

## العلاقة بين نسبة الكريات الحمر الشائكة ودرجة قصور الكبد المزمن

الدكتور حسان زيزفون \*

الدكتور رياض جالق \*\*

عصام ديب \*\*\*

(قبل للنشر في 2004/2/26)

### □ الملخص □

شملت الدراسة 48 مريضاً مصاباً بداء كبدي مزمن و/أو تشمع، راجعوا مشفى الأسد الجامعي قسم الأمراض الباطنة خلال العام 2003. تم تصنيف المرضى وفق نظام تشيلد - بوف المعدل إلى ثلاث مجموعات. شكل مرضى Child's A المجموعة الأولى حيث بلغ عددهم 8 ونسبتهم 16.6% وبلغ متوسط نسبة الكريات الشائكة عندهم  $1.875 \pm 0.413\%$ . وشكل مرضى Child's B المجموعة الثانية وبلغ عددهم 18 مريضاً 37.5% وبلغ متوسط نسبة الكريات الشائكة لديهم  $3.844 \pm 0.095\%$  بينما شكل مرضى Child's C المجموعة الثالثة وبلغ عددهم 22 مريضاً 45.8% ومتوسط نسبة الكريات الشائكة  $7.2 \pm 0.555\%$ . لقد ظهر وجود فروق جوهرية كبيرة جداً بين نسبة الكريات الشائكة في المجموعات الثلاث ( $F = 0.05$  و  $P = 0.01$ )، كما لوحظ وجود فوارق جوهرية بين متوسطات نسب الكريات الشائكة ( $P = 0.001$ ) مما يثبت أن الكريات الشائكة ترتفع في الدم المحيطي لدى مرضى الداء الكبدي المزمن و/أو التشمع مع تقدم درجة القصور الكبدي وبالتالي يمكن أن يعتبر علامة تشير لسوء الإنذار. لقد كانت النسبة لدى مرضى التشمع الكحولي ذوي التصنيف Child's C  $7.91 \pm 0.183\%$  أعلى منها لدى مرضى Child's C العائد للتشمع النخري  $6.82 \pm 0.149\%$  ومرضى Child's C العائد لتشمع خفي المنشأ  $6.36 \pm 0.094\%$  (الفارق جوهري عند  $P = 0.01$  و  $P = 0.001$ ) مما يعني أن الكريات الشائكة تكون أكثر ارتفاعاً عند مرضى الداء الكبدي الكحولي مقارنة بأسباب التشمع الأخرى.

\* أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

\*\* مدرس في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

\*\*\* طالب دراسات عليا - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

## The Relationship between Acanthocytes Ratio and the Degree of Chronic Hepatic Failure

Dr. Hassan Zaezafoon\*  
Dr. Riad Jalek\*\*  
Issam Deeb\*\*\*

(Accepted 26/2/2004)

### □ ABSTRACT □

The study included 48 patients with chronic liver disease with/or cirrhosis visited or admitted to Al-Assad university hospital - department of internal medicine during 2003. According to the modified child - pugh system, patients were classified into 3 groups. First group was child's A patients, they were 8 patients (16.6%) with arithmetic mean of acanthocytic ratio ( $1.875 \pm 0.413\%$ ). Child's B patients were the second group, they were 18 patients (37.5%) and arithmetic mean of acanthocytic ratio was ( $3.844 \pm 0.095\%$ ). The last 22 patients with child's C were the third group (45.8%) with arithmetic mean ( $7.2 \pm 0.555\%$ ) for acanthocytes. There were significant differences among the groups. ( $F = 0.05$  &  $0.01$ ) and between the arithmetic means for acanthocytic ratio ( $P = 0.01$  &  $0.001$ ). these findings mean that acanthocytes increase in peripheral blood of patients with chronic liver disease with/or cirrhosis with the progress of hepatic failure and may considered as a sign of bad prognosis. The ratio of acanthocytes in child's C patients with alcoholic liver cirrhosis ( $7.91 \pm 0.183\%$ ) was greater than child's C patients with post-necrotic cirrhosis ( $6.82 \pm 0.149\%$ ) and child's C patients with cryptogenic cirrhosis ( $6.36 \pm 0.094\%$ ) and the difference was significant ( $P = 0.01$  &  $P = 0.001$ ).

\* Associated Professor At Department Of Internal Medicine - Faculty Of Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.

\*\* Lecturer At Department Of Internal Medicine - Faculty Of Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.

\*\*\* Post Graduate Student At Internal Medicine - Faculty Of Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria.

## مقدمة:

يمثل التشمع السبيل النسيجي المشترك والحديثة النهائية لمجموعة متنوعة من أدواء الكبد المزمنة، ويستغرق ترقى الداء الكبدى المزمّن إلى تشمع فترة تتراوح من أسابيع إلى سنوات [1]. ويتسم العديد من أنماط الأذية الكبدية المزمنة بحدوث التليف الذي يعتبر عكوساً، بالمقابل فإن التشمع يعرف نسيجياً بأنه حديثة منتشرة غير عكوسة تتميز بالنخر والتليف والانقلاب في البنية الهندسية الطبيعية للكبد إلى عقيدات شاذة بنيوياً تدعى العقيدات التجديدية [2].

إن تعبيرى التشمع والقصور الكبدى المزمّن ليسا مترادفين، رغم أن الأول يقود حتماً للثانى [3]. إن القصور الكبدى المزمّن تناذر معقد، يتطور في سياق أي داء كبدى مزمّن وينجم عن التخریب المخاتل والبطيء السير للخلايا الكبدية، ويجمع طائفة متنوعة من الشذوذات السريرية والمخبرية التي تنجم أساساً عن عجز وظائف الاصطناع والتصفية للخلايا الكبدية وعن فرط التوتر الباي [3,1].

