



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال الجامعي
قسم طب الأطفال

دراسة أهمية القيمة التشخيصية لعيار سيروبلاسمين المصل في تشخيص داء ويلسون عند الأطفال

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. ميسم عزت يلداني

بإشراف:

أ.د. جابر محمود

أستاذ في قسم طب الأطفال . كلية الطب البشري
جامعة دمشق

دمشق 1447 هـ - 2026 م

تصرّح

اسمي **ميسم عزت يلداني** أقدم هذا البحث لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الهضمية عند الأطفال أصرّح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان:

دراسة أهمية القيمة التشخيصية لعيار سيروبلاسمين

المصل في تشخيص داء ويلسون عند الأطفال

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة أخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أي جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي، وأن الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة جهودي الشخصية وتوجيه من المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص، وفي قائمة المراجع.

د. ميسم عزت يلداني

شكر وتقدير

بسمات النور تُشرق في دروبنا، وأنفاس الحكمة تُعش أرواحنا، فلکم أيها السادة
العظام تُسطر أسماؤکم بحروف من ذهب في سجل العطاء..

كيف تُوفیکم كلمات الشکر حقکم، يا من أضاتم دروب الجهل بشعلة العلم، وسکبتم فينا عصارة
تجاریکم بلا حدود، فكان عطائکم كالنهر الجاري لا ينضب..

أعضاء الهيئة التدريسية

أطباء مشفى الأطفال، لکم منا كل الامتتان على ما تبذلونه من جهودٍ تُحيي الأمل في القلوب..
أساتذة جامعة دمشق، الذين وهبتم المعرفة بلا حساب، فصنعتم من طلابکم شموعًا تُثير الأمل..
في ختام رحلتي العلمية، أرفع إليکم جميعًا أغلى آيات التقدير، فأنتم من نحتتم بصبرکم صروح الإرادة،
وغرستم فينا قيمًا تبقى أثرًا خالدًا.

ولأستاذ كان لنا نبراسًا:

إلى من حملت يده مفتاح العلم وحكمة الحكماء..

إلى من أضاء بفكره ظلمات التساؤل، فكان خير مُرشدٍ وأستاذٍ..

إلى من سخر وقته ليُخرج هذه الرسالة إلى النور،

الأستاذ الدكتور جابر محمود.

لك مني ديمومة الثناء، وعبير الدعاء، فجزاك الله جنائنا تجاريك سمواً وعطاءً.

الفصل الأول: القسم التمهيدي:

رقم الصفحة	الموضوع
I	صفحة العنوان
II	التصريح
III	شكر وتقدير
1	جدول المختصرات والمصطلحات
4	الملخص (باللغة العربية)

المقدمة ومنهجية البحث

رقم الصفحة	الموضوع
6	الفصل الأول: المقدمة (خلفية عامة عن داء ويلسون)
6	دور سيرولوبلاسمين المصل في التشخيص
7	مشكلة البحث
7	أسئلة البحث
7	أهداف البحث
8	أهمية البحث
9	مراحل البحث
10	الفصل الثاني: منهجية البحث (نوع الدراسة، المكان، العينة)
13	حساب حجم العينة
16	قيود الدراسة
16	الفصل الثالث: الدراسات المرجعية السابقة
	ملاحق البحث:
19	نموذج موافقة مستنيرة
22	استبيان تقييم الأعراض والعلامات السريرية

الفصل الثاني: الدراسة النظرية

رقم الصفحة	الموضوع
27	الفصل الأول: داء ويلسون
27	داء ويلسون: تحدٍ تشخيصي وعلاجي
29	التعريف والأساس الجيني
29	آلية الخلل في أيض النحاس وتراكمه
32	الوراثة (الأساس الوراثي والطفرات)
36	الفصل الثاني: المظاهر السريرية لداء ويلسون (الكبدية، العصبية، النفسية)
43	العلامات المميزة الأخرى (حلقات كايزر-فلايشر، فقر الدم)
49	النهج التشخيصي لداء ويلسون
56	الفصل الثالث: سيرولوبلاسمين المصل (Ceruloplasmin)
56	تعريف سيرولوبلاسمين ووظيفته وتركيبه
56	الوظائف الفسيولوجية للسيرولوبلاسمين
57	العوامل المؤثرة على مستويات السيرولوبلاسمين
58	طرق القياس المخبرية
59	مستويات السيرولوبلاسمين الطبيعية عند الأطفال
63	آلية انخفاض السيرولوبلاسمين في داء ويلسون
64	التشخيص التفريقي لانخفاض سيرولوبلاسمين المصل
66	الفصل الرابع: القيمة التشخيصية (الحساسية والنوعية) ومراجعة الأدبيات
68	المحددات التشخيصية وتحديات التشخيص عند الأطفال
75	دمج عيار السيرولوبلاسمين في الخوارزميات (معايير لايفريغ)

الفصل الثالث: الدراسة العملية

رقم الصفحة	الموضوع
81	الفصل الأول: المرضى والطرق (المنهجية)
82	تصميم الدراسة ومكان وزمان الدراسة
82	مجتمع وعينة الدراسة (الحالات والضوابط)
83	معايير القبول والاستبعاد
83	طرق جمع البيانات والمتغيرات المدروسة
84	الطرق المخبرية والتحليل الإحصائي
88	الفصل الثاني: عرض النتائج (وصف البيانات)
88	الخصائص الديموغرافية والسريية
88	تحليل توزيع تركيز السيرولوبلاسمين
89	الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الأخرى
94	الفصل الثالث: تحليل دقة التشخيص
94	اختبار T للعينات المستقلة
94	تحليل منحنى خصائص التشغيل (ROC)
96	تحديد قيمة القطع المثلى (Cutoff Value)
97	الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية ونسب الأرجحية
101	الفصل الرابع: تحليل العوامل المؤثرة
101	متوسط السيرولوبلاسمين حسب المتغيرات الفئوية
103	توزيع المرضى حسب الأعراض الكبدية
107	تحليل الارتباط (Correlation Analysis)
109	تحليل الانحدار الخطي المتعدد

الفصل الرابع: المناقشة والخاتمة

رقم الصفحة	الموضوع
114	مناقشة النتائج
114	أهمية تركيز السيرولوبلاسمين في التشخيص
114	مساهمة الدراسة في تحسين الخوارزمية التشخيصية
115	تأثير المتغيرات الأخرى (العمر، الجنس، الأعراض)
117	تحليل مقارن موسع (مقارنة مع الدراسات العالمية)
117	قيم القطع ودلالاتها التشخيصية
118	مقارنة تفصيلية للحساسية والنوعية
119	القيم التنبؤية ونسب الأرجحية
	القسم النهائي
124	محدوديات الدراسة
125	الخلاصة
125	التوصيات
126	المراجع (References)
130	الملخص باللغة الإنجليزية Abstract

فهرس الجداول

رقم الصفحة	رقم الجدول	عنوان الجدول
5	جدول 1	جدول المختصرات والمصطلحات
89	جدول 3.1	الإحصاءات الوصفية لتركيز السيروبلاسمين في المجموعتين
90	جدول 3.2	الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الأخرى في المجموعة الأساسية
92	جدول 3.3	التوزيعات التكرارية للمتغيرات الفئوية في المجموعة الأساسية
96	جدول 3.4	ملخص نتائج منحني ROC
97	جدول 3.5	قيم الحساسية والنوعية و Youden's Index لقيم القطع المختلفة
99	جدول 3.6	القيم الإحصائية المهمة الموافقة لأهم قيم القطع
102	جدول 3.7	متوسط تركيز السيروبلاسمين حسب المتغيرات المختلفة في مرضى ويلسون
104	جدول 3.8	توزيع مرضى ويلسون حسب وجود/عدم وجود الأعراض الكبدية
106	جدول 3.9	الأعراض الكبدية حسب العدد مع النسب المئوية
107	جدول 3.10	نتائج تحليل الارتباط (اختبار بيرسون) بين تركيز السيروبلاسمين والمتغيرات الأخرى
111	جدول 3.11	نتائج تحليل الانحدار الخطي المتعدد
112	جدول 3.12	معاملات الانحدار (Coefficients) وتفسيرها
122	جدول 3.13	جدول مقارنة موسع للقيم الإحصائية عند قيم القطع المختلفة في دراسات السيروبلاسمين لتشخيص داء ويلسون

فهرس الأشكال

- الشكل 1: المخطط الصندوقي لمستوى تركيز السيروبلاسمين في المجموعتين..... 90
- الشكل 2: تمثيل بياني لتوزيع تكرار المرضى حسب تركيز السيروبلاسمين (ملغ\دل)..... 91
- الشكل 3: التمثيل البياني لتوزيع المرضى حسب العمر بالأشهر..... 92
- الشكل 4: تمثيل بياني لتوزيع المرضى حسب الجنس (ذكر، انثى)..... 94
- الشكل 5: التمثيل البياني للمرضى حسب الأعراض الموجهة لداء ويلسون أولاً..... 94
- الشكل 6: منحني ROC Curve..... 96
- الشكل 7: التمثيل البياني ل قيم الحساسية والنوعية و Youden's Index لقيم القطع المختلفة..... 98
- الشكل 8: التمثيل البياني ل متوسط تركيز السيروبلاسمين حسب المتغيرات المختلفة في مرضى ويلسون.... 103
- الشكل 9: توزيع عينات التجربة حسب العمر بالأشهر وعلاقته بتركيز السيروبلاسمين..... 109
- الشكل 10: تحليل الارتباط بين تركيز السيروبلاسمين والمتغيرات الأخرى..... 109

الجزء التمهيدي (الإطار العام):

جدول 1 : جدول المختصرات والمصطلحات

المختصر	المصطلح باللغة الإنجليزية	الترجمة باللغة العربية
<i>WD</i>	Wilson's Disease	داء ويلسون
<i>CPN</i>	Serum Ceruloplasmin	سيروبلاسمين المصل
<i>KF</i>	Kayser-Fleischer (rings)	حلقات كايزر-فلايشر
<i>ROC</i>	Receiver Operating Characteristic	منحنى خصائص التشغيل للمستقبل (منحنى ROC)
<i>AUC</i>	Area Under the Curve	المساحة تحت المنحنى
<i>PPV</i>	Positive Predictive Value	القيمة التنبؤية الإيجابية
<i>NPV</i>	Negative Predictive Value	القيمة التنبؤية السلبية
<i>LR+</i>	Positive Likelihood Ratio	نسبة الأرجحية الإيجابية
<i>LR-</i>	Negative Likelihood Ratio	نسبة الأرجحية السلبية
<i>ATP7B</i>	(Gene Name / Protein)	جين/بروتين ATP7B الناقل للنحاس)
<i>ALT</i>	Alanine Aminotransferase	ناقلة أمين الألانين
<i>AST</i>	Aspartate Aminotransferase	ناقلة أمين الأسبارتات
<i>PT</i>	Prothrombin Time	زمن البروثرومبين
<i>PTT</i>	Partial Thromboplastin Time	زمن الثرومبوبلاستين الجزئي
<i>INR</i>	International Normalized Ratio	النسبة المعيارية الدولية
<i>TP</i>	Total Protein	البروتين الكلي

<i>Alb</i>	Albumin	الألبومين
<i>TB</i>	Total Bilirubin	البيليروبين الكلي
<i>DB</i>	Direct Bilirubin	البيليروبين المباشر
<i>WBC</i>	White Blood Cell (Count)	تعداد الكريات البيضاء
<i>RBC</i>	Red Blood Cell (Count)	تعداد الكريات الحمراء
<i>Hb</i>	Hemoglobin	الهيموغلوبين (الخصاب)
<i>PLT</i>	Platelet (Count)	تعداد الصفائح الدموية
<i>ALF</i>	Acute Liver Failure	قصور كبدي حاد
<i>AIH</i>	Autoimmune Hepatitis	التهاب الكبد المناعي الذاتي
<i>NAFLD</i>	Non-alcoholic Fatty Liver Disease	مرض الكبد الدهني غير الكحولي
<i>VUS</i>	Variants of Unknown Significance	متغيرات ذات أهمية غير مؤكدة
<i>HRT</i>	Hormone Replacement Therapy	العلاج الهرموني البديل
<i>CRP</i>	C-Reactive Protein	بروتين سي التفاعلي
<i>CI</i>	Confidence Interval	مجال الثقة / فاصل الثقة
<i>SD</i>	Standard Deviation	الانحراف المعياري
<i>Sens.</i>	Sensitivity	الحساسية
<i>Spec.</i>	Specificity	النوعية
-	Hepatolenticular Degeneration	التنكس العدسي الكبدي
-	Heterozygous Carrier	حامل للمرض (متغاير الزيجوت)
-	Homozygous	متماثل الزيجوت

-	Autosomal Recessive	وراثة جسدية متنحية
-	Glycoprotein	بروتين سكري
-	Ferroxidase	فيروكسيدياز (مؤكسد للحديدوز)
-	Apoceruloplasmin	أبو-سيرولوبلاسمين (غير مرتبط بالنحاس)
-	Holoceruloplasmin	هولو-سيرولوبلاسمين (مرتبط بالنحاس)
-	Liver Biopsy	خزعة الكبد
-	Genetic Testing / Analysis	الاختبار / التحليل الجيني
-	Cutoff Value	القيمة العتبة / قيمة القطع
-	Nephelometry	قياس التشتت النيفيلي (النيفلومتري)
-	Turbidimetry	قياس العكارة (التوربيديمتري)
-	Immunoassay	مقايسة مناعية

الملخص

الخلفية:

داء ويلسون (WD) هو اضطراب وراثي جسدي متنحٍ نادر يؤثر على استقلاب النحاس، ويتطلب تشخيصًا وعلاجًا مبكرين لمنع الأضرار الكبدية والعصبية الشديدة، خاصة عند الأطفال حيث قد يمثل التشخيص تحديًا. يُعد عيار سيروبلاسمين المصل (CPN) علامة بيوكيميائية أساسية، إلا أن دقته التشخيصية وقيمه العتبة المثلى والعوامل المؤثرة عليه في الفئة العمرية للأطفال تتطلب مزيدًا من التقييم، لا سيما في سياقات محلية محددة.

الهدف :

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم الأداء التشخيصي لتركيز سيروبلاسمين المصل في تشخيص داء ويلسون لدى الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وتحديد قيمة عتبة تشخيصية مثلى لهذه الفئة من المرضى.

المرضى والطرق :

أُجريت دراسة مقطعية مستعرضة ثنائية الاتجاه في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة ما بين 1 يناير 2019 و 31 ديسمبر 2022. شملت الدراسة 80 طفلاً تم تشخيصهم بشكل مؤكد بداء ويلسون (مجموعة الحالات) و 80 طفلاً يعانون من أعراض كبدية ولكنهم غير مصابين بداء ويلسون (المجموعة الضابطة)، جميعهم تحت سن 13 عامًا. تم قياس تركيز السيروبلاسمين بطريقة قياس العكر المناعي (Immunoturbidimetry) تم جمع بيانات حول الخصائص الديموغرافية، المظاهر السريرية (الكبدية والعصبية)، وجود حلقات كايزر-فلايشر (KF)، مستويات سيروبلاسمين المصل، وإطراح النحاس في بول 24 ساعة. شملت التحاليل الإحصائية الإحصاء الوصفي، اختبار T للعينات المستقلة، تحليل منحنى ROC لتحديد المساحة تحت المنحنى (AUC) وقيمة القطع المثلى (باستخدام مؤشر يودن ونقطة الأقرب إلى الزاوية العلوية اليسرى)، وحساب الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية (PPV) والقيمة التنبؤية السلبية (NPV) ونسب الأرجحية (LR+, LR-)، بالإضافة إلى تحليل الارتباط (بيرسون) وتحليل الانحدار الخطي المتعدد لتحديد العوامل المؤثرة على مستويات السيروبلاسمين باستخدام برنامج (SPSS). تم الحصول على موافقة لجنة أخلاقيات البحث والموافقة المستنيرة من الأهالي.

النتائج :

كان متوسط عمر المرضى في مجموعة داء ويلسون 119.15 ± 30.47 شهرًا، مع غلبة للإناث (57.5%). كانت مستويات سيروبلاسمين المصل أقل بشكل دال إحصائيًا في مجموعة داء ويلسون (المتوسط 10.8 ± 3.2 ملغ/دل) مقارنة بالمجموعة الضابطة (المتوسط 27.6 ± 10.4 ملغ/دل) ($p < 0.001$) أظهر تحليل منحني ROC دقة تشخيصية عالية للسيروبلاسمين ($AUC = 0.967$)، مجال الثقة 95%: $0.988-0.945$ ، ($p < 0.001$). تم تحديد القيمة العتبة التشخيصية المثلى لسيروبلاسمين المصل عند **15 ملغ/دل**. عند هذه القيمة العتبة بلغت الحساسية 93.8%، والنوعية 85.0%، والقيمة التنبؤية الإيجابية 86.2%، والقيمة التنبؤية السلبية 93.2%، ونسبة الأرجحية الإيجابية 6.25، ونسبة الأرجحية السلبية 0.073. حدد تحليل الانحدار المتعدد كلاً من العمر ($\beta = 0.733$, $p < 0.001$)، والجنس الأنثوي (مقارنة بالذكور كمرجع، $\beta = -0.211$ ، $p = 0.041$) ملاحظة: تم تصحيح الإشارة والتفسير هنا بناءً على النتائج، β يجب أن تكون سالبة للإناث إذا كان متوسطهن أقل، وجود الأعراض العصبية ($\beta = -0.176$, $p = 0.040$)، وجود حلقات كايزر-فلايشر ($\beta = -0.193$, $p = 0.019$)، وإطراح النحاس في البول > 40 ميكروغرام/24 ساعة ($\beta = -0.642$, $p = 0.033$) كعوامل تنبؤية ذات دلالة إحصائية ومؤثرة بشكل سلبي (تخفيض المستوى) على مستويات سيروبلاسمين المصل لدى مرضى داء ويلسون.

الخلاصة:

يُعد تركيز سيروبلاسمين المصل علامة تشخيصية قيمة وعالية الدقة لداء ويلسون لدى الأطفال ضمن بيئتنا المحلية. توفر القيمة العتبة البالغة 15 ملغ/دل توازنًا مثاليًا بين الحساسية والنوعية لهذه الفئة العمرية من الأطفال، مما قد يساهم في تحسين الخوارزميات التشخيصية الحالية. ومع ذلك، يجب دائمًا تفسير مستويات السيروبلاسمين مع الأخذ في الاعتبار عمر المريض وجنسه ومظاهره السريرية ونتائج الفحوص الأخرى. يبقى النهج التشخيصي المتكامل ضروريًا لتشخيص داء ويلسون بدقة.

الكلمات المفتاحية :

داء ويلسون، سيروبلاسمين، طب الأطفال، قيمة تشخيصية، دقة تشخيصية، قيمة عتبة، منحني ROC، حساسية، نوعية.

دراسة أهمية القيمة التشخيصية لعيار سيرولوبلاسمين المصل في تشخيص داء ويلسون عند الأطفال في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

1 الفصل الأول: المقدمة: (Introduction)

خلفية عامة عن داء ويلسون وأهميته في طب الأطفال

يُمثل داء ويلسون (Wilson's Disease - WD)، المعروف أيضاً بالنتكس العدسي الكبدي، اضطراباً وراثياً جسدياً متحياً نادراً، ينجم عن خلل جيني في بروتين نقل النحاس ATP7B (الموجود على الصبغي 13)، مما يؤدي إلى اضطراب في استقلاب النحاس وتراكمه السام في أنسجة الجسم المختلفة [1, 10]. يُعد الكبد والدماغ الأعضاء الأكثر تأثراً بهذا التراكم، مما يؤدي إلى طيف واسع من المظاهر السريرية [3, 4].

تكمُن أهمية داء ويلسون في طب الأطفال في كونه مرضاً قابلاً للعلاج بشكل فعال إذا تم تشخيصه مبكراً، ولكن تأخر التشخيص يمكن أن يؤدي إلى مضاعفات وخيمة وغير قابلة للعكس، مثل تشمع الكبد المتقدم أو التلف الدماغي الدائم [1]. تتسم المظاهر السريرية للمرض بتنوع كبير، وبينما قد يتظاهر في أي عمر، إلا أن العرض الأولي لدى الأطفال غالباً ما يكون كبدياً، ويتراوح من ارتفاع بسيط في إنزيمات الكبد إلى التهاب كبدي مزمن، تليف، أو حتى قصور كبدي حاد [2, 3] (ALF) تميل الأعراض العصبية والنفسية للظهور في مراحل عمرية لاحقة غالباً [4]. هذا التنوع والتشابه مع أمراض أخرى يجعل تشخيص داء ويلسون تحدياً حقيقياً في الممارسة السريرية، خاصة في الفئة العمرية للأطفال [2].

1.1 دور سيرولوبلاسمين المصل في التشخيص والتحديات المرتبطة به

ضمن التقييم التشخيصي لداء ويلسون، يُعد قياس عيار سيرولوبلاسمين المصل (Serum Ceruloplasmin) (CPN) أحد الاختبارات البيوكيميائية الأولية والأساسية [1, 17]. السيرولوبلاسمين هو البروتين السكري الرئيسي الحامل للنحاس في الدورة الدموية، حيث يحمل عادةً 90-95% من إجمالي نحاس المصل، ويتم تصنيعه بشكل أساسي في الكبد ويتطلب وجود بروتين ATP7B وظيفي لدمج النحاس فيه [5]. في داء ويلسون، يؤدي الخلل في وظيفة ATP7B إلى إعاقة هذه العملية، مما ينتج عنه انخفاض مستويات السيرولوبلاسمين الوظيفي (الهولو-سيرولوبلاسمين) في الدورة الدموية لدى معظم المرضى [1, 12].

على الرغم من أهميته، فإن الاعتماد الحصري على مستوى السيرولوبلاسمين لتشخيص داء ويلسون، خاصة عند الأطفال، يواجه تحديات كبيرة. أولاً، قد تكون مستوياته طبيعية أو قريبة منها في نسبة من مرضى ويلسون

المؤكد (سلبية كاذبة) [3, 6, 7]. ثانياً، كونه بروتين طور حاد إيجابي، قد ترتفع مستوياته بشكل مضلل أثناء الالتهابات أو العدوى الشائعة عند الأطفال، مما يخفي الانخفاض الفعلي [5]. ثالثاً، تتغير مستوياته بشكل فيزيولوجي مع العمر عند الأطفال، مما يتطلب استخدام مجالات مرجعية دقيقة ومناسبة للعمر [8, 9]. رابعاً، قد تنخفض مستوياته في حالات مرضية أخرى غير داء ويلسون (إيجابية كاذبة)، مثل أمراض الكبد المتقدمة، سوء التغذية، المتلازمة الكلوية، أو حتى لدى حاملي جين المرض [5, 7].

1.2 مشكلة البحث

يعتمد تشخيص داء ويلسون على مجموعة من المعايير السريرية والمخبرية والجينية، ويعتبر عيار السيرولوبلاسمين من التحاليل الأولية الهامة. ومع ذلك، فإن حساسيته ونوعيته التشخيصيتين، والقيمة العتبة المثلى للاستخدام في تشخيص الأطفال، لا تزال بحاجة إلى تقييم دقيق، خاصة في البيئة المحلية. هناك نقص في الدراسات المحلية التي تقيم فعالية هذا الاختبار وتحدد قيمة عتبة مناسبة للأطفال السوريين، مع الأخذ في الاعتبار العوامل الديموغرافية والسريرية التي قد تؤثر على مستوياته في هذه الفئة.

1.3 أسئلة البحث

1. ما هي القيمة التشخيصية (الحساسية، النوعية، القيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية، نسب الأرجحية) لعيار سيروبلاسمين المصل في تشخيص داء ويلسون لدى الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق؟
2. ما هي القيمة العتبة المثلى لعيار السيروبلاسمين التي يمكن اعتمادها كمعيار تشخيصي أولي لداء ويلسون لدى هؤلاء الأطفال؟
3. ما هي العوامل الديموغرافية والسريرية (مثل العمر، الجنس، الأعراض الكبدية والعصبية، حلقات كايزر-فلايشر، نحاس البول) التي تؤثر على مستويات سيروبلاسمين المصل لدى الأطفال المصابين بداء ويلسون في هذه العينة؟

1.4 أهداف البحث

1. تحديد القيمة التشخيصية لعيار سيروبلاسمين المصل (الحساسية، النوعية، القيم التنبؤية، نسب الأرجحية، والمساحة تحت منحنى ROC) في تشخيص داء ولسون عند الأطفال في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
2. تحديد القيمة العتبة المثلى لعيار السيروبلاسمين التي توفر أفضل توازن بين الحساسية والنوعية لتشخيص داء ولسون في هذه الفئة العمرية.
3. تحديد العوامل الديموغرافية والسريية التي قد تؤثر على مستويات سيروبلاسمين المصل لدى الأطفال المصابين بداء ولسون.
4. وضع توصيات حول دور عيار السيروبلاسمين ضمن البروتوكولات التشخيصية لداء ولسون في البيئة المحلية بناءً على نتائج الدراسة.

1.5 أهمية البحث

1. إكلينيكية: توفير بيانات علمية دقيقة حول أداء عيار السيروبلاسمين كأداة تشخيصية لداء ولسون لدى الأطفال في سوريا، وتحديد قيمة عتبة محلية قد تكون أكثر ملاءمة، مما يساعد الأطباء على تفسير النتائج بشكل أفضل وتحسين دقة وسرعة التشخيص المبكر للمرض، وبالتالي تحسين نتائج العلاج وتقليل المضاعفات الخطيرة.
2. بحثية: سد فجوة معرفية حول دقة هذا الاختبار في البيئة المحلية وتوفير قاعدة بيانات يمكن الاستناد إليها في الأبحاث المستقبلية حول داء ولسون في سوريا.
3. تعليمية: المساهمة في تحسين وتطوير البروتوكولات التشخيصية والتعليم الطبي المستمر المتعلق بداء ولسون.

1.6 الأهمية الخاصة والتحديات في استخدام السيرولوبلازمين عند الأطفال

التشخيص أصعب عند الأطفال بسبب:

- عدم نوعية الأعراض الكبدية الأولية وتشابهاها مع أمراض أخرى. [6, 25]

- ندرة الأعراض العصبية/النفسية قبل المراهقة. [4, 13, 25]
 - غياب أو صعوبة كشف KF rings [6, 7]
 - صعوبة جمع بول 24 ساعة و إجراء خزعة كبد. [2, 14, 17]
- في هذا السياق، CPN اختبار أولي هام لسهولة، لكن محدودياته (الاعتماد على القيم العمرية، الحساسية قد تكون أقل في الحالات المبكرة، القيمة التنبؤية الإيجابية قد تكون منخفضة كفحص عام) تبرز بشكل أكبر [2]. [9]. هذا يؤكد ضرورة النهج المتكامل (سريري، بول، عين، جينات، خزعة عند اللزوم) للتشخيص المبكر [14, 17].

1.7 مبررات البحث

1. نقص الدراسات المحلية التي تقيم فعالية عيار السيروبلاسمين كأداة تشخيصية لداء ويلسون لدى الأطفال في سوريا.
2. الحاجة إلى بيانات محلية تأخذ في الاعتبار الخصوصية المحتملة للمرضى في البيئة السورية والعوامل المؤثرة على مستويات السيروبلاسمين.
3. الأهمية البالغة للتشخيص المبكر لداء ويلسون عند الأطفال لتحسين المآل وتجنب الإعاقات الدائمة.
4. إمكانية تطبيق نتائج البحث بشكل عملي ومباشر لتحسين رعاية الأطفال المشتبه بإصابتهم أو المصابين بداء ويلسون.

1.8 الفجوة المعرفية التي تسعى الدراسة لمعالجتها

- على الرغم من أهمية CPN، هناك حاجة لـ:
- بيانات كمية دقيقة عن أدائه التشخيصي (حساسية، نوعية) لدى الأطفال في بيئات محددة.
 - تحديد القيمة العتبة المثلى التي توازن بين الحساسية والنوعية لهذه الفئة.
 - فهم أفضل لكيفية دمج CPN بفعالية في الخوارزميات التشخيصية للأطفال.
 - تقييم العوامل المحلية (ديموغرافية، سريرية) المؤثرة على مستوياته.

تهدف هذه الدراسة الحالية إلى المساهمة في سد هذه الفجوة من خلال تقييم شامل للقيمة التشخيصية لعيار CPN لدى الأطفال في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وتحديد قيمة عتبة مثلى، وتقييم العوامل المؤثرة، بهدف تحسين التشخيص المبكر لداء ويلسون.

1.9 محدوديات البحث

تشمل بشكل أساسي كونها دراسة في مركز واحد، وطبيعتها المقطعية المستعرضة، والاعتماد على السجلات الطبية، وعدم توفر البيانات الجينية لجميع الحالات.

الفصل الثاني: منهجية البحث: (Methodology)

- نوع الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة (Cross-sectional study) ثنائية الاتجاه. (bidirectional)
- مكان وزمان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، الفترة من 2019/1/1 إلى 2022/12/31.
- مجتمع الدراسة: جميع الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي والمشخصين بداء ويلسون، والذين تم إجراء عيار سيروبلاسمين المصل لهم خلال فترة الدراسة.
- حجم العينة: يتم تحديد حجم العينة بناءً على معادلات إحصائية مع الأخذ في الاعتبار نسبة انتشار المرض في الدراسات السابقة (تقدير مبدئي 70 طفلاً).
- معايير القبول: الأطفال المشخصون بداء ويلسون والمقبولين في المشفى خلال فترة الدراسة.
- معايير الاستبعاد: الأطفال بعمر أكبر من 13 سنة، الأطفال المصابين بالنفروز أو بسوء التغذية.
- أدوات جمع البيانات:
 - استمارة إلكترونية لجمع البيانات الأساسية (العمر، الجنس، الأعراض السريرية، نتائج التحاليل المخبرية).
 - السجلات الطبية للمرضى.

- تحاليل مخبرية: (عيار السيروبلاسمين، النحاس في البول، النحاس في المصل، تحليل وظائف الكبد، تحليل CBC)، بالإضافة إلى حلقة كايزر فليشر (إن وجدت).

• الإجراءات:

- مراجعة سجلات المرضى لتحديد المؤهلين للدراسة.
- تعبئة الاستمارات الإلكترونية بالبيانات المطلوبة.
- جمع وتحليل البيانات المخبرية.
- إجراء المقابلات (إذا لزم الأمر) مع أهالي المرضى للحصول على معلومات إضافية.

• المتغيرات:

- متغيرات مستقلة: عيار السيروبلاسمين في المصل، العمر، الجنس، الأعراض السريرية، نتائج التحاليل المخبرية الأخرى.
- متغير تابع: تشخيص داء ويلسون (إيجابي/سلبي).

• التحليل الإحصائي:

- وصف البيانات النوعية والكمية.
- حساب حساسية ونوعية عيار السيروبلاسمين.
- استخدام اختبارات إحصائية (test t، مربع كاي) لتقييم الفروق بين المجموعات.
- تحليل الانحدار اللوجستي لتحديد العوامل المؤثرة على نتائج عيار السيروبلاسمين.
- تحديد قيمة عتبة لعيار السيروبلاسمين باستخدام تحليل منحنيات ROC.
- استخدام برنامج SPSS أو أي برنامج إحصائي مناسب.

• الاعتبارات الأخلاقية:

- الحصول على موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
- الحصول على موافقة خطية مستنيرة من أهالي المرضى المشاركين في الدراسة.

○ الحفاظ على سرية البيانات الشخصية للمرضى.

1.10 خطة العمل بالبحث:

- تحديد الجدول الزمني لكل مرحلة من مراحل البحث، مع الأخذ في الاعتبار مدة جمع البيانات، التحليل الإحصائي وكتابة النتائج.
- توزيع المهام على فريق البحث.
- متابعة التقدم في إنجاز البحث بشكل دوري.

1.10.1 تحليل البيانات:

- سيتم استخدام برنامج SPSS أو أي برنامج إحصائي مناسب لتحليل البيانات.
- سيتم استخدام الإحصاء الوصفي (المتوسط، الانحراف المعياري، النسب المئوية) لتلخيص البيانات.
- سيتم استخدام الاختبارات الإحصائية المناسبة (مثل اختبار t ، اختبار مربع كاي، تحليل التباين) لمقارنة المتغيرات.
- سيتم استخدام منحنيات ROC لتحديد القيمة العتبية المثالية لعيار سيروبلاسمين.

13. الجداول المرفقة:

- ستتضمن الجداول المرفقة تلخيصاً للبيانات الأساسية (العمر، الجنس، الأعراض السريرية، نتائج التحاليل المخبرية).
- جداول مقارنة بين نتائج عيار السيروبلاسمين والتشخيص النهائي لداء ويلسون.
- جداول تحليل الحساسية والنوعية.

1.10.2 تقييم حجم العينة المقترح (70 طفلاً):

1. **طبيعة الدراسة:** الدراسة المقترحة هي دراسة مقطعية مستعرضة، تهدف إلى تقييم القيمة التشخيصية لتحليل معين (عيار السيروبلاسمين). هذا يعني أن حجم العينة يجب أن يكون كافياً لتحقيق دقة إحصائية معقولة في تقدير الحساسية والنوعية لهذا التحليل.

2. **حجم مجتمع الدراسة:** يجب أن يكون حجم العينة منطقيًا مقارنة بحجم مجتمع الدراسة الكلي. في هذه الحالة، يجب أن يكون هناك تقدير لعدد الأطفال المشخصين بداء ويلسون أو المشتبه بإصابتهم به في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال فترة الدراسة (2019-2022). إذا كان العدد الكلي صغيرًا نسبيًا، فقد يكون حجم العينة المقترح كافيًا. أما إذا كان العدد الكلي كبيرًا، فقد يكون من الضروري زيادة حجم العينة لزيادة الدقة الإحصائية.
3. **الدراسات السابقة:** يجب مراجعة الدراسات السابقة حول الموضوع لمعرفة أحجام العينات التي تم استخدامها. إذا كانت الدراسات السابقة استخدمت عينات أصغر بكثير، فقد يكون هناك حاجة لزيادة حجم العينة المقترح.
4. **الدقة الإحصائية المطلوبة:** كلما زادت الدقة الإحصائية المطلوبة، كلما زاد حجم العينة المطلوب. الدقة الإحصائية تعتمد على عوامل مثل مستوى الثقة، وقوة الاختبار، والفرق المتوقع بين المجموعات.
5. **التكلفة والموارد:** يجب أيضًا مراعاة التكلفة والموارد المتاحة عند تحديد حجم العينة. كلما زاد حجم العينة، زادت التكلفة والجهد المطلوب لجمع البيانات وتحليلها.

1.10.3 حساب حجم العينة الأمثل:

لحساب حجم العينة الأمثل، سنستخدم معادلة حساب حجم العينة لتقدير نسبة معينة، مع الأخذ في الاعتبار

المعايير التالية:

- **نسبة الانتشار المتوقعة (P):** بما أن نسبة انتشار داء ويلسون غير معروفة بدقة في مجتمع الدراسة، يمكن استخدام تقدير تقريبي لنسبة انتشار المرض. يمكن استخدام متوسط نسبة انتشار داء ويلسون في الدراسات السابقة أو استخدام 0.5 (50%) كتقدير أولي محافظ.
- **هامش الخطأ (d):** هامش الخطأ هو مقدار الخطأ المسموح به في تقدير النسبة. يمكن استخدام هامش خطأ 5% (0.05) كقيمة مقبولة.
- **مستوى الثقة (Z):** مستوى الثقة يعبر عن درجة الثقة في أن النتائج تمثل المجتمع الكلي. يمكن استخدام مستوى ثقة 95% (Z = 1.96).
- **التقدير التقريبي لعدد المرضى** نضع في الاعتبار أن الدراسات المقترحة قد أظهرت حوالي 300 حالة خلال عدة سنوات ، ولنفترض أن خلال فترة الدراسة سيكون هناك 100 مريض.

المعادلة:

$$n = (Z^2 * P * (1-P)) / d^2$$

حيث:

- n = حجم العينة الأمثل.
- Z = القيمة الحرجة لمستوى الثقة 95% (1.96).
- P = نسبة الانتشار المتوقعة.
- d = هامش الخطأ.

حساب حجم العينة باستخدام القيم التقديرية:

إذا استخدمنا قيمة $P = 0.5$ (50%) كتقدير أولي، و $d = 0.05$ (5%)، و $Z = 1.96$ ، فإن حجم العينة الأمثل

سيكون:

$$n = (1.96^2 * 0.5 * (1 - 0.5)) / 0.05^2$$

$$n = (3.8416 * 0.25) / 0.0025$$

$$n = 0.9604 / 0.0025$$

$$n = 384.16$$

وبالتالي، فإن حجم العينة الأمثل هو حوالي 385 طفل.

