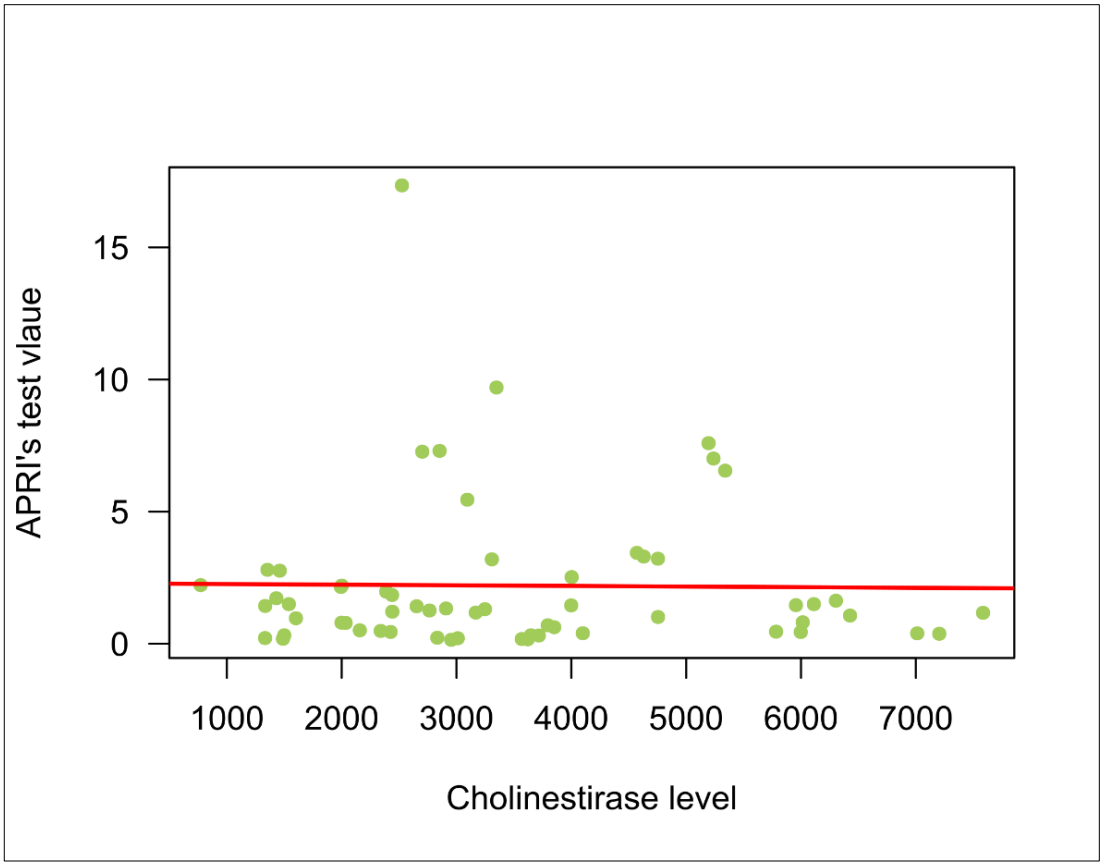
	Pearson's Correlation Coefficient (r)	**95% confidence interval**	**P–value**
ChE X CHILD	−0.66	−0.78 to −0.48	<0.001
ChE X MELD	−0.38	−0.58 to −0.14	<0.01
ChE X APRI	−0.01	−0.27 to 0.24	0.92



شكل 17. مخطط بياني يوضح الارتباط الخطي بين مستويات الكولين إستراز المصلية ومجموع حرز MELD.

- لوحظ وجود علاقة عكسية مهمة إحصائياً ($r= -0.38, P<0.01$) بين المستوى المصلي للكولين إستراز و حرز MELD (شكل 17)

- لم يسجل أي ارتباط ($r= -0.01, P= 0.92$) بين المستوى المصلي للكولين إستراز ومشعر APRI (شكل 18)