إن تطور القصور الكبدى المزمّن في سياق أي داء كبدى مزمّن يقود للتمييز بين الداء الكبدى المزمّن المعاوض والداء الكبدى المزمّن غير المعاوض [3].

إن هناك ترابطاً ضعيفاً بين الموجودات النسيجية والصورة السريرية ففي حين يكون بعض المرضى المصابين بتشمع مشخص نسيجياً لاعرضيين تماماً ويتوقع لهم أن يعيشوا حياة طبيعية، فإن هناك مرضى آخرون يكون لديهم عدد وافر من الأعراض الأكثر شدة للداء الكبدى المزمّن بمراحله الانتهازية ولديهم فرصة محدودة للبقيا [1]. إن التشمع يعتبر سبباً شائعاً نسبياً للوفيات (السبب التاسع في الولايات المتحدة الأمريكية). وهو مسؤول عن 8,8 وفاة لكل 100 ألف من السكان فيها [4]، وأغلب المرضى يموتون في العقد الخامس أو السادس وهكذا فإن التشمع يعتبر سبباً مهماً للوفيات الباكرا [3,1].

تتعدد أسباب التشمع ذلك أن أي سبب يؤدي لموت الخلايا الكبدية المستمر أو المتكرر قد يقود للتشمع، وإن أهم سببين على مستوى العالم هما التهاب الكبد الحموي (B, C) والكحولية المزمنة [3]. وفي الولايات المتحدة الأمريكية تشير الإحصاءات للأسباب التالية [1]:

* التهاب الكبد C	26%
* الداء الكبدى الكحولى	21%
* التهاب الكبد C مع الداء الكبدى الكحولى	15%
* التهاب الكبد B مع أو بدون D	15%
* التشمع خفى المنشأ	18%
* منفرقات	5% وتشمل:

التهاب الكبد المناعى الذاتى - التشمع الصفراوى البدئى - التشمع الصفراوى الثانوى - التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئى - الهيموكرماتوز - داء ويلسون - عوز a<sub>1</sub> أنتي تريسين - الأدواء الحبيبية (مثل الساركويد) - داء خزن الغليكوجين النمط IV - الداء الكبدى المحدث دوائياً (مثل الميتوتريكسات، الأميودارون..)  
- انسداد الجريان الوريدى (متلازمة بودشيادي والداء الوريدي المسد) - التشمع القلبي (قصور مثلث الشرف، قصور قلب أيمن مزمّن، التهاب تامور عاصر).

تشمل المظاهر السريرية للداء الكبدي المزمن و/أو التشمع في مرحلة المعاوضة: اللويحات الصفرومية - ضخامة النكفة - الوحمة العنكبوتية - التثدي - تبدلات حجم الكبد (ضموره أو تضخمه) - ضخامة الطحال - الراحة الكبدية - تبقراط الأصابع - تققع دويتزان - الأظافر البيضاء - الصفرومات - علامات الحكمة - الضمور الخصوي - الفرفريات والتكدم - نحول العضلات والقرحات المصطبغة.

أما في مرحلة اللامعاوضة فنشاهد اعتلال الدماغ الكبدي والننانة الكبدية والحين وتوسع الأوردة على البطن والوذمة. ويعتبر كل من اليرقان مع/بدون الحمى مع/بدون فقدان أشعار البدن تظاهرات عامة للداء الكبدي المزمن والتشمع [5].

تشمل المظاهر المخبرية لسوء وظيفة الخلية الكبدية خلل إنشاء البروتين المسبب لنقص الألبومين وتطاول زمن البروثرومبين، وارتفاع البيلروبين وانخفاض البولة الدموية وارتفاع مستوى النشادر ويشارك فرط الطحالية الناجم عن ضخامة الطحال في إحداث فقر الدم ونقص الصفيحات ونقص الكريات البيض [5,1].

تشمل أهم اختلاطات الداء الكبدي المزمن والتشمع: النزف من دوالي أسفل المري - الحين المعند - الفتوق السرية - التهاب البريتوان الجرثومي العفوي - اعتلال الدماغ الكبدي - المتلازمة الكبدية الكلوية - المتلازمة الكبدية الرئوية وسرطانة الخلية الكبدية [5,3,1].

إن الأداة الأكثر شيوعاً في تقييم درجة القصور الكبدي المزمن وتحديد الإنذار هي نظام تشيلد - بوف - توركوت أو مايسمي مقياس تشيلد المعدل [1]، وقد أظهرت الدراسات الوبائية قدرة هذا النظام على التنبؤ بالبقيا [2] حيث يتوقع لمرضى المرحلة A أن يعيشوا 15 - 20 سنة في حين أن مرضى المرحلة C لايعيشون إلا حوالي 1 - 3 سنوات [2].

بشكل عام فإن موجودات سريرية ومخبرية معينة تترافق مع سوء الإنذار وتشمل: تدهور الوظيفة الكبدية الذي يتظاهر بازدياد اليرقان والحين وحدث اعتلال الدماغ الكبدي (بغيا ب سبب قابل للعلاج مثل الخمج). وإن ارتفاع مستوى البيلروبين وهبوط مستوى الألبومين ( $> 3 \text{ غ/دل}$ ) ونقص الصوديوم الملحوظ ( $> 120 \text{ ممول/ل}$ ) والذي لايعزى للعلاج بالمدرات) وتطاول زمن البروثرومبين تشير كلها لإنذار سيء [3].

