الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلـية الطب البشري
مستشفى الأطفال الجامعي

دراسة إنتانات داخل الرحم
(الحمة المضخمة للخلايا، والحصبة الألمانية، والمصورات القوسية)
في مستشفى الأطفال

A Study of The Intrauterine Infections
(CMV, Rubella, Toxoplasma gondi) at Children Hospital

بحث علمي أُعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

بإشراف
الأستاذ الدكتور
مجيب ملحم

برئاسة
الأستاذة الدكتورة
لينا الخوري

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. بيريفان محمد أمين شمسي

2020 م

الإهداء

إلى الذين يحملون رسالتهم بكل أمانة وإخلاص

إلى الذين نصحوا ولم يبخلوا في تقديم المشورة والدعم

أساتذتي

إلى من كان دعاؤها سر نجاحي

فكانت النور لعيني والسرور لقلبي

أمي

الى من أفنى حياته وسقى طريقي بقطرات العرق

فأنار لي الشموع نحو المستقبل بكد وتعب

ابي

إلى من عشت معهم حياتي . . . . الى النجوم المتلألئة في سمائي

إلى من يشاركونني أفراحي وأحزاني

اخوتي

إلى من كان وسيبقى معي بكل لحظاتي

ويشاركني حياتي بحب . صديقي، وزوجي

مصطفى

إلى من أنسوني غربتي عن أهلي

إلى من عشت معهم لحظات لا تنسى

أصدقائي

بيريفان شمسي

كلمة شكر

أحمد الله العلي القدير الذي وفقني في إنجاز هذا البحث، وأشكر عائلتي التي لازمتني نبضاً وحباً داعياً الله أن أكون لهم خير سند. كما أشكر زوجي الذي كان يدعمني دائماً ويقف بجانبي متحملاً كل عناء.

وأتقدم بالشكر الجزيل لمن له الفضل الكبير في إتمام هذا العمل الأستاذ الدكتور **مجيب ملحم** الذي لولا إشرافه لما كان هذا العمل. والذي أولى البحث الكثير من الاهتمام والرعاية بتوجيهاته ليبدو بالشكل الأفضل.

كما أتقدم بالشكر الجزيل للجنة الحكم **الأستاذ الدكتور مازن حداد والأستاذ الدكتور عصام أنجق** لما منحوني من وقتهم واهتمامهم لتقييم هذا العمل.

وأخيراً أتوجه بالشكر الجزيل إلى زملائي طلاب الدراسات العليا لما قدموه لي من دعم معنوي ومادي. وأشكر كل من كان له دور في إنجاز هذا العمل. وكل ما أرجوه أن أكون قد وفقت فيما سعيت إليه وما توفيقي إلا بالله.

بيريفان شمسي

الفهرس

القسم	الصفحة
الباب الأول: القسم النظري	
المقدمة	1
الحمة المضخمة للخلايا (داء الإندخال الخلوي العرطل) Cytomegalovirus (CMV) Infection	2
داء المقوسات القندية الخلقي Congenital Toxoplasma	9
متلازمة الحصبة الألمانية الخلقية Congenital Rubella Syndrome	20
الباب الثاني: القسم العملي	
مخطط الدراسة	26
النتائج	30
المناقشة	48
الخلاصة	56
التوصيات	58
المراجع References	59

الباب الأول

القسم النظري

المقدمة

الإنتان داخل الرحم هو نتيجة لعدوى أمومية سريرية أو تحت سريرية بأحد العوامل التالية: الحمة المضخمة للخلايا (CMV) والوردية الوافدة (الحصبة الألمانية Rubella) والمصورات القوسية (TOXO) وفيروس الحلأ البسيط (HSV) والسفلس. ومن ثم انتقالها إلى الجنين عبر المشيمة، والذي يمكن أن يحدث خلال جميع مراحل الحمل، ويرمز له بـ TORCH وهي الحروف الأولى من العوامل الممرضة التالية:[1]

Toxoplasa gondi, Others infections , Rubella virus, Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus (HSV)

يصاب 2% من الأجنة بإنتان داخل الرحم ويشخص عند 0.5–2.5% من الولادات الحية.

أغلب إنتانات داخل الرحم تحدث بسياق إنتان بدئي لدى الأم، والعامل الأكبر الذي يسيطر على نتيجة الإنتان الوالدي هو العمر الحملي للجنين، ووقت التعرض، كما أن عدداً من العوامل الاجتماعية والبيئية تسيطر على نسبة الإنتان الوالدي وبالتالي الداء الجنيني.[2]

الأعراض السريرية الناجمة عنها قد تظهر عند الولادة وقد تتأخر لأشهر وسنوات بعد الولادة. يعتمد الجنين أثناء الحمل على بيئة الرحم العقيمة وسلامة المشيمة في تأمين الوقاية، والإنتان الوالدي هو المصدر الرئيسي لإصابة الجنين, والانتشار عبر المشيمة هو الطريق المألوف الذي يصبح فيه الجنين مخموجاً، بحيث ينتج عن غزو دم الأم أما خمج المشيمة فقط، أو خمج الجنين فقط، أو غياب أي منهما، أو خمج كل منهما. وينتج عن إنتان المضغة والجنين اجهاض عفوي، تشوهات خلقية، تأخر النمو داخل الرحم، خداج، موت محصول الحمل، اصابات حادة أو متأخرة بفترة الوليد, أو إنتان مستمر لاعرضي مع عقابيل متأخرة لاحقا, وقد يكون الرضيع طبيعي عند الولادة.[1] وتوقيت العدوى أثناء الحمل يؤثر على النتيجة، فالإصابة خلال الثلث الأول تؤدي إلى تشوهات خلقية غالباً (حصبة خلقية). أما الإصابة خلال الثلث الثالث تؤدي غالباً إلى إنتان فعال أثناء الولادة (مصورات قوسية وسفلس).[1]

اعتبارات مناعية

يكون صغار الأطفال والولدان على أهبة للإنتان بشكل أكبر من الكهول وذلك بسبب العوز المناعي العابر عندهم، حيث يستغرق تطور الجهاز المناعي ليصل لحالة النضج عدداً من السنوات. ينتج الرضع كميات قليلة فقط من الغلوبيولين المناعي قبل عمر 4 – 6 أشهر وعند الولادة يكونون قد تلقوا كل الغلوبيولين المناعي IgG الموجود لديهم عبر المشيمة خلال الثلث الأخير من الحمل، لذلك نجد عند الخدج نقصاً بغاما غلوبيولين الدم وذلك لأنهم يكونون قد تلقوا

فقط جزءاً صغيراً من الأضداد الوالدية الطبيعية. ويستطيع الجنين انتاج الأضداد ولكن معظمها يكون من النمط IgM. تصل المستويات المصلية للغلوبيولين المناعي لأدنى مستوى لها بعمر (4 – 6) أشهر ثم تعود للارتفاع بشكل بطيء خلال عدد من السنين حيث يصل IgM لمستوياته الكهلية بعمر 1 سنة، أما IgG فيصل لمستواه الكهلي بعمر (5 – 7) سنوات و IgA بعمر (10 – 14) سنة.

تكون وظيفة اللمفاويات T عند الأطفال الصغار ناقصة، ويعود ذلك بشكل أساسي لعدم نضج اللمفاويات T، وضعف انتاجها للـ INF و الـ IL-4 و الـ IL-5 وغيرها من الوسائط الكيميائية, وتكون مساعدة اللمفاويات T للمفاويات B محدودة، ويكون اظهار اللمفاويات T للمستضد CD40 عند الوليد ضعيفاً وهذا الاظهار هو أمر مطلوب للتفاعل مع اللمفاويات B من أجل تحريض تصنيع الأضداد.[1]

وتكون الاستجابات السامة للخلايا Cytotoxic responses ناقصة أيضاً عند الوليد وكذلك وظيفة العدلات بسبب الإنتاج المحدود من IFN الضروري لتفعيل العدلات، إضافة إلى أن انتاج العدلات يكون ناقصاً بالأساس عند الولدان، مع ضعف الجذب الكيميائي. وكذلك يكون مستوى المتممة ناقصاً عند الوليد بخاصة C8 و C9، حيث يملك الوليد أقل من 10% من الفاعلية الطبيعية عند الكهل.[1]

الحمة المضخمة للخلايا (داء الإندخال الخلوي العرطل)
Cytomegalovirus (CMV) Infection

تاريخياً

تم اكتشاف الفيروس المضخم للخلايا البشري CMV منذ 3 عقود تقريباً. وهو أحد أنواع فيروس الحلأ (الهربس) وأكبرها حجماً حيث يقدر حجمه بـ 190 نانومتر. يبلغ طول جينوم الحمض النووي المزدوج السلسلة 230 kb وهو أكبر بحوالي 50٪ من جينوم فيروس الهربس البسيط.[11] ويختلف عن حمة الحلأ البسيط والحلأ النطاقي باحتوائها على Thiomidine Kinase (T.K) والتي تفسر مقاومة ال (CMV) للمعالجة بالأسكلوفير. وهذه الفيروسات تتمتع بطبيعة البقاء ساكنة في الجسم طوال الحياة والتفشي في حالات مختلفة تتعلق بالتثبيط المناعي.

جميع حالات CMV المكتسبة في الأفراد مع استجابة مناعية طبيعية هي صامتة سريرياً, فقط 5٪ قد يصابون بمتلازمة شبيهة بمرض وحيدات النوى.[9]

الوبائيات

نسبة انتشار الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا الخلقي (CMV) يتراوح بين 0.15–2.0 ٪

في بلدان مختلفة.[9] تظهر الإصابة بفيروس المضخم للخلايا البشري (CMV) في جميع المناطق الجغرافية في العالم ولا سيما البلدان النامية، وبين جميع الطبقات الاجتماعية.

إن خطر انتقال الفيروس إلى الجنين يكون أعلى لدى الأمهات المصابات بالعدوى الأولية منه لدى الأمهات اللواتي يعانين من المرض المعاد تنشيطه.

يتم الإبلاغ عن حدوث عدوى CMV في 1–4٪ من النساء المصابين خلال الحمل، وخطر انتقال الفيروس إلى الجنين هو 30– 40٪, بينما يتم الإبلاغ عن إعادة تنشيط عدوى الفيروس المضخم للخلايا خلال الحمل في 10–30 ٪ من النساء إيجابية المصل وخطر انتقال الفيروس حوالي 1–3 ٪.[9 - 11]

طرق الإصابة

أدت نتائج الاختبارات العديدة إلى القول بأن CMV تلجأ إلى التهرب المناعي التي تسمح لها بالبقاء مخفية من مناعة المضيف. وما يوضح ذلك الإصابة المستمرة للفرد على مر السنين.

- **في الرحم**

يعتبر فيروس CMV من الفيروسات التي تنتشر وتصيب بسهولة الجنين في حالة إصابة الأم عن طريق الانتقال عبر المشيمة إلى الجنين.[9]

يُعتقد أن الـ CMV ينتقل إلى الجنين النامي بعد الانتشار الدموي للفيروس إلى المشيمة، ومن المفترض أن يتبعه نقل الفيروس الخالي من الخلايا إلى نظام دم الجنين.[11]

- **أثناء الولادة.**
- **بعد الولادة:**

تستمر حوالي 35% من النساء المصابات أثناء الحمل بطرح الفيروس عبر سوائل البدن مثل الحليب _ اللعاب _ البول.

وتعتبر الرضاعة الطبيعية هي الطريق الأكثر شيوعاً للإصابة بفيروس CMV في مرحلة الطفولة المبكرة، حيث يبلغ معدل الإصابة حوالي 60–70٪ عند الرضع. وتعد العدوى أكثر شيوعاً خلال أول 6 أشهر من الرضاعة الطبيعية، لكن الخطر يستمر طوال فترة الرضاعة الطبيعية. كما يفرز الرضع المصابون الفيروس في اللعاب والبول لفترات طويلة من الوقت تقاس بالأشهر والسنوات، وبالتالي تكون بمثابة خزان للفيروس للانتشار إلى الرضع والأطفال والبالغين الآخرين.[1] كما يتم انتقال الفيروس من شخص لآخر عبر الاتصال المباشر كالاتصال الجنسي ونقل الدم والأعضاء.

التظاهرات السريرية

حوالي الـ 75–80% من الأجنة الذين أصيبوا بالعدوى في الرحم سيولدون معافين كلياً. فقط 10–15% من الأجنة المصابين بالعدوى سيطورون أمراضاً أو عيوباً خلقية.

على الرغم من أن CMV نادراً ما تسبب أعراض لدى الأفراد العاديين، لكنه في بعض الحالات قد يسبب الموت، وقد تم التعرف على العلامات والأعراض التي تظهر لديهم مثل ضخامة كبدية طحالية، يرقان، حبرات، وإصابة أعضاء متعددة.[5]

جميع الأطفال المصابين بالـ CMV العرضيين واللاعرضيين معرضين لتطور اختلاطات متأخرة والتي تتضمن عيوب بالرؤية، صمم، تخلف عقلي، تأخر تطور عقلي....

مرض Multiorgan حاد يحدث في أقل من 5 ٪ من الرضع المصابين بـ CMV الخلقي. القسم الأكبر من الاصابات تتراجع ولا تؤدي للوفاة في فترة الوليد. وقسم ينتهي بضمور دماغ _ تأخر عقلي _ عمى.....

بشكل عام تقسم التظاهرات السريرية إلى: باكرة ومتأخرة.

1. الباكرة:

1. الخداج 6–35%.
2. بقع ونمشات ناجمة عن نقص الصفيحات الدموية.
3. ضخامة كبدية طحالية.
4. اليرقان وقد يكون عابراً وقد يحتاج إلى تبديل دم في اليوم الأول.
5. ذات رئة.
6. صغر جمجمة.
7. التهاب شبكية ومشيمية.
8. تكلسات داخل القحف حول البطينات الدماغية.

2. تظاهرات متأخرة:

1. ضمور دماغي.
2. اضطرابات عصبية تتراوح من تشنج معمم إلى نوب اختلاجية.
3. تأخر تطور روحي حركي.
4. التهاب شبكية ومشيمية مزمن وضمور عصب بصري 15–30%.
5. صمم 7–25%.
6. فشل نمو.

1. تظاهرات الجهاز العصبي:

خلال الحمل المبكر قد تؤدي عدوى CMV إلى اضطرابات في الجهاز العصبي ولا سيما الدماغ، كما يتضح من تصوير الجهاز العصبي. وتحديداً بين الأسبوعين الثاني عشر والرابع والعشرين من الحمل. خلال هذه الفترة قد تؤدي CMV إلى ضرر التطور الطبيعي للدماغ وتنتج عنه تشوهات. أما في مرحلة لاحقة من الحمل، عندما يكتمل الشكل الإجمالي للدماغ، يمكن رؤية آفات المادة البيضاء بدون تشوهات قشرية دماغية على التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، على غرار تلك الخاصة بالالتهاب.[9]

لا تؤثر الإصابة بـ CMV أثناء الولادة أو عن طريق حليب الثدي على النتيجة النمائية العصبية المستقبلية عند الرضع الناضجين.

تتضمن النتائج المرضية العصبية المرتبطة بالعدوى الخلقية CMV الآفات متعددة البؤر التي تشمل في الغالب المادة البيضاء الجدارية العميقة، ضخامة البطين، تكلسات داخل الجمجمة الشكل رقم (1)،[16] ضمور الدماغ و اعتلال دماغي معمم. كما أن وجود تشوهات في الجزء الأمامي من الفص الصدغي يزيد من احتمال وجود عدوى CMV.[9]

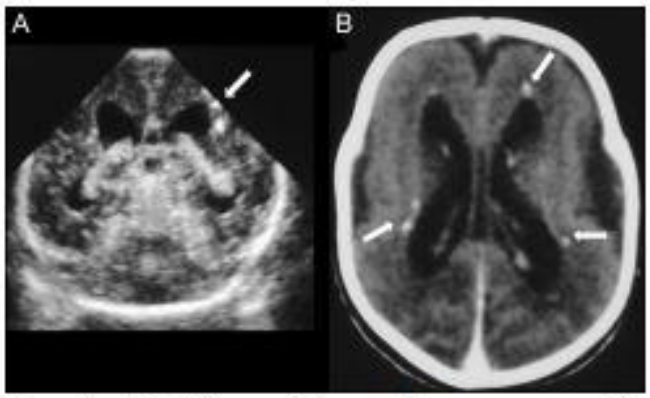


Figure 3. A. Posterior angled coronal sonogram presenting echogenic foci adjacent to the left lateral ventricle (arrow), consistent with periventricular calcifications. B. Axial computed tomography scan of the same patient, illustrating multiple periventricular calcifications (arrows) and ventriculomegaly. The cerebral mantle is agyric, which, in this term infant, is consistent with lissencephaly. Pictures courtesy of Marta Hernanz-Schulman, MD.

الشكل (1)

2. التظاهرات السمعية:

عدوى CMV الخلقية هي السبب الأكثر أهمية لفقدان السمع الحسي العصبي أو الصمم أثناء الطفولة، فقدان السمع موجود في حوالي 10–15 ٪ من جميع الرضع الذين يعانون من CMV

الخلقي. قد يكون فقدان السمع متأخراً خلال السنوات الست الأولى من الحياة عند الأطفال المصابين بالعدوى العرضية واللاعرضية في فترة الوليد.

3.التظاهرات العينية:

ضعف البصر والحول شائعان في الأطفال المصابين بعدوى CMV الظاهرة سريرياً ويمكن أن يكونا بسبب التهاب المشيمية الشبكية ، التهاب الشبكي الصباغي، التندب البقعي، ضمور العصب البصري والعيوب القشرية المركزية.[9]

4. التظاهرات الهضمية:

الضخامة الكبدية من العلامات السريرية الهامة عند الوليد وقد لوحظت بنسبة عالية. كما قد يحدث التهاب كبد عابر مع ارتفاع طفيف بخمائر الكبد، حيث لوحظ ارتفاع خمائر الكبد SGPT بنسبة 41.3% وSGOT بنسبة 59.4%. وقد نجد تبدلات تشريحية ببنية الكبد تتضمن قصور خلية كبدية وتشمع كبد، رتق صفراوي، التهاب كبد ذو خلايا عرطلة، تشمع كبد[32 – 33]. كما لوحظ ارتفاع قيم البيليروبين على حساب المقترن خاصة. وقد تتواجد ضخامة الطحال في 85% من الأطفال المصابين.

التشخيص

- **قبل الولادة**

1. فحص السائل الأمنيوسي

يمكن الحصول على تشخيص ما قبل الولادة من خلال فحص السائل الأمنيوسي وتحليل DNA PCR للفيروس المضخم للخلايا ضمن السائل الأمنيوسي، يتميز هذا التحليل بحساسية عالية عند إجراء الاختبار بعد مرور 21 أسبوعاً.[1]

قد يكون هناك تأخير بين العدوى الأمومية والعدوى الجنينية، لذا تم اقتراح فترة زمنية سبعة أسابيع بين تشخيص العدوى الأولية الأمومية وإجراء بزل السائل الأمنيوسي.

2. التصوير بالموجات فوق الصوتية

يمكن الكشف عن التشوهات الهيكلية عن طريق الموجات فوق الصوتية، ولكن احتمالات التنبؤ بعدوى الجنين والمراضة في المستقبل ضعيفة.[1]

3. فحص دم الحبل السري :

عن طريق إظهار نشاط الضد CMV-IgG و CMV-IgM في دم الحبل السري. ونظرًا لأن الحساسية التشخيصية أقل في دم الحبل السري عنها في السائل الأمنيوسي، وأن خطر

الإجهاض التلقائي أعلى إلى حد ما عقب عملية الحبل السري، يوصى بتحليل السائل الأمنيوسي مع حساسية تشخيص عالية.[1 – 14]

- **بعد الولادة**

1- التفاعل السلسلي للبوليميراز Polymerase Chain Reaction

يعتبر الكشف عن الحمض النووي لفيروس CMV بواسطة التفاعل السلسلي للبوليميراز PCR على عينات البول أو اللعاب من الطرق التشخيصية المفضلة ويعتبر معياراً ذهبياً من أجل إثبات العدوى الخلقية. علماً أن الكشف عن الفيروس يجب أن يتم قبل مرور أسبوعين بعد الولادة. وذلك لأن الحمل الفيروسي المكتشف بعد ذلك قد يكون مرتبطًا بالعدوى المكتسبة أثناء الولادة، أو بالتعرض للإفرازات التناسلية المصابة، أو بعد الولادة من حليب الثدي إذا كانت الأم هي CMV IgG seropositive.[11 – 14]

2- اختبارات مصلية:

لا يمكن نقل الأجسام المضادة IgM للأمهات عبر المشيمة. في حين أن الأجسام المضادة IgG في الطفل هي في معظمها أجسام مضادة تم نقلها من قبل الأمهات، فإن وجود الأجسام المضادة لـ IgM في حديثي الولادة خلال أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع من العمر يدل على وجود عدوى خلقيّة. ومع ذلك، فإن 70٪ فقط من الولدان المصابين بـ CMV الخلقي لديهم أضداد IgM عند الولادة. فعندما يكون IgM موجودًا في حديثي الولادة ، يمكن تأكيد التشخيص من خلال إظهار الفيروس.[9 - 13]

3- تقنية تهجين DNA : DNA - Hybridization

- متوفر فقط في المخابر البحثية.
- يستخدم نظراً لسرعته في كشف DNA الفيروسي في عينات البول أو اللعاب حيث يمكن لكميات قليلة أن تعطي نتائج ايجابية.

