



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال



دراسة التهاب الكبد بالحمة A الناكس ودور الستيروئيدات في العلاج

A Study of Recurrent Hepatitis A and the Steroid Effect in the Treatment

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

أعد في قسم الأطفال

إشراف الأستاذ الدكتور

مازن حداد

برئاسة الأستاذ الدكتور

سمير سرور

إعداد طالبة الدراسات العليا

د.منار جريس الخوري

2017 م

الاهداء

الى من كلل العرق جبينه ، فكلله الله بالهيبة والوقار
الى من علمني العطاء دون انتظار
الى النور الذي يضيء لي درب النجاح ..
الى الذي استمد منه قوّتي..
أبدأ وأختم باسمك ، يا من اذقتني طعم الدنيا الجميل ..

لك الشكر ابي

الى ملاكي في الحياة..
الى رفيقة دربي، بسمه حياتي وسر وجودي ...
الى كنزي الدائم ، و سر نجاحي ..
الى من رافقتني كلماتها واحلامها منذ حملت اولى حقائبي الصغيرة
وسارت معي الدرب خطوة بخطوة وماتزال...
بك عرفت ان الحياة اجتهاد وعنفوان ...

لك كل الاحترام امي

الى من تذوقت معهم اجمل الايام
كبرت وكبرت احلامي معهم.....
الى من كانوا وسبقوا سندي ومصدر قوتي في الحياة.....
الى من ارى التفاؤل في عينيهم ، والسعادة بضحكاتهم ووجودهم معي ...
افخر بكم دائما وابدا اخوة وزملاء

اخوتي باسل و وائل

الى من تعلمت منه واتعلم معه ان النجاح مفتاحه الاجتهاد ..
الى قدوتي وحافزي الاساسي لتحقيق جميع اهدافي ...
الى من كان وسبيقي نبراسا يضيئ حياتي...
المستقبل معك اكبر واوسع .. زميلا وصديقا وشريكا ...

نزار

الى من تشاركت معهم اجمل واصعب ايام الحياة...
الى من كانوا شركاء التعب والدراسة والاحلام...
الى من سأفتقدهم ، و اتمنى ان يفتقدوني

اصدقائي وزملائي

الى ارضي ووطني ، رسالتي هنا ، وروحي ستبقى هنا
اتمنى ان اراك سليما معافى كما كنت

كلمة شكر

الشكر الحقيقي الى من كان معلما واستاذنا ...
الى من تشرفت باشرافه على البحث ..
واعطاني الكثير من العلم والمعرفة والحكمة

استاذي الفاضل د.مازن حداد

والشكروالاحترام موصول للاساتذة اعضاء لجنة التحكيم
ا.د. لينا خوري... ا.د. مجيب ملحم

القسم النظري

الدراسة النظرية :



- المقدمة
- الآلية الإمراضية
- الوبائيات
- السريريات
- المخبريات
- الموجودات الشعاعية
- العلاجات
- الوقاية
- الأشكال الغير نموذجية وعلاجاتها

.....

❖ المقدمة:

فيروس التهاب الكبد A: (1)

VIROLOGY	HAV RNA
Incubation (days)	15-19
Transmission	
• Parenteral	Rare
• Fecal-oral	Yes
• Sexual	No
• Perinatal	No
Chronic infection	No
Fulminant disease	Rare

(1)

- التهاب الكبد A ناتج عن فيروس HAV ، و هو الفيروس الأكثر انتشارا من بين الفيروسات الاخرى المسببة لالتهاب الكبد الحاد ، حيث يعتقد أن التهاب الكبد A يمثل ما يقرب من 50٪ من جميع الأنماط الفيروسية الحادة من حالات التهاب الكبد الحاد. (1)
- بالرغم من أنه يمكن أن يحدث التهاب كبد صاعق ، الا ان ذلك نادرا ما يحدث (>1٪ من الحالات في الولايات المتحدة) .
- يحدث التهاب الكبد بال HAV عند البالغين بنسبة اكبر من حدوثه عند الأطفال.(1)

الإمراضية: (1)

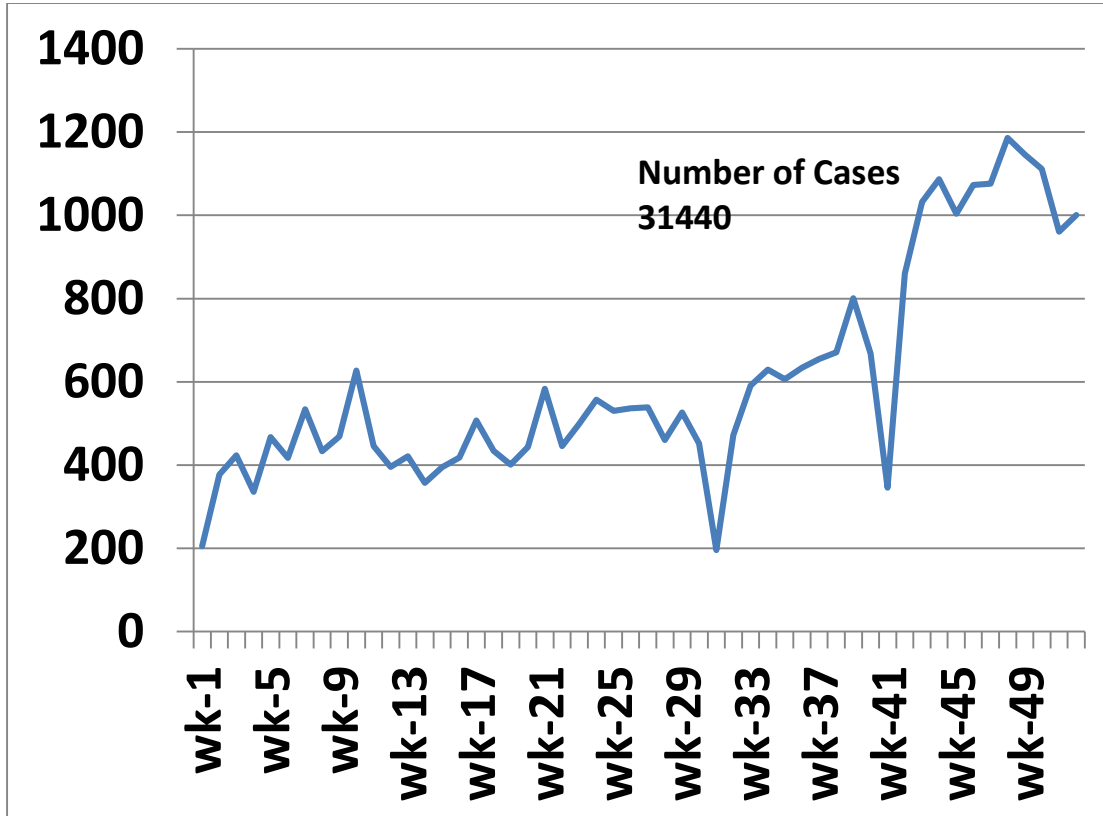
- HAV هو فيروس الحمض النووي الريبي RNA ، وهو عضو في عائلة بيكورنافيروس.
- ثابت بالحرارة حتى 60 درجة مئوية . (1)

- بات حاليا التهاب الكبد A أكثر انتشارا من قبل في مجتمعنا ، بسبب تراجع الوضع الصحي والبيئي الحالي لاسيما ضمن المدارس وايضا في أماكن الايواء والتجمعات السكانية (13) ، وتم رصد عدد من حالات قصور الكبد الصاعق التي أدت للوفاة ، ومع متابعة الحالات كشف عدد هام من حالات التهاب الكبد الناكس ايضا (14).



■ إحصائيات :

- يبين المخطط البياني التالي منحنى انتشار التهاب الكبد A حسب الأسابيع الوبائية خلال عام 2014 (13)
- حيث يوضح ازدياد نسبة الانتشار مع العام ليصل لذروته في الأسبوع 49 حيث يصل لـ 31440 حالة بسبب وجود الوافدات الجديدة (13)



(13) منحنى حالات التهاب الكبد A حسب الأسابيع الوبائية 2014

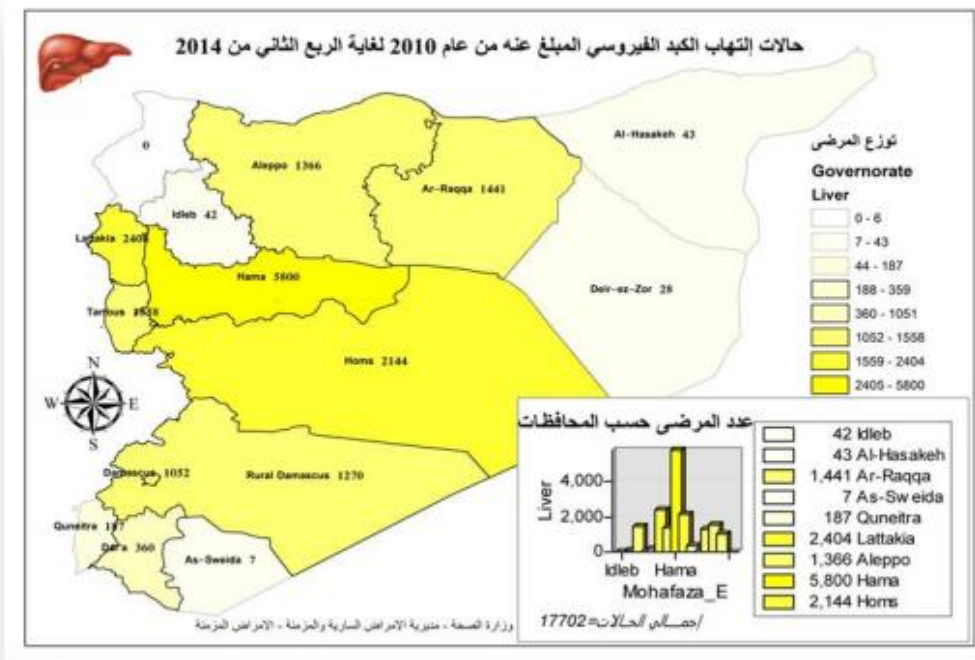
- يقدر حدوثه بـ 1.4 مليون إصابة جديدة سنوياً في العالم. (15)
- تحدث العدوى بفيروس HAV في جميع أنحاء العالم ولكنها أكثر انتشاراً في الدول النامية.
- ويذكر أنه في الولايات المتحدة (30-40%) من السكان البالغين لديهم دليل على عدوى HAV سابقة. (1)
- في البلدان النامية تسيطر العدوى لدى صغار الأطفال ، لذلك فانه من النادر ظهور أعراض لدى البالغين في هذه البلدان عند تكرار العدوى ، لحدوث إصابة لديهم في مرحلة الطفولة. (15)

- اما البلدان المتطورة فتكون النسبة منخفضة في كل الأعمار .

- وفي تقرير لوزارة الصحة السورية يبين توزع انتشار الفيروس في سوريا بين 2010-2014 (15)

وبائيات التهاب الكبد A في سوريا :

إحصائيات عام 2014: تبين المخططات البيانية المرفقة عدد الحالات المشتبهة في المحافظات السورية خلال الثلاثة أشهر الأخيرة من عام 2014 وهي حالات متلازمة يرقانية مشتبهة وهي في معظمها حالات التهاب كبد ألفي A.

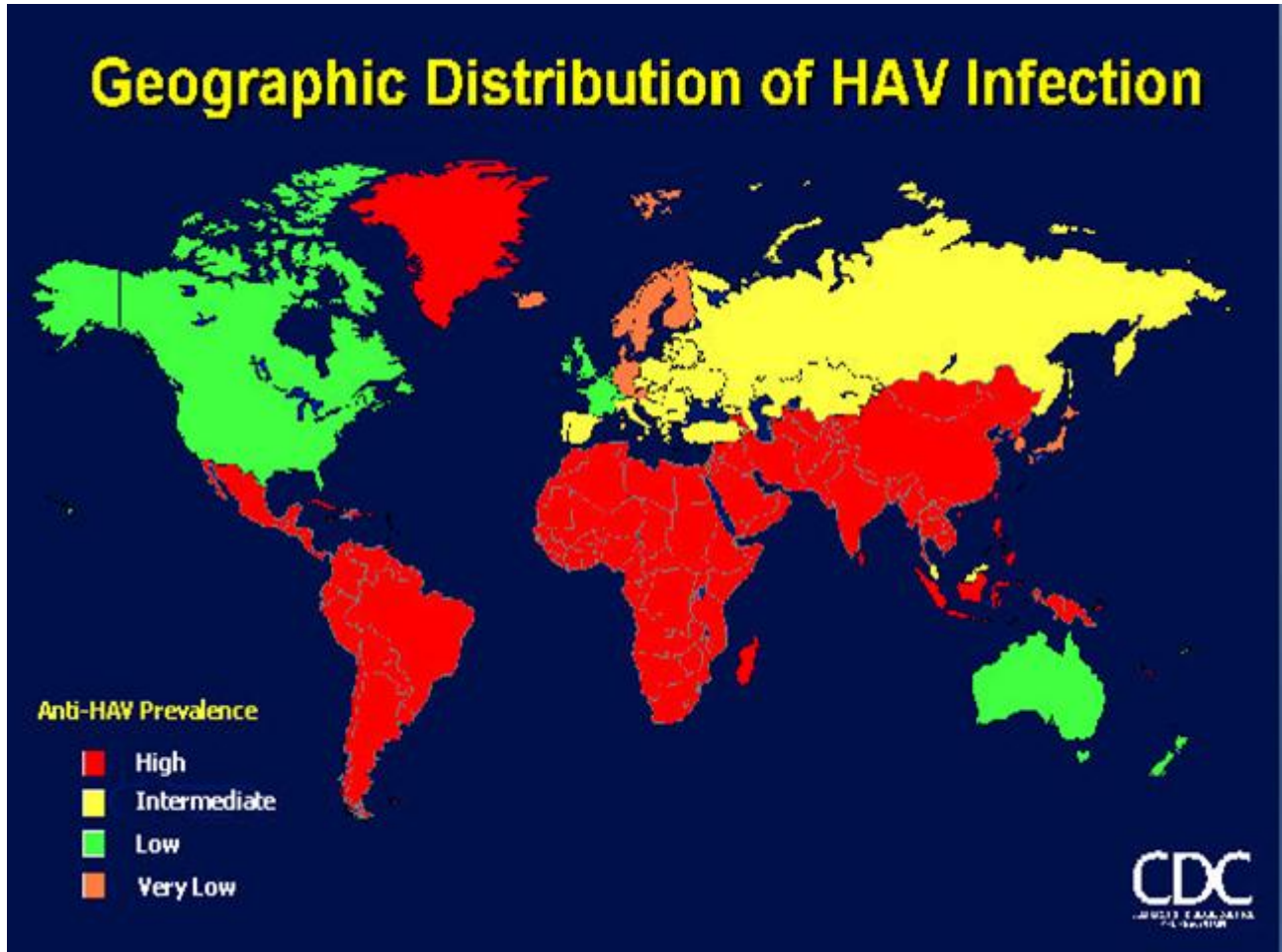


ويبين المخطط أعلاه أن نسبة الحالات المبلغ عنها للمتلازمة اليرقانية في المحافظات السورية لعام 2014م عن طريق نظام الإبلاغ المبكر كانت أعلى في مناطق: حمص- حماه , تليها محافظتي دمشق- ريف دمشق (نظراً للكثافة السكانية في هذه المدن) . حيث تبين درجة اللون الأصفر عدد الحالات (اللون الأغمق للحالات الأكثر عدداً).