جدول (1): تصنيف child - pugh للإنذار في التشمع

النقاط			المتغيرات
1	2	3	
لايوجد	مرحلة 1 - 2	مرحلة 3 - 4	اعتلال الدماغ الكبدي*
غائب	خفيف	متوسط إلى شديد	الحين
$> 2$	$2 - 3$	$< 3$	بيلروبين (مع/دل)
$> 4$	$4 - 10$	$< 10$	تشمع صفراوي بدئي
$< 3.5$	$2.8 - 3.5$	$> 2.8$	Alb الألبومين (غ/دل)
$> 4$ ثواني أو $100 - 54\%$ أو $> 1.7 \text{ INR}$	$4 - 6$ ثواني أو $44 - 54\%$ أو $1.7 - 2.3 \text{ INR}$	$< 6$ ثواني أو $44\%$ أو $< 2.3 \text{ INR}$	زمن البروثرومبين PT (تطاول بالتواني) أو INR

child's A = 7 >  
 child's B = 9 - 7  
 child's C = 9 <

\* يعتمد لتقييم اعتلال الدماغ الكبدي المقياس التالي [1]:

- درجة 0: تحت سريري، حالة عقلية طبيعية ولكن هناك تبدلات أصغرية في الذاكرة.  
 درجة 1: تخليط خفيف، شفق أو اكتئاب، نقص انتباه، قدرة منخفضة على إنجاز العمليات العقلية، هيجوية، اضطراب نظام النوم أو نمطه.  
 درجة 2: وسن، نعاس، عيوب أكبر في إنجاز العمليات العقلية، تبدلات واضحة في الشخصية، سلوك غير ملائم، عدم توجه متقطع (للوقت غالباً).  
 درجة 3: المريض وسنان ولكن قابل للإيقاظ، عاجز عن إنجاز العمليات العقلية، عدم توجه زمني ومكاني، تخليط ملحوظ، نساوة أحياناً نوبات غضب، الكلام موجود ولكن غير مفهوم.  
 درجة 4: سبات دون استجابة للتنبهات المؤلمة.

جدول (2): يوضح البقيا في التشمع [3]

الدرجة حسب Child-Pugh	البقيا %			الوفيات الكبدية %*
	سنة واحدة	5 سنوات	10 سنوات	
A	82	45	25	43
B	62	20	7	72
C	42	20	0	85

\* تضم القصور الكبدي، النزف المعدي المعوي وسرطانة الخلية الكبدية

على أية حال يبقى إنذار التشمع و/أو الداء الكبدي المزمن محتفظاً بسبب الأحداث الفاجعة التي تعترض السير بشكل مفاجئ مثل النزف من دوالي أسفل المري، أو سرطانة الخلية الكبدية أو المتلازمة الكبدية الكلوية [5,3].

تشمل التظاهرات الدموية للداء الكبدي المزمن و/أو التشمع: فقر الدم متعدد العوامل، نقص الصفائح، اضطرابات التخثر وضخامة الطحال مع فرط الطحالية المرافق [7,6]. وقد يكون فقر الدم المرافق للداء الكبدي المزمن ملحوظاً، إلا أنه لا يبدو مرتبطاً بدرجة القصور الخلوي الكبدي أو شدة الداء [7]. تشمل الشذوذات الشكلية المشاهدة لدى فحص لطاخة الدم المحيطي وجود خلايا هدفية وكريات شائكة ويعزى كلاهما لإنتاج الدم المضطرب [7]. إن فقر الدم المرافق للداء الكبدي المزمن و/أو التشمع عادة ما يكون سوي الحجم سوي الصباغ أو كبير الحجم (mcv ما بين 100 و 110 فمتوليتراً) وخصوصاً في الكحولية المزمنة وقد يكون ناقص الحجم ناقص الصباغ خصوصاً بوجود ضياع حاد، متكرر أو مزمن للدم من السبيل المعدي المعوي أو من نزوف الأغشية المخاطية الأخرى، مما ينجم عنه عوز حديد حقيقي [7] رغم أنه لدى الكحوليين غالباً ما تكون هناك زيادة في مخازن الحديد [6]. إن كبر حجم الكريات المشاهد عند مرضى الداء الكبدي المزمن و/أو التشمع لعللاقة له بفقر الدم عرطل الأرومات، وبزل نقي العظم لا يظهر تبدلات أرومية عرطلة [7]، إلا أنه قد يحدث عوز فولات وفقر دم

عرطل الأرومات حقيقي في سياق الكحولية المزمنة المسببة لسوء التغذية [7,6]. يتفاقم فقر الدم بوجود فرط الطحالية وفرط التوتر البابي والتأثير التمديدي لزيادة حجم المصورة الكلي [7]. تبدي الكريات الحمر نقصاً خفيفاً في نصف عمرها لدى مرضى الداء الكبدى المزمن و/أو التشمع وعادة مايكفي تكون الحمر الفعال لتعويض ذلك [7]، ومن الملاحظ أن نصف عمر الكريات الشائكة يكون ناقصاً بشدة مقارنة بالكريات الحمر الطبيعية أو الهدفية أو كبيرة الحجم الموجودة لدى مرضى الداء الكبدى المزمن و/أو التشمع [10].