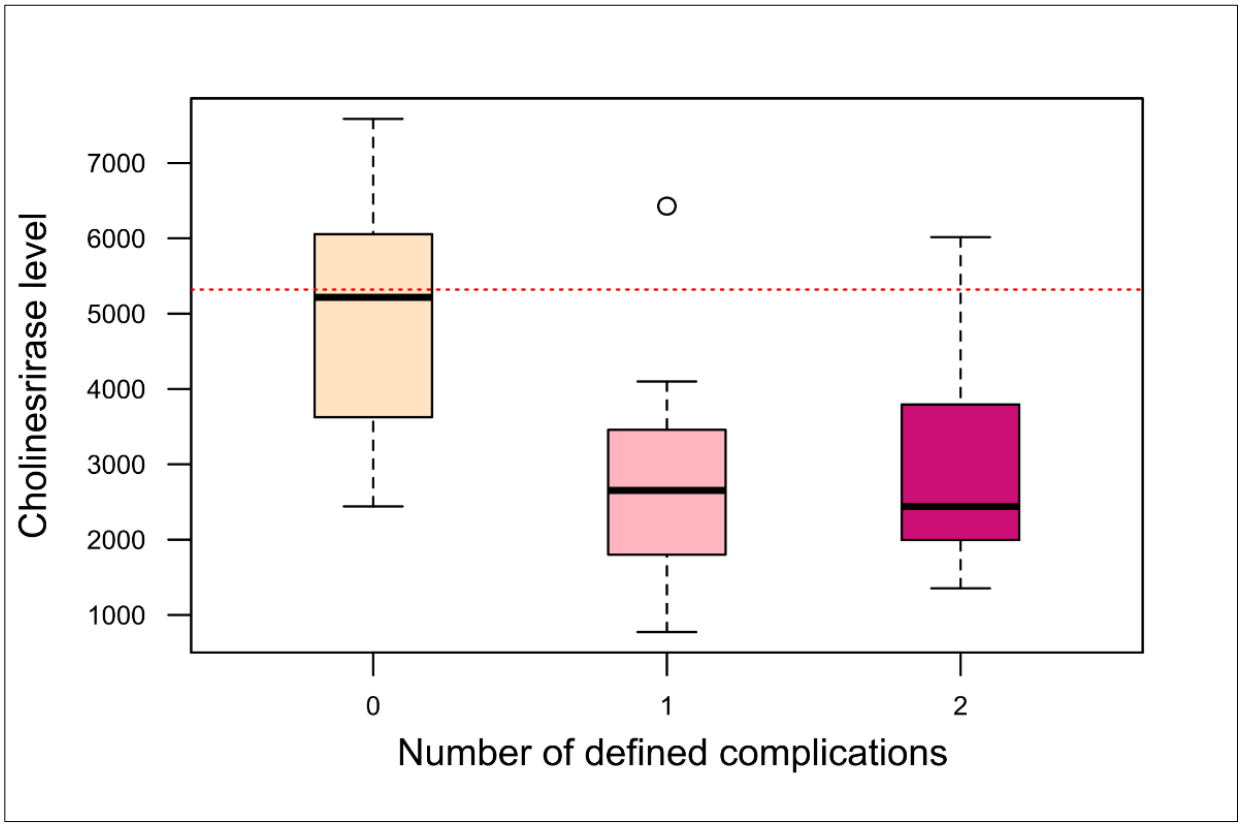
شكل 18. مخطط بياني يوضح غياب الارتباط الخطي بين مستويات الكولين إستراز المصلية ومشعر APRI .

رابعاً: دراسة العلاقة بين مستويات الكولين إستراز المصلية مع اختلاطات التشمع

من أجل دراسة العلاقة بين عدد اختلاطات التشمع التي يعاني منها المريض، وبين القيم المصلية للكولين إستراز تم بناء نموذج إحصائي باعتبار 0=لا اختلاطات، 1=اختلاط واحد (الحبن فقط)، 2=اختلاطين (الحبن مع نزف دوالي، أو اعتلال دماغي كبدي، أو إنتان بريتوان عفوي، أو اعتلال دماغي كبدي)

بتطبيق اختبار ANOVA لوحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً ($P<0.001$) بين عدد الاختلاطات التي يعاني منها المريض، وبين المستوى المصلي للكولين إستراز.

