جامعة دمشق
كلية الطب البشري
لعام 2019

دراسة علاقة رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد بالفيروس المضخم للخلايا

A study Of Association of Extrahepatic Biliary Atresia with Cytomegalovirus

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" في الأمراض الهضمية عند الأطفال

إعداد الدكتور عمار عيسى الفروخ

برئاسة أ.د. لينا الخوري

بإشراف أ.د. مازن حداد

دراسة علاقة رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد بالفيروس المضخم للخلايا

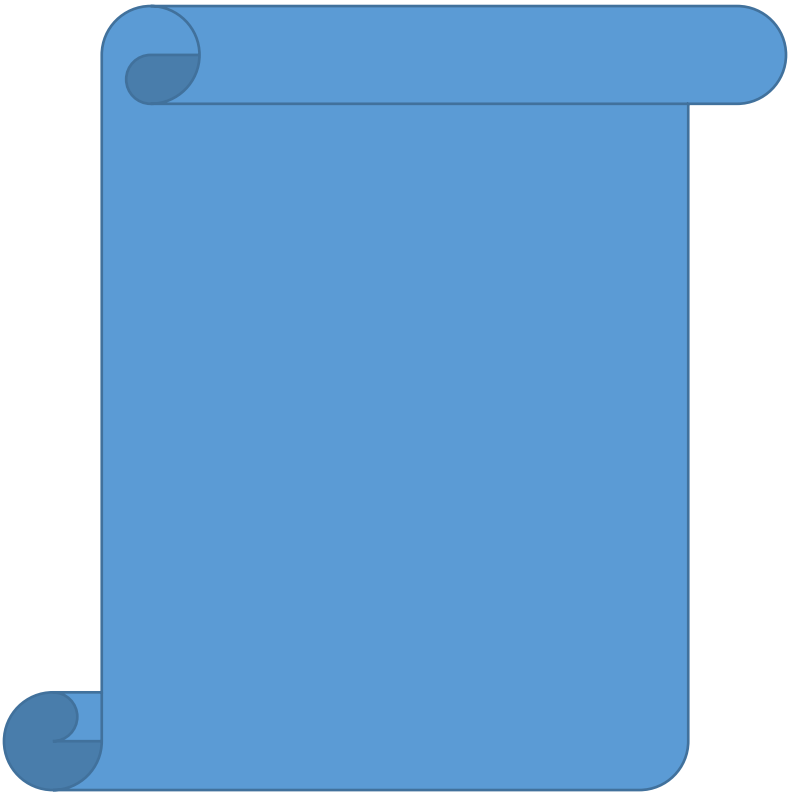
A study Of Association of Extrahepatic Biliary Atresia with Cytomegalovirus

الإهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

(وقل ربي زدني علما)

صدق الله العظيم



الإهداء:

& إلى القلب الكبير ونبع الحنان والعطاء الذي لا ينضب، إلى شمعة تحترق لتضيء لنا طريق الغد، إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها، إلى ست الحبايب

والدتي

& إلى الأستاذ والمعلم الذي أنار بعلمه درب أجيال كثيرة، إلى رمز الأخلاق النبيلة والعقل الراجح، إلى القدوة التي أفخر بها، إلى من أسسني لأصل إلى هدفي

والدي

& إلى القلوب الدافئة والعيون البريئة، إلى من أجد السعادة بقربهم وتكحل عيني برؤيتهم، وينبض قلبي بحبهم، إلى من شاركني أحزاني وأفراحي.

أخوتي الأعزاء

& إلى توأم روحي ومرآة نفسي، إلى ملاكي وأنيسة دربي، أغلى ما أملك، من أهداني إياها القدر لتكون منارة لي وخير عون في طريقي وطوال عمري.

زوجتي الغالية

& إلى من زرعت معهم الأمل وتقاسمنا معا عناء وفرحة الوصول، إلى من عشت معهم أيام لها في قلبي حنين وفي سمعي رنين، إلى من تحلو الحياة بهم وتهون الصعاب برفقتهم، إلى من شاركوني في دربي

أصدقائي

كلمة شكر

-الآن ونحن على عتبة مرحلة جديدة من مراحل حياتنا ندق أبواب المستقبل الذي صرفنا له الطويل من الوقت وبذلنا له الوفير من الجهد في سبيل إتمام مرحلة الإستعداد له والتهيؤ لإستقباله.

-يسعدني أن أتقدم بأخلص الشكر وبأسمى آيات التقدير والإمتنان لكل من ساهم في إعدادنا لهذا المستقبل، إلى أساتذتنا الكرام الذين لم يضنوا علينا بالعلم والمعرفة فكانوا بحق منارة أنارت لنا طريق العلم والحياة، آملين أن يتقبلوا منا فائق الإحترام والمحبة، وهنا يطيب لي أن أتقدم بالشكر الجزيل إلى الأستاذ **الدكتور مازن حداد** الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث وأغناه بتوجيهاته وملاحظاته القيمة.

_كما أتوجه بالشكر لرئيسة قسم الأطفال أستاذتنا **الدكتورة لينا الخوري** لتفضلها بمناقشة هذا البحث.

د. عمار الفروخ

الفهرس:

الدراسة النظرية:

-المقدمة (رتق الطرق الصفراوية-الفيروس المضخم للخلايا)

-تعريف (رتق الطرق الصفراوية-الفيروس المضخم للخلايا)

-الآلية الإمراضية لرتق الطرق الصفراوية المحرض بالفيروس المضخم للخلايا

-الأعراض السريرية

-التشخيص (رتق الطرق الصفراوية –الفيروس المضخم للخلايا)

-المعالجة (رتق الطرق الصفراوية –الفيروس المضخم للخلايا)

-الوقاية من الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا

الدراسة العملية:

-هدف الدراسة

-مكان وزمان وعينة الدراسة

-طريقة الدراسة

-العلاقة مع الجنس

-العمر الوسطي للتشخيص

-وزن الولادة الوسطي

-العمر الحملي الوسطي

-العلاقة مع التوزع الفصلي

-نسبة المرضى الذين راجعوا بيرقان وبراز حواري وإغمقاق بلون البول.

-الموجودات بالفحص السريري.

-المعدل الوسطي لخمائر الكبد والغاماغلوتاميل ترانس ببتيداز.

-نسبة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا في عينة مرضى رتق الطرق الصفراوية.

-المناقشة

-الخلاصة

-التوصيات

-المراجع

الدراسة النظرية

المقدمة:

رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد: (1)

& رتق الطرق الصفراوية يتصف بإنسداد الطرق الصفراوية خارج الكبد مسببة إنسداد بالجريان الصفراوي. (1)

ويعتبر رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد المرض القابل للإصلاح الجراحي الأكثر شيوعا المسبب للركودة الصفراوية خلال فترة الوليد. (1)

إذا لم يتم الإصلاح الجراحي فإن التشمع الصفراوي الثانوي هو النتيجة المحتومة.

& ومرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد يصنفوا لمجموعتين، من لديهم رتق طرق صفراوية معزول **(شكل ما بعد الولادة)** والذي يشكل 65-90% من الحالات، ومن لديهم رتق طرق صفراوية مشارك لإنقلاب الأحشاء أو تعدد الأطحلة مع أو بدون تشوهات خلقية **(الشكل الجنيني)** والذي يشكل 10-35% من الحالات. (1)

& رتق الطرق الصفراوية مميز لفترة الوليد، فالشكل الجنيني من رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد يتظاهر عادة خلال **أول أسبوعين** من العمر، أما الشكل ما بعد الولادة من رتق الطرق الصفراوية يتظاهر عادة بعمر **2-8 أسابيع**. (1)

& رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد أكثر شيوعا عند الإناث من الذكور.

& إن حدوث رتق الطرق الصفراوية أكثر شيوعا في آسيا وإن معدل حدوثه عند الرضع السود أعلى بمرتين من حدوثه عند الرضع البيض.

& قبل تطور زراعة الكبد كخيار علاجي عند أطفال المرض الكبدي ذو المرحلة النهائية فإن معدل البقيا طويل الأمد عند رضع رتق الطرق الصفراوية بعد عملية كاساي 47-60% بعمر 5 سنوات و25-35% بعمر 10 سنوات. (1)

& بعد عملية كاساي الإختلاطات تشمل إلتهاب الطرق الصفراوية (50%) وفرط توتر وريد الباب (> 60%). (1)

الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا: (1,2,4)

& الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا بشكل شائع يخمج الأشخاص من جميع الأعمار بجميع أجزاء العالم ومن جميع المجتمعات والخلفيات الحضارية."4"

& رغم أن معظم إنتانات الفيروس المضخم للخلايا لا عرضية فإن مجموعات معينة على خطر إنتان مكتسب خطير ومهدد للحياة.

& القصص المسجلة عن الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا من المحتمل

أنها بدأت عام 1881 م من قبل ريبيرت.

ثم سجلت عام 1904 م "الخلية الشبيهة بالأوالي " والتي وصفت في أعضاء الرضع المتوفيين بالسفلس الخلقي."4"

& في عام 1921 غودباشتر وتالبوت إفترضا أن هناك خلايا متورمة أو "خلايا عرطلة" بخلايا المضيف التي تأذت بالفيروس.

& خلال النصف الأول من القرن العشرين، الفيروس المضخم للخلايا عرف فقط بالتغيرات المرضية التي يسببها بالخلايا المخموجة، ولأن هذه الخلايا شوهدت بشكل متكرر بالغدد اللعابية للحيوانات والبشر لذلك سمي الفيروس المضخم للخلايا **"فيروس الغدد اللعابية "."4"**

& لأن فيروسات بشرية وحيوانية عديدة وجدت تتكاثر بالغدد اللعابية، فإن وصف اسم **"الفيروس المضخم للخلايا "** إقترح من قبل ويللر عام 1960 م."4"

& البيولوجية الجزيئية للفيروس اكتشفت بين عامي 1970 م و1980 م واستمرت الدراسة بالعديد من الإستقصاءات. بالإضافة إلى ذلك خلال هذه الفترة ظهر الفيروس المضخم للخلايا كسبب هام للمراضة والوفيات عند المرضى المثبطين مناعيا، خصوصا أولئك الذين يتعرضون لنقل الأعضاء أو النقي أو الذين لديهم متلازمة العوز المناعي المكتسب أو مرضى العوز المناعي المشترك الخلقي."4"

& بعد عقود من البحث لقاح الفيروس المضخم للخلايا الناجح بقي خلافي. في عام 1999 م المعهد الطبي للأكاديمية الوطنية للعلوم اقترحت أولوية عالية للقاح لمنع الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا، العمل الذي صودق عليه بشكل سريع في عام 2000م من قبل اللجنة الإستشارية للقاح العالمية إعتمادا على الخسائر طوال العمر للمجتمع والبشر الذين يعانون من إنتان متعلق بالفيروس المضخم للخلايا عند الولدان والأطفال المثبطين مناعيا. (4)

& عندما يصيب الفيروس المضخم للخلايا الأم لأول مرة يسمى عندها **بالإنتان البدئي**، بينما عندما يكون الفيروس المضخم للخلايا موجود أصولا وتتم إعادة تفعيله يسمى عندها **بالإنتان غير البدئي**.

& معظم حالات الإصابة بالفيروس لا عرضية، لكن في حال وجود أعراض فإنها تشمل: (4)

-صداع

-حرارة

-التهاب أنف

-التهاب بلعوم

-ألم عضلي

-ألم مفصلي

& في حال إصابة الأم الحامل بالإنتان البدئي للفيروس المضخم للخلايا (إصابة الأم أثناء الحمل): فإن نسبة إصابة الجنين تصل إلى **40%.**

& في حال إصابة الأم الحامل بالإنتان غير البدئي للفيروس المضخم للخلايا (إصابة قبل الحمل وفعلت بالحمل): فإن نسبة إصابة الجنين هنا تصل إلى **1%** فقط."2"

& في الدول المتقدمة إنتشار أضداد الفيروس المضخم للخلايا عند الكهول 40-60% عند ذوي الحالة الاجتماعية المتوسطة للعالية، وأكثر من 80% عند ذوي الحالة الاجتماعية المتدنية.