(12)

- اما نسبة الانتشار عالميا:

يبين التقرير التالي توزع الإصابة في العالم ، حيث كانت بنسب مرتفعة في افريقيا وجنوب شرق اسيا وامريكا الجنوبية في عام 2014(13)



(13)

■ طرق العدوى

- HAV شديد السراية و الانتقال هو غالبا من قبل شخص لشخص عبر الطريق البرازي الفموي.(1)
- ترتبط العدوى عن طريق الأطعمة أو المياه الملوثة، أو بعد السفر إلى المناطق الموبوءة. وتذكر عدة حالات التي تسببها المحار الملوثة، التوت المجمد، والخضروات النيئة. (1)
- تم العثور على خطر متزايد من العدوى في الاتصال مع الأشخاص المصابين خاصة في مراكز رعاية الأطفال.
- تم تسجيل حالات متعددة من الإصابات في المدارس ورياض الأطفال في الولايات المتحدة مما يعكس كون المرض مرض مكتسب بالمجتمع .
- إن الانتشار الواسع عبر المياه والأطعمة تبرر تنفيذ عالمي لبرنامج التطعيم.

- الانتقال عن طريق الدم نادر جدا ويحدث بعد التبرع بالدم خلال مرحلة مبكرة من الطور البادري او خلال مرحلة تفيرس الدم من شخص لا عرضي.(8)
- الانتقال عن طريق الجلد نادر إلا عند بعض حالات استخدام الإبر الملوثة بالبراز المخموج بالفيروس فقد يسبب عدوى.
- الانتقال ضمن المشافي إلى العاملين نادر لأن معظم الحالات المقبولة تكون بعد بدء اللون اليرقاني وفي هذه المرحلة يكون الخمج أقل فعالية ومعدل طرح الحمى بالبراز قليل.
- الانتقال في فترة الحمل او ما حول الولادة من الام للجنين نادر.(14)
- كما ان HAV أثناء الحمل أو في الولادة لا يؤدي إلى زيادة اختلاطات الحمل (سواء نقص وزن الولادة، مخاض باكر، تشوهات جنينية ..) أو إلى الإصابة بالمرض سريريا عند الوليد حيث انه تنتقل الأجسام من نوع IgG بشكل منفعل عبر المشيمة.(13)
- لم يتم العثور على مصدر معروف في حوالي نصف الحالات.
- بعد الانتقال تتضاعف الحمى في الكبد وتطرح في الصفراء حيث تتواجد بأعلى تركيز لها في البراز وأعلى طرح لها يكون قبل بأسبوعين من ظهور اليرقان او ارتفاع خمائر الكبد، ثم يتراجع الطرح سريعا في البراز بعد ظهور اليرقان.(10)
- ذروة العدوى من الطفل المصاب قبل بأسبوعين من ظهور الأعراض السريرية وبعده بعدة أيام.
- يصبح الأطفال والبالغين غير معديين بعد أسبوعين من ظهور اليرقان.
- لا حالات إزمان .

متوسط الحضانة:

- فترة حضانة HAV حوالي 3 أسابيع وهي عادة تتراوح بين 15-50 يوم.(1)
- إفراز الفيروس مع البراز يبدأ في وقت متأخر من فترة الحضانة، ويصل ذروته قبل بداية الأعراض، ويزول بعد أسبوعين بعد ظهور اليرقان في كبار السن. وتطول مدة الإفراز الفيروسي عند الرضع.(7)
- سجلت حالات من استمرار الطرح الفيروسي في البراز عند حديثي الولادة المصابين استمرت حوالي 6 أشهر (10).
- بعض الدراسات أظهرت أن هذه الفترة عند الأطفال الأكبر و البالغين قد تصل ل 1-3 أشهر من بدء الأعراض السريرية.
- المريض لذلك معدي قبل الأعراض السريرية ويبقى كذلك إلى أن يتوقف الطرح الفيروسي.(1)

الآلية الإمراضية: (1)

- عند اجراء خزعة الكبد عند المصابين بالالتهاب، تتماشى الموجودات النسيجية مع رشاحة التهابية في المسافات البابية بخلايا لمفاوية و بلازمية و بالعات بالإضافة لوجود نخر كبدي مع تجدد للخلايا الكبدية . (9)
- تتبدل هذه الموجودات حسب مرحلة وشدة الالتهاب ، فالنخر الكبدي الذي يكون بقعي أو قطعي يتأخر بالظهور . (9)
- وبالرغم من هذه التبدلات تبقى البنية الفصيكية للكبد سليمة.
- أما التخرب الخلوي والركودة الصفراوية فهي أكبر وأوضح في HCV – HBV منه في HAV
- الموجودات غير نوعية وتتواجد في كل أشكال التهابات الكبد الفيروسيّة
- في التهاب الكبد الصاعق الموجودات النسيجية في ال HAV غير مميزة عن الأسباب الأخرى له وعادة الخلايا المسيطرة هي T8 .
- الأذية الخلوية للكبد ناتجة عن اللمفاويات التائية ونشاطها ضد مستضدات ال HAV
- نظرا لأن التهاب الكبد A محدد لنفسه ولم تسجل حالات إزمان فأنه من غير المستطاب إجراء خزعة كبد بشكل روتيني.

سريريا:

السير السريري النموذجي:

- نموذج العدوى للمصابين عادة تحت سريري او لاعرضي. (1)
- ذروة حدوث التظاهرات السريرية للإصابة بالتهاب كبد A بعد 4 أسابيع من التعرض للفيروس. (2)
- HAV هو المسؤول عن حالات التهاب الكبد الحاد غالبا، وهو غالبا لاعرضي مع ارتفاع القيم المخبرية لناقلات الأمين. (1) GOT, GPT
- الأعراض السريرية في كثير من الأحيان لا يمكن تمييزها عن أشكال أخرى من التهاب المعدة والأمعاء الفيروسي، وخاصة في الأطفال الصغار. (1)
- وجود اللون اليرقاني غير حتمي لذلك قد نجد له تصنيفين :

• التهاب كبد A يرقاني وآخر لا يرقاني.

- في الشكل اللايرقاني نفس التظاهرات السريرية إلا أنها اخف عادة.

- الأطفال الأقل من 6 سنوات يغلب النموذج اللايرقاني.(11)

- والمرض أكثر احتمالاً أن يكون له أعراض عند : (المراهقين الأكبر سناً أو البالغين، عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات الكبد الكامنة، وعند الذين يعانون من نقص المناعة) . (1)

- يمر المرض النموذجي بمرحلتين (14):

➤ **المرحلة البادرية (ما قبل اليرقانية):** تبدأ بحمى وتوعلك مع فقدان الشهية و غثيان وانزعاج بطني في الربع العلوي الأيمن من البطن وأحياناً إقياء وإسهال .

➤ **مرحلة اليرقان:** تبدأ بعد عدة أيام وتتميز بظهور اللون اليرقاني (اصفرار الجلد والأغشية المخاطية) وضخامة الكبد والطحال ، كما يتحول لون البول إلى البني (لون الشاي الغامق) وقد يصبح لون البراز فاتحاً (لون حواري).

❖ تشمل الأعراض : (8)

❖ بدء الأعراض مفاجئ لدى البالغين والأطفال الكبار.

✓ حمى عابرة غير مفسرة أقل من 39

✓ أعراض تنفسية (سعال- رشح – سيلان أنفي)

✓ أعراض معدية معوية (إسهال – ألم بطني – إقياء)

✓ تعب ووهن عام

✓ صداع

✓ نقص وزن خفيف

✓ اللون اليرقاني في الجلد والأغشية المخاطية

✓ اغمقاق لون البول.

✓ براز فاتح

✓ نقص شهية

✓ حكة مع ظهور اليرقان او تتأخر لأيام عنه.

- قد تكون جميعها متواجدة او منفردة.

- غياب اللون اليرقاني قد يؤخر التشخيص خاصة بوجود الأعراض السابقة وذلك نحو الأمراض الفيروسية الأخرى.

❖ من خلال الفحص السريري نجد : (1)

✓ لون يرقاني في الجلد والأغشية المخاطية

✓ حمى

✓ ضخامات عقدية رقبية

✓ ضخامة كبدية متوسطة ممضة

✓ ضخامة طحاليه

✓ الحبن في الشكل الصاعق

✓ وذمات محيطية في الشكل الصاعق

● أحد التقارير من مراكز الأوبئة الامريكية يبين أن نسبة الأطفال المخموجين اللاعرضيين: (6)(1)

✓ > 3 سنوات 84 %

✓ 5-3 سنوات 50 %

✓ < 5 سنوات 20 %

السير اللانمذجي ل HAV :

❖ الأشكال الأخرى السريرية تتضمن : (1)

✓ التهاب الكبد الناكس

✓ التهاب الكبد الصاعق

✓ التهاب الكبد الركودي

✓ التهاب كبد مناعي

✓ إصابات خارج كبدية:

- يمكن أن تتأثر أنظمة الأجهزة الأخرى خلال العدوى ب HAV الحاد. (2)

- تحدث ال Viremia او تقيرس الدم خلال الطور البادري للمرض وخلال المرحلة العرضية.

- العقد اللمفاوية والطحال يمكن أن تكون متضخمة. (5)

- نقي العظم قد يكون ناقص التنسج بشكل معتدل، وإن فقر الدم الشديد والمسبب للوفاة ذكر أحيانا.

- تقرح الجهاز الهضمي يمكن أن يحدث، وخاصة في الحالات الشديدة .

- بالإضافة لبعض حالات:

✓ التهاب البنكرياس الحاد

✓ التهاب عضلة القلب

✓ التهاب الكلية

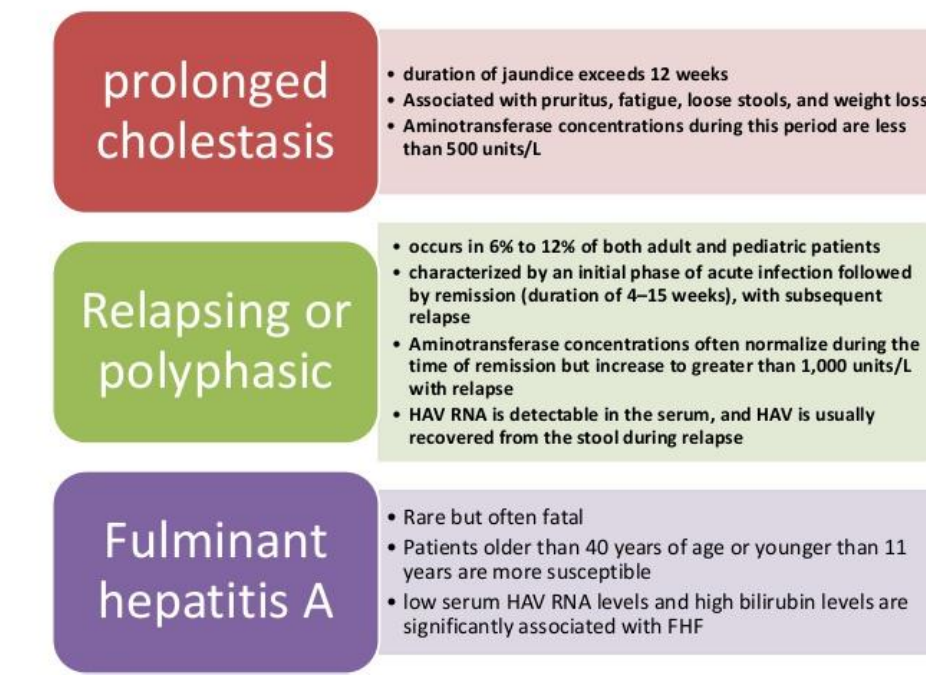
✓ التهاب المفاصل

✓ التهاب الأوعية الدموية

✓ تظاهرات عصبية منها:

- غيلان بارية
- التهاب نخاع مستعرض
- التهاب عصب وحيد
- رنج
- دوار

- يبين الشكل التالي الأنماط الأشيع للشكل اللانمذجي للمرض



(13)

التشخيص: (1)

❖ مخبريا:

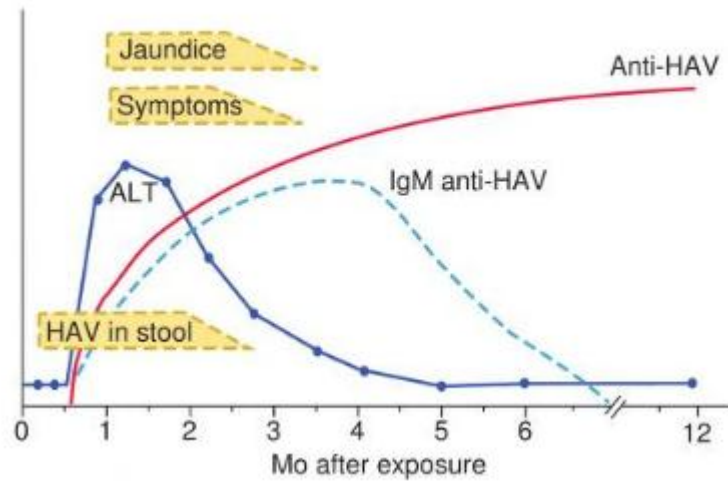
- يتم تشخيص الإصابة ب HAV الحادة عن طريق الكشف عن أضداد ال HAV على وجه التحديد، خاصة كشف (الغلوبولين المناعي IgM) عن طريق المقايضة المناعية .
- أو عن طريق تحديد الجسيمات الفيروسية في البراز من خلال PCR وهي مقايضة متاحة للاستخدام البحثي .
- الجدول التالي: (1) يوضح مقايضة الاضداد في حالات الاصابة بالمرض والفروقات بين (الانتان الحاد - الانتان المزمن - انتان سابق - بعد اعطاء اللقاح).