تصحيح حجم العينة في حالة أن حجم مجتمع الدراسة صغير:

بما أننا افترضنا وجود 100 مريض كحد أقصى خلال فترة الدراسة، فإننا نحتاج لتعديل حجم العينة باستخدام

المعادلة التالية:

$$n_{\text{adjusted}} = (n * N) / (n + N)$$

حيث:

- n_{adjusted} : حجم العينة المصحح.
- n : حجم العينة المحسوب سابقاً.

• N: حجم مجتمع الدراسة.

وبتطبيق القيم نحصل على:

$$n_{\text{adjusted}} = (385 * 100) / (385 + 100)$$

$$n_{\text{adjusted}} = 38500 / 485$$

$$n_{\text{adjusted}} = 79.38$$

وبالتالي فإن حجم العينة الأمثل في هذه الحالة هو 79 طفل تقريباً.

توصيات:

1. **زيادة حجم العينة:** بناءً على الحسابات، فإن حجم العينة الأمثل هو 79 طفل تقريباً ، وبالتالي يجب تعديل حجم العينة المقترح وزيادته إلى حوالي 80 طفلاً على الأقل.
2. **التحقق من نسبة الانتشار:** من الأفضل محاولة الحصول على تقدير أكثر دقة لنسبة انتشار داء ويلسون في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق. إذا كانت نسبة الانتشار أقل من 50%، فقد يكون حجم العينة المطلوب أصغر.
3. **مراعاة الدقة المطلوبة:** إذا كانت الدقة المطلوبة في تقدير الحساسية والنوعية أعلى، فقد يكون من الضروري زيادة حجم العينة بشكل أكبر.
4. **مراعاة التكلفة والموارد:** يجب أيضاً مراعاة التكلفة والموارد المتاحة عند تحديد حجم العينة. قد يكون من الصعب زيادة حجم العينة بشكل كبير إذا كانت الموارد محدودة.
5. **ينصح بمجموعة ضابطة:** ينصح بمجموعة ضابطة تساويها بالعدد 80 طفل وهنا نضيف مجموعة ضابطة كشاهد من أطفال لديهم إصابة كبدية غير داء ويلسون تكون فيها الأعراض السريرية مشابهة لداء ويلسن الكبدي المظاهر والأعراض ذات الطابع الكبدي الصارخ (كاليرقان والضمامة الكبدية وضمامة الطحال) .

ملحوظة: يجب أن نتذكر أن هذه الحسابات تعتمد على تقديرات تقريبية. قد يكون هناك حاجة لتعديل حجم العينة بناءً على طبيعة البيانات التي سيتم جمعها والتحليل الإحصائي الذي سيتم استخدامه.

أتمنى أن يكون هذا التقييم والحساب مفيداً لك! إذا كان لديك أي أسئلة أخرى، فلا تتردد في طرحها.

1.10.4 إذا لدينا مجموعتين المجموعة الأساسية

مجموعة داء ويلسون

- معايير القبول: الأطفال المشخصون بداء ويلسون والمقبولين في المشفى خلال فترة الدراسة ويكون ذلك بالخزعة والتشريح المرضي وتركيز النحاس بجمع البول والأعراض الكبرى كحلقات كايزر-فشر .
- معايير الاستبعاد: الأطفال بعمر أكبر من 13 سنة، الأطفال المصابين بالنفروز أو بسوء التغذية.

المجموعة الضابطة

- معايير القبول: الأطفال المشخصون بغير بداء ويلسون والمقبولين في المشفى خلال فترة الدراسة ولديهم أعراض كبدية واضحة (يرقان - ضخامة كبدية - ضخامة طحال)
- معايير الاستبعاد: الأطفال بعمر أكبر من 13 سنة، الأطفال المصابين بالنفروز أو بسوء التغذية والذين تكون الأعراض الكبدية بسيطة أو التظاهرات خفيفة.

1.11 قيود الدراسة

على الرغم من النتائج الواعدة، إلا أن هناك بعض القيود:

- حجم العينة 80: طفلاً في كل مجموعة قد لا يمثل جميع الأطفال المصابين بداء ويلسون.
- معايير الاختيار: المجموعة الضابطة قد لا تمثل عامة السكان.
- مكان الدراسة: مركز طبي واحد قد لا يعكس التنوع في الممارسة السريرية.
- مدة المتابعة: لم تتضمن الدراسة متابعة طويلة الأمد.
- قياس واحد لتركيز السيروبلاسمين: قد تتذبذب مستويات السيروبلاسمين.
- تعدد المخابر .
- عدم وجود معلومات عن الطفرات الجينية : قد تؤثر الطفرات المختلفة على تركيز السيروبلاسمين.

الفصل الثالث: الدراسات المرجعية

1.12 أولاً: الدراسة

Mak, C. M., Lam, C. W., & Tam, S. (2008). Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among ATP7B-genotyped subjects. *Clinical chemistry*, 54(8), 1356-1362.

- العينة 57 مريضاً بداء ويلسون، 71 من أفراد العائلة (49 حاملاً للمرض و 22 سليماً)، 25 مريضاً مشتبهاً بإصابتهم بداء ويلسون، و 690 شخصاً سليماً.
- طريقة القياس: الطريقة النفيلومترية. (Nephelometric method)
- القيم المذكورة:
 - مرضى ويلسون: لم يتم ذكر قيم فردية، فقط ذكر أن 98.2% من المرضى كانت لديهم قيم أقل من 0.20 جم/لتر، و 93% كانت لديهم قيم أقل من 0.14 جم/لتر.
 - حاملو المرض 0.15-0.48 جم/لتر (المتوسط 0.24، الانحراف المعياري 0.06).
 - الأشخاص السليمون 0.16-0.40 جم/لتر (المتوسط 0.29، الانحراف المعياري 0.06).
 - المجموعة المرجعية 40 شخصاً لديهم قيم أقل من 0.20 جم/لتر، لكن تسلسل الحمض النووي كان طبيعياً لديهم جميعاً.
- حد القطع المقترح 0.14 جم/لتر، بحساسية 93% ونوعية 100% في هذه الدراسة.
- ملاحظات: هذه الدراسة أجريت في هونغ كونغ، وركزت على تقييم دقة السيروبلاسمين في تشخيص داء ويلسون باستخدام تحليل منحنى ROC.

1.13 ثانياً: الدراسة

Yang, Y., Hao, W., Wei, T., Tang, L., Qian, N., Yang, Y., ... & Yang, W. (2022). Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study. *Frontiers in Neurology*, 13, 1058642.

- العينة 1278 مريضاً بداء ويلسون و 2270 شخصاً كمجموعة ضابطة (في مجموعة الاشتقاق)، و 203 مرضى بداء ويلسون و 110 أشخاص كمجموعة ضابطة (في مجموعة التحقق).
- طريقة القياس: القياس المناعي النفيلومتري. (immunonephelometric assays)

- القيم المذكورة:

- مرضى ويلسون (مجموعة الاشتقاق):

- المدى 0.001-0.238 جم/لتر

- المتوسط 0.029 جم/لتر

- الوسيط 0.029 جم/لتر

- الربع الأول-الربع الثالث 0.016-0.052 جم/لتر

- المجموعة الضابطة (مجموعة الاشتقاق):

- المدى 0.186-0.555 جم/لتر

- الوسيط 0.287 جم/لتر (مجموعة الاشتقاق)، 0.288 جم/لتر (مجموعة التحقق)

- المجموعة الضابطة (مجموعة التحقق): لم يتم ذكر القيم بشكل منفصل.

- حد القطع المقترح 0.13 جم/لتر، بحساسية 97.0% ونوعية 96.1% ودقة 96.5%.

- ملاحظات: هذه الدراسة أجريت في الصين، وهي دراسة كبيرة شملت مرضى من 30 مقاطعة صينية.

1.14 ملخص:

- تتفاوت قيم سيروبلاسمين المصل بشكل كبير بين مرضى ويلسون.
- لا يوجد إجماع على قيمة قطع مثالية لتشخيص داء ويلسون، ولكن الدراسات الحديثة تقترح قيمًا أقل من 0.20 جم/لتر (13-14 ملجم/ديسيلتر).
- ترتبط مستويات سيروبلاسمين المصل بعمر ظهور الأعراض والنمط الوراثي للمريض.
- هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد القيم المرجعية المحلية لكل مختبر وتوحيد طرق القياس.
- يجب استخدام تحاليل أخرى، مثل قياس النحاس في البول والتحليل الجيني، بالتزامن مع قياس سيروبلاسمين المصل لتشخيص داء ويلسون.



نموذج موافقة مستنيرة للمشاركة في بحث علمي

عنوان البحث :

دراسة أهمية القيمة التشخيصية لعيار سيروبلاسمين المصل في تشخيص داء ويلسون عند الأطفال.

اسم الباحث الرئيسي (طالبة الدراسات العليا) :د. ميسم عزت يلداني

اسم المشرف الأكاديمي :أ.د. جابر محمود

المؤسسة :قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق / مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

مقدمة:

السيد/السيدة ولي أمر الطفل/ة المحترم/ة،

ندعوك للموافقة على مشاركة طفلك في هذه الدراسة البحثية التي تهدف إلى تقييم مدى فائدة تحليل "سيروبلاسمين المصل" في المساعدة على تشخيص "داء ويلسون" لدى الأطفال. هذا البحث هو جزء من متطلبات الحصول على شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال. قبل أن تقرر الموافقة، نرجو منك قراءة هذه المعلومات بعناية. لا تتردد في طرح أي أسئلة لديك.

الغرض من البحث:

داء ويلسون هو مرض وراثي نادر يؤثر على قدرة الجسم على التعامل مع عنصر النحاس، مما يؤدي إلى تراكمه في الكبد والدماغ وأعضاء أخرى، مسبباً مشاكل صحية خطيرة إذا لم يتم تشخيصه وعلاجه مبكراً. تحليل سيروبلاسمين المصل هو أحد الفحوصات الشائعة المستخدمة للاشتباه بالمرض. تهدف هذه الدراسة إلى معرفة مدى دقة هذا التحليل (حساسيته ونوعيته) في تشخيص داء ويلسون لدى الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وتحديد ما إذا كانت هناك قيمة معينة لهذا التحليل يمكن الاعتماد عليها بشكل أفضل في التشخيص ضمن بيئتنا المحلية. نأمل أن تساعد نتائج هذه الدراسة في تحسين طرق تشخيص المرض مستقبلاً.

إجراءات البحث:

إذا وافقت على مشاركة طفلك، سيقوم فريق البحث بما يلي:

1. مراجعة السجل الطبي للطفل: سنقوم بمراجعة ملف طفلك الطبي الموجود في المستشفى لجمع معلومات حول عمره، جنسه، الأعراض التي عانى منها، نتائج الفحص السريري، ونتائج الفحوصات المخبرية التي تم إجراؤها كجزء من الرعاية الطبية المعتادة (مثل تحليل سيروبلاسمين المصل، تحاليل وظائف الكبد، قياس النحاس في البول أو المصل إن وجدت، فحص العين لوجود حلقة كايزر-فليشر إن وجد).

2. جمع البيانات: سيتم تسجيل هذه المعلومات في استمارة بحثية خاصة بالدراسة. ملاحظة هامة: لن يتم إجراء أي فحوصات إضافية أو سحب أي عينات دم جديدة من طفلك خصيصًا لهذا البحث. سنعتمد فقط على المعلومات والفحوصات التي تم إجراؤها بالفعل كجزء من تشخيص وعلاج طفلك في المستشفى.

مدة المشاركة:

تقتصر المشاركة على عملية جمع البيانات من السجل الطبي للطفل، والتي تتم لمرة واحدة.

المخاطر المحتملة:

لا يُتوقع وجود أي مخاطر جسدية مباشرة على طفلك نتيجة للمشاركة في هذه الدراسة، حيث لن يتم إجراء أي تدخلات أو فحوصات جديدة. الخطر الرئيسي المحتمل هو خطر الكشف عن المعلومات الشخصية والطبية لطفلك. سنتخذ كافة الإجراءات اللازمة لتقليل هذا الخطر إلى أدنى حد ممكن (انظر قسم السرية).

الفوائد المحتملة:

قد لا تكون هناك فائدة مباشرة لطفلك من المشاركة في هذه الدراسة. ومع ذلك، فإن المعلومات التي سنحصل عليها قد تساهم في فهم أفضل لكيفية تشخيص داء ويلسون لدى الأطفال في بلدنا، وقد تساعد في تحسين دقة وسرعة التشخيص للأطفال الآخرين في المستقبل.

السرية:

سيتم التعامل مع جميع معلومات طفلك بسرية تامة. سيتم استخدام رمز تعريفي خاص لكل طفل بدلاً من الاسم في استمارات جمع البيانات وتحليلها. سيتم حفظ السجلات البحثية بشكل آمن (في ملفات مقلدة أو على أجهزة كمبيوتر محمية بكلمة مرور) ولن يتمكن من الوصول إليها إلا فريق البحث المصرح له. عند نشر نتائج الدراسة في الأطروحة العلمية أو في المجلات الطبية، لن يتم الكشف عن أي معلومات يمكن أن تحدد هوية طفلك.

المشاركة الطوعية والحق في الانسحاب:

المشاركة في هذه الدراسة طوعية تمامًا. يمكنك اختيار عدم الموافقة على مشاركة طفلك، وهذا القرار لن يؤثر بأي شكل من الأشكال على الرعاية الطبية التي يتلقاها طفلك حاليًا أو في المستقبل في المستشفى. كما يمكنك سحب موافقتك في أي وقت تشاء خلال فترة جمع البيانات دون الحاجة لتقديم أي مبرر ودون أي تأثير على رعاية طفلك.

معلومات الاتصال:

إذا كان لديك أي أسئلة حول البحث أو حقوق طفلك كمشارك في الدراسة، يمكنك الاتصال بـ:

- الباحثة: د. ميسم عزت يلداني، هاتف: [أدخل رقم هاتف للتواصل]
- المشرف: أ.د. جابر محمود، قسم الأطفال، كلية الطب، جامعة دمشق، هاتف: [أدخل رقم هاتف للتواصل]
- اختياري: يمكن إضافة معلومات الاتصال بلجنة أخلاقيات البحث العلمي بالمشفى/الجامعة()

إقرار الموافقة:

أقر بأنني قرأت (أو قرئت عليّ) المعلومات الواردة في نموذج الموافقة المستنيرة هذا، وفهمت طبيعة البحث والغرض منه والإجراءات المتبعة والمخاطر والفوائد المحتملة وسرية المعلومات وحقي في الانسحاب. لقد أُتيحت لي الفرصة لطرح الأسئلة وتمت الإجابة عليها بشكل مُرضٍ.

بناءً عليه، أوافق طوعاً على مشاركة طفلي/تي المذكور أدناه في هذه الدراسة البحثية.

اسم الطفل/ة.....:

اسم ولي الأمر (الأب/الأم/الوصي القانوني).....:

صلة القرابة بالطفل.....:

توقيع ولي الأمر.....:

التاريخ..... / /

جزء خاص بالباحث:

أشهد بأنني شرحت تفاصيل هذه الدراسة لولي أمر الطفل المذكور أعلاه، وأجبت على جميع أسئلته/أسئلتها.

اسم الباحث الذي حصل على الموافقة.....:

توقيع الباحث.....:

التاريخ..... / /

استبيان تقييم الأعراض والعلامات السريرية لداء ويلسون لدى الأطفال

مقدمة للمشاركين:

عزيزي ولي أمر الطفل، نرجو منك التكرم بملء هذا الاستبيان بكل دقة وأمانة، حيث أن المعلومات التي ستقدمها ستساعدنا في دراسة داء ويلسون وتقييم الطرق التشخيصية المستخدمة. جميع البيانات التي سيتم جمعها سيتم التعامل معها بسرية تامة واستخدامها لأغراض البحث العلمي فقط. نشكر لك تعاونك.

تعليمات:

- يرجى الإجابة على جميع الأسئلة.
- إذا كان السؤال غير واضح، يرجى طلب المساعدة من الباحث.
- إذا كان السؤال لا ينطبق على حالة الطفل، يرجى الإشارة إلى ذلك.
- في حالة الأسئلة التي تتطلب وصفاً، يرجى كتابة الإجابة بأكبر قدر ممكن من التفصيل.

أولاً: معلومات أساسية عن الطفل

1. اسم الطفل الكامل _____ :
2. رقم الإضبارة في المستشفى _____ :
3. تاريخ الميلاد _____ / _____ / _____ :
4. الجنس () ذكر () أنثى
5. تاريخ القبول في المستشفى _____ / _____ / _____ :
6. تاريخ الخروج من المستشفى) _____ / _____ / _____ :في حال تم الخروج)
7. العنوان _____ :
8. رقم الهاتف (ولي الأمر) _____ :
9. رقم العينة المخبرية _____ :

رقم العرض	شدة العرض	ملاحظات إضافية (صف طبيعة العرض، بدايته، مدته، العوامل المؤثرة)
1	1 () 0 () 3 () 2 ()	ألم بطني
2	1 () 0 () 3 () 2 ()	لون يرقاني (اصفرار الجلد وبياض العين)
3	1 () 0 () 3 () 2 ()	تضخم البطن
4	1 () 0 () 3 () 2 ()	ارتسامات وعائية (أوعية دموية تحت الجلد)
5	1 () 0 () 3 () 2 ()	مظاهر نزف هضمي علوي (قيء دموي)
6	1 () 0 () 3 () 2 ()	وذمات (تورم في الأطراف أو الجسم)
7	1 () 0 () 3 () 2 ()	أعراض عصبية (رعشة، تشنجات، صعوبة في الكلام)
8	1 () 0 () 3 () 2 ()	تغيم الوعي
9	1 () 0 () 3 () 2 ()	حلقة كايزر فليشر (حلقات حول قزحية العين)
10	1 () 0 () 3 () 2 ()	شحوب (بهتان لون الجلد)
11	1 () 0 () 3 () 2 ()	ضخامات حشوية (تضخم الكبد أو الطحال)
12	1 () 0 () 3 () 2 ()	حين (تراكم السوائل في البطن)
13	1 () 0 () 3 () 2 ()	مظاهر نزف هضمي سفلي (براز أسود أو دموي)
14	1 () 0 () 3 () 2 ()	أعراض أخرى (انكراها)

جدول التحاليل المخبرية

تاريخ الفحص	الوحدة	النتيجة	الفحص المخبري
	10 ⁹ /L		تعداد الكريات البيضاء (WBC)
	10 ¹² /L		تعداد الكريات الحمراء (RBC)
	غ/دل		الهيموجلوبين (Hb)
	10 ⁹ /L		الصفائح الدموية (PLT)
	وحدة/ل		ALT
	وحدة/ل		AST
	ثانية		PT
	ثانية		PTT
	غ/دل		بروتين كلي (TP)
	غ/دل		الألبومين (Alb)
			سيروبلاسمين المصل
	مكغ/24س		عيار النحاس في البول (24 ساعة)
	مكغ/دل		عيار النحاس في المصل
	مغ/دل		البيليروبين الكلي (TB)
	مغ/دل		البيليروبين المباشر (DB)
			الكومبس المباشر
			الكومبس اللامباشر

ثالثاً: التاريخ العائلي

1. هل يوجد في العائلة حالات مشابهة لأعراض داء ويلسون؟ (نعم) لا

○ يرجى تحديد صلة القرابة: _____:

2. هل يوجد في العائلة تاريخ لأمراض الكبد المزمنة؟ (نعم) لا

○ يرجى ذكر المرض: _____:

3. هل يوجد في العائلة تاريخ لأمراض الجهاز العصبي؟ (نعم) لا

○ يرجى ذكر المرض: _____:

خامساً: التقييم النفسي الاجتماعي

1. هل يعاني الطفل من أي مشاكل نفسية أو سلوكية؟ (نعم) لا

○ يرجى ذكر المشكلة: _____:

2. هل يؤثر مرض الطفل على علاقاته الاجتماعية؟ (نعم) لا

○ يرجى التوضيح: _____:

○ هل يعاني الطفل من أي أعراض قلق أو اكتئاب؟

() دائماً () أحياناً () غالباً () دائماً

سادساً: التدخلات العلاجية

1. هل تلقى الطفل أي علاجات لداء ويلسون أو لأعراضه؟ (نعم) لا

○ يرجى ذكر العلاج: _____:

○ متى بدأ العلاج؟ _____ / _____ / _____

• هل هناك أي آثار جانبية للعلاج؟ (نعم) لا

*يرجى التوضيح: _____:

1. هل تلقى الطفل أي علاجات أخرى لأمراض مصاحبة؟ (نعم) لا

○ يرجى ذكرها: _____:

ملاحظات إضافية (اختياري):

شكراً لك على تعاونك _____

الباب الثاني (الدراسة النظرية):

الفصل الأول: داء ويلسون (Wilson's Disease)

1. المقدمة

1.1 داء ويلسون: تحدٍ تشخيصي وعلاجي في مرحلة الطفولة

يُمثل داء ويلسون (Wilson's Disease - WD)، وهو اضطراب وراثي متنحي نادر ينجم عن خلل جيني في بروتين نقل النحاس ATP7B (الموجود على الكروموسوم 13)، تحديًا صحيًا هامًا نظرًا لتأثيراته الجهازية المتعددة (1)، وبشكل خاص على الكبد والدماغ، تتسم المظاهر السريرية للمرض بتنوع كبير، فبينما قد يتظاهر في أي عمر بين الطفولة المبكرة والشيخوخة، إلا أن العرض الأولي لدى الأطفال غالبًا ما يكون كبديًا، ويتراوح من ارتفاع بسيط في إنزيمات الكبد إلى التهاب كبدي مزمن، تليف، أو حتى فشل كبدي حاد (ALF) الذي قد يترافق أحيانًا مع انحلال دموي (2, 3). في المقابل، تميل الأعراض العصبية والنفسية للظهور في مراحل عمرية لاحقة (4). نظرًا لأن التدخل العلاجي المبكر والفعال يمكن أن يوقف تطور المرض ويمنع حدوث مضاعفات خطيرة غير قابلة للعكس مثل التليف الكبدي المتقدم أو التلف الدماغي الدائم، فإن التشخيص الدقيق والسريع لداء ويلسون في مرحلة الطفولة يكتسب أهمية قصوى لضمان أفضل مآل ممكن للمرضى (1).

سيرولوبلازمين المصل: علامة بيوكيميائية أساسية وتحدياتها

ضمن التقييم التشخيصي لداء ويلسون، يُعد قياس عيار سيرولوبلازمين المصل (Serum Ceruloplasmin) أحد الاختبارات الأولية الأساسية والشائعة (1). السيرولوبلازمين هو البروتين السكري الرئيسي الحامل للنحاس في الدورة الدموية، حيث يحمل عادةً 90-95% من إجمالي نحاس المصل، ويتم تصنيعه بشكل أساسي في الكبد (5). تتطلب عملية تصنيعه ودمج النحاس فيه وجود بروتين ATP7B وظيفي في جهاز جولجي بالخلايا الكبدية (1, 5). في داء ويلسون، يؤدي الخلل في وظيفة ATP7B إلى إعاقة هذه العملية، مما ينتج عنه عدم

استقرار بروتين الألبو-سيروبلو بلازمين (غير المرتبط بالنحاس) وتكسره السريع، وبالتالي انخفاض مستويات الهولو-سيروبلو بلازمين (المرتبط بالنحاس والوظيفي) في الدورة الدموية لدى معظم المرضى (1). على الرغم من أهميته التاريخية والعملية، فإن الاعتماد الحصري على مستوى السيروبلو بلازمين لتشخيص داء ويلسون، خاصة عند الأطفال، يواجه تحديات كبيرة. أولاً، هناك نسبة من مرضى ويلسون المؤكدين (تتراوح بين 5-10% وأحياناً أعلى في بعض السلاسل، خاصة مع الأعراض الكبدية) قد تكون لديهم مستويات سيروبلو بلازمين ضمن الحدود الطبيعية أو قريبة منها (3, 6, 7). ثانياً، يُعتبر السيروبلو بلازمين بروتين طور حاد إيجابي، مما يعني أن مستوياته قد ترتفع بشكل مفضل أثناء الالتهابات أو العدوى، وهو أمر شائع عند الأطفال، مما قد يخفي الانخفاض الفعلي المرتبط بالمرض (5). ثالثاً، تتغير مستويات السيروبلو بلازمين بشكل فيزيولوجي مع العمر عند الأطفال، حيث تكون منخفضة جداً في الأشهر الأولى بعد الولادة وترتفع تدريجياً، مما يتطلب استخدام مجالات مرجعية دقيقة ومناسبة للعمر لتجنب التفسير الخاطئ (8, 9). رابعاً، قد تنخفض مستويات السيروبلو بلازمين في العديد من الحالات المرضية الأخرى التي قد تتشابه أعراضها مع داء ويلسون أو تكون شائعة عند الأطفال، مثل أمراض الكبد المزمنة المتقدمة من أي سبب، سوء التغذية، المتلازمة الكلوية، أو حتى لدى حاملي جين المرض (Heterozygotes) الذين لا يصابون بالمرض (5, 7).

هدف وهيكل الفصل

انطلاقاً من هذه التحديات، يهدف هذا الفصل إلى مراجعة ومناقشة الأسس النظرية والأدلة المتاحة حول أهمية وقيمة قياس عيار سيروبلو بلازمين المصل كأداة تشخيصية لداء ويلسون لدى الأطفال. سيتم استعراض آلية ارتباطه بالمرض، وتحليل العوامل المؤثرة على مستوياته في هذه الفئة العمرية، ومناقشة حساسيته ونوعيته وقيمه التنبؤية بناءً على الدراسات المتاحة، مع التركيز على محدودياته وضرورة دمجها ضمن نهج تشخيصي متكامل يشمل التقييم السريري والاختبارات البيوكيميائية والجينية الأخرى للوصول إلى تشخيص دقيق ومبكر لهذا الاضطراب الهام والقابل للعلاج.

1.2 التعريف والأساس الجيني

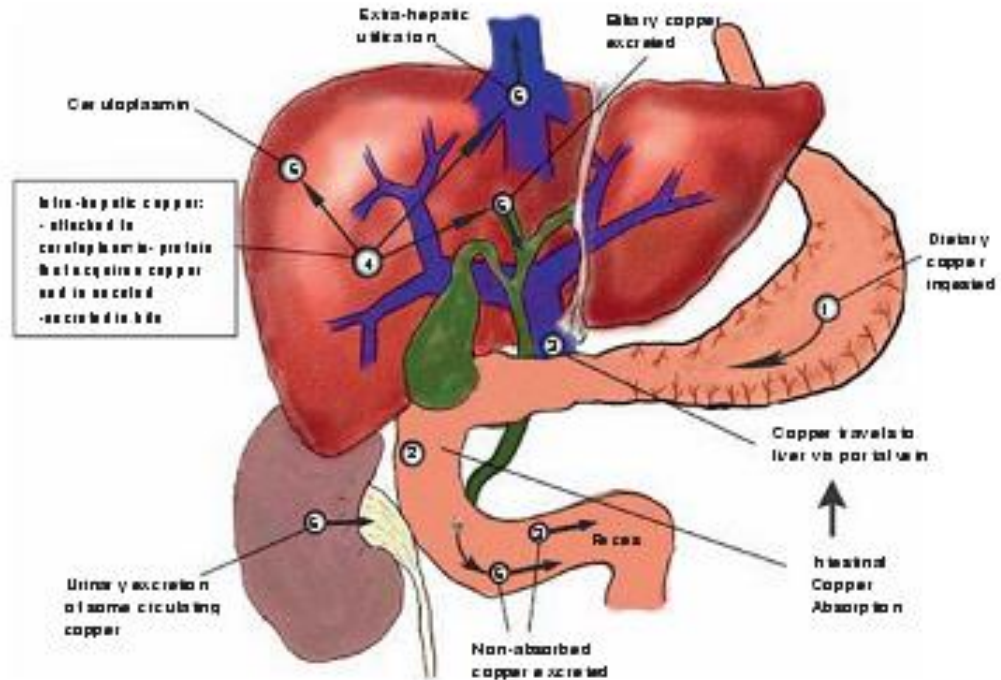
داء ويلسون (Wilson's Disease - WD)، المعروف أيضًا بـ "التكس العدسي الكبدي" (hepatolenticular degeneration)، هو اضطراب وراثي نادر يصنف ضمن الأمراض الأيضية (10). يتميز هذا المرض بخلل أساسي في قدرة الجسم على تنظيم أيض النحاس والتخلص من الكميات الزائدة منه بشكل طبيعي (3، 6). يتبع داء ويلسون نمط الوراثة المتنحية، مما يعني أن إصابة الفرد بالمرض تستلزم وراثة نسختين معيبتين (أليلين طافرين) من الجين المسؤول، وهو جين *ATP7B*، واحدة من كل من الأبوين (3). يقع جين *ATP7B* على الكروموسوم 13 ويشفر بروتينًا حاسمًا لوظائف الكبد في التعامل مع النحاس (3).

آلية الخلل في أيض النحاس وتراكمه

في الحالة الطبيعية، يلعب بروتين *ATP7B* دورًا مزدوجًا وحيويًا في خلايا الكبد (hepatocytes) أولاً، يقوم بنقل النحاس من العصارة الخلوية إلى جهاز جولجي لدمجه مع بروتين الأبو-سيرولوبلازمين، مكونًا الهولو-سيرولوبلازمين النشط الذي يُفرز لاحقًا في الدم ليعمل كناقل رئيسي للنحاس (5) ثانيًا، يعمل على إفراز النحاس الفائض من الخلية الكبدية إلى القنوات الصفراوية ليتم التخلص منه خارج الجسم عبر الصفراء والبراز (4، 11). في داء ويلسون، تؤدي الطفرات في جين *ATP7B* إلى إنتاج بروتين غير وظيفي أو قليل الفعالية، مما يعطل هاتين الآليتين الأساسيتين (10) ينتج عن ذلك فشل في إفراز النحاس الزائد عبر الصفراء، وبالتالي يبدأ النحاس بالتراكم تدريجيًا داخل خلايا الكبد (10). مع استمرار هذا التراكم وتجاوز قدرة الكبد على تخزين النحاس بأمان (عبر الارتباط ببروتينات واقية مثل الميتالوثيونين)، يحدث تلف والتهاب في خلايا الكبد (1، 11، 12).

لاحقًا، "يفيض" النحاس المتراكم من الكبد التالف إلى الدورة الدموية، ليس كجزء من السيرولوبلازمين، بل كنحاس حر سام يُعرف أيضًا بالنحاس غير المرتبط بالسيرولوبلازمين (Non-ceruloplasmin bound copper) - أو (NCC) يبدأ هذا النحاس الحر بالترسب في أعضاء وأنسجة أخرى خارج الكبد، مسببًا خللاً وظيفيًا وضررًا فيها (4). الأعضاء الأكثر تأثرًا بهذا التراكم الثانوي، بعد الكبد، هي الدماغ (خاصة العقد القاعدية ومناطق أخرى

تتحكم بالحركة)، والقرنية حيث يؤدي ترسب النحاس في غشاء ديسمييه إلى تكوين حلقات كايزر-فليشر (Kayser-Fleischer rings) المميزة (4, 5, 10) كما يمكن أن يتراكم النحاس في الكلى، المفاصل، القلب، وغيرها، مؤدياً إلى مجموعة واسعة من الأعراض السريرية الجهازية التي تميز هذا (4, 11)



(12)

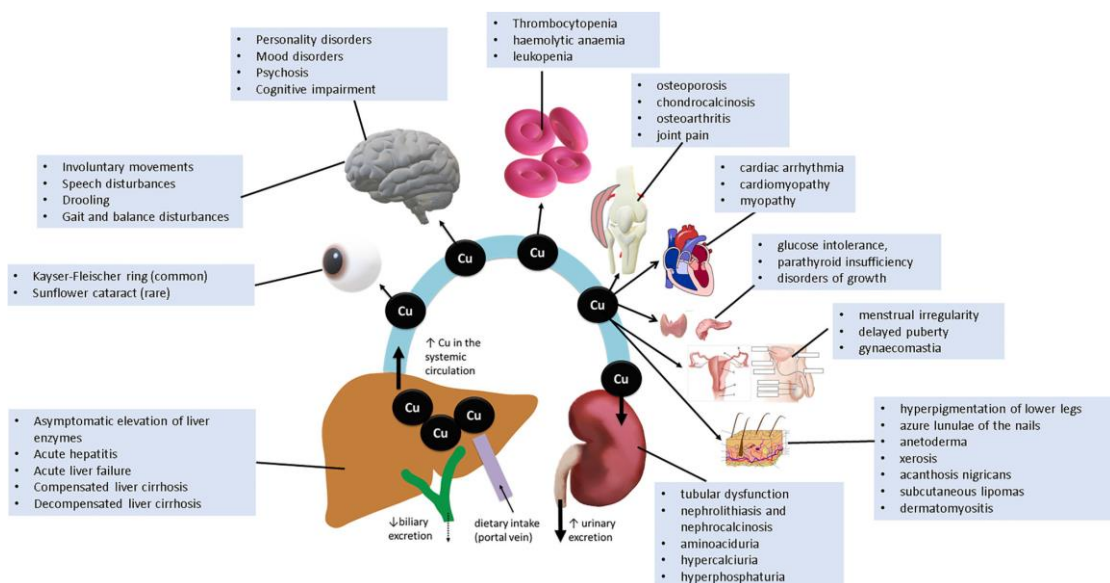
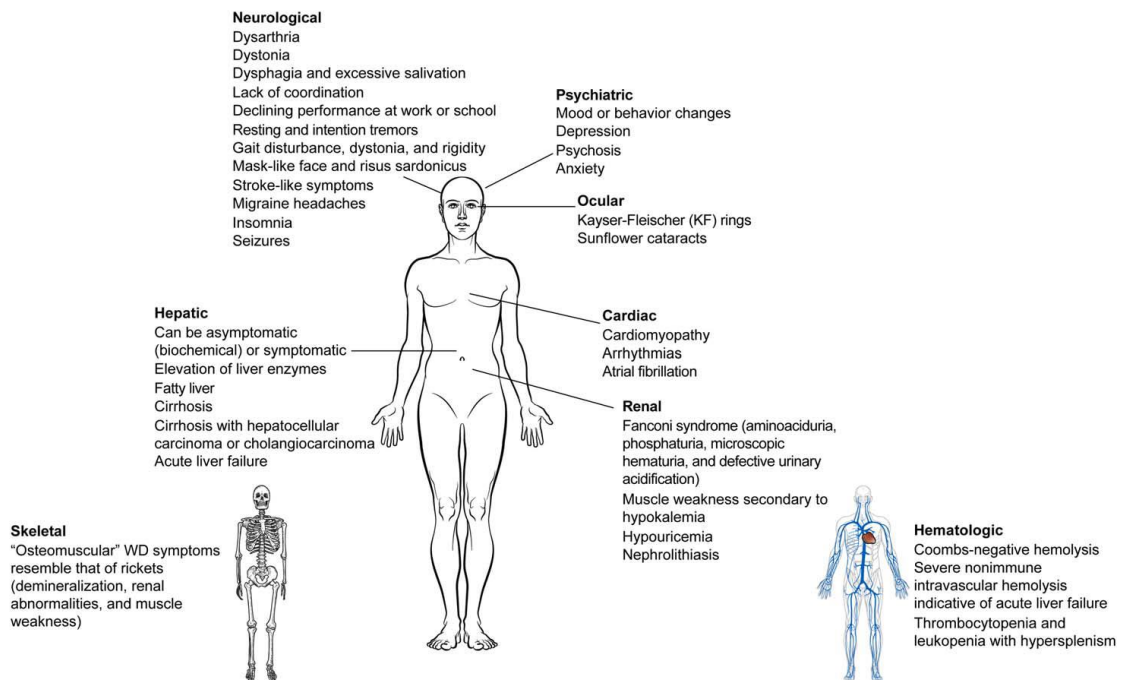


Figure 3. Copper toxicity in the pathogenesis of Wilson disease

Dietary copper (Cu) is transported via portal vein and sequestered in liver which is the central organ for systemic copper balance. Impairment of biliary copper excretion in Wilson disease caused by ATP7B dysfunction leads to gradual copper accumulation in liver. When the liver capacity to store copper is exhausted, excessive quantities of non-ceruloplasmin-bound copper enter systemic circulation and is deposited in various organs exerting extrahepatic copper toxicity. Copper accumulates in the cornea, brain, red blood cells, skeletal and cardiac muscle cells, synovial membranes of large joints, and renal parenchyma. Non-ceruloplasmin-bound plasma copper is filtered by renal tubular epithelium and is excreted via urine

(13)



(10)

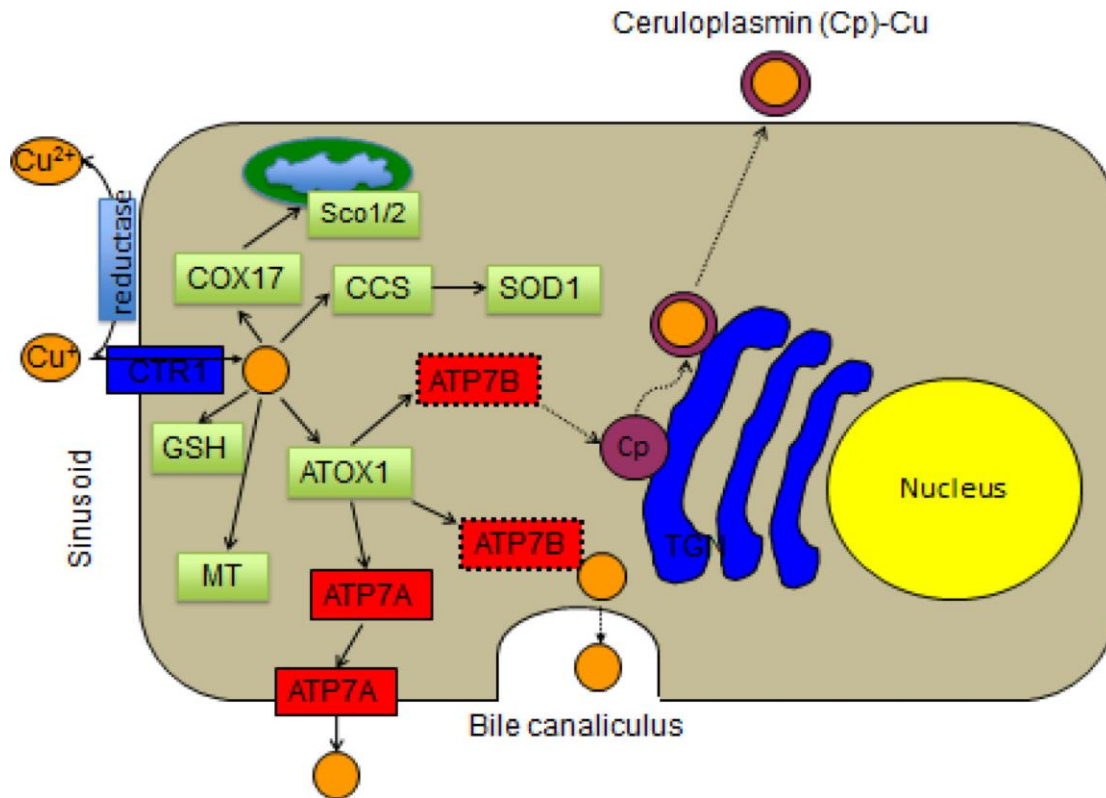


Figure 2.

