



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

دراسة العوامل الإنذارية لقصور الكبد الصاعق التالي لالتهاب كبد
فيروسى بالحمى (أ)

**Study Of Prognostic Factors Of Fulminant Hepatic Failure
Following Hepatitis(HAV)Infection**

رسالة مقدّمة لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا
سمية أحمد عسكر

رئيس القسم
أ.د.لينا الخوري

إشراف
أ.د. عصام أنجق

٢٠٢٢ م/١٤٤٣هـ

فهرس المحتويات

العنوان:	رقم الصفحة
فهرس الجداول	4
فهرس الأشكال	5
الملخص	6
الجزء التمهيدي	
١. المقدمة	7
٣. ٤. المشكلة البحثية والتساؤلات	8
٥. ٦. خلفية البحث	8
٧. ٨. هدف البحث وأهميته	9
٩. ١٠. حدود البحث	9
١. ١٢. مناهج البحث و أدواته	9
٣. ١٤. مكونات البحث	10

الفصل الأول: القسم النظري

١. ٢. مقدمة	11
٣. ٤. التهاب الكبد الفيروسي	13
٥. ٦. التهاب الكبد الفيروسي A عند الأطفال	13
ii. الوبائيات	14
i. iv. التظاهرات السريرية	14
vi. التشخيص	15
ii. viii. الوقاية	16
٧. ٨. التهاب الكبد الصاعق	17
i. تعريف	17
ii. مقدمة	17
iii. الفيزيولوجيا المرضية	18
iv. الوبائيات	19

19		v	الإنذار
20		vi	الأعراض
21		vii	الفحص السريري
21		viii	الاعتلال الدماغي الكبدي
24		ix	التصنيف
24		x	التشخيص
27		xi	التدبير

الفصل الثاني: المواد والطرائق

31		٢	مقدمة
31		٤	عينة البحث
32		٦	مواد إجراء البحث وطرائقه
33		٨	التحليل الإحصائي

الفصل الثالث: النتائج

35			خصائص المشاركين
39			الأعراض والعلامات السريرية
44			التحليل المخبرية
47			التصوير الشعاعي
47			الاستجابة
51			العوامل الإنذارية
58			معدل البقاء والوفيات

الفصل الرابع:

59			المناقشة والمقارنة مع دراسات عالمية
----	-------	--	-------------------------------------

الفصل الخامس:

62			الاستنتاجات والتوصيات
64			المراجع
66			Abstract

فهرس الجداول

رقم الجدول:

رقم الصفحة

- الجدول (1): مراحل الاعتلال الدماغى الكبدى عند الأطفال منذ الولادة وحتى سن 48 شهرًا ١٧
- الجدول (2): مراحل الاعتلال الدماغى الكبدى عند الأطفال بعد سن 48 شهرًا ١٧
- الجدول (3): خصائص المشمولين فى البحث من حيث الجنس 29
- الجدول (4): خصائص المشمولين فى البحث من حيث العمر 30
- الجدول (5): الخصائص العامة للمرضى وفقاً لتطور الاعتلال الدماغى الكبدى 31
- الجدول (6): شيوع الأعراض السريرية لأفراد مجموعة البحث 33
- الجدول (7): شيوع العلامات السريرية لأفراد مجموعة البحث 34
- الجدول (٨): نتائج التحاليل المخبرية لمجموعة البحث وفقاً لتطور الاعتلال الدماغى الكبدى 35
- الجدول (٩): الاستجابة لدى المرضى عموماً ٣٧
- الجدول (١٠): الاستجابة وفقاً لتطوير المرضى لاعتلال دماغى كبدى ٣٨

فهرس الأشكال

رقم الشكل:

رقم الصفحة

- الشكل (1): موقع الكبد و بنيته التشريحية..... ٧
- الشكل (2): مخطط السير المصلي لالتهاب الكبد A..... ١٠
- الشكل (3) : النسبة المئوية لجنس المشمولين في البحث..... 30
- الشكل (4): النسبة المئوية للفئات العمرية لمجموعة المشمولين في البحث..... 30
- الشكل (5): توزع المرضى خلال أعوام الدراسة من 2015-2019..... 32
- الشكل (6) : توزع حالات تطور الاعتلال الدماغي الكبدي على سنوات الدراسة..... 32
- الشكل (٧) : العلاقة بين PTT والاعتلال الدماغي الكبدي..... 36
- الشكل (٨) : النسبة المئوية لعدد الحالات وفقاً للمدة الفاصلة بين بدء اليرقان وتطور اعتلال الدماغ..... ٣٨
- الشكل (٩): النسبة المئوية لاستجابة المرضى وفقاً لتطور اعتلال دماغي كبدي..... ٣٩
- الشكل (١٠): النسبة المئوية للاستجابة وفقاً للجنس..... ٤٠
- الشكل (11): النسبة المئوية للاستجابة وفقاً للزلة التنفسية..... ٤٠
- الشكل (١٢): النسبة المئوية للاستجابة وفقاً لتطور الاعتلال الدماغي الكبدي..... ٤١
- الشكل (١٣): النسبة المئوية للاستجابة وفقاً لقيم سكر المصل..... ٤١

الملخص

الخلفية: يعد القصور الكبدي الصاعق أحد الاختلاطات الخطيرة لالتهاب الكبد الوبائي بالحمية A، ويعبر عن حالة فشل في وظائف الكبد، ويرتبط بمعدل وفيات عالٍ.

الهدف: كان هدفنا من هذه الدراسة هو استعراض أهم الأعراض، والعلامات السريرية لدى مرضانا، إضافةً إلى دراسة العوامل الإنذارية التي تؤثر في البقيا الكلية، وحساب معدل إماتة الحالات المتعلقة بالمرض في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق .

المواد و الطرائق: قمنا بمراجعة استرجاعية لملفات المرضى ما بين عامي 2015 – 2019، وتم استخراج المعطيات وتمثيلها بجداول ثم مناقشتها ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

النتائج: شملت الدراسة 46 طفلاً مريضاً مشخّصاً بالقصور الكبدي الصاعق التالي للإصابة بالتهاب الكبد A، وأظهرت رجحاناً للذكور (30 حالة-65.2%) مع متوسط أعمار بلغ سنة. أهم الأعراض السريرية كان اليرقان وما يرافقه من تغير لون البول (96%) والأعراض العصبية (91%) وكانت ضخامة الكبد أكثر علامة سريرية شيوعاً بنسبة 83% في حين كان النزف أخطر علامة سريرية بسبب إمكانية تطور الاعتلال الدماغي الكبدي على نحو ذي أهمية إحصائية.

بلغ معدل إماتة الحالات 58.6% وكانت أهم العوامل الإنذارية حسب دراستنا هي الجنس المذكر، والزلة التنفسية الناتجة عن القلاء التنفسي المعاوز للحماض الاستقلابي، وتطور الاعتلال الدماغي الكبدي، إضافة إلى نقص السكر، وتطول PTT.

الخلاصة: إنّ العوامل الإنذارية المهمة إحصائياً التي تؤثر في البقيا الكلية هي الجنس المذكر والزلة التنفسية وتطور الاعتلال الدماغي الكبدي إضافة إلى نقص السكر و تطول PTT .

كلمات مفتاحية: القصور الكبدي الصاعق، التهاب الكبد A ، الأطفال ، الإنذار.

الجزء التمهيدي:

١. المقدمة:

يعرّف التهاب الكبد الصاعق عادة بأنه حدوث مفاجئ للقصور الكبدي مع اضطراب الحالة العقلية عند طفل كان يتمتع سابقاً بالصحة ولم يعاني من مرض كبدي سابقاً (Cybulska et al, 2011, 7)، وبتعبير آخر هو متلازمة سريرية ناجمة عن نخر كتلي للخلايا الكبدية تقود لضعف شديد في وظيفة الكبد، إضافةً إلى اعتلال دماغي كبدي، إنّ بدء اضطراب الحالة العقلية متبدل، ويحدث عادة في غضون 8 أسابيع من بداية الأعراض الأولية (Carey RG et al, 2015, 10).

من الممكن أن يحدث المرض في أي عمر عند الأطفال، وعادة ما يكون التوزيع متساوٍ بين الذكور والإناث، وفي معظم الحالات يتطور كاختلاط لالتهاب الكبد الفيروسي (A, B, E, D) ومحتمل (C) وخاصة A و B (Shakil et al, 2012, 9).

سريرياً يكون الطفل المصاب بالقصور الكبدي الصاعق يتمتع بصحة جيدة سابقاً من دون وجود عوامل خطورة معروفة لحدوث مرض كبدي، ثم يتطور لدى الطفل وعلى نحو مفاجئ أعراض التهاب الكبد الحاد، مثل: الحمى والإقياء والقهم والألم البطني واليرقان (Riely et al, 1998, 6)، وفي حال تطور القصور الكبدي قد يعاني الطفل المصاب من تبدلات الحالة العقلية (الاعتلال الدماغي الكبدي)، وتطور الحبن، وقد يحدث نقص سكر الدم (Cybulska et al, 2011, 7).

يعتمد تشخيص التهاب الكبد الصاعق على القصة المرضية والأعراض السريرية بالإضافة إلى الموجودات المخبرية (Latif et al, 2010, 8)، إذ قد نجد ارتفاع قيم الأمونيا في الدم، وتطاول قيم الـ PT و INR غير مستجيب للعلاج بالفيتامين K، ونجد نقصاً في قيم الصوديوم والبوتاسيوم في المصل مع اضطراب في التوازن الحمضي القلوي، فقد نجد حماض استقلابي أو قلاء تنفسي، و يرتفع عادة البيلروبين بجزئيه المباشر وغير المباشر والخمائر الكبدية (لكن ليس لذلك علاقة بشدة المرض، ويمكن كذلك أن تكون منخفضة) (Levy et al, 1998, 12).

يتضمن التدبير العلاج الداعم والعلاج النوعي (زرع كبد). إنّ انذار المرض عند الأطفال أفضل منه عند الكهول مع معدل الوفيات الكلي بحدود 70% (Arya et al, 2010, 6).

يكون الإنذار سبباً عند المرضى الذين يصلون للمرحلة الرابعة من السبات الكبدي مع نسبة وفيات 80-90%، لكن مع زرع الكبد يصل معدل البقاء لـ 75% حتى خمس سنوات على الأقل (Mieli-vergani,1992,7).

٢. المشكلة البحثية و التساؤلات:

يعدّ إنذار المرض ونسب الشفاء جزءاً مهماً في دراسة طب الأطفال عموماً، وموضع سؤال دائم من المرضى ومرافقيهم عند تشخيص المرض، وهي موجودة في الكتب والمراجع العالمية والدراسات الغربية، لكن قلماً تطرقت لها دراساتنا المحلية.

يأتي دور بحثنا هذا للإجابة على كل التساؤلات التي تتعلق بالإنذار، ومنها:

ما نسب الشفاء عند حدوث القصور الكبدي الصاعق عند الأطفال لدينا؟

هل حدوث أعراض عصبية عند الأطفال المصابين يجعل الشفاء مستحيلاً؟

هل يؤثر عمر المريض في الإنذار؟

هل يؤثر جنس المريض في الإنذار؟

هل هناك تحاليل مخبرية معينة قد تؤثر في الإنذار؟

٣. خلفية البحث:

يراجع سنوياً مشفى الأطفال الجامعي في دمشق عدد كبير من الأطفال مع إيجابية أضداد الفيروس الكبدي (HAV Anti –HAV Igm)) ومن المعروف أن أغلبية هذه الحالات تكون عادة ذات إنذار جيد وشفاء تام وعفوي مع علاج داعم ومراقبة دون الحاجة للاستشفاء، لكن لوحظ تطور عدد مهم من هذه الحالات إلى قصور كبدي صاعق مع الحاجة للاستشفاء والقبول .

في الحقيقة لا يوجد أرقام وإحصائيات دقيقة في مشفانا حول هذا الموضوع منذ ما يقارب 15 عاماً، ومن هنا جاءت أهمية هذه الدراسة لتتناول العوامل الانذارية ومعدل البقاء.

نأمل أن نصل لنتائج وتوصيات تدعم الخطة العلاجية وتطورها وتسهل التدبير لإمكانية تحسين العلاج الداعم والنوعي، ومعدل البقاء، ولتكون أساساً لدراسات لاحقة في هذا المجال.

٤. هدف البحث و أهميته:

الهدف من هذه الدراسة حساب معدل البقيا عند المرضى المصابين بالتهاب الكبد الصاعق التالي لإلتهاب كبد فيروسي بالحمة A المقبولين بمشفى الاطفال الجامعي بدمشق، و كذلك دراسة العوامل التي قد يكون لها أثر في خطة العلاج وتؤثر في الإنذار.

ومن هذه العوامل: العمر، والجنس، وتطور الاعتلال الدماغى الكبدى، وتطور الحبن، والزلة التنفسية، إضافة إلى بعض المخبريات مثل نقص سكر الدم، وتطول زمن البروثرومبين، وشدة ارتفاع الخماثر الكبدية، والبيروبين، وارتفاع الأمونيا.

إنّ قلة الدراسات المحلية التي تطرقت لموضوع بحثنا يعطي أهمية إضافية للبحث و نتائجه في رسم صورة واضحة لنتائج العلاج والعوامل الإنذارية عند الأطفال المصابين بالتهاب الكبد الصاعق التالي لإلتهاب كبد فيروسي بالحمة A بما يواكب الدراسات العالمية، ويسهم في تكوين جزء من قاعدة بيانات محلية للمرض لدينا.

٥. حدود البحث:

تمت دراستنا في مشفى الاطفال الجامعي بدمشق، وقد شملت الدراسة العودة إلى سجل المشفى واستخراج أضاير المرضى المشخص لهم قصور الكبد الصاعق التالي لإلتهاب كبد فيروسي بالحمة A.

اختيرت أضاير المرضى المشخصين في المدة الواقعة بين عامي: 2015-2019 وجمعت البيانات واستخلصت وحلّلت خلال عامي ٢٠٢١-٢٠٢٢.

٦. مناهج البحث و أدواته:

دراستنا هي دراسة وصفية راجعة Retrospective Descriptive study شملت أضاير المرضى المشخص لهم قصور الكبد الصاعق التالي لإلتهاب كبد فيروسي بالحمة A في مشفى الاطفال الجامعي، الذين تتراوح أعمارهم من عمر 28 يوماً وحتى عمر 14 سنة.