& في حال إصابة الجنين بالفيروس المضخم للخلايا فإن نسبة 90% يكونون لا عرضيين.

ونسبة 10% عرضيين ومن هؤلاء ال 10% الثلث سوف يموت والباقي يكون لديه عقابيل طويلة الأمد وتشمل: (4)

-تراجع عقلي

-اضطراب بالتعلم

-شلل دماغي

-صرع

-اضطرابات سمعية

-اضطرابات بصرية

& يمكن كشف الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا خلال فترة الحمل عن طريق إجراء كشف الفيروس على سائل السلى المبزول وفي حال إيجابيته يجرى للجنين إيكو لكشف الموجودات المحتملة التالية: (4)

-صغر محيط الرأس

-ضخامة بطينات

-تكلسات داخل القحف

-حبن

-خزب جنيني

-تراجع نمو داخل الرحم

-شح سائل أمنيوسي

& اللعاب يملك حمل فيروسي أعلى من البول."1"

تعريف:

رتق الطرق الصفراوية: (1,2)

رتق الطرق الصفراوية هو المرض الكبدي القابل للإصلاح الجراحي الأكثر شيوعا عند الرضع، حيث تقدر الإصابة بمعدل ولادة من كل 8000-16000ولادة حية، وكذلك يعتبر رتق الطرق الصفراوية الإستطباب الأكثر شيوعا لزراعة الكبد عند الأطفال. "1"

الأطفال المصابين بإضطراب بدئي على مستوى الطرق الصفراوية يتظاهر لديهم المرض منذ الفترة الباكرة من العمر بلون يرقاني وبراز حواري وإغمقاق بلون البول."1"

أسباب أمراض الطرق الصفراوية قد تكون تشوهات تطورية أو عملية إلتهابية أو أسباب وراثية. في حال توفر العلاج الجراحي الإصلاحي، يجب أن يكون باكر لتقليل ترقي المرض الكبدي المزمن.

وهو يتصف بوجود عائق تام لجريان الصفراء بسبب إنسداد وتخرب صاعد مترقي لجزء من الشجرة الصفراوية خارج الكبد أو كلها. الطرق الصفراوية داخل الكبد تصبح مصابة أيضا.

الدراسات على بقايا الطرق الصفراوية المزالة بالجراحة والمقاطع المتعددة لخزعات الكبد المأخوذة من الجثث أو أثناء الجراحة أوضحت أن رتق الطرق الصفراوية ينشأ من عملية إلتهابية صاعدة تصيب الطرق الصفراوية المتشكلة مسبقا."1"

دراسات تشريحية مقارنة إقترحت أنه على الأقل في بعض الحالات ربما يكون سبب رتق الطرق الصفراوية فشل عملية إعادة تشكيل الطرق الصفراوية في السرة الكبدية داخل الرحم.

الطرق الصفراوية خارج الكبد تصاب بشكل بدئي بينما الطرق الصفراوية داخل الكبد تبقى سالكة بالطفولة الباكرة لكن مؤخرا تصبح أيضا ملتهبة ومسدودة."2"

الفيروس المضخم للخلايا البشري:(1,4)

هو عضو عائلة Herpesviridaeمع إنتشار واسع. وهو الإنتان الولادي الأكثر شيوعا، الذي يسبب ضخامة كبد وطحال ويرقان وفرفريات وصغر رأس. (4)

الفيروس المضخم للخلايا هو**الأضخم** من بين فيروسات الحلأ مع جينوم يبلغ 240 كيلوبايت وقطر فيروسي يبلغ 200نانوميتر. وهو يحتوي على دنا ثنائي السلسلة في لب يبلغ 64 نانوميتر يحاط بمحفظة مكونة من 162 كابسومير (قسيم قفيصي)."4"

يجمع اللب في نوى خلايا الثوي وتحاط المحفظة بغشاء لا شكل له صعب التحديد والذي يحاط بغلاف رخو يحتوي على الشحوم. يكتسب الغلاف أثناء عملية التبرعم عبر الغشاء النووي إلى الفجوة الهيولية، التي تحتوي المركبات البروتينية للغلاف. وتغادر الفيروسات الناضجة الخلايا من خلال الإمتصاص الخلوي المعكوس. (4)

ينتقل الفيروس إما أثناء الحياة الرحمية عن طريق العبور المشيمي، أو أثناء الولادة عبر السبيل التناسلي المخموج، أو بعد الولادة عن طريق حليب أو لعاب الأم، أو علاجي عن طريق نقل مشتقات الدم المخموج."1"

يتهم الفيروس المضخم للخلايا بإحداثه تكاثر بالأقنية الصفراوية البابية وسدادات صفراوية وتليف بابي وتفاعل إلتهابي حاد عند مرضى رتق الطرق الصفراوية"4"

الآلية الإمراضية: (3,4,7)

فرضيات الآلية الإمراضية لرتق الطرق الصفراوية: (7)

& اضطراب بالتخلق

& إنتان فيروسي للطرق الصفراوية (الفيروس المضخم للخلايا –الروتافايروس-الريوفايروس)

& السموم

& اعتلال الطرق الصفراوية المناعي الذاتي

& نقص تروية أو أذية وعائية

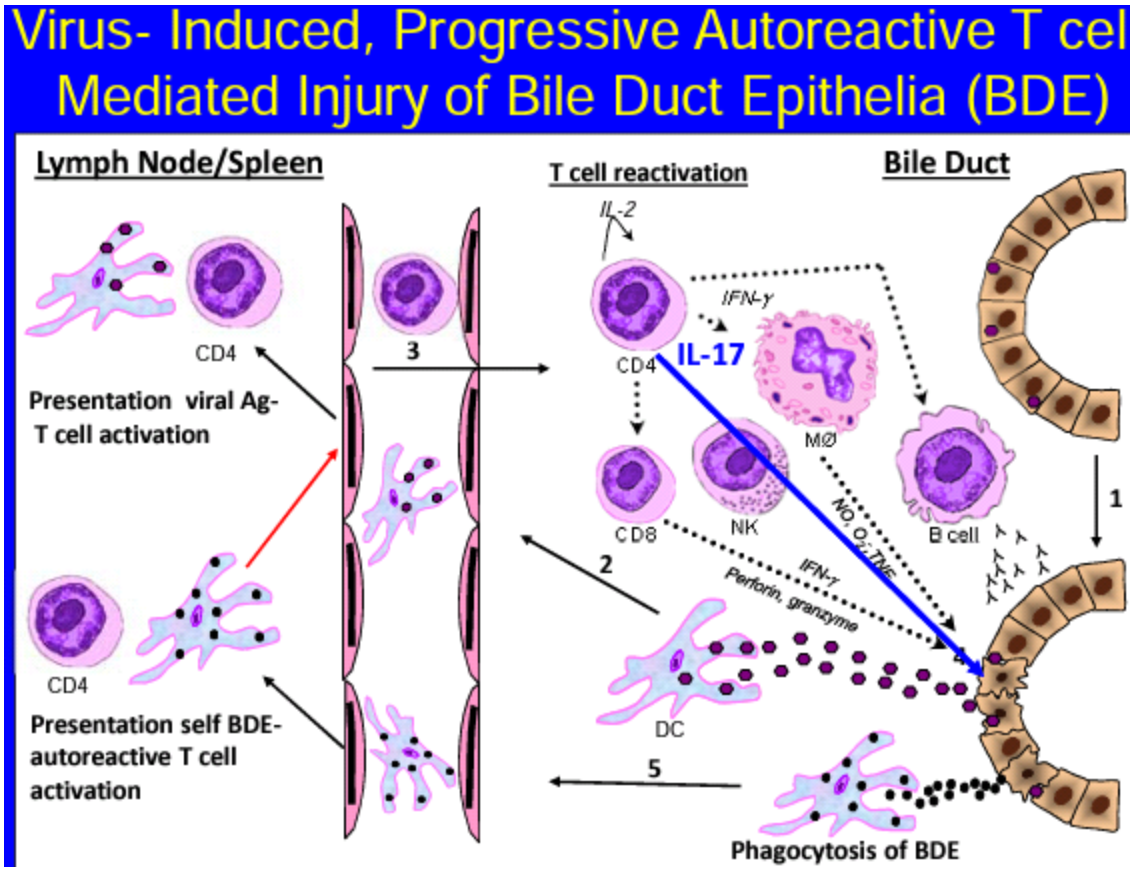
إذا من الآليات الأساسية لرتق الطرق الصفراوية الأسباب الفيروسية لكن ما هي الآلية الإمراضية الفيروسية برتق الطرق الصفراوية؟ (7)

& الفيروس المضخم للخلايا يحرض إستجابة مناعية متواسطة بالخلايا التائية تؤدي إلى إنتاج الإنترلوكين 2 والإنترفيرون غاما والتي تؤدي بالنهاية إلى إحداث تخريب بجدران الطرق الصفراوية مع رشاحة إلتهابية وتليف.

& أذية ظهارة الطرق الصفراوية البدئي المسبب بالفيروس المضخم للخلايا سوف يسبب عملية إلتهابية وتصلبية مترقية متواسطة بالمناعة تتسبب في أذية وحدثية رتق الطرق الصفراوية.

& أذية الطرق الصفراوية تتعلق بالإستجابة المناعية عن طريق Th1/CD4/

والتي تتسبب بتحرر الإنترفيرون غاما الذي يحرض البالعات ع إنتاج العامل المنخر للورم والنتريك أوكسيد.



& رتق الطرق الصفراوية عملية تصلبية مترقية بالطرق الصفراوية خارج الكبد والتي تحدث فقط بالأشهر الثلاثة الأولى من العمر.

& برتق الطرق الصفراوية عدد من الأذيات تحدث قبل أو حول الولادة وتسبب إنسداد تام بلمعة الطرق الصفراوية خارج الكبد وتستمر الأذية والتصلب بالطرق الصفراوية داخل الكبد حتى بعد إجراء عملية كاساي ناجحة. (7)

& إنه من المفترض أن إصابة الطرق الصفراوية خارج الكبد المحرض بالفيروس المضخم للخلايا يحدث في رتق الطرق الصفراوية ذو الشكل حول الولادي. (7)

& الفيروس المضخم للخلايا ربما يخمج الخلايا البطانية الوعائية مما يسبب اعتلال أوعية إحتشائي ويعتبر ذلك من أحد الأسباب المحتملة لرتق الطرق الصفراوية خارج الكبد. (7)

& الكليتين عادة يخمجا بالإنتان العرضي والإنتان اللاعرضي والخلايا المخموجة عادة هي خلايا الأنبوب القريب والخلايا الخلالية، مما يسبب بيلة فيروسية مستمرة لكن دون سوء وظيفة الكلية غالبا. (7)

بالرئتين الخلايا المتضخمة تشاهد بالأسناخ والخلايا القصبية، البالعات السنخية الرئوية ربما تحوي دنا الفيروس وتعبر عن أضداد الفيروس.

البرانشيم الدماغي يمكن أن يصاب وكذلك حدوث نقص سمع حسي عصبي.