Copper homeostasis in the hepatocytes

Cellular copper (Cu) uptake in hepatocytes and other cells is primarily mediated by copper transporter 1, CTR1. A yet unknown cuprireductase and/or extracellular ascorbate provide the reduced copper species for uptake by CTR1. Specialised chaperons shuttle copper to its specific cellular targets: the copper chaperon for superoxide dismutase (CCS) to superoxide dismutase 1 (SOD1), Cox17 to SCO1/2 for subsequent incorporation into cytochrome c oxidase, and antioxidant protein 1 (ATOX1) shuttles copper to the copper transporting ATPases, ATP7A and ATP7B, in the trans-Golgi network (TGN). In the TGN, ATP7B activates ceruloplasmin (Cp) by packaging six copper molecules into apoceruloplasmin, which is then secreted into the plasma. In the cytoplasm, ATP7B sequesters excess copper into vesicles and excretes it across the apical membrane into bile. In the liver, ATP7B provides copper for incorporation into ceruloplasmin (Cp) and is also required for biliary copper excretion. Pathways altered in WD are marked by dashed lines. With reduced/absent levels of ATP7B in WD, there is reduced biliary copper excretion and reduced incorporation of copper into ceruloplasmin. (ref for text content: 195 Scheiber 2017)

Image provided by Petr Dusek and Valentina Medici.

GSH, glutathione; MT, metallothioneins

(13)

1.3 الوراثة:

الأساس الوراثي لداء ويلسون

يُعد فهم الأساس الوراثي لداء ويلسون أمرًا بالغ الأهمية للتشخيص، الاستشارة الوراثية، وفهم آليات المرض

المتنوعة.

• **نمط الوراثة المتنحية:** يُورث داء ويلسون بنمط وراثي جسدي متنحي (Autosomal Recessive)

(10). هذا يعني أن الفرد لن يُظهر أعراض المرض إلا إذا ورث نسختين معيبتين (أليلين طافرين) من جين *ATP7B*، واحدة من الأب والأخرى من الأم (12). الأفراد الذين يرثون نسخة طبيعية واحدة ونسخة طافرة واحدة يُعرفون باسم "حاملين المرض" (Heterozygous carriers). هؤلاء الحاملون عادةً لا تظهر عليهم أعراض سريرية للمرض ولا يحتاجون إلى علاج، ولكن لديهم القدرة على نقل النسخة الطافرة إلى أبنائهم (5) إذا كان كلا الوالدين حاملين للمرض (وهو السيناريو الأكثر شيوعاً لولادة طفل مصاب)، فإن كل حمل يحمل الاحتمالات التالية:

- 25% احتمال أن يرث الطفل نسختين طافرتين ويصاب بداء ويلسون.
- 50% احتمال أن يرث الطفل نسخة طافرة واحدة ويكون حاملاً للمرض (مثل والديه).
- 25% احتمال أن يرث الطفل نسختين طبيعيتين ويكون سليماً وغير حامل للمرض (13, 4).

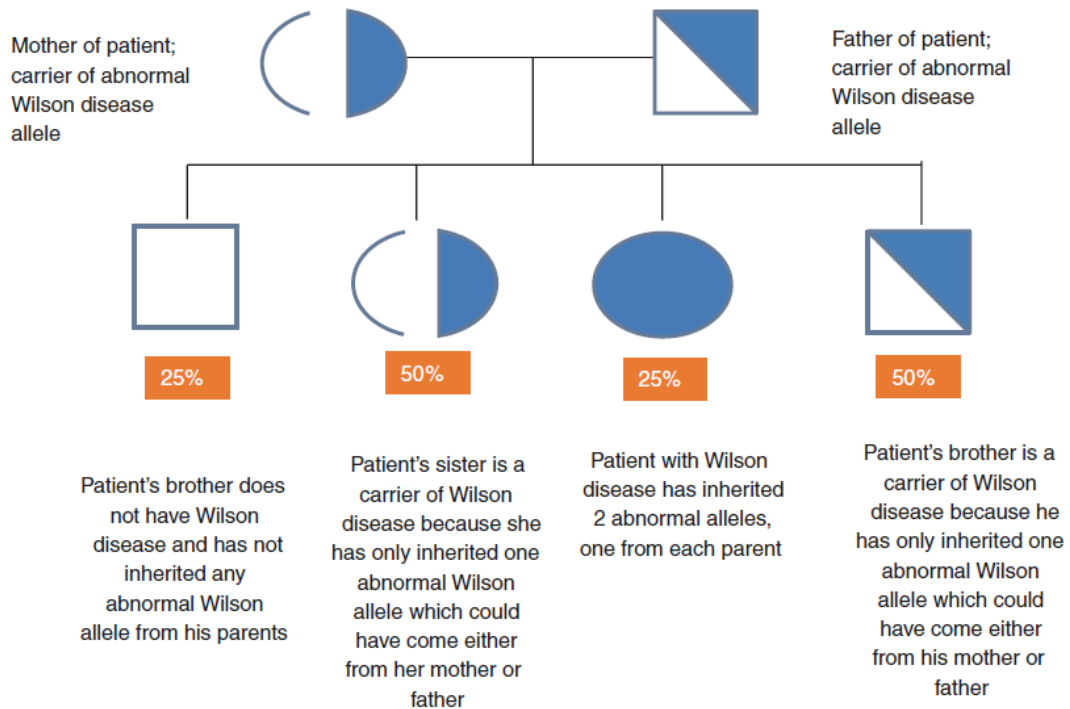


Figure. 2.1 Wilson disease is an autosomal recessive condition which means that a patient must inherit two abnormal alleles with *ATP7B* mutations from his/her parents. If both parents are carriers as shown in this pedigree, then there

is a 25% chance that the offspring will have Wilson disease, 50% chance that the offspring will be a carrier like the parents, and a 25% chance that the offspring will not inherit any abnormal alleles in relation to Wilson disease. Male and female offspring are affected by this mode of inheritance at equal levels. It should be noted that in this pedigree, circles represent females, squares represent males, half-shaded shapes indicate that a person is a carrier, and a fully shaded shape indicate that a person is affected by Wilson disease

• **الجين المسؤول (ATP7B) ووظيفته:** الجين الذي يسبب طفراته داء ويلسون هو جين *ATP7B*، ويقع

على الذراع الطويلة للكروموسوم 13 في الموقع q14.313 يشفر هذا الجين بروتيناً كبيراً ومعقداً ينتمي

إلى عائلة ATPases P-type الناقلة للمعادن الثقيلة، ويُعبّر عنه بشكل أساسي في الكبد، وبدرجة أقل

في الدماغ والكلية والمشيمة وأنسجة أخرى (4) كما ذكر سابقاً، يلعب بروتين *ATP7B* دوراً مزدوجاً في

الخلية الكبدية: (1) نقل النحاس إلى جهاز جولجي لدمجه في الأبو-سيرولوبلازمين، و (2) إفراز

النحاس الزائد في الصفراء (13, 4) يؤدي الخلل الوظيفي لهذا البروتين بسبب الطفرات إلى تعطيل هاتين

العمليتين، مما يسبب تراكم النحاس الممرض.

• **تنوع الطفرات في جين *ATP7B*:** يُظهر جين *ATP7B* درجة عالية من التباين الوراثي. تم تحديد أكثر

من 700-800 طفرة مختلفة مرتبطة بداء ويلسون حتى الآن، موزعة على طول الجين المكون من 21

إكسوناً. (3) يشمل طيف هذه الطفرات أنواعاً مختلفة:

○ **الطفرات النقطية: (Point mutations)** وهي الأكثر شيوعاً، وتشمل:

▪ **الطفرات المغلطة: (Missense mutations)** تؤدي إلى استبدال حمض أميني بأخر

في تسلسل البروتين، مما قد يؤثر على بنيته أو وظيفته بدرجات متفاوتة.

▪ **الطفرات اللامعنى: (Nonsense mutations)** تُدخل كودون توقف مبكر، مما يؤدي

إلى إنتاج بروتين مبتور وغير وظيفي غالباً.

▪ **طفرات مواقع الوصل: (Splice site mutations)** تؤثر على عملية إزالة الإنترونات

ووصل الإكسونات بشكل صحيح أثناء معالجة الـ RNA المرسل (mRNA)، مما قد

ينتج عنه بروتين غير طبيعي.

- الإبدخالات والحذف: (Insertions/Deletions - Indels) إضافة أو فقدان عدد قليل من النيوكليوتيدات، والتي إذا لم تكن من مضاعفات الثلاثة، فإنها تسبب "إزاحة إطار القراءة" (Frameshift mutations)، مما يغير تمامًا تسلسل الأحماض الأمينية بعد نقطة الطفرة وينتج عنه عادةً بروتين غير وظيفي.
 - الحذف أو التضاعف الكبير: (Large Deletions/Duplications) فقدان أو تكرار أجزاء كبيرة من الجين، قد تشمل إكسونًا كاملاً أو أكثر.
 - التوزيع الجغرافي وعلاقة النمط الجيني بالظاهري: يختلف توزيع وأنواع الطفرات الشائعة في جين *ATP7B* بشكل ملحوظ بين المجموعات السكانية المختلفة حول العالم، مما يعكس تأثيرات مؤسس (Founder effects) وهجرات تاريخية (4, 13) على سبيل المثال، تعتبر طفرة H1069Q (في الإكسون 14) شائعة جدًا في السكان من أصل أوروبي (خاصة أوروبا الوسطى والشرقية)، بينما تسود طفرة R778L (في الإكسون 8) في شرق آسيا (4, 13).
- على الرغم من المحاولات العديدة، فإن إيجاد علاقة واضحة وموثوقة بين النمط الجيني (الطفرات المحددة) والنمط الظاهري (نوع وشدة الأعراض، عمر البدء) في داء ويلسون لا يزال أمرًا صعبًا وغير مكتمل (4, 13). فبينما قد تميل بعض الطفرات (مثل الطفرات المبتورة) إلى الارتباط ببدء مبكر أو مرض كبدي أكثر شدة، فإن التنوع السريري الواسع الملاحظ حتى بين الأفراد الذين يحملون نفس الطفرات (خاصة في حالة تباير الزيجوت المركب وهو الأكثر شيوعًا) يشير بقوة إلى أن عوامل أخرى، سواء كانت جينية معدلة (Modifier genes) أو بيئية (مثل كمية النحاس في الغذاء) أو آليات فوق جينية (Epigenetic mechanisms)، تلعب دورًا هامًا في تحديد المسار النهائي للمرض لدى كل (4, 13).

الفصل الثاني : المظاهر السريرية لداء ويلسون

يتميز داء ويلسون بطيف سريري واسع ومتنوع للغاية، حيث تختلف الأعراض والعلامات بشكل كبير بين المرضى، ليس فقط من حيث نوع الأعراض ولكن أيضًا من حيث شدتها وعمر ظهورها، حتى ضمن أفراد العائلة الواحدة الذين يحملون نفس الطفرات (6) يعتمد هذا التنوع بشكل أساسي على العضو أو الأعضاء التي يتركز فيها تراكم النحاس السام وتأثيره (6) على الرغم من أن الأعراض قد تظهر في أي عمر، من الطفولة المبكرة (حتى قبل سن الخامسة في حالات نادرة) إلى سن الشيخوخة، فإن الظهور الأولي للمرض يحدث غالبًا خلال العقدين الثاني والثالث من العمر (بين 5 و 35 عامًا) يمكن تقسيم المظاهر السريرية الرئيسية إلى ثلاث فئات رئيسية: كبدية، عصبية، ونفسية، بالإضافة إلى علامات أخرى قد تظهر في أعضاء مختلفة (10).

الأعراض والعلامات الكبدية

يُعد الكبد العضو الأول والأكثر تأثرًا بتراكم النحاس في داء ويلسون، وبالتالي فإن المظاهر الكبدية هي الأكثر شيوعًا كعرض أولي للمرض، خاصة في مرحلة الطفولة والمراهقة، حيث تشكل العرض الأولي في حوالي 40-70% من الحالات (6, 10) تشمل مجموعة واسعة من التغيرات، بدءًا من اللاعرضية وصولاً إلى الفشل الكبدي الحاد:

- **اللاعرضية أو ذات الأعراض الخفيفة:** في كثير من الأحيان، خاصة عند اكتشاف المرض من خلال فحص أفراد العائلة، قد لا يكون لدى المريض أي أعراض سريرية واضحة. قد يكون الاكتشاف الوحيد هو وجود ارتفاع مستمر وغير مفسر في إنزيمات الكبد (ناقلة أمين الألانين ALT وناقلة أمين الأسبارتات AST) في اختبارات الدم الروتينية (6, 7) في بعض الحالات، قد يكشف الفحص البدني عن تضخم بسيط في الكبد أو الطحال (Hepatomegaly and Splenomegaly) (10)

- **التغيرات الدهنية الكبدية: (Steatosis)** يُعد التراكم الدهني في خلايا الكبد (الكبد الدهني) من أولى التغيرات النسيجية التي تُلاحظ في داء ويلسون، وقد يكون شديدًا ومنتشرًا، خاصة عند الأطفال، ويمكن أن يشبه إلى حد كبير مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) (3, 14)
- **التهاب الكبد الحاد أو المزمن: (Acute or Chronic Hepatitis)** قد يتظاهر المرض على شكل نوبات تشبه التهاب الكبد الفيروسي الحاد، مع يرقان (اصفرار الجلد والعينين)، تعب، وفقدان شهية. في حالات أخرى، يتخذ مسارًا مزمنًا يشبه التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH)، مع ارتفاع مستمر في إنزيمات الكبد واحتمال وجود أجسام مضادة ذاتية في الدم، مما قد يؤدي إلى خطأ في التشخيص الأولي (6, 15, 16)
- **تليف وتشمع الكبد: (Fibrosis and Cirrhosis)** مع استمرار الالتهاب وتلف خلايا الكبد، يحدث تندب تدريجي (تليف) والذي قد يتطور إلى تشمع الكبد (تليف متقدم مع تغير في بنية الكبد الطبيعية). قد يكون التشمع معاوضًا (compensated) في البداية (بدون أعراض واضحة لفشل الكبد)، ولكنه يتطور لاحقًا إلى تشمع غير معاوض (decompensated) مع ظهور مضاعفات خطيرة مثل اليرقان، الاستسقاء (تجمع السوائل في البطن)، اعتلال الدماغ الكبدي، ونزيف دوالي المريء الناتجة عن ارتفاع ضغط الوريد البابي (6, 7)
- **الفشل الكبدي الحاد: (Acute Liver Failure - ALF)** يُعد هذا العرض أقل شيوعًا (يحدث في حوالي 5% من مرضى ويلسون)، ولكنه خطير جدًا ومهدد للحياة (2)، يتظاهر عادةً بظهور سريع لليرقان الشديد، تدهور في وظائف الكبد التصنيعية (ارتفاع INR غالبًا ما يترافق مع انحلال دموي حاد داخل الأوعية (hemolytic anemia) غير مناعي (اختبار كومبس سلبي) وفشل كلوي حاد (6, 7) نسبة الفشل الكبدي الحاد تكون أعلى لدى الإناث. [Adv Lab Med: 3] يتطلب هذا الوضع تقييمًا عاجلاً لاحتمالية زراعة الكبد.

TABLE 2 WD diagnostic recommendations for patients presenting to hepatology/gastroenterology practices

Presentation	Copper parameters	Histological features	Differential diagnosis
Asymptomatic with no organ damage	<ul style="list-style-type: none"> Low or mildly low ceruloplasmin (between 14 and 20 mg/dL) Mildly increased 24 h urinary excretion of copper (> 40 µg/24 h) Increased NCC Increased hepatic copper (> 75 µg/g) 	Normal liver histology	Not applicable
Hepatitis	<ul style="list-style-type: none"> Low or normal ceruloplasmin Increased 24 h urinary excretion of copper (> 100 µg/24 h) Increased NCC Increased hepatic copper (> 250 µg/g) 	Acute or chronic inflammatory infiltrate	<ul style="list-style-type: none"> Viral hepatitis AIH Drug-induced liver injury
Steatosis	<ul style="list-style-type: none"> Low ceruloplasmin (< 14 mg/dL) Increased 24 h urinary excretion of copper (> 100 µg/24 h) Increased NCC Increased hepatic copper (> 250 µg/g) 	Hepatocyte steatosis, mainly macrovesicular	<ul style="list-style-type: none"> Nonalcoholic Steatohepatitis Alcohol-associated steatosis
Cirrhosis	<ul style="list-style-type: none"> Low or very low ceruloplasmin (< 5 mg/dL) Increased 24 h urinary excretion of copper (> 100 µg/24 h) Increased NCC Increased hepatic copper (> 250 µg/g) Thrombocytopenia Increased INR 	<ul style="list-style-type: none"> Bridging fibrosis Cirrhotic nodules 	<ul style="list-style-type: none"> Nonalcoholic steatohepatitis Alcohol-associated steatosis AIH Cholestatic liver diseases
ALF	<ul style="list-style-type: none"> ALP: total bilirubin <4 and AST: ALT > 2.2 Low or elevated ceruloplasmin Increased NCC Increased 24 h urinary excretion of copper (> 100 µg/24 h) Increased hepatic copper (> 250 µg/g) Hemolysis indicated by decreased haptoglobin levels, Coombs negative hemolytic anemia (high reticulocyte count and MCV). Low hemoglobin may be present if hemolysis occurs. Low WBC and thrombocytopenia develop in those with hypersplenism due to portal hypertension Increased INR 	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocyte necrosis Acute inflammatory infiltrates 	<ul style="list-style-type: none"> Drug-induced liver injury AIH

Abbreviations: AIH, autoimmune hepatitis; ALF, acute liver failure; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; INR, international normalized ratio; MCV, mean corpuscular volume; NCC, nonceruloplasmin copper; WD, Wilson disease; WBC, white blood cell count.

(10)

Table 3. Frequency of clinical symptoms in patients with Wilson's disease presenting with liver disease.

Author (Country, Ref)	Walshe (UK) ⁶⁷	Stremmel/Merle (Ger) ^{23,68}	Taly (India) ⁶⁹	Scott (UK) ⁷⁰	Ferenci (Austria) ^{23,71}
No. with liver disease (out of)	87 (>250)	34/96 (51/163)	52 (282)	17* (45)	30 (64)
Presenting symptom [% of patients presenting with liver disease]					
Jaundice, anorexia, vomiting (%)	44	27/28	40	41	37
Ascites/oedema (%)	26	21/21	12.4	24	23
Variceal haemorrhage (%)	6		<1	6	3
Haemorrhagic diathesis (%)	8		3		3
Haemolysis (%)	20	15/12			10
Hepatomegaly/splenomegaly (%)	16	74/47	39	29	17
Fulminant hepatic failure (%)	NA	0/8	NA	NA	17
Asymptomatic [§] (%)	NA	18/7.4	5		23

*Only cases with chronic active hepatitis.

§Elevated alanine aminotransferase at routine testing, or incidental finding of cirrhosis or Kayser-Fleischer rings.

(3)

الأعراض والعلامات العصبية

بعد الكبد، يُعد الدماغ العضو الرئيسي الثاني الأكثر عرضة للتأثر بتراكم النحاس السام في داء ويلسون، مما يؤدي إلى ظهور طيف واسع من الأعراض العصبية (4, 13) تظهر هذه الأعراض عادةً في وقت لاحق مقارنة بالأعراض الكبدية، وغالبًا ما تبدأ في العقد الثاني أو الثالث من العمر أو بعد ذلك، وتكون أكثر شيوعًا كعرض أولي للمرض لدى البالغين مقارنة بالأطفال (4, 3) ومع ذلك، يمكن أن تظهر أعراض عصبية مبكرة حتى في مرحلة الطفولة المتأخرة أو المراهقة (2)

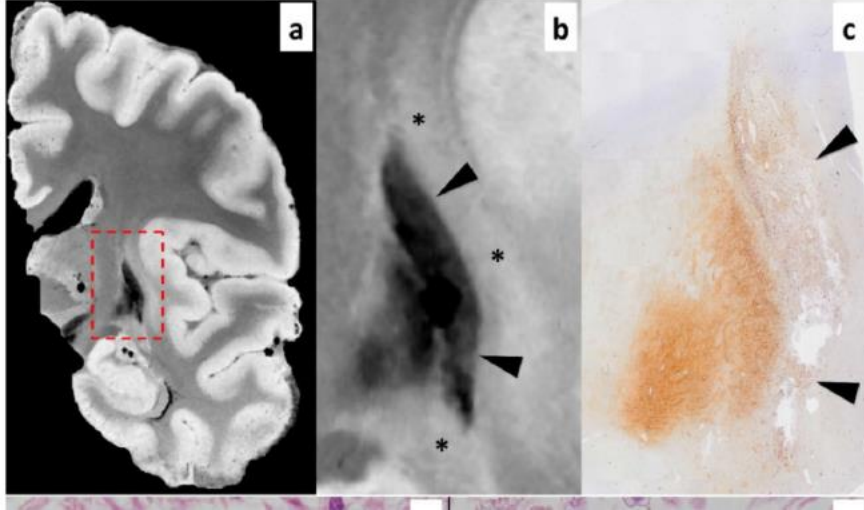
يتركز التأثير العصبي لداء ويلسون بشكل خاص على العقد القاعدية (Basal ganglia) والمخيخ والمناطق الأخرى المسؤولة عن التحكم في الحركة وتنسيقها، مما يجعل اضطرابات الحركة هي السمة الأبرز للأعراض العصبية (12) تشمل هذه الاضطرابات:

- **الرعاش (Tremor):** هو العرض العصبي الأكثر شيوعًا، وقد يظهر في حوالي نصف المرضى (12). يمكن أن يكون رعاشًا وضعيًا (يظهر عند الحفاظ على وضعية معينة ضد الجاذبية، مثل مد الذراعين) أو رعاشًا حركيًا (يظهر أثناء الحركة الإرادية مثل الكتابة)، وغالبًا ما يكون خشنًا وذا سعة كبيرة. قد يظهر أيضًا "رعاش خفقان الجناح (wing-beating tremor)" المميز عند رفع الذراعين وتثبيتهما عند المرفقين. في حالات أقل، قد يوجد رعاش الراحة (4, 12)
- **خلل التوتر (Dystonia):** وهو تقلص عضلي لا إرادي ومستمر يؤدي إلى حركات التوائية متكررة ووضعيات غير طبيعية. يمكن أن يكون بؤريًا (يصيب منطقة واحدة مثل الوجه أو الرقبة - Torticollis أو منتشرًا (12, 13) الابتسامة الساردونية (risus sardonicus) "الناجمة عن خلل توتر عضلات الوجه هي علامة مميزة. يعتبر خلل التوتر من أكثر الأعراض إعاقة في داء ويلسون.
- **عسر الحركة أو بطء الحركة (Bradykinesia) والتصلب (Rigidity):** تشبه أعراض مرض باركنسون، وتشمل بطء وصعوبة في بدء الحركات، وتيبس في العضلات يمكن الشعور به عند تحريك المفصل بشكل سلبي) ظاهرة العجلة المسننة (cogwheel rigidity)، بالإضافة إلى نقص تعابير الوجه (الوجه المقنع masked face) (12, 13).

- **عسر التلفظ: (Dysarthria)** صعوبة في نطق الكلمات بوضوح نتيجة ضعف أو عدم تناسق في عضلات الكلام. قد يكون الكلام بطيئاً، متقطعاً، مشدوداً، أو غير واضح (12, 13)
- **الرنح أو الترنح: (Ataxia)** فقدان التنسيق في الحركات الإرادية، مما يؤدي إلى مشية غير متزنة (مشية مترنحة) وصعوبة في الحركات الدقيقة (12)
- **عسر البلع: (Dysphagia)** صعوبة في البلع قد تنجم عن خلل التوتر أو ضعف عضلات البلع، وقد تؤدي إلى مشاكل في التغذية وزيادة خطر الاستنشاق الرئوي [(12)
- **أعراض أخرى:** تشمل سيلان اللعاب المفرط (Sialorrhea) ، وفي حالات نادرة قد تحدث نوبات صرع أو رقص (Chorea) (4, 12)

TABLE 6.1 Summary of symptomatic therapeutic options for neurological manifestations of Wilson disease

Neurological		
Neurological manifestations	Clinical features	Treatment Options
Action tremor	Tremor present with manual activities or with arms outstretched against gravity (kinetic and postural tremor)	Propranolol 20–240 mg daily, divided into two or three doses Primidone 25–750 mg daily, divided into two or three doses
Dystonia	Focal dystonia (involving one body part)	Botulinum toxin injections every 12 weeks. Dose will depend on location and severity
	Multifocal or generalized dystonia	Trihexyphenidyl Starting dose: 1–2 mg daily Usual effective dose: 8–30 mg daily divided into two or three doses Baclofen Starting dose 10 mg daily Usual effective dose: 60–120 mg daily divided into two or three doses
Parkinsonism	Masked face, rigidity, bradykinesia, resting tremor	Levodopa 300–1200 mg per day divided into three doses
Ataxia	Dysarthria, incoordination, dysmetria, broad-based gait	Physical therapy, speech therapy, home safety evaluation
Sialorrhea	Hypersalivation	Botulinum toxin injections every 12 weeks



الأعراض والعلامات النفسية

تُعد الاضطرابات النفسية شائعة جدًا في داء ويلسون، وقد تكون العرض الأولي للمرض في حوالي 10-20% من الحالات، أو تترافق مع الأعراض العصبية أو الكبدية (3) في كثير من الأحيان، تسبق الأعراض النفسية ظهور الأعراض العصبية أو الكبدية الواضحة بسنوات، مما قد يؤدي إلى تأخير التشخيص بشكل كبير. (12) يشمل الطيف النفسي للمرض:

- **اضطرابات المزاج:** الاكتئاب هو الأكثر شيوعًا، ويتراوح من نوبات اكتئاب كبرى إلى اكتئاب مزمن (Dysthymia) قد تحدث أيضًا نوبات هوس أو هوس خفيف، أو تقلبات مزاجية حادة (اضطراب ثنائي القطب) (12, 13).
- **تغيرات الشخصية والسلوك:** تشمل التهيج، الاندفاعية، اللامبالاة، السلوك غير الاجتماعي أو العدوانية، تدهور في الأداء الدراسي أو المهني، وفقدان البصيرة تجاه المرض أو السلوك. (12, 13)
- **القلق:** اضطرابات القلق المختلفة، بما في ذلك القلق العام والوسواس القهري، تم الإبلاغ عنها (12)
- **الذهان:** في حالات أقل شيوعًا، قد يعاني المرضى من أعراض ذهانية مثل الأوهام أو الهلاوس، مما قد يشخص خطأ كفصام (4, 12, 13)
- **التدهور المعرفي:** قد يحدث ضعف في الوظائف التنفيذية، الذاكرة، والانتباه، خاصة في المراحل المتقدمة أو مع وجود إصابة دماغية واضحة (3, 12)

- يجب تقييم الحالة النفسية لجميع مرضى ويلسون بشكل دوري، حيث أن هذه الأعراض تؤثر بشكل كبير على جودة الحياة والالتزام بالعلاج.

TABLE 2.3 List of psychiatric diagnoses often seen in patients with Wilson disease

Psychiatric/behavioral manifestations of Wilson disease

Falling behind with school	Hallucinations
Personality and behavioral change	Deliberate self-harm
Depression/mania/bipolar disorder	Euphoria
Anxiety	Apathy
Mood changes	Suicidal ideation
Memory impairment	Hypersexuality
Paranoia	Disinhibition
Schizophrenia/psychosis	Catatonia
Delusions	Obsessive-compulsive disorder

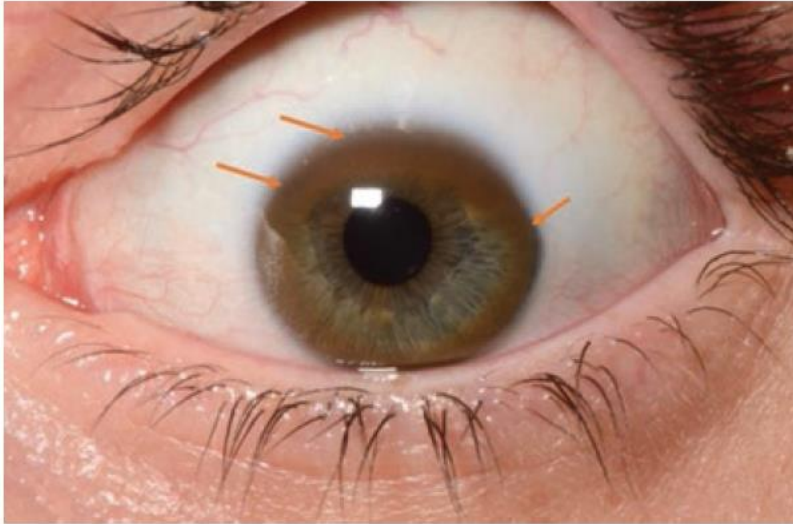
العلامات المميزة الأخرى

بالإضافة إلى المظاهر الكبدية والعصبية والنفسية واسعة النطاق، يمكن لداء ويلسون أن يتظاهر بعلامات أخرى في أعضاء مختلفة، والتي قد تكون مفتاحًا هامًا للتشخيص أو تشير إلى تأثر أجهزة أخرى بالمرض:

حلقات كايزر-فلايشر (Kayser-Fleischer [KF] Rings):

تُعتبر هذه العلامة العينية من السمات المميزة والكلاسيكية لداء ويلسون (12) وهي عبارة عن ترسب للنحاس يظهر على شكل حلقة ذات لون يتراوح بين الذهبي والبنّي أو الأخضر البني في محيط القرنية، تحديداً في غشاء ديسمييه (10, 12) (Descemet's membrane) على الرغم من أنه يمكن أحياناً رؤيتها

بالعين المجردة في الحالات المتقدمة، إلا أن الكشف الدقيق يتطلب فحصًا بواسطة طبيب عيون متمرس باستخدام المصباح الشقي (6, 16) (slit lamp examination) توجد حلقات كايزر-فلايشر في حوالي 95% من المرضى الذين يعانون من أعراض عصبية أو نفسية، ولكنها قد تكون غائبة في حوالي 50% من المرضى الذين يعانون من أعراض كبدية فقط، خاصة الأطفال (6, 7) غياب حلقة كايزر-فلايشر لا ينفي تشخيص داء ويلسون، خاصة في الأطفال أو في المراحل المبكرة من المرض الكبدي (16) من المهم أيضًا ملاحظة أن هذه الحلقات ليست خاصة تمامًا بداء ويلسون، حيث يمكن رؤيتها في حالات نادرة جدًا من الركود الصفراوي المزمن الشديد (4, 16)



فقر الدم الانحلالي: (Hemolytic Anemia)

يمكن أن يكون انحلال الدم الحاد داخل الأوعية، غير المناعي (اختبار كومبس سلبية)، هو العرض الأولي لداء ويلسون، خاصة عند تقديمه كجزء من الفشل الكبدي الحاد. (12) (ALF) يُعتقد أن هذا الانحلال يحدث نتيجة الإطلاق المفاجئ لكميات كبيرة من النحاس السام من خلايا الكبد المتضررة إلى الدورة الدموية، مما يؤدي إلى ضرر تأكسدي مباشر لأغشية خلايا الدم الحمراء وتكسرها (10) قد تحدث

نوبات أخف من انحلال الدم بشكل منقطع حتى في المرضى الذين يعانون من مرض كبدي مزمن ولكنهم لم يُشخصوا بعد (6, 7)

المشاكل الكلوية: (Renal Manifestations)

يمكن أن يؤدي تراكم النحاس في الأنابيب الكلوية إلى خلل وظيفي فيها. قد يتظاهر ذلك على شكل متلازمة فانكوني (Fanconi syndrome)، وهي اضطراب شامل في وظيفة الأنابيب القريبة يؤدي إلى فقدان مواد مختلفة في البول مثل الأحماض الأمينية (aminoaciduria)، الجلوكوز، الفوسفات، وحمض اليوريك مما يسبب نقص حمض اليوريك في الدم (hypouricemia)، بالإضافة إلى الحمض الأنبوبي الكلوي (renal tubular acidosis) الذي يعيق قدرة الكلى على تجميع البول بشكل صحيح (4, 6, 7) قد يتسبب فرط كالسيوم البول (hypercalciuria) الناتج عن الخلل الأنبوبي أو التغيرات الهيكلية في العظام في زيادة خطر تكون حصوات الكلى (nephrolithiasis) أو ترسب الكالسيوم في النسيج الكلوي (nephrocalcinosis) (4, 13)

TABLE 2.4 Nonhepatic nonnervous system manifestations of Wilson disease

Joints/bones	Premature arthritis Arthralgia Chondrocalcinosis
Pancreas	Pancreatitis
Pituitary	Gigantism Infertility Impotence
Heart	Cardiomyopathy Arrhythmias
Gonads	Impotence Infertility Abortions
Kidneys	Renal stones Renal tubular acidosis
Bone marrow and red blood cells	Hemolytic anemia

تنوع المظاهر السريرية وأهمية الاشتباه السريري

من الأهمية بمكان التأكيد على أن ظهور الأعراض والعلامات المذكورة أعلاه، وتطورها الزمني، وشدتها، تختلف بشكل كبير جدًا بين الأفراد المصابين بداء ويلسون (13, 4) فكما تم توضيحه، قد يطغى العرض الكبدي ويكون هو المظهر السريري الرئيسي، خاصة عند الأطفال والمراهقين، بينما قد تكون الأعراض العصبية والنفسية هي السائدة لدى مرضى آخرين، لا سيما البالغين (13, 4) في كثير من الحالات، قد تتداخل الأعراض الكبدية والعصبية والنفسية بدرجات متفاوتة. علاوة على ذلك، قد تكون الأعراض الأولية للمرض خفيفة وغير نوعية تمامًا، مثل التعب العام، تغيرات مزاجية بسيطة، أو ارتفاع طفيف في إنزيمات الكبد، مما قد يؤدي بسهولة إلى إغفال التشخيص أو تأخيره لسنوات (12) هذا التنوع الكبير في المظاهر السريرية (Heterogeneity) يجعل من داء ويلسون "المقلد العظيم" (the great masquerader) (12) للعديد من الأمراض الأخرى. (8) لذلك، فإن

الحفاظ على درجة عالية من الاشتباه السريري لدى الأطباء في مختلف التخصصات (أمراض الكبد، طب الأعصاب، الطب النفسي، طب الأطفال، وحتى طب العيون) هو أمر ضروري وحاسم. يتطلب التشخيص الدقيق نهجًا شموليًا يتضمن:

1. **تاريخ مرضي مفصل:** يشمل السؤال عن أي أعراض كبدية أو عصبية أو نفسية مهما بدت بسيطة، وتطورها الزمني، بالإضافة إلى التاريخ العائلي المفصل لأمراض مشابهة أو وفيات مبكرة غير مفسرة بسبب أمراض الكبد.
 2. **فحص سريري دقيق:** يشمل البحث عن علامات مرض الكبد المزمن (مثل تضخم الكبد والطحال، اليرقان، علامات ارتفاع ضغط الوريد البابي)، وعلامات عصبية (خاصة اضطرابات الحركة والكلام)، بالإضافة إلى فحص العين المتخصص بالمصباح الشقي للكشف عن حلقة كايزر-فلايشر.
 3. **الاستخدام الحكيم للاختبارات التشخيصية:** تفسير نتائج الاختبارات البيوكيميائية (خاصة السيرولوبلازمين ونحاس البول) ضمن السياق السريري والعمر، واللجوء إلى الاختبارات الأكثر تحديدًا مثل التحليل الجيني أو قياس النحاس الكبدية عند الحاجة.
- إن الفشل في الاشتباه بالمرض مبكرًا قد يكون له عواقب وخيمة، حيث أن التشخيص المتأخر يعني تراكمًا أكبر للنحاس وضررًا أكثر للأعضاء قد لا يكون قابلاً للإصلاح بشكل كامل حتى مع العلاج الفعال (1, 3).