إنّ جميع مرضى البحث لا تنطبق عليهم أي من معايير الاستبعاد من الدراسة وبعد تحقيق معايير الإدخال تم جمع كامل بيانات المرضى و تسجيلها.

تم اختبار الفروق و المقارنة في المتغيرات الكيفية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi – square test) و التعبير عنه ب " X2" وتم حساب قيمة P-value حيث اذا كانت أقل من 0.05 فلها أهمية إحصائية.

٧. مكونات البحث:

يتكون البحث من خمسة فصول:

الفصل الاول: وهو جزء يتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا، وعن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل بالمصطلحات الواردة في الدراسة العملية كلها.

الفصل الثاني: وهو مقدمة الإطار العملي للبحث وقد شمل الحديث فيه: جمع العينات، وطريقة الدراسة المتبعة، ومعايير القبول والاستبعاد من الدراسة، وحجم العينة الناتج، والبرامج الإحصائية، والطرائق التحليلية المتبعة للوصول إلى النتائج.

الفصل الثالث: في هذا الفصل عُرضت فيه النتائج التي توصل بحثنا إليها مستخدمين جميع الأشكال والمخططات اللازمة بما يسهل الفهم، ويمهد لمناقشة النتائج.

الفصل الرابع: و هو الفصل الذي نوقشت فيه النتائج التي توصل اليها مدعوماً بالتوضيحات كافة، مع التركيز على النتائج المهمة إحصائياً ذات قيم P-value أقل من 0.05 . و كذلك قورنت نتائج دراستنا مع دراسات سابقة.

الفصل الخامس: عُرضت فيه الاستنتاجات والتوصيات.

٨. الدراسات المرجعية :

١- دراسة المراضة والوفيات لدى الأطفال المصابين بقصور كبد صاعق تال لالتهاب كبد بالفيروس الكبدي A في مشفى Bicetre في فرنسا على مدى ١٥ عام (Debray et al, 1995):

قورنت دراستنا مع دراسة فرنسية (21) أجراها DEBRAY في مشفى BICETRE في فرنسا عام ١٩٩٧ وشملت ٢٤ طفلاً مريضاً بقصور الكبد الصاعق التالي لالتهاب كبد فيروسي بالحمة A بين عامي ١٩٨٠ و ١٩٩٥ .

في الدراسة الفرنسية كانت الإصابات في الأعمار أكثر من 6 سنوات؛ إذ بلغ متوسط عمر الأطفال المصابين 6.5 سنة، وتجدر الإشارة إلى أنها شملت الأطفال بأعمار حتى 17 سنة، وهناك رجحان خفيف لإصابة الذكور إذ كان عدد الذكور 13، بنسبة 54% من حجم العينة البالغ 24 طفلاً مريضاً.

حدث الاعتلال لدى 18 طفلاً في هذه الدراسة بنسبة 75% من عدد العينة، وحدث التحسن العفوي لدى 7 حالات وأجري زرع كبد لدى 9 حالات منهم، بينما توفي اثنان في أثناء التحضير للزرع.

كان اليرقان هو العرض الأهم، أما العلامات السريرية فكانت أهم علامة بالفحص هي الضخامة الكبدية .

٢- دراسة التهاب الكبد الصاعق في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بين عامي ١٩٩٧-٢٠٠٣ للدكتورة ليندا شعبان :

تمت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق في الفترة الممتدة بين عامي ١٩٩٧ و ٢٠٠٣ حيث بلغ عدد الحالات ٥٤ حالة وكانت عينة الدراسة من الاطفال الذين تم قبولهم في المشفى في الفترة المذكورة ما بعد عمر الوليد حتى اتمام ١٣ سنة والذين شخص لهم قصور كبد صاعق وحققوا المعايير التشخيصية .

تم اعتماد معايير تشخيصية في اخذ العينة ونصت هذه المعايير على وجود تطور مفاجئ للقصور الكبدي سريريا ومخبريا مع تطور الاعتلال الدماغي الكبدي خلال فترة ٨ اسابيع من بدء الاصابة الكبدية مع عدم وجود سوابق لاصابة كبدية عند المريض .

الفصل الأول

القسم النظري

1-1 مقدمة:

1-1-1 نسيج الكبد:

يعدّ الكبد أكبر غدة في الجسم، تتوضع في الجانب الأيمن من جوف البطن تحت الحجاب الحاجز وترتبط به برباط معلق، هذه الغدة ذات قوام لين ولون أحمر قاتم ، يتألف بناؤها النسيجي من :

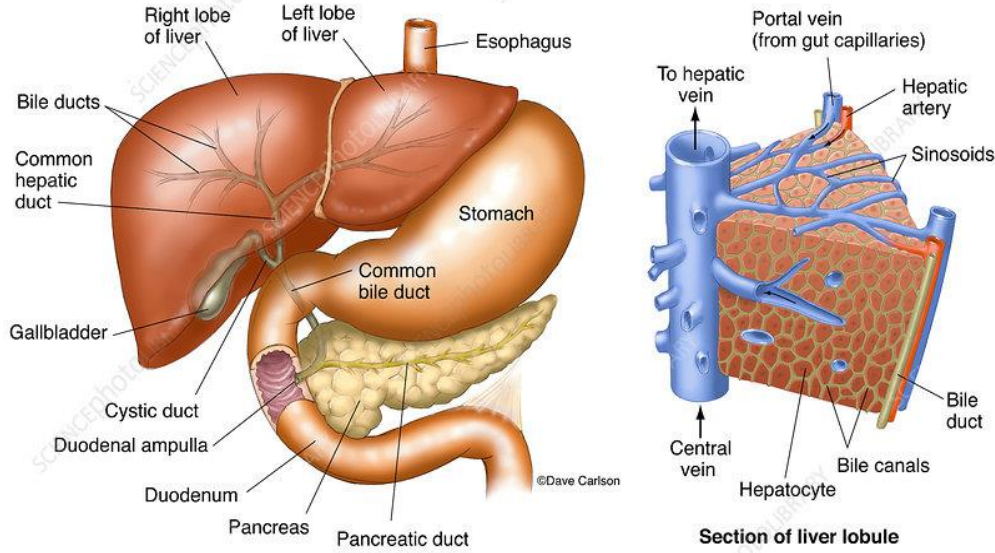
- محفظة ضامة تحيط بالكبد، وتمتد منها حجب لتقسم الكبد إلى أربعة فصوص، وهي تنقسم بدورها إلى فصيصات كبدية، كما تحيط هذه الحجب الضامة بالأوعية الدموية والطرق الصفراوية.
- البرانشيم: ويتركب من خلايا برانشيمية كبدية تترتب في صفائح كبدية وتشكل الفصيصات الكبدية⁽¹⁾.

أما الفصيص الكبدي فهو الوحدة النسيجية الأساسية في البرانشيم الكبدي، و يملك الفصيص شكلاً موشورياً متعدد السطوح، ويتراوح قطره من 1-2 ملم، ويتركب من صفائح كبدية تتألف هذه الصفائح من خلايا كبدية سماكتها خلية واحدة، و تنفصل هذه الصفائح عن بعضها بعضاً بواسطة أشباه الجيوب، ثم تعود لتتلاقى حول الوريد المركزي. أما زوايا الفصيص فتحتلها المسافات البابية التي تضم نسيجاً ضاماً وشعباً من وريد الباب والشريان الكبدى والقناة الصفراوية⁽¹⁾.

تتبعثر القنيات الصفراوية بين الخلايا الكبدية، بينما تلتقي هذه القنيات مع بعضها مشكلةً القناة الكبدية التي تترك السرة الكبدية لترفدها القناة المرارية مشكلةً القناة الجامعة التي ينتهي مصبها في مجل فاطر.

تعدّ تروية الكبد غزيرة؛ إذ يتلقى ترويته من وريد الباب الذي يمثل الدوران الوظيفي ويقدم 80% من حجم الدّم داخل الكبد ومن الشريان الكبدى الذي يمثل الدوران المغذي، وتشكل ترويته 20% من حجم الدّم داخل الكبد.

إنَّ أهم خاصية نسيجية للكبد قدرته الكبيرة على التجدد والترميم، فبينما تبلغ مدة حياة الخلية الكبدية 300-500 يوم يمكن للكبد أن يعوض كتلته الأساسية خلال 4 أشهر إذا تمَّ استئصال ثلاثة أرباع حجمه^(١).



شكل (1): موقع الكبد و بنيته التشريحية^٢

1-1-2 وظائف الكبد:

- استقلاب السكريات : يختزن الكبد الفائض من السكريات على شكل غليكوجين وهو مكون من الغلوكوز تتم حلمته في الحال إلى غلوكوز في فترة الصيام. يملك الكبد القدرة على استحداث السكر إذا كانت مستويات الغليكوجين محدودة المحتوى؛ إذ يعتمد على هذه الخاصية في المراحل المبكرة من الحياة^٢.
- استقلاب البروتينات: يقوم الكبد بتركيب البروتينات المختلفة وعلى رأسها الألبومين وعوامل التخثر.
- استقلاب الشحومات: إنَّ معظم الحداثات الاستقلابية المشتملة على الشحومات والبروتينات الشحمية تحدث في الكبد، وعليه يؤثر في تراكيزها في حال إصابته بالقصور أو مرض ما^(٢).
- التحويل الحيوي: يقوم الكبد بالعمليات الحيوية اللازمة لاستقلاب سمِّ كثير من الأدوية والسموم وإزالتها.

- الوظيفة الإفراغية للكبد: هناك صلة وثيقة بين الوظيفة الإفراغية للكبد وجريان الصفراء مع إفراغ الحمض الصفراوي والدوران المعادل له والحموض الصفراوية هي الناتج الرئيسي لتدرك الكولسترول.

1-2 إلتهاب الكبد الفيروسي Viral Hepatitis:

ما زال التهاب الكبد الفيروسي يشكل مشكلة صحية مهمة في الدول المتقدمة والنامية على حد سواء⁽¹⁾، وقد صنفت الفيروسات التي تسبب التهاباً بالكبد لفيروسات ذات توجه كبدي وهي الأهم، ويشار إليها بالأحرف A,B,C,D,E,G,F ، و يبدو أن HAV هو السبب الأكثر شيوعاً لحدوث إلتهاب الكبد عند الأطفال، يقف HBV وراء ثلث الإصابات تقريباً عند الأطفال، بينما يعثر على HCV في 20% منها تقريباً ، يحدث HDV عند نسبة مئوية ضئيلة فقط من الأطفال، الذين يجب أن يكونوا مصابين بـ HBV على نحو متزامن، لم تسجل حالات للفيروس HGV عند الاطفال وما زال دوره غامضاً بعض الشيء، وأن مسؤوليته تشكل نسبة ضئيلة من حالات اللا A-E^٢.

وأما الفيروسات التي يمكن لها أن تسبب إلتهاب كبد كجزء من مسارها السريري فهي : فيروس الحلأ البسيط HSV، والفيروس المضخم للخلايا CMV، وفيروس ابشتاين بار EBV، والحمق، وال HIV، والحصبة الألمانية، والفيروسات الغدية، والبارفوفيروس PARVOVIRUS B19^(٣).

1-3 التهاب الكبد بالفيروس HAV عند الأطفال

على الرغم من الانتشار الواسع للقاح في مختلف أنحاء العالم إلا أن حالات الإصابة بالتهاب الكبد بالفيروس A لازالت موجودة وتحدث باستمرار حتى في أكثر الأنظمة الصحية تطوراً كالولايات المتحدة.

يقيس قطر الفيروس 27 نانومتراً وهو فيروس كروي لا يحتوي على غلاف، ينتمي لعائلة Picornaviridae، يحوي الفيروس جزيء RNA أحادي الطاق، للفيروس 4 أنماط جينية Genotype معروفة حتى الآن، لكن جميعها تعبر عن نمط مصلي Serotype واحد، يتحمل الفيروس انخفاض PH و درجات الحرارة المتوسطة، لكنه يتعطل بالحرارة العالية و التعرض لمادتي الكلورين والفورمالين⁽²⁾. ويعدّ الإنسان المستودع الوحيد للفيروس، ويُحدث الفيروس

التهاباً بالكبد وذلك نتيجة مباشرة لإصابة الفيروس للخلية الكبدية، فضلاً عن الاستجابة المناعية المحدثة بالفيروس^٣.

1-3-1 الوبائيات:

تحدث الأصابة بالفيروس في مختلف أنحاء العالم على الرغم من انتشار اللقاح، بلغ معدل الوقوع 0.4 حالة لكل 100000 من السكان في الولايات المتحدة في عام 2011 بعد أن كان 12 حالة في عام 1999 إلا أنه عاد للارتفاع قليلاً عام 2017 ليبلغ حالة واحدة لكل 100000 من السكان.

ينتقل الفيروس بالطريق الفموي البرازي إما على نحو مباشر أو غير مباشر عن طريق التماس مع الطعام والشراب الملوث، وفي الغالبية العظمى من المرضى يتم اكتساب المرض من شخص مخالط قريب، وفي الأطفال عادة ما يحدث انتشار الفيروس قبل وضع التشخيص إذ إن المصاب معدٍ قبل ظهور الأعراض السريرية، ولا سيما أنّ أغلب الحالات تكون لا عرضية، أو تتظاهر بأعراض لا نموذجية، و تحدث الجائحات عادة في المجتمع ولا سيما المدارس و المطاعم بسبب تناول الطعام والشراب الملوث، وذكرت بعض التقارير حدوث جائحات في أقسام الحواضن NICU تالية لنقل مشتقات دم ملوثة بالفيروس. تساعد التجمعات و قلة التعقيم و النظافة الشخصية على انتشار الفيروس انتشاراً كبيراً^٤.