& تطور نقص السمع عند الوليد المصاب بالفيروس المضخم للخلايا الخلقي يرتبط بالحمل الفيروسي عادة أكثر من 17000 ألف نسخة. (4)

& بينت عدة دراسات أنه عند تحليل توضع الغلوبولينات المناعية على غشاء الخلية الكبدية فإن توضع الIgM كان عالي بخزعات المرضى الذين لديهم رتق طرق صفراوية مع إنتان بالفيروس المضخم للخلايا أكثر من أولئك الذين ليس لديهم إنتان بالفيروس المضخم للخلايا .وهذه النتيجة تدعم أهمية إحتمالية الآلية المناعية في إمراضية رتق الطرق الصفراوية والإنتان بالفيروس المضخم للخلايا ربما يطلق هذه الآلية. (7)

وجد من خلال الدراسات الحديثة: (3,4)

* إن هناك علاقة قوية بين الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا والمعدل المنخفض لزوال اللون اليرقاني. (3)

* المعدل العالي لإلتهاب الطرق الصفراوية الصاعد بعد عملية كاساي عند المرضى المخموجين بالإنتان الفيروس المضخم للخلايا. (3)

* التليف الكبدي يكون أكثر شدة عند مرضى رتق الطرق الصفراوية المترافق مع الفيروس المضخم للخلايا.

* المجموعات الفصلية المسجلة لحالات رتق الطرق الصفراوية تقترح العلاقة بين هذه الإضطرابات والتعرض للفيروسات. (4)

طرق انتقال الفيروس المضخم للخلايا: (2)

& التماس من شخص لشخص (التقبيل –الإتصال الجنسي-وضع اللعاب أو البول ع اليدين ومن ثم التماس مع العينين أو وضعها داخل الأنف أو الفم)

& الإرضاع الوالدي

& من الأم للجنين عبر المشيمة (الإنتقال العمودي)

& مشتقات الدم ونقل الأعضاء

الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا الخلقي وما حول الولادة: (6)

الخلقي:

يحدث عند 1-0,2 % من كل ولادة حية بالعالم، ينتج عن الإنتقال المشيمي للإنتان الأموي البدئي أو المفعل، والمرض الوليدي الذي يتظاهر سريريا، غالبا يحدث بعد التعرض البدئي للأم خصوصا بالنصف الأول للحمل.

حول الولادة:

ينتقل بعد التعرض لمفرزات عنق الرحم المخموجة، حليب الأم، مشتقات الدم

أضداد الأم يعتقد أنها واقية ومعظم الرضع المعرضيين لا عرضيين.

الأعراض السريرية:

الأعراض السريرية لرتق الطرق الصفراوية خارج الكبد: (1)

تم وصف شكلين من رتق الطرق الصفراوية

الأول: الأكثر شيوعا، حول الولادة أو بعد الولادة (المكتسب) ويشكل 85%-90% من الحالات ومن المحتمل إرتباطه بالفيروسات.

الثاني: الأقل شيوعا، الجنيني (الخلقي) ويشكل 10%-15% من الحالات مع إحتمال عال لترافقه مع تشوهات مرافقة.

المظاهر السريرية: (1)

* اللون اليرقاني

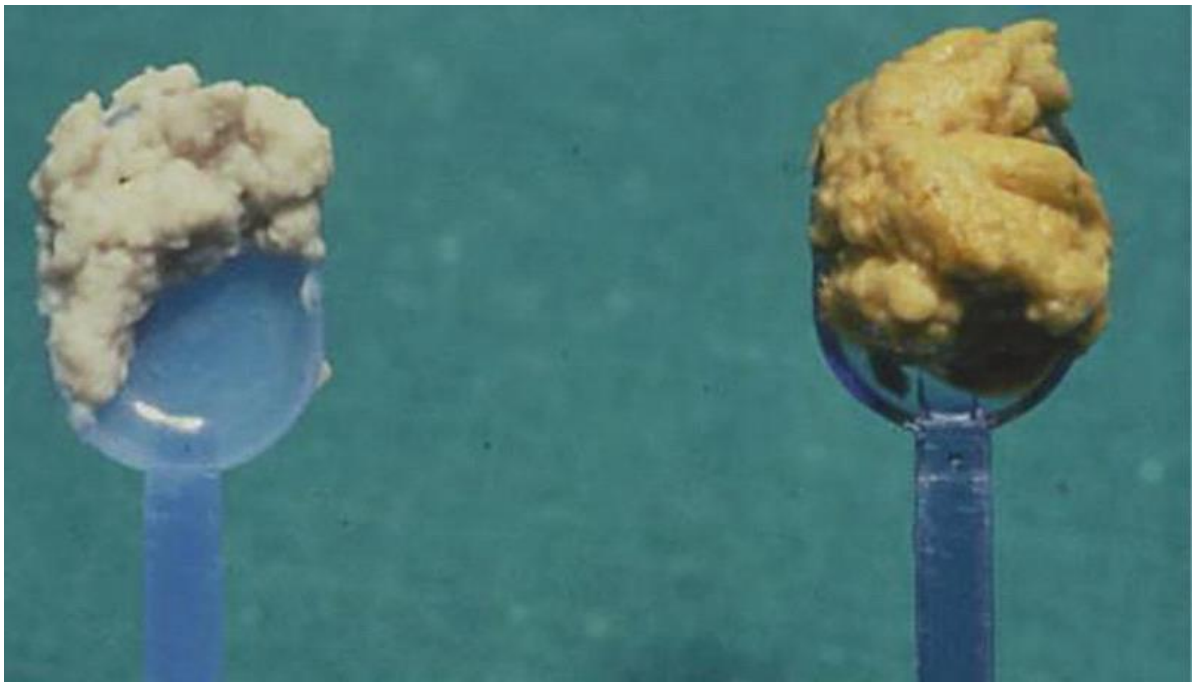
* البراز الحواري

* إغمقاق لون البول

منذ الولادة أو بعد الولادة

لأن اليرقان الفيزيولوجي شائع بفترة الوليد ومعظم الولدان المصابين برتق الطرق الصفراوية لايكون لديهم أعراض كبرى بالأسابيع الأولى من العمر لذلك التشخيص غالبا يتأخر. (1)

هذه المشكلة تحدث خاصة عند الولدان المصابين بالشكل المكتسب من رتق الطرق الصفراوية حيث يكون البراز مصطبغ قليلا بالأسابيع القليلة الأولى من العمر قبل أن يحدث إنسداد تام بالطرق الصفراوية. (1)



& هناك إهتمام كبير من قبل المراكز الصحية بالدول المتقدمة تميل لفحص البول والبراز عند جميع أطفال اليرقان بغض النظر عن أعمارهم وحالتهم الصحية وإحالة الأطفال الذين لديهم براز حواري وإغمقاق بلون البول لمراكز كبدية مختصة.

& ليس هناك إختبار مسحي مقبول لرتق الطرق الصفراوية رغم أن بطاقة لون البراز استخدمت في تايوان.

& معظم المرضى المصابين يكون لديهم ضخامة كبدية طحالية خفيفة.

الأعراض السريرية للفيروس المضخم للخلايا: (3,4,8)

الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا ربما يكتسب بفترة قبل الولادة أو فترة ما حول الولادة وهو الإنتان الفيروسي الخلقي الأكثر شيوعا.

تصنيف الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا الخلقي: (8)

العرضي المتوسط للشديد:

موجودات متعددة مضطربة وهي نقص الصفيحات والحبرات والضخامة الكبدية الطحالية وتراجع النمو داخل الرحم والتهاب الكبد (ارتفاع خمائر الكبد والبيلروبين)

إصابة الجهاز العصبي المركزي (صغر رأس_ضخامة بطينات _تكلسات داخل القحف – التهاب شبكية ومشيمية –نقص سمع حسي عصبي).

العرضي الخفيف:

ضخامة كبدية خفيفة أو تعداد صفيحات منخفض في معايرة وحيدة أو ارتفاع مستوى خمائر الكبد.

اللاعرضي مع نقص سمع معزول:

لا يوجد اضطرابات تقترح انتان خلقي بالفيروس المضخم للخلايا لكن يوجد نقص سمع حسي عصبي معزول أكثر من 21 ديسيبل.

اللاعرضي:

لا إضطرابات ظاهرية تدل على إصابة بالفيروس المضخم للخلايا مع سمع طبيعي.

العلامات عند الولادة إن وجدت: (4)

& تراجع نمو داخل الرحم

& خداج

& صغر محيط الرأس

& يرقان

& حبرات

& ضخامة كبدية طحالية

& تكلسات حول البطينات

& التهاب شبكية ومشيمية

& ذات رئة

& التهاب كبد

& نقص سمع حسي عصبي

إذا اكتسب لاحقا عند الرضيع فإن العلامات ربما تشمل: (4)

& ذات رئة

& ضخامة كبدية طحالية

& التهاب كبد

& نقص صفيحات

& متلازمة شبيهة بالإنتان

& زيادة اللمفاويات اللانموذجية

التشخيص: (1,2,10)

الفيروس المضخم للخلايا: يتم بإجراءPCR

الفيروس باللعاب أو البول أو كلاهما خلال الأسابيع الثلاثة الأولى من الولادة. (10)

CMV IGM بالمصل

PCR(CMV) بالبول

Viral Culture ع عينات اللعاب أو البول أو الدم أو النسج.

& التقييم المبدئي لطفل لديه إنتان خلقي بالفيروس المضخم للخلايا سواء كان عرضي أو لا عرضي: (2)

-فحص جسدي وعصبي والتطور الروحي الحركي

-الطول والوزن ومحيط الرأس

-التحاليل المخبرية: تعداد عام وصيغة، وظائف كبد، وظائف كلية، دراسة PCR ال فيروس دراسة تخثرية

-تقييم سمعي

-تقييم عيني

-تصوير عصبي (ايكو دماغ، طبقي محوري، مرنان)

رتق الطرق الصفراوية: (1,2)

& التحاليل المخبرية: (1)

غير نوعية حيث أن مستويات ناقلات الأمين والغاما غلوتاميل ترانسبتيداز والفوسفاتاز القلوية مشابهة لتلك الموجودة بالأسباب الأخرى للركودة الصفراوية عند الوليد.

& ايكو البطن: (1)

يبين غياب أو تشوه بالمرارة مع جدار غير منتظم، عند الرضع الكبار قد تشاهد علامة "الحبل المثلثي" التي تقترح رتق طرق صفراوية. (1)

على كل حال المرارة الطبيعية أو غياب علامة الحبل المثلثي لا تنفي رتق الطرق الصفراوية.

& التحليل النسيجي لخزعة الكبد:(2)

وهو يقود للتشخيص الصحيح عند أكثر من 90% من الحالات.

الموجودات النسيجية الوصفية:

- الطرق البابية متوذمة مع تبدلات إلتهابية
- فرط تصنع بالطرق الصفراوية مع سدادات صفراوية.

لكن عند الرضع الصغار جدا هذه الموجودات تكون أقل وضوحا

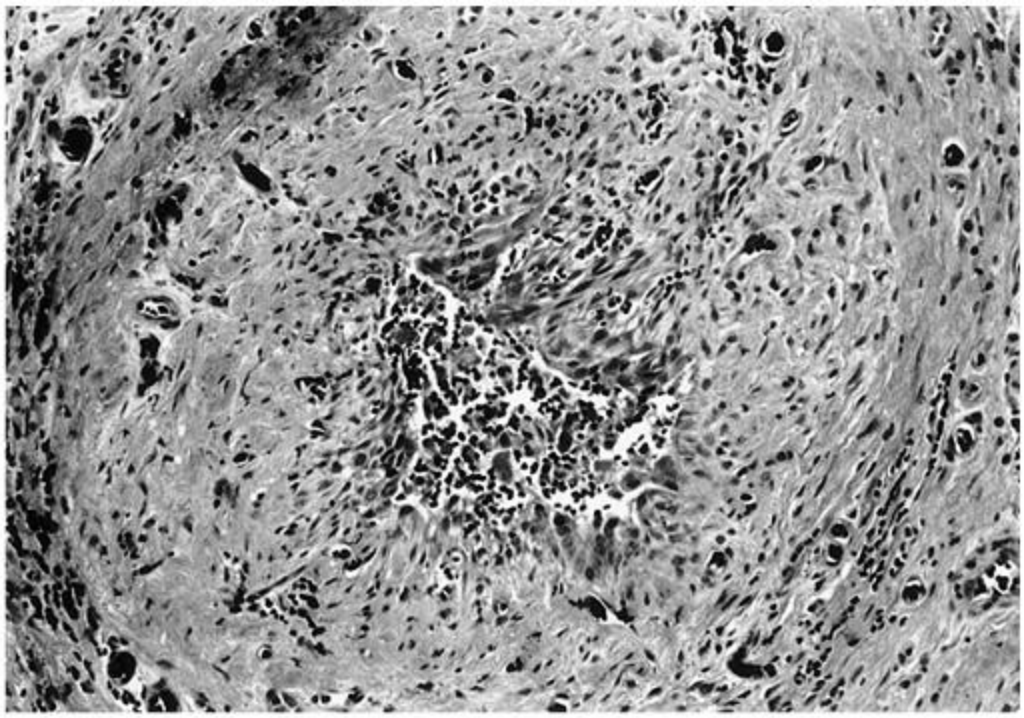


Figure 1. An atretic bile duct with epithelial necrosis chronic inflammation, and fibroblast proliferation usec in this study for CMV DNA (H and E, original magnifica· tion, ×100).