HAV	
ACUTE/ACTIVE INFECTION	
Anti-HAV IgM(+)	+
Blood PCR positive*	+
PAST INFECTION (RECOVERED)	
Anti-HAV IgG(+)	+
CHRONIC INFECTION	
N/A	-
VACCINE RESPONSE	
Anti-HAV IgG(+)	+

(1)

- المقايضة المناعية ل HAV بال IgM يمكن الكشف عنها عندما تكون الأعراض واضحة سريريا خلال 1-3 أيام، ويبقى إيجابيا لمدة 4-6 شهر بعد العدوى الحادة. (1)
- يتم الكشف عن هذه الأضداد عادة في غضون 8 أسابيع من ظهور الأعراض.(4)
- في حالات نادرة قد تستمر لسنتين أو أكثر
- وهي عند العرضيين تستمر فترة أطول.(1)
- الأضداد المرتفعة هي من نوع: IgA – IgG – IgM
- عيار ال IgG : موجود بقيم منخفضة في المرحلة الحادة ويرتفع بعد عدة أسابيع مع تراجع ال IgM .

- عيار ال IgA : موجود بنسبة قليلة ولا تقدم عادة أي مناعة.
- يظهر Anti HAV IgG بعد فترة وجيزة من الغلوبولين المناعي ويمثل علامة على العدوى السابقة أو التطعيم.
- يوضح بالجدول التالي (1) قيم الاضداد ونوعها حسب زمن الاصابة.



(1)

ونجد ايضا بالإضافة للأضداد : (8)

✓ ارتفاع في مستويات المصل من AST و GOT

✓ ارتفاع البيليروبين لكن عادة أقل من 10 مغ/د.ل ، ويكون أكثر لدى مرضى عوز G6PD ويكون على حساب اللامباشر بنسبة $< 50\%$

✓ ارتفاع في قيم الفوسفاتاز القلوية

✓ ارتفاع في قيم γ GT

✓ وظائف الكبد : PT – PTT – ALB عادة طبيعية

- وهي تعتبر مخبريات غير نوعية ولا تساعد على التفريق بين أسباب التهاب الكبد.
- لذلك لابد من دراسة فيروسية أخرى
- الاضطراب الأكثر حدوثا هو ارتفاع AST , ALT وهو يسبق الأعراض السريرية بأسبوع او أكثر ويصل لذروته بعد 3-10 أيام من ظهور الأعراض.(1)

- البيليروبين يرتفع في حالات الالتهاب الركودي .
- ارتفاع ال ALP متوسط وعادة أقل من 3 اضعاف الطبيعي.
- γ GT ارتفاعها أقل من 3-10 اضعاف الطبيعي.
- ال IgM بقيم أعلى مما هي عليه في الإصابة ب HBV
- تعود القيم المخبرية للسواء بعد 2-3 أشهر اما استمرارها أكثر فيدل على الشكل الركودي من HAV .

❖ الموجودات الشعاعية : (1)

- من خلال الفحص بالإيكو (الامواج فوق صوتية) نجد في الحالات الغير مختلطة :
 - ✓ وذمة بجدار المرارة
 - ✓ ضخامة عقد لمفاوية بطنية
 - ✓ نادرا حبن

❖ التشريح المرضي :

الخزعة المجراة غير نوعية ولا تفرق أسباب التهابات الكبد لذلك لا تجرى بشكل روتيني.(8)

❖ الاختلاطات : (1)

- معظم الحالات بحالة شفاء تام ، لكن سجلت بعض الاختلاطات خاصة لدى الكبار ومضعفي المناعة أو الذين لديهم أمراض كبدية .(1)
- تحدث حالات فيريميا الدم في الحالات الحادة
- نسبة خطورة التهاب الكبد الصاعق $>0,3\%$ في الولايات المتحدة وتصل ل 40% في الدول النامية.(1)
- سجلت حالات Prolonged cholestatic Syndrome التي قد تستمر أشهر.
- ومن الاختلاطات الحبن وسوء امتصاص الشحوم وهي تعالج دوائيا دون اختلاطات.

- يوضح الجدول التالي اختلاطات الاصابة بال HAV الحاد.(12)

الجدول 35: اختلاطات التهاب الكبد الهموي الحاد.	
• القصور الكلوي.	• القصور الكبدي الحاد.
• التهاب الكبد المزمن.	• متلازمة ما بعد التهاب الكبد.
• كارسينوما الخلية الكبدية.	• أمراض النسيج الضام.
• التهاب الكبد الركودي.	• التهاب جلد النهايات الحطاطي.
• فقر دم لا تنسجي.	• التشمع (التهاب الكبد B , C).
• فرقية هينوخ-شونلاين.	• التهاب الكبد الناكس (سريرياً، كيمائياً).
	• فرط بيلروبين الدم (متلازمة جيلبرت)*.
* قد تكشف متلازمة جيلبرت عند المريض الذي أصيب بالتهاب الكبد الهموي لدى متابعته.	

(12)

العلاج: (1)

- العلاج داعم فقط فلا يوجد علاج نوعي .(1)
- بالتغذية الجيدة والوقاية من الاختلاطات وقد تستلزم بعض الحالات إقامة مشفوية .
- المراقبة تكون ب GPT وال GOT قد تفيد حيث لا يوجد مضاد فيروسي نوعي فعال.(1)

العلاج الداعم يشمل (15)

- ✓ حمية ناقصة الدسم تفيد في تخفيف الغثيان والإقياء ولا ضرر من تناول القليل منها
- ✓ حمية سكرية قد تكون مقبولة من الطفل
- ✓ يعطى للمريض حمية غذائية تحوي 2000-3000 كيلو كالوري يومياً. ولكن في بداية المرض لا يتحمل المريض هذه الحمية بسبب القهم والغثيان، عندها يمكن الاستعاضة عنها بعصائر الفواكه والغلوكوز فهي مقبولة أكثر. (15)

✓ مضادات الإقياء

- ✓ بعض الحالات قد تتطلب قبول مشفوي بسبب شدة الإقياءات أو رفض الطفل للطعام ويخرج الطفل من المشفى عند تحسن التقبل الفموي
- ✓ يجب تجنب الادوية إن كان ذلك ممكناً ولاسيما في التهاب الكبد الشديد لأن العديد منها يستقلب في الكبد، هذا الأمر ينطبق بشكل خاص على المركبات والمسكنات .

العلاج المناعي : (1)

- يشمل إعطاء الغلوبولين المناعي Ig .
- نتائج الإعطاء العضلي من الغلوبولين المناعي Ig (0.02 مل / كغ) ممتازة ، و ذلك قبل التعرض أو بعد التعرض للعدوى.
- يكون الغلوبولين المناعي مفيداً في 85% من الحالات قبل التعرض.
- ويوصى الغلوبولين المناعي للوقاية من التعرض للمسافرين إلى البلدان التي يتوطن فيها فيروس نقص المناعة البشرية، وهو يوفر فعالية و حماية لمدة تصل إلى 3 أشهر.
- لقاح HAV يعطى في أي وقت قبل السفر.
- يعطى الغلوبولين عضلياً .
- إن إعطاءه لا يتداخل مع الاستجابة المناعية للقاح شلل الأطفال أو الحمى الصفراء أو اللقاحات المقتولة بشكل عام.
- قد يتداخل إعطاءه مع الاستجابة المناعية للقاحات الحية المضعفة مثل الحصبة والنكاف والحصبة الألمانية.
- يعطى الغلوبولين عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 12 شهر من العمر والمرضى الذين لديهم حساسية لمكون اللقاح .
- لذلك يؤجل إعطاء هذه اللقاحات عادة 5 أشهر.(1)
- ولا يعطى الغلوبولين قبل أسبوعين من إعطاء اللقاحات .
- إذا كان من المقرر السفر في فترة اقل من 2 أسبوع فالمرضى الأكبر سناً وأولئك الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة أو الأمراض الطبية الأخرى يجب أن يعطوا الغلوبولين واللقاح .

- يجب أن يعطى الغلوبولين في الوقاية في حالات ما بعد التعرض في أقرب وقت ممكن (ليست فعالة أكثر من 2 أسبوع بعد التعرض).
- ويفضل أيضا في المرضى الأكبر سنا من 40 سنة من العمر.
- اما اللذين تتراوح أعمارهم بين 12 شهر و 40 سنة يفضل إعطاء اللقاح.
- العلاج البديل هو تحصين المرضى غير الملقحين سابقا الذين هم 12 شهر من العمر أو أكثر مع الجرعة المناسبة من اللقاح حسب العمر في أقرب وقت ممكن.
- لا ينصح الغلوبولين بشكل روتيني خاصة حالات فردية من التعرض المتقطع خارج المنزل (مثل حماية العاملين في المستشفيات أو زملاء الدراسة).
- اللقاح لديه العديد من المزايا على الغلوبولين المناعي، بما في ذلك :
 - ✓ حماية طويلة الأجل
 - ✓ توافر وسهولة الإدارة
 - ✓ مع تكلفة مماثلة أو أقل من الغلوبولين.
- إعطاء الغلوبولين يجهض الخمج ولا تتشكل أضداد للفيروس بالتالي امكانية الإصابة عند التعرض لاحقا لا تتبدل
- بالرغم من أن التهاب الكبد قد يكون لاعرضي عن الرضع وصغار الأطفال إلا أن الوقاية قبل التعرض تمنع الإصابات الشديدة.
- يبين الجدول التالي طرق التمنيع وافضليتها وذلك حسب العمر والحالة المرضية (1)

PREEXPOSURE PROPHYLAXIS (TRAVELERS TO ENDEMIC REGIONS)

AGE	EXPECTED EXPOSURE DURATION	DOSE
<1 year of age	<3 months	Ig 0.02 mL/kg
	3-5 months	Ig 0.06 mL/kg
	Long term (>5months)	Ig 0.06 mL/kg at departure and every 5 mo thereafter
≥1 year of age	Healthy host	HAV vaccine
	Immunocompromised host, or one with chronic liver disease or chronic health problems	HAV vaccine and Ig 0.02 mL/kg

POSTEXPOSURE PROPHYLAXIS*

EXPOSURE	RECOMMENDATIONS
≤2 wk since exposure	<1 year-old: Ig 0.02 mL/kg Immunocompromised host, or host with chronic liver disease or chronic health problems: Ig 0.02 mL/kg and HAV vaccine >1 year and healthy host: HAV vaccine, Ig remains optional Sporadic non-household or close contact exposure: prophylaxis not indicated*
>2 wk since exposure	None

الوقاية : (8)

- المرضى المصابين بال HAV معديون لمدة أسبوعين قبل ظهور اللون اليرقاني أو الأعراض السريرية بأسبوعين وبعدها بما يقارب من 7 أيام. (1)
- ينبغي استبعاد الأطفال المصابين من المدرسة ومراكز رعاية الأطفال كما يمنع العمل خلال هذه الفترة. (1)
- تقسم الوقاية لما قبل التعرض وأخرى ما بعد التعرض.

■ الوقاية قبل التعرض : (8)

- إجراءات صحية عامة : (15)(13)

✓ الحذر بغسل اليدين ضروري وخاصة بعد تغيير حفاظات وقبل تحضير الطعام.

✓ التنظيف الجيد للحمامات ومنع التماس المباشر مع أدوات الطعام للطفل المصاب وذلك لمدة 1 أسبوع بعد ظهور الأعراض.

✓ عزل تماس (أيدي - أطعمة - ملابس) لضمان عدم نقل المرض للمخالطين.

✓ التطهير والتخلص الصحي من البراز والبول والدم

✓ التنقيف الصحي الجيد

✓ التمتع الوقائي قبل او بعد التعرض

✓ إعطاء اللقاحات.

➤ الجدول التالي صادر عن وزارة الصحة السورية.(14)

يبين طرق الوقاية من التهاب الكبد الوقائي



طرق الوقاية من العدوى بالتهاب الكبد الوبائي A:

تعتمد الوقاية من الإصابة بالتهاب الكبد A على النقاط الثلاثة الأساسية التالية:
تناول الطعام والشراب الآمن - الإصحاح البيئي - التلقيح

ينصح باتباع الإجراءات الوقائية التالية :

1. النظافة الشخصية وتكرار غسل اليدين بالماء والصابون قبل تحضير الطعام وتناوله وبعده وبعد الخروج من المراض
2. استخدام الماء النظيف عند تحضير الطعام وطبخه
3. تأمين ماء نظيف عن طريق كلورة المياه أو غليها
4. طبخ الطعام جيداً في مكان نظيف
5. إعداد الطعام لوجبة واحدة وتناوله بعد التحضير مباشرة
6. حفظ الطعام في البراد وحمايته من وصول الحشرات والقوارض والحيوانات و الكيمويات
7. وقاية المخالطين للمرضى بتخصيص أدوات شخصية خاصة بالمرضى كإجراء وقائي لمنع انتقال المرض إلى المخالطين
8. تجنب استعمال صنابير المياه للشرب مباشرة وخاصة في المدارس والتجمعات السكنية الكبيرة ومناهل المياه العامة
9. الإبلاغ الفوري عن الحالات المشتبّهة بمراجعة أقرب مركز صحي .