أما مخبرياً فيمكن أن تشمل النتائج:

1. ارتفاعاً خفيفاً في ترانس امينات الكبد خلال الأشهر الأولى.
2. انخفاض عدد الصفيحات الدموية < 100,000 خلال الأسبوع الأول.
3. فرط بيليروبين الدم> 2مغ خلال الأسبوع الأول.
4. ارتفاع آحين السائل الدماغي الشوكي> 120 مغ خلال الأسبوع الأول.
5. ارتفاع IgM الحبل السري.
6. تبدلات فحص البول: وجود كريات دم حمراء وبيضاء مع أصبغة صفراوية وبروتين.

العلاج

قد يمنع العلاج المضاد للفيروسات تكرار الفيروس مؤقتاً ولكن لا يمنع عقابيل على المدى الطويل. أما المرضى الذين من المحتمل أن يستفيدوا من العلاج بالـ Ganciclovir فوراً هم:[17]

- المصابين بفيريميا ناجمة عن الإصابة بالـ CMV.
- ذات رئة شديدة أو نقص صفيحات شديد.
- التهاب شبكية شديد مهدد لفقد الرؤية.

أما المرضى الذين من المحتمل أن يستفيدوا من العلاج على المدى البعيد هم:

- المصابين بنقص سمع حسي عصبي.
- صغر الرأس.

Ganciclovir هو الدواء الوحيد المتاح لعلاج عدوى CMV الخلقية، حيث يقوم بتثبيط انتاج DNA CMV، وبالتالي يثبط تكاثر الفيروس. ولكن بسبب آثاره الجانبية المعروفة، يتطلب العلاج القائم على هذا الدواء دراسة متأنية. الجرعة الموصي بها حالياً هي 6 أسابيع من Ganciclovir في الوريد بجرعة 6 ملغ/كغ مرتين في اليوم.

وتشمل الآثار الجانبية لـ Ganciclovir:

- سمية نخاع العظم، ولا سيما قلة العدلات، نقص الصفيحات وفقر الدم.
- المستويات المرتفعة من الكرياتينين في المصل، ترانس امينات الكبد والبيليروبين.

وعلاوة على ذلك، فقد كشفت الدراسات على الحيوانات أنها مادة مسرطنة وتؤدي إلى سمية الغدد التناسلية. وبالتالي، لم يتم تأسيس السلامة على المدى الطويل المرتبطة بإدارة Ganciclovir للأطفال الصغار.

ومن العلاجات الاخرى المقترحة:

Cidofovir

يفيد في علاج التهاب الشبكية بالـCMV لدى البالغين لكنه غير مدروس عند الأطفال.

Foscarent

إلا أن له تأثيرات جانبية خطيرة.

الإنذار:

إن إنذار الأطفال الذين يعانون من خمج خلقي CMV شديد معمم سيء حيث تصل نسبة الوفيات إلى 25–30%. وأكثر من 90% من الأطفال الناجين سيبدون أذيات في الجملة العصبية المركزية والسمع في السنوات التالية و15% سيتطور لديهم ضمور عصب بصري. أما الحالات تحت السريرية فإن 10% منهم سيتطور لديهم نقص سمع حسي عصبي, 3–5%

سيتطور لديهم التهاب شبكية ومشيمية و 1-3% سيعانون من شذوذات تطورية وصغر رأس وأذيات عصبية.

الوقاية

نصائح للسيدات الحوامل بالنسبة للحماية من الإصابة بفيروس "CMV":

1- الاهتمام بالنظافة الشخصية خلال فترة الحمل، خاصة غسيل اليدين بالماء والصابون عند التعرض لأي إفرازات أو سوائل (خاصة مع الأطفال في الحضانات).

2- إذا شعرت السيدة الحامل بأي أعراض شبيهة بأعراض داء وحيدات النواة خلال فترة الحمل، يجب أن تقوم بتحاليل فيروس "CMV" واستشارة الطبيب بخصوص احتمالات إصابة الجنين في حالة وجود الفيروس نشط في الجسم.

3- القيام بعمل تحاليل طبية للكشف عن وجود الأجسام المضادة لفيروس "CMV" في الجسم لمعرفة إذا كانت السيدة قد أصيبت بالفيروس من قبل.

4- لا يتوفر لقاح وبالتالي فمن المستحسن الحد من خطر التعرض لفيروس CMV عند النساء الحوامل.

داء المقوسات القندية الخلقي

Congenital Toxoplasmosis

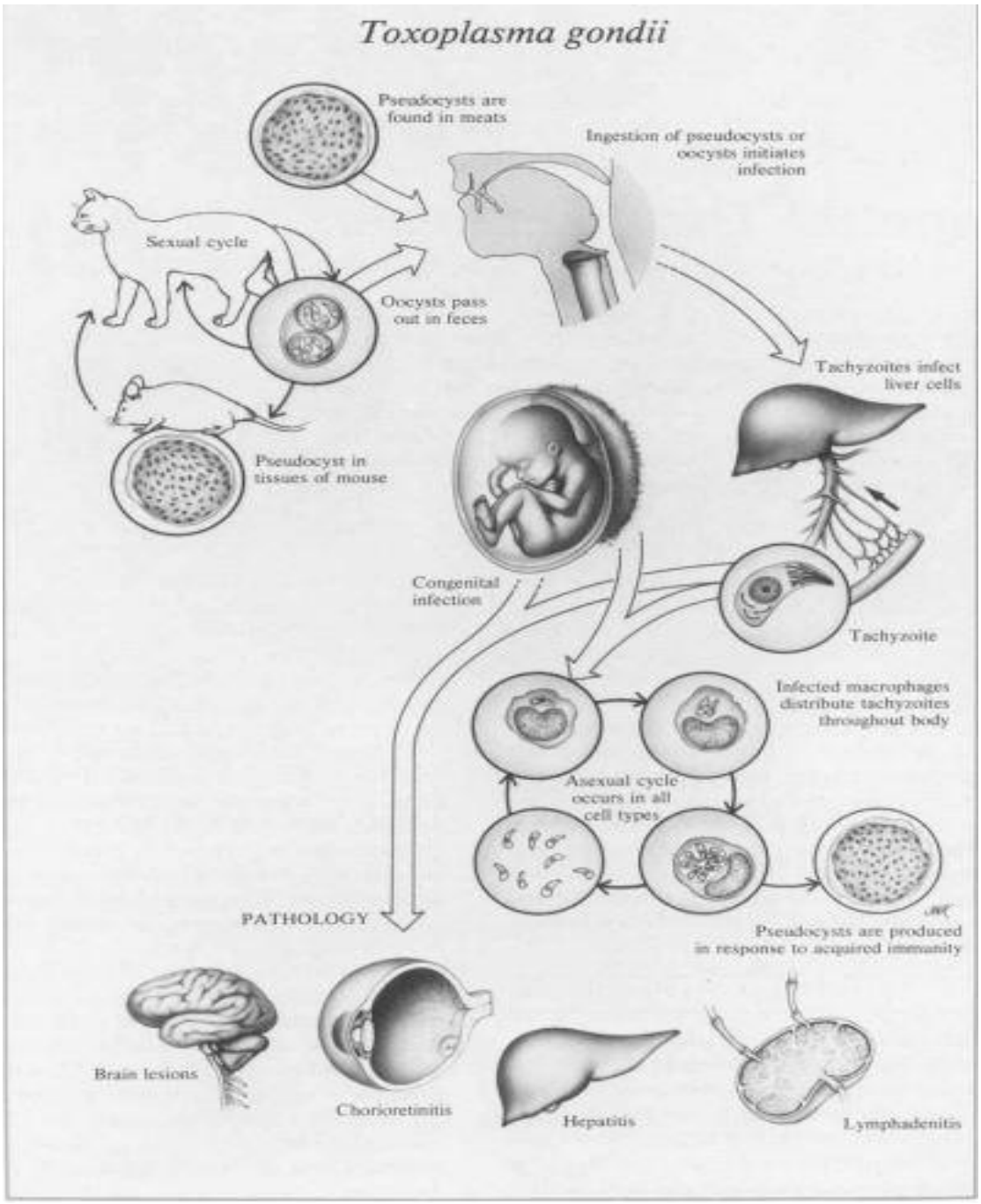
تاريخياً

تم اكتشافه في عام 1908 حيت تم عزله لأول مرة من خلايا وحيدة النواة للجرذ الافريقي غوندي والذي سمي نسبة اليه, وسمي بالتوكسوبلاسموز نسبة لـ Toxon اللاتينية وتعني arc بمعنى قوس. وفي عام 1923 تم وصف أول إصابة خلقية من قبل طبيب عينية حيث وصف كيسات طفيلية في شبكية طفل بعمر 11 شهر مصاب باستسقاء دماغي مع صغر عين. وفي أواخر عام 1930 تم تأكيد انتقال الإصابة إلى الجنين قبل الولادة. أما في عام 1948 فقد وضع سابين فلدمان اختباراً سمح بدراسة النواحي المخبرية للإصابة. وفي عام 1970 تبين أن العامل المسبب هو أكرية Coccidium وأن الثوي النهائي هو القطة. وفي عام 1980 كانت جميع التظاهرات السريرية والمخبرية للإنتان الخلقي قد ميزت.[18]

السببيات

المقوسات القندية هي أوالي من الكروانيات وتعتبر القطط هي الثوي النهائي. توجد في نسج أغلب الفقاريات لكن تطورها النهائي يتم في الأمعاء الدقيقة للقطط الأليفة خاصة.

توجد بثلاث أشكال وهي: خلية بيضية Oocysts وكيسة نسيجية Tissue–cyte أو bradyzoite وحيوانات سريعة Tachyzoites. والشكل رقم (2) يوضح مراحل حياة الطفيلي Toxoplasma gondii.[19]



الشكل (2). مراحل حياة الطفيلي Toxoplama gondii

الخمج الخلقي

يحدث الخمج الخلقي عندما تكتسب الأم الخمج أثناء الحمل بالمقوسات القندية (الحيوانات السريعة) والتي تنتشر دموياً لتصل إلى المشيمة ومن ثم يمكن أن تنتقل إلى الجنين. حوالي 45% من النساء المصابات لأول مرة أثناء الحمل يحدث انتقال للجنين[19]

يتعلق الاختلاف في معدل الانتقال وفي الحصيلة المرضية مع:

- معدل الجريان الدموي المشيمي.
- فوعة وعدد المقوسات القندية المكتسبة عبر المشيمة.
- قدرة الأم المناعية على تحديد الطفيليات المنتشرة بالدم .

وقد يكشف الفحص النسيجي لمشائم الولدان المخموجين على وجود التهاب مزمن مع وجود أكياس.

نسبة الحدوث

تتباين نسبة الحدوث من 1/1000 وحتى 1/8000 ولادة حية وذلك تبعاً لـ:

- معدول وقوع الخمج البدئي في مجموعة السكان.
- نسبة الشفاء في سن الخصوبة اللواتي لم يخمجن سابقاً.

وتختلف شدة ومعدل الإصابة أثناء الحمل باختلاف توقيت اكتساب الخمج أثناء الحمل. والجدول رقم (1) يوضح ذلك. حيث تبلغ نسبة الانتقال للجنين في الأسابيع الأخيرة من الحمل حوالي 100% تقريباً.[18]

الثلث الحملي	معدل الانتقال للجنين	شدة الإصابة
الأول	%17	الأكثر شدة
الثاني	%25	شدة معتدلة
الثالث	%65	إصابة خفيفة

الجدول (1). معدل الانتقال للجنين وشدة الإصابة حسب سن الحمل

الوراثة

يتشابه النموذج السريري للإصابة عند التوأم وحيد البيضة غالباً, بينما تختلف التظاهرات السريرية عند التوأم ثنائي البيضة. وتلعب مورثة معقد التوافق النسيجي الأعظمي MHC ذات الصف DQ3ll دوراً في شدة الإصابة حيث لوحظ إن الأطفال المصابين بداء المقوسات القندية والذين يحملون المورثة السابقة عانوا من عقابيل عصبية أكثر من أولئك الذين لا يملكون هذه المورثة.[18]

التشريح المرضي

تشاهد مناطق من النخر عيانياً أو مجهرياً في كثير من الأنسجة وبخاصة الجهاز العصبي المركزي والمشيمية والشبكية في العين والقلب والرئة والعضلات الهيكلية والكبد والطحال. وتحدث مناطق من التكلس في الدماغ وتحدث علامات لالتهاب الشبكية والمشيمية لدى كل الأشخاص المخموجين ولادياً عندما يبلغون سن اليفع ما لم يعالجوا بشكل جيد بفترة الوليد. ويحدث تعطل في الخلايا اللمفاوية نوعي باتجاه مستضدات المقوسات القندية.[18]

التظاهرات السريرية:

قد يتظاهر الخمج الولادي بشكل داء وليدي خفيف أو شديد, حيث تكون البداية خلال الشهر الأول للحياة أو بشكل متأخر قد يصل حتى سن اليفع. وعادة يتظاهر الولدان الرضع بأعراض عصبية, عينية, جهازية بينما يتظاهر الأطفال الأكبر عمراً بأعراض عينية وبشكل أقل أعراض عصبية.[20]

- **التظاهرات الجلدية:**

وتتضمن الطفح والنزوف النمشية والكدمات. وقد يكون الطفح ناعماً أو بقعياً حطاطياً معمماً أو عدسي الشكل أو بقعياً ذو حواف حادة أو حطاطات زرقاء معممة. يصيب كافة أنحاء الجسم بما فيه الراحتين والاخمصين والتهاب الجلد التوسفي والتكلسات الجلدية. كما قد نجد اللون اليرقاني بسبب إصابة الكبد أو بسبب الانحلال الدموي, وكذلك قد نشاهد الزرقة الناجمة عن التهاب الرئة الخلالي.[18]

- **التظاهرات الجهازية:**

- خداج: 25-50 % وتكون درجة ابغار منخفضة بنسبة 33% منهم.[18]
- نقص نمو داخل الرحم:6-28%.
- ضخامة كبدية طحالية: 25-77%.
- ضخامات عقدية: 17-48%.
- التهاب عضلة قلبية: 0-6%.
- التهاب الرئة الخلالي: 0-4%.
- التناذر النفروزي: 3-6%.
- اضطرابات دموية: مثل فقر دم انحلالي سلبي الكومبسات.
- خزب جنيني, موت حول الولادة.

• التظاهرات الغدية:

مثل قصور الدرق, والبيلة التفهة, والقصور الجنسي المبكر, قصور نخامة أمامية جزئي.

• التظاهرات العصبية:

تختلف التظاهرات العصبية من اعتلال دماغي شديد إلى تناذرات عصبية خفية. ويجب أن يعتبر داء المقوسات الخلقية سبباً لأي داء عصبي غير مشخص عند الأطفال الأقل عمراً من السنة وخاصة إذا وجدت الآفات العينية, فقد يكون استسقاء الرأس التظاهرة العصبية السريرية الوحيدة ويشاهد في حوالي 28% من المصابين, هذا الاستسقاء قد يكون غير فعال وقد يحتاج إلى تركيب تحويلة Shunt ويمكن أن يتواجد في فترة حول الولادة أو يتطور بعدها بشكل متأخر في الحياة.[21]

أما الاختلاج فيشاهد في حوالي 18-48% من الحالات وتختلف نتائجه من اختلاجات حركية بؤرية ورمع عضلي وتشنج ظهري واختلاجات صرعية كبيرة وصغيرة وارتفاع اللانظمية Hypsarrhythm.ic والتي قد تتراجع بالعلاج بـ ACTH.

وقد تتظاهر الإصابة الشوكية أو البصلية بشلل في الأطراف وصعوبة بلع أو شدة تنفسية.

ويشاهد صغر الرأس في حوالي 0-13% من الحالات وقد يعكس تلف دماغي شديد. كما تسبب تراجع في الملكات العقلية في الحالات غير المعالجة حيث لوحظ معدل الذكاء أقل من 70 عند 89% من الحالات غير المعالجة في داء المقوسات الخلقي. [21]

يشاهد نقص سمع حسي عصبي متوسط إلى شديد في حوالي 20% من الأطفال غير المعالجين أو المعالجين معالجة ناقصة.

تحدث تبدلات في السائل الدماغي الشوكي لدى 33% تقريباً من المرضى وتتظاهر بارتفاع الخلوية على حساب اللمفاويات مع نقص سكر معتدل وارتفاع مستوى البروتين, والذي يلاحظ خاصة في حال تطور انسداد على مستوى البطينات الدماغية وحدوث استسقاء. وقد يظهر تحليل السائل الدماغي الشوكي الإنتاج الموضعي للأضداد النوعية للمقوسات القندية وهذا يساعد في تشخيص الولدان المخموجين خلقياً.

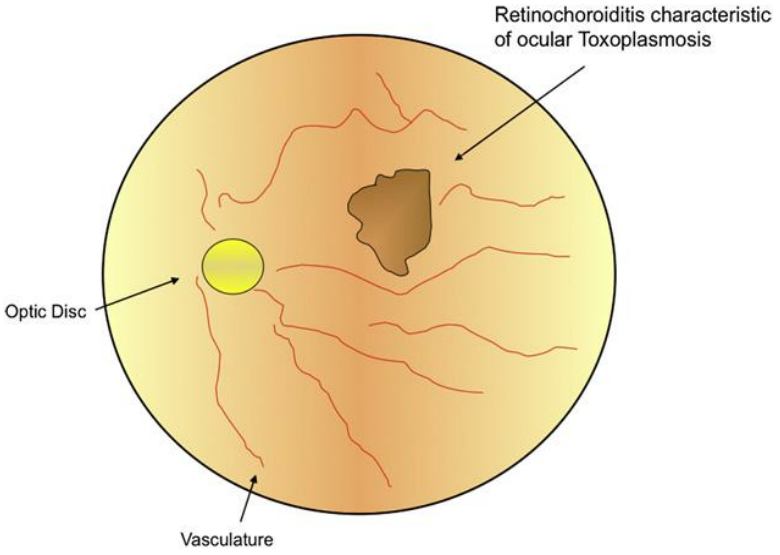
تشاهد تكلسات دماغية في حوالي 50% من المرضى المصابين بتظاهرات عصبية وتحدث في كافة أنحاء الدماغ إلا أنها تميل للتوضع في النواة المذنبة وفي الضفائر المشيمية وتحت البطانة العصبية (بطانة بطينات الدماغ وقناة الحبل الشوكي المركزي) وتظهر بوضوح بإجراء CT للدماغ.

• التظاهرات العينية:

يحدث التهاب الشبكية والمشيمية باكراً أثناء الحمل خلال الأسبوع 12 الحملي. وقد يعاني الرضع المصابين بداء المقوسات الخلقي العيني من: صغر عين, ضعف رؤية, ساد, ندبات شبكية ومشيمية, التهاب شبكية ومشيمية فعال, التهاب قزحية, قرنية بيضاء, اسواء انكسار, رأرأة, ضمور عصب بصري, صغر قرنية, حول. وقد يعاني الأطفال الأكبر عمراً من رهاب الضوء، نقص الرؤية المركزي، تشوش الرؤية، دماع.[18]

وخلال الفحص بالمنظار العيني يبدو التهاب الشبكية والمشيمية الفعال على شكل آفة بيضاء مصفرة محاطة بوذمة وتبيغ بالشبكية، بينما الالتهاب غير الفعال يبدو على شكل آفات بيضاء رمادية ضامرة مع حافة حادة وتبدلات صباغية مشيمية، والشكل رقم (3) يوضح ذلك.[15]

هذه الآفات قد تكون وحيدة أو متعددة, صغيرة أو كبيرة, وحيدة أو ثنائية الجانب, وتلاحظ في القسم الخلفي للشبكية وتصيب اللطخة عادةً لكنها قد تحدث في محيط الشبكية.