& الفيروس المضخم للخلايا يسبب إندخال داخل نووي وضخامة عرطلة بالخلايا المتأثرة وهذه الخاصية بتضخيم الخلايا تعطيه اسمه. الخلايا المتضخمة (25-40 ميكروميتر) أكبر بمرتين لأربع مرات من الخلايا الطبيعية، والنوى عادة أكبر من 10ميكروميتر.

الإندخال داخل النووي يحاط عادة بهالة حول النواة ومن ثم غشاء النواة مما يعطي الخلية مظهر "عين البومة". (2)

& الإندخال داخل السيتوبلازما الحبيبي أيضا ربما يكون موجود. بالنسبة للخلايا المخموجة بالفيروس فإن الإندخالات النووية والسيتوبلازمية تحوي المحفظة النووية للفيروس وتسبب التعبير عن الأضداد الخاصة بالفيروس، وهذه الخلايا المتضخمة غالبا ما تكون خلايا ظهارية. (2)

& ومضان الطرق الصفراوية: (1)

يفيد فقط إذا عبرت المادة المشعة للأمعاء وبذلك نستبعد رتق الطرق الصفراوية ونتجنب الجراحة.

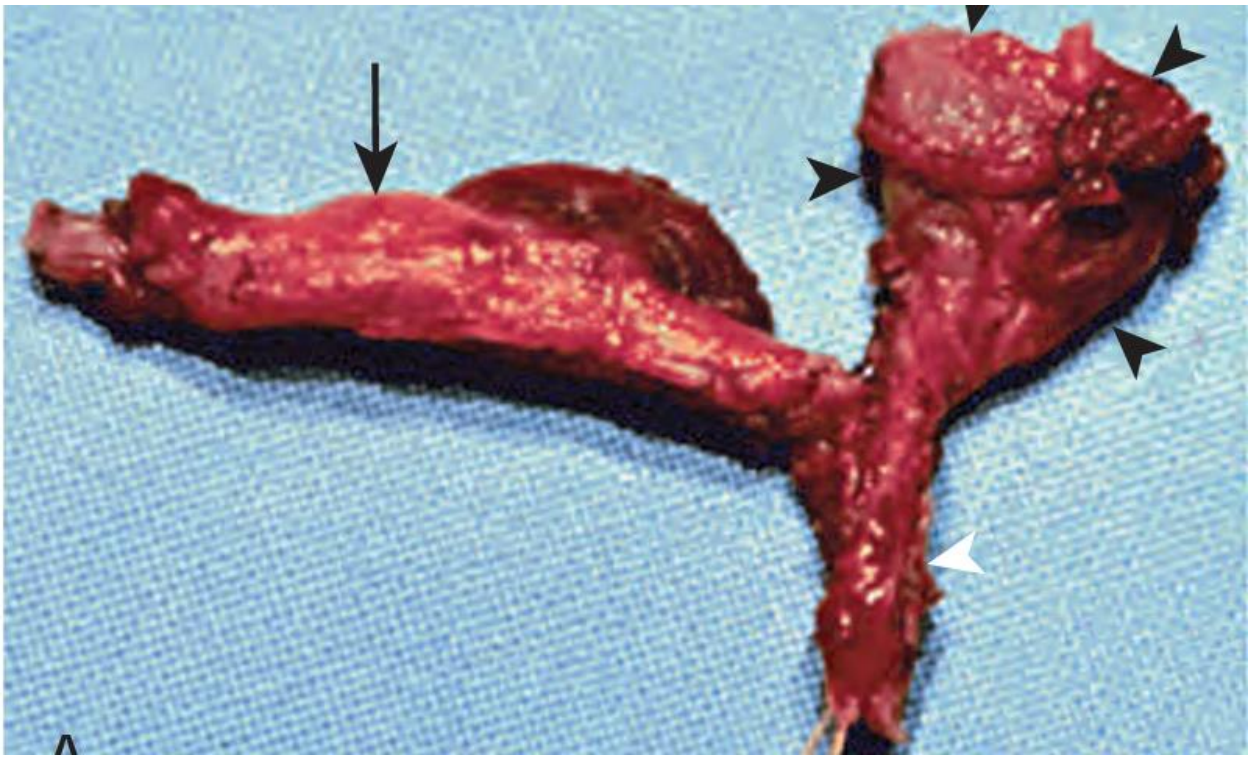
& مرنان الطرق الصفراوية: (1)

حساس لكنه غير نوعي كوسيلة تشخيصية لرتق الطرق الصفراوية.

& فتح البطن الإستقصائي مع تصوير الطرق الصفراوية أثناء الجراحة:(1)

يجب أن تجرى من قبل جراح خبير، لأن نقص تصنع الطرق الصفراوية خارج الكبد يتسبب بركودة صفراوية داخل الكبد شديدة ربما تفسر كرتق مما يقود إلى عملية مؤذية وغير مفيدة. (1)

-تشخيص رتق الطرق الصفراوية يجب دائما أن يتم بالتحليل النسيجي للطرق الصفراوية المستأصلة.



المعالجة: (1,2,4,9,11)

علاج رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد: (1,2,11)

هنالك 3 أنماط عيانية لرتق الطرق الصفراوية:(2)

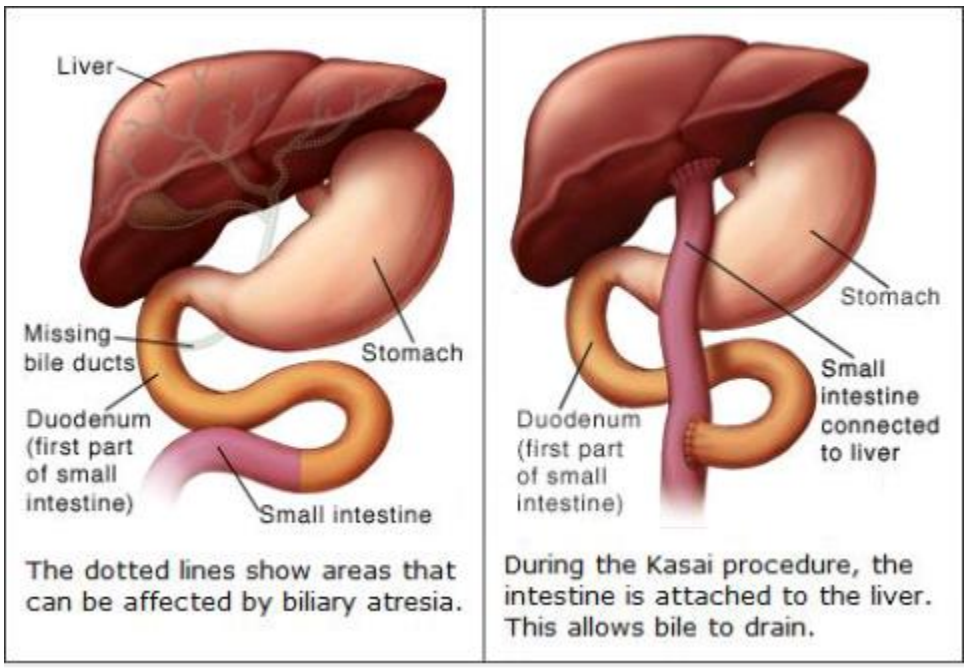
1-إصابة الجزء البعيد من القناة الجامعة.

2- إصابة القناة الكبدية المشتركة لكن يعف عن القناة الجامعة والمرارة.

3-إصابة القناة الكبدية اليمنى واليسرى مع المرارة.

الشكل الأكثر شيوعا هو النمط الثالث حيث يشكل 85-90% من الحالات.

علاج رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد جراحي عن طريق مفاغرة صفراوية معوية تسمح بنزح الصفراء Roux-en-Y loop (1)



بعد الجراحة :(2)

-يستطب الفينوباربيتال لفترة طويلة بجرعة 5-7 ملغ/كغ/يوم.

-جميع الأطفال يجب أن يزودو بالفيتامينات المنحلة بالدسم ويستمر فيها حسب فترة بقاء اليرقان.

-حمض الأورسو ديوكسي كوليك 15-25 ملغ/كغ/يوم.

-الستيروئيدات حيث أن العديد من الدراسات أثبتت فعاليتها عن طريق إفراغ الصفراء وذلك بتحريض النقل الأنزيمي العنبي. (11)

علاج الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا:(4,9)

& المحاولات لعلاج الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا بدءت بنهاية عام 1960 وبداية 1970 وحاليا الفيروس المضخم للخلايا مرض قابل للعلاج. حيث هناك مركبات مضادة للفيروسات عديدة وتشمل: (4)

الغانسكلوفير (رخص عام 1989)

فوسكارنت (رخص عام 1991)

سيديفوفير (رخص عام 1996)

للمرضى الذين لديهم مرض خطير.

الفالغانسكلوفير وهو شكل فموي للغانسكلوفير متوفر كحبوب ومحلول لعلاج المرضى الخارجيين والوقاية من الفيروس المضخم للخلايا عند المرضى المضعفيين مناعيا والرضع الذين لديهم إنتان خلقي. (9)

& بين عامي 2000 و2017 المركبات المعدلة للمناعة (مثل غلوبولين الفيروس المضخم للخلايا مفرط التمنيع) قيمت بالممارسة السريرية للوقاية والعلاج من الفيروس المضخم للخلايا وعند المرأة الحامل لتقليل مرور الفيروس المضخم للخلايا للجنين. (4)

&الغانسكلوفير فموي 900ملغ مدة 14-28 يوم

أو الغانسكلوفير الوريدي 5ملغ/كغ كل 12ساعة مدة 14-28يوم (4)

& أظهرت الدراسات أنه لا فعالية للعلاج عند الأم في الوقاية من الإنتان الجنيني أو تقليل الإختلاطات على الجنين.

لذلك الغانسكلوفير ليس له تأثيرات مفيدة في تقليل نسبة الإنتان الخلقي. (4)

الوقاية:(4)

& السبيل الوحيد للوقاية من الإنتان الخلقي هو الوقاية من خمج الأم.

& الرضع والأطفال هم المستودع الأساسي للإنتان بالفيروس المضخم للخلايا (اللعاب والبول) (4)

& التوصيات الأساسية هي: (4)

-غسل اليدين خاصة بعد تبديل الحفاض للطفل

-تجنب تقبيل الطفل على الفم والخدين

-تجنب مشاركة أدوات الطعام نفسها للطفل

-عدم وضع لهاية الطفل بفم الأم.

& المريض سلبي المصل للفيروس المضخم للخلايا عند تلقيه لنقي أو خلايا جذعية من متبرع إيجابي المصل للفيروس فإنه يكتسب إنتان بدئي بالفيروس المضخم للخلايا عرضي.