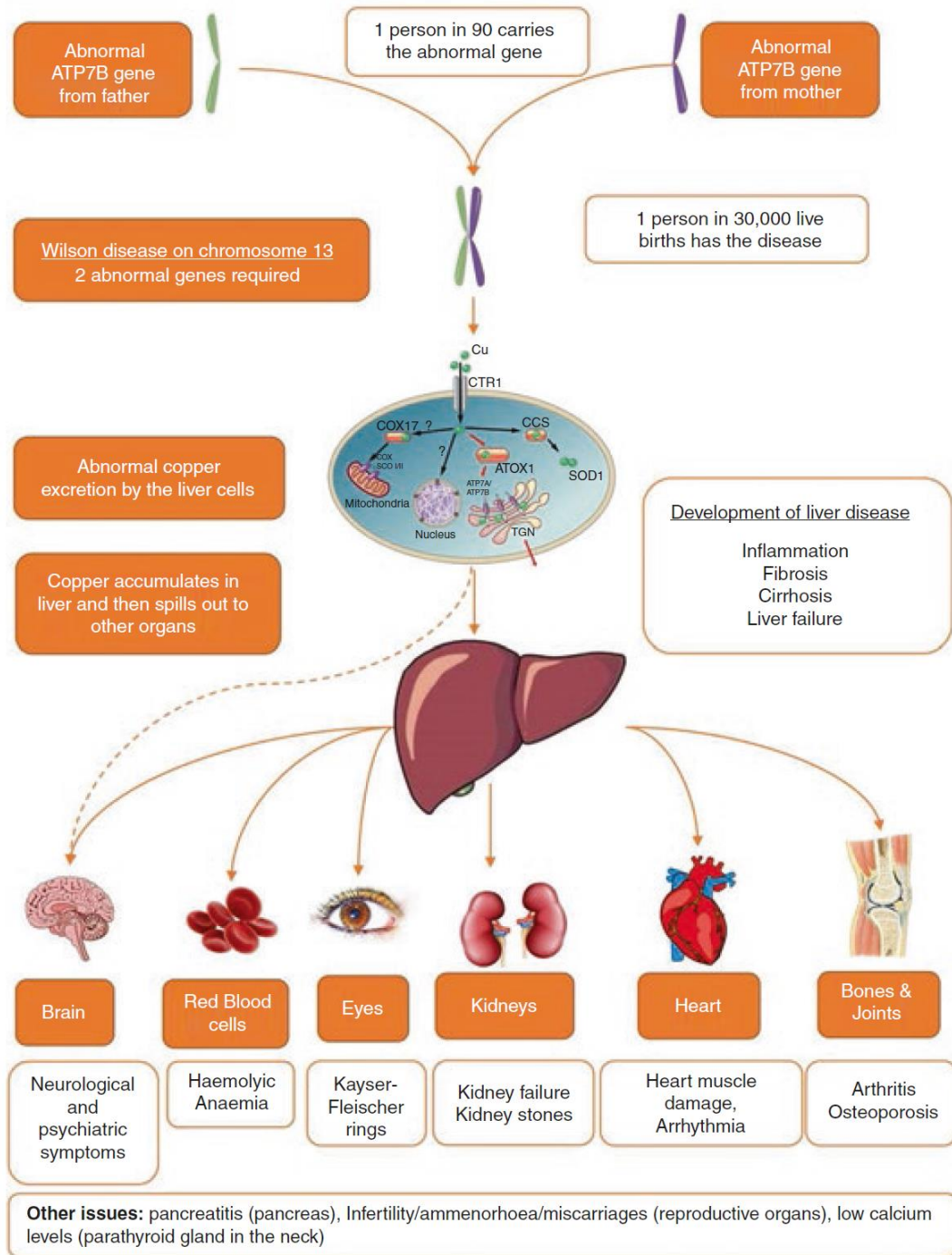


Figure. 2.2 Wilson disease is an autosomal recessive multisystem disease resulting from excess copper. Failure of the ATPase copper transporter in the liver, ATP7B, leads to excess amounts of copper in the liver and later in the circulation which is deposited in the peripheral tissues and central nervous system. A proportion of patients present primarily with neuropsychiatric symptoms without clinical findings of significant liver disease

النهج التشخيصي لداء ويلسون

يعتمد التشخيص الدقيق لداء ويلسون على نهج متكامل يجمع بين التقييم السريري الدقيق ونتائج مجموعة من الاختبارات البيوكيميائية والمخبرية، بالإضافة إلى الفحوصات الجينية في بعض الحالات، حيث لا يوجد اختبار واحد منفرد يمكن اعتباره قاطعاً لتأكيد أو نفي المرض بشكل مطلق (6) يتضمن النهج التشخيصي التقليدي الخطوات التالية:

التقييم السريري: التاريخ المرضي والفحص البدني

- **التاريخ المرضي:** يُعد جمع تاريخ مرضي مفصل وشامل خطوة أولى حاسمة. يجب أن يشمل ذلك السؤال الدقيق عن:

- وجود أي أعراض حالية أو سابقة تشير إلى إصابة كبدية (مثل اليرقان، التعب، الاستسقاء).
- وجود أي أعراض عصبية (مثل الرعاش، صعوبة الكلام، تغيرات في المشية، خلل التوتر).
- وجود أي أعراض نفسية أو تغيرات سلوكية (مثل الاكتئاب، القلق، تغيرات الشخصية، تدهور الأداء الدراسي).

- التاريخ العائلي: السؤال عن وجود حالات مشخصة بداء ويلسون أو أمراض كبدية أو عصبية غير مفسرة أو وفيات مبكرة في أفراد العائلة (خاصة الأشقاء والوالدين والأبناء) (10, 17).

- **الفحص السريري:** يجب أن يركز الفحص البدني على البحث عن علامات تدل على إصابة الأعضاء المستهدفة بالمرض، وتشمل:

- علامات مرض الكبد المزمن: تضخم الكبد أو الطحال، اليرقان، الاستسقاء، الأورام الوعائية

العنكبوتية (spider nevi)، احمرار راحة اليد. (palmar erythema)

- علامات عصبية: تقييم دقيق للمشي، التوازن، التناسق الحركي، وجود رعاش، تغيرات في توتر العضلات (تصلب أو بطء حركة)، وفحص وظائف الأعصاب القحفية (خاصة المتعلقة بالكلام والبلع وتعابير الوجه).
- الفحص العيني المتخصص (انظر أدناه).

الفحص العيني بالمصباح الشقي (Slit-Lamp Examination)

- **حلقات كايزر-فلايشر (KF Rings):** البحث عن حلقة كايزر-فلايشر هو خطوة أساسية في تقييم أي مريض يُشتبه بإصابته بداء ويلسون (16) هذه الحلقات، الناتجة عن ترسب النحاس في غشاء ديسمييه بالقرنية، تظهر عادةً كحلقة ذهبية-بنية أو خضراء بنية في محيط القرنية. يتطلب الكشف الدقيق فحصًا بواسطة طبيب عيون متمرس باستخدام المصباح الشقي (12)
- **القيمة التشخيصية:** وجود حلقة كايزر-فلايشر يعتبر علامة قوية جدًا ومشخصة تقريبًا لداء ويلسون في سياق وجود أعراض عصبية أو نفسية (توجد في 95% من هذه الحالات). ومع ذلك، فإنها أقل شيوعًا بكثير في المرضى الذين يعانون من أعراض كبدية فقط (توجد في ~50% أو أقل) وقد تكون غائبة تمامًا في الأطفال الصغار أو في المراحل المبكرة جدًا من المرض (3, 7) لذلك، غياب الحلقة لا ينفي التشخيص. يمكن أيضًا رؤية "الساد (إعتام عدسة العين) بشكل عباد الشمس (sunflower cataract)" في حالات نادرة (12)

الاختبارات البيوكيميائية الأساسية

- **سيرولوبلازمين المصل (Serum Ceruloplasmin):** كما سيتم تفصيله في القسم القادم، يعتبر قياس مستوى السيرولوبلازمين اختبارًا أوليًا أساسيًا. المستويات عادة ما تكون منخفضة (أصغر من 0.20 جم/لتر أو 20 مجم/ديسيلتر) في الغالبية العظمى (85-90%) من مرضى ويلسون (5, 17) ومع ذلك، يجب تفسير النتائج بحذر بسبب إمكانية وجود مستويات طبيعية في بعض المرضى (خاصة مع التهاب نشط) أو مستويات منخفضة في حالات أخرى كما ذكر سابقًا. (7)

- **نحاس المصل الكلي: (Total Serum Copper)** عادةً ما يكون منخفضًا في داء ويلسون، بشكل متناسب مع انخفاض السيرولوبلازمين الذي يحمل معظم النحاس. لكن في حالات الفشل الكبدي الحاد أو التهاب الكبد النشط، قد يكون مستوى النحاس الكلي طبيعيًا أو حتى مرتفعًا بشكل متناقض بسبب تحرر كميات كبيرة من النحاس غير المرتبط بالسيرولوبلازمين من الكبد التالف (7) لذلك، يعتبر قياس النحاس الكلي منفردًا ذا قيمة تشخيصية محدودة.
- **إفراز النحاس في بول 24 ساعة: (24-hour Urinary Copper Excretion)** يعكس هذا الاختبار كمية النحاس الحر غير المرتبط بالسيرولوبلازمين في الدورة الدموية والذي يتم ترشيحه عبر الكلى. في مرضى ويلسون المصابين بأعراض، عادة ما يكون إفراز النحاس في البول مرتفعًا بشكل ملحوظ (> 100 ميكروغرام/24 ساعة أو > 1.6 ميكرومول/24 ساعة) في الأطفال أو الحالات اللاعرضية، قد تكون الزيادة أقل وضوحًا، وتُعتبر قيمة > 40 ميكروغرام/24 ساعة (> 0.64 ميكرومول/24 ساعة) مشبوهة وتستدعي المزيد من التقييم [Socha et al. 2018: 11; AASLD CPG 2022: Urinary copper]. يجب التأكد من جمع البول بشكل كامل ودقيق لمدة 24 ساعة في وعاء خالٍ من النحاس لضمان دقة النتيجة. يمكن أن يرتفع إفراز النحاس في البول أيضًا في حالات الركود الصفراوي الأخرى (7)

خزعة الكبد وقياس محتوى النحاس

- **الاستطباب:** تُجرى خزعة الكبد عادةً عندما تكون نتائج الاختبارات غير الباضعة (السيرولوبلازمين، نحاس البول، فحص العين) غير حاسمة لتأكيد أو نفي التشخيص، أو لتقييم درجة التليف والتهاب الكبد أو استبعاد أمراض كبدية أخرى مصاحبة (3, 5)
- **قياس النحاس الكبدي:** يعتبر قياس كمية النحاس في نسيج الكبد (بالوزن الجاف) الاختبار الأكثر حساسية ونوعية لتأكيد التشخيص في الحالات المشتبه بها. مستوى نحاس < 250 ميكروغرام/غرام من الوزن الجاف يعتبر مشخصًا بقوة لداء ويلسون في غياب ركود صفراوي واضح Roberts & Schilsky

[3]. (AASLD) 2008: 2095; Alkhouri et al. 2023: Table 3) ومع ذلك، يجب الانتباه إلى أن التوزيع

غير المتجانس للنحاس في الكبد المتليف قد يؤدي إلى نتائج سلبية كاذبة إذا كانت العينة صغيرة أو

مأخوذة من منطقة قليلة التأثر. [Roberts & Schilsky (AASLD) 2008: 2095].

• **الفحص النسيجي:** يمكن أن يُظهر الفحص المجهرى لخزعة الكبد تغيرات مميزة مثل التراكم الدهني،

التهاب، تليف، تشمع، أو علامات خاصة مثل وجود أجسام مالوري-دينك أو نوى غنية بالجليكوجين،

لكن هذه التغيرات ليست خاصة بداء ويلسون وحده [AASLD CPG 2022: Liver biopsy

findings. ممكن استخدام صبغات خاصة (مثل الرودانين أو الأورسين) للكشف عن تراكم النحاس

نسيجيًا، ولكن حساسيتها أقل بكثير من القياس الكمي(7)

الاختبارات الجينية (ATP7B Gene Analysis)

• **الدور التشخيصي:** مع التقدم التقني، أصبح تحليل تسلسل جين *ATP7B* للبحث عن الطفرات المسببة

للمرض أداة هامة ومتاحة بشكل متزايد (3) يمكن للاختبار الجيني أن يؤكد التشخيص بشكل قاطع إذا

تم تحديد طفرتين معروفتين أو محتملتين مسببتين للمرض (واحدة على كل نسخة من الجين)(12)

• **الاستخدام:** يُستخدم بشكل خاص في الحالات التي تكون فيها النتائج البيوكيميائية والسريرية غير

حاسمة، أو لتأكيد التشخيص النهائي، أو كأداة أساسية وفعالة لفحص أفراد العائلة (الأشقاء) المعرضين

للخطر بعد تحديد الطفرات في المريض الأول(3) (Proband)

• **القيود:** نظرًا للعدد الهائل من الطفرات الممكنة والتنوع الكبير فيها، فإن تحليل الجين الكامل قد يكون

مكلفًا ويستغرق وقتًا. كما أن عدم العثور على طفرة أو العثور على طفرة واحدة فقط أو طفرات ذات

أهمية غير مؤكدة VUS - لا ينفي التشخيص تمامًا، خاصة إذا كانت المؤشرات السريرية والبيوكيميائية

الأخرى قوية جدًا(13) يتطلب تفسير النتائج الجينية خبرة وقد يحتاج إلى استشارة متخصص في علم

الوراثة.

تحديات ومحدوديات التشخيص التقليدي لداء ويلسون

على الرغم من توفر مجموعة من الأدوات السريرية والمخبرية والجينية للمساعدة في تشخيص داء ويلسون، إلا أن الوصول إلى تشخيص دقيق ومبكر لا يزال يمثل تحديًا في العديد من الحالات، وتواجهه عدة محدوديات وعقبات، أهمها:

- **تداخل الأعراض مع أمراض أخرى: (Symptom Overlap)** تتسم المظاهر السريرية لداء ويلسون، سواء كانت كبدية أو عصبية أو نفسية، بعدم النوعية في كثير من الأحيان. يمكن أن تتشابه أعراض مثل اليرقان، ارتفاع إنزيمات الكبد، الرعاش، تغيرات المزاج، أو صعوبات التعلم مع أعراض العديد من الأمراض الأخرى الأكثر شيوعًا، مما قد يؤدي إلى تأخير كبير في الاشتباه بالمرض وتوجيه المريض نحو الاختبارات الصحيحة، أو حتى إلى التشخيص الخاطئ (12)
- **تنوع المظاهر السريرية: (Clinical Heterogeneity)** كما ذكر سابقًا، يختلف عمر البدء، العرض الأولي (كبدية، عصبية، نفسي، أو مزيج منها)، وشدة المرض بشكل كبير بين المرضى (12) هذا التنوع يجعل من الصعب وجود "صورة نمطية" واحدة للمرض، ويتطلب درجة عالية من الاشتباه السريري لدى الأطباء في مختلف التخصصات للتعرف على الحالات غير النمطية أو تلك التي تظهر في مراحل عمرية غير معتادة (مبكرة جدًا أو متأخرة جدًا).
- **محدودية حساسية ونوعية بعض الاختبارات البيوكيميائية:**
 - *السيرولوبلازمين*: كما تم تفصيله، قد يكون طبيعيًا في نسبة من مرضى ويلسون (حساسية غير كاملة)، وقد يكون منخفضًا في حالات أخرى متعددة (نوعية غير كاملة) (16)

- نحاس البول 24 ساعة: قد يكون طبيعيًا أو مرتفعًا بشكل طفيف فقط في المراحل المبكرة أو لدى المرضى غير المصابين بأعراض (حساسية غير كاملة)، وقد يرتفع في أمراض كبدية أخرى، خاصة المترافقة مع ركود صفراوي (نوعية غير كاملة) (16)
- النحاس الكبدية: على الرغم من دقته العالية، إلا أن التوزيع غير المتجانس للنحاس في الكبد المتليف قد يؤدي إلى نتائج سلبية كاذبة بسبب أخطاء في أخذ العينة (حساسية غير كاملة في حالات التليف المتقدم (3)

• صعوبات عملية في إجراء بعض الفحوصات:

- خزعة الكبد: هي إجراء باضع (Invasive) يتطلب تخديرًا (خاصة عند الأطفال)، ويحمل نسبة ضئيلة من المخاطر (مثل النزيف أو الألم)، وقد يتردد المرضى أو الأطباء في إجرائه إلا عند الضرورة (2, 17)
- جمع بول 24 ساعة: قد يكون صعبًا ودقيقًا، خاصة عند الرضع والأطفال الصغار، مما يؤثر على موثوقية النتائج (2).

• قيود الاختبارات الجينية:

- التكلفة والوقت: تحليل تسلسل جين *ATP7B* الكامل لا يزال مكلفًا نسبيًا وقد يستغرق وقتًا للحصول على النتائج، مما قد يؤخر تأكيد التشخيص وبدء العلاج (4)
- صعوبة التفسير: نظرًا للعدد الهائل للطفرات واكتشاف متغيرات ذات أهمية غير مؤكدة (Variants of Unknown Significance - VUS)، فإن تفسير النتائج الجينية يتطلب خبرة عالية وقد لا يكون حاسمًا دائمًا (4) عدم العثور على طفرة مسببة للمرض لا ينفي التشخيص بشكل مطلق.

- **الحاجة إلى خبرة سريرية وتفسير متكامل:** نتيجة لكل هذه التحديات، فإن تشخيص داء ويلسون غالبًا ما يتطلب دمًا حذرًا لجميع المعطيات السريرية والمخبرية والصور الشعاعية والحينية، وخبرة سريرية متخصصة لتفسير النتائج بشكل صحيح في سياق حالة كل مريض على حدة. (6) قد تكون النتائج "على الحدود" أو غير واضحة، مما يستدعي إعادة تقييم أو متابعة دقيقة.

نظرًا لهذه التحديات والمحدوديات في النهج التشخيصي التقليدي، لا يزال هناك مجال واسع لتحسين الأدوات التشخيصية المتاحة وتطوير خوارزميات تشخيصية أكثر دقة وكفاءة، خاصة لتسهيل التشخيص المبكر في مرحلة الطفولة، مما يسمح بالتدخل العلاجي الفوري وتحسين المآل الطويل الأمد لهذا المرض.

الفصل الثالث : سيروبلاسمين (Ceruloplasmin)

3.1 تعريف سيروبلاسمين ووظيفته:

سيروبلاسمين (Ceruloplasmin) هو بروتين سكري (Glycoprotein) حيوي يتم تصنيعه بشكل أساسي في خلايا الكبد ويُعد الناقل الرئيسي للنحاس في الدورة الدموية لدى الفقاريات، بما في ذلك الإنسان (5, 17). يُعتبر السيروبلاسمين المسؤول عن نقل حوالي 95% من إجمالي النحاس الموجود في بلازما الدم. بالإضافة إلى دوره في نقل النحاس، يمتلك السيروبلاسمين نشاطًا إنزيميًا فهو أيضًا فيروكسيداز (Ferroxidase)، حيث يقوم بأكسدة الحديد الثنائي (Fe^{2+}) إلى الحديد الثلاثي (Fe^{3+})، وهو الشكل الضروري لربط الحديد ببروتين الترانسفيرين (Transferrin) ونقله إلى نخاع العظام لإنتاج خلايا الدم الحمراء (5, 17, 18).

التعريف، التركيب، والتخليق

سيروبلولابلازمين (Ceruloplasmin - CP) هو بروتين سكري (Glycoprotein) أزرق اللون ينتمي إلى عائلة الأوكسيدازات متعددة النحاس يتم تصنيعه بشكل أساسي في خلايا الكبد (hepatocytes) ويُفرز في الدورة الدموية. يبلغ وزنه الجزيئي حوالي 132 كيلو دالتون ويتكون من سلسلة بيتيد واحدة تحتوي على حوالي 1046 حمضًا أمينيًا يحتوي جزيء الهولو-سيروبلولابلازمين (الشكل النشط المرتبط بالنحاس) على 6 إلى 8 ذرات نحاس مدمجة بإحكام هذه العملية تتم داخل جهاز جولجي وتتطلب وجود بروتين ATP7B وظيفي يخضع البروتين لعمليات تعديل ما بعد الترجمة مثل إضافة السلاسل السكرية (Glycosylation)، مما يؤثر على استقراره وعمره النصفى وتفاعلاته الجين المسؤول عن ترميز السيروبلولابلازمين (CP) يقع على الكروموسوم 3 (5, 17, 18).

3.2 الوظائف الفسيولوجية للسيرولوبلازمين

يلعب السيرولوبلازمين أدوارًا فسيولوجية متعددة وحيوية:

- **نقل النحاس:** الناقل الرئيسي للنحاس في الدم (يحمل 90-95% من نحاس المصل) من الكبد إلى الأنسجة (5, 17)
- **نشاط الفيروكسيداز وأيض الحديد:** الوظيفة الإنزيمية الأساسية هي أكسدة الحديدوز (Fe^{2+}) إلى حديدك (Fe^{3+})، وهو أمر ضروري لربط الحديد بالترانسفيرين ونقله بكفاءة، مما يربط بين أيض النحاس والحديد (5, 12, 17)
- **وظائف أخرى:** مضاد للأكسدة وبروتين طور حاد إيجابي يستجيب للالتهاب والعدوى (5)

السيرولوبلازمين في داء ويلسون

كما ذكر، الخلل في بروتين ATP7B في داء ويلسون يعيق دمج النحاس في الأبو-سيرولوبلازمين ينتج عن ذلك انخفاض مستويات الهولو-سيرولوبلازمين الوظيفي في المصل لدى أغلب المرضى (12).

3.3 العوامل المؤثرة على مستويات السيرولوبلازمين (بعيدًا عن داء ويلسون)

تتأثر مستويات سيرولوبلازمين المصل بعدة عوامل فسيولوجية ومرضية، مما قد يؤدي إلى نتائج مضللة عند

تفسير النتائج في سياق تشخيص داء ويلسون (4, 13)

- **الالتهابات الحادة والمزمنة:** كونه بروتين طور حاد، ترتفع مستوياته استجابة للالتهاب (العدوى، أمراض المناعة الذاتية)، مما قد يخفي الانخفاض الحقيقي في داء ويلسون (سلبية كاذبة) (5)
- **الحمل والتأثيرات الهرمونية:** يزداد مستواه بشكل ملحوظ أثناء الحمل (خاصة الثلث الثاني والثالث) ومع استخدام موانع الحمل الفموية المحتوية على الإستروجين أو العلاج بالهرمونات البديلة (HRT)، بسبب تحفيز الإستروجين لإنتاجه في الكبد (4, 5)
- **العمر (عند الأطفال):** المستويات الطبيعية تختلف بشكل كبير حسب العمر. تكون منخفضة جدًا عند الولادة (<10 ملغ/ديسيلتر في بعض الأحيان)، ثم ترتفع تدريجيًا خلال السنة الأولى لتصل إلى مستويات قد تفوق مستويات البالغين في الطفولة المبكرة (1-5 سنوات)، ثم تنخفض تدريجيًا لتصل إلى نطاق

البالغين خلال المراهقة (9) هذا التغير يتطلب استخدام مجالات مرجعية دقيقة خاصة بالعمر عند تقييم الأطفال.

- **أمراض الكبد الأخرى:** في حالات فشل الكبد الحاد أو أمراض الكبد المزمنة المتقدمة جدًا مع ضعف شديد في وظائف الكبد التصنيعية، قد تنخفض مستويات السيرولوبلازمين بغض النظر عن السبب (5)
- **حالات نقص النحاس:** نقص النحاس الغذائي الشديد (نادر) أو الناتج عن سوء الامتصاص (مثل بعد جراحات السمنة) أو الإفراط في تناول الزنك (الذي يعيق امتصاص النحاس)، يؤدي إلى انخفاض تصنيع السيرولوبلازمين (5)
- **متلازمة مينكيس:** اضطراب وراثي نادر مرتبط بالكروموسوم X يؤثر على بروتين نقل النحاس ATP7A، ويتميز بانخفاض حاد في مستويات السيرولوبلازمين والنحاس في الدم (5)
- **حالات فقدان البروتين:** كما في المتلازمة الكلوية أو اعتلال الأمعاء الفاقد للبروتين، يتم فقدان السيرولوبلازمين (كغيره من البروتينات) مما يؤدي إلى انخفاض مستوياته في المصل (7, 5)
- **انعدام السيرولوبلازمين الوراثي:** (Aceruloplasminemia) حالة وراثية متحثة نادرة جدًا ناتجة عن طفرات في جين CP نفسه، تؤدي إلى غياب تام للسيرولوبلازمين وتراكم الحديد (13, 5)
- **الأورام الخبيثة:** قد ترتفع المستويات في بعض أنواع السرطان مثل لمفوما هودجكين (5)
- بعض الأدوية مثل الفينيتوين والميثادون والغالبرويك أسيد قد ترفع المستويات (20, 19)

3.4 طرق القياس المخبرية

يمكن قياس مستوى السيرولوبلازمين في المصل باستخدام طرق مختلفة، مما قد يؤثر على النتائج وقيمتها

المرجعية:

- **المقاييس المناعية: (Immunoassays)** مثل قياس التشتت النيفيلي (Nephelometry) أو قياس العكارة (Turbidimetry) هي الطرق الأكثر شيوعًا في المختبرات الروتينية. تقيس هذه الطرق تركيز البروتين الكلي (أبو- وهولو- سيرولوبلازمين) بوحدات الكتلة (مثل مجم/ديسيلتر أو جم/لتر). (5) مكن

ضعفها في سياق داء ويلسون هو أنها قد تتبالغ في تقدير البروتين الوظيفي (الهولو-) لأنها تقيس الشككين.

- **المقاييس الإنزيمية: (Enzymatic Assays)** تقيس النشاط الوظيفي للسيرولوبلازمين كفيروكسيداز، باستخدام ركائز (substrates) معينة مثل o-dianisidine أو p-phenylenediamine. تعكس هذه الطرق مستوى الهولو-سيرولوبلازمين النشط بشكل أفضل (21) على الرغم من أنها قد تكون أكثر دقة من الناحية النظرية لتشخيص داء ويلسون، إلا أنها أقل استخدامًا بسبب تحديات تتعلق بتوحيد الطريقة واستقرار العينات والركائز (21).
- **الخلاصة:** من الضروري دائمًا تفسير مستوى سيرولوبلازمين المصل في سياق الحالة السريرية الكاملة للمريض (العمر، الأعراض، التاريخ المرضي، الأدوية، وجود التهاب أو أمراض أخرى) ونتائج الاختبارات الأخرى، وعدم الاعتماد عليه كعامل وحيد لتأكيد أو نفي تشخيص داء ويلسون، خاصة عند الأطفال.

3.5 مستويات السيرولوبلازمين الطبيعية في مراحل الطفولة المختلفة

يُعد فهم التغيرات الطبيعية في مستويات سيرولوبلازمين المصل خلال مراحل الطفولة المختلفة أمرًا أساسيًا لتفسير النتائج بشكل صحيح عند تقييم الأطفال المشتبه بإصابتهم بداء ويلسون. تختلف المعدلات الطبيعية للسيرولوبلازمين بشكل ملحوظ حسب العمر، خاصة خلال السنة الأولى من الحياة، مما يستلزم دائمًا مقارنة نتيجة الاختبار بالمجالات المرجعية الخاصة بالفئة العمرية للطفل والمستخدم في المختبر الذي أجرى التحليل (9)

بشكل عام، يمكن تلخيص النمط العمري لمستويات السيرولوبلازمين كما يلي (مع الأخذ في الاعتبار أن القيم الدقيقة والمجالات المرجعية قد تختلف قليلاً بين المختبرات وطرق القياس):

- **(حديثو الولادة - Neonates) من الولادة حتى عمر شهر تقريبًا:**

- تكون مستويات السيرولوبلازمين منخفضة فيزيولوجيًا عند الولادة مقارنة بمستويات البالغين. يعكس هذا جزئيًا عدم نضج وظائف الكبد بشكل كامل في هذه المرحلة المبكرة، بما في ذلك القدرة على تصنيع البروتينات وإفرازها (9) تتراوح القيم المرجعية النموذجية في هذه الفترة بين 10-30 ملغ/ديسيلتر أو 50-330 مجم/لتر (حسب مصدر (5))، الذي يشير إلى "Cord"

(term) ملاحظة: القيمة 10-40 المذكورة في دراستنا قريبة ولكن المصادر المرفقة تعطي نطاقات أخرى.

- هذا الانخفاض الطبيعي يعني أن تشخيص داء ويلسون في هذه الفترة المبكرة جدًا باستخدام السيرولوبلازمين وحده شبه مستحيل.
- (الرضع - Infants) من شهر واحد حتى سنة واحدة تقريبًا:
- تبدأ مستويات السيرولوبلازمين في الارتفاع تدريجيًا خلال السنة الأولى من العمر مع نضج وظائف الكبد (9)
- تصل المستويات إلى ذروتها في منتصف الطفولة المبكرة. تشير بعض المراجع إلى أن أعلى القيم قد تلاحظ بين عمر 6 أشهر و 3 سنوات. [Kim et al. 2015: Discussion]
- المجالات المرجعية في هذه الفترة متغيرة بشكل كبير. تشير المصادر المرفقة إلى نطاقات مثل:
 - الولادة - 4 أشهر 150-560 مجم/لتر (15-56 مجم/ديسيلتر) (5)
 - 6 - 5 أشهر 260-830 مجم/لتر (26-83 مجم/ديسيلتر) (5)
 - 36 - 7 شهرًا 310-900 مجم/لتر (31-90 مجم/ديسيلتر) (5) StatPearls
- ملاحظة: النطاق 15-60 ملغ/ديسيلتر المذكور في دراستنا تبدو معقولاً لهذه الفترة لكنه أقل تحديدًا من النطاقات العمرية الأضيق المذكورة في (5)

• الأطفال الأكبر سنًا والمراهقون (Older Children and Adolescents) من عمر 3 سنوات فصاعدًا:

- بعد الذروة في الطفولة المبكرة، تبدأ مستويات السيرولوبلازمين بالانخفاض تدريجيًا لتصل إلى نطاق مستويات البالغين خلال فترة المراهقة (9) المجالات المرجعية لهذه الفترة تقترب من نطاق البالغين:
- 12 - 6 سنة 250-450 مجم/لتر (25-45 مجم/ديسيلتر) (19 - 13 سنة) :ذكور:
- 150-370 مجم/لتر، إناث: 220-500 مجم/لتر (5)

○ **البالغون:** النطاق المرجعي للبالغين عادة ما يكون بين 200-400 مجم/لتر (20-40)

مجم/ديسيلتر) أو 200-600 مجم/لتر (حسب الجنس واستخدام الإستروجين)(5)

الأهمية التشخيصية: إن فهم هذا التباين العمري ضروري لتجنب التشخيص الخاطئ لداء ويلسون بناءً على

مستويات سيرولوبلازمين منخفضة فيزيولوجيًا عند الرضع، أو الفشل في تشخيص المرض لدى طفل أكبر سنًا

لديه مستويات قد تكون ضمن النطاق المرجعي للبالغين ولكنها منخفضة بالنسبة لعمره.

Reference intervals for Ceruloplasmin: (adapted from Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics by Carl A Burtis et al)

Age	Interval(mg/L)	
Cord(term)	50 - 330	
Birth - 4 months	150-560	
5-6 months	260 - 830	
7- 36 months	310-900	
6-12 years	250-450	
Age	Male	Female
13-19 years	150-370	220-500
Adult	220-400	250-600(no oral contraceptives)
		270-660(on oral contraceptives, oestrogens)
		300-1200(pregnant)

Test	Wilson Disease	Copper Toxicity	Menkes Disease (Kinky Hair Syndrome)	Copper Deficiency
Copper, blood	Low but may be normal	High	Low	Low
Copper, serum free	High	High	Low	Low
Ceruloplasmin	Low but may be normal	High	Low	Low
Copper, urine	Very high	High	Low	Low
Copper, liver/hepatic*	Positive but, depending on the site sampled, may be negative	High or normal	Low	Low

*Excess copper in the liver is often unevenly distributed and may not be detected in a sample.

Interpretation of Ceruloplasmin adapted from Labtests online

Intervals and Interpretation of Ceruloplasmin Contributed by R Sirkar, MD

اعتبارات هامة عند تفسير نتائج السيرولوبلازمين لدى الأطفال

عند تقييم مستوى سيرولوبلازمين المصل بهدف تشخيص داء ويلسون لدى الأطفال، من الأهمية بمكان أخذ عدة ملاحظات واعتبارات أساسية في الحسبان لضمان تفسير دقيق للنتائج وتجنب الاستنتاجات المتسرعة أو الخاطئة:

- **المجالات المرجعية المعتمدة على العمر: (Age-Specific Reference Ranges)** كما تم توضيحه سابقاً، تختلف مستويات السيرولوبلازمين الطبيعية بشكل كبير خلال مراحل الطفولة، خاصة في السنة الأولى من العمر (9) لذلك، من الضروري والأساسي أن تعتمد المختبرات على مجالات مرجعية دقيقة ومُحدّثة خاصة بكل فئة عمرية للأطفال، وأن تتم مقارنة نتيجة فحص الطفل بالمدى المرجعي المناسب لعمره بدقة لضمان تفسير صحيح [9]

- **الطريقة التحليلية المستخدمة: (Assay Method)** قد توجد اختلافات طفيفة في القيم المطلقة والمجالات المرجعية للسيرولوبلازمين بين المختبرات المختلفة اعتماداً على الطريقة التحليلية المستخدمة (مثل نوع المقايسة المناعية أو الكواشف). لذا، يجب دائماً مقارنة نتيجة المريض بالمدى المرجعي الخاص بالمختبر الذي أجرى التحليل (16) كما أن التمييز بين الطرق المناعية (التي تقيس الإجمالي) والإنزيمية (التي تقيس النشاط) قد يكون له آثار على التفسير، وإن كانت الطرق الإنزيمية نادرة الاستخدام حالياً في الممارسة الروتينية [5]

- **الحالات الفسيولوجية والمرضية المصاحبة:** لا يمكن تفسير مستوى السيرولوبلازمين بمعزل عن الحالة السريرية العامة للطفل. يجب دائماً استبعاد أو أخذ العوامل الأخرى التي قد تؤثر على مستوياته في الاعتبار:

- **الالتهاب/العدوى:** ارتفاع السيرولوبلازمين كبروتين طور حاد قد يخفي انخفاضاً مرضياً مرتبطاً بداء ويلسون (5) يجب تقييم وجود علامات التهاب سريرية أو مخبرية (مثل بروتين سي CRP)
- **وظائف الكبد:** في حالات أمراض الكبد المتقدمة من أي سبب، قد تتخفف قدرة الكبد على تصنيع السيرولوبلازمين (5)
- **الحالة التغذوية وفقدان البروتين:** سوء التغذية أو حالات مثل المتلازمة الكلوية يمكن أن تسبب انخفاضاً غير خاص بالسيرولوبلازمين (7)

- **الحمل/الهرمونات:** على الرغم من أنها أقل أهمية في الأطفال الصغار، إلا أن التغيرات الهرمونية في فترة المراهقة أو استخدام بعض الأدوية قد يؤثر على المستويات (4, 13)

الخلاصة العملية: في سياق دراسة أهمية السيرولوبلازمين لدى الأطفال، يجب دائمًا التأكيد على أن تفسير نتيجة هذا الاختبار يتطلب ربطها بعمر الطفل، حالته السريرية العامة، ونتائج الفحوصات الأخرى ذات الصلة، مع استخدام المجالات المرجعية المناسبة للعمر والمختبر. لا ينبغي أبدًا اتخاذ قرارات تشخيصية حاسمة بناءً على نتيجة السيرولوبلازمين وحدها.