تشمل الأسباب الانحلالية لفقر الدم عند هؤلاء المرضى فقر الدم الانحلالي إيجابي اختبار كومبس عند مرضى التهاب الكبد المزمن المناعي الذاتي [7] وفقر الدم الانحلالي الحاد العابر بالكريات الفموية عن مرضى الكحولية الشديدة [8] وتناذر زيف وهو انحلال عابر مترافق مع الاستحالة الشحمية للكبد ونقص سكر الدم [8] وفقر الدم بكثرة الكريات المشوكة لدى مرضى التشمع سيئي التغذية المصابين بنقص فوسفات ومغنيزيوم الدم الشديدين [8] وفقر الدم الانحلالي المتعلق بضخامة الطحال الاحتقائية وكثرة الكريات المكورة [8] والانحلال الدموي الناجم عن سمية النحاس لدى مرضى داء ويلسون [9,6] وفقر الدم بالخلايا الشائكة (المهمازية) [8,7,6] وأخيراً العيوب الخمائرية المشاهدة في مسراب الهكسوز أحادي الفوسفات الذي يشبه ماهو مشاهد عند اليوريميائيين [6]. قد تمارس حمة التهاب الكبد B تأثيراً منبطاً على تكوين الحمر مسببة فقر دم لانتسجي [7,6].

يعرف فقر الدم بالكريات الشائكة (المهمازية) المرافق للداء الكبدى المزمن بأنه فقر دم انحلاي يشاهد عند نسبة ضئيلة من مرضى التشمع (3 - 5%) في مراحله المتقدمة، وخصوصاً الداء الكبدى الكحولي ويتصف بسيطرة الكريات الشائكة في لطاخة الدم المحيطي، ويحمل إنذاراً مشؤوماً حيث يشير لقرب حدوث الوفاة [11,8]. إن الكريات الشائكة هي كريات حمر ذات حجم طبيعي أو متقلص بشكل خفيف وهي تملك 3 - 8 أشواك تتوزع بشكل غير منتظم وتكون مختلفة في طولها وعرضها [8,7]. تتوافر الكثير من التفاصيل المتعلقة بآليات تشكل الكريات الشائكة رغم أن الآلية النوعية تبقى مجهولة [7].

إن الشذوذ الأصلي في أغشية الكريات الشائكة هو تزايد محتواها من الكوليسترول ومن ثم ارتفاع نسبة الكوليسترول/الفوسفوليبيدات [10,7] وربما يعزى ذلك لتناقص فعالية أنزيم الليستين - كوليسترول استيل ترانسفيراز في المصل لدى مرضى الداء الكبدى المتقدم وهذا الأنزيم مسؤول عن استرة الكوليسترول والنتيجة هي ارتفاع تراكيز الكوليسترول الحر في البلازما وهكذا يتوازن مع الكوليسترول الحر في الوريقة الخارجية من الطبقة الشحمية الثنائية التي تتمدد مما يسبب حدوث الشواك المميز [7].

دراسات أخرى تشير إلى عيوب الاصطناع الحيوي للفوسفوليبيدات في أغشية الكريات الحمر الشائكة لدى مرضى التشمع، حيث يزداد اندماج الحموض الدسمة للأستيل كارنيتين وينقص اندماجها للفوسفاتيديل ايتانولامين [12].

وأشارت دراسات أخرى لوجود عوز في الغلوتاثيون بيروكسيداز [13] وإلى نقص المستويات المصلية لكل من APO A-II و HDL3 و LDL [14]. إن الكريات الشائكة هي كريات صملة، ناقصة المرونة وتعوزها القدرة على تغيير شكلها [11,8,7] مما يفسر احتجازها وتدميرها في الطحال، وعلى الرغم من ذلك فإن هناك تقريراً مفرداً عند حدوث فقر الدم بالخلايا الشائكة عند مريض مستأصل طحاله [15].

لقد ذكر حدوث فقر الدم بالكريات الشائكة في مختلف أنماط الداء الكبدي المزمن وخصوصاً تشمع الكبد الكحولي المتقدم، وكذلك في الداء الكبدي الحموي B أو C وفي الهيموكروماتوز وداء ويلسون والتشمع القلبي وحتى بالداء الكبدي النقائلي، ويشاهد الداء في كلا الجنسين ولدى كل الأعمار [11,8].

إن الشرط اللازم والكافي للتشخيص هو وجود  $< 20\%$  من الخلايا الشائكة في لطاخة الدم المحيطي مع ارتفاع تعداد الشبكيات  $\leq 5\%$  وارتفاع بيلروبين الدم مع سيطرة البيلروبين غير المباشر [16]. يأخذ المرض إما شكل حديثة انحلالية حادة وقائلة تترافق بانخفاض سريع الانحدار في خضاب الدم (قد يصل حتى  $3.5\%$ ) مع ازدياد اليرقان سوءً ويزور الضخامة الطحالية مع تدهور في وظائف الكبد وتفاقم الاعتلال الدماغي الكبدي والاعتلال التخثري وحدث الوفاة خلال أسابيع لأشهر؛ أو شكلاً مزمنياً حيث يكون الانحلال خفيفاً وقابلاً للمعاوضة [11,8].

تشاهد الكريات الشائكة في حالات أخرى مكتسبة وراثية مثل انعدام البروتين الشحمي بيتا من الدم وتناذر الرقص - كثرة الكريات الشائكة وعوز البيروفات كيناز وعقب استئصال الطحال وفي عوز الفيتامين E وفي النمط الظاهري لماكلويد وفي تناذر زيف المرافق للانسام الكحولي وفي سوء التغذية الشديد المرافق للقهم العصابي والداء الليفي الكيسي والسغل وفي الودمة المخاطية وقصور النخامى الشامل، وأخيراً كثرة الكريات الغليظة الرضيعة [11,8,7].