الشكل (3). الالتهاب غير الفعال

عادة ما يستمر الالتهاب النشط والعدوى في العين حوالي 6 أسابيع، وفي هذه الأثناء تبدأ الآفة بالتراجع، تاركة وراءها ندبة مصبوغة مميزة على الشبكية.

يمكن أن يؤدي داء المقوسات العيني الذي يُسمح له بالاستمرار دون مراقبة وبدون معالجة إلى تأثيرات مدمرة على المدى الطويل. وقد ارتبط مع الزرق، إعتام عدسة العين، عتامة زجاجية، نزف شبكية العين أو انفصال، وضمور العصب البصري. كل هذه الشروط يمكن أن تؤدي إلى العمى الدائم. يمكن أن تتكرر الآفات العينية في مرحلة المراهقة والبلوغ، حتى بعد العلاج في مرحلة الطفولة.

التشخيص:

العزل:

وذلك عن طريق عزل المقوسات القندية من سوائل الجسم والسائل الأمنيوسي. أو بإظهار الأكياس في المشيمة و أنسجة الجنين أو الوليد أو بإظهار الحيوانات السريعة Tachyzoites في مقاطع الأنسجة المأخوذة بالخزعة أو في سوائل البدن مثل السائل الدماغي الشوكي والسائل الأمنيوسي.

الاختبارات المصلية:

1- IgG Antibody

a. اختبار الصباغ سابين و فيلدمان:

يتم إجراء اختبار Sabin Feldman Dye بواسطة مختبر مرجعي ويعتبر الاختبار التشخيصي المعياري لداء المقوسات. ويقوم على مبدأ أنه حين تحضن المقوسات الحية مع مصل طبيعي مدة ساعة بحرارة 37° تنتبج وتتلون بالأزرق الداكن حين إضافة زرقة الميتلين. أما عندما تضاف المقوسات الحية لمصل يحوي أضداد للمقوسات فإنها تنحل بآلية تشكل المعقد (ضد مستضد) معتمد على المتممة ولا يتلون عند إضافة زرقة الميتلين.[18] والتركيز المسجل هو ذلك التمديد من المصل الذي عنده لا تنحل نصف العضويات والنصف الآخر ينحل, ويمكن تفريق العضويات المنحلة عن غير المنحلة بالمجهر الضوئي أيضاً.

b. **التألق غير المباشر للـ IgG. The IgG Indirect Fluoresent Antibody (IgG IFA)**
وتستعمل فيه الطفيليات (bradyzoites) المعاملة بالفورمالين.

وفي كلا الاختبارين (الصباغ سابين و فيلدمان– IFA) تظهر الأضداد عادة بعد 1–2 أسبوع من الخمج وتصل ذروتها > 1/1000 بعد 6–8 أسابيع ثم تتناقص خلال أشهر لسنوات. وتستمر تراكيز منخفضة (1/4–1/64) مدى الحياة ولا تتناسب شدة الأعراض مع تركيز الأضداد.[18]

c. المقايسة المناعية الامتزازية المرتبطة بالأنزيم:

IgG Enzyme linked Immuno Sorbent Assay (IgG ELISA):
تعادل حساسية اختبار الصباغ و IFA .

d. اختبار تثبيت المتممة. Complement – Fixation Test:

عادة تتأخر الإيجابية بالظهور مقارنة مع اختبار الصباغ و IFA و IgG ELISA حيث تكشف الأضداد بعد 3–8 أسابيع من الخمج وتبلغ ذروتها بعد 2–8 أشهر وتعود لمستويات منخفضة خلال سنة. ولا يعتبر هذا الاختبار مفيداً في كشف الإصابة الحادة.[18]

e. اختبار التراص لكشف أضداد IgG. Agglutination test to detect IgG

متوفر فقط في أوربا وهو اختبار دقيق وبسيط وغير مكلف.

2- IgM Antibodies

تستعمل الطرق التالية لكشف أضداد IgM وهي:

- التألق غير المباشر لتحري الـ IgM (IgM. IFA).
- المقايسة المناعية الامتزازية المرتبطة بالأنزيم ذات الشطيرة المزدوجة DS IgM ELISA.
- اختبار المقايسة المناعية الامتزازية بالتراص IgM ISAGA.

بما أن أضداد IgM تظهر باكراً خلال الأسابيع الأولى للإصابة وتختفي بسرعة أكبر من IgG فإنها تستعمل لكشف الإصابة الحادة. وبما أن IgM لا يعبر المشيمة فإن كشف IgM في دم الوليد أو الجنين يعتبر دليلاً على تصنيع هذه الأضداد لدى الجنين المصاب أو الرضيع، وحوالي 75% من الولدان المصابين بداء المقوسات الخلقي يمكن كشف أضداد IgM النوعية في المصل لديهم خاصة عندما يجرى بطريقة DS IgM ELISA .

على الرغم من اختبار IgM IFA معتمد في تشخيص الخمج الحاد لدى البالغين إلا أنه غير معتمد عند الولدان حيث أن حساسيته 25% فقط.[18]

ومن طرق التشخيص الحديثة:

المقايسة المناعية الارتشاحية المرتبطة بالأنزيم ELIFA:

Enzyme Linked Immuno Filtration assay

وتسمح هذه الطريقة التي يستعمل فيها أغشية ذات مسام صغيرة في آن واحد للدراسة النوعية للأضداد بالترسيب المناعي وتحديد الصفات المميزة لأنماط الأضداد المتماثلة بالترشيح المناعي بالأضداد الموسومة بالأنزيمات وهي قادرة على كشف 85% من حالات الخمج الخلقي في الأيام القليلة للولادة .

التفاعل السلسلي للبوليميراز P.C.R :

يستعمل لتضخيم DNA المقوسة القندية والذي يمكن كشفه فيما بعد باستخدام مسبار DNA. ويمكّن ذلك من كشف المقوسات في الدم والسائل الدماغي الشوكي وسوائل البدن ومنها السائل

الأمنيوسي حيث يعتبر اختبار PCR من السائل الأمنيوسي هو الطريقة المفضلة لتأكيد إصابة الجنين، حيث أظهرت دراسة Hohlfeld عام 1998 والتي اعتمد فيها PCR لكشف المقوسات القندية في السائل الأمنيوسي وتبين من خلالها إن حساسية هذا الإجراء حوالي 95% في عمر > 18 أسبوع.[22]

التشخيص قبل الولادة:

- PCR للسائل الأمنيوسي بعد الأسبوع 18 الحملي.
- المراقبة بالأمواج فوق الصوتية كل أسبوعين .
- عزل المقوسات القندية من المشيمة.

التشخيص بعد الولادة:

تعتبر الاختبارات المصلية هي الأكثر فائدة في إثبات تشخيص داء المقوسات القندية الخلقي، حيث إن ارتفاع التراكيز في اختبار الصباغ أو اختبار IFA أو وجود نتيجة إيجابية لـ ELISA IgM أو DS IgM ELISA أو IgM ISAGA مشخص لداء المقوسات الخلقي.

الفحوصات المطلوبة عند الولادة في حال الشك بتشخيص داء المقوسات الخلقي:

- فحص سريري عام.
- فحص عيني وعصبي.
- طبقي محوري للدماغ.

اختبارات دموية:

- تعداد كامل مع صيغة، صفيحات.
- غلوبيولينات مناعية IgM- IgG- IgA.
- بيلروبين كلي وبيلروبين مباشر وخمائر كبد.
- بزل سائل دماغي شوكي.
- الاختبارات النوعية للمقوسات القندية.
- اختبار الصباغ لسابين فيلدمان.
- بزل قطني.
- خزعة من المشيمة.
- دراسة مصل الأم :اختبار الصباغ لـ سابين فيلدمان _ IgM ELISA _ IgA ELISA – HC / AC - IgG ELISA

العلاج

- البريميتامين Pyrimethamine :

- يقوم بتثبيط إنزيم دي هيدرو فولات ريدوكتاز DHFR وبالتالي يمنع تركيب حمض الفوليك.
- يبلغ نصف عمره 60 ساعة.
- نظراً لأنه يسبب تثبيطاً لنقي العظم معتمد على الجرعة فيجب أن يعطى مع حمض الفوليك (لوكوفرين كالسيوم) دائماً بشكل مرافق مع استخدامه.
- التأثيرات الجانبية: نقص صفيحات الدم _ نقص كريات البيض _ فقر دم _ اختلاج.[23]

- السلفوناميد Sulfonamide

- يقوم بتثبيط DHFR.
- يجب استخدامه بالتشارك مع البريميتامين.
- يمتص بشكل سريع من السبيل المعدي المعوي.
- يصل إلى ذروة تأثيره بعد 3 – 6 ساعات.
- ويعبر بسهولة عبر المشيمة ويصل إلى الجنين لمستويات علاجية.
- التأثيرات الجانبية: تثبيط نقوي – إسهال – طفح – بيلة أسطوانات مع إمكانية تشكل حصيات بولية – قصور كلوي حاد عكوس.[23]

- السبيرامايسين Spiramycine

- يمتص بشكل جيد مع الطعام.
- يعتبر فعال في انقاص الخمج من الأم إلى الجنين عبر المشيمة بنسبة 60 %.
- التأثيرات الجانبية: تشنج موضع – عسر بلع – خلل بالحس – غثيان – إقياء – إسهال – قلق. لا يعرف أن له تأثيرات مشوهة للجنين.[23]

- الكليندامايسين Clindamycine

- يستعمل ما لم تسمح الحالة باستخدام السلفوناميد.
- يستعمل بالتشارك مع البريمتامين.
- لا يعبر السائل الدماغي الشوكي.

- اتوفوكون Atovoquone (5Hydroxy-Naphthaquinone)

- يقوم بتثبيط نقل إنزيم السيتوكروم b ضمن الأوالي.

- يفيد في علاج داء المقوسات لدى مرضى الإيدز.[23]

استعملت أدوية أخرى مثل: (كلاريترمايسين – ازيترومايسين – رويكسرومايسين)

أما علاج داء المقوسات الخلقي فهو كالتالي:

يجب معالجة كل الولدان المخموجين سواء كان لديهم تظاهرات سريرية للخمج أم لا. وتم اعتماد البروتوكول التالي:

- بيريمتامين: جرعة تحميل : 2 مغ/كغ/يوم لمدة يومين ثم 1 مغ/كغ/يوم لمدة 2– 6 أشهر ومن ثم 1 مغ/كغ/يوم 3 مرات بالأسبوع لمدة سنة.
- بالتشارك مع السلفوناميد (سلفاديازين): 100 مغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين باستمرار لمدة سنة.
- بالتشارك مع اللوكوفرين كالسيوم 5 – 10 مغ 3 مرات بالأسبوع لمدة سنة.
- الستيروئيدات 1 مغ/كغ/يوم يومياً مقسمة على جرعتين حتى يصبح آحين السائل الدماغي الشوكي ≥ 1 غ/دل أو يتم شفاء الإصابة العينية المهددة للرؤية.[23]

تدبير المرأة الحامل المصابة إصابة حادة بداء المقوسات القندية:

في الأسابيع 21 الأولى للحمل أو حتى وقت الولادة مالم يكن الجنين مصاباً:

- سبيرامايسين 1غ كل 8 ساعات ويستمر به مالم يظهر فحص الجنين (PCR للسائل الأمينوسي) بعد الأسبوع 17 إصابة الجنين.

أما في حال إصابة الجنين عندها ننتقل إلى البروتوكول الثاني وهو:

في حال إصابة الجنين (تم تأكيد الإصابة بعد الأسبوع 17) أو إن الإصابة حدثت في الأسابيع القليلة قبل الولادة:

- بيريمتامين جرعة تحميل 100 مغ يومياً مقسمة على جرعتين ثم 50 مغ يومياً.
- سلفاديازين: جرعة تحميل 75 مغ/كغ/يوم مقسمة على جرعتين (جرعة قصوة 4 غ/ يوم) لمدة يومين، ثم 100 مغ/كغ/يوم على جرعتين لمدة يومين.
- اللوكرفرين 5 – 20 مغ/ يوم.[23]

الإنذار:

يشفي التطبيق الباكر للمعالجة النوعية للرضع المصابين بخمج ولادي عادة مظاهر داء المقوسات مثل التهاب الشبكية والمشيمية الفعال والتهاب السحايا والتهاب الدماغ والتهاب الكبد وضخامة الطحال ونقص الصفيحات.

وقد يتطور استسقاء الرأس الناجم عن انسداد المسال أو إنه قد يصبح أسوأ خلال المعالجة.
وتنقص المعالجة من حدوث بعض العقابيل مثل تناقص الوظيفة المعرفية أو خلل الوظيفة الحركية.
وتترافق المؤشرات التالية مع سوء الإنذار:[18]

- التأخر في التشخيص والمعالجة.
- نقص سكر الدم حول الولادة.
- هبوط الضغط الدموي.
- خلل الرؤية الشديد.
- خمج التحويلة Shunt.

الوقاية:

بالنسبة للنساء اللواتي ليس لديهن أضداد نوعية للمقوسات القندية قبل الحمل فيجب أن يتناولن اللحم المطبوخ جيدا ويتجنبن التماس مع الأكياس البيضية المطروحة من القطط ويجب إطعام القطط التي تربى داخل المنزل وجبات محضرة وليس لحم غير مطهو أو نيئ.[18]

متلازمة الحصبة الألمانية الخلقية

Congenital Rubella Syndrome

تاريخياً

كان الطبيب الأسترالي Gregg وهو طبيب عينية أول من لفت الانتباه عام 1940 لترافق الحصبة الألمانية الخلقية بالساد وآفة القلب الولادية. وفي عام 1966 كان يسجل حوالي 20000 حالة حصبة المانية خلقية سنويا داخل USA إلا أنه لا يسجل حالياً أكثر من 10 حالات حصبة المانية خلقية.[25]

السببيات

فيروس الحصبة الألمانية هو فيروس يحوي على RNA ويصنف ضمن فيروسات Rubavirus.

الوبائيات

يتعلق معدل حدوث الحصبة الألمانية الخلقية بالحالة المناعية للأم ففي USA مثلاً حوالي 15% من النساء الشابات لا يملكن دليلاً مصلياً لوجود أضداد الحصبة الألمانية. ويبلغ معدل

الحدوث وسطيا 0,1 –2% للولادات الحية مع أعلى معدل حدوث أثناء جائحات الحصبة الألمانية.[25]

الآلية الإمراضية:

يحدث عادةً انتشار دموي للفيروس لدى الأم Viremia قبل ظهور الطفح بعدة أيام يتلو ذلك حدوث خمج للمشيمة ومن ثم حدوث Viremia لدى الجنين وهذا يقود إلى خمج منتشر يصيب كافة أعضاء الجنين. ويعتبر توقيت حدوث الخمج نسبة لسن الحمل العامل الجوهري في توقع شدة الإصابة حيث يترافق خمج الجنين بالحصبة الألمانية بحدوث تثبيط خلوي في مرحلة الانقسام وزيادة في التكسرات الصبغية وهذا يقود إلى تشكل أعضاء ناقصة التصنع مع عدد خلايا أقل من الطبيعي.

فمثلا يحدث الساد في حال حدوث إصابة الأم خلال أول شهرين من آخر طمث، وتحدث الآفات القلبية في حال حدوث إصابة الأم خلال أول 80 يوماً من أخر طمث. بينما يبقى خطر حدوث الصمم قائماً حتى نهاية الشهر الرابع من الحمل وتتراوح نسبة التشوهات الخلقية بين 30–50 % إذا حدثت الإصابة خلال الأسابيع الأربعة الأولى للحمل، 25% إذا حدثت الإصابة خلال 4 – 8 أسابيع و 8% إذا حدثت الإصابة خلال 9 – 12 أسبوعاً.[25] ويحمل الوليد الفيروس في أماكن مختلفة (أنف، عين، نقي، كريات بيضاء، بول، براز، Csf). يستمر الطرح الفيروسي عدة أشهر وحتى السنة بعد الولادة. وبوجود إصابة عينية (الساد) يمكن عزل الفيروس من أوساط العين حتى عدة سنوات وبالتالي فإن هناك إمكانية عدوى للأشخاص المحيطين بالوليد المصاب.[24]

التظاهرات السريرية

تتميز المتلازمة الكلاسيكية التي وصفت من قبل Gregg واخرين عام 1941 بتأخر نمو داخل الرحم _ ساد _ صغر عين _ صمم _ أمراض قلب خلقية _ تأخر تطور روحي حركي.

وقد يتلو الخمج داخل الرحم بالحصبة الألمانية حدوث : اسقاط عفوي _ إملاص _ ولادة مولود بتشوهات متعددة أو تشوه وحيد. ويتراوح طيف التظاهرات السريرية بين حالات تحت سريرية وحتى داء شديد يشمل أعضاء متعددة.

التظاهرات بعمر الوليد:

- **التظاهرات القلبية:**

تشاهد في 80% من الحالات ويشاهد فيها:

- عيوب الحاجز القلبي VSD – ASD.
- تضيق شرايين رئوية محيطية.
- بقاء قناة شريانية مع أو بدون نقص تصنع شريان رئوي.
- تنخر عضلة قلبية.

وقد تكون الأعراض القلبية جيدة التحمل وقد تقود إلى قصور قلب احتقاني في الشهر الأول للحياة.[25]

- **التظاهرات الجلدية**

تشاهد بقع تعرف باسم الفطيرة العينية Muffin Blueberry وتنجم عن إنتاج الدم خارج النقي ضمن أنسجة الجلد.

- **التظاهرات العظمية**

- يشاهد كثافة في نسج العظم الطويل للأطراف دون ارتكاس سمحاقي (وينجم ذلك عن اضطراب توضع وتكلس نظير العظم) وتتراجع عادة بعد 1 – 3 أشهر.
- مناطق خطية شفافة مع مناطق زائدة الكثافة في بصلة العظم.
- عدم انتظام في مناطق التعظم.

- **التظاهرات الدموية**

- قد يحدث فقر دم انحلالي 10%.
- وقد تحدث فرفرية نقص الصفيحات 10 – 15 %.

- **التظاهرات العينية**

- يعتبر الساد وحيد أو ثنائي الجانب نتيجة شائعة للحصبة الألمانية الخلقية ويترافق مع صغر عين، وقد يكون الساد صغيراً جداً لدرجة أنه لا يشاهد بالفحص العرضي إلا أن الفحص الدقيق بمنظار العين بواسطة عدسات (8+) على بعد 15 – 20 سم من العين قد يظهرها. وقد يكون الساد شاملاً لكامل الجسم البلوري.
- يعتبر الزرق أقل شيوعاً وقد يظهر الزرق بعد الولادة مباشرة وقد يتأخر حتى بعد مرحلة الوليد. وفي حال حدوث الزرق من الشائع حدوث كبر في القرنية وتغييم فيها ويصبح البيت الأمامي للعين أكثر عمقاً مع ارتفاع ضغط العين.

- يعتبر اعتلال الشبكية التظاهرة السريرية الأكثر شيوعاً وتتميز بوجود تصبغات سوداء بقعية متفاوتة الحجم والتوضع. وعادة لا تتأثر الرؤية مالم تحدث إصابة لمنطقة اللطخة الصفراء.

إن وجود هذه التبدلات الصباغية لدى فحص قعر العين يعتبر علامة هامة مساعدة لتشخيص الحصبة الألمانية الخلقية.[25]

- **التظاهرات السمعية**

قد يكون الصمم العلامة الوحيدة للحصبة الألمانية الخلقية وتنجم عن أذية عضو كورتي وقد يكون ذلك نتيجة عيوب تطورية في عضو كورتي أو تغيرات تنكسية في القوقعة وجهاز كورتي. وقد يكون الصمم ثنائي الجانب وقد يكون أحادي الجانب. وتتراوح شدته من خفيف لا يكشف إلا بالاختبارات السمعية وحتى الإصابة الشديدة التي تؤدي إلى عيوب في تطور الكلام.

- **التظاهرات العصبية**

نزق _ كسل _ اضطرابات حركية _ اختلاج. ومن التظاهرات النادرة: ضمور دماغ و تكلسات دماغية. ويشاهد لدى إجراء بزل للسائل الدماغي الشوكي ارتفاع بالآحين وارتفاع بالخلوية على حساب الخلايا اللمفاوية.

وتعتبر التظاهرات التالية شائعة الحدوث مثل نقص وزن الولادة بالنسبة لسن الحمل وضخامة كبدية طحاليه.

تظاهرات سريرية متأخرة بعد فترة الوليد

- ذات رئة خلالية حادة أو مزمنة.
- اندفاعات جلدية مثل التهاب جلد دهني.
- تأخر نمو روحي وحركي _ شلل ثنائي تشنجي شديد_ توحد طفلي.
- اضطراب بالكلام والسلوك والتعلم.
- الصمم.
- الميل للإصابة بالسكري _ اضطرابات الدرق _ هيستوسيتوز _ الخمج بالمتكيس الكاريني.[25]

التشخيص

يجب أخذ تشخيص الحصبة الألمانية بعين الاعتبار عند وجود:

1- قصة تعرض ممكنة للحصبة الألمانية خلال الثلث الأول للحمل.