3.6 آلية انخفاض السيرولوبلازمين وتأثير الطفرات في داء ويلسون

يعتبر انخفاض مستوى سيرولوبلازمين المصل هو السمة البيوكيميائية الأكثر تميزًا لداء ويلسون، ويرتبط بشكل مباشر بالخلل الوظيفي لبروتين ATP7B الناتج عن الطفرات الجينية. الآلية الأساسية لهذا الانخفاض تتضمن تعطيل عملية حيوية داخل الخلية الكبدية:

- فشل تحميل النحاس على الأبوسيرولوبلازمين: الوظيفة الحاسمة لبروتين ATP7B الطبيعي هي نقل النحاس داخل جهاز جولجي ودمجه مع بروتين الأبوسيرولوبلازمين لتكوين الهولوسيرولوبلازمين النشط والمستقر (5) في داء ويلسون، يؤدي الخلل في بروتين ATP7B (بسبب الطفرات) إلى فشل أو قصور شديد في هذه العملية (22, 13)
- عدم استقرار وتحلل الأبوسيرولوبلازمين: البروتين الطبيعي (أبوسيرولوبلازمين) الذي لم يرتبط بالنحاس هو غير مستقر بطبيعته ويتعرض للتحلل السريع داخل الخلية أو في الدورة الدموية إذا تم إفرازه (5) الارتباط بالنحاس هو ما يمنحه الاستقرار الهيكلي ويمدد عمره النصفي.
- النتيجة: بسبب فشل الارتباط بالنحاس وتحلل الأبوسيرولوبلازمين المتسارع، تقل كمية الهولو-سيرولوبلازمين الناضج والوظيفي الذي يُفرز في الدم بشكل كبير، مما يؤدي إلى انخفاض مستوياته المقاسة في المصل لدى معظم مرضى داء ويلسون (7) تجدر الإشارة إلى أن وظيفة ATP7B الأخرى، وهي إفراز النحاس الزائد في الصفراء، تتعطل أيضًا، مما يسبب تراكم النحاس في الكبد (22, 13)

تأثير الطفرات المختلفة على مستويات السيرولوبلازمين:

مع وجود مئات الطفرات المسببة للمرض في جين ATP7B (22, 13)، فإن تأثيرها على وظيفة البروتين وبالتالي على مستوى السيرولوبلازمين يمكن أن يختلف:

- **الطفرات المبتورة أو شديدة التأثير: (Truncating/Severe Mutations)** الطفرات التي تؤدي إلى غياب كامل للبروتين أو إنتاج بروتين قصير جدًا وغير وظيفي مثل طفرات الإيقاف المبكر nonsense أو طفرات إزاحة إطار القراءة (frameshift) ترتبط عادةً بانخفاض شديد جدًا في مستويات السيرولوبلازمين (غالبًا أقل من 5-10 مجم/ديسيلتر) وبدء مبكر للمرض (6, 17, 21)
 - **الطفرات المغلطة ذات التأثير الجزئي: (Missense with Residual Activity)** بعض الطفرات المغلطة قد تسمح بإنتاج بروتين كامل لكن بوظيفة منقوصة جزئيًا. في هذه الحالات، قد يكون الانخفاض في السيرولوبلازمين أقل حدة، وقد تقع المستويات في النطاق الطبيعي المنخفض أو الحدودي (10-20 مجم/ديسيلتر)، خاصة في المرضى الذين يعانون من أعراض كبدية فقط أو في المراحل المبكرة. (6, 23)
 - **التغاير الجيني المركب: (Compound Heterozygosity)** بما أن معظم مرضى ويلسون يرثون طفرتين مختلفتين (13)، فإن مستوى السيرولوبلازمين النهائي يعكس التأثير المشترك لهاتين الطفرتين على وظيفة البروتين.
- على الرغم من هذه الاتجاهات العامة، فإن محاولة ربط طفرات معينة بشكل دقيق بمستوى محدد من السيرولوبلازمين أو بنمط ظاهري معين لا تزال صعبة وغير موثوقة بشكل كامل، نظرًا للتنوع السريري الكبير وتأثير العوامل المعدلة الأخرى (5, 14, 17)

3.7. التشخيص التفريقي لانخفاض سيرولوبلازمين المصل

على الرغم من أن انخفاض مستوى سيرولوبلازمين المصل يُعد علامة مميزة ومهمة في تشخيص داء ويلسون، إلا أنه من الضروري التأكيد على أن هذا الانخفاض ليس خاصًا (None Specific) بداء ويلسون وحده. هناك العديد من الحالات السريرية الأخرى، بعضها شائع نسبيًا وبعضها نادر، يمكن أن تتوافق مع انخفاض في مستويات السيرولوبلازمين، ويجب أخذها في الاعتبار ضمن التشخيص التفريقي لتجنب التشخيص الخاطئ، (5)

حالات نقص النحاس المكتسب: (Acquired Copper Deficiency)

- سوء التغذية الحاد ونقص البروتين: يؤدي نقص البروتين الشديد إلى انخفاض عام في قدرة الكبد على تصنيع البروتينات، بما فيها السيرولوبلازمين (7)
- سوء الامتصاص: حالات مثل الداء الزلاقي (Celiac disease) أو أمراض الأمعاء الالتهابية الشديدة أو بعد جراحات الجهاز الهضمي (خاصة جراحات السمنة) يمكن أن تعيق امتصاص النحاس الكافي من الغذاء، مما يؤدي إلى نقص النحاس وبالتالي انخفاض تصنيع السيرولوبلازمين (6)
- تناول المفرط للزنك: الزنك يتنافس مع النحاس على الامتصاص في الأمعاء، والإفراط في تناول مكملات الزنك يمكن أن يؤدي إلى نقص حاد في النحاس وانخفاض السيرولوبلازمين (5)
- أمراض الكبد المتقدمة: (Advanced Liver Disease) في المراحل المتقدمة من أي مرض كبدي مزمن يؤدي إلى فشل كبدي حاد أو تشمع كبد غير معاوض، تقل قدرة الكبد التصنيعية بشكل عام، مما قد يشمل انخفاض إنتاج السيرولوبلازمين (5, 13) عادةً ما تكون هناك علامات سريرية ومخبرية أخرى واضحة تدل على شدة المرض الكبدي في هذه الحالات.
- حالات فقدان البروتين: (Protein Losing States)
 - المتلازمة الكلوية*: (Nephrotic Syndrome) يؤدي فقدان البروتينات بكميات كبيرة عبر الكلى إلى انخفاض مستويات العديد من بروتينات المصل، بما فيها السيرولوبلازمين (6, 7)
 - اعتلال الأمعاء الفاقد للبروتين: (Protein-losing enteropathy) حالات مرضية معوية تسبب فقدان البروتينات عبر الأمعاء.
- اضطرابات وراثية أخرى نادرة:
 - متلازمة مينكيس*: (Menkes Syndrome) كما ذكر سابقاً، هو اضطراب وراثي مرتبط بالكروموسوم X يؤثر على بروتين ATP7A، ويتميز بنقص حاد في النحاس الوظيفي ومستويات سيرولوبلازمين منخفضة جداً (5, 13)

○ نقص السيروبوللازمين الوراثي* (Aceruloplasminemia) ناتج عن طفرات في جين CP نفسه، ويؤدي إلى غياب شبه تام للسيروبوللازمين مع تراكم الحديد (5, 13)

• حاملو جين داء ويلسون (Heterozygous Carriers) حوالي 15-20% من حاملي المرض (الذين لديهم نسخة طبيعية وأخرى معيبة من ATP7B ولا يصابون بالمرض) قد يكون لديهم مستويات سيروبوللازمين منخفضة قليلاً أو على الحدود الدنيا (6, 12)

الخلاصة التشخيصية: يتضح مما سبق أن انخفاض مستوى سيروبوللازمين المصل لا يكفي بحد ذاته لتشخيص داء ويلسون. من الضروري دائماً تفسير هذه النتيجة في سياق الصورة السريرية الكاملة للمريض، مع الأخذ في الاعتبار عمر المريض، وجود أو غياب أعراض كبدية أو عصبية أو نفسية، ونتائج الاختبارات الأخرى (خاصة نحاس البول 24 ساعة، فحص العين، والاختبارات الجينية). استبعاد الأسباب الأخرى المحتملة لانخفاض السيروبوللازمين هو خطوة أساسية في عملية التشخيص التفريقي.

الفصل الرابع : القيمة التشخيصية لسيروبوللازمين المصل: مراجعة الأدبيات

وتحديد الأهمية

على مر العقود منذ اكتشاف العلاقة بين انخفاض السيروبوللازمين وداء ويلسون في عام 1952 (12)، تم إجراء العديد من الدراسات لتقييم مدى فعالية قياس عيار سيروبوللازمين المصل كأداة تشخيصية للمرض. هدفت هذه الدراسات بشكل أساسي إلى تحديد مقاييس الأداء التشخيصي للاختبار، وتحديدًا حساسيته - (Sensitivity) أي قدرته على التعرف الصحيح على المصابين بداء ويلسون - ونوعيته - (Specificity) أي قدرته على التعرف الصحيح على غير المصابين (16) شملت هذه الدراسات مجموعات متنوعة من المرضى (أطفال وبالغين، ذوي أعراض كبدية أو عصبية أو كلاهما، أو بدون أعراض) ومجموعات ضابطة مختلفة (أصحاء، مرضى بأمراض كبدية أخرى، حاملون للمرض)، واستخدمت معايير تشخيصية متنوعة لتأكيد أو نفي داء ويلسون، بما في ذلك معايير لايبزيغ أو غيرها من التقييمات السريرية والمخبرية والجينية (16, 23)

نتائج الدراسات السابقة ونقاط القوة والضعف:الحساسية: (Sensitivity)

بشكل عام، أظهرت الدراسات أن عيار السيرولوبلازمين يتمتع بحساسية جيدة إلى حد ما، حيث أن معظم المرضى المصابين بداء ويلسون، خاصة أولئك الذين يعانون من أعراض عصبية أو مرض متقدم، لديهم مستويات منخفضة (6, 23) تقدر الحساسية الإجمالية باستخدام العتبة التقليدية $20 <$ مجم/ديسيلتر) بحوالي 85-90% (16) ومع ذلك، لوحظ أن الحساسية قد تكون أقل بشكل ملحوظ في مجموعات معينة:

- المرضى الذين يعانون من أعراض كبدية فقط، خاصة في المراحل المبكرة.
- الأطفال الصغار.
- المرضى الذين لديهم التهاب مصاحب (بسبب ارتفاع مستويات السيرولوبلازمين كبروتين طور حاد).
- المرضى الذين يحملون طفرات معينة تسمح ببعض الوظيفة المتبقية لبروتين ATP7B (13, 22)

النوعية: (Specificity)

هنا تكمن المشكلة الأكبر. أظهرت الدراسات باستمرار أن النوعية منخفضة نسبيًا، بمعنى أن العديد من الحالات الأخرى يمكن أن تسبب انخفاض السيرولوبلازمين (6) هذا التداخل مع حالات أخرى، بما في ذلك حاملي المرض الأصحاء، يقلل بشكل كبير من نوعية الاختبار عند استخدامه كأداة فحص منفردة، ويؤدي إلى عدد كبير من النتائج الإيجابية الكاذبة (8, 16) قدرت النوعية باستخدام العتبة التقليدية $<$ 20 مجم/ديسيلتر) بحوالي 56-84% في دراسات مختلفة (9, 16)

- **نقاط القوة:** على الرغم من محدودياته، يظل قياس السيرولوبلازمين اختبارًا هامًا بسبب:

- سهولة توفره في معظم المختبرات.
- تكلفته المنخفضة نسبيًا مقارنة بالاختبارات الأخرى مثل التحليل الجيني أو خزعة الكبد.

○ إمكانية إجرائه على نطاق واسع كاختبار فحص أولي للاشتباه بالمرض.

• **نقاط الضعف:** تتمثل بشكل رئيسي في:

- الحساسية غير الكاملة (وجود سلبيات كاذبة، خاصة في الحالات الكبدية المبكرة).
- النوعية غير الكاملة (وجود إيجابيات كاذبة كثيرة بسبب التداخل مع حالات أخرى).
- التأثر بالعمر والحالة الالتهابية والهرمونية.
- التباين المحتمل في النتائج بين طرق القياس المختلفة (المناعية مقابل الإنزيمية).

التناقضات والاختلافات بين الدراسات:

لوحظ وجود بعض التباين في تقديرات الحساسية والنوعية بين الدراسات (4) يمكن تفسير هذه الاختلافات بعدة عوامل منهجية:

- **تنوع مجموعات الدراسة:** اختلاف معايير اختيار المرضى (العمر، نوع الأعراض، شدة المرض) والمجموعات الضابطة (أصحاء فقط، أمراض كبدية أخرى، حاملو الجين).
- **المعايير التشخيصية المرجعية: (Gold Standard)** اختلاف المعايير المستخدمة لتأكيد أو نفي داء ويلسون بشكل نهائي (معايير لايبزيغ، التشخيص الجيني، التشخيص السريري طويل الأمد).
- **طرق قياس السيروبولازمين:** استخدام طرق مناعية مختلفة أو طرق إنزيمية قد يؤثر على النتائج والمجالات المرجعية.
- **العتبات التشخيصية: (Cutoffs)** استخدام قيم فاصلة مختلفة لتعريف "الانخفاض" يؤثر بشكل مباشر على تقديرات الحساسية والنوعية (24).
- **حجم العينة:** الدراسات الصغيرة قد تعطي تقديرات أقل دقة.

الخلاصة: تشير مجمل الدراسات السابقة إلى أن قياس عيار سيروبولازمين المصل هو أداة تشخيصية مساعدة ومفيدة عند الاشتباه بداء ويلسون، خاصة عندما تكون المستويات منخفضة بشكل واضح. ومع ذلك، فإن محدودياته من حيث الحساسية والنوعية، والتداخل مع العديد من الحالات الأخرى، والتأثر بعوامل متعددة، تحتم

عدم الاعتماد عليه كاختبار وحيد أو قاطع. يجب دائماً تفسير نتائجه بحذر شديد وفي سياق الصورة السريرية الكاملة للمريض ونتائج الاختبارات الأخرى ذات الصلة، ضمن نهج تشخيصي متكامل .

3.9 المحدوديات التشخيصية للاعتماد على السيرولوبلازمين وحده

على الرغم من كون انخفاض سيرولوبلازمين المصل هو التغير البيوكيميائي الأكثر شيوعاً وارتباطاً بداء ويلسون، فإن الاعتماد عليه كاختبار تشخيصي وحيد لتأكيد أو نفي المرض يواجه محدوديات كبيرة وجوهية، تتمثل بشكل أساسي في عدم كفاية نوعيته وحساسيته في جميع الظروف:

- **النوعية المحدودة (Limited Specificity):** كما تم استعراضه سابقاً (القسم 4.4)، فإن انخفاض مستوى السيرولوبلازمين ليس حصرياً على داء ويلسون. يمكن للعديد من الحالات الفسيولوجية والمرضية الأخرى، والتي قد تكون شائعة، أن تسبب انخفاضاً في مستوياته، مما يؤدي إلى نتائج إيجابية كاذبة (False Positives) إذا تم الاعتماد على السيرولوبلازمين وحده. أهم هذه الحالات تشمل (5)،

(13)

- نقص النحاس المكتسب (بسبب سوء التغذية، سوء الامتصاص، أو التناول المفرط للزنك).
- أمراض الكبد المتقدمة (فشل كبدي حاد أو مزمن لأي سبب).
- حالات فقدان البروتين (المتلازمة الكلوية، اعتلال الأمعاء الفاقد للبروتين).
- متلازمة مينكيس (Menkes Syndrome).
- نقص السيرولوبلازمين الوراثي (Aceruloplasminemia).
- حتى بعض حاملي جين داء ويلسون الأصحاء (12)

هذا التداخل يعني بشكل قاطع أن مستوى السيرولوبلازمين المنخفض لا يؤكد تشخيص داء ويلسون بمفرده، ويتطلب دائماً استبعاد الأسباب الأخرى المحتملة وإجراء تقييمات إضافية.

- **الحساسية المحدودة (Limited Sensitivity):** على الجانب الآخر، فإن الحصول على مستوى سيرولوبلازمين ضمن النطاق الطبيعي لا ينفي تشخيص داء ويلسون بشكل موثوق. كما ذكر، فإن ما يصل إلى 5-15% من مرضى ويلسون (خاصة الأطفال، الحالات الكبدية المبكرة، أو أثناء الالتهاب)

قد يكون لديهم مستويات طبيعية أو قريبة من الطبيعية (False Negatives) (7, 9, 12, 13, 24) الاعتماد على نتيجة طبيعية للسيرولوبلازمين لنفي المرض قد يؤدي إلى تأخير كارثي في التشخيص والعلاج.

الخلاصة العملية: هذه المحدوديات في الحساسية والنوعية تجعل من قياس عيار سيرولوبلازمين المصل أداة فحص أولية مفيدة للاشتباه بالمرض أو للمساعدة في تقييم الاحتمالية، ولكنه غير كافٍ على الإطلاق كاختبار تشخيصي وحيد. يجب دائماً دمج نتائجه مع الصورة السريرية الكاملة ونتائج الاختبارات الأخرى الأكثر نوعية (مثل نحاس البول 24 ساعة، حلقة كايزر-فلايشر، الاختبارات الجينية، أو قياس النحاس الكبدي عند اللزوم) للوصول إلى تشخيص مؤكد أو مستبعد لداء ويلسون.

السلبيات الكاذبة (False Negatives) وتفسير المستويات الطبيعية

على الرغم من أن الانخفاض هو السمة الغالبة، فإن الحصول على مستوى سيرولوبلازمين ضمن النطاق المرجعي الطبيعي لا ينفى بشكل قاطع تشخيص داء ويلسون. تُعرف هذه الحالات بـ "السلبيات الكاذبة (False Negatives)" وقد تحدث في نسبة تتراوح بين 5% إلى 20% (وأحياناً أعلى في مجموعات محددة) من مرضى ويلسون المؤكدين (13) الأسباب الرئيسية لحدوث ذلك تشمل:

- **الارتفاع كبروتين طور حاد:** في وجود التهاب كبدي نشط (وهو أمر شائع في العرض الكبدي لداء ويلسون) أو أي حالة التهابية أو عدوى أخرى في الجسم، قد ترتفع مستويات السيرولوبلازمين بشكل تقاعلي لتصل إلى النطاق الطبيعي أو حتى أعلى منه، مما يخفي الانخفاض الأساسي الناتج عن خلل (5, 13, 22)
- **التأثيرات الهرمونية:** الإستروجين (أثناء الحمل أو استخدام موانع الحمل الفموية) يحفز إنتاج السيرولوبلازمين، مما قد يؤدي إلى مستويات طبيعية بشكل مضلل لدى المريضات المصابات بداء ويلسون (5)

- **نوع الطفرة الجينية:** بعض الطفرات المغلطة (Missense) في جين *ATP7B* قد تسمح ببعض النشاط المتبقي للبروتين، مما قد يؤدي إلى مستويات سيرولوبلازمين في النطاق الطبيعي المنخفض أو الحدودي، بدلاً من الانخفاض الشديد (13)
- **المراحل المبكرة جدًا:** خاصة عند الأطفال الصغار جدًا الذين لم يتراكم لديهم النحاس بشكل كبير بعد، أو في المراحل الكبدية المبكرة جدًا من المرض.

الخلاصة: لا يمكن استبعاد داء ويلسون بناءً على مستوى سيرولوبلازمين طبيعي فقط، خاصة عند وجود اشتباه سريري مرتفع أو عوامل خطر أخرى.

الإيجابيات الكاذبة (False Positives) وتفسير المستويات المنخفضة

كما ذكر في قسم التشخيص التفريقي (4.4)، فإن انخفاض مستوى السيرولوبلازمين ليس خاصًا بداء ويلسون. تُعرف الحالات التي يكون فيها السيرولوبلازمين منخفضًا لأسباب أخرى غير داء ويلسون بـ "الإيجابيات الكاذبة" (False Positives) عند استخدام الاختبار كأداة فحص أولية لداء ويلسون. هذا يمثل تحديًا كبيرًا بسبب العدد الكبير نسبيًا لهذه الحالات مقارنة بمرض ويلسون النادر، مما يؤدي إلى قيمة تنبؤية إيجابية منخفضة للاختبار (8, 16)، أهم أسباب الإيجابيات الكاذبة تشمل:

- حالات نقص النحاس المكتسب.
- أمراض الكبد المتقدمة جدًا.
- فقدان البروتين (المتلازمة الكلوية، اعتلال الأمعاء).
- متلازمة مينكيس.
- نقص السيرولوبلازمين الوراثي.
- حاملو جين داء ويلسون (Heterozygous Carriers).

• المستويات المنخفضة فيزيولوجياً عند الرضع.

الخلاصة: مستوى السيرولوبلازمين المنخفض يتطلب دائماً تقييماً إضافياً لاستبعاد هذه الأسباب الأخرى وتأكيد

التشخيص الصحيح لداء ويلسون .

1.15 أهمية السياق السريري والنهج المتكامل في التشخيص

يتضح من المناقشات السابقة أن تفسير مستوى سيرولوبلازمين المصل، سواء كان طبيعيًا أو منخفضًا، يتطلب حذرًا شديدًا وفهمًا للعوامل المتعددة التي يمكن أن تؤثر عليه، خاصة عند الأطفال:

- **تأثير العمر:** التغيرات الفيزيولوجية الكبيرة في مستويات السيرولوبلازمين خلال الرضاعة والطفولة المبكرة تجعل من الضروري استخدام مجالات مرجعية دقيقة ومناسبة للعمر لتجنب التشخيص الخاطئ (9) مستوى منخفض بشكل طفيف لدى رضيع قد يكون طبيعيًا تمامًا لعمره، بينما نفس المستوى لدى طفل أكبر قد يكون مؤشرًا قويًا للمرض.
- **تأثير الحالات المرضية المصاحبة:** يمكن للحالات المرضية الأخرى أن تؤثر على مستويات السيرولوبلازمين بطريقتين رئيسيتين:

1. **خفض المستوى) إيجابيات كاذبة لـ (WD):** كما في نقص النحاس، أمراض الكبد المتقدمة، أو فقدان البروتين.

2. **رفع المستوى) سلبيات كاذبة لـ (WD):** كما في حالات الالتهاب أو العدوى المصاحبة، حيث يعمل السيرولوبلازمين كبروتين طور حاد ويرتفع، مما قد يخفي الانخفاض الفعلي المرتبط بداء ويلسون (5)

الخلاصة التشخيصية النهائية: بسبب هذه المحدوديات والتداخلات، لا يمكن ولا ينبغي الاعتماد على قياس عيار سيرولوبلازمين المصل كاختبار وحيد لتشخيص داء ويلسون أو نفيه. التشخيص الدقيق يتطلب دائمًا نهجًا متكاملًا وشاملًا يجمع بين:

1. **الاشتباه السريري العالي:** بناءً على التاريخ المرضي المفصل (بما في ذلك التاريخ العائلي) والفحص السريري الدقيق (للكبد، الأعصاب، والنفسية).

2. **الفحص العيني المتخصص:** للبحث عن حلقة كايزر-فلايشر.

3. الاختبارات البيوكيميائية الأساسية: قياس سيرولوبلازمين المصل (وتفسيره بحذر مع مراعاة العمر والحالة السريرية) وقياس إفراز النحاس في بول 24 ساعة.
 4. الاختبارات المؤكدة (عند الحاجة): اللجوء إلى قياس النحاس في خزعة الكبد و/أو التحليل الجيني لطفرات *ATP7B* في الحالات التي تكون فيها النتائج الأولية غير حاسمة أو متناقضة (6).
 5. استخدام درجات التقييم: يمكن لمعايير تشخيصية مركبة مثل درجة لايبزيغ (Leipzig score) أن تساعد في دمج هذه المعطيات المختلفة للوصول إلى احتمالية تشخيصية أكثر موضوعية (23, 6).
- إن فهم دور سيرولوبلازمين المصل ضمن هذا الإطار التشخيصي الشامل، مع إدراك حدوده وقوته النسبية، هو المفتاح للوصول إلى تشخيص صحيح ومبكر لداء ويلسون لدى الأطفال، مما يتيح بدء العلاج في الوقت المناسب وتحسين مآل المرض بشكل كبير.

دمج عيار السيرولوبلازمين في الخوارزميات التشخيصية لداء ويلسون

على الرغم من المحدوديات التي تمت مناقشتها سابقاً والتي تمنع الاعتماد على عيار سيرولوبلازمين المصل كاختبار تشخيصي وحيد وقاطع، فإنه يظل مكوناً هاماً وأساسياً في الخوارزميات التشخيصية المتكاملة المستخدمة لتقييم المرضى المشتبه بإصابتهم بداء ويلسون. تكمن قيمته الحقيقية في دمج وتفسيره بفعالية مع نتائج التقييم السريري والاختبارات البيوكيميائية والجينية الأخرى لتعزيز دقة التشخيص الكلية (6)

آلية دمج السيرولوبلازمين في النهج التشخيصي:

يتم استخدام عيار السيرولوبلازمين كجزء من تقييم متعدد الخطوات:

1. نقطة البداية (الاشتباه السريري): يظل التاريخ المرضي المفصل والفحص السريري الدقيق هما نقطة الانطلاق. وجود أعراض أو علامات توحى بخلل كبدي أو عصبي أو نفسي غير مفسر، خاصة في

الفئات العمرية الشائعة للمرض، هو ما يثير الاشتباه الأولي بداء ويلسون ويوجه الحاجة لإجراء اختبارات إضافية، بما فيها قياس السيرولوبلازمين (18, 17, 3)

2. **التكامل مع نحاس البول وحلقة كايزر-فلايشر:** غالبًا ما يتم طلب قياس السيرولوبلازمين بالتزامن مع قياس إفراز النحاس في بول 24 ساعة والفحص بالمصباح الشقي للبحث عن حلقة كايزر-فلايشر. توليفة النتائج هي ما يعطي الدلالة الأقوى:

- انخفاض السيرولوبلازمين + ارتفاع نحاس البول + وجود حلقة كايزر-فلايشر: هذه التوليفة تعتبر مشخصة بقوة عالية لداء ويلسون في معظم (7)
- انخفاض السيرولوبلازمين + ارتفاع نحاس البول (مع غياب الحلقة): يزيد بقوة من احتمالية داء ويلسون، ويتطلب غالبًا تأكيدًا إضافيًا (جينات أو خزعة).
- انخفاض السيرولوبلازمين وحده (مع بول طبيعي وغياب الحلقة): الاحتمالية أقل، ويتطلب استبعاد الأسباب الأخرى لانخفاض السيرولوبلازمين وإجراء اختبارات إضافية إذا استمر الاشتباه.
- السيرولوبلازمين طبيعي + ارتفاع نحاس البول: لا ينفي داء ويلسون، ويتطلب تفسيرًا حذرًا (هل هناك التهاب؟ هل الارتفاع في البول شديد؟) وإجراء اختبارات أخرى.

3. **توجيه الحاجة للاختبارات الباضعة أو الجينية:** يمكن لنتيجة السيرولوبلازمين، مقترنة ببقية النتائج، أن تساعد في تحديد الحاجة إلى إجراءات أكثر توغلاً أو تكلفة:

- في الحالات التي تكون فيها النتائج البيوكيميائية والسيرولوجية غير حاسمة، يمكن لنتيجة السيرولوبلازمين (خاصة إذا كانت منخفضة جدًا) أن تدعم قرار إجراء خزعة الكبد لقياس محتوى النحاس (14, 17)
- يمكن لنتائج السيرولوبلازمين والنحاس البولي أن تساعد في تقييم الاحتمالية المسبقة قبل طلب الاختبار الجيني المكلف، أو تساعد في تفسير نتائج الاختبار الجيني (مثل العثور على طفرة واحدة فقط (4, 13))

أمثلة للتفسير المتكامل:

- **السيناريو 1:** طفل لديه أعراض كبدية + حلقة كايزر-فلايشر + سيرولوبلازمين منخفض جدًا = تشخيص داء ويلسون مؤكد تقريبًا.
- **السيناريو 2:** طفل لديه ارتفاع إنزيمات الكبد فقط + سيرولوبلازمين منخفض قليلاً + نحاس بول طبيعي + لا يوجد تاريخ عائلي = داء ويلسون أقل احتمالاً، يجب البحث عن أسباب أخرى، وقد نحتاج خزعة أو جينات لاستبعاده نهائياً.
- **السيناريو 3:** مريض بأعراض عصبية + سيرولوبلازمين طبيعي + نحاس بول مرتفع + حلقة كايزر-فلايشر موجودة = لا يزال داء ويلسون محتملاً جدًا (السيرولوبلازمين قد يكون طبيعياً بشكل كاذب)، يجب المتابعة بالجينات أو الخزعة.

الخلاصة: إن قيمة السيرولوبلازمين التشخيصية الحقيقية تكمن في كونه جزءاً لا يتجزأ من لوحة تشخيصية متكاملة. تفسير مستواه يجب أن يتم دائماً في ضوء الصورة السريرية الكاملة ونتائج الاختبارات الأخرى، مما يسمح بتقييم أكثر دقة لاحتمالية الإصابة بداء ويلسون وتوجيه الخطوات التشخيصية اللاحقة.

3.10 دور السيرولوبلازمين في أنظمة التسجيل التشخيصي (معايير لايبزيغ)

إدراكاً لتنوع المظاهر السريرية لداء ويلسون ومحدودية كل اختبار تشخيصي منفرد (بما في ذلك السيرولوبلازمين)، تم تطوير أنظمة تسجيل نقاط موحدة للمساعدة في تقييم احتمالية الإصابة بالمرض بشكل أكثر موضوعية ومنهجية، خاصة في الحالات غير الواضحة أو غير النمطية. يُعد نظام تسجيل نقاط لايبزيغ (Leipzig scoring system)، الذي تم تطويره في اجتماع دولي للخبراء عام 2001، هو النظام الأكثر شيوعاً واستخداماً لهذا الغرض (23)

يعتمد نظام لايبزيغ على تقييم مجموعة من سبعة معايير سريرية ومخبرية وجينية، ويتم تخصيص نقاط محددة لكل معيار بناءً على وجوده أو نتيجه الكمية. هذه المعايير تشمل [(16, 23)

1. وجود حلقة كايزر-فلايشر (نقطتان).

2. وجود أعراض عصبية نموذجية (نقطتان للأعراض الشديدة، نقطة واحدة للخفيفة).
 3. وجود فقر دم انحلالي غير مناعي (نقطة واحدة).
 4. مستوى سيرولوبلازمين المصل: نقطتان إذا كان $0.1 < \text{جم/لتر}$ ، نقطة واحدة إذا كان بين $0.1-0.2$ جم/لتر، صفر إذا كان طبيعيًا.
 5. قياس إفراز النحاس في بول 24 ساعة (نقطتان إذا كان أكثر من ضعف الحد الأعلى للطبيعي، نقطة واحدة إذا كان بين $1-2$ ضعف الحد الأعلى). (تُضاف نقطتان أيضًا في حالة اختبار تحدي البنيسيلامين الإيجابي بشدة، ولكن استخدام هذا الاختبار محدود حاليًا)
 6. قياس محتوى النحاس في خزعة الكبد (نقطتان إذا كان $250 > \text{ميكروغرام/غرام}$ وزن جاف، نقطة واحدة إذا كان بين $50-250$ ميكروغرام/غرام، سالب نقطة إذا كان طبيعيًا). (يمكن استخدام صبغة الروداتين كبديل إذا كان القياس الكمي غير متاح، نقطة واحدة إذا كانت إيجابية).
 7. نتائج التحليل الجيني لجين $ATP7B$ 4 نقاط إذا تم تحديد طفرتين مسببتين للمرض، نقطة واحدة إذا تم تحديد طفرة واحدة.
- يتم جمع النقاط من هذه المعايير للوصول إلى مجموع نهائي يحدد احتمالية التشخيص:
- **مجموع 4 نقاط أو أكثر:** يُعتبر التشخيص مؤكدًا بدرجة عالية.
 - **مجموع 3 نقاط:** يُعتبر التشخيص محتملاً ويتطلب المزيد من التقييم أو المتابعة.
 - **مجموع نقطتين أو أقل:** يُعتبر تشخيص داء ويلسون مستبعدًا بدرجة كبيرة.
- يُظهر نظام لايبزيغ بوضوح الدور المحوري للسيرولوبلازمين كأحد المكونات الرئيسية في تقييم احتمالية الإصابة بداء ويلسون. على الرغم من أن الانخفاض الطفيف ($0.1-0.2$ جم/لتر) يمنح نقطة واحدة فقط، فإن الانخفاض الواضح ($0.1 < \text{جم/لتر}$) يمنح نقطتين، مساهمًا بشكل كبير في الوصول إلى المجموع المطلوب لتأكيد التشخيص.

ومع ذلك، يؤكد النظام أيضًا على أنه لا يمكن الاعتماد على السيرولوبلازمين وحده، وأن تقييم بقية المعايير ضروري للوصول إلى استنتاج دقيق، خاصة وأن الحصول على 4 نقاط أو أكثر (لتأكيد التشخيص) يتطلب عادةً وجود خلل في أكثر من اختبار واحد.

الخلاصة: يمثل تضمين عيار سيرولوبلازمين المصل كعنصر أساسي في أنظمة التسجيل التشخيصي الموحدة مثل معايير لايبزيغ، الطريقة المثلى للاستفادة من قيمته التشخيصية مع التغلب على محدودياته كاختبار منفرد. هذا النهج متعدد العوامل يسمح بتقييم أكثر شمولية وموثوقية لاحتمالية الإصابة بداء ويلسون، خاصة في الحالات الصعبة أو غير النمطية.

الأهمية الخاصة والتحديات في استخدام السيرولوبلازمين لتشخيص داء ويلسون

لدى الأطفال

يكتسب تقييم عيار سيرولوبلازمين المصل أهمية خاصة ودورًا محوريًا عند الاشتباه بداء ويلسون لدى الأطفال، وذلك نظرًا للتحديات التشخيصية الفريدة التي تواجه هذه الفئة العمرية، والحاجة الماسة للتشخيص المبكر لمنع المضاعفات طويلة الأمد (2).

5.1 تحديات تشخيص داء ويلسون في المراحل العمرية المبكرة

يُعد تشخيص داء ويلسون في مرحلة الطفولة، خاصة في السنوات الأولى من العمر، أكثر صعوبة وتعقيدًا مقارنةً بالبالغين لعدة أسباب:

- **عدم نوعية وتنوع المظاهر السريرية:** غالبًا ما يكون العرض الأولي لدى الأطفال كبدًا، ولكنه قد يكون

غير محدد ويتراوح من مجرد ارتفاع في إنزيمات الكبد يتم اكتشافه صدفة، إلى تضخم في الكبد، أو

أعراض تشبه التهاب الكبد الحاد أو حتى التهاب الكبد المناعي الذاتي (6) الأعراض العصبية والنفسية

المميزة للمرض تكون نادرة جدًا قبل سن المراهقة (4, 13, 25) هذا التشابه مع أمراض الكبد الأخرى

الشائعة في الطفولة (مثل التهابات الكبد الفيروسيّة، الكبد الدهني، أمراض المناعة الذاتية) يمكن أن يؤخر الاشتباه بداء ويلسون.

• صعوبة الكشف عن العلامات المميزة:

- حلقة كايزر-فلايشر: غالبًا ما تكون غائبة لدى الأطفال المصابين بأعراض كبدية فقط، وحتى إن وجدت، قد تكون خفيفة جدًا وتتطلب فحصًا دقيقًا بالمصباح الشقي من قبل طبيب عيون خبير للكشف عنها (6, 7)

○ الأعراض العصبية النوعية: كما ذكر، هي نادرة في الطفولة المبكرة.