وعند تطبيق اختبار Tukey، تبين أنّ الفارق الإحصائي المهم موجود فقط بين عدم وجود أي اختلاط وبين وجود اختلاط واحد (P<0.001) أو اختلاطين (P<0.001)، بينما لم يكن عدد الاختلاطات الموجودة مهم إحصائياً (P= 0.94) (شكل 19)



شكل 19. مخطط صندوق يوضح مستويات الكولين إستراز المصلية موزعة حسب عدد الاختلاطات الموجودة لدى مجموعة المرضى حيث 0=لا اختلاطات، 1=اختلاط واحد، 2=اختلاطين. يمثل الخط الأحمر المنقط الحد الأدنى للمجال المرجعي (5320 وحدة دولية/لتر)

المناقشة

كانت نسبة الذكور لدى مجموعة المرضى في هذه الدراسة أعلى من نسبة الإناث (56.7% مقابل 43.3%)، وهو ما يتوافق مع الدراسات المنشورة سابقاً. ففي الدراسة المنشورة حديثاً في مجلة Lancet، والتي شملت بيانات من 195 دولة حول العالم، كان الذكور هم الأكثر إصابةً عالمياً بالتشمع بنسبة تصل حتى 58.8%، وهي نسبة قريبة للنسبة الملاحظة في دراستنا هذه.[17]*

من ناحية أخرى، كان التشمع مجهول السبب هو الأشيع في مرضى هذه الدراسة بنسبة بلغت 40%، ورغم أنّ هذه النسبة مشابهة للنسب المذكورة في بعض الدراسات المنشورة، كما في دراسة (Belay *et al.,* 2013) [41]حيث بلغت النسبة 39.4%، إلا أنها أعلى بشكل ملحوظ من النسب المسجلة في دراسات أخرى. ففي دراسة أجريت في إيران[42] عام 2013، كانت نسبة التشمع مجهول السبب 21%، وهي نسبة مقاربة لنسبة التشمع مجهول السبب (20.4%) في دراسة أخرى أُجريت من قبل (Pérez-Reyes *et al.*, 2015) في المكسيك.[43]

من ناحية أخرى، يلاحظ تأثير الفروقات الجغرافية على نسب شيوع الأسباب الأخرى للتشمع عند مقارنة الدراسات السابقة مع دراستنا. ففي الدراسة التي أجراها(Khosravi, *et al.*, 2013) [42] كانت نسبة التهاب الكبد B (29%) والتشمع الكحولي (1%) وهي نسب مقاربة إلى حد ما للنتائج التي حصلنا عليها (21.67% و6.67%، على الترتيب). أما في دراسة (Pérez-Reyes *et al.*, 2015)[43] في المكسيك فمن اللافت أنّ تشمع الكبد الكحولي كان المسيطر بنسبة تصل إلى (50.5%) بينما بلغت نسبة التهاب الكبد B (1%) فقط.

بلغ متوسط مستويات الكولين إستراز المصلية لدى مرضى الدراسة (M= 3510 , SD= 1712) بقيمة أخفض بشكل مهم إحصائياً عن متوسط مستويات الكولين إستراز المصلية لدى مجموعة الشاهد (M= 8179, SD= 1759). ومن الملاحظ بالمقارنة مع الدراسات المنشورة تفاوت القيم المسجلة كمتوسطات لمستويات الكولين إستراز المصلية –سواء بالنسبة للأصحاء أو المرضى– باختلاف الجمهرة. ففي السودان، أجرى (Mohamed *et al.*, 2017)[32] دراسة اشتملت على 150 مريضاً و50 من الشواهد الأصحاء، كانت القيمة الوسطية لمستويات الكولين إستيراز (2519.58

وحدة دولية/لتر) و(5984.0 وحدة دولية/لتر)، على الترتيب. وهي قيم أخفض للمجموعتين بالمقارنة مع دراستنا. وقد لوحظ الاختلاف ذاته عند المقارنة مع دراسة أخرى أجريت في مصر[44] شملت 60 مريض تشمع و30 من الأصحاء حيث كان متوسط قيم الكولين إستراز (1676.95 وحدة دولية/لتر) و(6281 وحدة دولية/لتر)، على الترتيب.