1-3-2 التظاهرات السريرية :

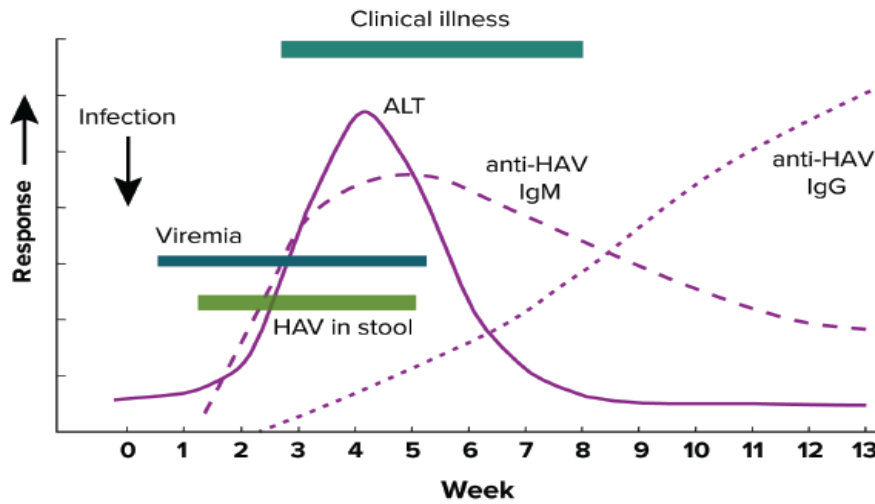
تبلغ مدة حضانة Incubation الفيروس عادة 15 يوماً، لكنها قد تطول لتصل إلى 50 يوماً. ويحدث طرح الفيروس بالبراز قبل 2-3 أسابيع وبعد أسبوع من بدء اليرقان، و تحدث أغلب حالات العدوى في هذه المدة عادة. وقد تم عزل RNA الفيروس في براز بعض المصابين قبل أسبوع من الإصابة، و يمكن أن يستمر طرحه بالبراز حتى أشهر بعد الإصابة عند الولدان والأطفال الصغار^(٤).

تختلف التظاهرات السريرية حسب العمر ولا يمكن سريرياً تفريق الإصابة عن أي التهاب كبدي آخر، بالفحص السريري نجد يرقاناً وتجفافاً خفيفاً مع ضخامة كبدية خفيفة مُمضة ، ترتفع الخمائر الكبدية مع بدء اليرقان لتصل إلى 20-100 ضعف وقد يستمر الارتفاع أشهر عدة بعد الإصابة، يرتفع كذلك البيليروبين بقسميه المباشر وغير المباشر و يتراجع عادةً خلال 4 أسابيع.

تكون الأعراض مختلطة عند الرضع و الدارجين، في حين يطور البالغين كل الأعراض السريرية، يحدث اليرقان لدى طفل واحد فقط من كل 12 طفلاً مصاباً ويصاب الأطفال بالإسهال بنسبة أكبر من البالغين (60% مقابل 20%). الإنذار بعد الإصابة بـ HAV عموماً جيد جداً، ولا يوجد إزمان بعد الإصابة، الاختلاطات نادرة، وأخطرها التهاب الكبد الصاعق الذي يحدث بنسبة 0.1% عند الأطفال أقل من 14 سنة و لدى 1% من البالغين⁽⁴⁾.

1-3-3 التشخيص:

يوضع التشخيص عن طريق كشف ارتفاع الأضداد بالمصل؛ إذ يشير ارتفاع الأضداد إلى إصابة حادة أو مناعة التي قد تكون تالية لإصابة سابقة أو لقاح أو انتقال سلبي للأضداد مع نقل الدم مثلاً، و لتشخيص هجمة حادة حديثة نتحرى ارتفاع عيار Anti HAV IgM، وقد يستمر بالارتفاع حتى 3-12 شهراً بعد الإصابة، ويمكن كشف الإصابة من خلال كشف RNA الفيروس بالبراز أو خزعة الكبد، لكنه مكلف وغير عملي.



الشكل (2):
مخطط
السير
المصلي
لانتها
ب
الكبد
A

1-3-4 الوقاية:

الوقاية المنفصلة: تكون عن طريق إعطاء الغلوبولين المناعي serum Immunoglobulin قبل التعرض عند السفر لمنطقة موبوءة مثلاً أو بعد التعرض عند مخالطة مصاب، ويعطى بجرعة 0.02 مل/كغ بأسرع وقت ممكن، ولكن ليس بعد أسبوعين من التعرض.

الوقاية الفاعلة: عن طريق اللقاح، الذي يعدّ آمناً دون تأثيرات جانبية خطيرة⁽⁴⁾ ويُعطى للأطفال بعد عمر السنة على جرعتين بفاصل 6-12 شهراً، ويعطى للكبار قبل السفر لمناطق موبوءة.

1-4 التهاب الكبد الصاعق Hepatitis Fulminant

1-4-1 مقدمة: Introduction

يشير مصطلح القصور الكبدي الصاعق (FHF) Fulminant hepatic failure عادةً إلى ضعف شديد في وظائف الكبد أو تنخر حاد Severe necrosis في خلايا الكبد في غياب مرض كبدي موجود مسبقاً، لذلك ولوضع التشخيص الصحيح يُركز عند الأطفال على وجود اعتلال تخثري coagulopathy في غياب إنتان الدم أو تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية الدموية الذي لا يمكن تصحيحه عن طريق إعطاء فيتامين K بالطريق الخلالي في غضون 8 ساعات.

تظل المسببات الدقيقة Exact etiology غير محددة في كثير من حالات FHF عند الأطفال، وكذلك آلية حدوث الاعتلال الدماغي الكبدي عند الأطفال المصابين بالقصور الكبدي .

يؤثر القصور الكبدي الصاعق FHF في الأطفال الأصحاء سابقاً، الذين ليس لديهم عوامل خطر للإصابة بأمراض الكبد. يُصاب الأطفال عادة بصورة سريرية شبيهة بالتهاب الكبد ؛ اليرقان هو العرض المبني في معظم المرضى. هناك حاجة إلى مجموعة من التحاليل المخبرية لتحديد المسببات ، والخطورة ، والتشخيص في المرضى الأطفال المصابين بالقصور الكبدي الصاعق، وقد نلجأ لخزعة الكبد أحياناً⁽⁵⁾.

يكون العلاج عادة عرضي أو العلاج المباشر للسبب المحدث لـ FHF عند العثور على مسببات يمكن تحديدها. يجب تجهيز وحدة العناية المركزة (ICU) ووحدة أمراض الكبد الخاصة بالأطفال مع مرافق لزراعة الكبد من أجل التشخيص والتدبير المناسبين. تبقى زراعة الكبد liver transplantation هي الطريقة الفعالة الوحيدة لعلاج القصور الكبدي الصاعق وعادة ما يتم توجيهه التداخل الدوائي إلى العوامل المسببة أو علاج المضاعفات.

Definition: تعريف 1-4-2

يعرف التهاب الكبد الصاعق عادة بأنه حدوث مفاجئ للقصور الكبدي مع اضطراب الحالة العقلية عند طفل كان سابقاً يتمتع بالصحة، ولم يعان من مرض كبدي سابق، وبتعبير آخر هو متلازمة سريرية ناجمة عن نخر كتلي للخلايا الكبدية تقود لضعف شديد في وظيفة الكبد إضافة إلى إمكانية حدوث اعتلال دماغي كبدي، إنّ وجود الاعتلال الدماغ الكبدي ، البدء المفاجئ للقصور الكبدي مع غياب مرض كبدي سابق تعدّ مكونات مهمة لتعريف التهاب الكبد الصاعق. إن بدء اضطراب الحالة العقلية متبدل، ولكن يحدث الاضطراب عادة في غضون 8 أسابيع من بداية الأعراض الأولية⁽⁶⁾.

الحدوث Frequency: لم تحدد بدقة نسبة حدوث التهاب الكبد الصاعق عند الأطفال، إنّ نسبة قليلة من التهاب الكبد تتطور لالتهاب الكبد الصاعق.

الجنس sex: توزع التهاب الكبد الصاعق يتم بشكل متساوٍ بين الذكور والإناث.

العمر Age: ممكن أن يتطور التهاب الكبد الصاعق عند الأطفال في أي عمر، ويكون للعمر أهمية في الأمراض والوفيات؛ فالمرضى أقل من عمر 10 سنوات يملكون إنذاراً سيئاً نسبياً.

1-4-3 الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:

يبدأ القصور الكبدي الصاعق عادةً بتعرض شخص مستعد لعامل قادر على إحداث إصابة كبدية شديدة ، على الرغم من أن المسببات الدقيقة تظل غير محددة في كثير من حالات القصور الكبدي الصاعق. وكذلك الآلية الفيزيولوجية المرضية التي تؤدي إلى الاعتلال الدماغي الكبدي لدى الأطفال المصابين بالتهاب الكبد الوبائي لم تُحدّد بالكامل^(٧).

تسلط إحدى النظريات الضوء على تأثير تراكم المواد السامة للأعصاب أو المواد ذات التأثير العصبي نتيجة لفشل الخلايا الكبدية، تشمل هذه المواد الناقلات العصبية الكاذبة والأمونيا وزيادة تفعيل مستقبلات حمض غاما أمينوبوتيريك Gamma-aminobutyric acid receptor وزيادة مستويات المواد الذاتية الشبيهة بالبنزوديازيبين Endogenous benzodiazepine-

like substances الجائلة في الدوران، حيث قد يسهم انخفاض التصفية الكبدية لهذه السموم العصبية وزيادة الامتصاص في الإصابة باعتلال الدماغ.

تكون مستويات الأمونيا في الدم طبيعية أو مرتفعة قليلاً، حتى لدى المرضى الذين يعانون من غيبوبة شديدة، ومن ثم لا يمكن عدها التفسير الوحيد للأعراض العصبية.

قد تتسبب العوامل الفيروسية في تلف خلايا الكبد إما عن طريق التأثير السام المباشر للخلايا أو نتيجة الاستجابة المناعية المفرطة للمستضدات الفيروسية. يبدو واضحاً أن طبيعة التفاعل بين العامل والمضيف هو الذي يحدد حدوث القصور الكبدي الصاعق^(٧).

المستقلبات السامة للكبد، التي تتراكم نتيجة أخطاء في التمثيل الغذائي أو تناول الأدوية السامة للكبد، قد تسبب إصابة خلايا الكبد.

تختلف مسببات القصور الكبدي الصاعق عند الأطفال اختلافاً كبيراً عن البالغين في البلدان المتقدمة، إذ إن التهاب الكبد الفيروسي والتسمم الكبدي الناجم عن الأدوية هما السببان الأكثر شيوعاً اللذان يمكن تحديدهما كسبب للقصور الكبدي الصاعق FHF. يبقى السبب غير معروف (أي مجهول السبب) لدى نسبة كبيرة من المرضى⁽⁷⁾.

1-4-4 الوبائيات: Epidemiology

يصاب ما لا يقل عن مئات عدة من الأطفال من جميع الأعمار بالقصور الكبدي الصاعق كل عام في الولايات المتحدة، إذا أخذ بالحسبان جميع المسببات، بما في ذلك الإنتان⁽⁸⁾، والأدوية، وأخطاء الاستقلاب الولادية، والأسباب غير المعروفة.

1-4-5 الإنذار: Prognosis

يُعد القصور الكبدي الحاد عند الأطفال مرضاً شديداً، وقد يصل معدل الوفيات إلى 80-90% في حالة عدم إجراء زراعة الكبد.

تشمل المعايير الإنذارية عمر المريض ، ودرجة الإصابة بالاعتلال الدماغي وظهوره ، ومستوى البيليروبين في الدم ، وزمن البروثرومبين (PT) أو (INR) ، ومستوى الكرياتينين في الدم ، ومستوى العامل الخامس ، ومستوى pH الدم الشرياني.

يرتبط وجود اليرقان لمدة أسبوع على الأقل قبل بدء ظهور اعتلال الدماغ بسوء الإنذار، بينما المرضى الذين يعانون من المرض لمدة أطول من 8 أسابيع قبل ظهور اعتلال الدماغ لديهم احتمالية أكبر للإصابة بارتفاع التوتر الباطني والقصور الكلوي، وتزداد نسبة حدوث الوذمة الدماغية في حال استمرار اليرقان أقل من 4 أسابيع قبل المرض، بينما تشير الأهبة للنزف وسوء الحالة العامة إلى سوء الإنذار⁽⁸⁾.

الحد الأقصى لقيمة INR الذي تم الوصول إليه أثناء سير المرض هو مؤشر مهم للبقاء، إذ مع قيمة INR تساوي 4 أو أكثر ، يصل معدل الوفيات إلى 86% ؛ أما مع قيمة INR أقل من 4 ، فتنخفض النسبة لتصل إلى 27%.

الأطفال المصابون بالقصور الكبدي الصاعق FHF الذين يحتاجون أكثر من غيرهم لزرع الكبد هم الذين يعانون من اعتلال تخثري شديد ، أو طول مدة المرض قبل ظهور اعتلال الدماغ ، وانخفاض خمائر الكبد عند القبول ، وإحالة هؤلاء المبكرة إلى مركز متخصص للنظر في زراعة الكبد أمر مهم للغاية لهؤلاء المرضى⁽¹⁰⁾.

1-4-6 الأعراض: Symptoms

يؤثر القصور الكبدي الصاعق (FHF) في الأطفال الأصحاء سابقاً الذين ليس لديهم عوامل خطر للإصابة بأمراض الكبد. **اليرقان Jaundice** هو العرض الأولي لدى معظم المرضى الأطفال. قد يسبق اليرقان الإصابة بمرض شبيه بالإنفلونزا Flulike illness. قد يترافق اليرقان مع أعراض مثل **الحمى** و**فقدان الشهية anorexia** و**الإقياء** و**آلام البطن**. قد يتظاهر الرضع في البداية **بضعف تقبل وارد فموي**، و**التهيج irritability** ، و**اضطرابات في النوم** ، و يتأخر لديهم ظهور الاعتلال الدماغي الكبدي⁽⁹⁾.

تبدل الوعي Altered consciousness هو أيضاً عرض مهم لدى مرضى القصور الكبدي الصاعق (FHF). تحدث التغيرات العقلية في غضون أسبوعين من ظهور اليرقان في معظم

المرضى، و يعاني المريض من الميل الشديد للنوم و/أو الهياج وقد يستجيب ببطء للمنبهات المؤلمة⁽¹¹⁾.

يكون الأطفال المصابون بالقصور الكبدى الصاعق في حالة حرجة عادة ، وتدهور الأعراض ومستوى الوعي بسرعة، وعلى مدى بضعة أيام إلى أسابيع ، تتطور الحالة إلى غيبوبة Coma، مع تطور الحبن، والوذمة الدماغية ، ووضعية فصل القشر وفصل المخ . Decorticate and Decerebrate posturing

1-4-7 الفحص السريري Physical Examination:

يكون **حجم الكبد** أثناء الفحص طبيعياً أو صغيراً أو كبيراً ؛ قد يتقلص الكبد shrink مع تدهور الحالة العامة للمريض ضمن سياق المرض.

يجب الانتباه على نحوٍ خاص للأعراض والعلامات المبكرة للوذمة الدماغية ⁽¹²⁾؛ وتشمل هذه زيادة المقوية العضلية ، وارتفاع ضغط الدم الشرياني ، والاختلاجات ، والهياج ، واستجابة الحدقة البطيئة للضوء Sluggish pupillary response.