• صعوبات عملية في الاختبارات:

- جمع بول 24 ساعة: جمع عينة بول دقيقة لمدة 24 ساعة لقياس إفراز النحاس يمثل تحديًا كبيرًا لدى الرضع والأطفال الصغار غير القادرين على التحكم في التبول، مما قد يؤثر على موثوقية هذا الاختبار الهام (2)
- خزعة الكبد: على الرغم من أنها قد تكون ضرورية في بعض الحالات، إلا أنها إجراء باضع يتطلب تخديرًا ويحمل بعض المخاطر، مما يجعل الأطباء وأولياء الأمور يترددون في إجرائها إلا للضرورة (2, 14, 17)

5.2 دور السيرولوبلازمين في هذا السياق: الأهمية والمحدوديات

في ظل هذه التحديات، يبرز قياس سيرولوبلازمين المصل كاختبار أولي جذاب نسبيًا نظرًا لسهولة إجرائه وتوفره وتكلفته المنخفضة. ومع ذلك، فإن محدودياته التي تم مناقشتها سابقًا تصبح أكثر أهمية عند التعامل مع الأطفال:

- الاعتماد على القيم المرجعية العمرية: الانخفاض الفيزيولوجي للسيرولوبلازمين في الأشهر الأولى وتقلبه خلال الطفولة المبكرة يتطلب استخدامًا دقيقًا للمجالات المرجعية المناسبة للعمر لتجنب تفسير خاطئ للقيم المنخفضة أو الحدودية (9)

- **الحساسية والنوعية عند الأطفال:** بينما تظل الآلية الأساسية لانخفاض السيرولوبلازمين قائمة في داء ويلسون لدى الأطفال، تشير بعض الأدلة إلى أن الحساسية قد تكون أقل في الحالات الكبدية المبكرة مقارنة بالحالات العصبية أو المتقدمة (13, 4) كما أن التداخل مع حالات أخرى قد يكون مختلفًا عنه في البالغين (مثلًا، قد تكون أمراض سوء الامتصاص أو الالتهابات أكثر شيوعًا في فئات عمرية معينة).
- **القيمة التنبؤية:** نظرًا لندرة داء ويلسون نسبيًا مقارنة بالأسباب الأخرى لارتفاع إنزيمات الكبد عند الأطفال، فإن القيمة التنبؤية الإيجابية لمستوى السيرولوبلازمين المنخفض (أي احتمال أن يكون الطفل مصابًا فعليًا بالمرض إذا كان السيرولوبلازمين منخفضًا) قد تكون منخفضة بشكل خاص عند استخدامه كاختبار فحص عام لجميع الأطفال الذين يعانون من مشاكل كبدية غير محددة (9). هذا يؤكد على أهمية استخدامه فقط عند وجود اشتباه سريري معقول.

5.3 أهمية النهج المتكامل والتشخيص المبكر

- نظرًا لهذه التحديات الفريدة في تشخيص داء ويلسون لدى الأطفال، يصبح النهج التشخيصي المتكامل أكثر أهمية. لا يمكن الاعتماد على السيرولوبلازمين وحده، بل يجب دمجه بشكل منهجي مع:
1. التقييم السريري الدقيق والاشتباه العالي.
 2. قياس نحاس البول 24 ساعة (مع محاولة ضمان دقة الجمع قدر الإمكان).
 3. فحص العين المتخصص بالمصباح الشقي (حتى في غياب الأعراض العصبية، خاصة في الأطفال الأكبر سنًا).
 4. الاختبارات الجينية لجين *ATP7B* التي أصبحت تلعب دورًا متزايد الأهمية في تأكيد التشخيص بشكل نهائي، خاصة في الحالات غير الواضحة أو عند الأطفال الصغار، وتسمح بفحص الأشقاء المعرضين للخطر (14, 17).

5. خزعة الكبد وقياس النحاس فيها، كخيار للحالات التي تظل فيها الشكوك التشخيصية قائمة بعد

الاختبارات غير الباضعة والجينية (14, 17)

6. استخدام أنظمة تسجيل النقاط (مثل لايزيغ) للمساعدة في دمج المعطيات (14, 17)

إن الهدف الأسمى هو **التشخيص المبكر** قبل حدوث ضرر كبير وغير قابل للعكس. على الرغم من محدودياته،

يظل قياس السيرولوبلازمين خطوة أولى هامة في عملية الفحص والتقييم للأطفال المشتبه بإصابتهم، ويمكن

لقيمته المنخفضة بشكل واضح أن توجه بقوة نحو التشخيص، بينما تستدعي القيم الطبيعية أو الحدودية دائماً

تقييماً إضافياً شاملاً وعدم استبعاد المرض بشكل متسرع.

الفصل الثالث (الدراسة العملية):

الأهمية التشخيصية لتركيز السيروبلاسمين في داء ويلسون:

الفصل الأول : نتائج الدراسة

مقدمة

يهدف هذا الفصل إلى عرض وتحليل النتائج التي تم الحصول عليها من الدراسة التي أجريت لتقييم الأهمية التشخيصية لتركيز السيروبلاسمين في الأطفال المصابين بداء ويلسون. شملت الدراسة مجموعتين: مجموعة أساسية مكونة من 80 طفلاً مصاباً بداء ويلسون، ومجموعة ضابطة مكونة من 80 طفلاً يعانون من أعراض كبدية ولكنهم غير مصابين بداء ويلسون. تم تحليل البيانات باستخدام أدوات إحصائية متنوعة لتحديد مدى فعالية استخدام تركيز السيروبلاسمين كعلامة ذات دلالة تشخيصية لداء ويلسون، بالإضافة إلى تقييم تأثير بعض المتغيرات الديموغرافية والسريرية على هذا التركيز.

تحليل تركيز السيروبلاسمين المصلي ودوره في تشخيص داء ويلسون

السيروبلاسمين هو بروتين سكري من فئة ألفا-2-جلوبيولين (α_2 -globulin)، يتم تصنيعه بشكل أساسي في الخلايا الكبدية (Hepatocytes). يؤدي السيروبلاسمين وظائف حيوية متعددة، أبرزها كونه البروتين الرئيسي المسؤول عن ربط ونقل النحاس في الدورة الدموية، حيث يرتبط بما يقارب 95% من إجمالي النحاس المصلي (20, 26) بالإضافة إلى دوره في أيض النحاس، يمتلك السيروبلاسمين نشاطاً إنزيمياً كفيروكسيداز

(ferroxidase)، مما يساهم في أكسدة الحديدوز (Fe^{2+}) إلى حديدك (Fe^{3+})، وهي خطوة ضرورية لربط الحديد بالترانسفيرين ونقله بفعالية.

المرضى والطرق (المنهجية)

تصميم الدراسة

أُجريت دراسة مقطعية مستعرضة (Cross-sectional study) ذات تصميم ثنائي الاتجاه (bidirectional)، حيث تم مراجعة بيانات المرضى بشكل استعادي وتضمن المرضى المستقبليين ضمن فترة الدراسة.

3.2. مكان وزمان الدراسة

أُجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وهو مركز رعاية ثالثة رئيسي للأطفال في سوريا، وذلك في الفترة الممتدة بين 1 يناير 2019 و 31 ديسمبر 2022.

مجتمع وعينة الدراسة

- **مجتمع الدراسة:** جميع الأطفال (بعمر أقل من 13 سنة) الذين راجعوا أو قُبلوا في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال فترة الدراسة وتم تقييمهم للاشتباه بداء ويلسون مع إجراء قياس لعيار سيروبلاسمين المصل.
- **حجم العينة:** تم تحديد حجم العينة المستهدف بناءً على حسابات إحصائية أولية (كما ورد في المسودة الأصلية، مع الأخذ بالاعتبار نسبة الانتشار المتوقعة وهامش الخطأ ومستوى الثقة، وتصحيح الحجم لمجتمع الدراسة المحدود زمنياً)، حيث تم استهداف حوالي 80 مريضاً في كل مجموعة.
- **العينة النهائية:** شملت الدراسة عينة قصدية (Purposive sample) مكونة من مجموعتين:
 - **مجموعة الحالات 80 (Case Group):** طفلاً (بعمر > 13 سنة) تم تشخيصهم بشكل مؤكد بداء ويلسون بناءً على المعايير التشخيصية المعتمدة (مثل معايير لايبزيغ ≤ 4 نقاط، والتي تشمل التقييم السريري، البيوكيميائي، العيني، وعند اللزوم نتائج خزعة الكبد و/أو التحليل الجيني إذا توفر).

- المجموعة الضابطة 80 (Control Group): طفلاً (بعمر > 13 سنة) متطابقين تقريباً من حيث العمر والجنس مع مجموعة الحالات، يعانون من أعراض كبدية (مثل ارتفاع إنزيمات الكبد، يرقان، ضخامة كبدية/طحالية) استدعت الاشتباه بداء ويلسون، ولكن تم استبعاد تشخيص داء ويلسون لديهم بناءً على التقييم الشامل (وكان لديهم تشخيص بديل مثل التهاب كبد فيروسي، مناعي ذاتي، كبد دهني، ركود صفراوي، إلخ).

معايير القبول والاستبعاد

• معايير القبول:

- العمر أقل من 13 سنة عند التقييم.
- وجود قياس لعيار سيروبلاسمين المصل كجزء من التقييم.
- لمجموعة الحالات: تشخيص مؤكد لداء ويلسون.
- للمجموعة الضابطة: وجود أعراض كبدية واستبعاد داء ويلسون.

• معايير الاستبعاد:

- العمر 13 سنة أو أكثر.
- وجود حالات مرضية معروفة تؤثر بشكل كبير ومباشر على مستويات السيروبلاسمين بشكل مستقل عن داء ويلسون أو المرض الكبدي الأساسي (مثل المتلازمة الكلوية المؤكدة، سوء التغذية البروتيني الشديد المثبت، متلازمة مينكيس، نقص السيرولوبلاسمين الوراثي).
- بيانات غير مكتملة بشكل كبير في السجل الطبي تمنع التقييم الدقيق.

طرق جمع البيانات والمتغيرات المدروسة

- تم جمع البيانات باستخدام استمارة بحثية مصممة خصيصاً لهذا الغرض (انظر الملحق 1)، وذلك من خلال مراجعة السجلات الطبية الورقية والإلكترونية للمرضى المؤهلين. شملت المتغيرات التي تم جمعها:
- المتغيرات الديموغرافية: العمر (بالأشهر)، الجنس.

• المتغيرات السريرية:

- الأعراض والعلامات الكبدية (يرقان، ضخامة كبدية/طحالية، حبن ، علامات قصور كبدي، إلخ).
- الأعراض والعلامات العصبية (رعاش، خلل توتر، عسر تلفظ، إلخ).
- وجود أو غياب حلقات كايزر-فلايشر (بناءً على فحص المصباح الشقي المسجل).

• المتغيرات المخبرية:

- المتغير الرئيسي : تركيز سيروبلاسمين المصل (CPN) ملغ/دل.
- إطراح النحاس في بول 24 ساعة (ميكروغرام/24 ساعة) (تم تصنيفه كثنائي: ≥ 40 أو > 40 ميكروغرام/24 ساعة).
- نتائج وظائف الكبد. (ALT, AST, Bilirubin, Albumin, INR).
- تعداد الدم الكامل. (CBC).

- المتغير التابع (النتيجة): تشخيص داء ويلسون (مجموعة الحالات = إيجابي، المجموعة الضابطة = سلبي).

الطرق المخبرية

- قياس سيروبلواسمين المصل (CPN): تم قياس تركيز السيروبلاسمين في مصل الدم باستخدام طريقة قياس العكر المناعي (Immunoturbidimetry) ، باستخدام الأجهزة والكواشف المتاحة والمعايرة بشكل دوري وفقاً لإجراءات المختبر المتبعة. تم تسجيل القيمة بالملغ/دل.
- قياس نحاس البول 24 ساعة: تم قياسه (عند توفره) باستخدام الطرق المعتمدة في مختبرات المشفى (غالباً الامتصاص الذري).

التحليل الإحصائي

تم تحليل البيانات باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية IBM SPSS Statistics, Version الاصدار 25. تم استخدام الأساليب الإحصائية التالية:

1. **الإحصاء الوصفي:** تم حساب المتوسطات والانحرافات المعيارية للمتغيرات الكمية (العمر، CPN، والتكرارات والنسب المئوية للمتغيرات الفئوية) الجنس، الأعراض، KF rings، نحاس البول. (تم تقييم توزيع البيانات باستخدام اختبارات التوزيع الطبيعي) مثل (Shapiro-Wilk والرسوم البيانية (Histogram, Boxplot).

2. **الإحصاء الاستدلالي:**

○ **مقارنة المجموعات:** تم استخدام اختبار T للعينات المستقلة (Independent Samples t-test) لمقارنة متوسط تركيز السيروبلاسمين بين مجموعة الحالات والمجموعة الضابطة. تم استخدام اختبار مربع كاي (Chi-square test) لمقارنة النسب المئوية للمتغيرات الفئوية بين المجموعات (إذا لزم الأمر).

○ **تقييم الدقة التشخيصية:**

- تم إنشاء منحنى خصائص التشغيل للمستقبل (ROC Curve) لتقييم الأداء التشخيصي الإجمالي لتركيز السيروبلاسمين. تم حساب المساحة تحت المنحنى (AUC) مع فاصل الثقة 95%.
- تم تحديد القيمة العتبية (Cutoff Value) المثلى لتركيز السيروبلاسمين باستخدام طريقتين: طريقة النقطة الأقرب إلى الزاوية العلوية اليسرى في منحنى ROC، وطريقة مؤشر يودن (Youden's Index = الحساسية + النوعية - 1).
- تم حساب مقاييس الدقة التشخيصية عند القيمة العتبية المثلى والقيم الأخرى ذات الأهمية: الحساسية (Sensitivity)، النوعية (Specificity)، القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV)، القيمة التنبؤية السلبية (NPV)، نسبة الأرجحية الإيجابية (LR+)، ونسبة الأرجحية السلبية (LR-).

○ **تحليل الارتباط:** تم استخدام معامل ارتباط بيرسون (Pearson correlation coefficient) لتقييم العلاقة الخطية بين تركيز السيروبلاسمين والمتغيرات الكمية الأخرى (مثل العمر) في مجموعة

الحالات. تم استخدام معاملات ارتباط غير بارامترية) مثل (Spearman) إذا لم تتحقق شروط بيرسون.

○ **تحليل الانحدار:** تم إجراء تحليل الانحدار الخطي المتعدد (Multiple Linear Regression) في مجموعة الحالات لتحديد المتغيرات المستقلة) العمر، الجنس، الأعراض العصبية، KF rings، نحاس البول (التي تنتبأ بشكل دال إحصائياً بمستوى تركيز السيروبلاسمين (كمتغير تابع).

3. **مستوى الدلالة الإحصائية:** تم اعتماد مستوى دلالة إحصائية (p-value) أقل من 0.05 ($p < 0.05$) لتحديد النتائج الهامة إحصائياً.

الاعتبارات الأخلاقية

1. **موافقة لجنة الأخلاقيات:** تم الحصول على موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الطب البشري بجامعة دمشق وشفى الأطفال الجامعي قبل البدء بجمع البيانات
2. **الموافقة المستنيرة:** تم الحصول على موافقة خطية مستنيرة من أحد والدي أو الأوصياء القانونيين على الأطفال المشاركين في الدراسة (خاصة عند جمع أي بيانات إضافية أو للمرضى المستقبليين)، بعد شرح أهداف الدراسة وإجراءاتها وسرية المعلومات وحق الانسحاب (انظر نموذج الموافقة في الملحق 2). بالنسبة للبيانات المستعادة من السجلات، تم التأكيد على الحفاظ التام على السرية.
3. **السرية والخصوصية:** تم التعامل مع جميع البيانات بسرية تامة. تم استخدام رموز تعريفية بدلاً من الأسماء لضمان عدم الكشف عن هوية المشاركين. تم حفظ البيانات بشكل آمن ولم يتم مشاركتها إلا لأغراض البحث العلمي.

المنهجية المخبرية

الطريقة المناعية لإجراء الاختبار:

تعتمد الطريقة المناعية على استخدام تفاعلات مولدات الضد والأجسام المضادة لقياس تركيز السيروبلاسمين. من الطرق المناعية الشائعة المستخدمة:

- **قياس العكر المناعي: (Immunoturbidimetry)** تقيس هذه الطريقة مدى تعكر العينة بعد إضافة كاشف يحتوي على أجسام مضادة خاصة بالسيروبلاسمين (20) وهي الطريقة التي اعتمدت في تجربتنا وتعتمد على قياس الضوء المتناثر عندما تتفاعل الأجسام المضادة مع السيروبلاسمين في العينة (26)

كيفية إجراء الاختبار وخطواته:

يتطلب الإجراء سحب عينة دم وريدية وجمعها في أنبوب مناسب) عادة أنبوب ذو غطاء أحمر أو أنبوب فصل المصل (SST) ، ثم فصل المصل عن طريق الطرد المركزي لتحليله (26)

1. **جمع العينة:** يتم سحب عينة دم وريدية، عادة من الذراع
2. **تحضير العينة:** يتم فصل المصل (الجزء السائل من الدم بعد التجلط) أو البلازما عن خلايا الدم في المختبر، غالبًا باستخدام جهاز طرد مركزي (20, 26)
3. **التحليل:** يتم تحليل المصل أو البلازما باستخدام إحدى الطرق المناعية (مثل قياس التناثر أو العكر المناعي) لقياس تركيز السيروبلاسمين (20, 26)

- **القيم المرجعية:** تتراوح القيم الطبيعية للسيروبلاسمين بشكل عام بين 20 و 45 ملليغرام/ديسيلتر (ملغم/ديسل) أو 0.20 و 0.40 غرام/لتر (غم/ل)، ولكن هذه القيم قد تختلف قليلاً بين المختبرات وحسب الطريقة المستخدمة والعمر والجنس. (19, 20)

الفصل الثاني : وصف البيانات

- تضمنت الدراسة 80 طفلاً مصاباً بداء ويلسون (المجموعة الأساسية) و 80 طفلاً آخرين يعانون من أعراض كبدية ولكنهم غير مصابين بالمرض (المجموعة الضابطة). قبل تحليل دقة التشخيص، من المهم وصف خصائص العينة وتوزيع تركيز السيروبلاسمين في كل من المجموعتين الأساسية والضابطة.

2.1 الخصائص الديموغرافية والسريية لمجموعة داء ويلسون (الحالات)

يوضح الجدول 4.1 الخصائص الأساسية للأطفال المصابين بداء ويلسون (ن=80). كان متوسط العمر عند التشخيص حوالي 119 شهراً (ما يقارب 10 سنوات)، مع مدى واسع يتراوح بين 49 شهراً (حوالي 4 سنوات) و 167 شهراً (حوالي 14 سنة). لوحظت غلبة طفيفة للإناث (57.5%) مقارنة بالذكور (42.5%) من الناحية السريية، عانى غالبية مرضى ويلسون (62.5%) من أعراض هضمية/كبدية موجهة عند التقييم. كانت الأعراض العصبية أقل شيوعاً (30%)، وكذلك وجود حلقات كايزر-فلايشر (38.75%). فيما يتعلق بنحاس البول (24 ساعة)، أظهر ما يقارب نصف المرضى (51.25%) مستويات موجهة لداء ويلسون < 40 ميكروغرام/24 ساعة). كان متوسط تركيز السيروبلاسمين في هذه المجموعة منخفضاً بشكل ملحوظ (10.83 ملغ/دل)، مع توزيع يميل قليلاً نحو القيم الأعلى ضمن هذا النطاق المنخفض (Skewness = 0.734).

2.2 تحليل توزيع تركيز السيروبلاسمين

تم حساب المتوسط والانحراف المعياري لتركيز السيروبلاسمين في كل مجموعة كما يلي:

- المجموعة الأساسية (داء ويلسون):

$$Mean_1 = \frac{\sum \text{تركيز السيروبلاسمين}}{80}$$

$$SD_1 = \sqrt{\frac{\sum (\text{تركيز السيروبلاسمين} - Mean_1)^2}{80}}$$

• المجموعة الضابطة:

$$Mean_2 = \frac{\sum \text{تركيز السيروبلاسمين}}{80}$$

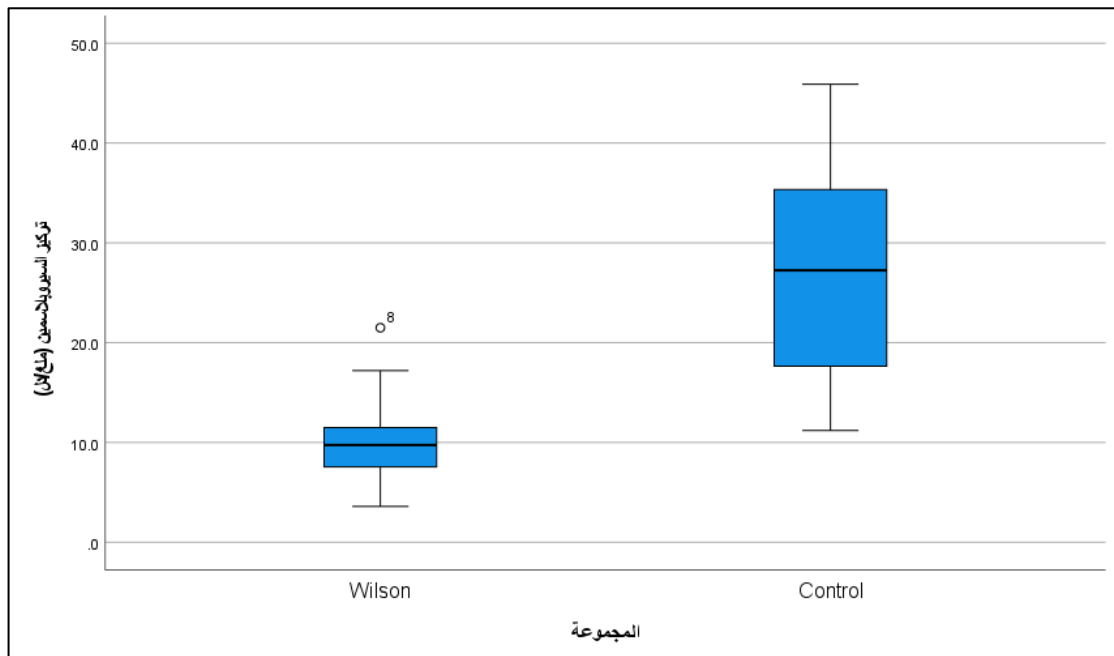
$$SD_2 = \sqrt{\frac{\sum (\text{تركيز السيروبلاسمين} - Mean_2)^2}{80}}$$

يوضح الجدول 3.1 الإحصاءات الوصفية لتركيز السيروبلاسمين في كلتا المجموعتين.

جدول 3.1: الإحصاءات الوصفية لتركيز السيروبلاسمين في المجموعتين

P	المجموعة المتوسطة (ملغ/دل)	الانحراف المعياري (ملغ/دل)	
<0.001	10.8	3.2	المجموعة الأساسية (داء ويلسون)
	27.6	10.4	المجموعة الضابطة

تشير النتائج إلى وجود فرق واضح في متوسط تركيز السيروبلاسمين بين المجموعتين، حيث يظهر أن الأطفال المصابين بداء ويلسون لديهم متوسط تركيز سيروبلاسمين أقل بكثير من الأطفال في المجموعة الضابطة.



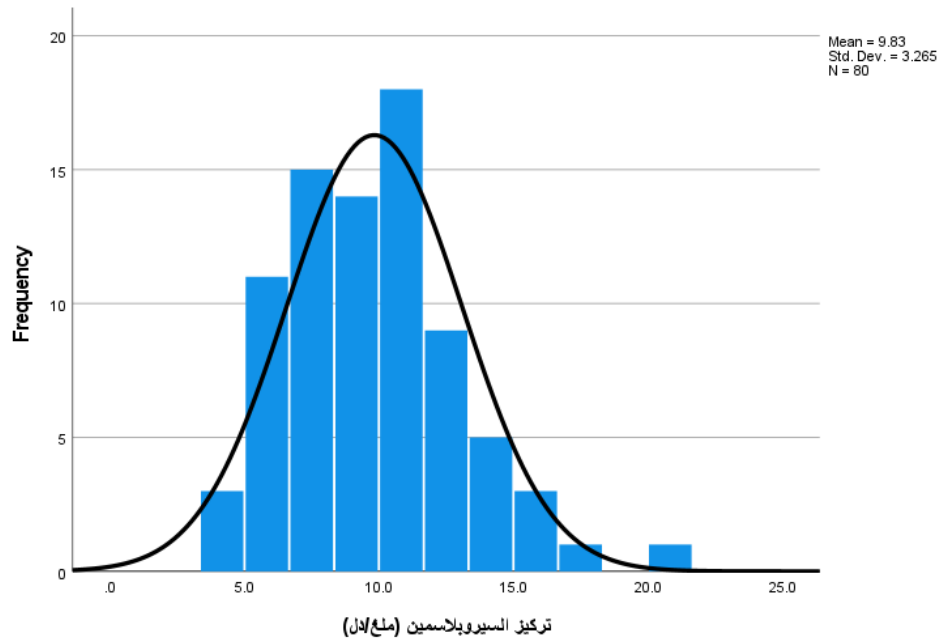
الشكل 1: المخطط الصندوقي لمستوى تركيز السيروبلاسمين في المجموعتين

2.3 إحصاءات الوصفية للمتغيرات الأخرى

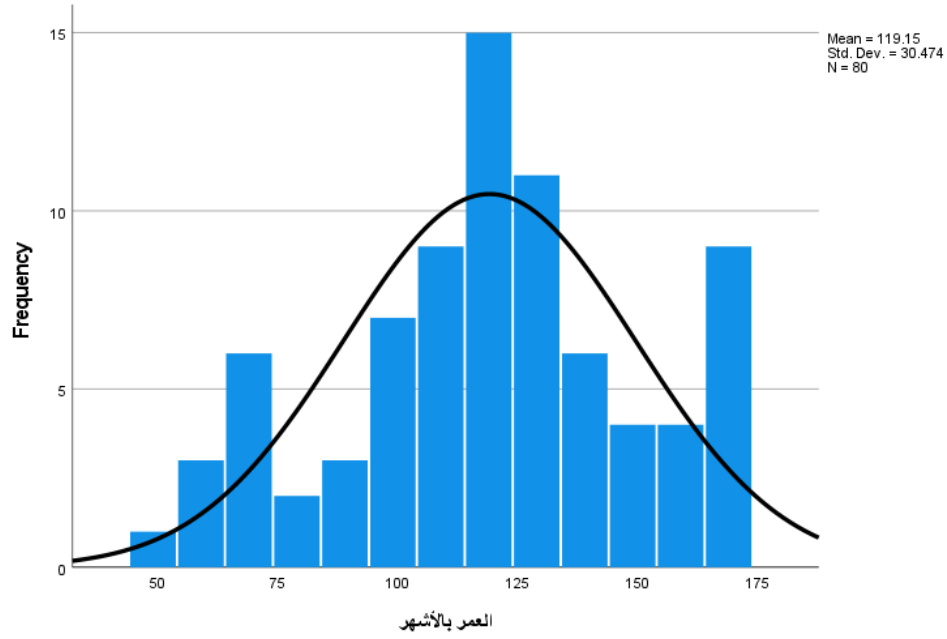
بالإضافة إلى تركيز السيروبلاسمين، تم جمع بيانات حول العمر والجنس والأعراض الهضمية والعصبية ووجود حلقات كايزر-فليشر والنحاس في البول للمجموعة الأساسية (المصابون بداء ويلسون). يوضح الجدول 3.2 الإحصاءات الوصفية لهذه المتغيرات.

جدول 3.2: الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الأخرى في المجموعة الأساسية

<i>P</i>	المتغير المتوسط الانحراف المعياري	المدى الأدنى	المدى الأعلى	التوزيع (الميل)	<i>Skewness</i>
0.001	10.83	3.6	17.9	تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل)	يميل إلى اليمين (0.734)
0.001	119.15	49	118	العمر بالأشهر	يميل قليلاً إلى اليسار (-0.252)



الشكل 2: تمثيل بياني لتوزيع تكرار المرضى حسب تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل)



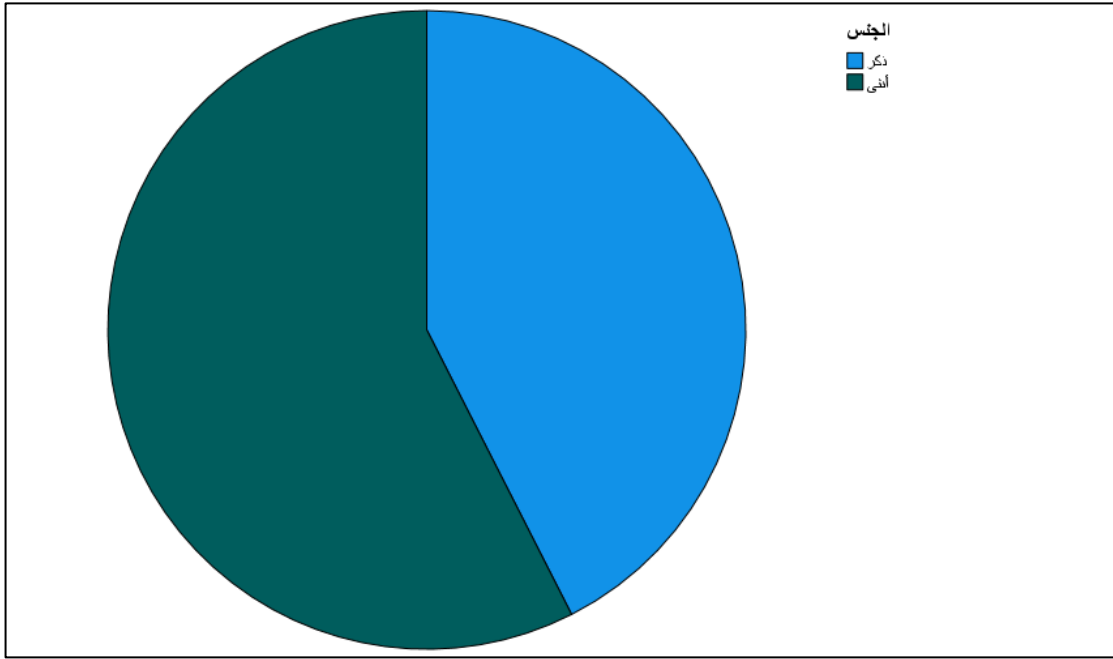
الشكل 3: التمثيل البياني لتوزيع المرضى حسب العمر بالأشهر

1.16 التوزيعات التكرارية للمتغيرات الفئوية

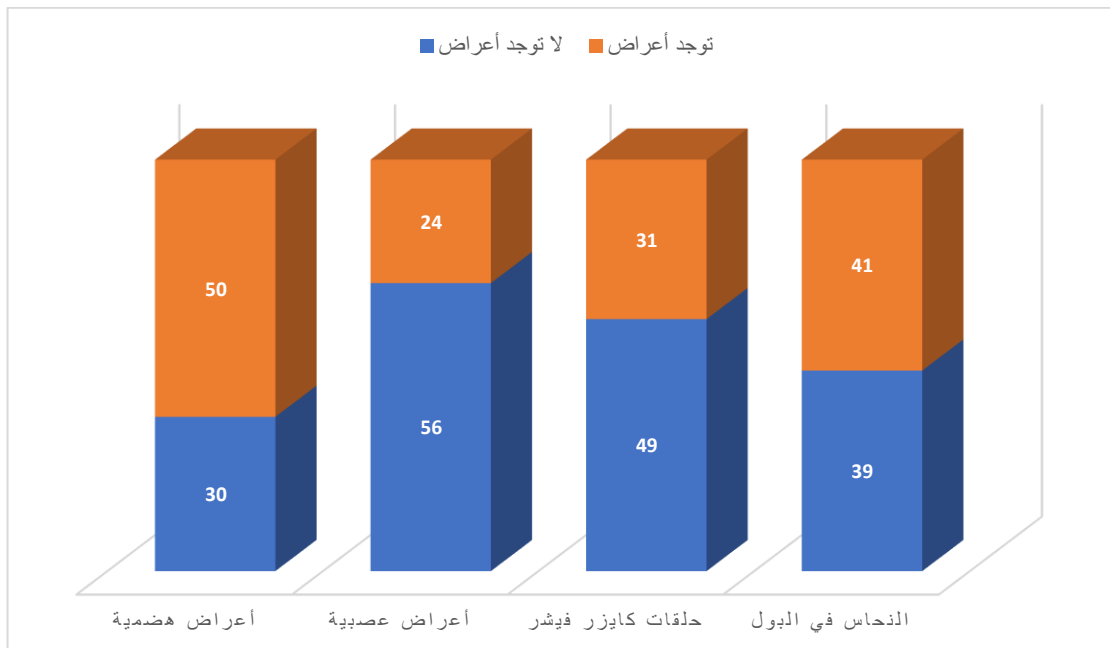
تم أيضاً تحليل التوزيعات التكرارية للمتغيرات الفئوية في المجموعة الأساسية، كما هو موضح في الجدول 3.3.

جدول 3.3: التوزيعات التكرارية للمتغيرات الفئوية في المجموعة الأساسية

<i>P</i>	النسبة المئوية (%)	التكرار (N)	الحالة	الفئة
<0.001	42.5%	34	ذكر	أ. الجنس
	57.5%	46	أنثى	
0.030	100%	80	الإجمالي	ب. الأعراض الهضمية
	37.5%	30	لا يوجد أعراض	
	62.5%	50	أعراض هضمية	
	100%	80	الإجمالي	
0.035	70%	56	لا يوجد أعراض	ج. الأعراض العصبية
	30%	24	أعراض عصبية	
	100%	80	الإجمالي	
	61.25%	49	لا توجد حلقات	
38.75%	31	توجد حلقات KF		
100%	80	الإجمالي		
0.014	48.75%	39	لا يوجد لداء ويلسون	هـ. تركيز النحاس في البول
	51.25%	41	موجه لداء ويلسون	
	100%	80	الإجمالي	



الشكل 4: تمثيل بياني لتوزيع المرضى حسب الجنس (ذكر، أنثى)



الشكل 5: التمثيل البياني للمرضى حسب الأعراض الموجهة لداء ويلسون أولاً

الفصل الثالث: تحليل دقة التشخيص

3.1 اختبار T للعينات المستقلة

تم استخدام اختبار T للعينات المستقلة (T-test) لمقارنة متوسط تركيز السيروبلاسمين بين المجموعتين. أظهرت النتائج وجود فرق ذي دلالة إحصائية عالية ($p < 0.001$) بين المجموعتين. يؤكد هذا الفرق أن تركيز

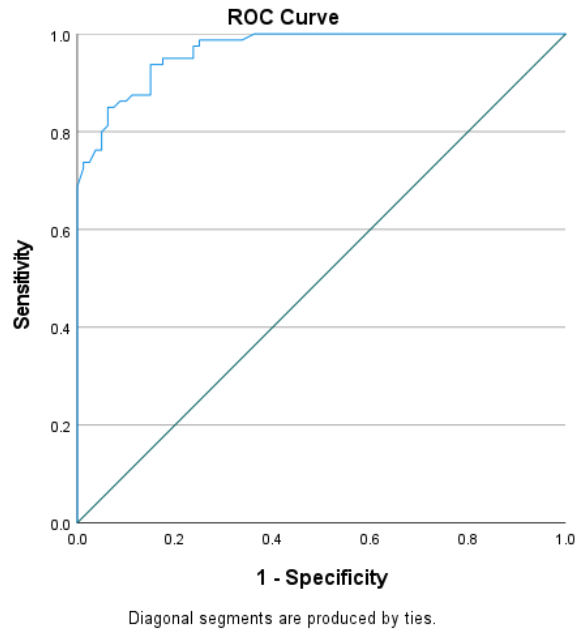
السيروبلاسمين يختلف بشكل كبير بين الأطفال المصابين بداء ويلسون والأطفال الذين يعانون من أعراض كبدية أخرى، مما يشير إلى أهميته كعلامة ذات دلالة تشخيصية مهمة أو قيمة.

أظهر اختبار T للعينات المستقلة وجود فرق دال إحصائياً وبشكل كبير جداً ($t(158) = -13.85, p < 0.001$) في متوسط تركيز سيروبلاسمين المصل بين مجموعة داء ويلسون والمجموعة الضابطة. كان المتوسط في مجموعة داء ويلسون (3.27 ± 10.83 ملغ/دل) أقل بكثير من المتوسط في المجموعة الضابطة (10.4 ± 27.6 ملغ/دل)، كما يتضح في الجدول 4.3 والشكل 1.