بينت عدة دراسات سابقة دور الكولين إستراز كواسم حيوي لتشخيص الأذية الكبدية، في دراسة (Ramachandran *et al*, 2014)[45] كانت حساسية ونوعية اختبار الكولين إستراز في التنبؤ بالتشمع 98.7% و80.3% على الترتيب، من أجل قيمة حدية (3506 وحدة دولية/لتر). بالمقارنة مع دراستنا، فقد بلغت الحساسية 75% والنوعية 98%. يمكن تفسير هذا الخلاف باختلاف القيمة الحدية المعتمدة في دراستنا لحساب الحساسية والنوعية (5320 دولية/لتر للذكور، و4260 للنساء غير الحوامل).

بالإضافة إلى ذلك، أبدت قيم الكولين إستراز ارتباطاً سلبياً مهماً مع كل من حرز Child–Pugh (r= −0.66, P<0.001) و MELD (r= −0.38, P<0.01)، وهو ما يشير إلى أنّ الكولين إستراز قد يساهم كمشعر تنبئي لتدهور الوظيفة الكبدية. تتوافق هذه النتائج مع دراسات أخرى، ففي دراسة (MENG *et al.*, 2013)[28] ارتبطت قيمة الكولين إستراز عكسياً مع Child–Pugh. وكذلك في دراسة أجريت في مصر من قبل (Amin *et al.*, 2017)[31] شملت 90 مريض تشمع و30 من الأصحاء، أظهرت قيم الكولين إستراز ارتباطاً عكسياً مهماً مع كل من حرز Child–Pugh (r=−0.9, P<0.001) و MELD (r=−0.85, P=0.001).

أما فيما يتعلق بارتباط الكولين إستراز بمشعر APRI، فلم يمكن تسجيل ارتباط مهم إحصائياً بين قيم هذين المتغيرين. وهو ما يخالف نتائج دراسة سابقة أجريت على مرضى التشمع على أرضية التهاب الكبد المزمن D.[46] وقد يمكن تفسير هذه النتائج في ضوء العدد القليل نسبياً لمجموعة المرضى، إضافة إلى المجال الضيق لنتائج المشعر.

أخيراً، وحسب البحث الذي أجريناه في الأدب الطبي، لم تقارن أي من الدراسات المنشورة بين قيم الكولين إستراز وبين عدد الاختلاطات أونوعها. في دراستنا هذه، كانت قيم الكولين إستراز بوجود الاختلاطات أقل بشكل مهم إحصائياً من عدم وجودها (P<0.001)، بينما لم يكن عدد الاختلاطات الموجودة مهم إحصائياً (P= 0.94). وهو ما يؤكد من

جديد قيمة الكولوين إستراز التنبئية في تقييم الوظيفة الكبدية. يمكن مناقشة هذه النتائج في ضوء الدراسات التي لاحظت وجود فارق مهم إحصائياً بين قيم الكولين إستراز في تشمع الكبد المعاوض بالمقارنة مع التشمع مكسور المعاوضة. فعلى سبيل المثال، توصل (Ramachandran *et al.*, 2014)[45] إلى أنّ قيم الكولين إستراز الأقل من (2385 وحدة دولية/لتر) يمكنها التنبؤ بالتشمع مكسور المعاوضة بحساسية حتى 80.1% ونوعية 88.2%. وكذلك في دراسة (Mohamed *et al.*, 2017)[32] حيث كان متوسط قيم المستويات المصلية للكولين إستراز لدى مرضى التشمع المعاوض أعلى بشكل مهم إحصائياً من التشمع غير المعاوض (P<0.001).

ميزات الدراسة

1- تأتي أهمية هذه الدراسة من كونها مضبوطة بمجموعة الشاهد، مما يجعل النتائج أكثر موثوقية.

2- حددت هذه الدراسة مجموعة من أسباب التشمع لدى المرضى المراجعين والمقبولين في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين.

3- قدمت هذه الدراسة تحليل الكولين إستراز، كتحليل مخبري وحيد، ورخيص نسبياً، وذو قيمة تنبئية مهمة إحصائياً قد يكون ذا قيمة في الممارسة السريرية للتنبؤ بحدوث التشمع وتتبع الوظيفة الكبدية لدى مرضى التشمع خاصة في حالة التشمع المعاوض من أجل الكشف الباكر عن التدهور في وظيفة الكبد.

محددات الدراسة

1- إن هذه الدراسة هي دراسة مقطعية مستعرضة، وبالتالي لم يحدث تتبع للمرضى على المدى القريب أو البعيد لمعرفة قدرة مشعر الكولين إستراز على التنبؤ بالوفيات.