لذلك يجب الإنتباه أثناء نقل الأعضاء أو مشتقات الدم بحيث يكون المتبرع سلبي المصل للفيروس.

& الخمج بالفيروس المضخم للخلايا عند الولدان المرضى سلبيي المصل للفيروس، يمكن الوقاية منه بنقل مشتقات الدم من متبرع سلبي المصل للفيروس.

كريات الدم المغسولة بالسالين تقلل لكن لا تمنع إنتقال الفيروس المضخم للخلايا عند الولدان رغم أن 90%من الكريات البيض تزال بهذه الطريقة.

العديد من المؤسسات حاليا تزود بمشتقات الدم سلبية الفيروس أو مزالة الكريات البيض بشكل روتيني لجميع الولدان أو للولدان ناقصي وزن الولادة. (4)

& تناول حليب الأم إيجابي الفيروس عند الخدج خصوصا ذوي العمر أقل من 28أسبوع حملي يسبب الإنتان. ويمكن الوقاية من الإنتقال عن طريق بسترة حليب الأم أو دورة تجميد-ذوبان حليب الأم.

بسترة حليب الأم طريقة فعالة لكنها تقلل من الفوائد التغذوية والمناعية لحليب الأم. (4)

& في إحدى الدراسات، التسريب الوريدي للأسكلوفير 500ملغ/م2 بالجرعة كل 8ساعات مدة 5 أيام قبل و30 يوم بعد الزرع لنقي إيجابي الفيروس المضخم للخلايا يقلل من حدوث المرض المتعلق بالفيروس المضخم للخلايا. (4)

الوقاية بحقن الإنترفيرون ألفا يقلل حدوث مرض الفيروس المضخم للخلايا الشديد عند مرضى زرع الكلية، لكن يبدو أنه لا يفيد بحالات زرع نقي العظم. (4)

الدراسة العملية

الهدف من الدراسة:

تهدف هذه الدراسة الإحصائية إلى تسليط الضوء على حالات رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد المترافقة مع إنتان بالفيروس المضخم للخلايا في مشفى الأطفال وذلك للإحاطة بإنتان الفيروس المضخم للخلايا كسبب لرتق الطرق الصفراوية وبالتالي الكشف الباكر عنه وعلاجه والوقاية منه.

وكذلك إستكمال الدراسة لدى اكتشاف الفيروس المضخم للخلايا حتى نفي رتق طرق صفراوية، وبالعكس في حال تشخيص رتق طرق صفراوية للطفل يجب إجراء تحاليل الفيروس المضخم للخلايا وفي حال إيجابيته علاجه لتحسين نتائج العمل الجراحي.

مكان وزمان وعينة الدراسة:

مكان الدراسة:

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق

زمان الدراسة:

أجريت الدراسة على المرضى المراجعين لمشفى الأطفال والمقبولين بين عامي 2015 و2018.

عينة الدراسة:

المرضى المقبولين بمشفى الأطفال الجامعي، حيث تمت دراسة 40 حالة مرضية لأطفال مصابين برتق طرق صفراوية خارج الكبد ومجرى لهم عملية كاساي وأخذت المعلومات اللازمة من الملفات المرضية الخاصة بهؤلاء المرضى.

وفيما يلي جدول يوضح عدد الحالات خلال سنوات الدراسة:

جدول رقم (1): عدد الحالات المجرى لها عملية كاساي خلال سنوات الدراسة

سنوات الدراسة	عدد المرضى المجرى لهم كاساي
2016-2015	14
2017-2016	16
2018-2017	10

طريقة الدراسة:

دراسة راجعة، حيث تم الرجوع إلى أضابير المرضى بالأرشيف، حيث تم إختيار 40 حالة رتق طرق صفراوية خارج الكبد بين عام 2015 وعام 2018 مجرى لهم عملية كاساي، ومن ثم معرفة نسبة الأطفال الذين كان لديهم إنتان بالفيروس المضخم للخلايا من ضمن هؤلاء ال 40.

العلاقة مع الجنس:

تبين من خلال الدراسة أن عدد الأطفال الذين لديهم رتق طرق صفراوية خارج الكبد هم 26 طفلاً أنثى أي بنسبة 65%، و14 طفلاً ذكر أي بنسبة 35%.

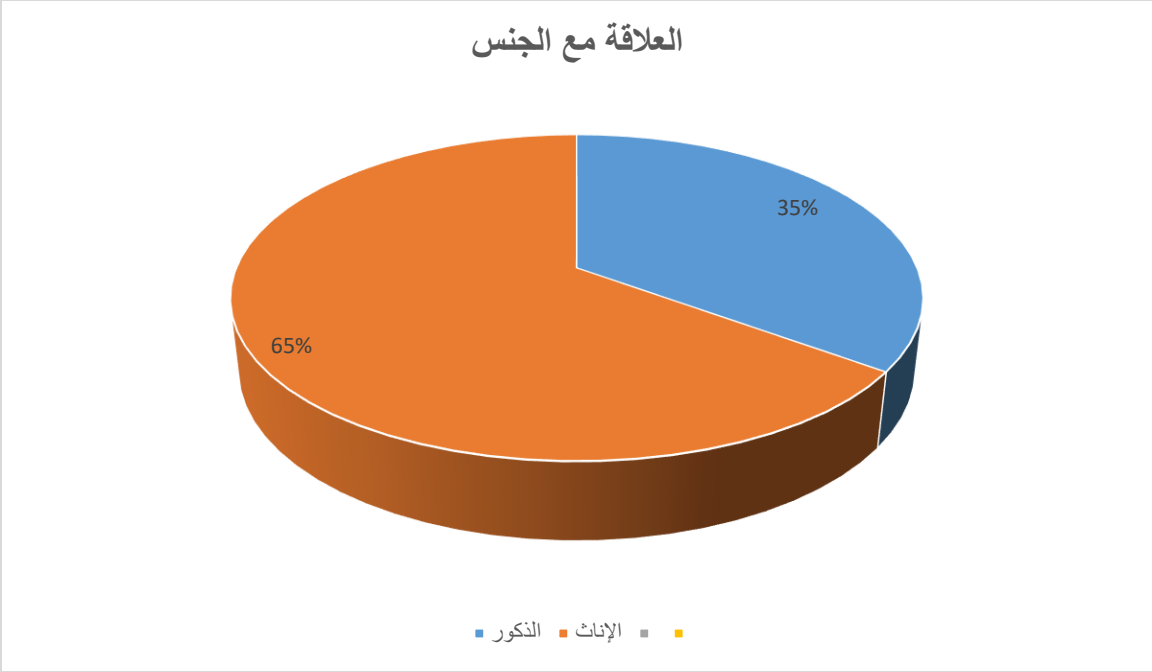
توزع الأطفال المصابين برتق طرق صفراوية خارج الكبد مع **سلبية** الفيروس المضخم للخلايا 17 طفلاً أنثى (42.5%) و8 أطفال ذكور (20%).

بينما توزع الأطفال المصابين برتق طرق صفراوية خارج الكبد مع **إيجابية** الفيروس المضخم للخلايا 9 أطفال إناث (22.5%) و6 أطفال ذكور (15%).

جدول رقم (2): توزع الحالات حسب الجنس

الجنس	العدد الإجمالي	النسبة المئوية	المصابين برتق سلبي الفيروس	النسبة المئوية	المصابين برتق إيجابي الفيروس	النسبة المئوية
الإناث	26	%65	17	%42.5	9	%22.5
الذكور	14	%35	8	%20	6	%15

إذا نستنتج من ذلك أن نسبة الأطفال الإناث المصابين بالرتق أعلى من نسبة الذكور، وكذلك نسبة الإناث الذين لديهن رتق مع إنتان بالفيروس المضخم للخلايا أعلى من نسبة الذكور.



مخطط يوضح توزع مرضى الرتق حسب الجنس

العمر الوسطي للتشخيص:

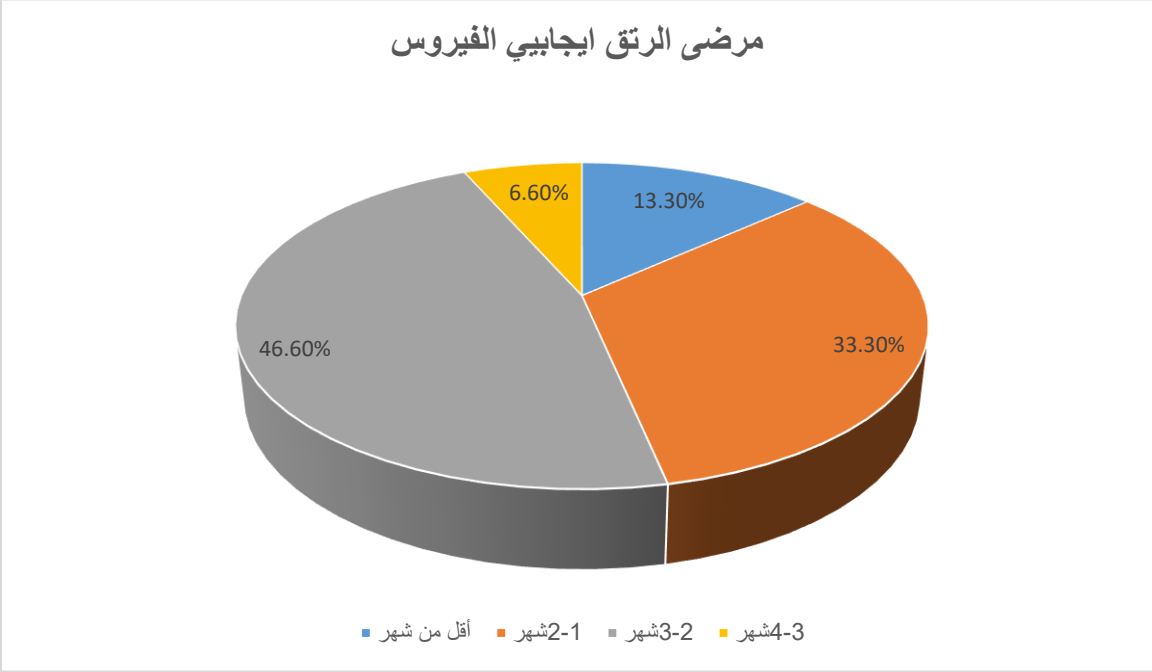
لوحظ من خلال الدراسة أن عمر الأطفال المصابين برتق طرق صفراوية وقت التشخيص تراوح بين 1-5 أشهر، أي بمتوسط يعادل 2,5 شهراً.

حيث أن عدد المرضى الذين شخص لهم رتق طرق صفراوية خارج الكبد بعمر أقل من **شهر** 5 مرضى (منهم 2 مريضاً إيجابي الفيروس)، وبعمر **1-2 شهر** 13 مريضاً (منهم 5 إيجابيي الفيروس)، وبعمر **2-3 شهر** 18 مريضاً (منهم 7 مرضى إيجابيي الفيروس)، وبعمر **3-4 أشهر** 3 مرضى (منهم 1 مريضاً إيجابي الفيروس)، وبعمر **4-5 أشهر** مريضاً واحداً.