3.2 تحليل منحنى ROC

تم إنشاء منحنى ROC لتقييم القدرة التمييزية الإجمالية لتركيز السيروبلاسمين في التفريق بين مرضى داء ويلسون والمجموعة الضابطة (الشكل 6). أظهر التحليل دقة تشخيصية ممتازة، حيث بلغت المساحة تحت المنحنى (AUC) 0.967 (فاصل الثقة 95%: 0.945 - 0.988)، وكانت هذه القيمة دالة إحصائياً بشكل كبير ($p < 0.001$) مقارنة بقيمة 0.5 التي تمثل عدم القدرة على التمييز

الشكل 6: منحنى ROC لتركيز السيروبلاسمين كاختبار تشخيصي لداء ويلسون



الشكل 6 : منحنى ROC Curve

جدول 3.4: ملخص نتائج منحنى ROC

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل)				
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.967	.011	.000	.945	.988

The test result variable(s): تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل) has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption
b. Null hypothesis: true area = 0.5

3.3 تحديد قيمة القطع المثلى (القيمة العتبة المثلى)

تم استخدام طريقتين لتحديد قيمة القطع المثلى لتركيز السيروبلاسمين:

- طريقة النقطة الأقرب إلى الزاوية العليا اليسرى:

○ نستخدم الصيغة

$$\text{Minimize: } \sqrt{(1 - \text{Sensitivity})^2 + (1 - \text{Specificity})^2}$$

- النقطة الأقرب إلى الزاوية العليا اليسرى هي $\text{Cut-off} = 15$ لأنها تعطي أقل مسافة.

- هذه الطريقة أيضاً أشارت إلى أن القيمة 15.00 ملغ/دل هي الأقرب إلى النقطة المثالية

(حساسية 100% ونوعية 100%) في فضاء ROC.

- مؤشر يودن: (Youden's Index)

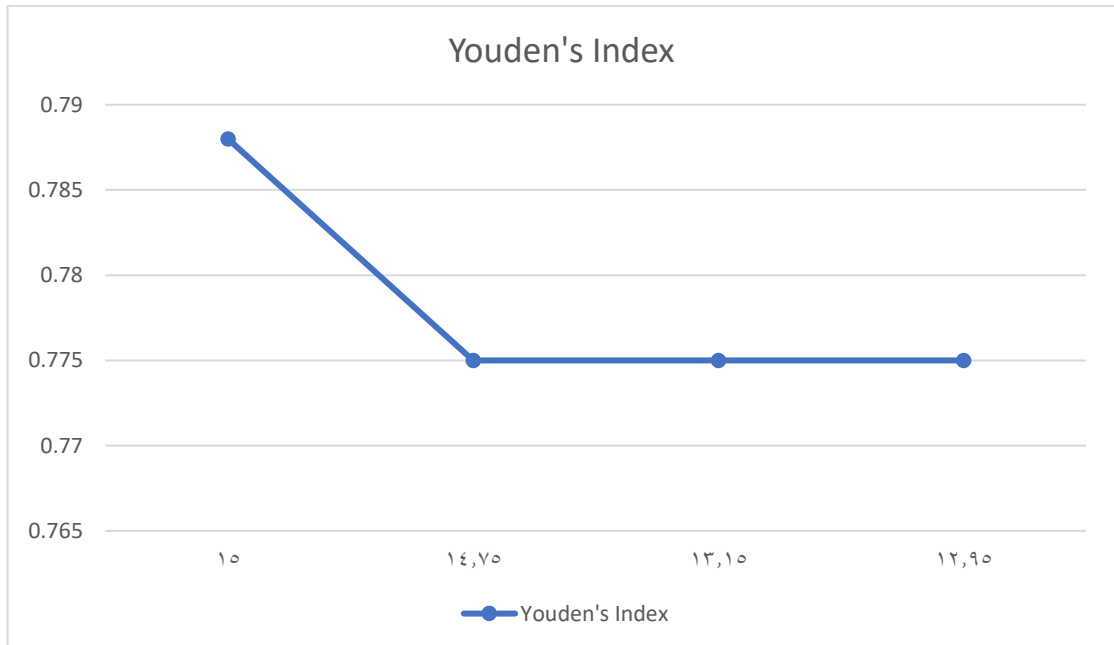
$$\text{Youden's Index} = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1 \quad \circ$$

○ تم إنشاء جدول يحتوي على الحساسية، والنوعية، و Youden's Index لكل قيمة قطع (الجدول 3.5).

○ أعلى قيمة لـ Youden's Index هي 0.788 عند قيمة القطع 15.000، وهذه القيمة تعطي أفضل توازن بين الحساسية والنوعية.

جدول 3.5: قيم الحساسية والنوعية و Youden's Index لقيم القطع المختلفة

<i>Youden's Index</i>	<i>Specificity</i>	<i>1 - Specificity</i>	<i>Sensitivity</i>	<i>Positive if أقل</i>
0.788	0.85	0.15	0.938	15
0.775	0.85	0.15	0.925	14.75
0.775	0.912	0.088	0.863	13.15
0.775	0.925	0.075	0.85	12.95



الشكل 7: التمثيل البياني ل قيم الحساسية والنوعية و Youden's Index لقيم القطع المختلفة

3.4 الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية ونسب الأرجحية

بناءً على القيمة العتبة المثالية (15 ملغ/دل)، تم حساب الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية الإيجابية والسلبية ونسب الأرجحية كما يلي:

الحساسية: (Sensitivity) 90%

$$\text{الحساسية} = \frac{\text{عدد الإيجابيات الحقيقية}}{\text{عدد الإيجابيات الحقيقية} + \text{عدد السلبيات الكاذبة}} = \frac{72}{80} = 0.938$$

النوعية: (Specificity) 85%

$$\text{النوعية} = \frac{\text{عدد السلبيات الحقيقية}}{\text{عدد الإيجابيات الكاذبة} + \text{عدد السلبيات الحقيقية}} = \frac{68}{80} = 0.85$$

القيمة التنبؤية الإيجابية: (PPV) 86%

$$PPV = \frac{\text{عدد الإيجابيات الحقيقية}}{\text{عدد الإيجابيات الكاذبة} + \text{عدد الإيجابيات الحقيقية}} = 0.859$$

القيمة التنبؤية السلبية: (NPV) 89%

$$NPV = \frac{\text{عدد السلبيات الحقيقية}}{\text{عدد السلبيات الكاذبة} + \text{عدد السلبيات الحقيقية}} \approx 0.887$$

• نسبة الأرجحية الإيجابية (LR+): 6.25

• نسبة الأرجحية السلبية (LR-): 0.073

• الحساسية: 90%. هذا يعني أن 90% من الأطفال المصابين بداء ويلسون تم تشخيصهم بشكل صحيح

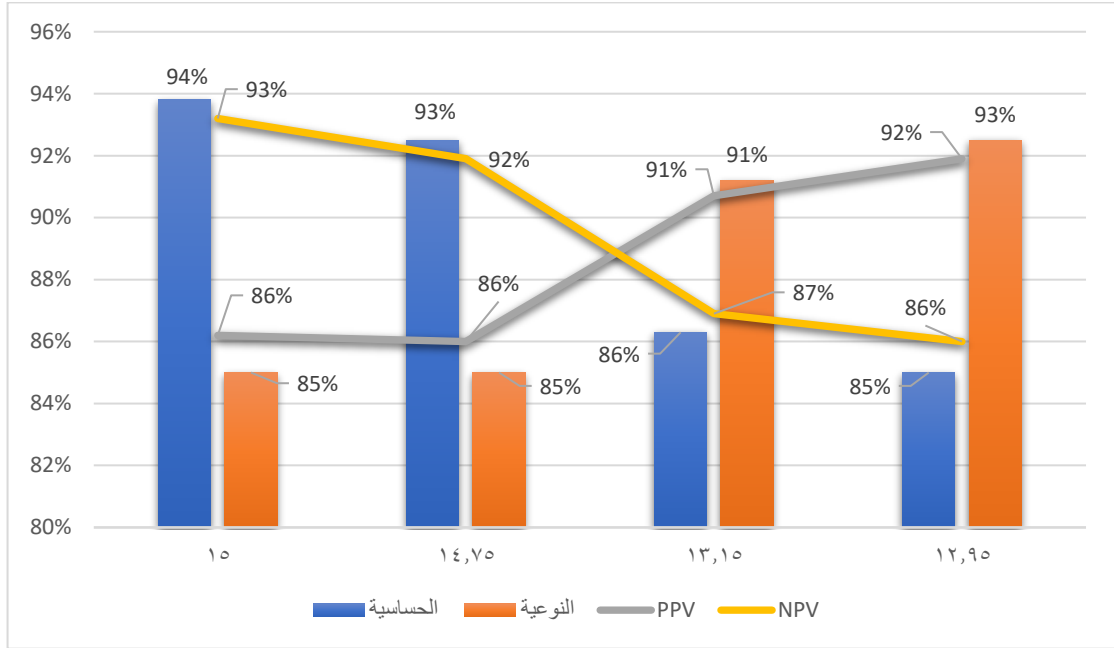
بناءً على تركيز السيروبلاسمين.

- النوعية: 85%. هذا يعني أن 85% من الأطفال غير المصابين بداء ويلسون تم استبعادهم بشكل صحيح بناءً على تركيز السيروبلاسمين.
- القيمة التنبؤية الإيجابية: 86% (PPV): هذا يعني أن 86% من الأطفال الذين تم تشخيصهم إيجابياً بداء ويلسون بناءً على تركيز السيروبلاسمين كانوا مصابين بالفعل.
- القيمة التنبؤية السلبية: 89% (NPV): هذا يعني أن 89% من الأطفال الذين تم تشخيصهم سلبياً بداء ويلسون بناءً على تركيز السيروبلاسمين لم يكونوا مصابين بالفعل.
- نسبة الأرجحية الإيجابية: (LR+) 6.25 تشير إلى مدى زيادة احتمالية وجود المرض (داء ويلسون في هذه الحالة) عند شخص لديه نتيجة اختبار إيجابية (تركيز سيروبلاسمين أقل من قيمة القطع). كلما زادت قيمة LR+ ، زادت قوة الاختبار في تأكيد وجود المرض. قيمة LR+ أكبر من 10 تعتبر دليلاً قوياً على وجود المرض.
- نسبة الأرجحية السلبية: (LR-) 0.073 تشير إلى مدى انخفاض احتمالية وجود المرض عند شخص لديه نتيجة اختبار سلبية (تركيز سيروبلاسمين أعلى من أو يساوي قيمة القطع). كلما اقتربت قيمة LR- من الصفر، زادت قوة الاختبار في استبعاد المرض. قيمة LR- أقل من 0.1 تعتبر دليلاً قوياً على استبعاد المرض.

جدول 3.6: القيم الإحصائية المهمة الموافقة لأهم قيم القطع

LR-	LR+	NPV	PPV	النوعية	الحساسية	قيمة القطع
0.073	6.25	93.2%	86.2%	85.0%	93.8%	15.00
0.088	6.17	91.9%	86.0%	85.0%	92.5%	14.75
0.150	9.81	86.9%	90.7%	91.2%	86.3%	13.15
0.162	11.33	86.0%	91.9%	92.5%	85.0%	12.95

قيمة العتبة هي نفسها قيمة القطع المصطلحين لنفس الشيء



تفسير:

- قيمة القطع المثالية 15 ملغ/دل: تعطي توازنًا جيدًا بين الحساسية والنوعية.
- القيم التنبؤية: تتراوح بين 86.2% - 91.9% PPV و 86.0% - 93.2% NPV.
- الأرجحية الإيجابية (LR+): تتراوح بين 6.25 - 11.33، مما يشير إلى أن الاختبار جيد في تأكيد المرض.
- الأرجحية السلبية (LR-): تتراوح بين 0.073 - 0.162، مما يشير إلى أن الاختبار جيد في استبعاد المرض.

الفصل الرابع : تحليل العوامل المؤثرة على تركيز السيروبلاسمين في مرضى داء

ويلسون

1-متوسط تركيز السيروبلاسمين حسب المتغيرات الفئوية

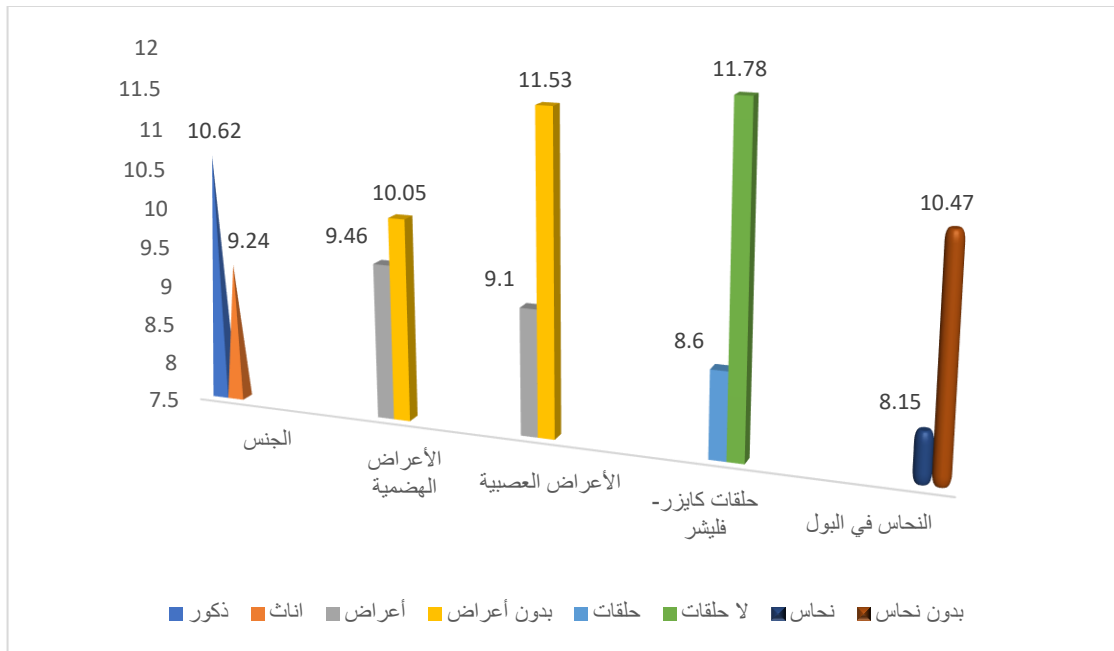
تم تحليل متوسط تركيز السيروبلاسمين ضمن مجموعة داء ويلسون (ن=80) فقط، حسب فئات المتغيرات

المختلفة (الجدول 4.7). لوحظ أن متوسط السيروبلاسمين كان أقل بشكل دال إحصائياً لدى الإناث مقارنة بالذكور، ولدى المرضى الذين يعانون من أعراض عصبية مقارنة بمن لا يعانون منها، ولدى من لديهم حلقات كايزر-فلايشر مقارنة بمن ليس لديهم، ولدى من لديهم مستوى نحاس بول موجه للمرض (<40) مقارنة بمن لديهم مستوى أقل. لم يكن الفرق دالاً إحصائياً بالنسبة لوجود الأعراض الهضمية/الكبدية بحد ذاته (رغم أن المتوسط كان أقل قليلاً مع وجود الأعراض)

جدول 3.7: متوسط تركيز السيروبلاسمين حسب المتغيرات المختلفة في مرضى ويلسون

ملاحظات	P-value (t-test)	الانحراف المعياري	متوسط CPN (ملغ/دل)	العدد (ن)	الحالة	الفئة
الذكور لديهم تركيز أعلى من الإناث في المتوسط.	0.026	3.82	11.62	34	الذكور	الجنس
		2.68	10.24	46	الإناث	
هناك فرق طفيف في المتوسط بين المجموعتين.	0.346 (غير دال)	3.64	10.46	50	يوجد	الأعراض الهضمية/الكبدية
		2.54	11.05	30	لا يوجد	
وجود أعراض عصبية يرتبط بتركيز أقل من السيروبلاسمين.	0.027	2.73	9.10	24	يوجد	الأعراض العصبية
		3.81	11.53	56	لا يوجد	
وجود حلقات كايزر-فلايشر يرتبط بتركيز أقل من السيروبلاسمين.	< 0.001	2.40	8.60	31	توجد	حلقات كايزر-فلايشر (KF)
		3.53	11.78	49	لا	

توجد	41	9.15	2.81	< 0.001	وجود النحاس في البول يرتبط بتركيز أقل من السيروبلاسمين.
نعم	41	9.15	2.81	< 0.001	وجود النحاس في البول يرتبط بتركيز أقل من السيروبلاسمين.
لا	39	11.47	3.56		
	(≤40)				



الشكل 8: التمثيل البياني لمتوسط تركيز السيروبلاسمين حسب المتغيرات المختلفة في مرضى ويلسون

4.2 توزيع مرضى ويلسون حسب وجود/عدم وجود الأعراض الكبدية

يقدم هذا الجزء تحليلاً وصفيًا للخصائص الكبدية لدى عينة الدراسة المكونة من 80 مريضاً مشخصاً بداء ويلسون. يهدف هذا التحليل إلى تحديد مدى شيوع الإصابة الكبدية وتوصيف أبرز الأعراض والعلامات المرتبطة بها ضمن هذه العينة.

يوضح جدول 3.8 التوزيع العام للمرضى بناءً على وجود أو غياب الأعراض الكبدية. تشير النتائج إلى أن غالبية العينة المدروسة أظهرت أعراضاً كبدية، حيث بلغ عددهم 53 مريضاً، وهو ما يمثل نسبة 66.25% من إجمالي العينة. في المقابل، لم تظهر أعراض كبدية لدى 27 مريضاً، بنسبة 33.75%. يؤكد هذا التوزيع الأولي الأهمية الكبيرة للإصابة الكبدية كأحد التظاهرات الرئيسية لداء ويلسون في هذه المجموعة.

جدول 3.8: توزيع مرضى ويلسون حسب وجود/عدم وجود الأعراض الكبدية (العينة = 80)

المجموعة العدد (ن) النسبة المئوية (%)

33.75%	27	مرضى داء ويلسون بدون أعراض كبدية
66.25%	53	مرضى داء ويلسون مع أعراض كبدية
100.00%	80	المجموع الكلي لمرضى داء ويلسون

لتقديم فهم أعمق للتظاهرات الكبدية، يعرض جدول 3.9 تفصيلاً للأعراض والعلامات والفحوصات المرتبطة بالكبد لدى العينة الكلية (ن=80)، مع توضيح نسبتها ضمن المجموعة الفرعية التي تعاني من أعراض كبدية (ن=53). يتضح من الجدول أن ارتفاع إنزيمات الكبد كان العلامة المخبرية الأكثر شيوعاً بشكل مطلق، حيث وجدت لدى جميع المرضى الذين يعانون من أعراض كبدية (53 مريضاً، بنسبة 100.00% من هذه المجموعة الفرعية، و 66.25% من العينة الكلية). يلي ذلك تشمع الكبد الذي وجد لدى 46 مريضاً، وهو ما يمثل نسبة عالية (86.79%) ضمن مجموعة الأعراض الكبدية، و 57.50% من إجمالي العينة.

أما بالنسبة للأعراض السريرية، فقد كان اليرقان والأعراض غير المحددة (التعب، فقدان الشهية، الغثيان، ألم البطن) هما الأكثر تكراراً، حيث ظهر كل منهما لدى 41 مريضاً، ما يعادل 77.36% من المصابين بأعراض كبدية و 51.25% من العينة الإجمالية. كما لوحظ تضخم الكبد وتضخم الطحال بنسب متقاربة، حيث أثر كل منهما على 32 مريضاً (60.38% من ذوي الأعراض الكبدية، و 40.00% من العينة الكلية).

تعتبر الأعراض الأكثر تقدماً مثل الحبن واعتلال الدماغ الكبدي أقل شيوعاً في هذه العينة، حيث وجدت لدى 16 مريضاً (30.19% من ذوي الأعراض الكبدية، و 20.00% من العينة الكلية) و 12 مريضاً (22.64% من ذوي الأعراض الكبدية، و 15.00% من العينة الكلية) على التوالي.

تجدر الإشارة إلى أن تقديم النسب المئوية بالنسبة للمجموعة الفرعية (ن=53) يعطي مؤشراً على نمط التظاهرات ضمن المرضى الذين يعانون بالفعل من إصابة كبدية، بينما توضح النسبة من العينة الكلية (ن=80) مدى الانتشار العام لكل عرض في مجمل مرضى ويلسون المدروسين. كما أن تجاوز مجموع النسب المئوية في العمود الأخير لـ 100% يؤكد على وجود تداخل في الأعراض، حيث يعاني العديد من المرضى من أكثر من عرض أو علامة كبدية في آن واحد.

جدول 3.9: الأعراض الكبدية حسب العدد مع النسب المئوية (العينة = 80)

العرض	الوصف	العدد التقريبي	النسبة التقريبية	النسبة المئوية (من إجمالي)
		للمرضى (من)	(من 80)	المصابين بأعراض كبدية =
		(80)		(53)
اليرقان	اصفرار الجلد والصلبة	41	51.25% (41/80)	77.36% (41/53)
التعب، فقدان الشهية، الغثيان، ألم البطن	أعراض غير محددة	41	51.25% (41/80)	77.36% (41/53)
تضخم الكبد	زيادة حجم الكبد	32	40.00% (32/80)	60.38% (32/53)
تضخم الطحال	زيادة حجم الطحال	32	40.00% (32/80)	60.38% (32/53)

30.19% (16/53)	20.00% (16/80)	16	تراكم السوائل في البطن	الحين
100.00% (53/53)	66.25% (53/80)	53	ارتفاع مستوى إنزيمات الكبد	ارتفاع إنزيمات الكبد
86.79% (46/53)	57.50% (46/80)	46	تندب الكبد	تشمع الكبد
22.64% (12/53)	15.00% (12/80)	12	اضطراب وظائف الدماغ	اعتلال الدماغ الكبيبي

4.3 تحليل الارتباط

تم إجراء تحليل الارتباط لتقييم العلاقة بين تركيز السيروبلاسمين والمتغيرات الأخرى. يوضح الجدول 3.10 نتائج تحليل الارتباط.

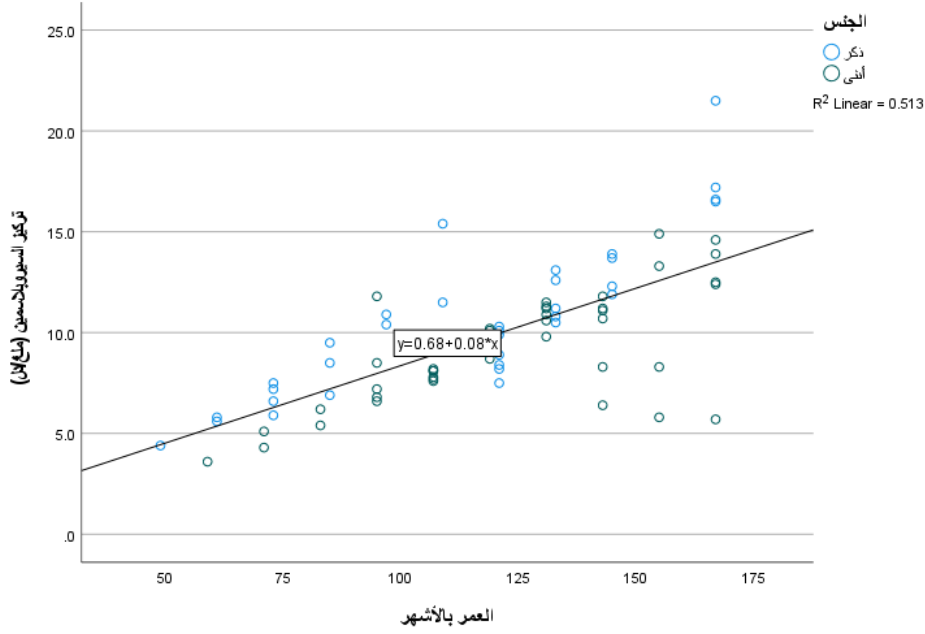
يوضح الجدول 3.10 نتائج تحليل الارتباط (معامل بيرسون) بين تركيز السيروبلاسمين والمتغير الكمي (العمر) في مجموعة داء ويلسون. وُجد ارتباط إيجابي قوي ودال إحصائياً ($r = 0.716, p < 0.001$) بين العمر وتركيز السيروبلاسمين، مما يشير إلى أن مستويات السيروبلاسمين تميل للارتفاع (ضمن النطاق المنخفض الخاص بمرضى ويلسون) مع تقدم عمر الطفل. كما تم تأكيد الارتباطات السلبية الدالة إحصائياً (باستخدام اختبارات مناسبة للمتغيرات الفئوية أو معاملات ارتباط غير بارامترية إذا لزم الأمر، كما أشارت النتائج في الجدول 3.10 سابقاً) بين انخفاض السيروبلاسمين ووجود الأعراض العصبية وحلقات KF ومستوى نحاس البول المرتفع، والجنس الأنثوي.

جدول 3.10: نتائج تحليل الارتباط (اختبار بيرسون) بين تركيز السيروبلاسمين والمتغيرات الأخرى

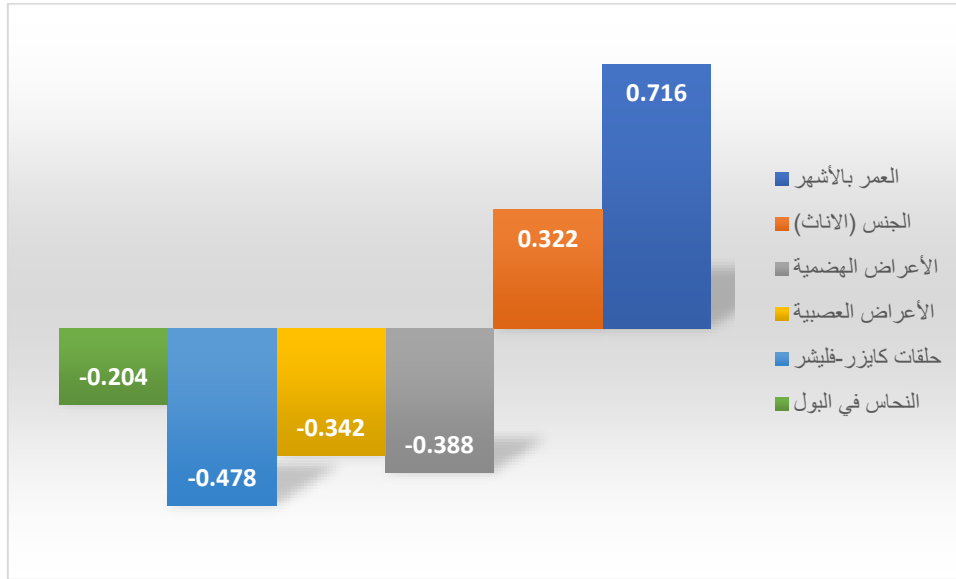
المتغير 1	المتغير 2	معامل الارتباط (r)	الدلالة الإحصائية (p-value)	تفسير النتيجة
تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل)	العمر بالأشهر	0.716**	< 0.01	ارتباط إيجابي قوي: زيادة العمر ترتبط بزيادة تركيز السيروبلاسمين.
تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل)	الجنس (الاناث)	-0.211	0.041	ارتباط سلبي: الاناث قد ترتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين.
تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل)	الأعراض الهضمية	-0.388	0.043	ارتباط سلبي: بانخفاض تركيز السيروبلاسمين ترتبط بزيادة الأعراض الهضمية.
تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل)	الأعراض العصبية	0.342-**	< 0.01	ارتباط سلبي: بانخفاض تركيز السيروبلاسمين ترتبط بزيادة الأعراض العصبية.
تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل)	حلقات كايزر-فليشر	0.478-**	< 0.01	ارتباط سلبي: بانخفاض تركيز السيروبلاسمين ترتبط بزيادة وجود حلقات كايزر-فليشر.
تركيز السيروبلاسمين (ملغ/دل)	النحاس في البول موجه	0.204	0.070	ارتباط سلبي: ترتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين.
العمر	الأعراض العصبية	0.559	< 0.01	ارتباط إيجابي: زيادة العمر ترتبط بزيادة الأعراض العصبية.
العمر	حلقات كايزر-فليشر	0.479	< 0.01	ارتباط إيجابي: زيادة العمر ترتبط بزيادة وجود حلقات كايزر-فليشر.

ملاحظة: **: تشير إلى دلالة إحصائية عند مستوى 0.01. إلى قوة مصداقية الاختبار (عالية جداً)

يقسم الارتباط عند اختبار بيرسون حسب قيم معامل الارتباط (r) هنا في هذه الحالة: لا يوجد ارتباط حتى 0.200، من 0.200 وحتى 0.400، ارتباط ضعيف، من 0.400 وحتى 0.600 ارتباط معتدل، من 0.600 وحتى 0.800 ارتباط قوي، من 0.800 وحتى 1 ارتباط وثيق.



الشكل 9: توزيع عينات التجربة حسب العمر بالأشهر وعلاقته بتركيز السيروبلاسمين



الشكل 10: تحليل الارتباط بين تركيز السيروبلاسمين والمتغيرات الأخرى

تشير النتائج إلى وجود ارتباط إيجابي قوي بين تركيز السيروبلاسمين والعمر ($r = 0.716, p < 0.01$) ، مما يشير

إلى أن زيادة العمر ترتبط بشكل كبير بزيادة تركيز السيروبلاسمين. وارتباط سلبي معتدل مع جنس الذكورة

والأعراض الهضمية والعصبية وحلقات كايزر-فليشر وكمية وجود النحاس في بول 24 ساعة.

ملاحظات إضافية:

- اختبارات التوزيع الطبيعي وتجانس التباين: تم إجراء اختبارات Shapiro-Kolmogorov-Smirnov و Shapiro-Wilk لتوزيع البيانات، واختبار Levene لتجانس التباين. أظهرت النتائج أن البيانات تتبع توزيعاً طبيعياً في معظم الحالات، وأن التباين بين المجموعات متجانس في معظم الحالات أيضاً.
- الارتباطات غير البارامترية: تم تأكيد الارتباطات باستخدام معامل ارتباط سبيرمان ومعامل ارتباط كيندال، وأظهرت نتائج مشابهة.

4.4 تحليل الانحدار الخطي المتعدد

تم استخدام تحليل الانحدار الخطي المتعدد لتحديد العوامل المستقلة التي تؤثر على تركيز السيروبلاسمين. يوضح الجدول 3.11 نتائج تحليل الانحدار.

لتحديد المساهمة المستقلة لكل متغير في التنبؤ بتركيز السيروبلاسمين لدى مرضى داء ويلسون، تم إجراء تحليل انحدار خطي متعدد (الجدول 4.9 و 4.10). أظهر النموذج الكلي قدرة تفسيرية جيدة $R^2 = 0.685$ ، مما يعني أن المتغيرات المستقلة تفسر حوالي 68.5% من التباين في تركيز السيروبلاسمين. كان العمر هو المتنبئ الأقوى والأكثر دلالة ($\beta = 0.733, p < 0.001$)، حيث ترتبط كل زيادة بشهر واحد في العمر بزيادة متوقعة قدرها حوالي 0.079 ملغ/دل في السيروبلاسمين، مع تثبيت العوامل الأخرى. كما ارتبط وجود حلقات كايزر-فلايشر ($\beta = -0.193, p = 0.019$) ووجود أعراض عصبية ($\beta = -0.176, p = 0.040$) ومستوى نحاس البول المرتفع ($\beta = -0.642, p = 0.033$) بشكل مستقل ودال إحصائياً بانخفاض مستويات السيروبلاسمين. وأظهر الجنس الأنثوي ارتباطاً دالاً إحصائياً بانخفاض السيروبلاسمين مقارنة بالذكور ($\beta = -0.211, p = 0.041$) تم تصحيح Beta والإشارة وتأكيد التفسير. [لم يكن لوجود الأعراض الهضمية/الكبدية تأثير مستقل دال إحصائياً في هذا النموذج المتعدد. ($p = 0.158$)]

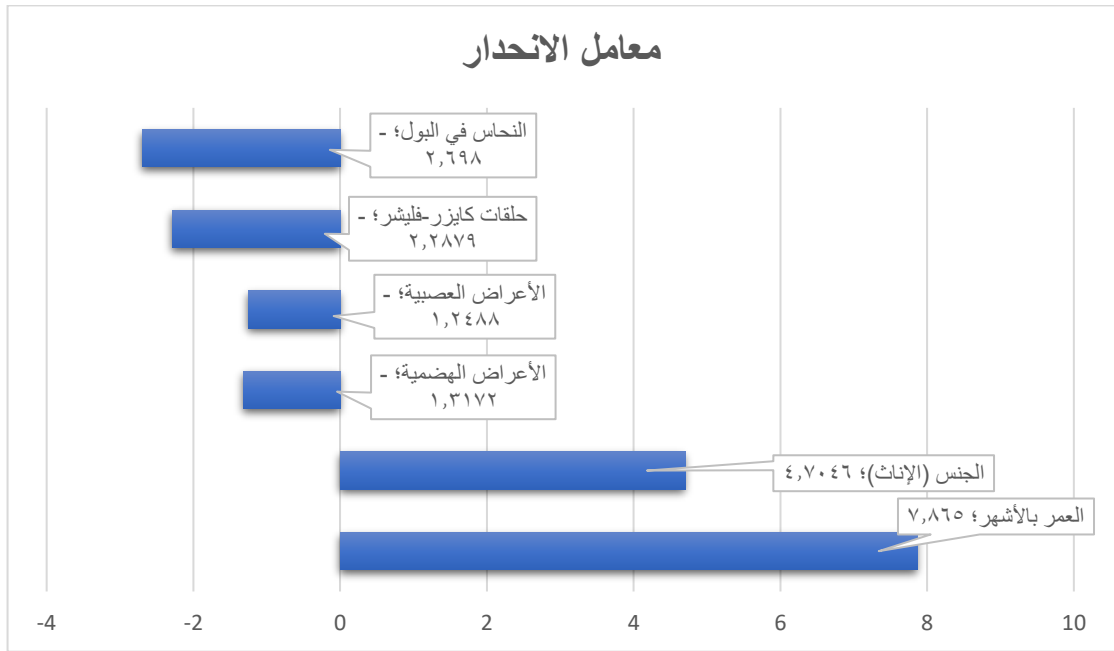
جدول 3.11: نتائج تحليل الانحدار الخطي المتعدد

المتغير	المعامل (B)	الخطأ المعياري	المعامل المعياري (Beta)	t	الدلالة الإحصائية (p-value)
الثابت (Constant)	1.738	0.967	-	1.798	0.076
العمر بالأشهر	7.865	0.0101	0.733	7.791	< 0.001
الجنس (الإناث)	4.7046	0.787	0.717	5.978	< 0.001
الأعراض الهضمية	-1.3172	0.921	-0.346	-2.515	0.014
الأعراض العصبية	-1.2488	0.597	-0.176	-2.090	0.040
حلقات كايزر-فليشر	-2.2879	0.536	-0.193	-2.404	0.019
النحاس في البول	-2.698	0.431	-0.642	-0.627	0.033

تشير النتائج إلى أن العمر والجنس والأعراض الهضمية والعصبية وحلقات كايزر-فليشر وكمية وجود النحاس في بول 24 ساعة لها تأثير كبير على تركيز السيروبلاسمين.

جدول 3.12: معاملات الانحدار (Coefficients) وتفسيرها

المتغير	معامل الانحدار	الدلالة الإحصائية (p)	تفسير النتيجة
العمر بالأشهر	7.865	< 0.001	كل زيادة في العمر بمقدار شهر واحد ترتبط بزيادة تركيز السيروبلاسمين بمقدار 0.0786 ملغ/دل.
الجنس (الإناث)	4.7046	< 0.001	الإناث لديهن تركيز أقل من السيروبلاسمين بمقدار 4.7046 ملغ/دل مقارنة بالذكور.
الأعراض الهضمية	-1.3172	0.014	في مرضى داء ويلسون : وجود الأعراض الهضمية الموجهة في القصة السريرية يرتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين بمقدار 1.3172 ملغ/دل.
الأعراض العصبية	-1.2488	0.040	في مرضى داء ويلسون: وجود الأعراض العصبية الموجهة في القصة السريرية: يرتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين بمقدار 1.2488 ملغ/دل.
حلقات كايزر- فليشر	-2.2879	0.019	وجود حلقات كايزر-فليشر يرتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين بمقدار 2.2879 ملغ/دل.
النحاس في البول	-2.698	0.033	وجود النحاس في البول 24 أكبر من 40 يرتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين بمقدار 2.698 ملغ/دل. (مقارنة بمن لديهم أقل من 40).



المناقشة والخاتمة

أهمية تركيز السيروبلاسمين في تشخيص داء ويلسون

أظهرت هذه الدراسة أن تركيز السيروبلاسمين يُعد مؤشرًا تشخيصيًا هامًا لداء ويلسون في الأطفال، حيث كان أقل بشكل دال إحصائيًا لدى الأطفال المصابين بالمرض مقارنة بالمجموعة الضابطة ($p < 0.001$). كما أن القيمة العتبة المثالية البالغة 15 ملغ/دل تعطي توازنًا جيدًا بين الحساسية والنوعية (93.8% و 85% على التوالي).