الاعتلال الدماغى الكبدى (HE) Hepatic encephalopathy:

هو متلازمة عصبية نفسية مرتبطة بخلل في وظائف الكبد. يُشخص اعتلال الدماغ الكبدى بالتقييم السريري المستمر للسلوك، والإدراك، والفحص العصبي ، وأحياناً يُستعان بتخطيط الدماغ الكهربائي (EEG) لتصنيف المريض إلى واحدة من خمس مراحل سريرية لاعتلال الدماغ ، حيث المرحلة 0 (أعراض خفيفة أو عدم وجود دليل على خلل عصبي) إلى المرحلة الرابعة IV (سبات). تُحدد مراحل اعتلال الدماغ تحديداً مختلفاً قليلاً عند الرضع والأطفال حتى سن 48 شهراً (الجدول 1) مقارنة بالأطفال الأكبر سناً (الجدول 2).

إن دور الوسائل الأخرى لتقييم الوظيفة العصبية، مثل الكمونات البصرية المثارة VEP، والدوبلر عبر الجمجمة ، والتحليل الطيفي للدماغ بالأشعة تحت الحمراء (NIRS) ، في الكشف عن اعتلال الدماغ الكبدى غير واضح في الوقت الحاضر. بينما تبقى المراضة العصبية عاملاً رئيسياً للتنبؤ بالنتائج في القصور الكبدى الصاعق لدى الأطفال، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحسين الكشف المبكر عن الإصابة العصبية، و تدبير HE .

لا يظهر الاعتلال الدماغي الكبدي سريريًا دائمًا عند الرضع والأطفال الصغار. من الصعب أحياناً التمييز بين الاعتلال الدماغي الكبدي والأسباب الأخرى لتغير الحالة العقلية مثل إنتان الدم ، وانخفاض ضغط الدم، واضطرابات الشوارد، ونقص سكر الدم.

يؤدي فرط أمونيا الدم Hyperammonemia دوراً رئيسياً في تطور اعتلال الدماغ الكبدي في معظم الحالات. على الرغم من أنه لا يوجد قيمة محددة للأمونيا تؤدي إلى درجة يمكن التنبؤ بها من اعتلال الدماغ ، فقد ارتبط مستوى الأمونيا عند أو فوق 200 ميكرومول / لتر بزيادة معدل الوفيات⁽¹³⁾ .

يشمل العلاج الأولي لاعتلال الدماغ الكبدي تقليل المنبهات للحد الأدنى، ورفع الرأس بزاوية 20 إلى 30 درجة، وعلاج الإنتان المشتبه به، وإذا أمكن، إزالة الأدوية المهدئة التي قد تؤثر على الحالة العقلية. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي المتلقي المرتبط بفرط أمونيا الدم ، يجب البدء باللاكتولوز ، الذي يستخدم تجريبياً على الرغم من وجود أدلة ضعيفة فقط تشير إلى فعاليته. جرعة البدء من اللاكتولوز هي 0.4 إلى 0.5 غ/كغ كل ساعتين عن طريق الفم أو عبر أنبوب أنفي معدي ، مع تعديل الجرعة حسب الحاجة لإنتاج براز لين 2-3 مرات يومياً. يمكن استخدام "تطهير" الأمعاء "Bowel decontamination" باستخدام نيومايسين كعلاج خط ثاني ، مع الانتباه أنّ السمية الأذنية والكلوية من المخاطر المحتملة عند استخدام نيومايسين. قد يساعد تحديد وارد البروتين بما لا يزيد عن 1 غ/كغ/يوم في تقليل إنتاج الأمونيا⁽¹³⁾.

يصاب بعض مرضى اعتلال الدماغ الكبدي بزيادة مهمة سريريًا في الضغط داخل الجمجمة ، مما قد يكون له عواقب وخيمة، لذلك يجب المراقبة المباشرة للضغط داخل الجمجمة هي الإجراءات الأكثر حساسية ونوعية لاستخدامها عند مقارنتها بإجراءات التصوير الشعاعي، مثل التصوير المقطعي المحوسب (CT)، أو التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر الجمجمة⁽¹⁴⁾ .

قد يعاني الأطفال المصابون بمرض بالقصور الكبدي الصاعق من نوبات اختلاجية معممة أو بؤرية، أو نوبات صرعية غير تشنجية (NCS) nonconvulsive seizures. في معظم الحالات، يبدأ العلاج بالفينيتوين وفي حال عدم الاستجابة على الفينيتوين، قد تشمل الخيارات العلاجية تسريب الميذازولام أو الفينوباربيتال أو ليفيتيراسيتام أو توبيرامات. يعتمد اختيار الدواء على الحالة العقلية للمريض ، والخبرة. ، وتوافر مراقبة EEG لمعايرة حقن الدواء.

جدول(1):مراحل الاعتلال الدماغي الكبدي عند الرضع والأطفال منذ الولادة وحتى سن 48 شهرًا ^{١٥}			
المرحلة	سريريا	المنعكسات	العلامات العصبية
(stage 0)	طبيعي	طبيعية	لا يوجد
(stage I and II)	بكاء غير مفسر ،اضطراب نوم ، قلة انتباه	طبيعية أو مشتدة	غير قابلة للاختبار
(stage III)	نعاس ، ذهول	مشتدة	غير قابلة للاختبار
(stage IV)	سبات	غائبة	فصل قشر أو فصل مخ

جدول(2):مراحل الاعتلال الدماغي الكبدي عند الأطفال بعد سن 48 شهرًا ^{١٥}			
المرحلة	الحالة العقلية	الرجفان	EEG
(stage I)	اكتئاب	نعم/ لا	عادة طبيعي
	تخليط خفيف		
	كلام غير واضح		
	اضطراب نوم		
(stage II)	خمول	نعم	غير طبيعي
	تخليط معتدل		
(stage III)	تخليط ملحوظ	نعم	غير طبيعي
	غير متماسك		
	نوم لكن قابل للإيقاظ		
(stage IV)	سبات	نعم	غير طبيعي

في المؤتمر العالمي الثاني لأمراض الجهاز الهضمي والكبد والتغذية عند الأطفال عُرف القصور الكبدي الصاعق بأنه ضعف شديد في وظائف الكبد ،أو نخر شديد في خلايا الكبد في غياب مرض كبدي موجود مسبقاً⁽¹⁵⁾ .

استناداً إلى هذا التعريف المحدث اقترح تصنيف وتعريف أكثر تفصيلاً لقصور الكبد عند الأطفال، حيث اقترحت المجموعة التعريفات الآتية للقصور الكبدي فوق الحاد و الحاد وتحت الحاد عند الأطفال (تشير جميع التعاريف إلى عدم وجود أمراض الكبد السابقة):

القصور الكبدي فوق الحاد: Hyperacute liver failure يُعرّف بأنه اعتلال تخثر الدم الناتج عن خلل حاد في وظائف الكبد لمدة تصل إلى 10 أيام وفقاً للمعايير السريرية ، غالباً ما يكون اليرقان غائباً سريريًا في البداية ، ويختلف اعتلال الدماغ.

القصور الكبدي الحاد: Acute liver failure يُعرّف بأنه اعتلال تخثر الدم الناتج عن خلل حاد في وظائف الكبد لأكثر من 10 أيام ، ولكن أقل من 30 يوماً حسب المعايير السريرية. اعتلال الدماغ غائب أو يستحيل التعرف عليه ، ولا سيما عند المرضى الأصغر سناً. إذا كان الاعتلال الدماغي موجوداً ، فإنه يميل إلى أن يكون قبل الوفاة بقليل.

القصور الكبدي تحت الحاد: Subacute liver failure يُعرّف بأنه اعتلال تخثر الدم الناتج عن خلل حاد في وظائف الكبد لأكثر من 31 يوماً، ولكن أقل من 6 أشهر من إجمالي المدة وفقاً للمعايير السريرية. غالباً ما يكون اليرقان موجوداً ، وغالباً ما يشير اعتلال الدماغ إلى قرب الوفاة. يظهر في مرض ويلسون والتهاب الكبد المناعي الذاتي.

9-4-1 التشخيص Diagnosis :

يجب إجراء مجموعة من التحاليل المخبرية لتحديد المسببات والخطورة والتشخيص لدى المرضى الذين يعانون من القصور الكبدي الصاعق (FHF) عادة ما تكون خزعة الكبد إجراءً ضرورياً يجب مراعاته في تدبير FHF.

١) دراسة وظائف الكبد Liver Function Studies :

لا تتناسب مستويات الخمائر الكبدية عادةً مع شدة المرض ؛ قد تكون مرتفعة أو طبيعية أو حتى منخفضة لدى المرضى الذين يعانون من القصور الكبدي الصاعق. لكن مع النخر التدريجي للكبد ، تنخفض مستويات الخمائر الكبدية. عادة ما ترتفع مستويات البيليروبين بشقيه المباشر وغير مباشر في المصل خاصة على حساب المباشر، وكذلك يجب معايرة البومين المصل^(١٥).

٢) كيمياء وشوارد الدم :

ينخفض مستوى السكر ،ولاسيما عند الرضع. قد نجد نقص صوديوم الدم، وفرط بوتاسيوم الدم، وقلاء تنفسي، أو حماض استقلابي، وقد يرتفع مستوى الأمونيا.

٣) دراسة وظائف الكلية Renal Functions Study :

اعتُبر الكرياتينين والفوسفات مؤخرًا مؤشرات مهمة للبقاء على قيد الحياة والحاجة إلى زرع الكبد.

٤) دراسة تخثرية Coagulation Profile :

يتناول عادة زمن البروثرومبين (PT) و INR من دون الاستجابة لإعطاء فيتامين K.

٥) اختبارات لأسباب فيروسية Tests for Viral Causes :

فيروس التهاب الكبد A (HAV)، وفيروس التهاب الكبد B (HBV)، وفيروس التهاب الكبد C (HCV)، وفيروس التهاب الكبد D (HDV)، وفيروس التهاب الكبد E وكثير من الفيروسات الأخرى تُعد من الأسباب المعروفة لـ FHF في الطفولة.

يعد الالتهاب الكبدي الوبائي B هو السبب الأكثر شيوعًا لـ FHF في المناطق الموبوءة. يدعم وجود (IgM) لمستضد HBV الأساسي (IgM anti-HBcAg) في المصل تشخيص إنتان HBV الحاد.

تعد عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي HAV سببًا معروفًا للقصور الكبدي الصاعق في الأفراد من جميع الأعمار. تُشخص عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي HAV عن طريق وجود الأضداد من نوع anti-HAV IgM في مصل المريض. تُشخص عدوى HCV عن طريق الكشف عن الأجسام المضادة لـ HCV أو HCV RNA في المصل. يُشخص HDV من وجود anti-HDV RNA في المصل. تشمل الفيروسات المسببة الأخرى فيروس Epstein-Barr والفيروس المضخم للخلايا (CMV) وفيروسات الهربس والفيروسات الغدية^{١٦}.

٦) خزعة الكبد Liver Biopsy :

قد تسهم خزعة الكبد في التشخيص العملي والعلاج اللاحق؛ لذلك يجب فحص العينات بحذر، لأن النتائج قد ترتبط بسوء الإنذار. في ضوء وجود الاعتلال التخثري، يجب موازنة مخاطر خزعة الكبد مقابل إسهامها في التشخيص والتدبير.

الموجودات النسيجية: تم التعرف على نمطين من الموجودات النسيجية في المرضى الذين يعانون من القصور الكبدي الصاعق⁽¹⁶⁾.

النمط الأول: يُلاحظ عادةً في الحالات التي تنجم عن التهاب الكبد الفيروسي، يتميز هذا النمط بنخر واسع لخلايا الكبد المحيطة مع القليل من التجدد Regeneration، أو عدم التجدد. يمكن ملاحظة نخر الخلايا الكبدية مع تراكم الدسم في الأوعية الدموية الدقيقة microvascular fat accumulation.

النمط الثاني: يتميز بنخر مركزي إضافة إلى تشحم أو تنكس شحمي مجهري.

1-4-10 التدبير Management:

يعد الوصول إلى تشخيص القصور الكبدي الخاطف (FHF) ذا أهمية حيوية حتى يمكن بدء العلاج المناسب والمبكر⁽¹⁷⁾. لسوء الحظ في معظم المرضى لا يتوفر علاج نهائي يمكن أن يؤدي إلى تجديد خلايا الكبد أو عكس الأذية الحاصلة.

يجب تقديم المعالجة العرضية والعلاج المباشر نحو السبب المحدث لـ FHF عند العثور على مسببات يمكن علاجها ، وينبغي تجنب العوامل السامة للكلية والبنزوديازيبينات والأدوية المهدئة الأخرى. يجب أن تكون وحدة العناية المركزة (ICU) و وحدة أمراض كبد الأطفال مع مرافق لزرع الكبد متاحة للتشخيص والتدبير المناسبين.

1-4-10-1 الرعاية الداعمة العامة General Supportive Care :

تشمل الرعاية الداعمة العامة تصحيح أي خلل في توازن السوائل ،و تدبير نقص سكر الدم إن وجدت.

(a) تصحيح خلل توازن السوائل والشوارد:

تجنب الحمل الزائد للسوائل Over load (تحديد الإماهة حتى 2 مل/كغ/ساعة) ويفضل المراقبة المستمرة لضغط الوريد المركزي للحفاظ على توازن السوائل و تجنب نقص الحجم وزيادته. يجب كذلك مراقبة الشوارد في المصل وتصحيح أي اضطرابات شاردية ، وقد يحتاج بعض المرضى إعطاء الكالسيوم أو الفوسفور أو المغنيزيوم الوريدي.

(b) تدبير نقص السكر :Management of Hypoglycemia

مراقبة نسبة السكر في الدم بانتظام لاحتمال حدوث مضاعفات نقص السكر، وعلاجها بإعطاء الجلوكوز في الوريد وعادة ما يتطلب تسريب محلول سكري 10-20%.

1-4-10-2 تصحيح اضطراب تخثر الدم :Correction of Coagulopathy

لتصحيح اضطراب تخثر الدم يُعطى فيتامين K بالطريق الخلوي وإجراء فصادة البلازما، وكذلك يمكن نقل البلازما الطازجة المجمدة FFP لتصحيح اعتلال التخثر ومنع عقابيله الخطيرة، . ومع ذلك لا يوجد ما يُسوغ نقل البلازما الطازجة المجمدة (FFP) عشوائياً ما لم يكن هناك نزيف حاد أو إجراء جراحي؛ لأن ذلك قد يسبب زيادة بالحجم ويرهق الكلى. يمكن نقل الصفائح الدموية Platelet transfusion في الحالات الشديدة من FHF مع اعتلال التخثر ونقص الصفائح. يجب الحفاظ على تعداد الصفائح الدموية أكبر من 50000.