• الوقاية بعد التعرض: (13)(14)(15)

-الإجراءات الوقائية للمخالطين:

يفيد إعطاء الغلوبولين المناعي بمقدار 0.02 مل/كغ خلال أسبوعين من آخر تعرض، ويفضل أن يعطى بأسرع وقت ممكن. (1)

وذلك لكل المخالطين لمصاب بالتهاب الكبد الوبائي وهم على تماس صميمي معه.

الفحوص المصلية للمخالطين غير مستطبة (6)

✓ فهي مكلفة
✓ تؤخر إعطاء الغلوبولين المناعي

- وليد الام المصابة بالتهاب الكبد A لا ينصح بعزله لغياب حالات الإزمان من الإصابة.
- الإصابات العرضية الشديدة عند الولدان والرضع نادرة
- الانتقال من الأم لجنينها نادر
- إعطاء الغلوبولين المناعي بجرعة 0.02 مل/كغ لوليد أم ظهرت لديها الأعراض قبل الولادة بأسبوعين حتى بعدها بأسبوع لم تثبت فعاليته. (1)

• الإجراءات الوقائية للعاملين المماسين للمصابين (14)

- إن العاملين في المدارس ورياض الأطفال والمشافي لديهم خطورة أعلى للإصابة بالتهاب الكبد A لذلك تستطب الاختبارات الكشفية لأضداد الحمى A في الحالات المشتبهة.

تعتبر الإصابة مشتبهة في حال تم كشف الإصابة لدى:

- ✓ طفل او عامل ضمن رياض الأطفال
- ✓ وجود حالات مصابة ضمن أسرتين على الأقل خلال 6 أسابيع من الإصابة

- يتم إعطاء الغلوبولين المناعي في الحالات السابقة حسب التالي :

- لدى العاملين الغير ممنعين سابقا وعلى تماس مباشر مع الحالة المرضية
- لدى الأطفال الغير ممنعين وهم في نفس غرفة المصاب

- أما في حال كانت الإصابة لدى طفل رضيع فإن الغلوبولين مستطب لجميع الأطفال والعاملين الغير ممنعين
- يستطب إعطاء الغلوبولين للأطفال والعاملين الجدد حتى 6 أسابيع من كشف آخر حالة في المركز.
- تأخر كشف الإصابة الوافدة أكثر من 3 أسابيع من كشف الحالة استطباب للغلوبولين
- كشف المرض عند أكثر من عائلة واحدة استطباب للغلوبولين أيضا
- في الدول التي يطبق فيها اللقاح بشكل روتيني يستطب إعطاء اللقاح مع الغلوبولين المناعي
- يجب إيقاف العمل او الدوام ضمن المدارس او رياض الأطفال حتى أسبوع من بدء المرض
- من الممكن عودة الإصابة بعد إعطاء الغلوبولين الوقائي .
- من الممكن إعطاء اللقاح خلال أول أسبوعين من بدء العمل للعمال الجدد في حال كون خطورة التعرض منخفضة .
- التعرض في المدارس في الدول التي يعطى فيها اللقاح بشكل روتيني في حالة انتشار المرض يستطب إعطاء اللقاح مع الغلوبولين المناعي
- أما في باقي الدول يعطى فقط الغلوبولين
- وجود حالة واحدة فقط في المدرسة لا يستطب اي إجراء وقائي

الوقاية في المشافي :

- حدوث الإصابة في المشافي استطباب حتمي لإعطاء الغلوبولين لمن هم على تماس صميمي مع الحالة
- إعطاء الغلوبولين للأطباء والكادر التمريضي غير مستطوآمن.في حال انتشار المرض فيما بينهم .
- إعطاء اللقاح مستطب في حال كان التعرض متكرر.

اللقاح : (1)

- يتوافر نوعين من اللقاح المعطل، كلاهما فعال مناعيا وآمن .
- يسمىان بـ Havrix و Vaqta .

- يتميز الثاني عن الأول بعدم وجود المادة الحافظة.
- إن اللقاح المعطل يعطي مناعة فعالة جدا دون اختلاف تأثير أحدهما عن الآخر .
- كان للقاحات تأثير كبير على الوقاية من الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية.(1)
- تمت الموافقة على اللقاحات للأطفال الأكبر من 12 شهر.
- ويعطى على جرعتين عضليا، الجرعة الثانية بعد 6-12 شهر من الأولى.
- يحدث الانقلاب المصلي بعد أسبوعين من الجرعة الأولى لل Havrix وبعد شهر من الثانية.
- أما الانقلاب المصلي بعد لقاح ال vaqta تحدث بعد شهر من الأولى.
- معدلات الانقلاب في الأطفال تتجاوز 90% بعد الجرعة الأولية وتصل ل 100% بعد الجرعة الثانية.
- يستمر عيار الأجسام المضادة الوقائية لفترة أطول من 10 سنوات في غالبية المرضى.
- فعالية اللقاح عند الرضع غير مثبتة بالرغم من حدوث الانقلاب المصلي بنسب عالية الا أن الأضداد تكون أقل .
- الاستجابة المناعية عند الأشخاص والمرضى الأكبر سنا، وأولئك الذين يعانون من أمراض مزمنة قد يكون دون المستوى الأمثل.
- تمت الموافقة على لقاح HAV مع لقاح HBV في البالغين الأكبر من سن 18 سنة ويسمى ب **Twinrix**.
- يحتوي Twinrix على HAV ومستضدات فيروس التهاب الكبد B. يحتوي توينريكس على جرعة أصغر من HAV، ويشار إلى التحصين النشط فقط.
- الأشخاص الذين لا يقل عمرهم عن 12 شهر، يكون اللقاح أفضل من الغلوبولين المناعي من أجل التعرض للمرض والوقاية بعد التعرض .
- في الولايات المتحدة وبعض البلدان الأخرى، التطعيم الشامل هو الآن الموصى به لجميع الأطفال الأكبر سنا من 12 شهر.
- ومع ذلك تظهر الدراسات >50% من المراهقين في الولايات المتحدة قد تلقوا جرعة واحدة من اللقاح، و >30% تلقوا سلسلة اللقاح كاملة.

- اللقاح فعال في الحد من التفشي السريع لفيروس نقص المناعة البشرية بسبب الانقلاب المصلي وفترة حضانة طويلة من المرض.
- أظهرت بعض الدراسات أن فعالية اللقاح في منع الخمج العرضي تتراوح بين 95-100%
- عند تلقيح الأطفال واليافعين بلقاح التهاب الكبد A ينتج عنه انخفاض سريع في نسبة حدوث المرض خلال عدة سنوات من التلقيح في المجتمعات الموبوءة.
- بعد إعطاء اللقاح نادراً ما يتم كشف أضداد ال HAV من نوع ال IgM انما تكشف النمط IgG
- أضداد الحمى A من نوع IgG بعد إعطاء اللقاحات أقل ب 10 مرات على الأقل من تلك التي تظهر بعد الإصابة بالخمج.
- لم يعرف حتى الآن القياس النظامي للأضداد حتى نقول هناك مناعة جيدة بعد اللقاح.(1)
- لم يتم حتى الآن معرفة الحاجة لجرعات داعمة من اللقاح
- تبقى الأضداد موجودة حتى 3 سنوات بعد التلقيح
- إلا أن فترة الحماية من الخمج تبقى أكثر من 10 سنوات (1)
- يستطع اللقاح عند :

- 1- مدمني المخدرات
- 2- مرضى اضطراب عوامل التخثر
- 3- المصابين بالأمراض الكبدية المزمنة
- 4- المجتمعات التي يستوطن فيها الفيروس
- 5- المماسين في حال الوافدات الجدد
- 6- المدارس وروض الأطفال كما ذكر سابقاً

➤ **إما اللقاح الحي لم يستطع بعد :** فهو لا يقدم فائدة إضافية للمقتول.(1)(15)

- يظهر الجدول التالي كمية وكيفية وفترة اعطاء لقاح HAV حسب النوع

Active Immunization Schedule for Hepatitis A

VACCINE	AGE	DOSE	NUMBER OF DOSES	SCHEDULE
Havrix	12 months to 18 years	720 ELISA units per 0.5 mL	2	0* and 6 to 12 months
	18 years and older	1,440 ELISA units per mL	2	0* and 6 to 12 months
Vaqta	12 months to 18 years	25 U per 0.5 mL	2	0* and 6 to 18 months
	18 years and older	50 U per mL	2	0* and 6 to 18 months
Twinrix† (hepatitis A/B)	18 years and older, regular schedule†	720 ELISA units/20 mcg per mL	3	0,* 1, and 6 months
	18 years and older, accelerated schedule†	720 ELISA units/20 mcg per mL	4	Days 0,* 7, and 21 to 30, with a booster at 12 months

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.

(15)

- في بداية من حزيران/يونيو 2016 استخدم 16 بلداً لقاح التهاب الكبد A (15) في التمنيع الروتيني للأطفال على المستوى الوطني (منها 6 بلدان في الإقليم الأمريكي، و3 بلدان في أقاليم شرق المتوسط، و4 بلدان في الإقليم الأوروبي، و3 بلدان في أقاليم غرب المحيط الهادئ).
- مع أن بلدانا كثيرة تتبع نظاما ثنائي الجرعة من اللقاح المعطل ضد الالتهاب الكبدي A فإن بلدانا أخرى قد تنتظر في إدراج جرعة أحادية من هذا اللقاح المعطل في جداولها الخاصة بالتحصين.
- وفيما يخص التحصين استجابة للانتشار السريع للمرض فإن التوصيات المتعلقة بالتلقيح ضد التهاب الكبد الوبائي ينبغي أيضا أن تكون خاصة بالموقع تحديدا.
- وإن سهولة الإسراع في تنفيذ حملة تطعيم واسعة النطاق يجب أن تكون محققة. (15)

- وتحقق حملات التلقيح الموجهة إلى مكافحة فاشيات المرض على صعيد المجتمعات المحلية بنجاح باهر في المجتمعات الصغيرة في حال شُرِع في شن تلك الحملات مبكرا وحقت معدلات تغطية عالية بين صفوف العديد من الفئات العمرية.
- وينبغي أن تُستكمل جهود التلقيح بأنشطة التنقيف الصحي لتحسين خدمات الصحة العامة وممارسات النظافة العامة.

• التأثيرات الجانبية للقاح: (13)

- ✓ الترفع الحروري.
- ✓ الحرارة الموضعية
- ✓ الالم مكان الحقن
- ✓ مضض مكان الحقن
- ✓ في حال التحسس تجاه احد مكونات اللقاح تتطور تظاهرات سريرية شروية وقد تصل للصدمة التحسسية
- نسبة التأثيرات الجانبية تماثل التأثيرات الجانبية الناتجة عن اللقاحات الأخرى المطبقة بشكل واسع
- يمنع إعطائه في حال التحسس لأحد مكوناته أو تحسس للألمنيوم أو الإيثانول.
- لا يستطب إعطائه للمثبطين مناعيا فهو غير فعال
- خطورته على الحوامل غير مثبتة
- يحدث انقلاب مصلي بعد الجرعة الأولى منه بنفس الفترة مع الانقلاب الحاصل بعد التمنيع المنفعل لكن نسبة الأضداد مختلفة
- إعطائه مع الغلوبولين المناعي يزيد من سرعة تأثيره حيث تقل الفترة عن أسبوعين.
- يمكن إعطائه مع لقاحات أخرى لكن بمكانين مختلفين و بمحقنين مختلفين
- لا تستطب الاختبارات المناعية لمعايرة الأضداد بعد التلقيح بسبب فعاليته الكبيرة عند الأطفال والبالغين، كما أن المستويات المنخفضة قد لا تكشف.

الإنذار: (1)

- إنذار الإصابة بال HAV ممتاز، مع عدم وجود على المدى الطويل أية مضاعفات.
- المضاعفات الخطيرة الوحيدة هي التهاب الكبد الصاعق.

- لا تزال العدوى HAV سبب رئيسي للمراضة ، فأن لها تأثيرا اجتماعيا واقتصاديا عاليا خلال الأوبئة وفي البلدان المتوطن فيها الفيروس.
- بلغ النسبة العامة للموادة التالية لالتهاب الكبد الحموي الحاد حوالي 0.5% عند المرضى الأصحاء الذين تقل أعمارهم عن 40 سنة، ولكنها تصل حتى 3% عند الذين تزيد أعمارهم عن 60 سنة، وقد ترتفع لنسبة أعلى عند المرضى المصابين بأمراض أخرى خطيرة مثل الداء الكبدي المزمن أو اللفوما أو الكارسينوما. (7)

❖ الأشكال اللانموزجية للإصابة بالتهاب الكبد A

✚ أولا :التهاب الكبد A الناكس

❖ تعريف النكس : (15) (17)

- يشخص النكس لدى:
 1. طفل مصاب مسبقا بال HAV ومثبت لديه.
 2. تحسن مخبري بتراجع قيم ناقلات الأمين أو عودتها للطبيعي
 3. مع أو بدون الأعراض السريرية.
- إن تعريف نكس الإصابة بالتهاب الكبد A هو : عودة الأعراض السريرية أو الموجودات المخبرية خلال فترة 3 أسابيع من الشفاء التام (7) وخلال أقل من سنة من بداية الإصابة
- إن النكس ناتج عن تداخل بين آلية مناعية لتفعيل فيروسي مستمر و استمرار الإنتان (4)
- النكس يكون لمرة واحدة أو أكثر
- إن نسبة حدوث النكس تتراوح ما بين 1.5% ل 11 %
- التهاب الكبد A الناكس تظاهرة شائعة نسبيا ومعظم الحالات لا تستلزم استشفاء

فمن الناحية السريرية : (1) (5)

- يقلد النكس من حيث الأعراض الشكل البدئي منه لكن عادة بصورة أخف

- الموجودات السريرية غير نوعية

- يميل المصابين للشكل الركودي في حالة النكس حيث تسيطر الأعراض التالية بنسبة أعلى مما هي عليه في الإصابة الحادة:

- ✓ حكة

- ✓ لون براز فاتح

- ✓ تغير بلون البول

- ✓ اللون اليرقاني في الجلد والأغشية المخاطية

- قد يكون النكس مخبري فقط دون أية أعراض سريرية بحدوث ارتفاع واضح بأرقام GOT و GPT

- قد يطور بعض المرضى إصابات خارج كبدية وهي أقل من حالات ال HBV

- أن نمط هذه التظاهرات يوجه نحو الآلية المناعية فيها:

- ✓ التهاب مفاصل

- ✓ التهاب اوعية

- ✓ التهاب جلد

- ✓ طفح جلدي عابر

- ✓ ارتفاع غلوبولينات مناعية

- ✓ ارتفاع العامل الرثياني RF

أما من الناحية المخبرية: (1)(5)

- عودة ارتفاع ناقلات الأمين لقيم قد تصل ل 1000 وحدة /لتر

- أزداد ال IgM

- كشف حمى A في البراز الذي يؤكد بقوة الإصابة

- كشف ال HAV RNA في المصل يؤكد الإصابة

- إن تطور النكس وسيره سليم فالشفاء هو القاعدة

- فترة النكس قصيرة لكن قد تصل ل4 أشهر(1)

- النكس المخبري يستمر فترة أطول من السريري وقد تصل ل12 شهر

- يكشف النكس بوجود أزداد ال IgM بشكل حتمي

- هذا ولابد من نفي الأسباب الفيروسية الأخرى :

- HBV
- CMV
- HCV
- TOXO

❖ العوامل المؤهبة للنكس: (13)

- تم ذكر عوامل متعددة مؤهبة للنكس دون أن يتم تأكيد أي منها بشكل مطلق:

- 1- العلاج بالستيروئيدات في الطور الأول وخاصة الراكودي
- 2- التهاب الكبد التالي لتناول كحول
- 3- إيقاف العلاج بالأنترفيرون في حال استخدم بالطور الصاعق

❖ الآلية المرضية: (1)

- هناك العديد من النظريات التي لم تثبت بشكل كاف:

A. آلية مناعية: استجابة مناعية شاذة ل HAV

B. تفعيل فيروسي مستمر

❖ الآلية المناعية:

- تفسر هذه الآلية الإصابة بالنكس في التهاب الكبد A بالسبب المناعي.

- تدعم هذه الآلية بالموجودات التالية: (3)

✓ وجود معقدات مناعية في طور النكس بمرحلة متأخرة ، وتشبه هذه المعقدات تلك الموجودة في التهاب الكبد B و التهاب الكبد C .

✓ التظاهرات المناعية السريرية التي تتواجد في طور النكس وغالبا في مرحلة متأخرة من الإصابة وهي أيضا تشبه الموجودات المناعية في الإصابة ب ال HBV و ال HCV .

- من هذه الموجودات (التهاب الاوعية – الطفح العابر – التهاب المفاصل)

✓ التظاهرات المناعية المخبرية في طور النكس فقط.

- مثل الغلوبولين المناعي القوي مترافقا ظهوره مع التظاهرات السريرية .

❖ آلية الخمج المستمر :

- تفسر هذه وجود: حدوث النكس بأنه استمرار للإنتان البدئي بال HAV
- يدعم ذلك وجود :
 - ✓ المرضى المصابين بالنكس يطرحون بشكل مستمر الفيروس بالبراز وتم عزله في العينات المفحوصة خلال طور النكس .
 - ✓ المرضى المصابون بال HAV الناكس ينقلون العدوى للمحيط . (14)
 - ✓ ايجابية الموجودات المخبرية التالية خلال فترة النكس :
 - أصداد ال IgM HAV ايجابية بشدة .
 - PCR (HAV) ايجابي لديهم.
 - السبب الرئيسي لاستمرار الخمج غير معروف.
 - تفسر الاليتان السابقتان سبب النكس دون إمكانية فصل إحداها عن الأخرى
- أن النكس المخبري اللاعرضي الذي يترافق مع ارتفاع فعالية الخمائر الناقلة للأمين أكثر شيوعاً. يزول التهاب الكبد الناكس عفويًا ولا يشير بالضرورة لسوء الإنذار
- العلاج: (1) (15) (4)
 - يزول التهاب الكبد A الناكس عفويا عادة.
 - ظهر في عدة دراسات أن العلاج بالستيروئيدات الجهازية القشرية بجرعة 1-2 مغ/كغ/اليوم حتى حدوث التراجع المخبري تدريجيا حتى السواء في أرقام GPT وال GOT و بجرعة عليا 60 مغ /اليوم أحدث تحسن سريري واضح بعد فترة من اسبوع حتى 4 اسابيع. (15) (14) (1)
 - ومع إكمال التخفيض التدريجي للكورتيزون بعد حدوث الاستجابة المخبرية لم يحدث حالات نكس.
 - استخدام الستيروئيد أدى إلى تحسين الأعراض بشكل ملحوظ مع تقصير فترة المراضة.
 - و إلى التحسن المخبري الواضح بناقلات الأمين والبيروبين وذلك بنسبة 50% من قيمها قبل بدء العلاج خلال فترة أيام.

➤ ثانيا :التهاب الكبد الصاعق (1)

- يحدث المرض في أقل من 0.5% من الحالات .(1)
- تزداد خطورته مع تقدم العمر .
- تزداد خطورته في حال وجود مرض كبدي سابق .
- إنذاره أفضل بكثير من إنذاره لدى المصابين بالأمراض الفيروسية الأخرى.
- نسبته أقل من نسبة حدوثه بالأمراض الفيروسية الأخرى .
- لكن نسبة الوفيات عند تطور اعتلال دماغي كبدي مرتفعة .
- سريريا : ليس له مميزات أخرى عن تلك التظاهرات في الأسباب الفيروسية الأخرى :
 - ✓ الترفع الحروري
 - ✓ اللون اليرقاني في الجلد والأغشية المخاطية مترق
 - ✓ غثيان وإقياء - نقص شهية
 - ✓ تظاهرات عصبية : متنوعة من بسيطة (صداع ودوار) وتخليط ذهني واضطراب توازن وحركة والعدائية إلى السبات وذلك في حال تطور اعتلال دماغي كبدي و وذمة دماغية
 - ✓ تظاهرات هضمية : متنوعة أيضا من ألم بطني وإقياءات معدة حتى نزوف هضمية علوية وسفلية
 - ✓ عند الرضع نجد هيوجية ورفض رضاعة.

➤ يسيء للإنذار : 1- بيلروبين المصل < 17.5 مغ/د.

2- زمن البروترومين < 50 ثانية

3- استمرار اللون اليرقاني أكثر من 7 أيام

4- قيم طبيعية لناقلات الأمين

5- نقص سكر الدم

المعالجة : (1)(8)

1- قبول مشفوي مع سوائل إمالة وريدية

2- مضادات الإقياء

- 3- مراقبة سكر الدم مع سوائيل سكرية في حال نقص سكر المصل
- 4- نقل بلازما طازجة مجمدة في حال حدوث اضطراب نزفي
- 5- فيتامين ك (3 مغ) حتى تحسن ارقام PT , PTT
- 6- مراقبة الوعي المشددة وفي حال اضطراب وعي يستدعي قبول عناية مشددة ومعايرة الأمونيا وإصلاح فرط الأمونيا

ثالثا: التهاب الكبد الركودي :

- نسبة حدوثه قليلة لدى المصابين بال HAV (13)
- تزداد خطورته أيضا مع التقدم بالعمر فهو أعلى عند البالغين من صغار الأطفال
- في حال وجود مرض كبدي سابق تزداد الخطورة
- سريريا :
 - ✓ وذمات متفرقية
 - ✓ لون يرقاني مترق لفترة تتجاوز الـ 3 أشهر
 - ✓ براز حواري
 - ✓ اغمقاق لون البول
 - ✓ تعب ووهن عام
 - ✓ نقص وزن ونقص شهية
 - ✓ حكة
 - ✓ تظاهرات نزفية في حال اضطراب عوامل التخثر
- بالإيكو الموجودات الطبيعية تميزه عن الأسباب الأخرى للركودة.

العلاج : (1)

- الشفاء عفوي عادة .
- قد يستخدم :
- ✓ Ursodeoxy Cholic Acid يخفف الركودة والحكة

- ✓ فيتامين ك في حال وجود اضطراب نزفي
- ✓ الستيروئيدات 1-2 مغ/كغ لأسبوعين مع انخفاض تدريجي خلال شهر يخفف الأعراض ويسرع من زوالها.

➤ رابعاً: التهاب الكبد المناعي(13)

- قد يتطور التهاب كبد مناعي نمط A تالي للإصابة بال HAV
- قد يحتاج للستيروئيد لفترة طويلة

➤ خامساً: التظاهرات خارج الكبد (9)

- ✓ التظاهرات الجلدية :
 - الطفح العابر : يحدث بنسبة أقل مما هو عليه في حال الإصابة بال HBV
 - حطاطات دهنية متناظرة على الوجه قد تستمر أسابيع
 - ✓ التهاب البنكرياس الحاد
 - ✓ التهاب عضلة القلب
 - ✓ التهاب الكلية
 - ✓ التهاب المفاصل والالام المفصالية خاصة في الطور البدئي للمرض
 - ✓ التهاب الأوعية الدموية : يظهر بشكل فرغريات وحطاطات حمراء حمامية على الطرفين السفليين والاليتين
 - ✓ فرط غلوبولين الدم القوي
 - ✓ تظاهرات عصبية منها:
 - غيلان باريه : تشاهد بعد الإصابة ب 1-2 أسبوع
 - التهاب نخاع مستعرض
 - التهاب عصب وحيد
 - زيادة شدة التصلب المتعدد
- تزول هذه التظاهرات مع شفاء المرض بشكل تام.

القسم العلوي

البحث العلمي :



- خلفية البحث
- أهداف البحث
- تصميم البحث
- مكان البحث
- زمان البحث
- النتائج
- دور العلاج
- مناقشة النتائج
- الخلاصة
- التوصيات

.....

استمارة مشروع بحث علمي لرسالة الماجستير

القسم الأول : المعلومات الادارية

- 1- اسم الطالب: منار جريس الخوري
- 2- الشهادة التي يحملها: إجازة دكتور في الطب البشري
- 3- القسم: طب الأطفال (الامراض الهضمية عند الاطفال)
- 4- الكلية: الطب البشري
- 5- الجامعة: جامعة دمشق
- 6- المقررات التي درسها: علوم أساسية: (تشريح - فيزيولوجيا- كيمياء حيوية- فيزياء- نسج - خلية - علم الحياة)
علوم سريرية: (نسائية - جراحة [قلبية - بولية - عظمية - عصبية - صدرية - عامة] - داخلية - أطفال - اشعة - جلدية - عينية - أذنية - تخدير)
- 7- الأستاذ المشرف : . أ.د.مازن حداد، الاختصاص الدقيق: اختصاصي في الامراض الهضمية عند الاطفال
- 8- المشرف المشارك: لا يوجد
- 9- عنوان مشروع البحث باللغة العربية:
دراسة التهاب الكبد بالحمى A الناكس ودور الستيروئيدات في العلاج

10- عنوان مشروع البحث باللغة الانكليزية:

A Study of Recurrent Hepatitis A and The Steroid Effect in The Treatment

11- مكان إجراء البحث: مستشفى الاطفال الجامعي بدمشق

12- الجهة الطالبة لمشروع البحث: جامعة دمشق

13- الجهة الممولة لمشروع البحث: جامعة دمشق- مشفى الأطفال الجامعي

14- الجهات المتعاونة في تنفيذ مشروع البحث: لا يوجد

15- تاريخ البدء (المقترح) : 2016/5/1

16- مجمل نفقات مشروع البحث: لا يوجد

17- عنوان الطالب: دمشق – مزة مشفى الأطفال الجامعي

خليوي: 0966811255 بريد الكتروني: manar_khoury@yahoo.com

التوقيع:

اسم الطالب: منار جريس الخوري

التوقيع:

اسم الأستاذ المشرف: مازن حداد

القسم الثاني : معلومات تفصيلية حول مشروع بحث لرسالة ماجستير

1- عنوان البحث باللغة العربية:

دراسة انتشار التهاب كبد بالحمة A ودور الستيروئيد في العلاج

2- عنوان البحث باللغة الانكليزية:

A Study of Recurrent Hepatitis A and The Steroid Effect in The Treatment

3- ملخص البحث:

تم في هذا البحث مراجعة أضاير الأطفال المصابين بالتهاب كبد A ومقبولين ضمن المشفى مع دراسة المقبولين بنكس للمرض بين عامي 2013 و 2016 ونسبة الاطفال منهم التي طبق لهم ستيرونيد كخط علاجي ومدى فعالية العلاج في تحقيق الشفاء.

4- المشكلة العلمية ومبررات مشروع البحث:

i. المشكلة العلمية في مشروع البحث:

خطورة النكس في الاصابة بالحمى A وامكانية تحقيق سيطرة عالاصابة الكبدية بالستيروئيد.

ii. مبررات مشروع البحث:

امكانية السيطرة على انتشار النكس بالحمى A والسيطرة على خطورة النكس بالعلاج الدوائي لتخفيف المراضة والوفيات الناتجة عن الاصابة الفيروسية والقصور الكبدي واختلاطاته.

iii. السؤال البحثي:

ما مدى فعالية الستيروئيد في السيطرة على الالتهاب الكبدي واختلاطاته .

5-هدف مشروع البحث :

تحديد نتائج تطبيق الستيروئيد لمرضى التهاب كبد A ضمن المرضى المقبولين في مشفى الأطفال .

6-النتائج التطبيقية المتوقعة من البحث والجهات المستفيدة منها:

التوصل لتحديد نجاح العلاج الدوائي مخبريا وسريريا لمرضى التهاب كبد A الناكس وامكانية البدء به كخط علاجي فعال .

الجهة المستفيدة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق

9-1- خطة البحث :

تم في هذا البحث مراجعة أضايير الأطفال المصابين بالتهاب كبد A والذين طبق لهم الستيررويد وذلك خلال عامي 2013 و 2016 حيث سيتم تحديد النجاح بتجاوز القصور الكبدي والمرضة والوفيات الناجمة عنه .