يعتبر استئصال الطحال الخط العلاجي الأول مع الأخذ بعين الاعتبار مخاطر الجراحة البطنية والنزف لدى هؤلاء المرضى [11,8]، وفي حال عدم إمكانية إجراء ذلك يلجأ لنقل الكريات الحمر. جريت أدوية عديدة ففي حين فشل العلاج بمثبطات HMG - COA Reductase [17]، ذكر تقرير مفرد حدوث الهدأة باستعمال مشاركة مايبين البنوكسي فللين & الفلوناريزين & الكولسترامين [18]. إن العلاج الشافي الوحيد هو اغتراس الكبد حيث يترجع فقر الدم بالخلايا الشائكة عقب الاغتراس الناجح [19]. يحمل فقر الدم بالخلايا الشائكة المرافق للتشمع إنذاراً قاتلاً حيث تحدث الوفاة في غضون أقل من عام بعد وضع التشخيص [16] ويعتبر المرض بشكل عام غير عكوس رغم وجود تقارير تذكر التراجع العفوي بعد تحسن الاضطراب الأصلي في ليوبروتينات البلازما المسبب لاضطراب تركيب أغشية الكريات الحمر [20]، كما ذكر وجود حالات عابرة من المرض في الداء الكبدي الركودي الطفلي [21].

## أهمية البحث وأهدافه:

أشارت الكثير من الدراسات والمقالات إلى سوء إنذار الداء الكبدي المزمن والتشمع في حال تطور فقر الدم بالكريات الشائكة. يهدف البحث للكشف عن علاقة محتملة بين نسبة الكريات الشائكة وشدة الآفة الكبدية المزمنة وذلك في غياب فقر الدم بالكريات الشائكة، ومن ثم الاستفادة من ذلك كمسعر يدل على سوء الإنذار.

## الطرائق والأسلوب:

أجريت الدراسة على مراجعي مشفى الأسد الجامعي خلال عام 2003 المصابين بداء كبدي مزمن و/أو تشمع من مختلف الأسباب والأعمار وكلا الجنسين. شمل البحث إجراء الدراسة التشخيصية اللازمة لتحديد سبب الآفة بما في ذلك المسح المصلي الحموي Hbs Ag و Anti-HCV Abs، رحلان البروتينات الكهربي، دراسة السائل الحبن، عيار السيريلوبلازمين في المصل ونحاس بول 24 ساعة، عيار الفيريتين وإجراء خزعة الكبد (تجرى

الدراسة التشخيصية تبعاً للحالة). بعد ذلك تم تصنيف المرضى وفق نظام child - Pugh المعدل من خلال إجراء معياريات مصلية للألبومين والبيروبين بقسميه المباشر والكلي وتحديد زمن البروثرومبين. بعد ذلك يتم إجراء فيلم دم للمريض المقبول في الدراسة على عينة طازجة مسحوبة على مضاد التخثر EDTA مع عد الكريات الشائكة في 1000 كرية حمراء في أفضل 10 ساحات للتوزع ومن ثم قسمة الناتج على 10 بهدف تحديد النسبة المئوية بأقل قدر ممكن من الخطأ. يتم استبعاد أي مريض لديه آفة تتداخل بالتصنيف أو تسبب ظهور كريات شائكة على أساس سريري ومخبري بإجراء رحلان شحوم كهربائي لاستبعاد انعدام البروتين الشحمي بيتا من الدم أو إجراء عيار TSH (حسب الضرورة).

تتم معالجة النتائج إحصائياً لتحديد الارتباط بين نسب الكريات الشائكة، ودرجة الداء الكبدي من ناحية، والعلاقة بين سببية الداء الكبدي المزمن ونسبة الكريات الشائكة من ناحية ثانية.

## النتائج:

« تم قبول 48 مريضاً في دراستنا من أصل 52 مريض مصاب بداء كبدي مزمن و/أو تشمع. استبعد أحد المرضى من الدراسة لإصابته بحادث وعائي دماغي يتداخل في تقييم الوضع العصبي لديه، واستبعد مريض آخر لإصابته بعسر تصنع نقوي شديد في سياق فرط صفيحات أساسي ومريضة ثالثة لوجود فرط نشاط درقي مهمل وغير معالج أدى لسوء تغذية شديد لديها، أما المريض الرابع فكان مصاباً بتشمع كبد كحولي وكان تصنيفه child's C وقد تبين إصابته بفقر دم بالكريات الشائكة وتوفي أثناء الاستشفاء.

« صنف المرضى وفق سبب التشمع ضمن 4 مجموعات، يوضح الجدول التالي ذلك:

جدول (3): تصنيف المرضى في مجموعات تبعاً لسبب التشمع مع العدد والنسبة المئوية

المجموعة	السبب	العدد	النسبة المئوية (%)
الأولى	داء كبد كحولي	12	25%
الثانية	تشمع بعد نخري	23	47.91%
الثالثة	تشمع خفي المنشأ	8	16.6%
الرابعة (متفرقات)	داء ويلسون	1	2.08%
	هيموكروماتوز	1	2.08%
	تشمع قلبي	1	2.08%
	عوز a <sub>1</sub> أنتي تريسين	1	2.08%
	خثار وريد باب	1	2.08%

« تم تصنيف المرضى من المجموعات السابقة وفق نظام تشيلد - بوف المعدل (بغض النظر عن سبب التشمع) فكانت النتائج كالتالي:

جدول (4): تصنيف المرضى حسب child's مع العدد والنسبة المئوية

التصنيف	child's A	child's B	child's C
---------	-----------	-----------	-----------

عدد المرضى	8	18	22
النسبة المئوية	%16.6	%37.5	%45.8

« بالنسبة للمرضى المصنفين A child's فإن الجدول التالي يوضح نسب الكريات الشائكة لكل منهم وكذلك المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والتباين:

جدول رقم (5): مرضى child's A ونسبة الكريات الشائكة لكل منهم

مرضى child's A	نسبة الكريات الشائكة %	المتوسط الحسابي
1	%1.2	1.875
2	%1.2	0.413
3	%1.8	0.17
4	%2	
5	%2.1	
6	%2.1	
7	%2,2	
8	%2.4	

ومن ثم فإن متوسط قيم العينات لمرضى child's A يبلغ  $1.875 \pm 0.413\%$ .