تُعطى حاصرات مستقبلات H2 وريدياً على نحوٍ وقائي لمنع نزيف الجهاز الهضمي المحتمل وقرحات الشدة Stress ulcers¹⁸.

1-4-10-2 تدبير الاضطراب الكلوي :Management of Renal Dysfunction

يحدث اضطراب وظيفة الكلية بالتزامن مع القصور الكلوي لدى ما يصل إلى 50% من المرضى. تُصاب الكلى بالمتلازمة الكبدية الكلوية (HRS) Hepatorenal syndrome أو النخر الأنبوبي الحاد (ATN) أو السمية الكلوية التي يسببها الدواء أو القصور ما قبل الكلوي. لذلك ، من المهم مراقبة توازن السوائل والصبيب البولي واختبارات وظائف الكلى.

المتلازمة الكبدية الكلوية :Hepatorenal syndrome

تعرف المتلازمة الكبدية الكلوية بأنها القصور الكلوي الوظيفي الذي يحدث في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الحادة في غياب أي سبب أساسي آخر لمرض الكلى. تم اقتراح انخفاض تدفق الدم إلى الكلى بالنظر إلى أنه الفيزيولوجيا المرضية الأساسية.

يجب بداية لدى المرضى المصابين بالقصور الكبدى الصاعق إيلاء اهتمام خاص لعوامل الخطر التي تؤدي إلى تطویر HRS ، بما في ذلك انخفاض مستويات الصوديوم وارتفاع البوتاسيوم في المصل ، وانخفاض أوزمولية البلازما ، وارتفاع أوزمولية البول ، وضعف حالة التغذية، ويجب تجنب بزل كمية كبيرة من الحبن من دون استبدال الحجم من البلازما⁽¹⁸⁾ . زرع الكبد هو العلاج المفضل لـ HRS ؛ ومع ذلك ، يستمر بعض المرضى بحاجتهم للتحال بعد الزرع.

التحال الدموي Hemodialysis و البريتواني Peritoneal dialysis لهما فائدة محدودة في علاج المتلازمة الكبدية الكلوية ،وعليه يظل استخدامهما مثاراً للجدل .تستخدم مقبضات الأوعية الجهازية وموسعات الأوعية الكلوية،ولكن لها قيمة محدودة. يعدّ العلاج الدوائي إجراءً مؤقتاً لتحسين وظائف الكلى،بينما ينتظر الطفل المصاب بـ HRS عملية زرع الكبد. أظهرت بعض مقبضات الأوعية المشابهة للفازوبريسين مثل التيرليبريسين Terlipressin نتائج واعدة لدى المرضى البالغين المصابين بـ HRS. إذ يُحدث Terlipressin تضيقاً بالأوعية الحشوية ومن ثم زيادة في التروية الكلوية في المرضى المصابين بالمتلازمة الكبدية الكلوية. يشكل العلاج بتيرليبريسين جسراً نحو زراعة الكبد،ويحسن الإنذار بعد الزرع.

3-10-4-1 علاج الوذمة الدماغية :Management of Cerebral Edema

تحدث الوذمة الدماغية لدى ما يصل إلى 80% من المرضى وتسبب ارتفاعاً بالضغط داخل الجمجمة (ICP) ،وهذا يؤدي إلى ضعف التروية الدماغية،وهذا بدوره يمكن أن يؤدي إلى أذية عصبية غير عكوسة أوالموت، و تنجم الوذمة الدماغية عادةً عن إطلاق السموم العصبية في الدورة الدموية. يُنصح بإدخال جهاز مراقبة الضغط داخل الجمجمة (ICP) في المرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ من الدرجة الثالثة لاكتشاف الوذمة الدماغية في وقت مبكر من حدوثها^{١٩}.

تشمل التدابير الوقائية وضع المريض مع رفع رأسه وتجنب أي مناورة من شأنها زيادة الضغط داخل الجمجمة. التدابير الوقائية الأخرى هي تجنب انخفاض حرارة الجسم وفرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم ، والسيطرة على الانفعالات ، وإحداث فرط تهوية معتدل⁽¹⁹⁾.

إن المراقبة المستمرة للضغط داخل الجمجمة (ICP) في الأمراض الشديدة مهمة ولاسيما في المرحلة 3 أو 4 من اعتلال الدماغ الكبدي. يستخدم المانيتول في حال ارتفاع ICP لأكثر من 30 ملم زئبقاً ، ويؤخذ في الحسبان عند المرضى الذين يعانون من أعراض وذمة متزقية.

1-4-10-4 علاج الالتهابات غير الفيروسية Treatment of Nonviral Infections:

تحدث العدوى البكتيرية والفطرية على نحو شائع. ويجب استخدام المضادات الحيوية المناسبة لعلاج الالتهابات الخطيرة وإنتان الدم، والتهاب الصفاق، والتهابات المسالك البولية، والالتهابات الرئوية.

1-4-10-5 التدبير المعوي Bowel Management:

تستخدم حقن اللاكتولوز الشرجية لإخلاء الأمعاء. يمكن استخدام النيومايسين الفموي لتقليل البكتيريا المعوية التي تنتج الأمونيا.

1-4-10-6 عملية زرع الكبد Liver Transplantation:

تظل زراعة الكبد هي الطريقة الفعالة الوحيدة لعلاج القصور الكبدي الصاعق الذي يشكل نسبة 11-13٪ من عمليات زرع الكبد حول العالم، ويجب وضع خيار زرع الكبد دائماً في الحسبان عند أي مريض يأتي بأعراض قصور كبدي صاعق، بصرف النظر عن المسببات، ويجب وضع الزرع العاجل في الحسبان عندما تصل نسبة (INR) إلى 4 ، ولاسيما عند الأطفال الصغار جداً.

مؤخراً تم محاولة استخدام أجهزة مساعدة الكبد ، مثل مصفوفات خلايا الكبد المزروعة matrices of cultured hepatocytes ، لدعم كبد المريض حتى يحدث التجدد الكبدي، أو توفير متبرع مناسب لزراعة الكبد^{٢٠}.

في الحالات الإسعافية، تُجرى عملية زرع كبد القسيمي segment liver transplant أو زرع كبد من متبرع حي قريب لتجنب الطفل المصاب بقصور الكبد الصاعق من النتائج المميتة المحتملة لنخر الكبد السريع التقدم.

على الرغم من الصعوبات التقنية ونقص المتبرعين بالأعضاء، فقد أظهرت نتائج زراعة الكبد في الفئة العمرية للأطفال المصابين بمرض الكبد في المرحلة النهائية end-stage liver

disease نتائج واعدة؛ لذلك فإن الإحالة المبكرة إلى مركز متخصص لزراعة الكبد أمر ضروري للغاية (20).

1-4-10-7 التدابير الغذائية Dietary Measures:

- يجب الاهتمام بالنظام الغذائي عند الأطفال المصابين بقصور الكبد الصاعق، حيث يحتاج المرضى إلى سرعات حرارية عالية وكربوهيدرات عالية ودهن على نحو معتدل.
- قد تستلزم بعض الحالات إعطاء التغذية الوريدية الكاملة (TPN) لضمان التغذية الكافية ولاسيما عندما تكون التغذية المعوية غير ممكنة.
- يجب توفير وارد غذائي عالي الطاقة بحدود 25-40 كيلو كالوري/كجم/يوم ، وبروتين بمعدل 0.8-1.2 جم/كجم/يوم.
- من المعروف أن مرضى قصور الكبد الصاعق يعانون من نقص سكر الدم وفقدان مخازن الغليكوجين وارتفاع الأنسولين وبهذه الحالة يمكن تسريب الجلوكوز وريدياً بمعدل 2-3 جم/كجم/يوم.
- تتوفر مستحضرات خاصة غنية بالأحماض الأمينية متفرعة السلسلة وفيرة بالأحماض الأمينية العطرية والشوارد ٢١.
- نقل الأحماض الأمينية خاصة BCAA بمعدل 0.8-1.2 جم/كجم/يوم، مع تجنب الجلوتامين والمثيونين والتربتوفان.

الفصل الثاني

المواد والطرائق

1-2 المقدمة:

يقدم هذا الفصل وصفاً تفصيلياً للجانب العملي من البحث وذلك بعرض أهداف البحث ووصف الدراسة والطرائق المستخدمة لبلوغ الأهداف، ثم المعالجة الإحصائية المناسبة للوصول للنتائج المطلوبة.

2-2 هدف الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إلى:

- حساب معدل البقاء ونسب الشفاء والوفاة.
- تسليط الضوء على العوامل الإنذارية التي قد يكون لها دور مهم في البقاء وتحديد أهميتها.
- استخلاص النتائج والتوصيات لتأمين التدبير الأمثل لهؤلاء المرضى والوقاية من الاختلاطات والتقليل من الوفيات مستقبلاً.

3-2 عينة الدراسة:

شمل هذا البحث الأطفال المصابين بقصور الخلية الكبدية الصاعق التالي لالتهاب كبد بالحمة A المشخصين و المعالجين في مستشفى الأطفال الجامعي في المدة الزمنية الممتدة ما بين 2015 - 2019 ،بلغ عدد الحالات 46 حالة.

4-2 معايير القبول والاستبعاد:

- ✓ القبول : جميع الأطفال المقبولين في مستشفى الأطفال بدمشق المشخص لهم قصور خلية كبدية صاعق تالٍ لالتهاب كبد فيروسي بالحمة A.

✗ الاستبعاد:

- الأطفال المصابون بقصور خلية كبدية صاعق تالٍ لأسباب أخرى (سلبية أزداد الحمة A)

- الأطفال بعمر الوليد (أقل من 28 يوماً)

5-2 المواد والطرائق المستخدمة:

أُجريت دراسة وصفية راجعة للمرضى المصابين بقصور خلية كبدية صاعق تالٍ لالتهاب كبد فيروسي بالحمة A في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال المدة الواقعة ما بين 2015-2019؛ إذ تم العودة إلى أضاير المرضى وأجري استبيان مناسب، ومُنئت الاستمارات للحصول على معلومات حول:

- الاسم
- العمر
- السكن
- الجنس
- تاريخ القبول
- الأعراض (ألم بطني - حرارة - لون يرقاني - تغير لون البول - إقياء - إسهال - إمساك)
- العلامات (ضخامة كبدية - وذمات - حبن - اضطراب تنفس - نزف - اعتلال دماغي كبدي)
- المدة الفاصلة بين بدء اليرقان وتطور الاعتلال الدماغي الكبدي
- الطبقي المحوري للدماغ
- فحص قعر العين
- الاختلاطات الانتانية
- القصور الكلوي
- المخبريات (CBC-AST -ALT -ESR-ALB- UREA- CREAT-TB-DB-PT-PTT-Glucose-Amonia-Na-K

- سير المرض : دخول عناية مشددة - تحسن - شفاء - وفاة (السبب).

6-2 التحليل الإحصائي:

استخدمت الحزمة الإحصائية SPSS 25 لإجراء الاختبارات الإحصائية الآتية:

(a) اختبار كاي مربع chi-squared لحساب العدد والنسب المئوية لتكرار متغيرات الدراسة، ولدراسة العلاقة بين تطور الاعتلال الدماغي الكبدي والمتغيرات الاسمية.

(b) حساب نسب الأرجحية Odd Ratio لتحديد العوامل الإنذارية للاستجابة وفق العلاقة:

$$oddratio = \frac{a/b}{c/d} \quad (1)$$

حيث a وجود المتغير المدروس عند أفراد المجموعة الأولى (تحسن).

b غياب المتغير المدروس عند أفراد المجموعة الأولى (تحسن).

c وجود المتغير المدروس عند أفراد المجموعة الثانية (وفاة أو تخريج على المسؤولية).

d: غياب المتغير المدروس عند أفراد المجموعة الثانية (وفاة أو تخريج على المسؤولية).

نحدد قوة الترابط بين المتغير المدروس والاستجابة وفقاً لقيمة نسبة الأرجحية OR، كما يأتي:

▪ $OR=1$: المتغير المدروس ليس مرتبطاً بالاستجابة.

▪ $OR>1$: المتغير المدروس مرتبط بزيادة احتمال التحسن.

▪ $OR < 1$: المتغير المدروس مرتبط بقلّة احتمال التحسن؛ أي

مرتبط بزيادة احتمال وفاة أو تخريج على المسؤولية.

ويُحسب مجال الثقة لنسبة الأرجحية باستخدام المعادلتين:

$$(2) \quad upper\ 95\%CI = e^{u_{95\%}}$$

$$(3) \quad lower\ 95\%CI = e^{l_{95\%}}$$

(c) استخدم الانحدار اللوجستي Logistic Regression لتحديد

المتغيرات المدروسة الأكثر أهمية إحصائياً مع الاستجابة.

عُدّت الفرضيات المختبرة ثنائية الاتجاه عند مستوى دلالة $\alpha=0.05$ إذ نقبل الفرضية البديلة (التي تنص على أن الفروقات بين المتغيرات المدروسة ذات دلالة إحصائية) إذا كانت قيمة الاحتمال أقل من مستوى الدلالة؛ أي $p\text{-value} \leq \alpha=0.05$ ، ونقبل الفرضية العدمية (تنص على أن الفروقات ليست ذات أهمية إحصائية) إذا كانت قيمة الاحتمال أكبر من $\alpha=0.05$.

الفصل الثالث

النتائج

3-1 تمهيد:

يقدم هذا الفصل النتائج التي توصل إليها البحث ويعرضها على شكل جداول ومخططات بيانية إلى جانب نتائج الاختبارات الإحصائية؛ إذ يعرض في البداية خصائص المشاركين من حيث الجنس والعمر، ثم ينتقل لنتائج التشخيص السريري والتحليل المخبرية والتصوير الطبي، وبعدها استجابة المرضى والعوامل الإنذارية ومعدل البقاء.