خلفية البحث:

- بات حاليا التهاب الكبد A أكثر انتشارا من قبل في مجتمعنا ، بسبب تراجع الوضع الصحي والبيئي الحالي لاسيما ضمن المدارس وايضا في أماكن الايواء والتجمعات السكانية ، وتم رصد عدد من حالات قصور الكبد الصاعق التي أدت للوفاة ، ومع متابعة الحالات كشف عدد هام من حالات التهاب الكبد الناكس ايضا .
- نكس الإصابة بالتهاب الكبد A هو عودة الأعراض السريرية والموجودات المخبرية خلال فترة 3 أسابيع من الشفاء التام 7 وخلال أقل من سنة من بداية الإصابة
- وتشمل الموجودات السريرية أعراض لا نوعية من تعب ووهن عام وكبر حجم بطن ، وبعض الحالات طورت أعراض وعلامات القصور الكبدي الصاعق من وذمات ونزوف وإقياءات والوهن العام وتدني الوعي بنسب مختلفة وغيرها وذلك في الشكل الحاد ، أما الشكل الناكس فتسيطر الأعراض الركودية .
- مخبريا تغيرات بخمائر الكبد والعيار المصلي للفيروس بشكل أساسي وبعض الحالات طورت تغير بقيم البروتينات وسكر الدم بقيم مختلفة .
- ومع تسجيل استجابة واسعة تالية لتطبيق الكورتيزون كخط علاجي ، يقترح تعميمه كخط علاج بدئي عند كشف النكس .
- إن خطورة العلاج المزمن بالستيررويد به من تخلخل عظام وبدانة وشعرانية غير موجودة لقصر فترة تطبيقه .

4-هدف الدراسة:

تحديد فائدة تطبيق الستيروئيد كخط علاجي فعال في التهاب الكبد بالحمى A الناكس.
بالإضافة إلى تسليط الضوء على الشكل الناكس من التهاب الكبد A سريريا ومخبريا وعلاجيا.

5-تصميم البحث وطرائقه :

- تصميم الدراسة :
- دراسة وصفية من نمط الدراسة الحشدية الراجعة حيث تم متابعة المرضى من بدء تطبيق العلاج الدوائي لمرضى التهاب كبد A الناكس وحتى الإنتهاء.
- مكان وزمان الدراسة :
- تمت الدراسة من نمط جشدية راجعة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق من تاريخ 1\1\2013 ولغاية 2016/12/31.
- شملت الدراسة 150 حالة التهاب كبد A منهم 70 حالة التهاب كبد A ناكس
- تمت مقارنة دراستنا مع دراسة تركية أجريت في قسم الأطفال للمشفى الجامعي في غازي عنتاب من قبل Yılmaz- Çiftdoğan D, Köse E, Aslan S, Gayyurhan :
- ✓ وذلك خلال عام 2011 حتى عام 2013 لأطفال مابين 1-15 سنة
- ✓ حيث تم إثبات الإصابة بال HAV لدى 412 حالة من خلال الإختبارات المصلية منها 14 حالة التهاب كبد ناكس
- اما من حيث المعالجة فقد تم مقارنة الدراسة مع دراسة مجراة في مشفى الاطفال الجامعي بدمشق 2003 د.ريا عبلة اشراف د.لينا خوري
- طريقة الدراسة :
- تم اعتماد استمارات مرضى التهاب الكبد A الناكس المقبولين في مشفى الأطفال من تاريخ 1\1\2013 مع مراجعة أضايبير المرضى والحصول على المعلومات من الفحص السريري والإجراءات المخبرية والشعاعية المجراة مع أخذ المعلومات التالية :

- ✓ شكوى القبول
- ✓ التشخيص المبدئي
- ✓ اللون اليرقاني
- ✓ الضخامة الكبدية
- ✓ خمائر الكبد
- ✓ أضداد الفيروس A

• حيث تمت متابعة المرضى :

- ✓ عند التشخيص
- ✓ عند بدء تطبيق الستيروئيد
- ✓ المدة الزمنية للتطبيق
- ✓ نتائج التطبيق حيث يحدد الفشل باستمرار الإصابة الكبدية سريريا ومخبريا.

• جمهرة الدراسة :

- استخراج أضاير المرضى المقبولين بالتهاب كبد بالحمى A من 2013/1/1 حتى 2016/12/31

• حجم العينة :

- أن التهاب كبد A الناكس يتم تشخيصه عن طريق الاستجواب و مخبريا مع نفي الأسباب الأخرى لالتهابات الكبد لذلك ستشمل الحالات المرضى المقبولين بالتهاب الكبد الإنتاني وحالات الشفاء منه مع أو دون تطبيق الستيروئيد

- حجم العينة 150 مريض خلال 4 سنوات

- سيتم استخدام برنامج SPSS و برنامج Office 2013 والاختبارات الاحصائية المناسبة لحجم العينة عند اكتمالها .

- تم التأكد من تحقيق شرط نجاح العينة بالنسبة للسؤال البحثي المذكور أعلاه، لتجنب قدر الإمكان الخطأ في الإعتيان والحصول على قيمة ذات معنوية احصائية عالية قدر الإمكان ومستوى ثقة لا يقل عن 90%،فإن شرط نجاح حجم العينة وفقا للبرامج المذكورة هو 88 حالة بالعام وهذا يتناسب مع نجاح حجم العينة.

6-تحليل البيانات :

- سيتم جمع المعطيات من إضبارة كل مريض :
✓ شكوى القبول

- ✓ التشخيص المبدئي
- ✓ الضخامة الكبدية
- ✓ اللون اليرقاني
- ✓ خمائر الكبد
- ✓ أصداد الحمى IgM A ذلك عند القبول و وبعد تطبيق الستيرونيد .

7-مضامين البحث:

- فائدة العلاج الستيروئيدي في تسريع شفاء الحالات الناكسة من التهاب كبد A

8-الإعتبارات الأخلاقية :

- الدراسة من نمط مقطع مستعرض لا يوجد تأثير تداخلي مباشر على المريض حيث تم تطبيق الستيروئيد حسب الإستطببات العالمية .

9-المخطط الزمني للبحث :

- من 1\1\2013 ولغاية 31\12\2016

10-الموارد المتاحة :

- ✓ تحاليل مخبرية
- ✓ فحص سريري
- وهي متوفرة في مشفى الأطفال.

11-الميزانية:

لا يوجد.

نتائج البحث

اولا : توزيع الحالات حسب استطباب القبول :

- تم قبول 150 حالة التهاب كبد A في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال فترة مابين بداية عام 2013 ونهاية عام 2016 حسب الأسباب التالية :

A. التهاب كبد صاعق :

- سجلت لدى 41 حالة من المقبولين وذلك بنسبة 27.33 %

B. التهاب كبد ناكس :

- سجلت لدى 70 حالة من المقبولين وذلك بنسبة 46.67 %

C. التهاب كبد نموذجي :

- سجلت 28 حالة من النمط النموذجي من المقبولين وذلك بنسبة 18.67 % ، اسباب القبول تنوعت مابين عدم تقبل الوارد الفموي ، الضخامة الكبدية ، الشك بامراض كبد مزمنة اخرى.

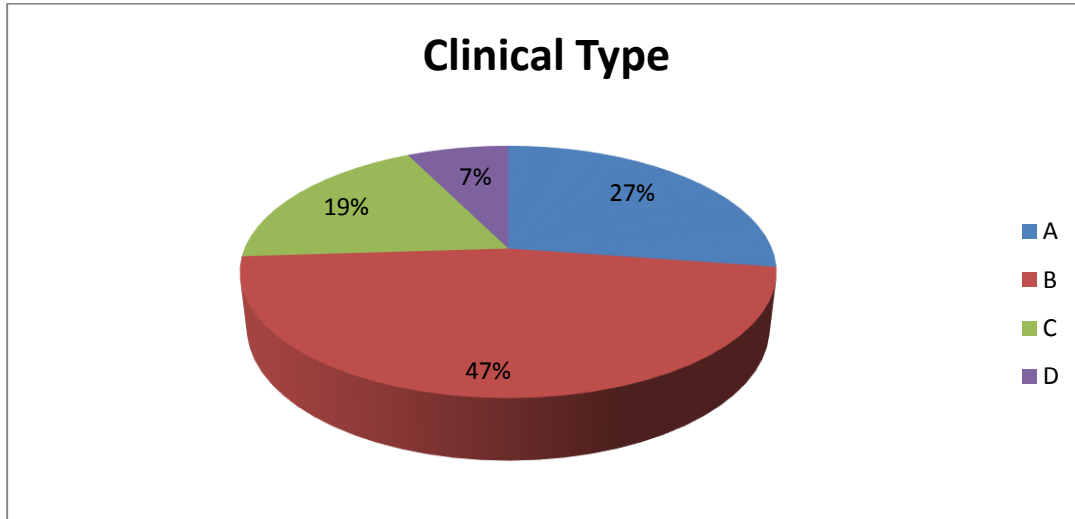
D. كشف الإصابة ضمن المشفى :

- سجلت 11 حالة خلال تواجد الطفل ضمن المشفى لأسباب مرضية مختلفة بنسبة 7.33 % ، خلال تقصي عشوائي للاسباب المحتملة للاصابات المرضية الاساسية لديهم.

- يوضح ذلك بالجدول التالي :

السبب	العدد	النسبة
التهاب كبد صاعق	41	%27.33
التهاب كبد ناكس	70	%46.67
التهاب كبد نموذجي	28	%18.67
ضمن المشفى	11	%7.33
المجموع	150	%100

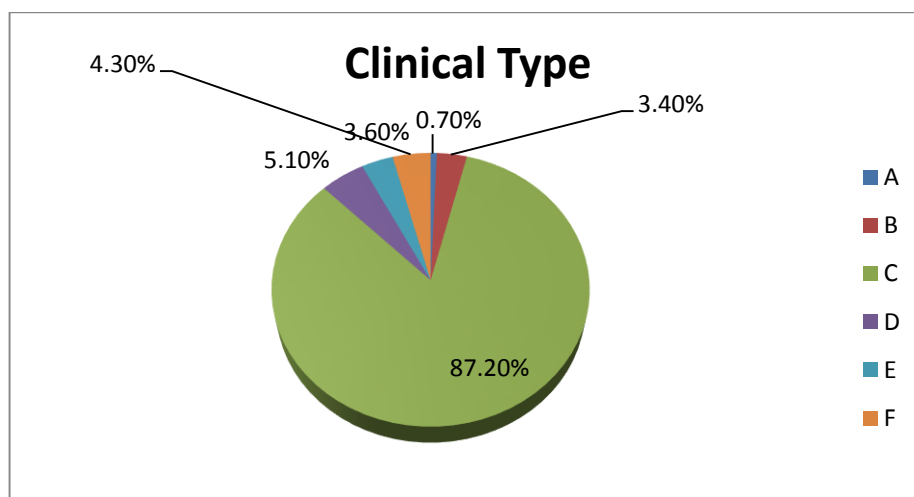
يبين المخطط البياني التالي توزيع الحالات نسبة لسبب القبول



A- التهاب كبد صاعق B-التهاب كبد ناكس C- التهاب كبد نموذجي D- التهاب كبد كشف ضمن المشفى

Table I. Profile of Hepatitis A Infection in Children with Atypical Manifestations.

Clinical presentation	All patients (n= 412) %	Patients with atypical manifestations (n= 53) %
Prolonged cholestasis (n=21)	5.1	39.6
Complicated hepatitis (n=18)	4.3	34
Fulminant hepatitis (n=3)	0.7	5.6
Extra-hepatic complication (n=15)	3.6	28.4
Pleural effusion (n=5)	1.2	9.4
Thrombocytopenia (n=5)	1.2	9.4
Leukopenia (n=2)	0.6	3.9
Rash (n=1)	0.2	1.9
Arthritis (n=1)	0.2	1.9
White matter lesion (n=1)	0.2	1.9
Relapsing hepatitis (n=14)	3.4	26.4
Total (n=53)	12.8	100

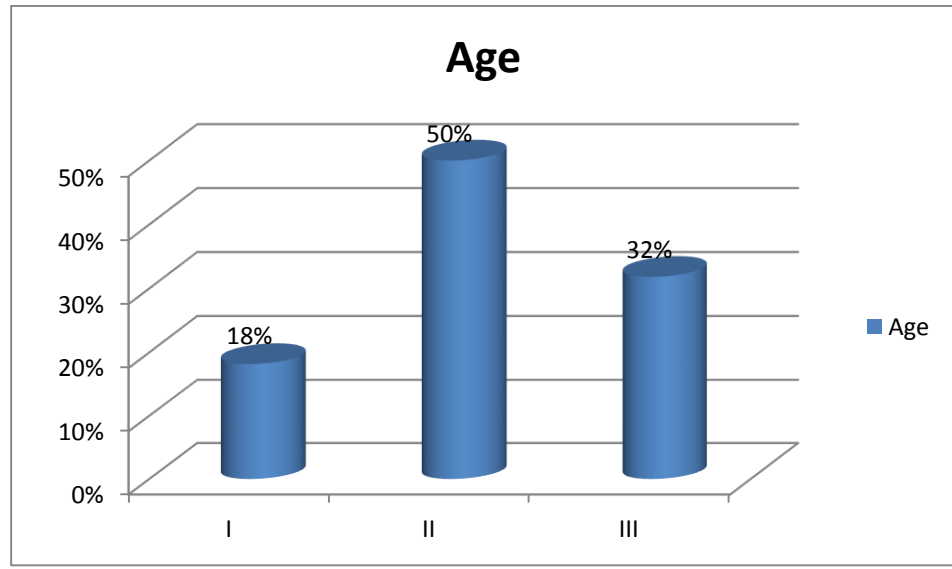


- A. التهاب الكبد الصاعق بنسبة 0.7 % B. التهاب الكبد الناكس بنسبة 3.4 % C. التهاب الكبد النموذجي 87.2% D. التهاب الكبد الركودي بنسبة 5.1 % E. مع اختلالات فوق كبدية 3.6 % F. Complicated hepatitis 4.3%

ثانياً: توزيع الحالات حسب العمر :