2- وجود واحد أو أكثر من التظاهرات المذكورة سابقاً.

وإن تأكيد التشخيص يتطلب عزل الفيروس أو إجراءات مناعية.

عزل الفيروس

تم زرع فيروس الحصبة الخلقية من مفرزات البلعوم والبول و CSF وتم عزلها من جميع أنسجة وأعضاء الجسم. ومن الملاحظ إن الطرح الفيروسي يتناقص مع تقدم العمر فمثلاً يستمر حوالي 11% من الولدان المصابين بطرح الفيروس حتى عمر السنة وحوال 3% يستمرون بطرح الفيروس حتى السنتين، وأكثر ما يلاحظ الطرح الطويل الأمد للفيروس عند المرضى المصابين بعوز غاما غلوبولين الدم ويمكن اللجوء لطرق تهيج DNA و PCR أيضاً لتأكيد وجود الحصبة الألمانية.[24]

الاستجابة المناعية

إن الأضداد النوعية من النمط IgM تبدأ منذ الولادة وتستمر حتى عمر السنة وكذلك تبدأ الأضداد النوعية من النمط IgG بالظهور منذ الولادة وتزداد مع مرور الوقت وتزول الأضداد الوالدية IgG بعمر 6 أشهر لذا فإن كشف الأضداد النوعية بعمر الوليد أو كشف كلا الأضداد (IgG و IgM) بعمر 5 – 6 أشهر يؤكد الإصابة، وبالتالي فإنه يمكن وضع تشخيص الخمج الخلقي بالحصبة الألمانية بملاحظة ازدياد تركيز IgG النوعية للحصبة الألمانية مع تقدم عمر الرضيع. واعتبر اختبار تثبيط التراص الدموي HI الطريقة المرجعية لتحديد المناعة تجاه الحصبة الألمانية حتى زمن قريب. إلا أنه الآن تعتبر الطرق الحديثة مثل المقايسة المناعية الانزيمية (ELISA) والمعايرة المناعية الومضانية معادلة لحساسية HI وقد تتفوق عليها وتستخدم حالياً على نطاق واسع.[29]

الإنذار

تملك فرفرية نقص الصفيحات إنذاراً سيئاً حيث تبلغ نسبة الوفيات حوالي 35% خلال أول عام للحياة حسب دراسة [28] Caoper 1967 وكان سبب الوفاة الإنتان وقصور القلب الاحتقاني. وفي غياب الفرفرية فإن معدل الوفيات حوالي 10% وتحدث الوفاة عادة خلال أول 6 أشهر للحياة.
الإنذار ممتاز لدى الأطفال بإصابة غير هامة. حوالي 15% من المرضى يطوّرون داء السكري المعتمد على الانسولين ومن المفترض أنه ناجم عن آلية مناعية ذاتية.[25]

كيفية التعامل مع المرأة الحامل التي يشك بتعرضها لحصبة المانية:

عندما تتعرض امرأة حامل للحصبة الألمانية في الأشهر الأربعة الأولى للحمل يجب الحصول على عينة دم بالسرعة الممكنة ويجب أن يتم فحصها لتحري أضداد الحصبة الألمانية ويحفظ قسم من البلازما بشكل مجمد.

إن وجود الأضداد النوعية IgG يشير إلى أن المرأة على الأغلب ممنعة وإن لم تكن الأضداد قابلة للتحديد فإنه يجب الحصول على عينة دم أخرى بعد 2 – 3 أسابيع من الاختبار الأول ويجري فحصها كما في العينة الأولى إن كانت نتيجة الاختبار سلبية يجب الحصول على عينة دم أخرى بعد 6 أسابيع من التعرض وفحصها وإن كانت النتيجة سلبية في كلا العينتين الثانية و الثالثة هذا يشير إلى عدم حدوث الخمج. أما الاختبار الإيجابي في العينة الثانية (2 – 3) أسابيع أو الثالثة (6 أسابيع) يشير إلى أن الخمج حديث.

إن الاستخدام الروتيني للغلوبولين المناعي للوقاية بعد التعرض للحصبة الألمانية في بداية الحمل غير موصى به، وإن إعطاء الغلوبولين المناعي يجب أخذه بعين الاعتبار فقط إن كان قرار إنهاء الحمل غير وارد.[27]

المعالجة

لا تتوفر معالجة لحالات الحصبة الألمانية الخلقية.

الباب الثاني

القسم العملي

مخطط الدراسة العملية

أولاً: هدف الدراسة

ثانياً: عينات الدراسة

ثالثاً: تصميم الدراسة وطرائقها

1. **خطة الدراسة**
2. **طرق الدراسة**
3. **مكان وزمان الدراسة**
4. **الدراسة الإحصائية**

رابعاً: نتائج الدراسة:

1- نسبة المرضى المصابين بالإنتان داخل الرحم إلى المرضى المقبولين في مستشفى الأطفال.

2- دراسة العلاقة بين هذه الإنتانات و جنس المريض، عمر الرضيع عند التشخيص، خداج، نقص وزن الولادة، محيط الرأس، قصة إنعاش حول الولادة مع نقص نمو.

3- دراسة التظاهرات السريرية والمخبرية والشعاعية حسب الإمكانات المتاحة.

4- دراسة الوفيات من حيث نسبتها وأسبابها.

خامساً: مناقشة النتائج.

سادساً: الخلاصة.

سابعاً: التوصيات .

الدراسة العملية

هدف الدراسة:

يهدف هذا البحث إلى إجراء دراسة إحصائية لحالات الإنتان داخل الرحم (داء الإندخال الخلوي العرطل، داء المقوسات الخلقي، الحصبة الألمانية الخلقية) المقبولة في مستشفى الأطفال. ومعرفة نسبة قبولات هذه الإنتانات وعلاقتها بالجنس والعمر. ودراسة الأعراض والعلامات السريرية والاختلاطات والوفيات والعلاجات المقدمة لها. ومقارنة النتائج مع نتائج بعض الدراسات المحلية والعالمية، واستخلاص التوصيات لتأمين التدبير الأمثل للأطفال المصابين بهذه الإنتانات.

عينات الدراسة:

تم دراسة الأطفال المقبولين في مستشفى الأطفال والمتراوحة أعمارهم منذ الولادة وحتى عمر السنة. تم اختيارهم اعتماداً على وجود واحد أو أكثر من الحالات العرضية التالية:

1- ضخامة كبدية طحالية، يرقان ركودي.
2- أعراض دموية (فقر دم، نقص صفيحات دموية.....)
3- أعراض عصبية (استسقاء أو صغر رأس، تأخر نمو روحي حركي.....)
4- أعراض عينية (التهاب شبكية ومشيمية.....).

تصميم الدراسة وطرائقها

1. خطة الدراسة:

دراسة حشدية راجعة

2. طرق الدراسة:

تم مراجعة أضابير الأطفال المشخص لهم إنتان داخل الرحم بين تاريخي 2013/1/1 و حتى 2016/1/1 وتم الحصول على المعلومات من القصة المرضية والتي تشمل (العمر، الجنس، محيط الرأس، .....)

الفحص السريري: تم تحري ضخامة كبدية طحالية، شحوب، علامات عصبية، فحص قعر العين.

التقييم المخبري: تم التقييم المخبري بأخذ نتائج الاختبارات المخبرية التالية: (معايرة الـ IGM النـوعي بطريقـة ELISA – GPT – GOT – DB – TB – CBC – فحـص بـول وراسب).

التقييم الشعاعي: إجراء CT للدماغ – إيكو قلب .

3. مكان وزمان الدراسة:

تمـت الدراسـة فـي مستشـفى الأطفـال الجـامعي بدمشـق مـن تـاريخ 2013/1/1 وحتـى 2016/1/1.

4. الدراسة الإحصائية

تم اجراء الدراسة الإحصائية باستعمال برنامج SPSS النسخة (IBM SPSS Statistics 22) وبرنـامج Microsoft excel لجمع البيانات التي تم الحصول عليها ومعالجتها وترتيبها في جداول ومخططات بيانية لتوضيح نتائج الدراسة بشكل جيد.

تمت الدراسة الإحصائية باستعمال اختبار T.Test واختبار chi-square، وكانت نتائج القيم الاحتماليـة (P) تقارن بمستوى الدلالـة (0.05) لمعرفـة وجود فـروق إحصـائية معنويـة أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى الدلالة (0.05) فلا يوجد فـروق إحصـائية معنويـة أي أن الفـروق ناتجـة عـن الصـدفة، وفـي حـال كانـت القيمـة الاحتمالية أقل من (0.05) عندها تكون الفروق ذات دلالة إحصائية معنوية.

استمارة بحث: دراسة إنتانات داخل الرحم (الحمة المضخمة للخلايا، والحصبة الألمانية، والمصورات القوسية) في مستشفى الأطفال												
الاسم				الجنس		العمر						
رقم الاضبارة				رقم الاستمارة								
الفحص السريري والاستقصاءات الشعاعية												
مناسب	طول		وزن			محيط الرأس						
الفحص السريري والعلامات												
ايكو قلب												
CT دماغ												
فحص عين												
فحوصات مخبرية												
تقييم الكبد	SGPT		SGOT			TB			DB			
اضداد نوعية	IgM CMV		IgG CMV		IgM Toxo	IgG Toxo		IgM Rubella	IgG Rubella			
CMV PCR	ايجابي				سلبي							
فحص بول												
العلاج والاستجابة												
ملاحظات أخرى												

منظم الاستمارة

نتائج الدراسة

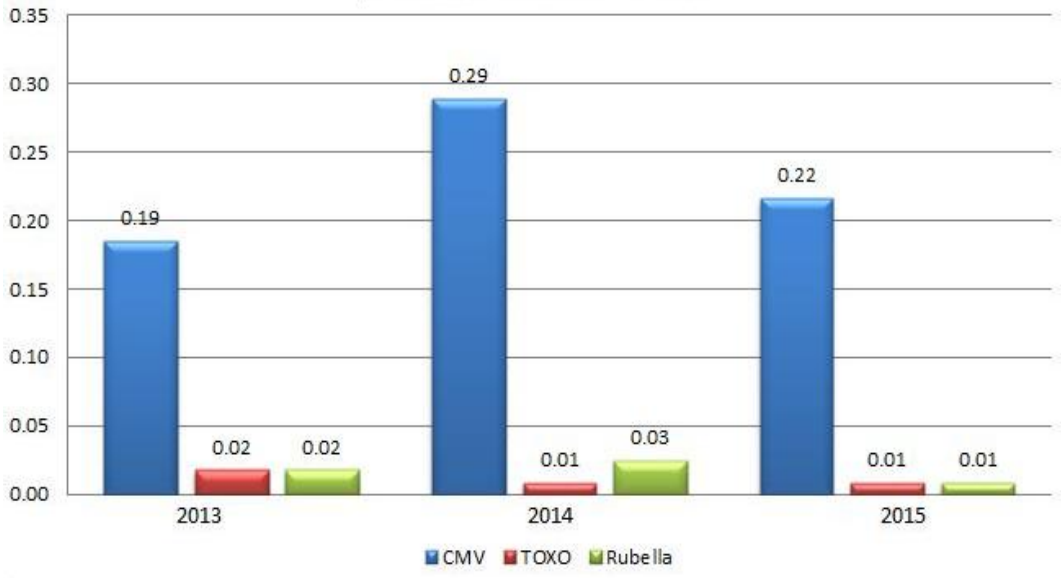
1. نسبة عدد حالات الإصابة للقبول العام:

تم رصد 91 حالة خلال الأعوام الثلاث من بين 35080 مريض تم قبولهم في المستشفى.

والجدول رقم (2) يوضح نسبة عدد الحالات للقبول العام.

العام	القبول العام عدا شعبتي الجراحة والإقامة	CMV		TOXO		Rubella		اجمالي عدد الحالات	
		عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية
2013	11365	21	%0.19	2	%0.02	2	%0.02	25	%0.22
2014	12129	35	%0.29	1	%0.01	3	%0.03	39	%0.32
2015	11586	25	%0.22	1	%0.01	1	%0.01	27	%0.23
المجموع	35080	81	%0.23	4	%0.01	6	%0.02	91	%0.26

جدول (2). نسبة عدد الحالات للقبول العام في المستشفى .



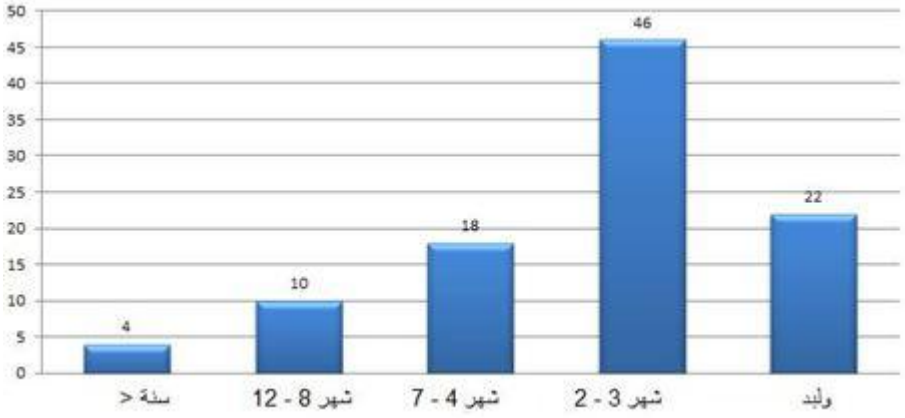
شكل (4). نسبة عدد الحالات للقبول العام.

2. علاقة الحالات المدروسة بعمر الرضيع وقت التشخيص:

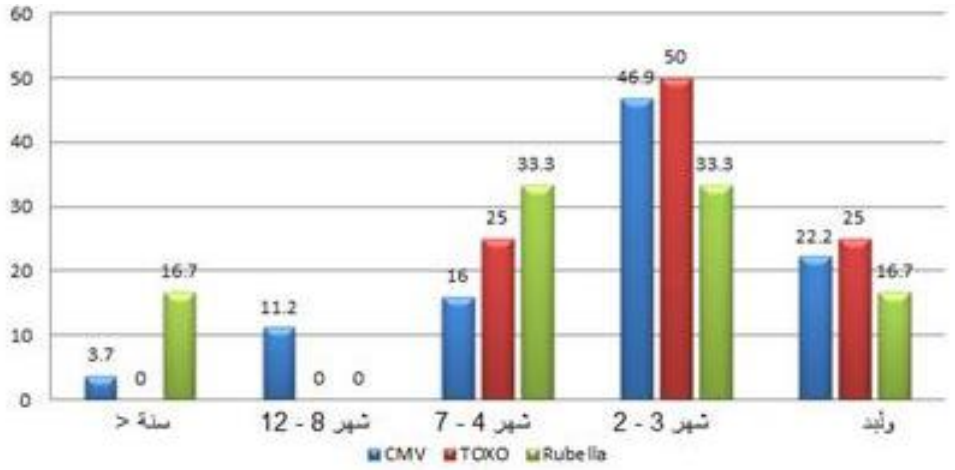
اعتمدت دلائل الإصابة بالإنتان الخلقي (استسقاء أو صغر الرأس، التهاب المشيمية والشبكية، صمم وغيرها) للتفريق بين الحالات, والجدول رقم (3) يوضح العلاقة بين الحالات وعمر الرضيع وقت التشخيص.

	الوليد		شهر 2 - 3		شهر 4 – 7		شهر 8 – 12		< سنة	
	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية
CMV	(81) 18	%22.2	(81)38	%46.9	(81)13	%16	(81)9	%11.2	(81)3	%3.7
TOXO	(4)1	%25	(4)2	%50	(4)1	%25	-	-	-	-
Rubella	(6)1	%16.7	(6)2	%33.3	(6)2	%33.3	-	-	(6)1	%16.7
المجموع	20	%22	42	%46	16	%17.6	9	%10	4	%4.4

الجدول (3). العلاقة بين الحالات وعمر الرضيع وقت التشخيص.



الشكل (5). توزع مجموع الحالات حسب العمر عند التشخيص



الشكل (6). توزع الحالات حسب عمر الرضيع عند التشخيص

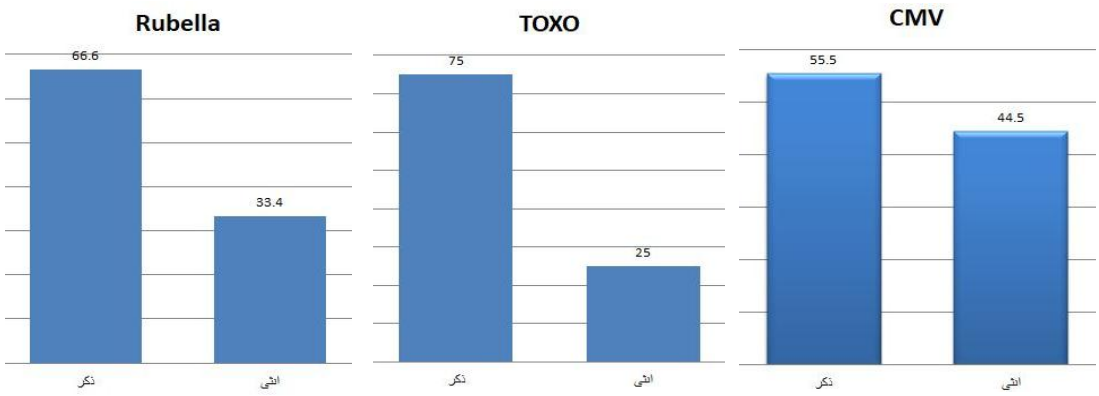
نلاحظ من النتائج السابقة إن معظم الإصابات لمجموع الحالات الثلاث أي 68% منها شخّصت خلال الأشهر الثلاث الأولى.

3. توزع حالات الإصابة حسب جنس المريض:

تم تحديد جنس المريض ورتبت النتائج كما في الجدول رقم (4).

	CMV		TOXO		Rubella	
الجنس	ذكر	أنثى	ذكر	أنثى	ذكر	أنثى
العدد	45 (81)	36(81)	3(4)	1(4)	4(6)	2(6)
النسبة المئوية	%55.5	%44.5	%75	%25	%66.7	%33.3

جدول (4). توزع الحالات حسب جنس المريض



الشكل (7). توزع الحالات حسب جنس المريض

نلاحظ من النتائج الواردة في الجدول السابق أن حالات الإصابة لدى الذكور أعلى منها لدى الاناث.

4. علاقة الحالات المدروسة بقصة إنعاش حول الولادة:

يوضح الجدول رقم (5) عدد الحالات التي وجد لديها قصة إنعاش حول الولادة ونسبتها إلى عدد الحالات المدروسة.

	CMV	TOXO	Rubella	المجموع
عدد الحالات	45 (81)	3 (4)	3 (6)	51 (91)
النسبة المئوية	%55.5	%75	%50	%56
دراسة حسن 2005[30]	%26.3	%44.4	%45.5	-

جدول (5). علاقة الحالات بقصة إنعاش حول الولادة

الشكل (8). علاقة الحالات بقصة إنعاش حول الولادة

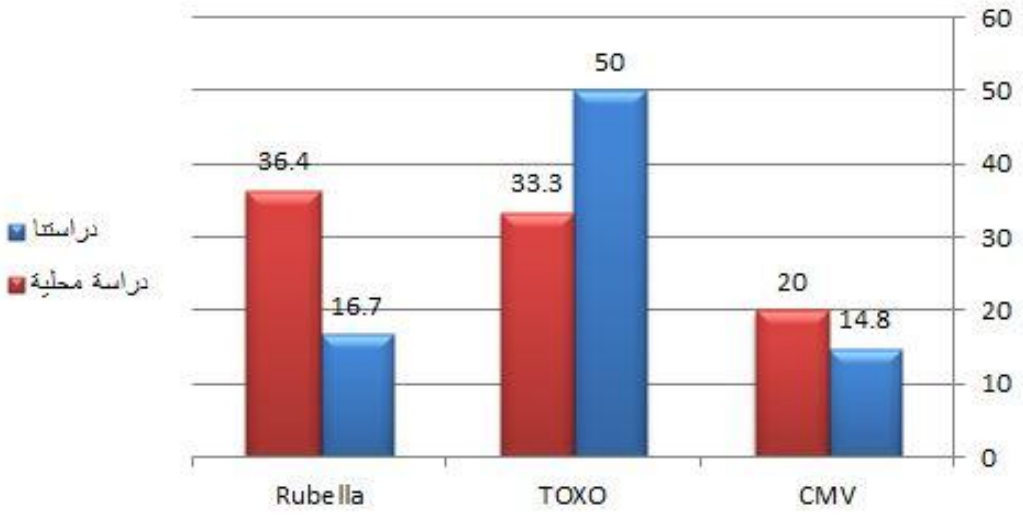
نلاحظ إن 56% من مجموع الحالات كان لديها قصة إنعاش حول الولادة .