2- اعتمدت هذه الدراسة في تشخيص التشمع على التقييم السريري والمخبري والشعاعي دون القدرة على تأكيد وجود التليف الكبدي المتقدم بوسيلة تشخيصية مؤكِّدة كالخزعة الكبدية أو الإيكو إيلاستوغرافي خاصة في حالات حدية من

تصنيف CHILD A مع قيم كولين إستراز طبيعية، وذلك لأسباب أخلاقية (لايمكن إجراء خزعة بدون استطباب صريح)، ولوجستية (عدم توافر إيلاستوغرافي ضمن المشافي الجامعية).

3- رغم أنّ عدد المشاركين في الدراسة مُمثل للجمهرة المدروسة ضمن الفترة الزمنية المعينة، إلا أنّ العدد القليل نسبياً حال دون القدرة على دراسة ارتباط الكولين إستراز بمتغايرات أخرى كسبب التشمع.

الخلاصة والتوصيات

يحمل تشخيص التشمع إنذاراً سيئاً على مأمول حياة المريض ونوعيتها. ويبقى التشخيص المبكر ومحاولة إيقاف الحدثية التليفية الخطوة الأهم في تدبير مرضى التشمع. من هنا تبرز أهمية إيجاد مشعرات تشخيصية وتنبئية سهلة الاستخدام ومتوافرة لتصنيف المرضى ومتابعتهم. بينت هذه الدراسة أنّ الكولين إستراز ينخفض بشكل مهم لدى مرضى التشمع مقارنة مع الأصحاء، كما أنّه يملك قيمة تنبئية لتمييز التشمع المتقدم عن التشمع مع وظيفة كبدية جيدة وسيكون من المفيد إدخال هذا التحليل ضمن الممارسة السريرية في المشافي الجامعية في جامعة دمشق وخاصة ضمن الشعب الهضمية. مع ذلك، فإنّ هذه الدراسة هي دراسة مقطعية مستعرضة، ولذلك من المفيد إجراء دراسة مستقبلية Prospective Study لدراسة القيمة التنبئية للكولين إستراز على البقيا.

كما أسلفنا، لوحظ وجود تفاوت في قيم الكولين إستراز المصلية بين الدراسات المختلفة، لذلك، فإنّ هناك حاجة لدراسات أكبر تهدف لدراسة تغير مستويات الكولين إستراز بالمقارنة مع أنماط الأذية الكبدية (كحولية، فيروسية، دوائية، الخ)، حيث أنه بناء على ملاحظاتنا في هذه الدراسة هناك فارق في القيم بين مجموعات المرضى في الدراسات المختلفة التي تنتمي لتوزعات جغرافية مختلفة. إضافةً إلى ذلك، مع التطور الكبير في الإيكو إيلاستوغرافي واعتماده كوسيلة لتشخيص التليف الكبدي المتقدم، فإنّ الدراسات في المستقبل يجب أن تتجه لمقارنة نتائج الكولين إستراز مع نتائج الإيكو إيلاستوغرافي.

أخيراً، شكل التشمع مجهول السبب نسبة كبيرة من أسباب التشمع في دراستنا (40%) وهي نسبة لا تزال عالية بالمقارنة مع معظم النسب المنشورة عالمياً، لذلك يجب البحث عن أسباب هذه النسبة المرتفعة ومحاولة تعزيز الوسائل والإجراءات التشخيصية في محاولة لعدم تفويت فرصة علاجية على المرضى نتيجة عدم تشخيص مرض معيّن كامن.