« بالنسبة للمرضى المصنفين B child's فإن الجدول التالي يوضح نسب الكريات الشائكة لكل منهم وكذلك المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والتباين:

جدول رقم (6): مرضى child's B ونسبة الكريات الشائكة لكل منهم

مرضى child's B	نسبة الكريات الشائكة %	المتوسط الحسابي
1	3.1	3.488
2	3.2	0.095
3	3.2	0.009
4	3.2	
5	3.2	
6	3.2	
7	3.4	
8	3.4	
9	3.5	
10	3.5	
11	3.5	

3.5	12
3.5	13
3.5	14
3.7	15
3.9	16
4	17
4.3	18

ومنه نستنتج أن متوسط قيم نسبة الكريات الشائكة لدى مرضى child's B هو  $3.488 \pm 0.095\%$ .

« أما بالنسبة للمرضى المصنفين child's C فإن الجدول التالي يوضح نسب الكريات الشائكة لكل منهم وكذلك المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والتباين:

جدول رقم (7): مرضى child's C ونسبة الكريات الشائكة لكل منهم

		نسبة الكريات الشائكة %	مرضى child's C
7.2	المتوسط الحسابي	6.2	1
0.555	الانحراف المعياري	6.2	2
0.308	التباين	6.2	3
		6.4	4
		6.4	5
		6.5	6
		6.8	7
		6.8	8
		7.1	9
		7.2	10
		7.2	11
		7.2	12
		7.5	13
		7.5	14
		7.6	15
		7.8	16
		7.8	17
		7.8	18
		8	19

20	8
21	8.1
22	8.2

ومنه نستنتج أن متوسط قيم نسبة الكريات الشائكة لدى مرضى child's C هو  $7.2 \pm 0.555\%$ .

« ومن أجل إجراء التحليل الإحصائي على مرضى المجموعات الثلاث السابقة child's A و child's B و child's C فقد اعتمدنا طريقة تحليل التباين لتجربة مصممة بشكل عشوائي بسيط تتضمن تسجيل مشاهدة واحدة لكل وحدة تجريبية مع عدم تساوي التكرارات وذلك لمعرفة فيما إذا كان هناك فروق جوهرية أي ذات دلالة إحصائية وذلك عند مستوى دلالة 1% و 5% ومن أجل ذلك فقد أنشأنا جدول تحليل التباين الآتي:

جدول رقم (8): جدول تحليل التباين

مصدر التباين S.L.O	درجة الحرية df	مجموع مربعات الانحراف SS	متوسط مجموع المربعات m.s	درجة الثقة المحسوبة F	F الجدولية
معامل التصحيح C	-	1163.285	-	-	-
مجموع المربعات الكلية SST	47	238.615	-	-	-
مجموع مربعات المعاملات sst	2	225.86	mst=112.93		5% - 5.1
مجموع مربعات الخطأ التجريبي sse	45	12.755	mse = 0.28	403.07	1% - 3.2

نستنتج من الجدول السابق أن القيمة المحسوبة لـ F (403.07) هي أكبر بكثير من القيمة الجدولية عند مستوى دلالة 5% و 1% مما يعني وجود فروق معنوية كبيرة جداً بين هذه المجموعات.

« تابعا الدراسة الإحصائية بخطوة ثانية تهدف لإجراء مقارنة بين الأوساط الحسابية للمجموعات child's A و child's B و child's C و child's A و child's C و child's B وذلك بالاعتماد على توزيع ستودينت للعينات صغيرة الحجم ( $> 30$ ) والتوزيع الطبيعي المعياري في حال كانت العينة كبيرة ( $< 30$ ) وقد أظهرت النتائج لدى مقارنة الوسط الحسابي لمرضى child's A 1.875 بالوسط الحسابي لمرضى child's B 3.488 وجود فارق جوهري كبير ( $T = 38.5$  مقابل  $t = 2.492$  و  $3.467 = P = 0.01$  و  $P = 0.001$  بالتتابع) كما ظهر وجود فارق جوهري كبير ما بين الوسط الحسابي لمرضى child's B 3.488 والوسط الحسابي لمرضى child's C 7.2 حيث كانت T الفعلية = 24.4 مقابل t الجدولية = 2.423 عند مستوى دلالة  $P = 0.01$  و  $t = 0.307$  عند مستوى دلالة  $P = 0.001$

كما وجد فارق جوهري كبير ما بين الوسط الحسابي لمرضى A child's 1.785 والوسط الحسابي لمرضى C child's 7.2 حيث كانت T المحسوبة = 46.25 مقابل t الجدولية المساوية لـ 2.457 عند مستوى دلالة  $P = 0.01$  و  $P = 0.001$ .