5. علاقة الحالات المدروسة بالخداج :

يوضح الجدول رقم (6) عدد حالات الخداج؛ حيث يعرّف الخداج بأنه الولادة قبل الأسبوع الحملي 37؛ ونسبتها إلى عدد الحالات المدروسة.

	CMV	TOXO	Rubella	المجموع
عدد الحالات	(81) 12	(4) 2	(6) 1	(91) 14
النسبة المئوية	%14.8	%50	%16.7	%15.4
دراسة حسن 2005 [30]	%20	%33.3	%36.4	%22.6

الجدول (6). عدد حالات الخداج ونسبتها إلى عدد الحالات المدروسة.



الشكل (9). عدد حالات الخداج ونسبتها إلى عدد الحالات المدروسة.

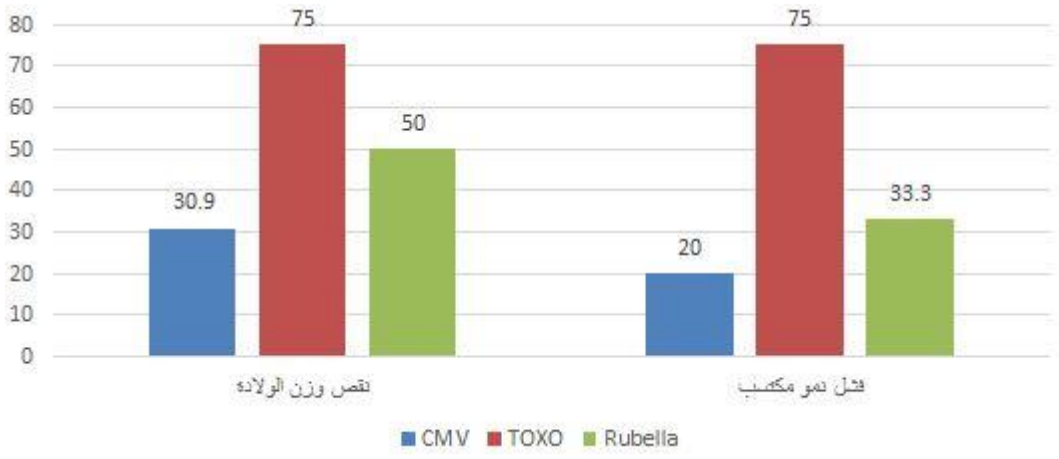
نلاحظ من الجدول السابق أن الإنتانات داخل الرحم أحد أسباب الخداج حيث لوحظ في 15.4% من الحالات. وهذه النسبة أعلى من نسبة الخداج في سوريا(7 – 11%) مما يدل على ارتفاع حالات الخداج في الإنتانات داخل الرحم.

6. علاقة الحالات المدروسة مع نقص وزن الولادة وفشل النمو المكتسب:

يوضح الجدول رقم (7) عدد الحالات التي تعاني من نقص وزن الولادة وفشل النمو ونسبتها مقارنة بالحالات المدروسة.

	نقص وزن الولادة		فشل النمو المكتسب	
	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية
CMV	(81) 25	%30.9	(81) 16	%20
TOXO	(4) 3	%75	(4) 3	%75
Rubella	(6) 3	%50	(6) 2	%33.3
المجموع	31	%34.1	21	%23.1
دراسة حسن 2005 [30]	54	%47	23	%20

الجدول (7). عدد حالات نقص وزن الولادة وفشل النمو المكتسب ونسبتها.



الشكل (10). نسبة عدد حالات نقص وزن الولادة وفشل النمو المكتسب.

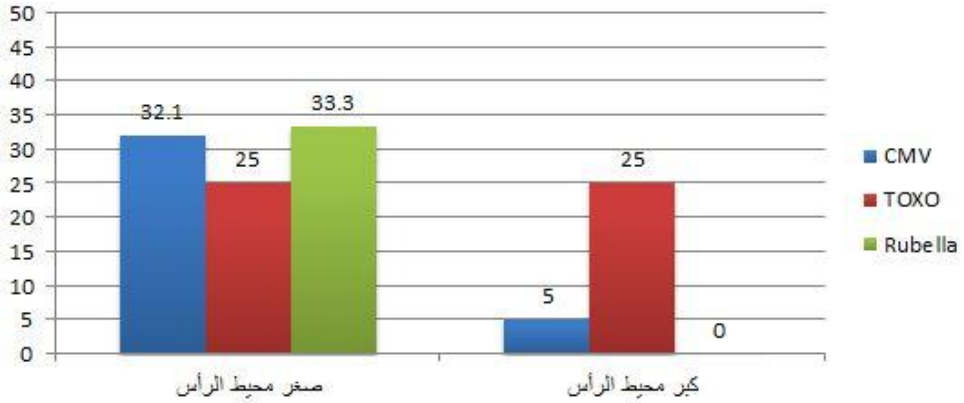
لوحظ أن الإنتانات داخل الرحم تسبب نقص وزن الولادة وفشل النمو المكتسب حيث لوحظ نقص وزن الولادة في 34% من الحالات المدروسة وفشل نمو مكتسب في 23% من الحالات.

7. علاقة الحالات المدروسة بمحيط الرأس:

تم قياس محيط الرأس للمرضى، ورتبت النتائج كما في الجدول رقم (8).

	صغر محيط الرأس < 5 %			كبر محيط الرأس > 95 %		
	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]
CMV	(81) 26	%32.1	%32.6	(81) 4	%5	%5.3
TOXO	(4) 1	%25	%11.1	(4) 1	%25	%33.3
Rubella	(6) 2	%33.3	%45.5	–	–	–
المجموع	(91) 29	31.9	%32.2	(91) 5	%5.5	%7

الجدول (8). علاقة الحالات المدروسة بمحيط الرأس.



الشكل (11). علاقة الحالات المدروسة بمحيط الرأس.

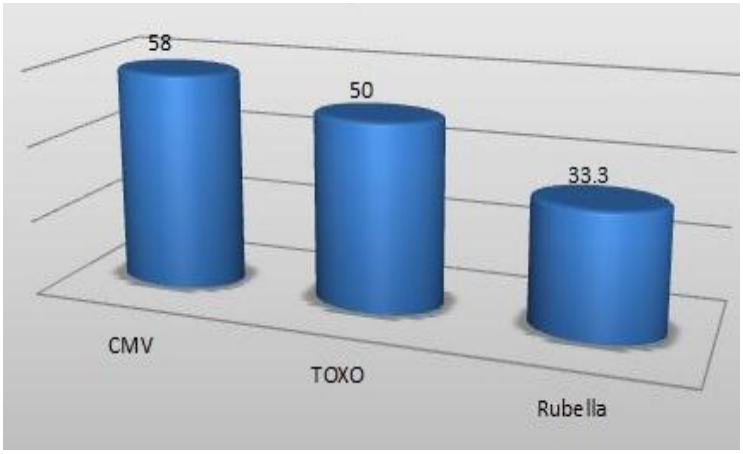
نلاحظ من الجدول السابق وجود ميل لصغر محيط الرأس في حال وجود إنتانات داخل الرحم ولا سيما في حالات (CMV,Rubella)، حيث لوحظ حالات صغر الرأس بنسبة 31.9% من مجموع الحالات المدروسة، بينما حالات كبر محيط الرأس لم تلاحظ إلا بنسبة 5.5% فقط في الإنتانات داخل الرحم.

8. علاقة الحالات المدروسة باليرقان:

يوضح الجدول رقم (9) عدد الحالات التي تعاني اليرقان ونسبتها مقارنة بالحالات المدروسة.

	CMV	TOXO	Rubella	المجموع
عدد الحالات	(81) 47	(4) 2	(6) 2	(91) 51
النسبة المئوية	%58	%50	%33.3	%56
دراسة حسن 2005 [30]	%55.8	%66.7	%36.4	%54.8

الجدول (9). علاقة الحالات المدروسة باليرقان.



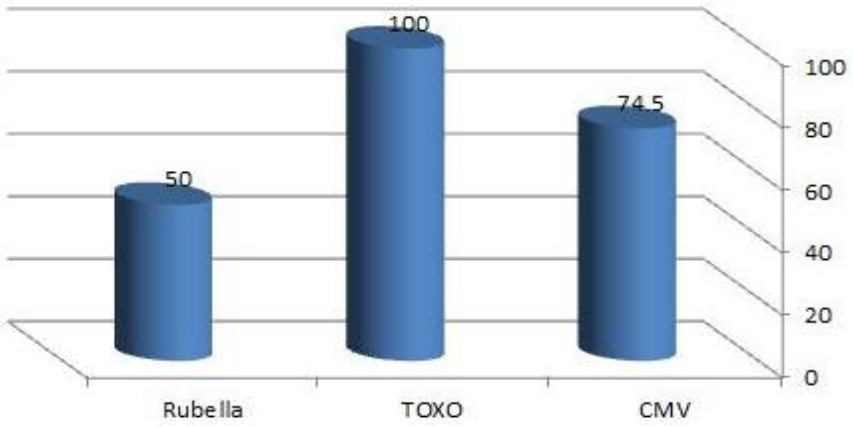
الشكل (12). علاقة الحالات المدروسة باليرقان.

نلاحظ من الجدول السابق أن الإصابة باليرقان كان له دور هام في تشخيص الإنتان داخل الرحم بعد نفي الأسباب الأخرى كونه لوحظ في أكثر من نصف حالات إنتانات داخل الرحم بنسبة 56%.

كما لوحظ أن معظم حالات اليرقان كانت على حساب البيلروبين المباشر بنسبة 74.5%. وهذا ما يوضحه الجدول رقم (10).

	CMV	TOXO	Rubella	المجموع
عدد الحالات	35 (47)	2 (2)	1 (2)	38 (51)
النسبة المئوية	%74.5	%100	%50	%74.5

جدول (10). ارتفاع البيلروبين المباشر من حالات اليرقان المدروسة.



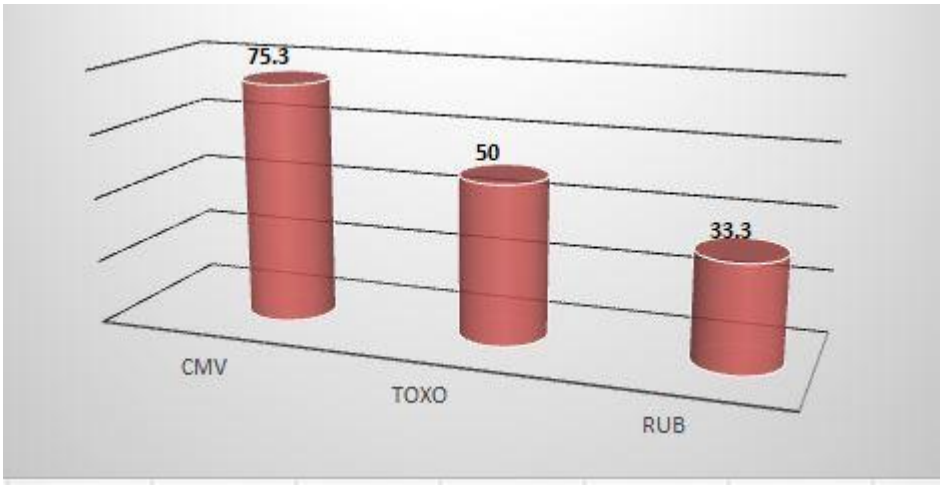
الشكل (13). ارتفاع البيلروبين المباشر من حالات اليرقان المدروسة.

9. علاقة الحالات المدروسة مع الضخامة الكبدية طحالية:

سجلت حالات الإصابة بضخامة كبدية طحالية ورتبت في جدول. والجدول رقم (11) يوضح عدد الحالات ونسبتها مقارنة بالحالات المدروسة.

	CMV	TOXO	Rubella	المجموع
عدد الحالات	(81) 61	(4) 2	(6) 2	(91) 65
النسبة المئوية	%75.3	%50	%33.3	%71.4
دراسة حسن 2005 [30]	%75.8	%66.7	%63.6	

جدول (11). علاقة الحالات المدروسة بالضخامة الكبدية الطحالية.



الشكل (14). علاقة الحالات المدروسة بالضخامة الكبدية الطحالية.

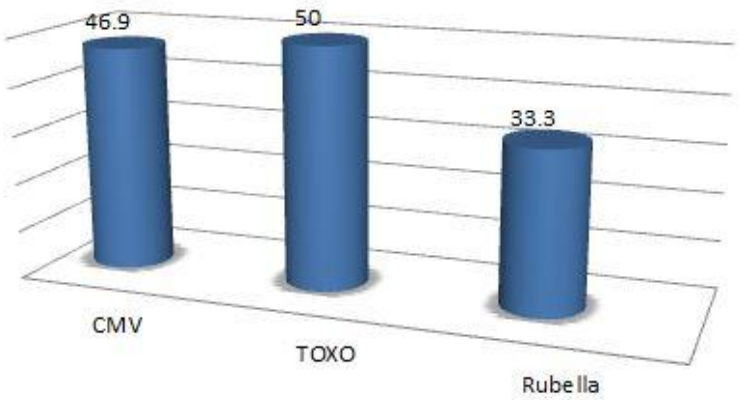
نلاحظ من النتائج السابقة أن وجود الضخامة الكبدية الطحالية مؤشر هام للدلالة على وجود إنتان داخل الرحم حيث لوحظ بنسبة 71.4% من الحالات.

10. علاقة الحالات المدروسة مع خمائر الكبد والتبدلات التشريحية لخزعة الكبد:

بما إن الضخامات الكبدية الطحالية وجدت في أكثر من 70% من الحالات. لذلك كان لابد من دراسة الاضطرابات المخبرية التي تعكس الاذية الكبدية خاصة خمائر الكبد (SGPT–SGOT)،

	CMV	TOXO	Rubella	المجموع
عدد الحالات	(81) 38	(4) 2	(6) 2	(91) 42
النسبة المئوية	%46.9	%50	%33.3	%46.1

الجدول (12). علاقة الحالات المدروسة بارتفاع تركيز خمائر الكبد (SGPT – SGOT).

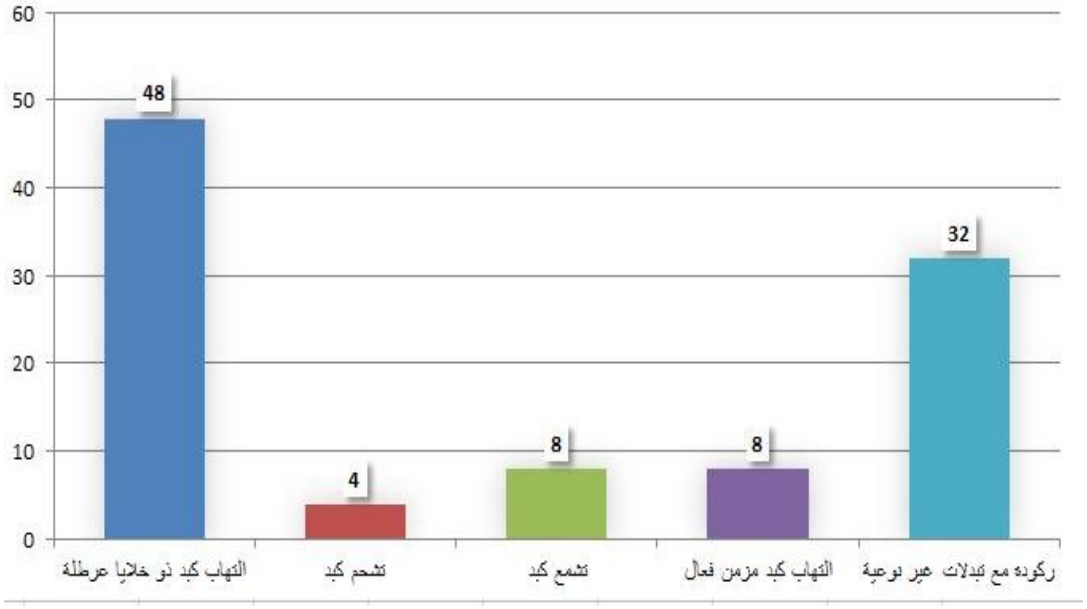


الشكل (15). علاقة الحالات المدروسة بارتفاع تركيز خمائر الكبد (SGPT – SGOT).

وكان لابد من دراسة تشريحية لخزعة الكبد لبعض المرضى. والجدول (13) يوضح النتائج.

	CMV			TOXO		Rubella	
	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية
التهاب كبد ذو خلايا عرطلة	12 (25)	%48	%64.7	–	–	–	–
تشحم كبد	1 (25)	%4	%5.9	–	–	–	–
تشمع كبد	2 (25)	%8	%5.9	–	–	–	–
التهاب كبد مزمن فعال	2 (25)	%8	%11.8	–	–	1 (1)	%100
ركودة مع تبدلات غير نوعية	8 (25)	%32	%11.8	1 (1)	%100	–	–

الجدول (13). علاقة الحالات المدروسة بالتبدلات التشريحية لخزعة الكبد.



الشكل (16). علاقة الحالات المدروسة بالتبدلات التشريحية لخزعة الكبد.

11. علاقة الحالات المدروسة بالحالة العامة وقت القبول بالمستشفى:

لقد تم تقييم الحالة العامة للمرضى عند قبولهم في المستشفى حسب التظاهرات السريرية، وتم تصنيفها في ثلاث حالات وهي (سيئة – وسط – مقبولة). والجدول رقم (14) يوضح نتائج التقييم للحالات الـ 91 التي تم دراستها.

	حالة عامة سيئة			حالة عامة وسط			حالة عامة مقبولة		
	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]
CMV	16	%19.8	%23.1	32	%39.5	%38.9	33	%40.7	%37.9
TOXO	1	%25	%22.2	2	%50	%33.3	1	%25	%44.4
Rubella	1	%16.7	%18.2	3	%50	%27.3	2	%33.3	%55.5
المجموع	18	%19.8	%20.9	37	%40.6	%37.4	36	%39.6	%40

الجدول (14). علاقة الحالات المدروسة بالحالة العامة وقت القبول بالمستشفى.

الشكل (17). علاقة الحالات المدروسة بالحالة العامة وقت القبول بالمستشفى.

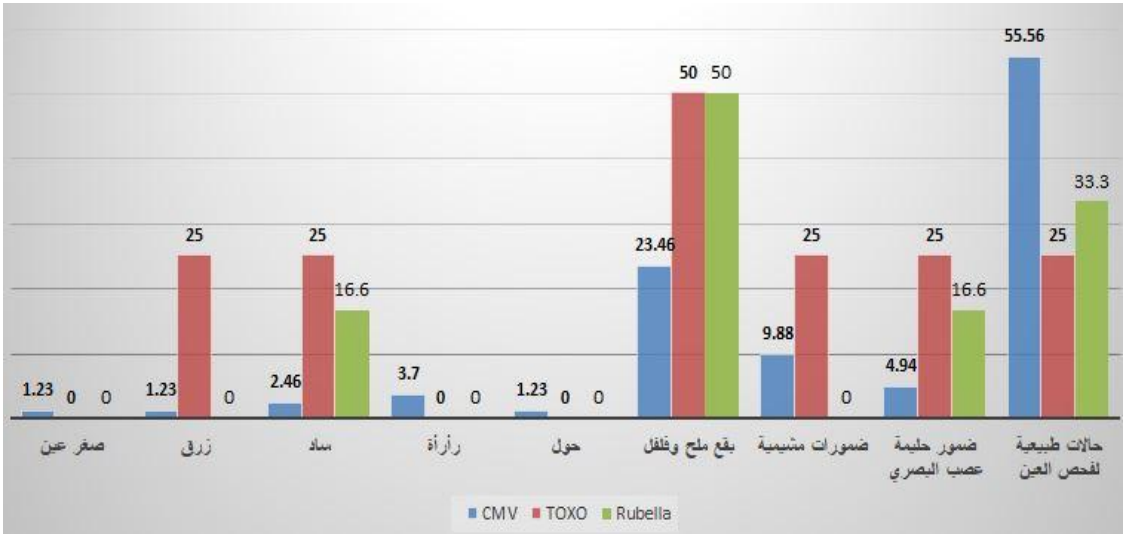
ونلاحظ من النتائج بأن الحالة العامة لمعظم الحالات المقبولة كانت بين الحالة الوسط والمقبولة.