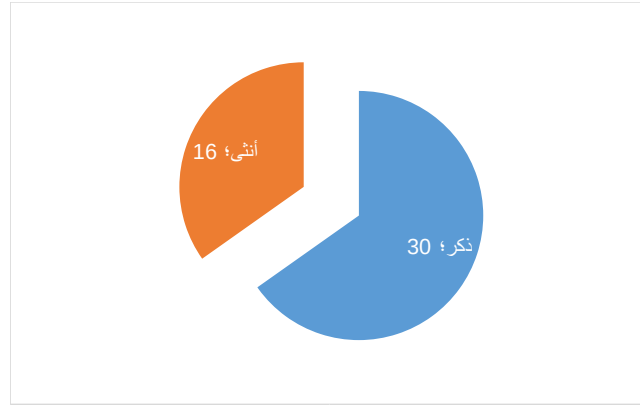
بلغ عدد الأطفال الذين شُخص لهم قصور كبد صاعق في مشفى الأطفال بين عامي 2015-2019 حوالي 76 طفل، لكن وجدنا أن 46 طفل فقط تطور لديهم هذا القصور على أرضية إلتهاب كبد فيروسي بالحمة (أ) أي بنسبة 60% فقط.

3-2 خصائص المشاركين في البحث:

جُمعت بيانات 46 مشاركاً، يشكل الذكور القسم الأكبر من العينة (56.2%)، وبلغت نسبة إصابة الذكور للإناث 1:1.87 كما هو موضح بالجدول 3. وقد قُسم المشاركون إلى ثلاث فئات عمرية وكان المرض أكثر شيوعاً عند الفئة العمرية بين 2-6 سنوات بنسبة 52.17%، في حين كانت النسبة الأقل لفئة العمر الأقل من سنتين بنسبة 10.87% (جدول 4)

الجدول (3): خصائص المشاركين في البحث من حيث الجنس

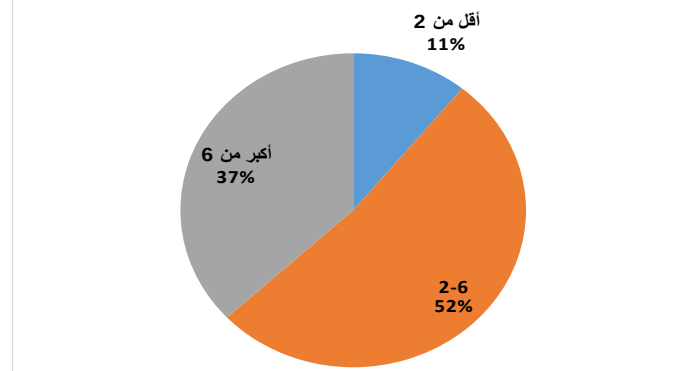
المتغير	العدد	النسبة المئوية	المجموع
الجنس	ذكر	56.2	46
	أنثى	٣٤.٨	



الشكل 3: النسبة المئوية لجنس المشاركين في البحث

الجدول (4): خصائص المشاركين في البحث من حيث العمر

المتغير	العدد	النسبة المئوية	المجموع
العمر [سنة]	أقل من 2	10.87	46
	2-6	52.17	
	أكبر من 6	36.96	

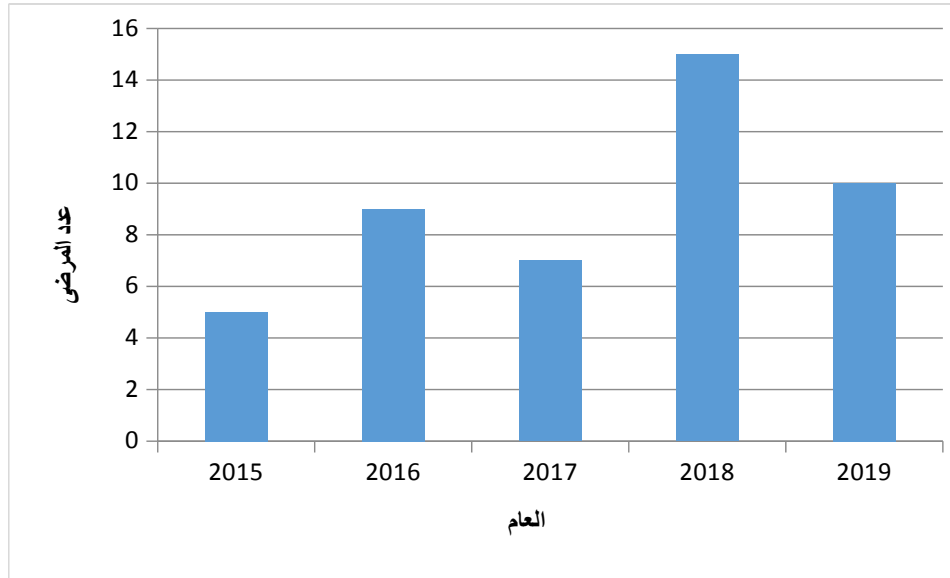


الشكل 4: النسبة المئوية للفئات العمرية لمجموعة المشاركين في البحث

الجدول 5: الخصائص العامة للمرضى وفقاً لتطور الاعتلال الدماغي الكبدي

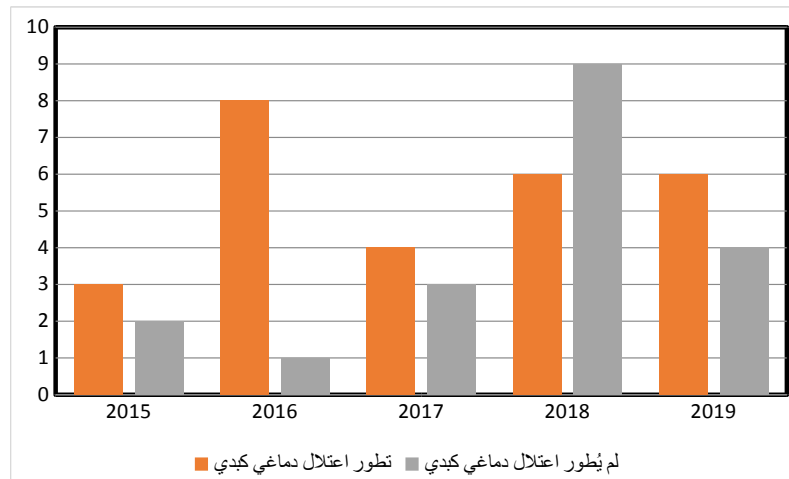
تطور اعتلال دماغي كبدي				المتغير	
لا		نعم			
نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد		
63.2	12	66.6	18	ذكر	الجنس
36.8	7	33.4	9	أنثى	
41.3	19	58.7	27	المجموع	
5	1	15	4	أقل من 2	العمر
47	9	56	15	2-6	
47	9	30	8	أكبر من 6	
41.3	19	58.7	27	المجموع	

طوّر 27 مريضاً اعتلالاً دماغياً كبدياً؛ أي إن نسبة 58.6% من المرضى تطور لديهم الاعتلال الدماغي الكبدي، منهم 18 ذكراً من أصل 30 مريضاً ذكراً 60% من مجمل الذكور طوروا اعتلالاً، في حين طورت 9 إناث من أصل 16 أنثى الاعتلال بنسبة 56.25% من مجمل الإناث، وكانت الفئة العمرية الأشيع بين 2-6 سنوات بنسبة 56% بدراسة توزع أعداد المرضى على أعوام الدراسة بدءاً من عام 2015 وحتى 2019 تبين ازدياد عدد المرضى خلال عام 2018 (15 حالة) ليشكل 32.6% من عدد أفراد مجموعة البحث، ثم يليه عام 2019 بـ 10 حالات (21.7%) في حين كان عام 2015 هو الأقل بـ 5 حالات فقط و بنسبة 10.8% من كامل أفراد العينة كما هو موضح بالشكل (5).



الشكل 5: توزيع المرضى خلال أعوام الدراسة من 2015-2019

تطور الاعتلال الدماغي الكبدي لدى 27 مريضاً بنسبة 58.6% من كامل أفراد العينة، يظهر الشكل (٦) أن عام 2016 كان أكثر الأعوام في عدد الحالات حيث شهد 8 حالات، في حين كان عام 2018 هو الأكثر في عدد الحالات المرضية التي لم تطور اعتلالاً دماغياً كبدياً.



الشكل 6: توزيع حالات تطور الاعتلال الدماغي الكبدي على سنوات الدراسة

3-3 الأعراض والعلامات السريرية:

يلخص الجدول (6) أهم الأعراض السريرية التي ظهرت عند مجموعة المشاركين في البحث، إذ كان أشيع الأعراض هو اليرقان وما يصاحبه من تغير لون البول، حيث ظهر هذان العرضان لدى 44 مريضاً بنسبة 96%، ثم الأعراض العصبية التي ظهرت لدى 42 مريضاً بنسبة 91%، في حين كان أقل الأعراض شيوعاً هو الألم البطني حيث ظهر لدى 10 مرضى فقط بنسبة 22%.

الجدول 6: الأعراض السريرية لأفراد مجموعة البحث

الأعراض السريرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
اليرقان	٤٤	٩٦%
تغير لون البول	٤٤	٩٦%
أعراض عصبية	٤٢	٩١%
الإقياء	٢٨	٦١%
الترفع الحروي	٢١	٤٦%
الإسهال	13	٢٨%
الألم البطني	١٠	٢٢%

الجدول 7: شيوع العلامات السريرية لأفراد مجموعة البحث

العلامات السريرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
ضخامة كبد	38	83%
وذمات	20	43%
زلة تنفسية	18	39%
النزف	15	33%
الحن	8	17%

يلخص الجدول (7) أهم العلامات السريرية التي ظهرت عند مجموعة المشاركين في البحث، إذ كان أشيع العلامات هو ضخامة كبد حيث ظهرت هذه العلامة لدى 38 مريضاً بنسبة 83%، ثم الوذمات التي ظهرت لدى 20 مريضاً بنسبة 43%، في حين كان أقل العلامات شيوعاً هو الحن؛ إذ ظهر لدى 8 مرضى فقط بنسبة 17%.

3-4 التحاليل المخبرية:

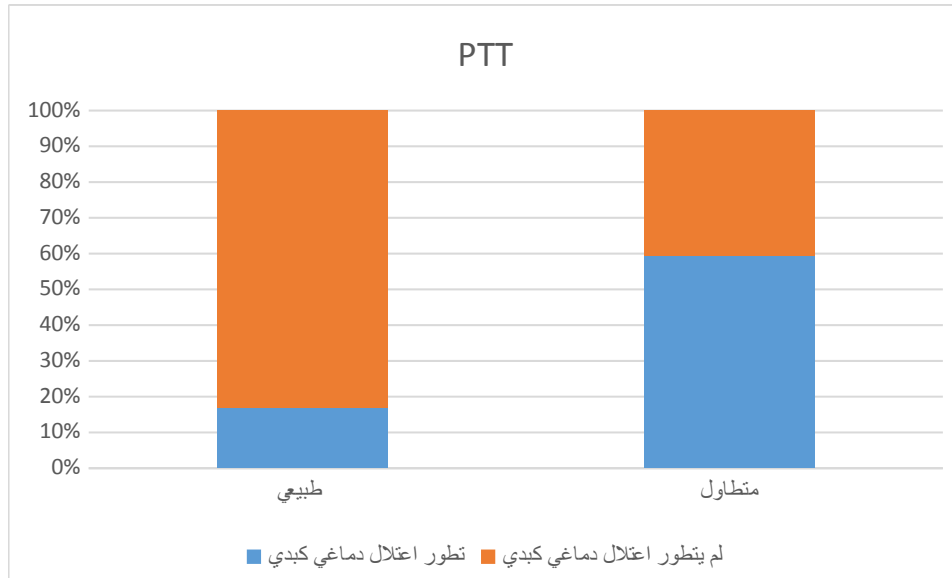
أُجريت تحاليل مخبرية عند القبول، ثم يومياً، وأحياناً أكثر من ذلك حسب ما تستلزم كل حالة، وكانت أهم التحاليل اليومية المجراة هي: تعداد وصيغة، وخضاب، وصفحات، وخمائر كبدية، وبيلروبين كلي ومباشر، وسكر دم، وأمونيا، وPT-PTT، وكانت أهم الاضطرابات المخبرية ارتفاع خمائر الكبد < 500 لدى 78% من المرضى، وارتفاع البيلروبين < 17.5 لدى 43% من المرضى، وانخفاض السكر لدى 70% من المرضى، بينما شوهد ارتفاع الأمونيا لدى 89% من المرضى، وكذلك شوهدت الاضطرابات التخثرية تطاول (PT-PTT) لدى أغلب أفراد العينة.

المجموع		المتغير	
نسبة مئوية	عدد		
%7	3	أقل من 5000	WBCs
%35	16	5000-10000	
%54	25	10000-15000	
%4	2	أكثر من 15000	
%11	5	أقل من 7	HB
%50	23	7-10	
%39	18	أكبر من 10	
%9	4	أقل من 50000	PLT
%13	6	50000-100000	
%15	7	100000-150000	
%63	29	أكثر من 150000	
%22	10	45-500	GPT
%78	36	أكبر من 500	
%22	10	45-500	GOT
%78	36	أكبر من 500	
%17	8	أقل من 10	TB
%39	18	10-17.5	
%43	20	أكبر من 17.5	
%30	14	طبيعي	سكر الدم
%70	32	أقل من 40	
%7	3	طبيعي	PT
%76	35	تطاول	
%17	8	أقل من 12%	
%20	9	طبيعي	
%80	37	متطاول	*PTT

طبيعية	5	11%
مرتفعة	41	89%
الأمنيا		

الجدول ٨: نتائج التحاليل المخبرية لمجموعة البحث وفقاً لتطور الاعتلال الدماغي الكبدي

يلخص الجدول (٨) كامل نتائج التحاليل المخبرية لدى المرضى، حيث كان هناك فروقات ذات أهمية إحصائية في قيم PTT ($p\text{-value} = 0.013 < 0.05$) إذ كان متطاولاً عند 93% من المرضى الذين تطور الاعتلال الدماغي لديهم (الشكل (٧))، في حين كانت النسبة أقل لدى المرضى الذين لم يتطور الاعتلال الدماغي لديهم.



الشكل ٧: يظهر العلاقة بين PTT والاعتلال الدماغي الكبدي

3-5 التصوير الشعاعي:

أُجري التصوير الطبي الطبقي المحوري المحسوب لثمانية عشر مشاركاً تطور لديهم الاعتلال الدماغي الكبدي، إذ كانت موجودات التصوير طبيعية لدى 13 حالة، وكان هناك 4 حالات وذمة دماغية وحالة واحدة أظهر فيها التصوير زيادة في كثافة النويات القاعدية، ولا يمكن دراسة تطور الاعتلال الدماغي الكبدي من موجودات التصوير إحصائياً؛ لأن جميع الحالات التي لم يتطور لديها الاعتلال لم تجرِ التصوير الطبي.