المراجع

1. Juza, R. M. & Pauli, E. M. Clinical and surgical anatomy of the liver: A review for clinicians. *Clin. Anat.* **27**, 764–769 (2014).
2. Ozougwu, J. C. Physiology of the liver. *ijrpb* **4**, 13–24 (2017).
3. Sibulesky, L. Normal liver anatomy. *Clinical Liver Disease* **2**, S1–S3 (2013).
4. Desser, T. S., Sze, D. Y. & Jeffrey, R. B. Imaging and Intervention in the Hepatic Veins. *American Journal of Roentgenology* **180**, 1583–1591 (2003).
5. Nguyen-Lefebvre, A. T. & Horuzsko, A. Kupffer Cell Metabolism and Function. *J Enzymol Metab* **1**, (2015).
6. Tsuchida, T. & Friedman, S. L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **14**, 397–411 (2017).
7. Yoo, K.-S., Lim, W. T. & Choi, H. S. Biology of Cholangiocytes: From Bench to Bedside. *Gut and Liver* **10**, 687–698 (2016).
8. Glaser, S. S., Gaudio, E., Miller, T., Alvaro, D. & Alpini, G. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. *Expert Rev. Mol. Med.* **11**, e7 (2009).
9. Roy-Chowdhury, N. & Roy-Chowdhury, J. Liver Physiology and Energy Metabolism. in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* (eds. FELDMAN, M., FRIEDMAN, L. S. & BRANDT, L. J.) 1135–1153 (Elsevier, 2021).
10. McDonnell, PharmD, BCOP, A. M. & Dang, PharmD, BCPS, C. H. Basic Review of the Cytochrome P450 System. *JADPRO* **4**, (2013).

11. Chiang, J. Liver Physiology: Metabolism and Detoxification. in *Pathobiology of Human Disease* 1770–1782 (Elsevier, 2014). doi:10.1016/B978-0-12-386456-7.04202-7.
12. Kubes, P. & Jenne, C. Immune Responses in the Liver. *Annu. Rev. Immunol.* **36**, 247–277 (2018).
13. Nishikawa, H. & Osaki, Y. Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. *Mediators of Inflammation* **2015**, 1–9 (2015).
14. Bethea, E. D. & Chopra, S. Cirrhosis and Portal Hypertension. in *Handbook of Liver Disease* (eds. FRIEDMAN, L. S. & MARTIN, P.) 158–171 (Elsevier, 2018).
15. Sharma, B. & John, S. Hepatic Cirrhosis. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2020).
16. Sarin, S. K. & Maiwall, R. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies!! | World Gastroenterology Organisation. https://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articles-collection/global-burden-of-liver-disease-a-true-burden-on-health-sciences-and-economies.
17. Sepanlou, S. G. *et al.* The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **5**, 245–266 (2020).
18. Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J. & Kamath, P. S. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology* **70**, 151–171 (2019).
19. Kamath, P. S. & Shah, V. H. Overview of Cirrhosis. in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* (eds. FELDMAN, M., FRIEDMAN, L. S. & BRANDT, L. J.) 1164–1171 (Elsevier, 2021).

20. Starr, S. P. & Raines, D. Cirrhosis: diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician* **84**, 1353–1359 (2011).
21. Bernardi, M., Moreau, R., Angeli, P., Schnabl, B. & Arroyo, V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of Hepatology* **63**, 1272–1284 (2015).
22. Angeli, P. *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* **69**, 406–460 (2018).
23. D'Amico, G. & Perricone, G. Prediction of Decompensation in Patients with Compensated Cirrhosis: Does Etiology Matter? *Curr Hepatology Rep* **18**, 144–156 (2019).
24. D'Amico, G., Garcia-Tsao, G. & Pagliaro, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* **44**, 217–231 (2006).
25. Shetty, A., Jun Yum, J. & Saab, S. The Gastroenterologist's Guide to Preventive Management of Compensated Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* **15**, 423–430 (2019).
26. Zipprich, A. *et al.* Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver International* **32**, 1407–1414 (2012).
27. Peng, Y., Qi, X. & Guo, X. Child–Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine* **95**, e2877 (2016).
28. Meng, F. *et al.* Assessment of the value of serum cholinesterase as a liver function test for cirrhotic patients. *Biomedical Reports* **1**, 265–268 (2013).