12. التظاهرات العينية للحالات المدروسة:

تم إجراء فحص لقعر العين للحالات المدروسة والجدول رقم (15) يوضح النتائج. حيث يوضح الجدول أن أكثر تظاهرات التهاب الشبكية والمشيمية لوحظت على شكل بقع ملح وفلفل تليها الضمورات المشيمية والساد وغيرها. كما وجد حالات طبيعية لفحص العين في أكثر من نصف المرضى بنسبة 52.75%، وهذا يدل على أهمية فحص العين في حالات الإنتان داخل الرحم.

	CMV		TOXO		Rubella		المجموع	
	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية
صغر عين	(81)1	%1.23	–	–	–	–	(91) 1	%1.1
زرق	(81)1	%1.23	(4) 1	%25	–	–	(91) 2	%2.2
ساد	(81)2	%2.46	(4) 1	%25	(6) 1	%16.6	(91) 4	%4.4
رأرأة	(81)3	%3.7	–	–	–	–	(91) 3	%3.3
حول	(81)1	%1.23	–	–	–	–	(91) 1	%1.1
بقع ملح وفلفل	(81)19	%23.46	(4) 2	%50	(6)3	%50	(91)24	%26.37
ضمورات مشيمية	(81)8	%9.88	(4) 1	%25	–	–	(91) 9	%9.89
ضمور حليمة عصب البصري	(81)4	%4.94	(4) 1	%25	(6) 1	%16.6	(91) 6	%6.59
حالات طبيعية لفحص العين	(81)45	%55.56	(4) 1	%25	(6) 2	%33.3	(91)48	%52.75

الجدول (15). التظاهرات العينية للحالات المدروسة.



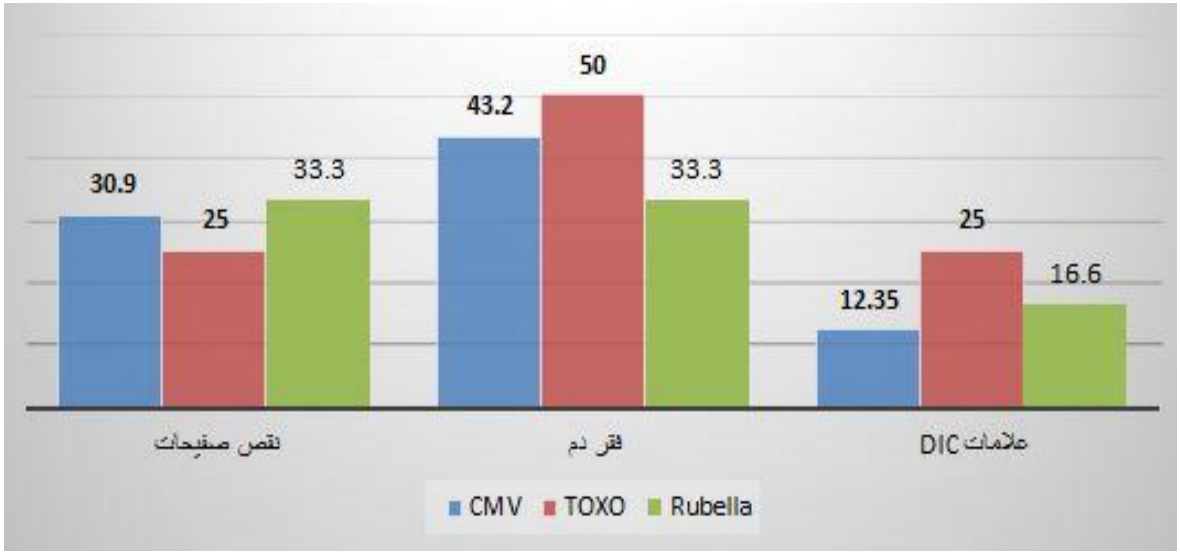
الشكل (18). التظاهرات العينية للحالات المدروسة.

13. التظاهرات الدموية للحالات المدروسة:

تم دراسة التظاهرات الدموية لجميع الحالات والجدول رقم (16) يوضح نتائج الدراسة.

	CMV			TOXO			Rubella		
	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]
نقص صفيحات	(81)25	%30.9	%34.7	(4) 1	%25	%44.5	(6) 2	%33.3	%36.4
فقر دم	(81)35	%43.2	%41.1	(4) 2	%50	%22.2	(6) 2	%33.3	%45.5
علامات DIC	(81)10	%12.35	%15.4	(4) 1	%25	%20	(6) 1	%16.6	-
حالات طبيعية	(81)35	%43.2	-	(4)2	50	-	(6)4	66.7	-

الجدول (16). التظاهرات الدموية للحالات المدروسة.



الشكل (19). التظاهرات الدموية للحالات المدروسة.

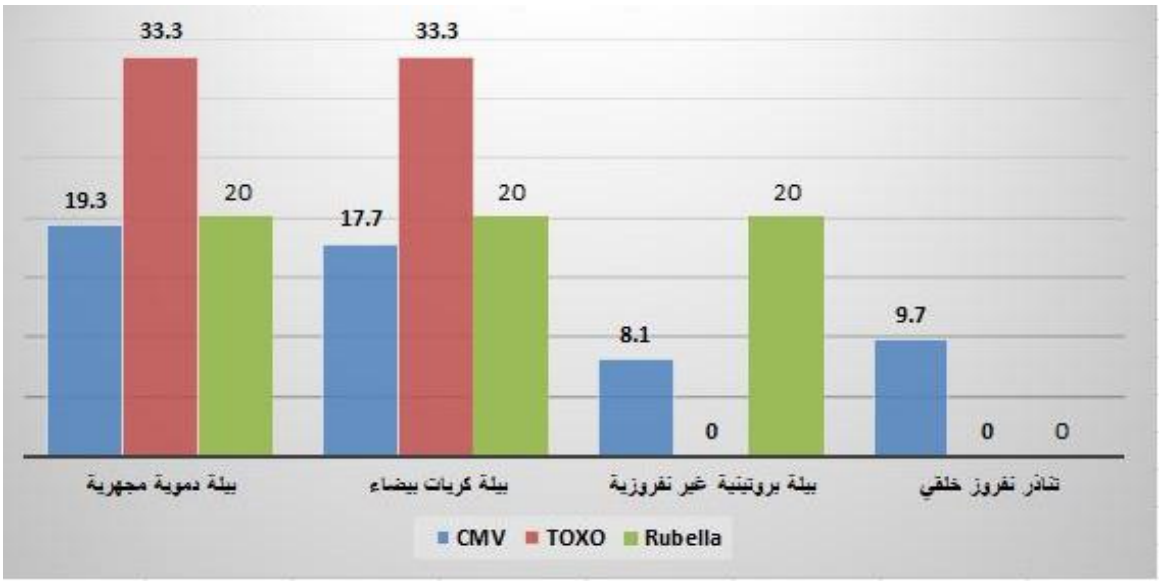
نلاحظ من الجدول السابق أن فقر الدم كان من أكثر التظاهرات الدموية شيوعاً تليها نقص الصفيحات. ثم DIC بنسبة أقل. علماً ان 43.2% من الحالات لم تبدي أي تظاهرات دموية.

14. التظاهرات الكلوية للحالات المدروسة:

تم دراسة التظاهرات الكلوية وذلك بإجراء فحص بول لمعظم الحالات والجدول رقم (17) يوضح نتائج الدراسة. حيث لوحظ أن أكثر التظاهرات كانت على شكل بيلة دموية مجهرية وبيلة كريات بيضاء وبنسب متفاوتة، كما تم ملاحظة بيلة بروتينية غير نفروزية وتناذر نفروز خلقي ولكن بنسب أقل.

	CMV			TOXO			Rubella		
	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]
بيلة دموية مجهرية	12(62)	%19.3	%32.1	1 (3)	%33.3	%20	1 (5)	%20	%12.5
بيلة كريات بيضاء	11(62)	%17.7	%26.8	1 (3)	%33.3	%40	1 (5)	%20	%12.5
بيلة بروتينية غير نفروزية	5 (62)	%8.1	%21.4	-	-	-	1 (5)	%20	%12.5
تناذر نفروز خلقي	6 (62)	%9.7	%6.3	-	-	-	-	-	%9.1

الجدول (17). علاقة الحالات المدروسة بالتظاهرات الكلوية.



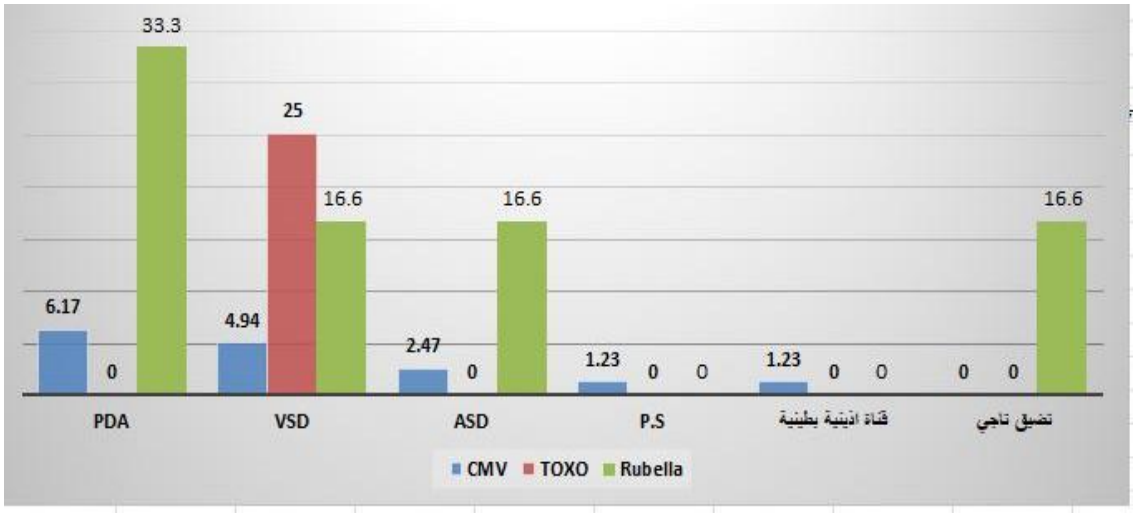
الشكل (20). علاقة الحالات المدروسة بالتظاهرات الكلوية.

15. التظاهرات القلبية للحالات المدروسة:

تم دراسة الآفات القلبية لدى جميع الحالات المدروسة والجدول رقم (18) يوضح نتائج الدراسة. حيث لوحظ أن الآفات تنوعت في حالات الـ CMV و الـ Rubella حيث تراوحت بين حالات P.S والقناة الأذينية البطينية و ASD و VSD وبنسب متفاوتة، بينما كانت نسبة إصابة بـ PDA أعلى من باقي التظاهرات في حالات الـ CMV بينما لا تلاحظ أي إصابة بالتضيق التاجي. أما في حالات الـ TOXO لم يلاحظ أي آفة قلبية باستثناء حالة واحدة من بين 4 حالات وجد عندها VSD.

	CMV			TOXO			Rubella		
	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]
PDA	5(81)	%6.17	%6.3	–	–	–	2(6)	%33.3	%27.3
VSD	4(81)	%4.94	%5.3	1(4)	%25	%11.1	1(6)	%16.6	%18.2
ASD	2(81)	%2.47	%2.1	–	–	–	1(6)	%16.6	%18.2
P.S	1(81)	%1.23	%1.1	–	–	–	–	–	%9.1
تضيق تاجي	–	–	–	–	–	–	1(6)	%16.6	–
قناة اذينية بطينية	1(81)	%1.23	%1.1	–	–	–	–	–	–

الجدول (18). عدد حالات الآفات القلبية ونسبتها إلى الحالات المدروسة.



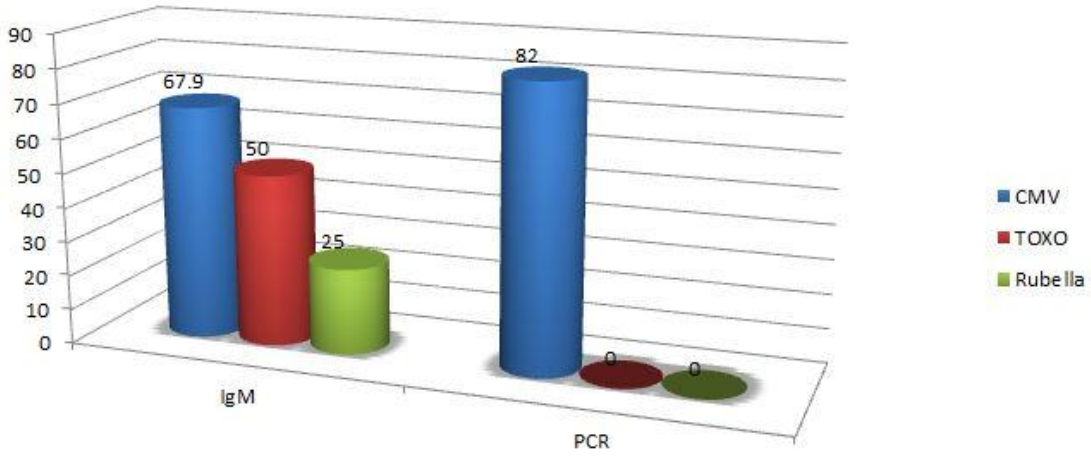
الشكل (21). عدد حالات الآفات القلبية ونسبتها إلى الحالات المدروسة.

16. التبدلات المصلية لبعض الحالات المدروسة:

تم دراسة بعض التبدلات المصلية والتي تضمنت إجراء IgM النوعي لكل فيروس لجميع مرضى الـ CMV و4 مرضى TOXO و4 مرضى Rubella. كما تم إجراء PCR لـ 50 حالة CMV والجدول رقم (19) يوضح نتائج الدراسة.

	CMV			TOXO			Rubella		
	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]
IgM	55 (81)	%67.9	%42.9	2 (4)	%50	%25	1 (4)	% 25	%25
PCR	41 (50)	%82	%83.3	–	–	–	–	–	–

الجدول (19). عدد حالات ارتفاع IgM الكلي وإيجابية CMV PCR.



الشكل (22). نسبة حالات ارتفاع IgM الكلي وإيجابية CMV PCR.

علماً أنه تم اختيار حالات التي أجري لها PCR بناء على الأعراض السريرية والشعاعية وتركيز IgM والتي تتماشى مع الإصابة بالـ CMV. حيث لوحظ ارتفاع تركيز IgM وايجابية الـ PCR في معظم الحالات.

17. التظاهرات العصبية للحالات المدروسة:

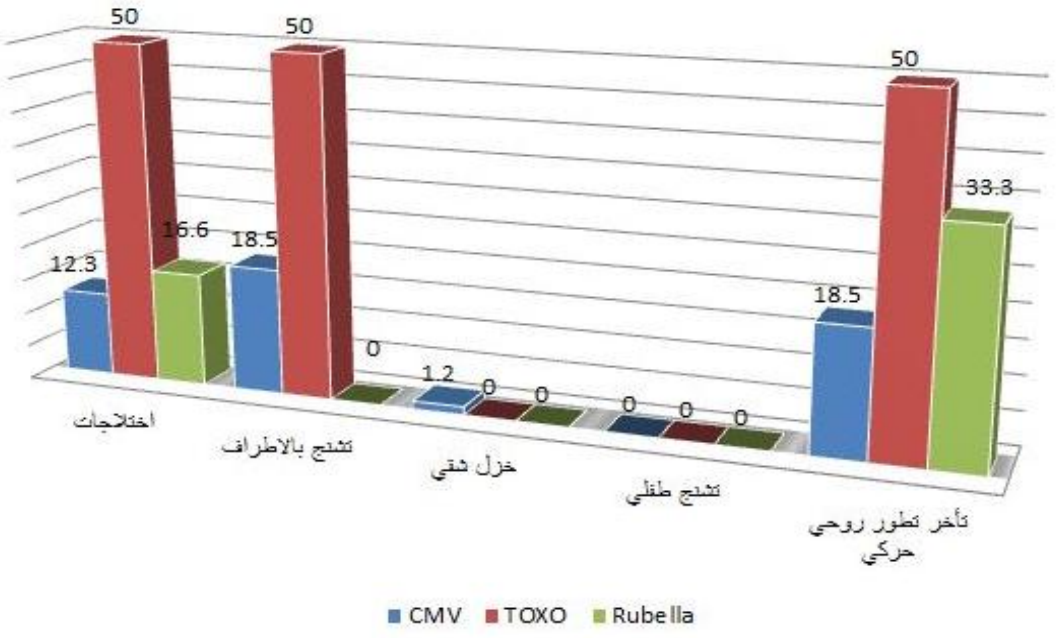
تم دراسة التظاهرات العصبية السريرية لجميع الحالات المدروسة والتي تضمنت (اختلاجات، تشنج بالأطراف، خزل شقي، تشنج طفلي، تأخر تطور روحي حركي)، كما تضمنت الدراسة إجراء CT لـ 50 مريضاً CMV و 4 مرضى TOXO و 6 مرضى Rubella . كما تم إجراء تخطيط جذع الدماغ لـ 10 مرضى CMV ومريضين TOXO ومريضين Rubella، والجدول رقم (20) يوضح نتائج الدراسة.

حيث لوحظ وجود اختلاج في 14.3% من الحالات وتشنج الأطراف في 18.7% من الحالات في (CMV ، TOXO) علماً أنه لم يلاحظ تشنج الأطراف في حالات الـ Rubella. ولم يلاحظ أبداً وجود تشنج طفلي وخزل شقي باستثناء حالة واحدة فقط لخزل شقي في الـ CMV. أما تأخر التطور الروحي الحركي فلوحظ في 20.1% من الحالات.

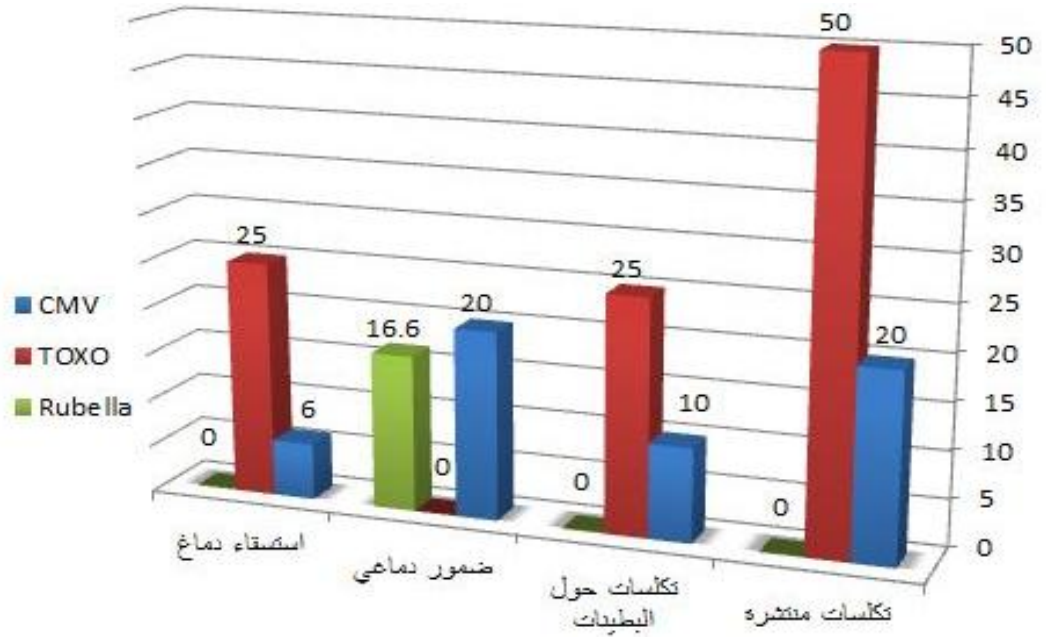
أما نتائج الدراسة الشعاعية فقد أوضحت وجود تكلسات دماغية في 30% من الحالات. حيث كانت التكلسات المنتشرة أكثر وجوداً من التكلسات حول البطينات. كما لوحظ الضمور الدماغي في 18.3% من الحالات واستسقاء دماغ في 6.7%. ولوحظ عند إجراء التخطيط لجذع الدماغ نقص سمع حسي حركي عند 35.7% من الحالات.