3-6 الاستجابة:

3-6-1 الاستجابة عموماً:

حدثت الوفاة لدى 27 مريضاً بنسبة 59%، في حين حدث التحسن لدى 17 مريضاً بنسبة 37%، وتخرج طفلان على مسؤولية الأهل بنسبة 4% من كامل أفراد العينة، أدخل 11 مريضاً العناية المشددة بنسبة 24% من كامل أفراد العينة، والقسم الأكبر منهم كان لديه اعتلال دماغي كبدي (9 مرضى).

جدول ٩: الاستجابة لدى المرضى عموماً

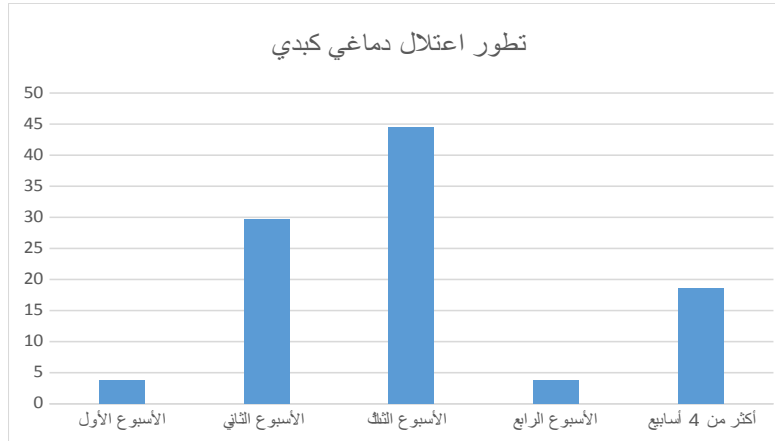
الاستجابة	عدد المرضى	النسبة المئوية
تحسن	17	37%
وفاة	27	59%
تخرج على مسؤولية الأهل	2	4%
المجموع	46	100%

٣-٦-٢ الاستجابة وفقاً لتطور المرضى الاعتلال الدماغي الكبدي:

إن المدة الفاصلة بين بدء اليرقان وتطور الاعتلال الدماغي الكبدي الأشيع هي الأسبوعين الثاني (30%) والثالث (44%) من بدء اليرقان، يظهر في الجدول (10).

المتغير		المجموع	
		عدد	نسبة مئوية
المدة الفاصلة بين بدء اليرقان وتطور الاعتلال الدماغي الكبدي	الأسبوع الأول	1	2%
	الأسبوع الثاني	8	17%
	الأسبوع الثالث	12	26%
	الأسبوع الرابع	1	2%
	أكثر من 4 أسابيع	5	11%

الجدول ١٠: المدة الفاصلة بين بدء اليرقان وتطور الاعتلال الدماغي الكبدي

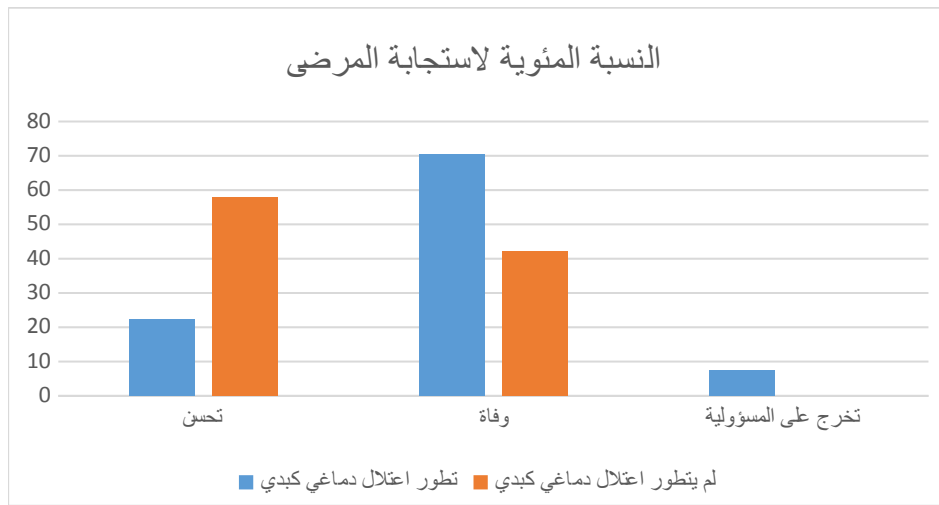


الشكل ٨: النسبة المئوية لعدد الحالات وفقاً للمدة الفاصلة بين بدء اليرقان وتطور الاعتلال الدماغي الكبدي

حدثت الوفاة لدى 27 مريضاً، منهم 19 لديهم اعتلال دماغي كبدي بنسبة 70% تقريباً، والمرضى 8 الباقين المتوفين لم يكن لديهم اعتلال دماغي كبدي، في حين حدث التحسن لدى 17 مريضاً، منهم 6 مرضى لديهم اعتلال دماغي كبدي، وبينت الدراسة الإحصائية أن

لوجود الاعتلال الدماغي الكبدي دور مهم في الوفاة والتحسين مع قيمة $P\text{-Value}=0.022$ ؛ أي قيمة مهمة إحصائياً.

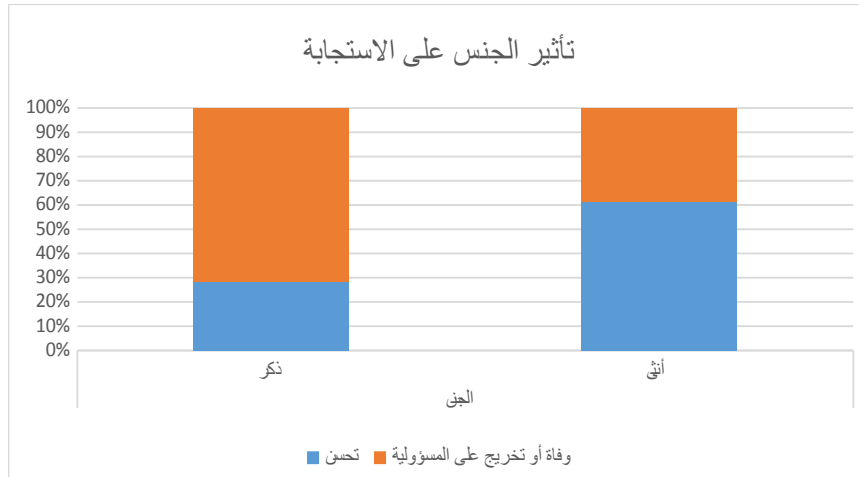
i. كانت نسبة التحسن منخفضة 22% عند المرضى الذين تطور لديهم اعتلال دماغي كبدي مقارنة بنسبة 58% عند المرضى الذين لم يتطور لديهم الاعتلال الدماغي، ولهذا الاختلاف في الاستجابة أهمية إحصائية ($p\text{-value}=0.022<0.05$).



الشكل ٩: النسبة المئوية لاستجابة المرضى وفقاً لتطور اعتلال دماغي كبدي

3-7 العوامل الإنذارية:

١. الجنس: تزداد نسبة الوفاة وعدم التحسن عند الذكور مقارنة بالإناث $OR=0.25$ CI (0.06-1) على نحو ذي أهمية إحصائية $p\text{-value}=0.044<0.05$ ، حيث كانت نسبة عدم التحسن للذكور 71% مقارنة بـ 38% للإناث، كما هو واضح في الشكل ١٢.



الشكل ١٠ : النسبة المئوية للاستجابة وفقاً للجنس

٢. زلة تنفسية: تفسر الزلة التنفسية بالقلع التنفسي المعاوز للحماض الاستقلابي، حيث

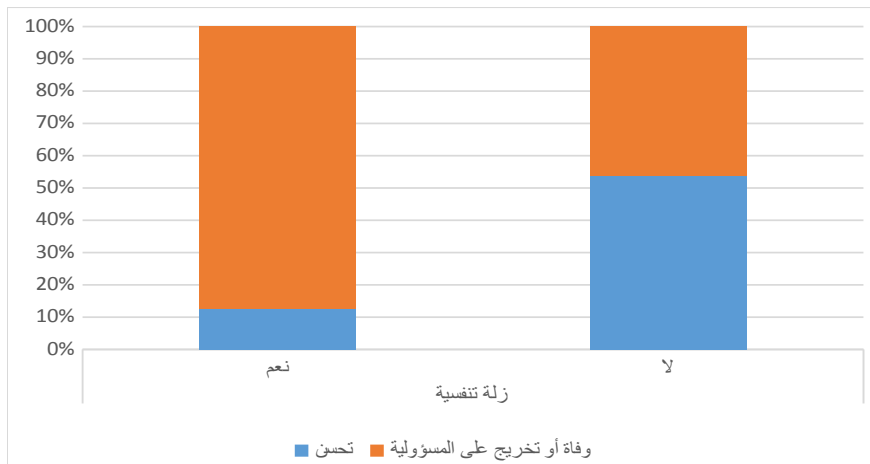
تزداد نسبة عدم تحسن الحالات عندما يكون هناك زلة تنفسية بنسبة أرجحية

$OR=0.12$ CI (0.02–0.65)، حيث كان عدد الحالات التي لديها زلة تنفسية

وتحسن حالتين فقط من أصل 16 حالة، ولهذه النسبة أهمية إحصائية $p=$

$value=0.007 < 0.05$ ، كما هو واضح في الشكل 13.

الشكل ١١ : النسبة المئوية للاستجابة وفقاً للزلة التنفسية



٣. تطور اعتلال دماغي كبدي: تقل نسبة التحسن عند تطور اعتلال دماغي كبدي

OR=0.23 CI (0.06-0.84) حيث يتحسن 24% من المرضى الذين تطور لديهم

اعتلال دماغي كبدي على نحو ذي أهمية إحصائية $p\text{-value} = 0.022 < 0.05$.

كما هو واضح في الشكل ١٢.



الشكل ١٢: النسبة المئوية للاستجابة وفقاً لتطور الاعتلال الدماغي الكبدي

٤. سكر الدم: يزداد احتمال تحسن المرضى إذا كان السكر طبيعياً لديهم؛ إذ بلغت نسبة

الأرجحية 3.91 وكانت نسبة التحسن عند الحالات ذات السكر الطبيعي 61%، ولهذه

النسبة أهمية إحصائية $p\text{-value} = 0.043 < 0.05$ ، كما هو واضح في الشكل ١٣.



الشكل ١٣: النسبة المئوية للاستجابة وفقاً لقيم سكر الدم

٥- **تطاول PTT**: تزداد نسبة عدم تحسن الحالات عندما يكون هناك تطاول PTT بنسبة أرجحية بلغت $OR=0.91$ ، إذ كان عدد الحالات التي لديها تطاول PTT وتحسنت 11 مقابل 24 حالة لم تتحسن ، ولهذه النسبة أهمية إحصائية $p\text{-value}=0.049<0.05$.

3-8 معدل البقاء :

حدثت الوفاة لدى 27 مريضاً من أصل 46 ، وهو مجمل عدد أفراد العينة فيما تحسن 17 مريضاً وتمثلوا للشفاء، وعليه فإنّ معدل الوفيات (معدل إماتة الحالات) **case fatality ratio (CFR)** هو 58.6% و معدل البقاء العام **Overall survival ratio** 36.9%. و منه نستنتج الخطورة العالية لتطور القصور الكبدي الصاعق عند الأطفال المصابين بالتهاب الكبد الوبائي A ونسبة وفياته العالية.

الفصل الرابع

مناقشة النتائج و المقارنة مع الدراسات العالمية

أُلقت هذه الدراسة الضوء على المرضى الأطفال المصابين بقصور الكبد الصاعق التالي للإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي A، المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في المدة الممتدة بين عامي 2015 و 2019 لدراسة البقيا، والوفيات، وأهم الأعراض، والعلامات السريرية، والعوامل الإنذارية المهمة التي قد تؤثر في البقيا.

قورنت دراستنا مع دراسة فرنسية⁽²¹⁾ أجراها DEBRAY في مشفى بيسيتير Bicetre في فرنسا عام 1997، وشملت 24 طفلاً مريضاً مصاباً بقصور الكبد الصاعق التالي للإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي A وخلال مدة 15 سنة 1980-1995.

شملت دراستنا 46 طفلاً مصاباً بمتوسط أعمار بلغ (6.5) سنوات وكانت الفئة العمرية الأكثر إصابةً هي بين 2-6 سنوات بنسبة 52.1% من كامل حجم العينة والفئة العمرية الأقل إصابة كانت في الأعمار أقل من سنتين بنسبة 10.8%، بينما في الدراسة الفرنسية كانت الإصابات في الأعمار أكثر من 6 سنوات؛ إذ بلغ متوسط عمر الأطفال المصابين 6.5 سنة، وتجدر الإشارة إلى أنها شملت الأطفال بأعمار حتى 17 سنة.

كان هنالك رجحان للذكور في العينة؛ إذ شمل بحثنا 30 ذكراً بنسبة 65.2% من كامل حجم العينة، وكذلك كان هنالك رجحان خفيف لإصابة الذكور في الدراسة الفرنسية إذ كان عدد الذكور 13، بنسبة 54% من حجم العينة البالغ 24 طفلاً مريضاً.

كان أكثر عام من حيث عدد الحالات المقبولة هو 2018 بـ 15 حالة (32.6%)، وأقلها عام 2015 بـ 5 حالات فقط، ربما كان لسوء الأوضاع الداخلية، وصعوبة المواصلات في تلك المدة دوراً في قلة عدد الحالات.

تطور اعتلال الدماغ الكبدي HE لدى 27 مريضاً، بنسبة 58.6% من كامل العينة، توفي منهم 19، وحدث التحسن السريري لدى 6 مرضى مصابين بالاعتلال الدماغ الكبدي، في حين

حدث الاعتلال لدى 18 طفلاً في دراسة Derbay بنسبة 75% من عدد العينة، حدث التحسن العفوي لدى 7 حالات وأُجري زرع كبد لدى 9 حالات منهم، بينما توفي اثنان في أثناء التحضير للزرع.

تطور الاعتلال الدماغي الكبدي لدى مرضى بحثنا في الأسبوعين الثاني و الثالث من بدء اللون اليرقاني لدى أغلب المرضى 74%.