لدراسة تأثير سبب التشمع في نسبة الكريات الشائكة فقد تم أخذ المرضى ذوي التصنيف child's C من المجموعات الثلاث الأولى وتظهر الجداول التالية ذلك:  
\* المجموعة الأولى (الداء الكبدي الكحولي):

جدول رقم (9): مرضى child's C المصابين بداء كبدي كحولي ونسبة الكريات الشائكة لكل منهم

مرضى child's C	نسبة الكريات الشائكة %	المتوسط الحسابي
1	7.6	7.91
2	7.8	0.183
3	7.8	0.033
4	7.8	
5	8	
6	8	
7	8.1	
8	8.2	

\* المجموعة الثانية (التشمع ما بعد النخري):

جدول رقم (10): مرضى child's C المصابين بتشمع بعد نخري ونسبة الكريات الشائكة لكل منهم

مرضى child's C	نسبة الكريات الشائكة %	المتوسط الحسابي
1	6.2	6.82
2	6.2	0.149
3	6.4	0.022
4	6.5	
5	6.8	
6	6.8	
7	7.1	
8	7.2	
9	7.2	
10	7.2	
11	7.5	

\* المجموعة الثالثة (التشمع خفي المنشأ):

جدول رقم (11): مرضى child's C المصابين بتشمع خفي المنشأ ونسبة الكريات الشائكة لكل منهم

		نسبة الكريات الشائكة %	مرضى child's C
6.36	المتوسط الحسابي	6.2	1
0.094	الانحراف المعياري	6.4	2
0.008	التباين	6.5	3

« بمقارنة الوسط الحسابي لمرضى child's C من المجموعة الأولى من الوسط الحسابي لمرضى child's C من المجموعة الثانية يتبين لدينا أن  $T = 14.53$  وهي أكبر من  $t$  الجدولية عند مستوى دلالة  $P = 0.01$  (2.567) و  $P = 0.001$  (3.464) والفارق جوهري (تم الاعتماد على توزيع student لعينة صغيرة الحجم  $> 30$ ).

« بمقارنة الوسط الحسابي لمرضى child's C من المجموعة الثانية مع الوسط الحسابي لمرضى child's C من المجموعة الثالثة يتبين لنا أن  $T = 5.16$  وهي أكبر من  $t$  الجدولية عند مستوى دلالة  $P = 0.01$  (2.681) و  $P = 0.001$  (3.930) ومن ثم نستنتج أن الفارق جوهري.

## المناقشة:

1- أظهر تحليل التباين المجري على المجموعات التصنيفية الثلاث في دراستنا وجود فارق جوهري كبير جداً، حيث بلغت  $F$  المحسوبة 403.07 مقارنة مع  $f$  الجدولية المساوية 5.1 عند مستوى دلالة 5% و 3.2 عند مستوى دلالة 1%.

2- يلاحظ أن الوسط الحسابي لنسبة الكريات الشائكة عند مرضى child's C  $7.2 \pm 0.555\%$  أكبر منه عند مرضى child's B  $3.844 \pm 0.095\%$  وهذا بدوره أكبر منه عند مرضى child's A  $1.875 \pm 0.413\%$  وبإجراء اختبار  $t$  test يلاحظ وجود فروق جوهريّة بين المتوسطات الحسابية السابقة عند  $P = 0.01$  و  $P = 0.001$  وبالتالي نستنتج أن نسبة الكريات الشائكة في الدم المحيطي عند مرضى الداء الكبدي المزمن و/أو التشمع ترتفع مع تقدم درجة القصور الكبدي وفق تصنيف child وبالتالي فإن ارتفاعها يمكن أن يعتبر علامة تشير لسوء الإنذار.

3- لوحظ أن متوسط نسبة الكريات الشائكة عند مرضى child's C من مجموعة الداء الكبدي الكحولي  $7.91 \pm 0.183\%$  مقارنة مع الوسط الحسابي لنسبة الكريات الشائكة عند مرضى التشمع بعد النخري  $6.82 \pm 0.149\%$  والتشمع خفي المنشأ  $6.36 \pm 0.094$ ، كان أعلى وبالمقارنة كان الفرق جوهرياً عند  $P = 0.01$  و  $P = 0.001$ . وهو ما يمكن تفسيره بأن نسبة الكريات الشائكة أعلى عند مرضى الداء الكبدي الكحولي منها عند مرضى المجموعات الأخرى.

## الدراسات المقارنة:

في دراسة Doll DC و Doll NJ (1983) [16] التي قارنا فيها موجودات 8 مرضى مصابين بفقر دم بالكريات الشائكة مرافق لتشمع كحولي متقدم child's C مع ماورد في الأدب الطبي، وجد الباحثان أن وجود نسبة < 20% من الكريات الشائكة في لطاخة الدم المحيطي كان شرطاً لبدء العملية الانحلالية الدموية بالكريات الشائكة، ولقد كان الإنذار سيئاً للغاية مع فترة حياة متوقعة > سنة.

في دراستنا لوحظ أن النسبة الأعلى للكريات الشائكة كانت عند مرضى child's C  $0.555 \pm 7.2$  (بغض النظر عن سبب التشمع) وكانت  $0.183 \pm 7.91$  عند مرضى الداء الكبدي الكحولي. يلاحظ أن الفارق كبير جداً بين نسبة الـ 20% والنسب الموجودة في دراستنا، مما يقترح وجود عوامل أخرى بالإضافة للقصور الخلوي الكبدي الشديد تلعب دوراً في حدوث فقر الدم بالكريات الشائكة وخصوصاً الاضطراب الشديد في البروتينات الشحمية المصورية.

إن وجود نسبة أعلى من الكريات الشائكة عند مرضى التشمع الكحولي المتقدم يتفق مع الدراسات وتقارير الحالات وماورد في لأدب الطبي والتي تشير إلى حدوث فقر الدم بالكريات الشائكة عند مختلف مرضى التشمع وخصوصاً مرضى التشمع الكحولي [6,8,11].

تعتبر دراستنا رائدة في مجالها من حيث محاولة الربط بين ارتفاع نسبة الكريات الشائكة ودرجة القصور الكبدي وبالتالي تحديد القيمة الإنذارية لهذا الارتفاع.