جدول رقم (3): توزع مرضى الرتق حسب العمر الذي تم فيه التشخيص

العمر	العدد الكلي	رتق طرق سلبي الفيروس	النسبة المئوية	رتق طرق إيجابي الفيروس	النسبة المئوية
أقل من شهر	5	3	%12	2	%13.3
1-2 شهر	13	8	%32	5	%33.3
2-3 أشهر	18	11	%44	7	%46.6
3-4 أشهر	3	2	%8	1	%6.6
4-5 أشهر	1	1	%4	0	%0

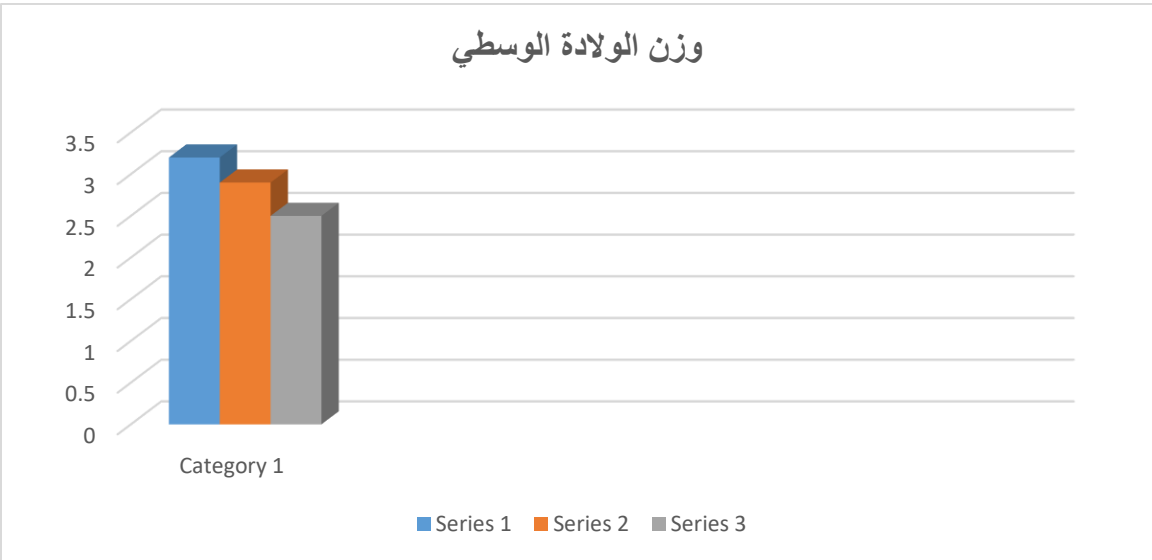
نستنتج من الجدول أن العمر الأشيع الذي شخص به رتق طرق صفراوية خارج الكبد سواء كان إيجابي الفيروس المضخم للخلايا أو سلبي الفيروس هو 2-3 أشهر.



مخطط يوضح توزع مرضى الرتق إيجابيي الفيروس حسب العمر

وزن الولادة الوسطي:

لوحظ من خلال الدراسة أن أوزان الأطفال المصابين برتق طرق صفراوية خارج الكبد مع إنتان بالفيروس المضخم للخلايا تراوح بين 2,5 كغ و3,2 كغ أي بمتوسط يعادل 2,9 كغ.



حيث أن عدد المرضى الذين أوزان ولادتهم بين **(2-2.5 كغ)** 8 مرضى (5 سلبيي الفيروس و3 إيجابيي الفيروس)، وبين **(2.5 - 3 كغ)** 25 مريضاً (15 سلبي الفيروس و10 إيجابي الفيروس)، وبين **(3-3.5 كغ)** 6 مرضى (4 سلبيي الفيروس و2 إيجابيي الفيروس)، وبين **(3.5-4 كغ)** 1 مريضاً (سلبي الفيروس).

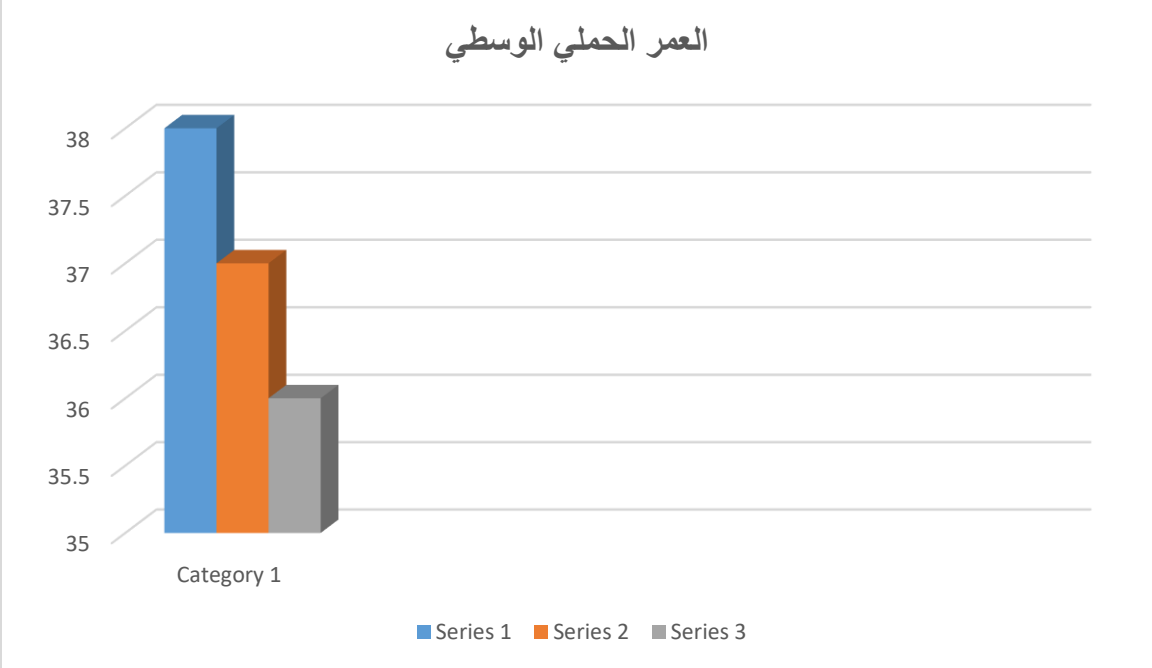
جدول رقم (4): توزع حالات رتق الطرق الصفراوية حسب وزن الولادة

وزن الولادة	العدد الكلي	رتق سلبي الفيروس	النسبة المئوية	رتق إيجابي الفيروس	النسبة المئوية
2-2.5 كغ	8	5	%12.5	3	%7.5
2.5-3 كغ	25	15	%37.5	10	%25
3-3.5 كغ	6	4	%10	2	%5
3.5-4 كغ	1	1	%2.5	0	%0

نستنتج من الجدول أن معظم المرضى المراجعين كان وزن الولادة لديهم 2.5-3 كغ.

العمر الحملي الوسطي:

تبين من خلال الدراسة أن العمر الحملي للأطفال المصابين 36-38 أسبوع حملي، أي بمتوسط عمر حملي 37 أسبوع حملي.



حيث كان عدد المرضى الذين راجعوا بعمر حملي 35-36 أسبوع حملي 3 مرضى (2 سلبيي الفيروس و1 مريض إيجابي الفيروس)، وبعمر حملي 36-37 أسبوع حملي 15 مريضاً (10 سلبيي الفيروس و5 إيجابيي الفيروس)، وبعمر حملي 37-38 أسبوع حملي 20 مريضاً (11 سلبيي الفيروس و9 إيجابيي الفيروس)، وبعمر 38-39 أسبوع حملي 2 مريضاً (سلبيي الفيروس).

جدول رقم (5): توزع حالات الرتق وفقا للعمر الحملي

العمر الحملي	العدد الكلي	سلبيي الفيروس	النسبة المئوية	ايجابيي الفيروس	النسبة المئوية
36-35 أسبوع	3	2	%5	1	%2.5
37-36 أسبوع	15	10	%25	5	%12.5
38-37 أسبوع	20	11	%27.5	9	%22.5
39-38 أسبوع	2	2	%5	0	%0

نستنتج من الجدول أن العمر الحملي الأشيع لمرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد 37-38 أسبوع حملي ومن ثم العمر الحملي 36-37 أسبوع حملي.

العلاقة مع التوزع الفصلي:

تبين من خلال دراستنا أن معظم حالات رتق الطرق الصفراوية إيجابية الفيروس المضخم للخلايا وجدت خلال **فصل الشتاء** بين شهري تشرين الأول وكانون الثاني حيث بلغ عدد المرضى 9 أي بنسبة 60%، بينما بلغ عدد الحالات التي راجعت **بفصل الربيع** 4 مرضى أي بنسبة 26.6%.

بلغ عدد الحالات التي راجعت **بفصل الصيف** 1 حالة أي بنسبة 6.6%، وعدد الحالات التي راجعت **بفصل الخريف** 1 حالة أي بنسبة 6.6%.

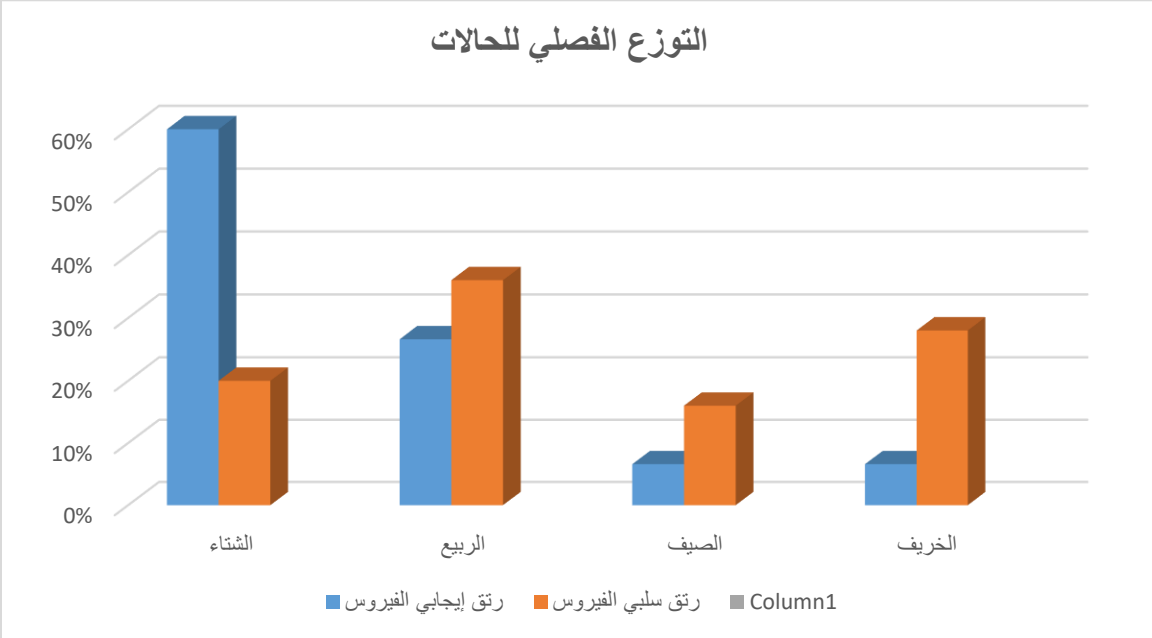
أما مرض رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد سلبيي الفيروس فكان التوزع الفصلي لهم كالتالي:

5مرضى بفصل الشتاء أي بنسبة 20% ,9 مرضى بفصل الربيع أي بنسبة 36% , 4 مرضى بفصل الصيف أي بنسبة 16% , 7 مرضى بفصل الخريف أي بنسبة 28%.