- تراوحت أعمار المرضى مع التهاب الكبد الناكس بين 2 سنة و 13 سنة
- وسطي العمر عند النكس 6.97 سنوات
- بينما في دراسة المقارنة 7.6 ± 2.6 سنة
- يوضح ذلك بالجدول التالي :

العمر	اقل من 4 سنوات	بين 4-8 سنوات	اكبر من 8 سنوات
العدد	13	35	22
النسبة	% 18.6	%50	% 31.4



كان التوزيع :

I. العمر أقل من 4 سنة II. العمر بين 4-8 سنوات III. العمر أكبر من 8 سنوات

- نلاحظ ان نصف الحالات بين 4-8 سنوات
- اما التوزيع حسب أعمار جميع الأطفال المقبولين المصابين بالتهاب الكبد A : كان متوسط العمر 6.6 سنة

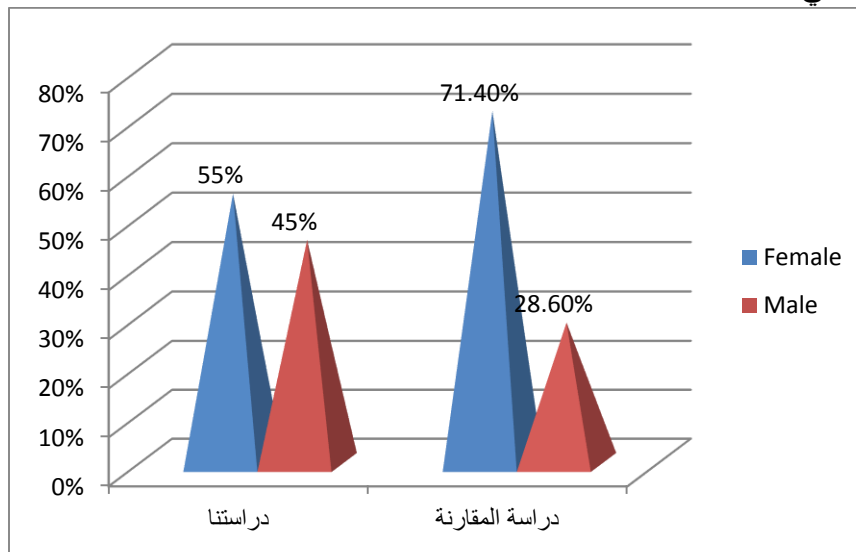
- بينما في دراسة المقارنة 6.25 ± 3.28 سنة لجميع المرضى ضمن الدراسة.

ثالثاً: توزيع الحالات حسب الجنس :

- نسبة إصابة الذكور أعلى بقليل من الإناث في مجمل حالات التهاب كبد A حيث بلغت النسبة 53 % (موضحة بالجدول التالي)
- أما في التهاب الكبد الناكس كانت أعلى بقليل للإناث بنسبة 54.7%
- وفي دراسة المقارنة كانت أعلى عند الاناث 55.8%
- وفي التهاب الكبد الناكس في دراسة المقارنة النسبة الأعلى للإناث 71.4%

الجنس	دراستنا (الشكل الناكس)	دراسة المقارنة (الشكل الناكس)
إناث	39 مريض بنسبة 54.7%	10 مرضى بنسبة 71.4%
ذكور	31 مريض بنسبة 45.3%	4 مرضى بنسبة 28.6%
المجموع	70	14

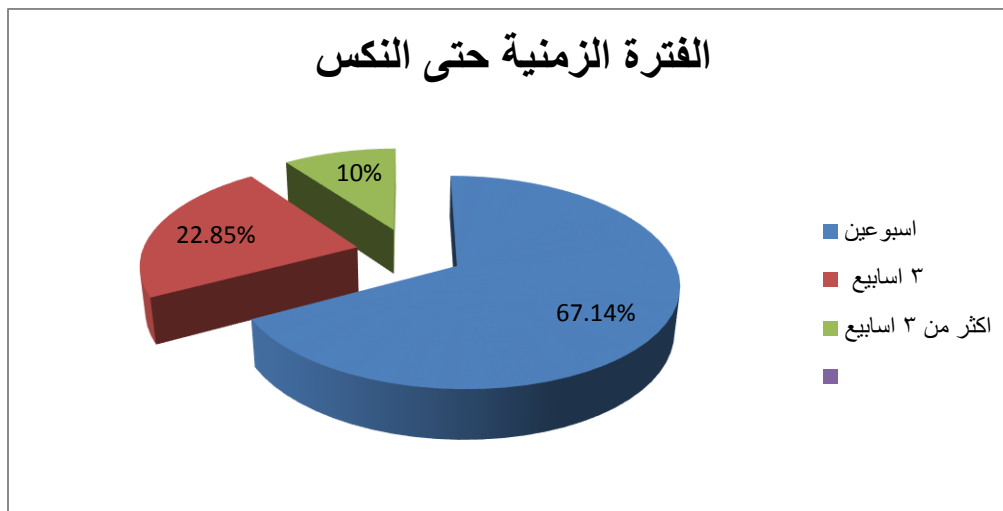
- يوضح ذلك بالمخطط التالي :



رابعاً: دراسة التظاهرات السريرية

- تظاهر الإنتان البدئي بصفحة نموذجية غالباً
- بدأت التظاهرات السريرية عند معظم المرضى بعد أسبوعين من غياب الأعراض السريرية البدئية
- حيث كانت عند 47 مريض بعد أسبوعين بنسبة 67.14%
- وعند 16 مريض بعد 3 أسابيع
- ولوحظت حالة بعد سنتين من البدء
- كما لوحظ 6 حالات بفترة بين شهر وشهرين

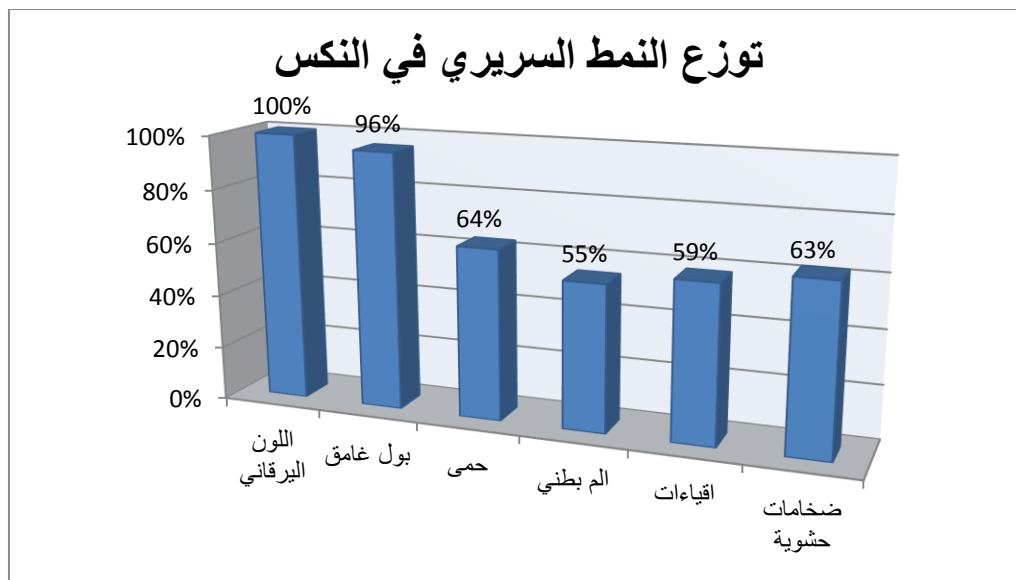
الفترة الزمنية	بعد اسبوعين	بعد 3 اسابيع
العدد	47	16
النسبة	67.14%	22.85%



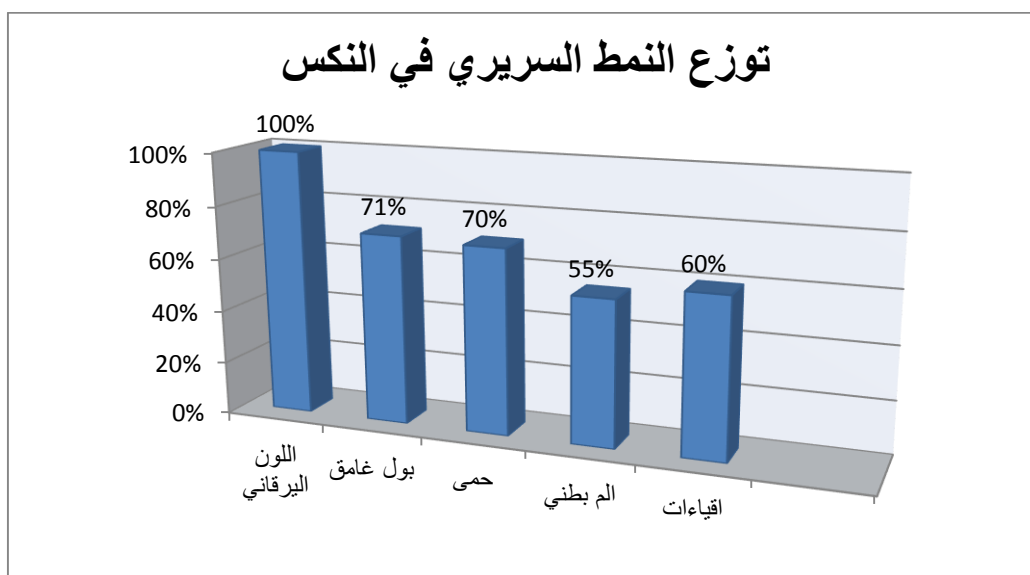
- الجدول التالي يبين نسب التظاهرات السريرية في التهاب الكبد الناكس

الأعراض السريرية	دراستنا	دراسة المقارنة
لون يرقاني	70 حالة نسبة 100%	14 حالة نسبة 100%
بول غامق	67 حالة نسبة 95.7%	10 حالة نسبة 71.4%
براز فاتح	9 حالة نسبة 12.8%	لم يحدد
حمى	45 حالة نسبة 63.6%	6 حالة نسبة 42.9%
ألم بطني	38 حالة نسبة 54.54%	5 حالة نسبة 35.7%
غثيان وإقياء	41 حالة نسبة 58.5%	10 بنسبة 71.4%
حبن و وذمات	3 حالة نسبة 4.28%	لم يحدد
تظاهرات عصبية	19 حالة نسبة 27.27%	2 حالة نسبة 14.4%
ضخامات حشوية	44 حالة نسبة 62.8%	لم يحدد
تظاهرات مناعية	6 حالة نسبة 8.5%	لم يحدد

- نلاحظ أن اللون اليرقاني كان بنسبة 100% وكذلك في دراسة المقارنة
- تغير لون البول وجد بنسبة عالية كذلك في دراسة المقارنة
- نسبة مرتفعة من المرضى لديهم ضخامات حشوية لكنها لم تدرس في دراسة المقارنة
- الحمى تواجدت في 65% تقريبا من الحالات
- أكثر من نصف الحالات مع ألم بطني
- أكثر من نصف الحالات مع إقياءات
- التظاهرات العصبية كانت بشكل صداع بالإضافة لحالة واحدة اختلاج ، أما دراسة المقارنة كانت بشكل صداع فقط وبنسبة أقل من دراستنا
- التظاهرات المناعية كانت جميعها بشكل فرغريات وطفوح شروية مع نقص صفيحات دون أي تظاهرات أخرى
- الضخامات الحشوية وجدت أيضا بنسبة مرتفعة 62.8%
- الشكل التالي يوضح توزيع نمط التظاهر السريري.



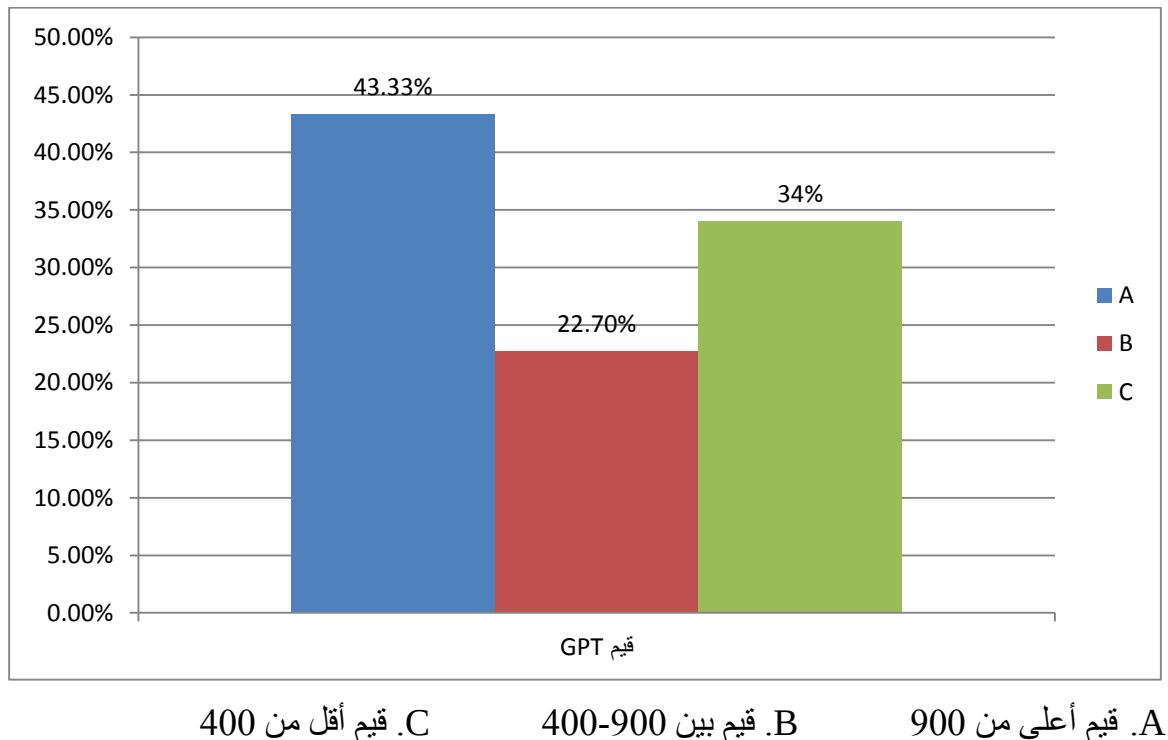
• أما في دراسة المقارنة



خامسا : الموجودات المخبرية :

- تم تشخيص الإصابة بناء على أصداد الحمة A الايجابية
- أجريت أصداد الحمى A من نوع IgM وكانت ايجابية 100%
- تمت معايرة ناقلات الأمين وجميعها تجاوزت اضعاف القيمة الطبيعية
- حيث كان متوسط القيمة 915 وحدة دولية /لتر
- متوسط قيمة GPT في دراسة المقارنة 1760 وحدة دولية /لتر
- لم يجر PCR(HAV)
- لم يجر البيلروبين الكلي الا في حالات الاختلاطات
- يبين الجدول التالي الموجودات المخبرية عند مجمل حالات التهاب كبد A

قيمة GPT	>900	400-900	<400
عدد الحالات	65	34	51
النسبة	%43.33	%22.67	34%



- نلاحظ أن النسبة الأعلى من الحالات بقيم أكثر من 900

أما الموجودات المخبرية في التهاب الكبد A الناكس:

- النكس المخبري يعني عودة المشعرات المخبرية الايجابية مع او بدون الموجودات السريرية.
- المشعر الأساسي للتشخيص كان عودة او استمرار ارتفاع أضداد IgM HAV وتدعى حينها (عودة الارتفاع) ب IgM ثنائية الطور.
- لم يجر في دراستنا PCR (HAV) نظرا لكلفته والاعتماد على معايرة الأضداد بشكل أساسي
- كذلك في دراسة المقارنة تم الاعتماد على الأضداد للتشخيص
- في دراستنا جميع الحالات كانت ايجابية الموجودات المخبرية مترافقة مع ايجابية الموجودات السريرية ، كذلك في دراسة المقارنة.