		CMV		TOXO		Rubella		المجموع	
		عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية
تظاهرات سريرية	اختلاجات	10 (81)	%12.3	2 (4)	%50	1 (6)	%16.6	13 (91)	%14.3
	تشنج بالأطراف	15 (81)	%18.5	2 (4)	%50	–	–	17 (91)	%18.7
	خزل شقي	1 (81)	%1.23	–	–	–	–	1 (91)	%1.1
	تشنج طفلي	–	–	–	–	–	–	–	–
	تأخر تطور روحي حركي	15 (81)	%18.5	2 (4)	%50	2 (6)	%33.3	19 (91)	%20.1
CT دماغ	تكلسات منتشرة	10 (50)	%20	2 (4)	%50	–	–	12 (60)	%20
	تكلسات حول البطينات	5 (50)	%10	1 (4)	%25	–	–	6 (60)	%10
	ضمور دماغي	10 (50)	%20	–	–	1 (6)	%16.6	11 (60)	%18.3
	استسقاء دماغ	3 (50)	%6	1 (4)	%25	–	–	4 (60)	%6.7
تخطيط جذع الدماغ	نقص سمع حسي حركي	4 (10)	%40	–	–	1 (2)	%50	5 (14)	%35.7

الجدول (20). التظاهرات العصبية ونسبتها إلى عدد الحالات المدروسة.



الشكل (23). التظاهرات العصبية السريرية ونسبتها إلى عدد الحالات المدروسة.



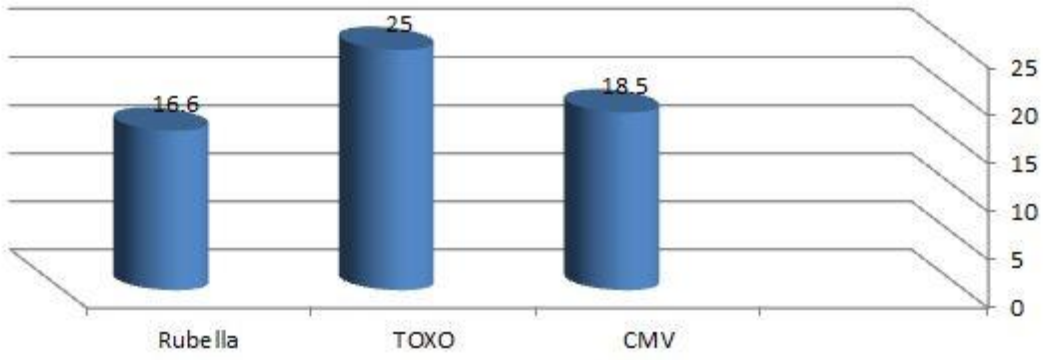
الشكل (24). نتيجة CT دماغ ونسبتها إلى عدد الحالات المدروسة.

18. الوفيات (نسبتها وأسبابها) وعلاقتها بالحالات المدروسة:

تم تسجيل عدة حالات وفاة، والجدول رقم (21) يوضح نتائج الدراسة.

	CMV			TOXO			Rubella			المجموع	
	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية
الوفيات	15 (81)	%18.5	%20	1 (4)	%25	%11.1	1 (6)	% 16.6	%27.3	17	%18.7

الجدول (21). عدد الوفيات ونسبتها إلى عدد الحالات المدروسة.

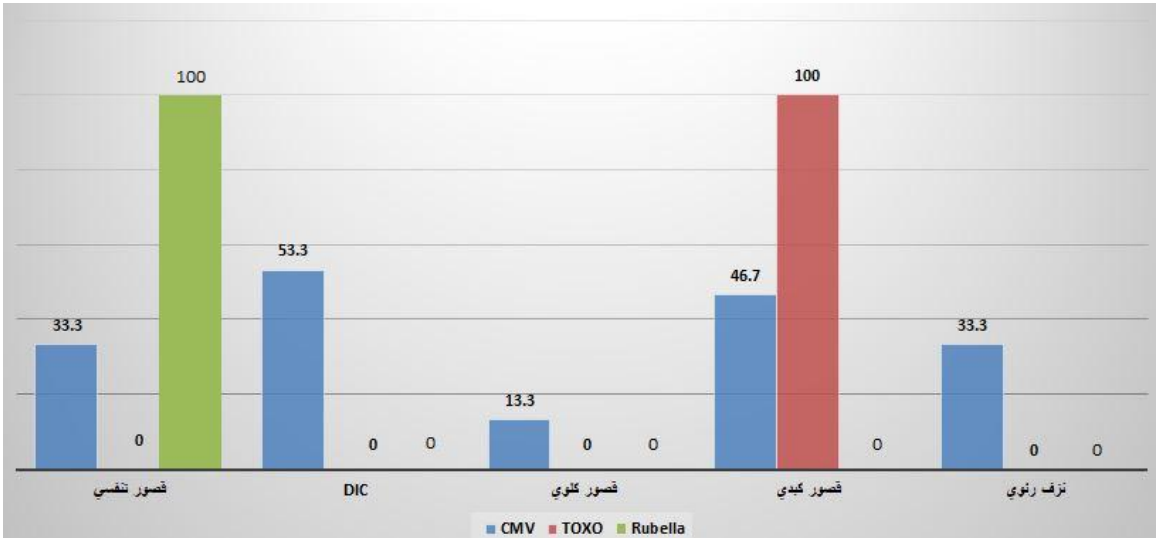


الشكل (25). نسبة الوفيات إلى عدد الحالات المدروسة.

بلغت نسبة الوفيات 18.7%. ولوحظ أن معظم أسباب الوفاة كانت DIC والقصور الكبدي وهذا ما يوضحه الجدول رقم (22)، وجاء ثالثاً القصور التنفسي ثم تلاه النزف الرئوي وأخيراً كان القصور الكلوي.

	CMV			TOXO			Rubella			المجموع	
	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة حسن 2005 [30]	عدد الحالات	النسبة المئوية
DIC	8	%53.3	%42.1	–	–	–	–	–	%33.3	8	%47.1
قصور كبدي	7	%46.7	%15.8	1	%100	–	–	–	–	8	%47.1
قصور تنفسي	5	%33.3	%36.8	–	–	–	1	%100	%66.7	6	%35.3
قصور كلوي	2	%13.3	% 10.5	–	–	%100	–	–	–	2	%11.8
نزف رئوي	5	%33.3	%15.8	–	–	–	–	–	–	5	%29.4

الجدول (22). أسباب الوفاة ونسبتها بالنسبة إلى الحالات المدروسة.



الشكل (23). أسباب الوفاة ونسبتها بالنسبة إلى الحالات المدروسة.

19. المتابعة لبعض الحالات وعلاجها:

تم علاج حالات الانتان بالـ CMV ممن استطاع ذويهم تأمين دواء الغانسيكلوفير لعدم توفره في المستشفى. لم يلتزم خمس حالات منهم بالعلاج، وتم متابعة بقية الحالات والذين بلغ عددهم 47 حالة. ولاحظنا خلال المتابعة والعلاج تراجع الضخامة الكبدية مع تراجع القيم المخبرية إلى الحدود الطبيعية مع سلبية الـ PCR والذي اعتمد عليه لإيقاف المعالجة بالغانسيكلوفير. أما حالات الـ TOXO فلم يلتزموا بالعلاج.

المناقشة

1. تم تسجيل 91 حالة للإنتان داخل الرحم (Rubella-TOXO-CMV) وقد شكلت 0.259% من نسبة القبولات في المستشفى خلال السنوات الثلاث، وهي تساوي تقريباً نصف نسبتها في دراسة حسن 2005 (0.41%)[30] وأقل بكثير من نتائج Stagno1983[5] حيث كانت النسبة (0.5 – 2.5 %) والسبب في ذلك يعود إلى أننا حصرنا دراستنا بالعوامل الشائعة لهذا المرض وبشكله النموذجي العرضي والذي يشكل نسبة صغيرة من طيفه الواسع وهذا بالتأكيد ينقص من نسب الحدوث الحقيقة ومن إمكانية المقارنة بين نسب الإصابة لدينا مع النسب العالمية القائمة على دراسات ماسحة شاملة للولدان العرضيين واللاعرضيين. ويلاحظ إن نسبة حالات الإصابة بـ CMV أعلى من نسبة الإصابة بالـ Rubella و TOXO حيث بلغت نسبة الإصابة بـ CMV 0.23% من نسبة القبول العام بينما 0.01 للـ TOXO و 0.02% للـ Rubella (الجدول رقم 2). وبلغت نسبة الإصابة بـ CMV 89% من نسبة الإنتانات داخل الرحم المدروسة. وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية التي تؤكد إن الإنتان الخلقي بـ CMV أكثر شيوعاً من داء المقوسات القندية والحصبة الألمانية.[1]
2. نلاحظ إن نسبة 69.1% من حالات الإصابة بـ CMV و 75% من حالات الإصابة بـ TOXO و 50% من حالات الإصابة بـ Rubella سجلت خلال الأشهر الثلاث الأولى (الجدول رقم 3)، وهذا يتوافق مع دراسة حسن 2005 [30] ودراسة عالمية Stagno1983[5] التي أظهرت أن معظم حالات CMV في الشكل العرضي تظاهرت خلال الأشهر الثلاث الأولى. علماً أن الطرق المصلية المخبرية لكشف الأضداد النوعية للـ CMV و TOXO و Rubella تتناقص دقتها وحساسيتها مع تقدم عمر الرضيع مما يعطى نتائج غير صحيحة بالأعمار أكبر من 6 أشهر. كما لوحظ أن 56% من مجموع الحالات كان لديها قصة إنعاش حول الولادة (الجدول رقم 5)، وتم تسجيل أعلى نسبة في حالات الإصابة بداء المقوسات الخلقي 75% تليها CMV والحصبة الألمانية بنسب متقاربة هي 55.5% و50% على الترتيب. وتختلف هذه النتائج مع نتائج دراسة حسن 2005[30] حيث نلاحظ أن CMV كانت نسبتها أقل بكثير مما في دراستنا. بينما نتائج دراسة Couvreur 1962[20] أظهرت نسبة الحالات التي كان لديها قصة إنعاش حول الولادة في حالة الإصابة بداء المقوسات الخلقي أقل مما في دراستنا وبلغت 33%.

3. نلاحظ أن حالات الإصابة لدى الذكور أعلى منها لدى الاناث (الجدول رقم 4)، وهذا يتوافق مع دراسة حسن 2005.[30] وبحساب قيمة P نجد أنها تساوي 0.822 وهي أكبر من 0.05 أي لا يوجد أي فروق إحصائية معنوية لتوزع الحالات حسب الجنس.
4. تبين أن الإنتانات داخل الرحم أحد أسباب الخداج حيث لوحظ في 15.4% من الحالات (الجدول رقم 6)، وهي أقل من نسبتها في الدراسات العالمية.[5- 26] وهذه النسبة أعلى من نسبة الخداج في سوريا(7 – 11%) مما يدل على ارتفاع حالات الخداج في الإنتانات داخل الرحم. وبحساب قيمة P نجد أنها تساوي 0.048 وهي أصغر من 0.05 أي يوجد فروق إحصائية معنوية لوجود حالات الخداج في حال وجود انتان داخل الرحم.

كما تبين أن الإنتانات داخل الرحم تسبب نقص وزن الولادة وفشل النمو المكتسب حيث يلاحظ نقص وزن الولادة في 34% من الحالات المدروسة وفشل نمو مكتسب في 23% من الحالات (الجدول رقم 7)، وهذا يتوافق مع الدراسات المرجعية العالمية.[18-5] لذلك لابد من التركيز على أهمية الإنتانات داخل الرحم في حال دراسة رضيع مصاب بفشل نمو.

5. نلاحظ من الجدول رقم (8) وجود ميل لصغر محيط الرأس في حال وجود إنتانات داخل الرحم ولا سيما في حالات (CMV,Rubella) وكانت نسبتها متساوية تقريباً في الحالتين، حيث لوحظ حالات صغر الرأس بنسبة 31.9% من مجموع الحالات المدروسة وكانت بنسبة 32% لحالات CMV وهي متساوية مع النسبة في دراسة حسن 2005 [30]) و 33% لحالات Rubella وهي قريبة من النسبة في دراسة حسن 2005 [30]. بينما حالات كبر محيط الرأس لم تلاحظ إلا بنسبة 5.5% فقط في الإنتانات داخل الرحم. وبالنتيجة يمكننا استنتاج أن صغر محيط الرأس شائع أكثر في حالات Rubella, CMV من بين الإنتانات داخل الرحم. بينما لوحظ حالات كبر محيط الرأس بنسبة كبيرة في حالات الإصابة بداء المقوسات الخلقي حيث كانت نسبتها 25% من مجموع حالات الإنتان بداء المقوسات الخلقي، وهذه النسبة متوافقة مع النسبة في دراسة حسن 2005 [30] حيث بلغت النسبة 33.3%. بينما لم يلاحظ أي حالة كبر محيط الرأس في حالات الحصبة الألمانية وبنسبة قليلة جداً بلغت 5% في حالات الـ CMV. وهذا يتوافق أيضاً مع نتائج دراسة حسن 2005 [30] حيث كانت النسبة 5.3%. وهذا يتفق مع الدراسة النظرية التي تم التأكيد فيها على العلاقة بين كبر محيط الرأس والإصابة بداء المقوسات الخلقي. وبإجراء الدراسة الإحصائية لحالات صغر محيط الرأس نجد أن قيمة P تساوي 0.001 وهي أصغر من 0.05 أي

يوجد فروق إحصائية معنوية لميل حالات الانتان داخل الرحم لإحداث صغر محيط رأس. أما كبر محيط الرأس فوجد أن قيمة P تساوي 0.344 أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية.

6. تبين أن الإصابة باليرقان كان له دور هام في تشخيص الإنتان داخل الرحم كونه لوحظ في أكثر من نصف حالات إنتانات داخل الرحم بنسبة 56% (الجدول رقم 9). وهذا يتفق مع نتائج دراسة حسن 2005 [30] التي بلغت نسبتها 54.8%. حيث بلغت نسبة الإصابة باليرقان في حالات الـ CMV 58% وهي قريبة جداً من نتائج دراسة Stagno1983[5] بينما في حالات الـ TOXO فبلغت 50% والتي توافقت مع نتائج دراسة Couvreur 1962 [20]، أما في حالات الحصبة الألمانية فكانت أقل حيث بلغت نسبتها 33.3%، وهذه النسب التفصيلية توافقت أيضاً مع نتائج دراسة حسن 2005 [30] بإستثناء نسبة الإصابة باليرقان في داء المقوسات حيث كانت نسبتها أعلى من نتائج دراستنا فقد بلغت 66.7%. وبإجراء الدراسة الإحصائية لحالات اليرقان نجد أن قيمة P تساوي 0.596 وهي أكبر من 0.05 أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية لإحداث اليرقان في حالات الانتان داخل الرحم. كما نلاحظ من الجدول رقم (10) أن معظم حالات اليرقان كانت على حساب البيلروبين المباشر بنسبة 74.5%. وبالنتيجة نلاحظ أن الإنتان داخل الرحم سبب هام من أسباب اليرقان حول الولادة. لذلك لابد من الانتباه إلى الإنتانات داخل الرحم في حالات اليرقان الركودي.

كما تبين أن وجود الضخامة الكبدية الطحالية مؤشر هام للدلالة على وجود إنتان داخل الرحم حيث لوحظ بنسبة 71.4% من الحالات (الجدول رقم 11). وكان ظهور الضخامة في حالات الـCMV أعلى من الـ TOXO والـ Rubella حيث بلغت النسبة 75.3% للـ CMV وهي تتوافق مع نتائج دراسة Stagno1983[5] ونتائج دراسة اليمني 1988[31] و50% في الـ TOXO وهي تتوافق مع نتائج دراسة Couvreur 1962[20] و33.3% في الـ Rubella. وهذه النتائج تتوافق مع دراسة حسن 2005 [30] باستثناء النسبة في الـ Rubella حيث بلغت 63.6%.

وكان لابد من دراسة الاضطرابات المخبرية التي تعكس الأذية الكبدية خاصة خمائر الكبد (SGPT–SGOT)، حيث لوحظ ارتفاع تركيز خمائر الكبد (SGPT–SGOT) في أكثر من 46% من الحالات (الجدول رقم 12)، مما يثبت ويؤكد الأذية الكبدية في نصف حالات الإنتان داخل الرحم تقريباً من بين الحالات المدروسة. وأيضا كان لابد من دراسة التبدلات

التشريحية التي لوحظت عند إجراء الخزعة الكبدية ودراستها لبعض المرضى حيث تفاوتت فيما بينها من التهاب كبد ذو خلايا عرطلة حتى تشمع كبدي. ومن الجدول (13) نلاحظ أن معظم حالات الإنتان بـ CMV التي أُجري لها خزعة كبد (والتي بلغت 25 عينة) أبدت التهاب كبد ذو خلايا عرطلة وركودة مع تبدلات غير نوعية حيث بلغت نسبتهما ما يفوق ثلاثة أرباع الحالات تقريبا بنسبة 80%. وبنسبة أقل لوحظ وجود التهاب كبد مزمن فعال وتشمع بالكبد بنسبة قليلة نسبيا حيث بلغت 16% تقريباً. بينما عينة واحدة فقط من الخزعات لوحظ لديها تشحم كبد لم يتجاوز نسبتها 4% وهذه النتائج متوافقة مع نتائج دراسة حسن 2005 [30]. أما في حالات الـ TOXO والـ Rubella ونظراً للعدد القليل من الخزعات والتي لم تتجاوز عينة واحدة لكل منهما فلا يمكن الاعتماد عليها إحصائياً بسبب صغر حجم العينة.

7. توضح نتائج الجدول رقم (14) بأن الحالة العامة لمعظم الحالات المقبولة كانت بين الحالة الوسط والمقبولة وبنسب متساوية تقريباً بلغت 40% تقريبا لكل منهما. بينما الحالات التي تم تقييم حالتها بأنها سيئة بلغت نسبتها 19.8% أي الخمس تقريباً من مجموع الحالات وهذه النسب متوافقة تماماً مع نتائج دراسة حسن 2005 [30]. وبحساب قيمة P للحالات المقبولة مقارنة بالحالات الوسط والسيئة نجد أنها تساوي 0.006 وهي أصغر من 0.05 أي يوجد فروق إحصائية معنوية أي أن حالات الانتان داخل الرحم كان لها تأثير واضح على حالة المريض العامة.
8. تبين أن أكثر تظاهرات التهاب الشبكية والمشيمية لوحظت على شكل بقع ملح وفلفل (الجدول رقم 15) بنسبة وصلت إلى 26.37% من حالات الإنتان داخل الرحم (حيث بلغت النسبة 23.46% في حالات الـCMV بينما بلغت 50%في كل من حالات TOXO و Rubella) وهذه النتائج متوافقة مع نتائج دراسة Korones 1965[26] و Couvreur 1962[20]. وهذا يشير إلى أهمية الفحص الدقيق للعين لكشف الأذية العينية في حالات الإنتان داخل الرحم. وهذه النسبة قريبة من النسبة في دراسة حسن 2005 [30] باستثناء حالات الـCMV حيث كانت نسبتها في دراستنا أقل. بينما لوحظت الضمورات المشيمية في المرتبة الثانية من التظاهرات حيث بلغت 9.89% من مجموع الحالات وهذه النسبة تساوي نصف النسبة في دراسة حسن 2005 [30]. علماً أنها ظهرت بنسبة 25% في حالات الـ TOXO وبنسبة أقل بكثير في الـCMV بينما لم تلاحظ أبداً في حالات الحصبة الألمانية. وأيضاً الساد لوحظ

بأنه شائع في حالات الـ TOXO و الحصبة الألمانية أكثر من الـCMV. حيث بلغت نسبته في الـ TOXO 25% و 16.6% في الحصبة الألمانية بينما لم يتجاوز نسبتها 2.5% في حالات الـCMV. وظهرت باقي التظاهرات بنسب قليلة حيث لوحظ الزرق وصغر العين والرأرأة والحول بنسب لا تتجاوز 2% في حالات الـCMV ولم تلاحظ أبداً في الحصبة الألمانية والـ TOXO. وهذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسة حسن 2005 [30]. كما وجد حالات طبيعية لفحص العين في أكثر من نصف المرضى بنسبة 52.75%، وهذا يدل على أهمية فحص العين في حالات الإنتان داخل الرحم. وبحساب قيمة P للحالات الطبيعية مقارنة بالحالات التي وجد لديها تظاهرات نجد أنها تساوي 0.019 وهي أصغر من 0.05 أي يوجد فروق إحصائية معنوية أي أن حالات الانتان داخل الرحم كان لها تأثير واضح على احداث تظاهرات عينية لدى المرضى.