جدول رقم (6): توزع الحالات حسب فصول السنة

التوزع الفصلي	رتق إيجابي الفيروس	النسبة المئوية	رتق سلبي الفيروس	النسبة المئوية
الشتاء	**9**	**%60**	**5**	**%20**
الربيع	**4**	**%26.6**	**9**	**%36**
الصيف	**1**	**%6.6**	**4**	**%16**
الخريف	**1**	**%6.6**	**7**	**%28**

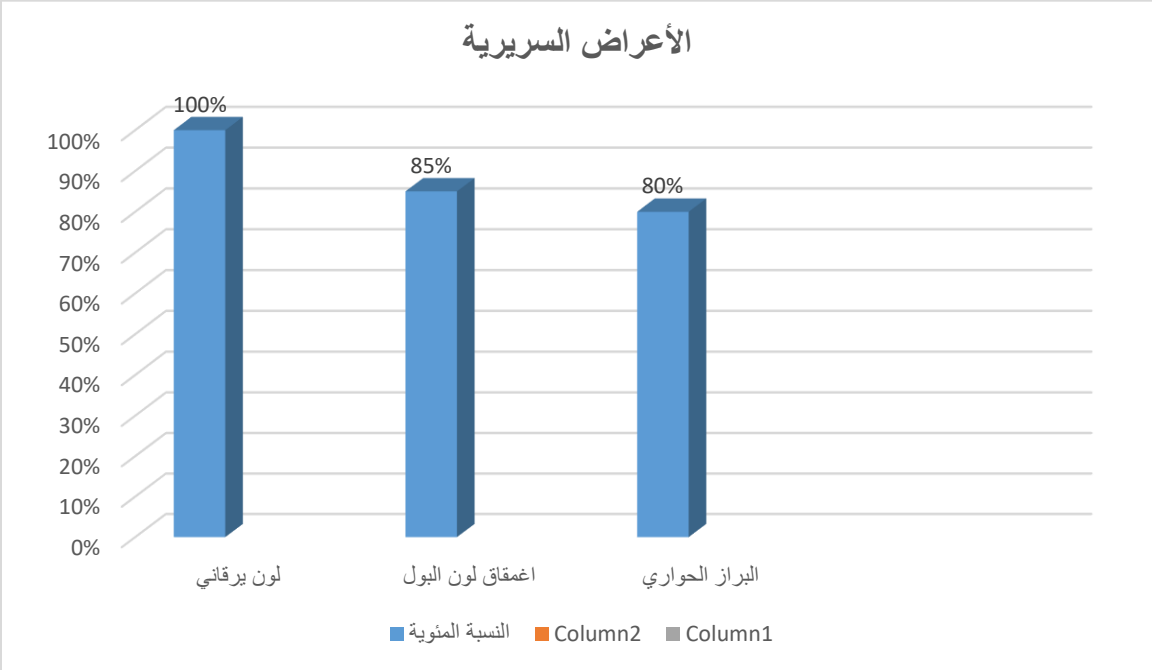
نستنتج من ذلك أن هناك توزع فصلي واضح لحالات رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد المرتبط بالفيروس المضخم للخلايا، حيث كانت النسبة العظمى بدراستنا بفصل الشتاء وهي مماثلة فعلا للتوزع الفصلي للفيروس المضخم للخلايا.



مخطط يوضح توزع الحالات حسب الفصل من السنة

نسبة المرضى الذين راجعوا بيرقان وبراز حواري وإغمقاق بلون البول:

تبين من خلال الدراسة أن عدد المرضى الذين راجعوا بشكوى لون يرقاني 40 مريضاً أي بنسبة 100%، بينما كان عدد المرضى المراجعين بإغمقاق لون البول كمرافق للون اليرقاني 34 مريضاً أي بنسبة 85% (21 مريض سلبي الفيروس و13 مريض إيجابي الفيروس)، بينما وجد البراز الحواري بالشكاية لدى 32 مريضاً أي بنسبة 80%.



مخطط يوضح نسبة كل عرض سريري لدى مرضى الرتق

نستنتج مما سبق أن اللون اليرقاني هو عرض ثابت لدى مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد ويليه من حيث الشيوع إغمقاق لون البول ومن ثم التغوط الحواري.

الموجودات بالفحص السريري:

& تبين من خلال الدراسة أن اللون اليرقاني الأصفر المخضر وجد عند 40 مريضاً أي بنسبة 100 %.

& ضخامة الكبد المعزولة وجدت عند 21 مريضاً أي بنسبة 52.5% (منهم 17 مريضاً سلبي الفيروس المضخم للخلايا و4 مرضى ايجابيي الفيروس المضخم للخلايا).

& الضخامة الكبدية الطحالية وجدت عند 19 مريضاً أي بنسبة 47.5% (منهم 8 مرضى سلبيي الفيروس المضخم للخلايا و11 مريضاً إيجابي الفيروس المضخم للخلايا).

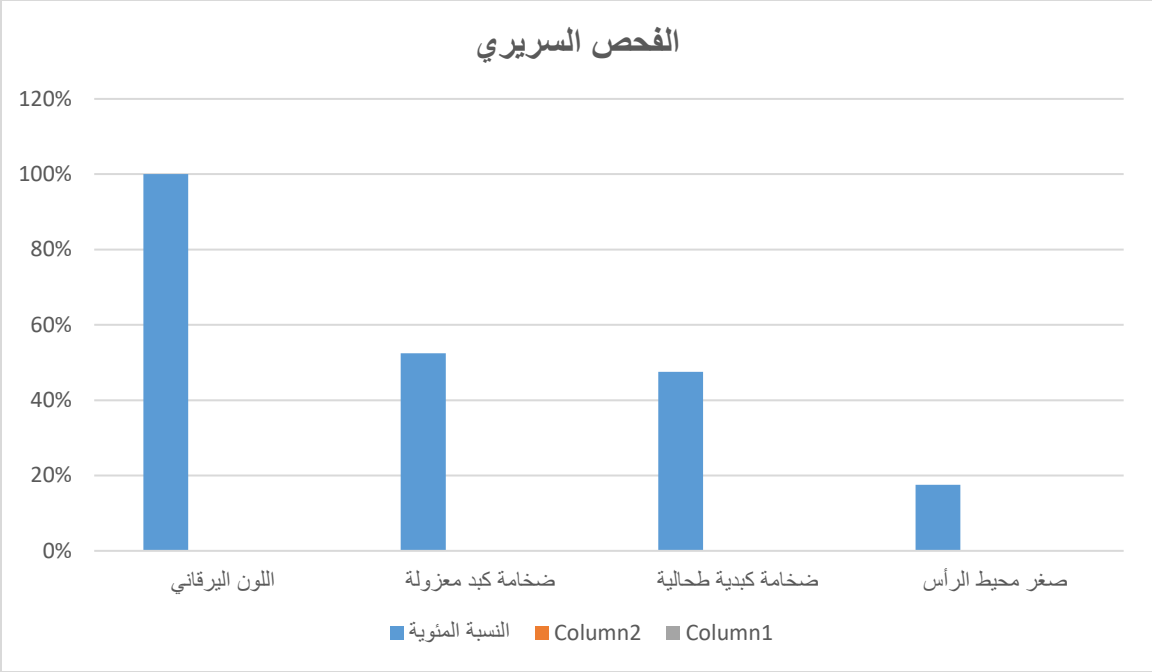
& صغر محيط الرأس وجد عند 7 مرضى أي بنسبة 17.5% (منهم 4 مرضى إيجابيي الفيروس المضخم للخلايا و3 مرضى سلبيي الفيروس المضخم للخلايا).

& الحبرات وجدت عند مريض واحد فقط إيجابي الفيروس المضخم للخلايا أي بنسبة 2.5%.

جدول رقم (7): الموجودات السريرية لدى مرضى عينة الدراسة

الفحص السريري	العدد الكلي	النسبة المئوية	إيجابي الفيروس	سلبي الفيروس
اللون اليرقاني	**40**	**%100**	**15**	**25**
ضخامة كبد معزولة	**21**	**%52.5**	**4**	**17**
ضخامة كبدية طحالية	**19**	**%47.5**	**11**	**8**
صغر محيط الرأس	**7**	**%17.5**	**4**	**3**
الحبرات	**1**	**%2.5**	**1**	**0**

إذا نلاحظ أن الضخامة الكبدية المعزولة كانت مسيطرة عند مرضى رتق الطرق الصفراوية سلبيي الفيروس المضخم للخلايا، بينما كانت الضخامة الكبدية الطحالية مسيطرة عند مرضى رتق الطرق الصفراوية إيجابيي الفيروس المضخم للخلايا. كما نلاحظ أن اللون اليرقاني موجود عند جميع المرضى.



مخطط يوضح نسبة كل موجودة بالفحص السريري لدى عينة الدراسة

المعدل الوسطي لخمائر الكبد والغاماغلوتاميل ترانس ببتيداز:

تبين من خلال الدراسة أن أرقام الGPT تراوحت بين 80 و400 أي بمتوسط يعادل 240.

وأن أرقام ال GOT تراوحت بين 70 و390 أي بمتوسط يعادل 230.

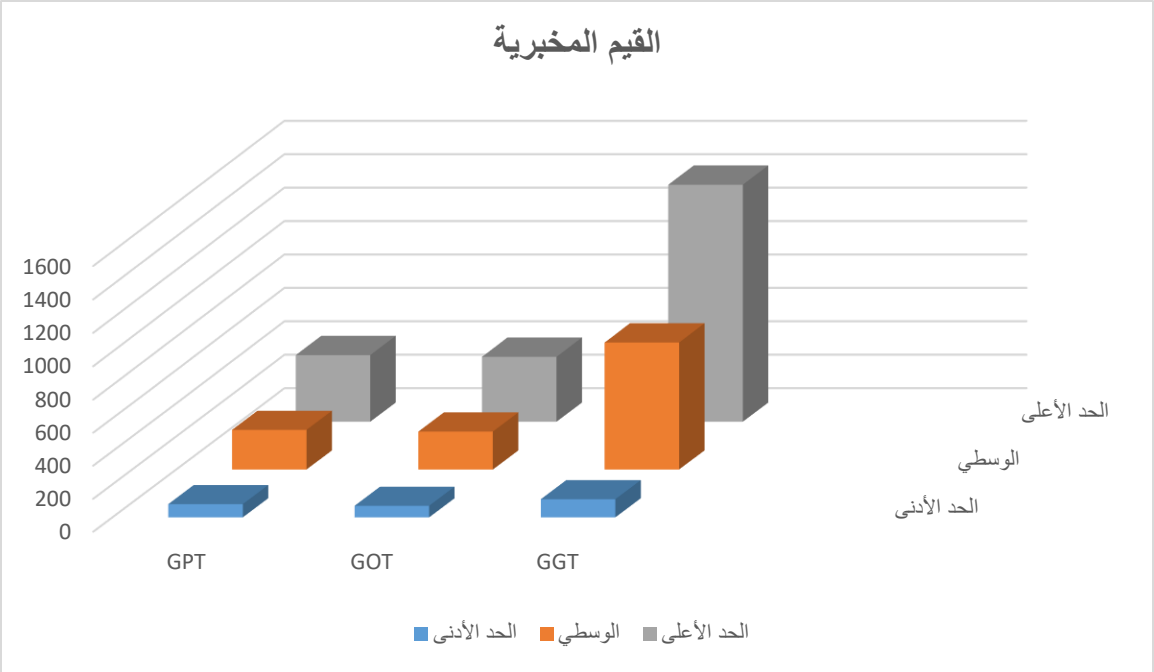
وأن أرقام ال GGT تراوحت بين 110 و1420 أي بمتوسط يعادل 765.

جدول رقم (8): القيم المخبرية لدى المرضى بحدودها العليا والدنيا

المخبريات	الحد الأدنى	الحد الأعلى	الوسطي
GPT	80	400	240
GOT	70	390	230
GGT	110	1420	765

نستنتج من الجدول السابق أن خمائر الكبد كانت مرتفعة لدى جميع مرضى الرتق لكن تنوع الإرتفاع من بسيط إلى متوسط لذلك إن الإرتفاع البسيط لخمائر الكبد قد يخفي رتق طرق صفراوية فهو مشعر ليس ذو أهمية برتق الطرق الصفراوية خارج الكبد.

كما نلاحظ الإرتفاع الملحوظ لدى جميع المرضى بقيمة الGGT, مع الإنتباه أن الإرتفاع البسيط لها يجب ألا ينفي رتق الطرق الصفراوية.



مخطط يوضح القيم المخبرية لدى المرضى بحدودها العليا والدنيا

نسبة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا عند مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد:

تبين من خلال دراستنا المجراة على 40 مريضاً رتق طرق صفراوية خارج الكبد أن 15 مريضاً منهم لديه إنتان بالفيروس المضخم للخلايا أي بنسبة 37.5%.