29. Ramanathan, D. K. A Study on Serum Cholinesterase as a Biomarker for Cirrhosis of the Liver. *journal of medical science and clinical research* **5**, (2017).
30. Durand, F. & Valla, D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology* **42**, S100–S107 (2005).
31. Amin, M. A., El-Shahat, M. E., El-Garem, N., Soliman, A. & Obaia, E. Assessment of serum level cholinesterase as a biomarker of liver cirrhosis in Egyptian cirrhotic patients. *Gastroenterology Insights* **8**, (2017).
32. Mohamed, N. A. A., Amanvermez, R., Ibrahim, M. A. & Abbas, M. Serum cholinesterase as liver function test in cirrhotic patients at Soba Teaching hospital, Khartoum, Sudan. *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences* **5**, 44–49 (2017).
33. Pope, C. N. & Brimijoin, S. Cholinesterases and the fine line between poison and remedy. *Biochemical Pharmacology* **153**, 205–216 (2018).
34. Šagud, I. *et al.* Design, synthesis and cholinesterase inhibitory properties of new oxazole benzylamine derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **35**, 460–467 (2020).
35. Şorodoc, L., Lionte, C., Largu, E. & Petriş, O. Benefits of butyrylcholinesterase reactivability testing in organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* **30**, 1769–1776 (2011).
36. Burnett, W. An Assessment of the Value of Serum Cholinesterase as a Liver Function Test and in the Diagnosis of Jaundice. *Gut* **1**, 294–302 (1960).
37. SERUM CHOLINESTERASE ACTIVITY IN THE NORMAL INDIVIDUAL AND IN PEOPLE WITH LIVER DISEASE. *Annals of Internal Medicine* **41**, 533 (1954).

38. Chowdhary, V., Mathur, R., Choudhary, R., Choudhary, K. & Choudhary, S. A Study on Diagnostic Importance of Serum Cholinesterase Activity in Hepatic Diseases and Non-Hepatic Diseases. *Sch. J. App. Med. Sci.* 3123–3126 (2014).
39. Ogunkeye, O. O. & Roluga, A. I. Serum cholinesterase activity helps to distinguish between liver disease and non-liver disease aberration in liver function tests. *Pathophysiology* **13**, 91–93 (2006).
40. Kumar, T. A. & Keerthana, L. Serum cholinesterase as biomarker in liver disorders. *International Journal of Applied Research* **2**, 563–565 (2016).
41. Belay, T., Gress, T. & Sayyed, R. Cirrhotic cardiomyopathy among patients with liver cirrhosis. *OJGas* **03**, 344–348 (2013).
42. Khosravi, M. B., Milani, S. & Kakaei, F. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin versus Serum Creatinine for the Prediction of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. *Int J Organ Transplant Med* **4**, 102–109 (2013).
43. Pérez-Reyes, E. *et al.* Malnutrition is related to a higher frequency of serious complications in patients with cirrhosis. *Revista Médica del Hospital General de México* **79**, 11–16 (2016).
44. El-sayed, H.-A. H., Mohamed, E. F., Ahmed, K. Y. & ElBagoury, I. M. S. The Crucial Prognostic Role of Serum Cholinesterase in Detecting Liver Disease. *Clinical Medicine and Diagnostics* **9**, 41–46 (2019).
45. Ramachandran, J. Serum cholinesterase is an excellent biomarker of liver cirrhosis. *Tropical Gastroenterology* **35**, 15–20 (2014).
46. Abbas, M. & Abbas, Z. Serum cholinesterase: A predictive biomarker of hepatic reserves in chronic hepatitis D. *World Journal of Hepatology* **9**, 967 (2017).

الملاحق

نموذج الاستبيان

المعلومات العامة

رقم الإضبارة	
الجنس	ذكر □ أنثى □
تاريخ الولادة	
الوزن (كغ)	
الطول (سم)	

المعلومات المرضية

سنة تشخيص التشمع	
سبب التشمع	□ HBV □ NASH □ Wilson disease □ AIH □ HCV □ Other .....
اختلاطات التشمع الحالية	حبن □ نزف دوالي مري □ اعتلال دماغي كبدي □ إنتان بريتوان عفوي □ متلازمة كبدية كلوية □ لا يوجد □
اختلاطات التشمع السابقة	حبن □ نزف دوالي مري □ اعتلال دماغي كبدي □ إنتان بريتوان عفوي □ متلازمة كبدية كلوية □ لا يوجد □
إمراضيات مرافقة	□ other..... □ IHD □ DM □ HTN
قبول المريض	داخلي □ خارجي □

الموجودات المخبرية

WBC K/uL	RBC M/uL	Htc %	Hb g/dl	PLT C/uL	T.P g/dl	Alb g/dl
T.B mg/dl	D.B mg/dl	UR mg/dl	Cr mg/dl	PT %	PTT sec	INR
ALP u/l	AST u/l	ALT u/l	Na mmol/l	K mmol/l		