9. لوحظ أن فقر الدم كان من أكثر التظاهرات الدموية شيوعاً حيث ظهر بنسبة 43.2% و 50% و33.3% في كل من الـCMV و الـ TOXO والـ Rubella على الترتيب (الجدول رقم 16). وهذا يتوافق مع نتائج دراسة حسن 2005 [30] باستثناء النسب في الـ TOXO حيث كانت نسبتها في دراسة حسن 2005 [30] أقل بكثير من دراستنا ويمكن أن يعزى ذلك إلى العدد القليل من العينات في دراستنا. كما أن نقص الصفيحات أيضاً كان شائعاً ولكن بنسبة أقل من فقر الدم بلغت 30.77% في مجموع الحالات الثلاث. وهي متوافقة مع دراسة حسن 2005 [30] ومع دراسة Caoper 1967[28] حيث كانت النسبة 30-35%. وهذه النتائج تؤكد أهمية التظاهرات الدموية ولاسيما نقص الصفيحات وفقر الدم لتشخيص الإصابة بالإنتان داخل الرحم.

10. يوضح الجدول رقم (17) ظهور بيلة دموية مجهرية وبيلة كريات بيضاء بنسبة تقارب 20% في مجموع الحالات وتوزع حسب الحالات بنسب متقاربة حيث بلغت نسبتها في حالات الـCMV 19.3% للبيلة الدموية المجهرية و17.7% لبيلة الكريات البيضاء و33% في الـTOXO لكلاهما و20% في الـ Rubella لكلاهما أيضاً وهذه النسب متقاربة مع النسب في دراسة حسن 2005 [30]. أما البيلة البروتينية غير النفروزية وتناذر النفروز الخلقي لم تتجاوز نسبتهم 10%. ولم تسجل أي منهما في الإصابة بالـ TOXO. نستنتج مما سبق إن الإنتان داخل الرحم يمكن اعتماده كتشخيص تفريقي لأسباب النفروز الخلقي والاضطرابات الأخرى.

11. تبين أن الآفات القلبية تنوعت في حالات الـ CMV حيث تراوحت نسب الإصابة بين 1.23% لحالات P.S والقناة الأذينية البطينية و2.47% للـ ASD و 4.94% للـ VSD

وأعلى نسبة إصابة بـ PDA في حالات الـ CMV حيث بلغت 6.17% بينما لم يلاحظ أي إصابة بالتضيق التاجي (الجدول رقم 18). أما في حالات الـ TOXO لم يلاحظ أي آفة قلبية باستثناء حالة واحدة من بين 4 حالات وجد عندها VSD أي بنسبة 25%. أما في حالات الحصبة الألمانية فقد لوحظت عدة آفات وبنسب متفاوتة تراوحت بين 16.6% للتضيق التاجي والـ VSD و ASD و 33.3% للـ PDA، وهذا يتوافق مع التشوهات القلبية في حالة الإصابة بالحصبة الألمانية، بينما لم تلاحظ وجود أي حالة P.S أو وجود قناة أذينية بطينية. وهذه النتائج متوافقة مع نتائج دراسة حسن 2005 [30] في حالات الـ CMV ومختلفة قليلاً في الـ TOXO والـ Rubella. وبإجراء الدراسة الإحصائية نجد أن قيمة P للحالات الطبيعية مقارنة بالحالات التي وجد لديها تظاهرات تساوي 0.532 وهي أكبر من 0.05 أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية.

12. لوحظ ارتفاع تركيز IgM في 67.9% من حالات الـ CMV وفي 50% من حالات الـ TOXO وفي نسبة أقل في حالات الـ Rubella (الجدول رقم 19). وبالرغم من أهمية إجراء IgM لتأكيد الإصابة بالإنتانات داخل الرحم إلا أنه لا يعتمد في تأكيد الإصابة لذلك يطلب إجراء PCR. بينما نجد أن إيجابية اختبار الـ PCR CMV التي أجريت للمرضى تؤكد الإصابة حيث كانت الإيجابية بنسبة 82% وهذا يبرر أهمية الـ PCR في تأكيد الإصابة بالـ CMV.[11-18-27-22]

13. يوضح الجدول رقم (20) وجود اختلاج في 14.3% من الحالات وتباينت النسبة بين الحالات الثلاث حيث كانت (12.3% CMV, 50% TOXO, 16.6% Rubella). وهي تتناسب مع النسب الواردة لتلك الحالات في دراسة حسن 2005 [30]. كما لوحظ تشنج الأطراف في 18.7% من الحالات (18.5% في الـ CMV و 50% في الـ TOXO) بينما لم يلاحظ تشنج الأطراف في حالات الـ Rubella. وهذه النسبة أقل من النسبة في دراسة حسن 2005 [30] ولاسيما في حالات الـ TOXO والـ Rubella ويمكن أن يعزى ذلك إلى قلة عدد المرضى في دراستنا لتلك الحالات مقارنة بدراسة حسن 2005 [30]. ولم يلاحظ أبداً وجود تشنج طفلي وخزل شقي باستثناء حالة واحدة فقط لخزل شقي في الـ CMV وهذا يتوافق مع النتائج في دراسة حسن 2005 [30]. أما تأخر التطور الروحي الحركي فلوحظ في 20.1% من الحالات وبنسب متفاوتة حيث بلغت 18.5% في الـCMV و 50% في الـ TOXO و 33.3% في الـ Rubella وهي نسب متقاربة مع النسب في دراسة حسن 2005 [30]. أما فيما يتعلق بنتائج الدراسة الشعاعية فقد لوحظت تكلسات دماغية في 30% من الحالات التي

أجري لها CT دماغ، كما لوحظ أن التكلسات المنتشرة كانت الأكثر وجوداً مقارنة بالتكلسات حول البطينات حيث بلغت نسبة التكلسات المنتشرة 20% من الحالات وشكلت 66.7% من مجموع التكلسات. ولوحظت بنسب متفاوتة بين الحالات حيث بلغت النسبة 20% في الـ CMV و50% في الـ TOX ولم يلاحظ أي حالة في الـ Rubella وهذا النتائج قريبة نوعاً ما من النتائج في دراسة حسن 2005 [30] والاختلافات البسيطة تعود لصغر حجم العينة في دراستنا. بينما التكلسات حول البطينات فقد شكلت ما نسبته 33.3% من مجموع التكلسات ولوحظ بنسبة بلغت 10% من مجموع الحالات المدروسة (60) حيث تفاوتت النسبة بين الحالات فقد بلغت 10% في الـ CMV و25% في الـTOXO ولم يلاحظ أي حالة في الـ Rubella وهذا النتائج متوافقة مع النتائج في دراسة حسن 2005 [30]. أما الضمور الدماغي فقد جاء بالمرتبة الثانية من حيث نسبة الظهور لدى الحالات المدروسة، وبلغت نسبته في مجموع الحالات 18.3% وسجلت أعلى نسبة في الـ CMV 20%, بينما سجلت نسبة 16.6% في الـ Rubella أما في الـ TOXO لم تسجل أي حالة. وهذا يتوافق مع الدراسة النظرية حيث أشرنا إلى أن الإصابة بـ CMV تؤدي إلى تلف الدماغ وضموره. أما حالات استسقاء الدماغ فقد كانت الأقل شيوعاً حيث سجلت نسبتها 6.7% من مجموع الحالات المدروسة(60) حيث كانت أعلى نسبة في حالات الـ TOXO بنسبة 25% ثم بنسبة أقل في الـ CMV بلغت 6% بينما لم يسجل أي حالة في الـ Rubella. وهذا يتوافق مع ما أشرنا اليه في الدراسة النظرية. ولوحظ عند إجراء التخطيط لجذع الدماغ نقص سمع حسي حركي عند 35.7% من الحالات التي أجري لها التخطيط. وسجلت نسبة 40% لحالات الـ CMV وحالة واحدة في الـ Rubella بنسبة 50% بينما لم يسجل أي حالة في الـ TOXO. وهذه النسب متوافقة تماماً مع النتائج في دراسة حسن 2005 [30]. وبدراسة الارتباط بين الحالات المشخّصة سريرياً بوجود تظاهرات عصبية والحالات التي وجد لديها تظاهرات بإجراء CT للدماغ نجد أن قيمة معامل الارتباط يساوي 0.999 أي أن الارتباط قوي جداً. أي ما تم تشخيصه سريرياً لوحظ في صورة CT للدماغ وهذا يؤكد أهمية التظاهرات السريرية في تشخيص حالات الانتان داخل الرحم.

14. بلغت نسبة الوفيات 18.7% في دراستنا (الجدول رقم 21) ويعود هذا الارتفاع في النسبة إلى طريقة انتقاء العينة التي شملت الحالات العرضية فقط، علماً أن الحالات اللاعرضية هي الأكثر شيوعاً وهذه النتائج متوافقة مع النتائج في دراسة حسن

2005 [30]، حيث تراوحت النسبة بين 16.6% في الـ Rubella و18.5% في الـCMV و25% في الـ TOXO. ولوحظ أن معظم أسباب الوفاة كانت DIC والقصور الكبدي بنسبة 47.1% لكلاهما (الجدول رقم 22)، بخلاف نتائج دراسة حسن 2005 [30] التي عزت سبب الوفاة إلى DIC والقصور التنفسي بنسبة 39.1% لكلاهما. وجاء ثالثاً القصور التنفسي بنسبة 35.3% ثم تلاه النزف الرئوي 29.4% وأخيراً كان القصور الكلوي بنسبة 11.8%. علماً أنه يمكن أن يتشارك أكثر من سبب للوفاة (DIC والقصور الكبدي مثلاً) واعتبرنا كلاً منهما لوحده سبباً مساهماً بالوفاة وبذلك نلاحظ النسبة المئوية أعلى من 100. كما نلاحظ أن معظم أسباب الوفاة في الـ CMV ناجمة عن DIC 53.3% ثم يأتي القصور الكبدي ثاني سبب للوفاة بنسبة 46.7%، ثم القصور التنفسي والنزف الرئوي بنسبة 33.3% لكل منهما وفي النهاية يأتي القصور الكلوي بنسبة 13.3%. أما حالة الوفاة الوحيدة التي سجلت في الـ TOXO نجمت عن القصور الكبدي، بينما حالة الوفاة الوحيدة في الحصبة الألمانية نجمت عن القصور التنفسي.

الخلاصة

تم إجراء دراسة لحالات الإنتان داخل الرحم (داء الإندخال الخلوي العرطل، الحصبة الألمانية الخلقية، داء المقوسات الخلقي) المقبولة في مستشفى الأطفال لمعرفة نسبة قبولات هذه الإنتانات من القبول العام داخل المستشفى وعلاقتها بالجنس والعمر. ودراسة الأعراض والعلامات السريرية والاختلاطات والوفيات والعلاجات المقدمة لها، وذلك بمراجعة أضابير الأطفال المشخص لهم إنتان داخل الرحم بين تاريخ 2013/1/1 وحتى2016/1/1، وتم الحصول على المعلومات من القصة المرضية والتي تشمل (العمر، الجنس، محيط الرأس، .....) ومعلومات الفحص السريري (تحري ضخامة كبدية طحالية، شحوب، علامات عصبية، فحص قعر العين)، والتقييم المخبري بأخذ نتائج الاختبارات المخبرية (معايرة الـIGM النوعي بطريقة ELISA – PCR - CBC - TB – DB – GOT – GPT – فحص بول وراسب)، والتقييم الشعاعي (إجراء CT للدماغ – إيكو قلب). وأشارت النتائج إلى إن حالات الإنتان داخل الرحم (Rubella - TOXO - CMV) قد شكلت نسبة 0.259% من عدد القبولات الكلي داخل المستشفى خلال السنوات الثلاث وكانت الحالة العامة لمعظمهم بين الحالة الوسط والمقبولة وبنسب متساوية تقريبا بلغت 40% تقريباً لكل منهما. وإن معظم الإصابات لمجموع الحالات الثلاث (Rubella - TOXO - CMV) وبنسبة 68% شخّصت خلال الأشهر الثلاث الأولى. ولوحظ نقص وزن الولادة في 34% من الحالات المدروسة وفشل نمو مكتسب في 23% من الحالات. كما لوحظت حالات صغر محيط الرأس بشكل أكبر من حالات كبر محيط الرأس عند وجود إنتانات داخل الرحم ولا سيما (CMV, Rubella)، حيث لوحظ حالات صغر الرأس بنسبة 31.9% من مجموع الحالات المدروسة. بينما حالات كبر محيط الرأس لم تلاحظ إلا بنسبة 5.5% فقط في الإنتانات داخل الرحم.

كما لوحظ وجود أذية كبدية في أكثر من نصف حالات الإنتان داخل الرحم ضمن الحالات المدروسة، وذلك بملاحظة وجود الضخامة الكبدية الطحالية عند أكثر من ثلثي الحالات بنسبة 71.4%، ووجود اليرقان في أكثر من نصف حالات إنتانات داخل الرحم بنسبة 56% وارتفاع تركيز خمائر الكبد (SGPT – SGOT) في أكثر من 46% من الحالات.

ووجد أن أكثر تظاهرات التهاب الشبكية والمشيمية لوحظت على شكل بقع ملح وفلفل بنسبة وصلت إلى 26.37% من حالات الإنتان داخل الرحم (حيث بلغت النسبة 23.46% في حالات الـCMV بينما بلغت 50%في كل من حالات TOXO و Rubella).

كما إن فقر الدم كان من أكثر التظاهرات الدموية شيوعاً حيث ظهر بنسبة 43.2% و50% و33.3% في كل من الـCMV والـ TOXO والـ Rubella على الترتيب. تليها نقص الصفيحات حيث كان شائعاً أيضاً ولكن بنسبة أقل من فقر الدم بلغت 30.77% في مجموع الحالات.

ولوحظ أن معظم أسباب الوفاة في الـ CMV ناجمة عن DIC 53.3% ثم يأتي القصور الكبدي ثاني سبب للوفاة بنسبة 46.7%، ثم القصور التنفسي والنزف الرئوي بنسبة 33.3% لكل منهما وفي النهاية يأتي القصور الكلوي بنسبة 13.3%.

التوصيات

1. اتباع منهجية في مقاربة وتشخيص الانتان داخل الرحم وان يبقى ضمن التشخيص التفريقي خلال السنة الأولى للعمر خاصة أمام كل حالة تأخر تطور حركي، يرفان ركودي مع ضخامة كبدية طحالية، التهاب شبكية ومشيمية، صغر الرأس او استسقاء الرأس، ساد، صمم...
2. ضرورة تأمين وسائل مخبرية مؤكدة للتشخيص خاصة الزرع والـ PCR والأضداد النوعية لجميع انتانات داخل الرحم.
3. ضرورة تأمين العلاج المناسب لجميع حالات الانتان داخل الرحم. والبدء بعلاج الأم الحامل لتخفيف العواقب على الجنين.
4. ضرورة متابعة حالات الانتان الخلقي للـ CMV من الناحية العصبية والسمعية وذلك بإجراء تخطيط جذع الدماغ بشكل دوري وغيرها من اختبارات تحري نقص السمع.
5. ضرورة اجراء دراسة مستقبلية حول خطط علاج الانتانات داخل الرحم ومتابعة المرضى خلال فترة العلاج وبعدها وذلك بتقييم التظاهرات السريرية في حال تحسنها أو تطورها للأسوء.
6. ضرورة اجراء دراسة مستقبلية واسعة لتحديد مدى انتشار هذه الانتانات في مجتمعنا مع دراسة العواقب من الناحية العصبية والسمعية والعينية.
7. ضرورة التأكيد على سبل الوقاية من خلال تقديم الدعم والتثقيف الصحي للحوامل حول سبل الوقاية من هذه الأمراض، ومعرفة الحالة المصلية للأم قبل بدء الحمل.
8. ضرورة إجراء اختبارات الأضداد للـ CMV والـ Rubella قبل وأثناء الحمل لمعرفة حالة الأم المناعية من هذه الانتانات.

References المراجع

1. Kliegman, R., Stanton, B., St.Geme, J., Schor, N., Behrman, R. Infections of the Newnatal Infant, Nelson Textbook of Pediatrics 20 ed,pp1233-1261, 2016.

2. Maldonado, Ya., Nizet, V., Klein, Jo. Current Concepts of Infections of the Fetus and Newborn Infant. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th Ed, Remington Js, Klein Jo, Wilson Cb, Et Al (Eds), Saunders, Philadelphia 2011. P.2.

3. Zenker, PN. Congenital Syphilis: Trends and Recommendations for Evaluation and Management. Pediater Infact Dis J 1:105, 1995.

4. Hira, SK., Bhat, GJ. Early Congenital Syphilis: clinico – radiologic features in 202 patients. Sex Transm Dis 12:177-183, 1985.

5. Stagno, S., Myers, G. Outcome Of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection: Results Of Long-Term Longitudinal Followup. Pediatr 66:758,1983.

6. Centers for Disease Control. Syphilis and Congenital Syphilis –US, 1985-1988. MMWR 37:486, 1989.

7. Hutto, C. Intrauterine Herpes Simplex infection. Ann Intern Med 110:97, 1987.

8. Florman, AL,. Gershon, AA. Intrauterine Infection with Herpes Simplex Virus : Resultant Congenital Malformation. JAMA 225:129. 1996.

9. Malm, G., Engman, M. Congenital Cytomegalovirus Infections. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2007) 12, 154 – 159.

10. McGann, K. Herpes virus infections in the fetus and neonate. Epidemiology and clinical manifestations. Semin Pediatr Infect Dis 8:136,1999.

11. Stagno, S., Pass, R. Congenital and perinatal Cytomegalovirus infection. Semin Perinatal. 7:31, 1983.

12. Litwin, Cm. Serologic testing for congenital and perinatal infections. Pediatr Infect Dis J. 16: 1166. 1997.

13. Kustermann, A. Prenatal diagnosis of congenital varicella infection. Prenat Diagon16:71. 1996.

14. Lindsay, M. HIV infection in pregnant women and their newborn. Clin Prenatal, 24:161. 1998.

15. Kaye, A. Toxoplasmosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention in Congenitally Exposed Infants. Journal of Pediatric Health Care. Volume 25 Number 6. 2011.

16. Tian, C., Asad Ali, S., Weitkamp, J. Congenital Infections, Part I: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella, and Herpes Simplex. Neoreviews . American Academy of Pediatrics. 2012.

17. Gail, J., Demmler, M. Congenital Cytomegalovirus infection treatment . Pediater Infect Dis J, 22:1006. 2003.

18. Smonts G,. Rima, Mcleod. Toxoplasmosis. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Pp 1054- 1062, 2000.

19. Susan, E., Ritter, Sten, H. Congenital Toxoplasmosis. JOGNN. 1985.

20. Couvreur , J., Desmonts, G. Congenital Toxoplasmosis: a review of 300 cases. Dev Med Child Neurol 4:519. 1962.

21. Roizen , N., Swhsher, C., Boyer, K. Development and neurologic outcome in congenital Toxoplasmosis. Pediatrics 95: 11, 1995.

22. Hohlfeld, P., Costa, JM. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a PCR on amniotic fluid . N Engl J Med 331:695. 1998.

23. Mcleod, R., Roizen, N. Treatment of congenital toxoplasmosis. 17th International Congress of Chemotherapy, Berlin1995.

24. Rawls, WE. Persistent virus infection in congenital rubella. Arch Ophthalmol 77:430,1986.

25. Dudgeon, JA. Congenital rubella. J pediater 87:1078. 1975.

26. Korones, SB. Congenital Rubella syndrome: study of 22 infant. Am J Dis Child 10:434. 1965.

27. Burke, JP., Hinman, AR. International symposium on prevention of Congenital Rubella infection. Rev Infect Dis. 7:1, 1985.

28. Caoper, LZ. Neonatal Thrombocytopenic Purpuraand other Manifestations of Congenital Rubella. Am J Dis Child 110:416, 1967.

29. Rawls WE: Serologic diagnosis and fetal involvement in maternal rubella. JAMA 203:627,1968.

30. تمام حسن. الانتانات داخل الرحم. رسالة ماجستير. جامعة دمشق. كلية الطب. مستشفى الأطفال الجامعي. 2005.

31. عماد اليمني. مقاربة المظاهر السريرية والمخبرية لانتانات داخل الرحم الشائعة في مستشفى الأطفال. رسالة ماجستير. جامعة دمشق. كلية الطب. مستشفى الأطفال الجامعي. 1988.

32. رودين علي. دراسة الفيروس المضخم للخلايا في مستشفى الأطفال الجامعي : الانتشار و الأعراض والإختلاطات. رسالة ماجستير. جامعة دمشق. كلية الطب. مستشفى الأطفال الجامعي. 2019.
33. رندة أيوبي. الانتان بالفيروس المضخم للخلايا CMV ومدى استجابته للعلاج الوريدي بالغانسيكلوفير. رسالة ماجستير. جامعة دمشق. كلية الطب. مستشفى الأطفال الجامعي. 2016.