## التوصيات:

رغم أن دراستنا تمت في فترة زمنية قصيرة ولم تتضمن إلا عدداً محدوداً من المرضى، ورغم أن الدراسات العالمية لم تتطرق بشكل واسع لأهمية ارتفاع الكريات الشائكة كأحد مشعرات قصور الخلية الكبدية فإن نتائجنا تسمح أن نقترح ارتفاع الكريات الشائكة كمسعر إضافي لقصور الخلية الكبدية، لاسيما وأنه مسعر قليل الكلفة المادية، لا يتطلب مستلزمات مخبرية معقدة وهو سهل الإجراء.

## المراجع:

.....

- 1- WOLF D., OUYANG A., TALAVERA F., ANAND BS., MECHABER A., KATZ J. (September 6,2001) - cirrhosis [emedicine].
- 2- ANTHONY PP., ISHAKK G., NAYAK NC., POULSEN HE., SCHEUER PJ., SOBIN LH (1978) - The morphology of cirrhosis - recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the WHO. J clin pathol; 31, 395 - 414.
- 3- DAVIDSON'S - Principles and practice of medicine; (2002) 19<sup>th</sup> edition - chapter 18, 848 - 849 - 850.
- 4- LANDIS SH., MURRAY T., BOLDEU S., WINGO PA., (1998) - Cancer statistics - CA cancer J clin; 48 (1): 6 - 29.
- 5- KUMAR P., CLARK M. (2002) - Clinical medicine - 5<sup>th</sup> edition; 7: 346 347.
- 6- DENISE M. (1997) - Clinical hematology and fundamentals of hemostasis - 3<sup>th</sup> edition; 87 - 89 - 239.
- 7- هاريسون. مبادئ الطب الباطني - الطبعة العربية الثانية 1996 - تقديم وإشراف جوخدار مفيد؛ 305: 2303.
- 8- SHAFER FE. (April 1,2002) - Acanthocytosis [emedicine].
- 9- CHANG CH. (March 27,2002) - Wilson disease [emedicine].
- 10- POWELL LW., HALLIDAY JW., KNOWLES BR. (April 1975) - The relationship of red cell membrane lipid content to red cell morphology and survival in patients with liver disease. Aus NzJ med.; 5 (2): 111 - 7 [Medline].
- 11- MAKHOUL I., JAVEED M., BOLLARD JO. (February 4,2002) - Spure cell anemia [emedicine].
- 12- ALLEN DW., MANNING N. (1994) - Abnormal phospholipid metabolism in spur cell anemia: decreased fatty acid incorporation into phosphatidylethanolamine and increased incorporation into acylcarnitien blood. Vol (84); issue 4, pp. 1283 - 1287.
- 13- NAJMAN A., FRAITAG B., PUGET K., LICHTENSTEIN H., BODI P., GORIN C., MICHELSON AM., CONTE M., DUHAMEL G. (Jan 2,1980) - Haemolytic anemia with acanthocytosis and erythrocytic glutathione peroxidase deficiency in severe hepatic disease (5cases) - now press med - 2; 9 (3): 161 - 5 carticle French

- 14- DUHAMEL G., FORGEZ P., NALPAS B., BERTHELOT P., CHAPMAN MJ. (1983) - Spur cells in patients with alcoholic liver cirrhosis are associated with reduced plasma levels of apo A-II, HDL 3, and LDL. Journal of lipid research. Vol (24): 1615 - 1616.
- 15- GREENBERG MS., CHOI S. (1975 Mar., Apr.) - Post - splenectomy spur cell hemolytic anemia "Report case" - Am J Med sci; 969 (2) 277 - 80 [Medline].
- 16- DOLL DC., DOLL NJ. (1983) - Spur cell anemia - Ann Med intero (Paris); 134 (7): 643 - 6 [Medline].
- 17- DIJKHUIS AM., BAGGEN MG., MONTFOORT A., OUWENDIJK RJ. (1991 April 20) - Spur cell anemia in alcoholic liver cirrhosis - Ned Tijdscher Geneesked "article in Dutch"; 135 (16): 716 - 8 [Medline].
- 18- AIHARA K., AZUMA H., IKEDA Y., IKAIKE M., ABE M., SUGIHARA T., MATSUMOTO T. (2001 Apr.) - Successful combination therapy - flunarizine, pentoxifylline and cholestyramine - for spur cell anemia - Int J Hematol; 73 (3): 351 - 5 [Medline].
- 19- Malik P., BOGETTI D., SILER P., TESTA G. et. al. (2002 Oct. - Dec.) - Spur cell anemia in alcoholic cirrhosis; cure by orthotopic liver transplantation and recurrence after liver graft failer. Int surg; 87 (4): 201 - 4 [Medline].
- 20- GOUFFLIER E., GARNIER M., TURPIN., COSTE T., PARAF A. (1976 Sep.) - Transient acanthocytosis in patient with liver cirrhosis. Study of cell and plasma lipids "article in French" - Pathol Biol (Paris); 24 (7): 463 - 7 [Medline].
- 21- CYNAMON HA., ISENBERG JN, GUSTAVSON LP., GOURLEY WK. (1985 Aug.) - Erythrocyte lipid alteration pediatric cholestatic liver disease: spur cell anemia of infancy - J pediatric Gatreteral Nutr; 4 (4): 542 - 9 [Medline].

22- حلاق، عمر؛ عبيدو، أميرة (1992) - المدخل إلى الإحصاء الحيوي - الطبعة الأولى - منشورات جامعة حلب.

23- طيوب، محمود (1995) - الإحصاء الحيوي - الطبعة الأولى - منشورات جامعة تشرين.

24- صطوف، محمد (2003) - محاضرات في الإحصاء الحيوي - أقيمت في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية (غير منشورة).