حيث تم الرجوع إلى أضابير المرضى المراجعين بيرقان ركودي بين عام 2015 وعام 2018 واختيار المرضى المثبت لديهم رتق طرق صفراوية خارج الكبد اعتمادا على الإستقصاءات وفتح البطن الإستقصائي مع تصوير الطرق الصفراوية بالجهاز القوسي أثناء العمل الجراحي والذي أثبت عدم عبور المادة الظليلة للعفج وبالتالي تم إجراء عملية كاساي لهم.

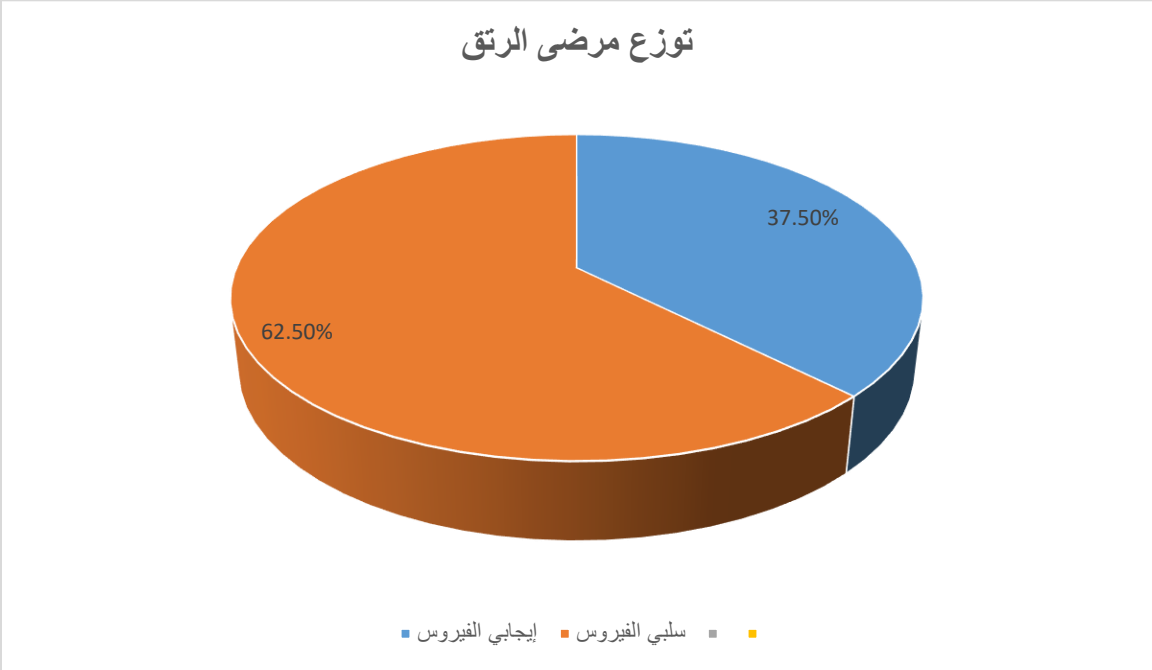
وبالعودة إلى الدراسة المجراة لهؤلاء المرضى تبين أن جميعهم مجرى له أضداد الإنتان الفيروس المضخم للخلايا نمط IGM

ومن كانت لديه الأضداد إيجابية بالمصل تم إجراء ال PCR له بالبول، وتبين من

خلال الدراسة أن عدد المرضى الذين أجروا عملية كاساي ولديهم أضداد إيجابية بالمصل مع PCRإيجابي 15 مريضاً من أصل 40 مريضاً أي بنسبة 37.5%.

جدول رقم (9): جدول يوضح نسبة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا عند مرضى الرتق

رتق طرق خارج الكبد	عدد المرضى	النسبة المئوية
إيجابيي الفيروس	**15**	**%37.5**
سلبيي الفيروس	**25**	**%62.5**



مخطط يوضح نسبة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا عند مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد

وبالمقارنة مع الدراسة الباكستانية التي أجريت في كاراشي عام 2011:

تبين أن نسبة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا عند مرضى الرتق خارج الكبد كانت 42% مقارنة مع 37.5% في دراستنا حيث كانت عينة الدراسة الباكستانية قد أجريت ع 33مريضاً مقارنة مع 40 مريضاً في دراستنا.

جدول رقم (10): مقارنة بين دراستنا والدراسة الباكستانية

	العدد الإجمالي للمرضى	نسبة الفيروس عند مرضى رتق الطرق الصفراوية
دراستنا	**40**	**%37.5**
الدراسة الباكستانية	**33**	**%42**

وبالمقارنة مع الدراسة الهندية التي أجريت عام 2015:

تبين أن نسبة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا عند مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد 40% مقارنة مع 37.5% في دراستنا. حيث كانت عينة الدراسة الهندية 52مريضاً مقارنة مع 40 مريضاً في دراستنا.

جدول رقم (11): مقارنة بين دراستنا والدراسة الهندية

	العدد الإجمالي للمرضى	نسبة الفيروس عند مرضى رتق الطرق الصفراوية
دراستنا	**40**	**%37.5**
الدراسة الهندية	**52**	**%40**

نستنتج مما سبق أن نسبة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد في دراستنا مشابهة تقريبا للدراسات العالمية.

المناقشة:

& نسبة رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد أكبر عند الإناث منها عند الذكور وكذلك نسبة مرضى الرتق إيجابيي الفيروس المضخم للخلايا أكبر عند الإناث من الذكور.

& إن العمر الأشيع بمشفانا لتشخيص رتق الطرق الصفراوية هو 2-3 أشهر والسبب الأساسي هو تأخر المرضى بمراجعة المشفى.

& إن معظم مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد في دراستنا كانت أوزان الولادة لديهم 2.5-3 كغ والعمر الحملي 37-38 أسبوع حملي.

& إن معظم حالات رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد إيجابيي الفيروس المضخم للخلايا راجعوا بفصل الشتاء وهو الفصل الأشيع الذي ينتشر فيه الفيروس المضخم للخلايا.

& اللون اليرقاني الأصفر المخضر وجد لدى جميع المرضى بالقصة والفحص السريري.

& مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد إيجابيي الفيروس المضخم للخلايا وجد لديهم بالفحص السريري ضخامة كبدية طحالية لدى الغالبية العظمى منهم، بينما وجدت الضخامة الكبدية المعزولة لدى غالبية مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد سلبيي الفيروس المضخم للخلايا.

& إن مدى ارتفاع قيمة خمائر الكبد ليس له علاقة بوجود الرتق أو عدم وجوده، فهناك مرضى ارتفعت لديهم خمائر الكبد ارتفاع بسيط ووجد من خلال الدراسة أن لديهم رتق طرق صفراوية خارج الكبد.

لكن قد يكون هناك علاقة بين قيمة خمائر الكبد ومدة وجود الرتق لدى المريض، فقيمة خمائر الكبد عند مريض مشخص حديثا بعمر باكر تختلف عن قيمتها لدى مريض مشخص بشكل متأخر.

& لقد وجد من خلال دراستنا أن ارتفاع الGGT ارتفاعا بسيطا لاينفي الرتق خارج الكبد.

& إن نسبة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا عند مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد في دراستنا 37.5% وهي مشابهة تقريبا للدراسات العالمية.

الخلاصة:

& الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا له علاقة مهمة برتق الطرق الصفراوية خارج الكبد كسبب إنتاني للرتق.

& أجريت العديد من الدراسات على علاقة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا مع رتق الطرق الصفراوية **داخل** الكبد لكن دراسات قليلة أجريت على علاقة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا برتق الطرق الصفراوية **خارج** الكبد.

& معظم حالات الرتق خارج الكبد المرتبطة بالفيروس المضخم للخلايا كشفت بفصل الشتاء.

& الإرتفاع البسيط لخمائر الكبد لاينفي رتق طرق صفراوية.

& إن رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد ذو الشكل المكتسب هو الأشيع لذلك يجب نفي الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا عند جميع مرضى رتق الطرق الصفراوية خارج الكبد.

التوصيات:

& الكشف المبكر والعلاج المبكر للفيروس المضخم للخلايا عند مريض الرتق يقي من الإختلاطات التالية لعملية كاساي وعلى رأسها إلتهاب الطرق الصفراوية الصاعد المتكرر.

& إجراء أضداد ال TORCH كمسح روتيني لكافة حديثي الولادة.

& الوقاية من الفيروس المضخم للخلايا لدى الأم وحديث الولادة ذات أهمية كبرى في منع تطور رتق طرق صفراوية لدى الطفل.

& ضرورة الإستقصاء المخبري عن الفيروس المضخم للخلايا لدى كل طفل لديه شك رتق طرق صفراوية.

& إجراء تتقييم دموي لدى كل امرأة حامل لكشف الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا.

& تفعيل المراكز الصحية بحيث يتم التنويه للنقاط التالية:

-غسل اليدين خاصة بعد تبديل الحفاض للطفل.

-تجنب تقبيل الطفل على الفم والخدين.

-تجنب مشاركة أدوات الطعام نفسها للطفل.

-عدم وضع لهاية الطفل بفم الأم.

& لدى دراسة أي طفل يرقان ركودي عدم الإكتفاء بالدراسة عند كشف إيجابية الفيروس المضخم للخلايا، بل لابد من استكمال الدراسة حتى نفي رتق طرق صفراوية مشارك.
وبالعكس لدى كشف وجود رتق طرق صفراوية ضرورة إجراء استقصاءات لنفي وجود الفيروس المضخم للخلايا وذلك لما لعلاجه من دور في تحسين النتائج بعد عملية كاساي.

& إجراء دراسة أوسع تشمل عدد أكبر من المرضى لما لهذا الموضوع من أهمية في فهم آليات رتق الطرق الصفراوية الذي يعتبر السبب الأشيع لتشمع الكبد عند الأطفال.

& ضرورة إجراء دراسة تتضمن علاقة الإنتان بالفيروس المضخم للخلايا برتق الطرق الصفراوية داخل الكبد.

المراجع:

1-Robert Wyllie, Jeffrey S.Hyams .Biliary Atresia and Neonatal Disorders of the Bile Ducts. **Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease**.

2- Kliegman, Stanton, St Geme .Biliary Atresia **.Nelson Textbook of Pediatrics 20.**

3-G.P.Jevon and J.E.Dimmick .**Biliary Atresia and Cytomegalovirus Infection.Orginal Articles.**

4-Gial J.Harrison, Feigin and Cherry. **Textbook of Pediatric Infection Disease 2018, Cytomegahoviruse** .Chabter 159, 1429

5-McKieman PJ,Baker AJ,Kelly DA**.The frequency and outcome of biliary atresia** in the UK and Ireland.Lancet 2000,355:25-9

6-Sanghai SR, Shah I, Bhatnagar S, Murhty A.**Incidence and prognostic factors association with biliary atresia** in western India.Ann Hepatol 2009, 8:120-2.

7-Fischler B ,Woxenius S,Nemeth A,Papadogiannakis N.**Immunoglobulin deposits in liver tissue from infants with biliary atresia and the correlation to cytomegalovirus infection** .J Pediatr Surg 2005 ,40:541-6.

8-Oliveira NL,Kanawaty FR,Costa SC,Hessel G.**Infection by cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis**.Arq Gastroenterol 2002,39:132-6.

9-Tezer H,Kara A ,Ceyhan M,Cengiz AB,Devrim I,et al.

Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children .Turk J Pediatr 2008, 50:228-34

10-Shen C,Zheng S,Wang W,Xiao XM**.Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus** .World J Pediatr 2008,4:123-6.

11-Bezerra JA,Spino C, Magee JC,Shneider BL,Rosenthal P,Wang KS,**Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia** .2014 may 7.311(17):1750-9.