أهم الأعراض السريرية حسب بحثنا هو اليرقان، حيث حدث لدى 44 مريضاً بنسبة 96%، تليه من حيث الشيوع الأعراض العصبية، التي حدثت لدى 42 مريضاً بنسبة 91% من مجمل العينة، وهذا يوافق دراسة Derbay، إذ كان اليرقان هو العرض الأهم، لأنه ظهر لدى كامل أفراد العينة 100%.

أما العلامات السريرية فكانت أهم علامة بالفحص هي الضخامة الكبدية، التي شوهدت لدى 38 حالة بنسبة 83% من كامل العينة، وهذا يوافق أيضاً الدراسة الفرنسية إذ وجدت الضخامة الكبدية لدى 19 مريضاً بنسبة 79%، ووجدت ضخامة طحالية لدى 3 مرضى وقد لوحظ صغر بحجم الكبد لاحقاً أثناء المتابعة لدى 63% من المرضى.

حسب دراستنا حدثت الوفاة لدى 27 مريضاً بنسبة 59%، في حين حدث التحسن لدى 17 مريضاً بنسبة 37%، وتخرج طفلان على مسؤولية الأهل بنسبة 4% من كامل أفراد العينة، بينما في الدراسة الفرنسية توفي 5 مرضى فقط، وهذا يعود أساساً لتوفر وحدات زرع الكبد هناك وعدم وجوده لدينا.

احتاج 11 مريضاً لدخول العناية المشددة حسب دراستنا ، منهم 9 حالات لديهم اعتلال دماغي كبدي، وهذا يشير إلى خطورة الاعتلال الدماغي؛ ودوره في تدهور حالة المرضى، وارتباطه بزيادة معدل الوفيات.

لم يكن للعمر أو وقت حدوث الاعتلال الدماغي الكبدي دور كعامل إنذاري حسب دراستنا، وكذلك بالدراسة الفرنسية ، لكن ارتبط الجنس المذكور حسب دراستنا بسوء الإنذار، إذ زادت نسبة الوفاة وعدم التحسن لدى الذكور مع نسبة أرجحية ($OR=0.25$) على نحوٍ مهم إحصائياً، وهذا يخالف الدراسة الفرنسية لأنه حيث لم يكن هناك دور للجنس.

لم يكن لارتفاع عيار الأمونيا بالمصل من قيمة إنذارية في كلا الدراستين.

أهم العوامل الإنذارية حسب دراستنا هي الجنس المذكور، ووجود الإسهال، والزلة التنفسية، وتطور الاعتلال الدماغي الكبدي، ونقص سكر الدم، وتطول PTT. بينما في الدراسة الفرنسية كان وجود الاعتلال الدماغي مرحلة 3+4 وتطول $PT > 21\%$ وقيم بيليروبين > 22 مع/دل من أهم العوامل الإنذارية التي كان يبني عليها لاتخاذ قرار زرع الكبد.

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- يُعد القصور الكبدي الصاعق أحد الاختلالات الخطيرة لالتهاب الكبد الانتاني A الذي يرتبط مع نسبة مراضة ووفيات عالية.
- أهم الأعراض السريرية حسب دراستنا هي اليرقان، وتغير لون البول إذ شوهدت لدى 96 %، ثم الأعراض العصبية 91 %.
- أهم العلامات بالفحص السريري كانت الضخامة الكبدية حيث وجدت لدى 83 % من أفراد العينة.
- بلغت نسبة الوفيات حسب دراستنا 59 %، في حين حدث التحسن السريري العفوي لدى 37 % من المرضى.
- تطور الاعتلال الدماغي الكبدي لدى 59 % من المرضى.
- الدور المهم لتطور الاعتلال الدماغي الكبدي في زيادة نسبة الوفيات؛ إذ حدث التحسن لدى 24 % فقط من المرضى الذين تطور عندهم، في حين توفي الباقون.
- أهم العوامل الإنذارية حسب دراستنا هي الجنس المذكر، والزلة التنفسية، وتطور الاعتلال الدماغي الكبدي، ونقص سكر الدم، وتطول PTT.

التوصيات:

- أهمية إعطاء لقاح فيروس التهاب الكبد A وإدراجه ضمن جدول اللقاحات الوطني، لما له من أهمية في تقليل نسب الإصابة بالتهاب الكبد A واختلاطاته، ومنها قصور الكبد الصاعق.
- تأكيد أهمية توفير وحدات زرع الكبد في مشافينا ، حيث يُعد زرع الكبد هو العلاج النوعي والوحيد لقصور الكبد الصاعق، ويعتبر توافر زرع الكبد أهم عامل في تقليل نسب الوفيات وزيادة نسب الشفاء.
- ضرورة الالتزام بالتعقيم التام واتخاذ الاحترازاات كلها على مستوى المستشفيات والمؤسسات الصحية لتقليل العدوى بفيروس التهاب الكبد A .
- ضرورة توعية المجتمع حول أهمية الاهتمام بغسل اليدين والنظافة الشخصية في الحد من انتشار المرض.
- ضرورة بناء مراكز طب أطفال تخصصية في باقي محافظات القطر مماثلة لما هو موجود في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وذلك لتأمين راحة المرضى، وتخفيف الضغط عن مراكز دمشق.
- ضرورة العمل على أتمتة أرشيف المشفى جيداً، بما يسهل الوصول إلى العينة المطلوبة.

المراجع

1. Cybulska, Paulina, Andy Ni, and Carolina Jimenez-Rivera. "Viral hepatitis: retrospective review in a Canadian pediatric hospital." International Scholarly Research Notices 2011 (2011).
2. Carey RG, Balistereri WF. Metabolic disease of the liver. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB Eds. Nelson textbook of paediatrics 20th ed. Philadelphia: Saunders 2015; pp 1675-78.
3. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious Hepatitis A: An analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. Ann Intern Med 1998; 128: 111–114.
4. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices .MMWR Recomm Rep.2006; 55(RR-7): 1– 23.
5. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. Acute liver failure: A devastating problem. J Coll Physicians Surg Pak 2000; 10:255-7.failure: Clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. Liver Transpl 2000; 6: 163– 169.
7. Nazer H, Nazer D. Fulminant hepatic failure. [Online] 2008 [Cited 2017 Nov12] Available from URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic808.htm>.
8. chiodt FV, Davern TJ, Shakil AO, McGuire B, Samuel G, Lee WM. Viral hepatitis-related acute liver failure. Am J Gastroenterol 2003; 98: 448– 453.
9. Lee, Way Seah, Patrick McKiernan, and Deirdre Anne Kelly. "Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure." Poddar U, Thapa BR, Prasad A, Sharma AK, Singh K. Natural history and risk factor in fulminant hepatic failure. Arch Dis Child 2002; 87: 54-6.failure in the United Kingdom." Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 40.5 (2005): 575-581.
- 10.

11. Harron H, Fazal PA, Makki KU, Soomro IB. Causes and outcome of patients with fulminant hepatic failure. *Med Channel* 2006; 12: 6-9.
12. Latif, Nazia, and Khalid Mehmood. "Risk factors for fulminant hepatic failure and their relation with outcome in children." *JPMMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 60.3 (2010): 175
13. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947–954
14. Arya, Ravindra, Sheffali Gulati, and Satish Deopujari. "Management of hepatic encephalopathy in children." *Postgraduate medical journal* 86.1011 (2010): 34-41.
15. Lizardi-Cervera, Javier, et al. "Hepatic encephalopathy: a review." *Annals of hepatology* 2.3 (2003): 122-130.
16. Dhawan, Anil, Paul Cheeseman, and Giorgina Mieli-Vergani. "Approaches to acute liver failure in children." *Pediatric transplantation* 8.6 (2004): 584-588.
17. Vaquero J, Bleit AJ. Etiology and management of fulminant hepatic failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5:39-47.
18. Liu, Priscila Menezes Ferri, et al. "Hepatorenal syndrome in children: a review." *Pediatric Nephrology* 36.8 (2021): 2203-2215.
19. Jha, S. K. "Cerebral edema and its management." *Medical Journal, Armed Forces India* 59.4 (2003): 326.
20. Cervio, Guillermo, et al. "Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program." *Hepatic medicine: evidence and research* 3 (2011): 99.
21. Debray, D., Cullufi, P., Devictor, D., Fabre, M., & Bernard, O. (1997). Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology*, 26(4), 1018-1022.
22. Baliga, P., Alvarez, S., Lindblad, A., & Zeng, L. (2004). Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. *Liver transplantation*, 10(11), 1364-1371.

23. Bhaduri, B. R., & Mieli-Vergani, G. (1996). Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. In *Seminars in Liver disease* (Vol. 16, No. 04, pp. 349-355). © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc..
24. Mahadeb, P., Gras, J., Sokal, E., Otte, J. B., Lerut, J., Detaille, T., ... & Reding, R. (2009). Liver transplantation in children with fulminant hepatic failure: the UCL experience. *Pediatric transplantation*, 13(4), 414-420.
25. Chen, H. L., Chang, C. J., Kong, M. S., Huang, F. C., Lee, H. C., Lin, C. C., ... & Chang, M. H. (2004). Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology*, 39(1), 58-63.
26. Goss, J. A., Shackleton, C. R., Maggard, M., Swenson, K., Seu, P., McDiarmid, S. V., & Busuttil, R. W. (1998). Liver transplantation for fulminant hepatic failure in the pediatric patient. *Archives of Surgery*, 133(8), 839-844.
27. Yohannan, M. D., Arif, M., & Ramia, S. (1990). Aetiology of Icteric Hepatitis and Fulminant Hepatic Failure in Children and the Possible Predisposition to Hepatic Failure by Sickle Cell Disease. *Acta Pædiatrica*, 79(2), 201-205.
28. Farmer, D. G., Venick, R. S., McDiarmid, S. V., Duffy, J. P., Kattan, O., Hong, J. C., ... & Busuttil, R. W. (2009). Fulminant hepatic failure in children: superior and durable outcomes with liver transplantation over 25 years at a single center. *Annals of surgery*, 250(3), 484-493.
29. Miles, F. K., Kamath, R., Dorney, S. F., Gaskin, K. J., & O'Loughlin, E. V. (1999). Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. *Medical Journal of Australia*, 171(9), 472-475.
30. Strauss, A., Grabhorn, E., Sornsakrin, M., Briem-Richter, A., Fischer, L., Nashan, B., & Ganschow, R. (2009). Liver transplantation for fulminant hepatic failure in infancy: a single center experience. *Pediatric transplantation*, 13(7), 838-842.
31. Emond, J. C., Aran, P. P., Whittington, P. F., Broelsch, C. E., & Baker, A. L. (1989). Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 96(6), 1583-1588.

32. Treem, W. R. (2002). Fulminant hepatic failure in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 35, S33-S38.
33. Tissières, P., Sasbón, J. S., & Devictor, D. (2005). Liver support for fulminant hepatic failure: is it time to use the molecular adsorbents recycling system in children?. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6(5), 585-591.
34. Vickers, C., Neuberger, J., Buckels, J., McMaster, P., & Elias, E. (1988). Transplantation of the liver in adults and children with fulminant hepatic failure. *Journal of hepatology*, 7(2), 143-150.
35. Ranganathan, S., Sathiadass, M. G., Sumanasena, S., Fernandopulle, M., Lamabadusuriya, S. P., & Fernandopulle, B. M. R. (2006). Fulminant hepatic failure and paracetamol overuse with therapeutic intent in febrile children. *The Indian Journal of Pediatrics*, 73(10), 871-875.
36. Latif, N., & Mehmood, K. (2010). Risk factors for fulminant hepatic failure and their relation with outcome in children. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 60(3), 175.
37. Tan, K. C., Mondragon, R. S., Vougas, V., Mieli-Vergani, G., Heaton, N. D., Mowat, A. P., ... & Williams, R. (1992). Liver transplantation for fulminant hepatic failure and late-onset hepatic failure in children. *British journal of surgery*, 79(11), 1192-1194.
38. Ferreira, C. T., Vieira, S. M. G., Kieling, C. O., & Silveira, T. R. (2008). Hepatitis A acute liver failure: follow-up of paediatric patients in southern Brazil. *Journal of Viral Hepatitis*, 15, 66-68.
39. Blei, A. T., Olafsson, S., Webster, S., & Levy, R. (1993). Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *The Lancet*, 341(8838), 157-158.
40. Colleti, J., Caino, F. R., Teixeira, R., & Carvalho, W. B. D. (2019). Fulminant acute hepatitis in pediatrics in Latin America and the Caribbean. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 65, 914-921.
41. Whittington, P. F., & Alonso, E. M. (2001). Fulminant hepatitis in children: evidence for an unidentified hepatitis virus. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 33(5), 529-536.

42. Arya, R., Gulati, S., & Deopujari, S. (2010). Management of hepatic encephalopathy in children. *Postgraduate medical journal*, 86(1011), 34-41.

Abstract

BACKGROUND: Fulminant hepatic failure is one of the most serious complications of hepatitis A infection , and it is a condition of hepatic failure and is associated with a high mortality rate.

OBJECTIVE: The aim of this study was to review the most important clinical symptoms and signs in our patients in addition to studying the prognostic factors that affect overall survival and calculating the case fatality rate related to the disease in the University Children's Hospital in Damascus.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a retrospective review of medical records of patients admitted with fulminant hepatic failure following infection with hepatitis A between 2015-2019. Data were extracted and represented in tables and figures, then discussed and compared with international studies.

RESULTS: The study included 46 child diagnosed with fulminant hepatic failure following infection with hepatitis A, and it showed a male preponderance (30 cases-65.2%) with a median age of 3 year. The most important clinical symptoms were jaundice and the accompanying change in urine color (96%) and neurological symptoms (91%). Hepatomegaly was the most common clinical sign (83%), while bleeding was the most serious clinical sign because of possibility of development of hepatic encephalopathy (Statistically significant). The case fatality rate was 58.6%, and the most important prognostic factors according to our study were the male gender, the presence of diarrhea, respiratory depression, the development of hepatic encephalopathy, in addition to hypoglycemia and prolongation of PTT.

CONCLUSION: The statistically significant prognostic factors affecting overall survival are male sex, presence of diarrhea, dyspnea, development of hepatic encephalopathy, hypoglycemia and prolongation of PTT.

Key words: Fulminant hepatic failure, hepatitis A, children, prognosis

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Pediatrics Department



Study Of Prognostic Factors OF Fulminant Hepatic Failure Following Hepatitis (HAV) Infection

**Adissertation submitted in partial fulfillment of requirements for the degree of
Master in Pediatrics**

BY

Dr.Sumaya Askar

Supervisor

Prof. Isam Anjak

2022