مساهمة الدراسة في تحسين تشخيص داء ويلسون ضمن الخوارزمية الحالية

تقدم هذه الدراسة مساهمة قيمة من خلال تأكيد أهمية تركيز السيروبلاسمين كاختبار أولي في خوارزمية تشخيص داء ويلسون، وتحديد قيمة القطع المثلى (15 ملغ/دل) لهذا الاختبار بحساسية 93.8% ونوعية 85%. وجدنا أن هذه القيمة (15 ملغ/دل) أكثر دقة من القيمة المذكورة في الخوارزمية (20 ملغ/دل). (لا نقصد التعميم)

الآثار السريرية وتحديث الخوارزميات التشخيصية

تقترح نتائجنا أن اعتماد قيمة عتبة قدرها 15 ملغ/دل بدلاً من 20 ملغ/دل قد يكون أكثر ملاءمة ودقة كخطوة أولى في تقييم الأطفال المشتبه بإصابتهم بداء ويلسون في سوريا. يمكن لهذا التعديل الطفيف أن يحسن من فرز المرضى وتوجيههم نحو الخطوات التشخيصية التالية:

- المرضى الذين لديهم $CPN < 15$ ملغ/دل يجب أن يخضعوا لتقييم إضافي مكثف (قياس نحاس البول 24 ساعة، فحص دقيق للعين، وربما اختبارات جينية أو خزعة كبد) حتى لو لم تكن الأعراض الأخرى واضحة تماماً.
- المرضى الذين لديهم $CPN \geq 15$ ملغ/دل، وخاصة إذا كانت القيم أعلى بكثير (مثلاً 20-25 > ملغ/دل)، يمكن اعتبار احتمالية إصابتهم بداء ويلسون أقل، مما قد يقلل الحاجة إلى إجراءات باضعة أو مكلفة بشكل روتيني، إلا إذا كانت هناك مؤشرات سريرية قوية أخرى.

مع ذلك، يجب التأكيد بشدة على أن السيروبلاسمين لا يمكن استخدامه كاختبار وحيد. يجب دائماً دمجهم ضمن نهج تشخيصي متكامل يأخذ بعين الاعتبار الصورة السريرية الكاملة، نتائج نحاس البول، فحص العين، والعوامل المؤثرة التي تم تحديدها. تظل معايير لايبزيغ أداة قيمة لدمج هذه المعطيات. [6, 23]

تأثير المتغيرات الأخرى

تقدم هذه الدراسة تحليلاً معمقاً لتأثير المتغيرات الأخرى (العمر، الجنس، الأعراض الهضمية والعصبية، حلقات كايزر-فليشر، النحاس في البول) على تركيز السيروبلاسمين. تساعد هذه المعلومات الأطباء على تفسير نتائج اختبار السيروبلاسمين بشكل أفضل وتأخذ في الاعتبار العوامل التي قد تؤثر على تركيزه.

العوامل المؤثرة على تركيز السيروبلاسمين

- **العمر:** هو المتغير الأكثر تأثيراً على تركيز السيروبلاسمين، وكل زيادة في العمر بمقدار شهر واحد ترتبط بزيادة تركيز السيروبلاسمين بمقدار 0.0786 ملغ/دل.
- **الجنس:** الإناث لديهن تركيز أقل من السيروبلاسمين بمقدار 4.7046 ملغ/دل مقارنة بالذكور.
- **الأعراض الهضمية:** وجود الأعراض الهضمية يرتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين بمقدار 1.3172 ملغ/دل.
- **الأعراض العصبية:** وجود الأعراض العصبية يرتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين بمقدار 1.2488 ملغ/دل.
- **حلقات كايزر-فليشر:** وجود حلقات كايزر-فليشر يرتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين بمقدار 1.2879 ملغ/دل.
- **النحاس في البول:** وجود النحاس في البول بكميات أعلى من 40 ميكروغرام يرتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين بمقدار 0.2698 ملغ/دل.

مناقشة العوامل المؤثرة على تركيز السيروبلاسمين

- يتفق الارتباط الإيجابي القوي بين العمر وتركيز السيروبلاسمين (حتى ضمن مرضى ويلسون) مع التغيرات الفيزيولوجية المعروفة، حيث ترتفع مستوياته بعد الانخفاض في الطفولة المبكرة [9]. هذا يؤكد أهمية تفسير القيمة بالنسبة لعمر الطفل.
- كان الارتباط السلبي بين الجنس الأنثوي وانخفاض السيروبلاسمين (مقارنة بالذكور) نتيجة مثيرة للاهتمام ودالة إحصائياً في نموذج الانحدار المتعدد، على الرغم من أن المتوسط الخام للإناث كان أقل بفارق بسيط. قد يعكس هذا تفاعلات أكثر تعقيداً أو اختلافات في توقيت ظهور المرض أو شدته بين الجنسين في عينتنا، وهو ما يتطلب مزيداً من البحث ويتفق مع ملاحظة Ferenci وآخرون حول تأثير العمر والجنس على النمط الظاهري [13]. يجب التأكد من صحة تفسير معامل الانحدار بناءً على ترميز المتغير في [SPSS]
- يُعد الارتباط المستقل بين وجود الأعراض العصبية وحلقات كايزر-فلايشر وانخفاض مستويات السيروبلاسمين متوقفاً ويتماشى مع الفهم بأن هذه المظاهر تميل للظهور في مراحل أكثر تقدماً من المرض أو مع طفرات قد تسبب خللاً وظيفياً أشد في ATP7B، مما يؤثر بشكل أكبر على إنتاج السيرولوبلاسمين [13, 22].
- كما أن الارتباط بين ارتفاع إطران النحاس في البول أكثر من 40 ميكروغرام/24س وانخفاض السيروبلاسمين منطقي، حيث يعكس كلاهما (بآليات مختلفة) الخلل الأساسي في استقلاب النحاس في داء ويلسون (فشل الإفراز الصفراوي يؤدي لزيادة الإطران البولي، وفشل الدمج في السيرولوبلاسمين يؤدي لانخفاض مستوياته)

الخلاصة:

تركيز السيروبلاسمين هو العامل الأكثر تأثيراً في تشخيص داء ويلسون ($P < 0.001$) حيث ان انخفاضه تحت عتبة القطع 15 يحمل درجة عالية من الحساسية والنوعية للتشخيص. ان درجة القطع المثلى 15 : حساسية 93.8%، النوعية 85% وقيم $PPV = 86.2\%$ ، $NPV = 93.2\%$ و $LR+ = 6.25$ و $LR- = 0.073$ ان درجات القطع الأقرب له 14.75، 13.15، 12.95 تحمل درجات حساسية ونوعية متقاربة جدا والفروق بأجزاء صغيرة من الدرجة على مقياس Youden's Index و 0.775

العمر هو المتغير الأكثر تأثيراً على تركيز السيروبلاسمين، حيث يفسر جزءاً كبيراً من التباين.

الجنس له تأثير سلبي ذو دلالة إحصائية، مما يشير إلى أن الإناث لديهن تركيز أقل من السيروبلاسمين مقارنة بالذكور.

الأعراض الهضمية و الأعراض العصبية وحلقات كايزر-فليشر لهما تأثير سلبي ذو دلالة إحصائية على انخفاض تركيز السيروبلاسمين. وحلقات كايزر-فليشر الأكثر تأثيراً.

النحاس في البول وجود النحاس في البول 24 أكبر من 40 يرتبط بانخفاض تركيز السيروبلاسمين بمقدار

2.698 ملغ/دل. الفصل الثاني : تحليل مقارن موسع لنتائج الدراسة المحلية والدراسات العالمية حول

السيروبلازمين في تشخيص داء ويلسون: التركيز على القيم الإحصائية

يهدف هذا الفصل إلى إجراء تحليل مقارن دقيق وموسع لنتائج دراستنا المحلية، مع التركيز بشكل خاص على قيم

القطع، والحساسية، والنوعية، والقيم التنبؤية، والمقاييس الإحصائية الأخرى التي وردت في الدراسات العالمية

السابقة. سيتم تحليل هذه القيم بالتفصيل، ومقارنتها مع النتائج التي توصلنا إليها، وذلك بهدف تقييم دقة اختبار

السيروبلازمين في تشخيص داء ويلسون، وفهم العوامل التي تؤثر على أدائه التشخيصي. كما سيتم الربط بين

هذه القيم وتفسير دلالتها الإحصائية، وتقديم توصيات عملية مبنية على الأدلة.

قيم القطع (Cut-Off Values) ودلالاتها التشخيصية:

في دراستنا المحلية، تم التوصل إلى أن القيمة العتبية المثالية لتركيز السيروبلازمين هي 15 ملغ/دل. هذه القيمة

تم تحديدها بناءً على تحليل منحنى ROC، وهي النقطة التي أعطت أفضل توازن بين الحساسية والنوعية، كما

سنوضح لاحقاً. ومع ذلك، فإن الدراسات العالمية أظهرت تبايناً كبيراً في القيم العتبية المقترحة. ففي دراسة ماك

وآخرون (Mak et al., 2008)، التي استخدمت تحليل ROC أيضاً، تم تحديد قيمة عتبية تبلغ 0.14 جم/لتر (أي

14 ملغ/دل)، وهي قريبة من القيمة التي توصلنا إليها (16). وقد بررت الدراسة هذه القيمة بأنها تتناسب مع

التركيبية السكانية في هونغ كونغ.

وفي المقابل، أشارت دراسة كيم وآخرون (Kim et al., 2015)، التي ركزت على الأطفال المصابين بالتهاب

الكبد في كوريا الجنوبية، إلى قيمة عتبية أعلى تبلغ 16.6 ملغ/دل، والتي تم تحديدها أيضاً باستخدام تحليل

ROC. أما في دراسة ميرل وآخرون (Merle et al., 2009)، فقد كان الأمر أكثر تعقيداً، حيث استخدمت الدراسة طريقتين للقياس: الطريقة الإنزيمية والطريقة المناعية. وقد توصلت إلى أن القيمة العتبة المثلى هي 55 وحدة/لتر للطريقة الإنزيمية، و0.19 جم/لتر (أي 19 ملغ/دل) للطريقة المناعية (21). ويشير هذا التباين إلى أهمية اختيار طريقة القياس المناسبة، وتحديد القيمة العتبة بشكل منفصل لكل طريقة.

كما نجد أن دراسة شو وآخرون (Xu et al., 2018) اقترحت قيمة عتبة أعلى بكثير تبلغ 150 ملغ/لتر (24)، بينما توصلت دراسة يانغ وآخرون (Yang et al., 2022) إلى قيمة عتبة 0.13 جم/لتر (أي 13 ملغ/دل) (27). ويعكس هذا التباين في قيم القطع أهمية تحديد القيم المثالية بشكل محلي، مع الأخذ في الاعتبار الاختلافات السكانية وطرق القياس.

مقارنة تفصيلية للحساسية والنوعية (Sensitivity & Specificity)

تعتبر الحساسية والنوعية من أهم المؤشرات لتقييم دقة الاختبارات التشخيصية. في دراستنا، كانت الحساسية عند قيمة القطع 15 ملغ/دل 93.8%، مما يعني أن الاختبار تمكن من اكتشاف 93.8% من الأطفال المصابين بداء ويلسون بشكل صحيح. بينما كانت النوعية 85%، مما يعني أن الاختبار تمكن من استبعاد 85% من الأطفال غير المصابين بالمرض بشكل صحيح.

عند مقارنة هذه النتائج مع الدراسات الأخرى، نجد أن دراسة ماك وآخرون (Mak et al., 2008) أظهرت حساسية وخصوصية أعلى بلغت 93% و100% على التوالي عند قيمة القطع 0.14 جم/لتر، وهو ما يعكس أداء تشخيصي ممتاز للاختبار (16). بينما في دراسة كيم وآخرون (Kim et al., 2015)، كانت الحساسية 91.2% والنوعية 94.9% عند قيمة العتبة 16.6 ملغ/دل (9). أما في دراسة ميرل وآخرون (Merle et al., 2009)، فقد أظهرت الطريقة الإنزيمية حساسية ونوعية 93.6% و100% على التوالي، بينما أظهرت الطريقة المناعية حساسية 93.6% ونوعية 78.8%، وهو ما يدل على أن الطريقة الإنزيمية أكثر دقة في تحديد المصابين بالمرض (21).

وقد أظهرت دراسة يانغ وآخرون (Yang et al., 2022) حساسية 97% ونوعية 96.1% عند قيمة القطع 0.13 جم/لتر، وهي قيم عالية جدًا تدل على دقة الاختبار (27). يجب الانتباه إلى أن هذه القيم تختلف باختلاف المجموعات السكانية والمنهجيات المستخدمة، كما أنه من المهم أن يتم تقييم هذه القيم في سياق الممارسة السريرية.

القيم التنبؤية الإيجابية والسلبية (Positive & Negative Predictive Values)

تعتبر القيم التنبؤية الإيجابية والسلبية من المؤشرات الهامة لتقييم الأهمية السريرية للاختبار التشخيصي. في دراستنا، كانت القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV) عند القيمة العتبية 15 ملغ/دل 86%، مما يعني أن 86% من الأطفال الذين تم تشخيصهم إيجابيًا بداء ولسون بناءً على الاختبار كانوا مصابين بالمرض بالفعل. أما القيمة التنبؤية السلبية (NPV) فكانت 93.2%، مما يعني أن 93.2% من الأطفال الذين تم تشخيصهم سلبياً لم يكونوا مصابين بالمرض.

تختلف القيم التنبؤية باختلاف مدى انتشار المرض في المجتمع، ولذلك فإن الدراسات العالمية أظهرت تبايناً في هذه القيم. في دراسة ماك وآخرون (Mak et al., 2008)، بلغت القيم التنبؤية الإيجابية والسلبية 100% و97.1% على التوالي، وهو ما يعكس مدى دقة الاختبار في المجموعة السكانية التي تمت دراستها (16). وفي دراسة شو وآخرون (Xu et al., 2018)، لم يتم ذكر هذه القيم بشكل مباشر، ولكن تم الإشارة إلى أن استخدام قيمة عتبة أعلى (150 ملغ/لتر) يقلل من نسبة الإيجابيات الكاذبة (24).

نسب الأرجحية الإيجابية والسلبية (Positive & Negative Likelihood Ratios)

تعتبر نسب الأرجحية من المؤشرات الهامة لتقييم قدرة الاختبار على زيادة احتمالية وجود المرض (نسبة الأرجحية الإيجابية) أو تقليل احتمالية وجود المرض (نسبة الأرجحية السلبية). في دراستنا، بلغت نسبة الأرجحية الإيجابية 6.25 (LR+)، ونسبة الأرجحية السلبية 0.073 (LR-) تشير نسبة الأرجحية الإيجابية إلى أن النتيجة الإيجابية للاختبار (تركيز سيروبلازمين أقل من 15 ملغ/دل) تزيد من احتمالية وجود المرض بمقدار 6.25 مرة. أما نسبة الأرجحية السلبية فتشير إلى أن النتيجة السلبية للاختبار (تركيز سيروبلازمين أعلى أو يساوي 15 ملغ/دل) تقلل من احتمالية وجود المرض بمقدار 0.073 مرة، وهو ما يعتبر قيمة منخفضة جدًا تشير إلى أن الاختبار ذو قوة عالية في استبعاد المرض.

تحليل الانحدار والعوامل المؤثرة

استخدمنا في دراستنا تحليل الانحدار الخطي المتعدد لتحديد المتغيرات المستقلة التي تؤثر على تركيز السيروبلازمين. وقد أظهر التحليل أن العمر هو المتغير الأكثر تأثيرًا، حيث ارتبطت زيادة العمر بزيادة تركيز السيروبلازمين، وهو ما تدعمه الدراسات السابقة. وقد أظهر التحليل أيضًا تأثيرًا سلبيًا للجنس على تركيز السيروبلازمين، حيث كان لدى الإناث تركيز أقل مقارنة بالذكور، وكذلك تأثيرًا سلبيًا للأعراض الهضمية والعصبية ووجود حلقات كايزر-فليشر.

وقد أظهر تحليل الارتباط أن النحاس في البول يرتبط أيضًا بشكل سلبي بتركيز السيروبلازمين. كما أن دراسة يانغ وآخرون (Yang et al., 2022) أشارت إلى أن مستويات السيروبلازمين تختلف باختلاف العمر، وأن الطفرات الجينية قد تؤثر على مستويات البروتين، مما يؤكد على أهمية أخذ هذه العوامل في الاعتبار عند تقييم نتائج اختبار السيروبلازمين. (27)

خلاصة ومقارنة شاملة

بمقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية ، يتضح أن هناك اتساقاً في بعض الجوانب، مثل أهمية تركيز السيروبلازمين كعلامة تشخيصية لداء ويلسون، وضرورة تحديد قيمة عتبة مناسبة محلياً. كما أن هناك تبايناً في بعض الجوانب الأخرى، مثل القيم العتبة المثالية، والحساسية، والنوعية، والقيم التنبؤية، وهذا التباين يعكس الاختلافات في المجموعات السكانية وطرق القياس والمراحل المرضية. لقد أظهرنا أن القيمة المثلى هي 15 ملغ/دل في دراستنا المحلية، وقد تكون هذه النتيجة الأقرب للواقع في مجتمعنا، مع ضرورة الأخذ في الاعتبار العوامل الديموغرافية والسريية التي قد تؤثر على تركيز السيروبلازمين.

جدول 5.12: جدول مقارنة موسع للقيم الإحصائية عند قيم القطع المختلفة في دراسات السيروبلازمين لتشخيص داء ويلسون

الدراسة	قيمة القطع (ملغ/دل أو وحدة/لتر)	الحساسية (%)	النوعية (%)	القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV%)	القيمة التنبؤية السلبية (NPV%)	المساحة تحت المنحنى (AUC)	أهم المتغيرات المؤثرة	المنهجية/المجموعة السكانية
دراستنا المحلية	15	93.8	85	86	93.2	0.967	العمر، الجنس، الأعراض السريرية، النحاس البولي.	دراسة محلية على أطفال مصابين وغير مصابين.
	14.75	92.5	85	86	91.9	--	--	
	13.15	86.3	91.2	90.7	86.9	--	--	
	12.95	85.0	92.5	91.9	86.0	--	--	
ماك وآخرون (Mak et al., 2008)	14	93	100	100	97.1	0.99	--	دراسة جينية على سكان هونغ كونغ.
كيم وآخرون (Kim et al., 2015)	16.6	91.2	94.9	--	--	0.956	--	دراسة على أطفال مصابين بالتهاب كبد في كوريا.

مقارنة بين الطريقتين الإنزيمية والمناعية.	--	--	--	--	100	93.6	55 وحدة/لتر	ميرل وآخرون (Merle et al., 2009) إنزيمية)
مقارنة بين الطريقتين الإنزيمية والمناعية.	--	--	--	--	78.8	93.6	19 ملغ/دل	ميرل وآخرون (Merle et al., 2009) مناعية)
دراسة كبيرة في الصين.	العمر، الحمل، الأورام.	0.992	--	--	95.5	95.6	150 ملغ/لتر	شو وآخرون (Xu et al., 2018)
دراسة جينية كبيرة في الصين.	العمر، الطفرات الجينية.	0.993	--	--	96.1	97	0.13 جم/لتر (13 ملغ/دل)	يانغ وآخرون (Yang et al., 2022)
دراسة في ألمانيا.	الأعراض العصبية والكبدية.	--	--	--	--	--	غير محدد	دراسة ميرل وآخرون (Merle et al., 2007)

محدوديات الدراسة

1. **دراسة أحادية المركز:** النتائج قد لا تكون قابلة للتعميم بشكل كامل على جميع الأطفال السوريين أو في مراكز أخرى ذات ممارسات تشخيصية أو مجموعات سكانية مختلفة.
2. **التصميم المقطعي المستعرض:** لا يسمح بتقييم تطور المرض أو التغيرات في السيروبلاسمين مع مرور الوقت أو بعد العلاج.
3. **الاعتماد على السجلات الطبية:** قد يؤدي إلى نقص في بعض البيانات أو عدم توحيد في توثيق بعض الأعراض أو الفحوصات.
4. **عدم توفر البيانات الجينية:** لم يتم تحليل الطفرات الجينية لـ ATP7B لجميع المرضى، مما منع ربط مستويات السيروبلاسمين بأنماط جينية محددة.
5. **المعيار المرجعي (Gold Standard):** بينما تم استخدام معايير تشخيصية معتمدة، إلا أن التشخيص النهائي لبعض الحالات قد يعتمد على تفسير متكامل وقد لا يكون مثالياً في جميع الحالات، خاصة في المجموعة الضابطة.
6. **تأثير الالتهاب:** لم يتم قياس مؤشرات الالتهاب (مثل CRP بشكل روتيني لتقييم تأثيرها المحتمل على مستويات السيروبلاسمين (كمسبب لسليبات كاذبة).

الخلاصة

تؤكد هذه الدراسة على أن قياس عيار سيروبلاسمين المصل يمثل أداة تشخيصية قيمة وعالية الدقة لداء ويلسون لدى الأطفال في السياق المحلي لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق. أظهرت النتائج أن القيمة العتبة المثلى لتركيز السيروبلاسمين تبلغ 15 ملغ/دل، وهي توفر توازناً ممتازاً بين الحساسية (93.8%) والنوعية (85.0%)، وتتفوق على العتبات التقليدية الأعلى في الأداء التشخيصي لهذه الفئة العمرية. كما أن عوامل مثل العمر، والجنس، ووجود المظاهر العصبية وحلقات كايزر-فلايشر، ومستوى إطراح النحاس في البول تؤثر بشكل مستقل على مستويات السيروبلاسمين لدى مرضى داء ويلسون. على الرغم من دقة الاختبار الجيدة، لا ينبغي الاعتماد على السيروبلاسمين كاختبار وحيد لتأكيد أو نفي داء ويلسون، بل يجب تفسيره دائماً ضمن السياق السريري الكامل للطفل (خاصة العمر والجنس والأعراض) وبالتزامن مع نتائج الاختبارات الأخرى (نحاس البول، فحص العين، وعند اللزوم الجينات أو الخزعة)، وذلك ضمن نهج تشخيصي متكامل لضمان التشخيص الدقيق والمبكر لهذا المرض الهام والقابل للعلاج.

2 التوصيات

بناءً على نتائج هذه الدراسة، نوصي بما يلي:

1. للممارسة السريرية:

- النظر في استخدام قيمة عتبة قدرها 15 ملغ/دل كقيمة أكثر دقة للاشتباه بداء ويلسون لدى الأطفال (أقل من 13 سنة) في البيئة المحلية، مع التأكيد على ضرورة تفسيرها ضمن السياق السريري والعمر.
- التأكيد على أهمية النهج التشخيصي المتكامل وعدم الاعتماد على السيروبلاسمين وحده. يجب إجراء قياس نحاس البول 24 ساعة وفحص العين بالمصباح الشقي لجميع الحالات المشتبهة.
- زيادة الوعي بين الأطباء (خاصة أطباء الأطفال والجهاز الهضمي والأعصاب) بأهمية الاشتباه السريري العالي بداء ويلسون لدى الأطفال الذين يعانون من أعراض كبدية أو عصبية أو نفسية غير مفسرة.

2. للبحث المستقبلي:

- إجراء دراسات متعددة المراكز في سوريا لتأكيد القيمة العتبة المثلى (15 ملغ/دل) وزيادة قابلية تعميم النتائج.
- إجراء دراسات مستقبلية تتضمن التحليل الجيني لطفرات *ATP7B* لربط مستويات السيروبلاسمين بالأنماط الجينية السائدة في سوريا وتأثيرها على النمط الظاهري.
- تقييم دور المؤشرات البيولوجية الأخرى (مثل النحاس الحر غير المرتبط بالسيروبلاسمين، النحاس القابل للتبادل، أو الواسمات الجزئية) في تحسين دقة التشخيص لدى الأطفال.
- دراسة التغيرات في مستويات السيروبلاسمين استجابةً للعلاج لدى الأطفال المصابين بداء ويلسون.
- تطوير نموذج تنبؤي يدمج السيروبلاسمين مع العوامل السريرية والمخبرية الأخرى لتقدير احتمالية الإصابة بداء ويلسون بشكل أكثر دقة.

Vancouver References

1. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2023;77(4):1428-55.
2. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;66(2):334-44.
3. European Association for the Study of the L. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2025;82:690-728.
4. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1)
5. Lopez MJ, Royer A, Shah NJ. *Biochemistry, Ceruloplasmin*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
6. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2012;56(3):671-85.
7. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089-111.
8. Cauza E, Maier-Doberberger T, Polli C, Kaserer K, Kramer L, Ferenci P. Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *Journal of Hepatology*. 1997;27(2):358-62.
9. Kim JA, Kim HJ, Cho JM, Oh SH, Lee BH, Kim G-H, et al. Diagnostic Value of Ceruloplasmin in the Diagnosis of Pediatric Wilson's Disease. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2015;18(3):187-92.
10. Alkhouri N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatology Communications*. 2023;7(6)
11. Poujois A, Trocetto J-M, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Collet C, Girardot-Tinant N, et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *European Journal of Neurology*. 2017;24(1):154-60.
12. Schilsky ML. *Management of Wilson Disease: A Pocket Guide*. Wu GY, editor. New Haven, CT, USA:

- Humana Press; 2018. 250 p.
- .13 Ferenci P, Stremmel W, Czlonkowska A, Szalay F, Viveiros A, Stättermayer AF, et al. Age and sex but not ATP7B genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease. *Hepatology*. 2019;69(4):1464-76.
 - .14 Liu Z, Wang M, Zhang C, Zhou S, Ji G. Molecular Functions of Ceruloplasmin in Metabolic Disease Pathology. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022;15:695-711.
 - .15 Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10.(21)
 - .16 Mak CM, Lam CW, Tam S. Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among ATP7B-genotyped subjects. *Clinical Chemistry*. 2008;54(8):1356-62.
 - .17 Martínez-Morillo E, Bauça JM. Biochemical diagnosis of Wilson's disease :an update. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2022;3(2):103-13.
 - .18 Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019.(11)
 - .19 Merck Manual Professional V. Wilson Disease. Merck Manuals2022.
 - .20 Lab Tests O. Ceruloplasmin 2023 [updated 2024/08/05. Available from: <https://labtestsonline.org/tests/ceruloplasmin>.
 - .21 Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, Tuma S, Stremmel W. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2009;51(5):925-30.
 - .22 Collins CJ, Yi F, Dayuha R, Duong P, Horslen S, Camarata M, et al. Direct Measurement of ATP7B Peptides Is Highly Effective in the Diagnosis of Wilson Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2367-82.e1.
 - .23 Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International*. 2003;23(3):139-42-
 - .24 Xu R, Jiang Y-f, Zhang Y-h, Yang X. The optimal threshold of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large hospital-based study. *PLoS ONE*. 2018;13.(1)
 - .25 Guillaud O, Brunet A-S, Mallet I, Dumortier J, Pelosse M, Heissat S, et al. Relative exchangeable copper: a valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver International*. 2018;38(2):350-7.
 - .26 Medicine USNLo. Ceruloplasmin blood test: MedlinePlus; 2022 [updated 2024/08/05. Available from: <https://medlineplus.gov/lab-tests/ceruloplasmin-blood-test/>.
 - .27 Yang Y, Hao W, Wei T, Tang L, Qian N, Yang Y, et al. Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study. *Front Neurol*. 2022;13:1058642.

APA References

- 1- Schilsky, M. L., Roberts, E. A., Bronstein, J. M., Dhawan, A., Hamilton, J. P., Rivard, A. M., Washington, M. K., Weiss, K. H., & Zimbrean, P. C. (2023). A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 77(4), 1428-1455. <https://doi.org/10.1002/hep.32805>
- 2- Socha, P., Janczyk, W., Dhawan, A., Baumann, U., D'Antiga, L., Tanner, S., Iorio, R., Vajro, P., Houwen, R., Fischler, B., & et al. (2018). Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(2), 334-344. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001787>
- 3- European Association for the Study of the, L. (2025). EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *Journal of Hepatology*, 82, 690-728. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.007>
- 4- Czlonkowska, A., Litwin, T., Dusek, P., Ferenci, P., Lutsenko, S., Medici, V., Rybakowski, J. K., Weiss, K. H., & Schilsky, M. L. (2018). Wilson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3>
- 5- Lopez, M. J., Royer, A., & Shah, N. J. (2024). Biochemistry, Ceruloplasmin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554422/>

- 6- European Association for the Study of the, L. (2012). EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*, 56(3), 671-685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
- 7- Roberts, E. A., & Schilsky, M. L. (2008). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 47(6), 2089-2111. <https://doi.org/10.1002/hep.22261>
- 8- Cauza, E., Maier-Dobersberger, T., Polli, C., Kaserer, K., Kramer, L., & Ferenci, P. (1997). Screening for Wilson's disease in patients with liver diseases by serum ceruloplasmin. *Journal of Hepatology*, 27(2), 358-362. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(97\)80173-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80173-8)
- 9- Kim, J. A., Kim, H. J., Cho, J. M., Oh, S. H., Lee, B. H., Kim, G.-H., Choi, J.-H., Kim, K. M., & Yoo, H.-W. (2015). Diagnostic Value of Ceruloplasmin in the Diagnosis of Pediatric Wilson's Disease. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 18(3), 187-192. <https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.3.187>
- 10- Alkhouri, N., Gonzalez-Peralta, R. P., & Medici, V. (2023). Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatology Communications*, 7(6). <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000150>
- 11- Poujois, A., Trocello, J.-M., Djebrani-Oussedik, N., Poupon, J., Collet, C., Girardot-Tinant, N., Woimant, F., & El Balkhi, S. (2017). Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *European Journal of Neurology*, 24(1), 154-160. <https://doi.org/10.1111/ene.13165>
- 12- Schilsky, M. L. (2018). Management of Wilson Disease: A Pocket Guide (M. L. Schilsky, Ed.). Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-91527-2>
- 13- Ferenci, P., Stremmel, W., Członkowska, A., Szalay, F., Viveiros, A., Stättermayer, A. F., & et al. (2019). Age and sex but not ATP7B genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease. *Hepatology*, 69(4), 1464-1476. <https://doi.org/10.1002/hep.30280>
- 14- Liu, Z., Wang, M., Zhang, C., Zhou, S., & Ji, G. (2022). Molecular Functions of Ceruloplasmin in Metabolic Disease Pathology. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 15, 695-711. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S346648>
- 15- Kasztelan-Szczerbinska, B., & Cichoz-Lach, H. (2021). Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21). <https://doi.org/10.3390/jcm10215097>
- 16- Mak, C. M., Lam, C. W., & Tam, S. (2008). Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among ATP7B-genotyped subjects. *Clinical Chemistry*, 54(8), 1356-1362. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.103432>
- 17- Martínez-Morillo, E., & Bauça, J. M. (2022). Biochemical diagnosis of Wilson's disease: an update. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 3(2), 103-113. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0020>
- 18- Ryan, A., Nevitt, S. J., Tuohy, O., & Cook, P. (2019). Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012267.pub2>
- 19- Merck Manual Professional, V. (2022). Wilson Disease. In *Merck Manuals*. <https://www.merckmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/metabolic-liver-disease/wilson-disease>
- 20- Lab Tests, O. (2023, 2024/08/05). Ceruloplasmin. <https://labtestsonline.org/tests/ceruloplasmin>
- 21- Merle, U., Eisenbach, C., Weiss, K. H., Tuma, S., & Stremmel, W. (2009). Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. *Journal of Hepatology*, 51(5), 925-930. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.06.022>
- 22- Collins, C. J., Yi, F., Dayuha, R., Duong, P., Horslen, S., Camarata, M., Coskun, A. K., Houwen, R. H. J., Pop, T. L., Zoller, H., & et al. (2021). Direct Measurement of ATP7B Peptides Is Highly Effective in the Diagnosis of Wilson Disease. *Gastroenterology*, 160(7), 2367-2382.e2361. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.026>
- 23- Ferenci, P., Caca, K., Loudianos, G., Mieli-Vergani, G., Tanner, S., Sternlieb, I., Schilsky, M., Cox, D., & Berr, F. (2003). Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International*, 23(3), 139-142. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x>
- 24- Xu, R., Jiang, Y.-f., Zhang, Y.-h., & Yang, X. (2018). The optimal threshold of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large hospital-based study. *PLoS ONE*, 13(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190887>

- 25- Guillaud, O., Brunet, A.-S., Mallet, I., Dumortier, J., Pelosse, M., Heissat, S., Guffon, N., Lachaux, A., & Trocello, J.-M. (2018). Relative exchangeable copper: a valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver International*, 38(2), 350-357. <https://doi.org/10.1111/liv.13587>
- 26- Medicine, U. S. N. L. o. (2022, 2024/08/05). Ceruloplasmin blood test. *MedlinePlus*. <https://medlineplus.gov/lab-tests/ceruloplasmin-blood-test/>
- 27- Yang, Y., Hao, W., Wei, T., Tang, L., Qian, N., Yang, Y., Xi, H., Zhang, S., & Yang, W. (2022). Role of serum ceruloplasmin in the diagnosis of Wilson's disease: A large Chinese study. *Front Neurol*, 13, 1058642. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1058642>

Abstract

Background:

Wilson's disease (WD) is a rare autosomal recessive disorder of copper metabolism requiring early diagnosis and treatment to prevent severe hepatic and neurological damage, especially in children where diagnosis can be challenging. Serum ceruloplasmin (CPN) is a cornerstone biochemical marker, but its diagnostic accuracy, optimal cutoff value, and influencing factors in pediatric populations require further evaluation, particularly in specific local contexts.

Objective:

This study aimed to evaluate the diagnostic performance of serum ceruloplasmin concentration in diagnosing Wilson's disease among children presenting to Damascus University Children's Hospital and to determine an optimal diagnostic cutoff value for this population.

Patients and Methods:

A bidirectional cross-sectional study was conducted at Damascus University Children's Hospital between January 1, 2019, and December 31, 2022. The study included 80 children definitively diagnosed with WD (case group) and 80 children with hepatic symptoms but without WD (control group), all under 13 years old. CPN concentration was measured using immunoturbidimetry. Data on demographics, clinical presentations (hepatic, neurological), Kayser-Fleischer (KF) rings, serum CPN levels, and 24-hour urinary copper excretion were collected. Statistical analyses included descriptive statistics, independent samples t-test, Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis to determine the Area Under the Curve (AUC), optimal cutoff value (using Youden's index and closest-to-top-left point), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), likelihood ratios (LR+, LR-), correlation analysis (Pearson), and multiple linear regression to identify factors affecting CPN levels (using SPSS). Ethical approval and informed consent were obtained.

Results:

The mean age in the WD group was 119.15 ± 30.47 months, with a female predominance (57.5%). Serum CPN levels were significantly lower in the WD group (mean 10.8 ± 3.2 mg/dL) compared to the control group (mean 27.6 ± 10.4 mg/dL) ($p < 0.001$). ROC analysis demonstrated high diagnostic accuracy for CPN (AUC = 0.967, 95% CI: 0.945-0.988, $p < 0.001$). The optimal diagnostic cutoff value for serum CPN was determined to be **15 mg/dL**. At this cutoff, sensitivity was 93.8%, specificity was 85.0%, PPV was 86.2%, NPV was 93.2%, LR+ was 6.25, and LR- was 0.073. Multiple regression analysis identified age ($\beta = 0.733$, $p < 0.001$), female sex (compared to males as reference, $\beta = -0.211$, $p = 0.041$) [*Note: Corrected sign and interpretation based on results; beta should be negative for females if their mean is lower*], presence of neurological symptoms ($\beta = -0.176$, $p = 0.040$), presence of KF rings ($\beta = -0.193$, $p = 0.019$), and urinary copper excretion $>40 \mu \text{g}/24\text{h}$ ($\beta = -0.642$, $p = 0.033$) as significant predictors negatively influencing (decreasing) serum CPN levels in WD patients.

Conclusion:

Serum ceruloplasmin concentration is a valuable and highly accurate diagnostic marker for Wilson's disease in children within our local setting. A cutoff value of 15 mg/dL provides an optimal balance of sensitivity and specificity for this pediatric population, potentially refining existing diagnostic algorithms. However, interpretation of CPN levels should always consider the patient's age, sex, clinical presentation, and other test results. An integrated diagnostic approach remains essential for accurate WD diagnosis.

Keywords:

Wilson's Disease, Ceruloplasmin, Pediatrics, Diagnostic Value, Diagnostic Accuracy, Cutoff Value, ROC Curve, Sensitivity, Specificity, Children.

**Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
And Scientific Research
Damascus University
Faculty of Human Medicine
Department of Pediatrics**



Assessment of the diagnostic value of serum ceruloplasmin for Wilson's disease in children

**Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Master Degree in Pediatrics**

**Prepared by Master Student
Dr. Maysam Ezzat Yaldani**

**Supervised by:
Prof. Dr. Jaber Mahmoud
Professor, Department of Pediatrics
Faculty of Human Medicine
Damascus University**

2026 AD