1- كانت أضداد HAV IgM ايجابية في الدراستين لدى جميع المرضى.

2- تراوحت قيم GPT بين 26 و 2400 وحدة دولية/لتر وقد أجريت لجميع المرضى ، وكانت مرتفعة في 63 حالة. أما في دراسة المقارنة كانت القيم $1711 \pm 467 / 2189 \pm 739$ وقد أجريت لجميع المرضى ، جميعها مرتفعة

3- تراوحت قيم GOT بين 18 و 3200 وحدة دولية/لتر وأجريت ل 63 مريض (دون وضوح سبب عدم اجراءه لجميع المرضى) ، كانت مرتفعة لدى 62 حالة.

أما في دراسة المقارنة كانت القيم $1610 \pm 457 / 2025 \pm 658$ وقد أجريت لجميع المرضى

4- تراوحت قيم γ GT بين 25 و 180 وحدة دولية/لتر وأجريت ل 54 مريض (دون وضوح سبب عدم اجراءه لجميع المرضى) وكانت مرتفعة لدى 53 حالة.

أما في دراسة المقارنة كانت القيم $98 \pm 64 / 67 \pm 31$ وقد أجريت لجميع المرضى

5- ALP أجري لدى 9 مريض فقط (دون وضوح سبب عدم اجراءه لجميع المرضى) ، بقيم بين 173 و 1360 وحدة دولية/لتر، وكانت مرتفعة لدى حالتين فقط منهم

أما في دراسة المقارنة كانت القيم $121 \pm 72 / 142 \pm 89$ وقد أجريت لجميع المرضى

6- البيليروبين الكلي أجري لدى 47 مريض (دون وضوح سبب عدم اجراءه لجميع المرضى) ، بقيم بين 2-26 مغ/دل ، وكانت مرتفعة لدى جميع الحالات .

اما في دراسة المقارنة كانت القيم $6.2 \pm 1.3 / 6.5 \pm 1.4$ وقد أجري لجميع المرضى

7- اما نسبة DB/TB تراوحت بين 25%-91% وقد أجري لدى 47 مريض ، وكانت القيم مرتفعة لدى الجميع.

اما في دراسة المقارنة كانت القيم جميعا فوق 50% وأجريت لجميع المرضى

8- أجري PT لدى 44 مريض (دون وضوح سبب عدم اجراءه لجميع المرضى) ، وجدت مضطربة لدى 16، مع متابعتها حتى عودتها للسواء.

أما في دراسة المقارنة أجري عنها لجميع المرضى INR وكانت القيم $1.09 \pm 0.18 / 1.09 \pm 0.27$

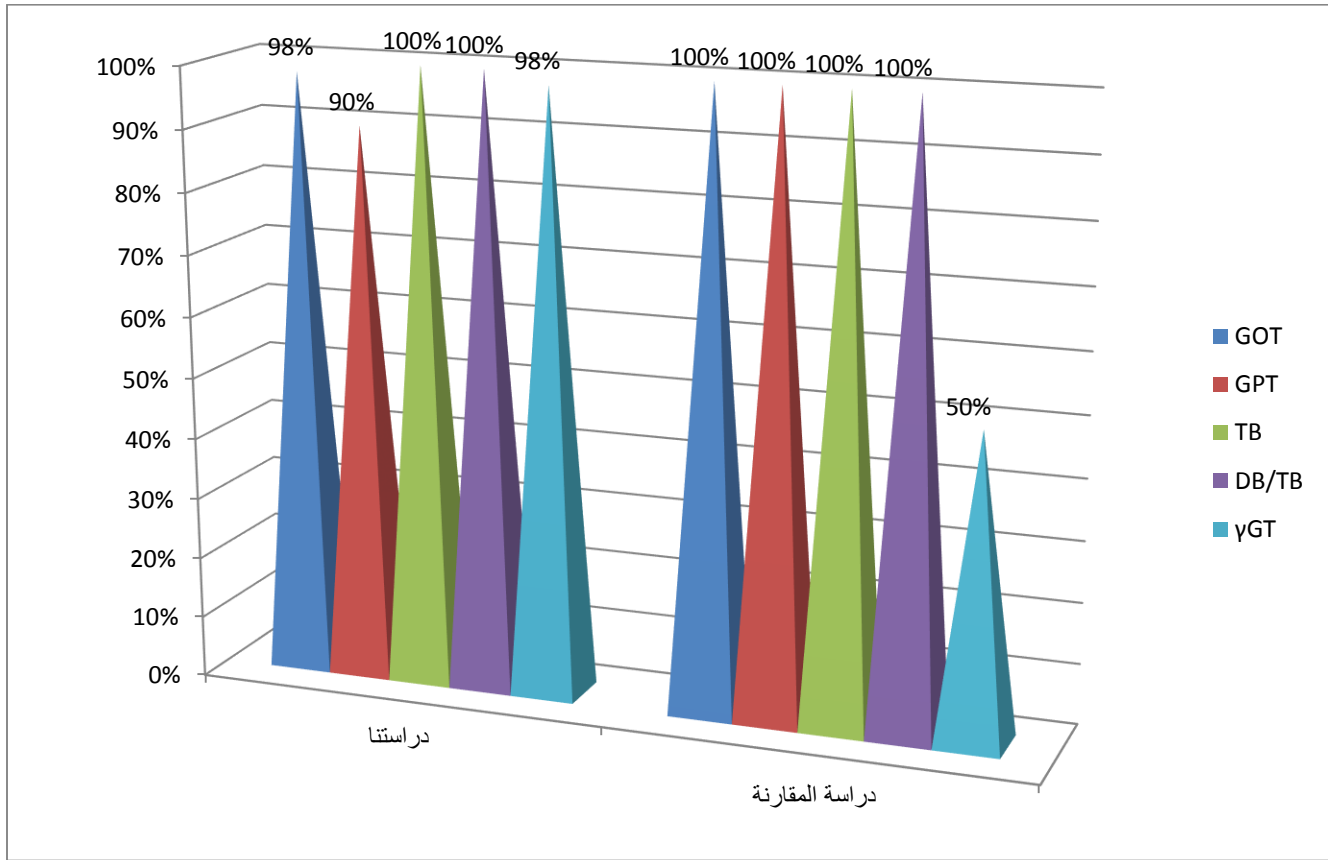
9- أجري PTT لدى 44 مريض (دون وضوح سبب عدم اجراءه لجميع المرضى) ، وجدت مضطربة لدى 28 مريض أما في دراسة المقارنة فلم تجر

10- أجري TP لدى 44 مريض (دون وضوح سبب عدم اجراءه لجميع المرضى) ، وكلها كانت طبيعية أما في دراسة المقارنة فلم تجر

• الموجودات المخبرية توضح بالجدول التالي:

دراسة المقارنة	دراستنا	القيمة المخبرية الوسطية
1711±467 100% من الحالات	1170 عدد الحالات 63 بنسبة 90%	GPT (ط: >50) عدد الحالات والنسبة
1610±457 100% من الحالات	607 عدد الحالات 62 بنسبة 98.4%	GOT (ط: >35)
98±64 50% من الحالات	58 عدد الحالات 53 بنسبة 98.1%	γGT (ط: >23)
121±72 جميع القيم طبيعية	عدد الحالات 2 بنسبة 22.2%	ALP حسب العمر
6.2±1.3 مرتفعة في جميع الحالات	13.5 عدد الحالات 47 بنسبة 100%	TB (ط: <1 مغ/د.ل)
58% جميع الحالات تتجاوز 50%	72% عدد الحالات 47 بنسبة 100%	DB/TB (ط: >20%)
1.09±0.18 جميعها طبيعية	عدد الحالات 16 بنسبة 36.3%	PT (ط: <60%) او INR
لم تحدد	عدد الحالات 28 بنسبة 63.6%	PTT (ط: >35 ثانية)
لم تحدد	عدد الحالات 0 بنسبة 0%	TP

❖ يوضح الرسم البياني التالي الفوارق بين الدراستين



❖ تم نفي الأسباب الأخرى الفيروسية في دراستنا لجميع مرضى التهاب الكبد A المقبولين في المستشفى .
في حين لم يتبع ذلك في دراسة المقارنة.

❖ حيث أجريت أضداد HBV – CMV- TOXO- HCV

❖ أيضا تم نفي داء ويلسون لجميع المرضى بمعايرة النحاس في المصل وفي بول 24 ساعة والسيروبلازمين المصل مع فحص قرنية لدى المقبولين الذين شخّصوا كالتهاب كبد ناكس أو صاعق أما النموذجي فلم يجر للجميع

❖ الاختبارات المناعية لم تجر في دراسة المقارنة ، في حين تم إجراؤها في مرضى التهاب الكبد A الناكس في دراستنا وكانت سلبية لجميع الحالات

حيث أجريت أضداد ASMA-AKM

❖ لم تجر شوارد العرق و a1 أنتي تريبيسين الا في حالتين فقط وكانت النتائج طبيعية في الحالتين

1- دراسة الموجادات الشعاعية :

- تم إجراء ايكو بطن للأطفال الذين وجد لديهم ضخامة كبدية وكانت الموجادات طبيعية دون علامات ركودة بالطرق الصفراوية
- في دراسة المقارنة لم تجر دراسة شعاعية.

2- خزعة الكبد:

- إن إجراء خزعة كبد غير روتيني نظرا لأن التهاب الكبد A لايسبب إزمان
- لكن في حال وجود اختلاطات قد تستطب الخزعة حسب الموجادات السريرية والمخبرية والشعاعية.
- أجريت خزعة الكبد لدى 19 مريض فقط من مرضى التهاب الكبد الناكس، أي بنسبة 27% والاسباب كانت دراسة الموجادات النسيجية شك بالتهاب كبد مناعي .
- الموجادات كانت ايجابية لدى 6 مرضى بنسبة 31.57 %
- كانت طبيعية لدى 13 مريض بنسبة 68.4 %
- في دراسة المقارنة لم تجر خزعة الكبد
- يوضح الجدول التالي نتائج التشريح المرضى للخزعات الايجابية

النتائج التشريحية لخزعة الكبد	A- التهاب مزمن فعال I	B- التهاب مزمن فعال II
عدد الحالات	1	5
النسبة المئوية	16.67%	83.33%

من الجدول السابق:

- أولا : من اصل ال6 حالات وجدت حالة واحدة فقط التهاب كبد فعال من النمط الاول
- ثانيا : وجدت 5 حالات التهاب كبد فعال من النمط الثاني
- ثالثا لم تسجل أية حالة من النمط الثالث من التهاب الكبد المزمن .
- من اصل ال6 حالات ايجابيي خزعة الكبد سجلت 4 حالات لم يطبق فيها الستيروئيد بسبب رفض الاهل

3- المعالجة:

- في دراستنا لوحظ تطبيق الستيروئيد لدى 35 مريض من اصل 70 .
- أكثر من نصف الحالات كان استطباب التطبيق سريريا هو اللون اليرقاني
- سجلت حالة واحدة مع تثبط نقوي طبق فيها مع الستيروئيد سيكلوسبورين
- سجلت 9 حالات وفاة قبل تطبيق العلاج.
- سجلت 10 حالات تخريج على مسؤولية الاهل قبل بدء العلاج
- 16 مريض لم يطبق الستيروئيد دون ذكر السبب حسب الأصابير الموجودة مع ملاحظة أن الذين لم يطبق لهم الستيروئيد فترة استشفائهم قصيرة ولم يتطور لديهم اختلاطات خلال فترة تواجدهم بالمشفى.
- تمت مقارنة الدراسة مع دراسة مجراة للدكتورة ريا عبلة عام 2003 في مشفى الاطفال الجامعي بدمشق باشراف ا. د. لينا خوري ، حيث شملت الدراسة 14 مريض التهاب كبد ناكس قبلت بين عامي 2001 – 2002 ، 6 من المرضى فقط طبق لديهم الستيروئيد دون ذكر السبب ، وذلك بجرعة 1 مغ/ كغ ل 5 منها ، وحالة واحدة 2 مغ/كغ لتدهور الوضع السريري وعدم التحسن المخبري
- المعايير التي اعتمد عليها في إيقاف او تعديل جرعة المعالجة زيادة او نقصان كانت التحسن السريري والمخبري.

❖ من الناحية السريرية :

- زوال اللون اليرقاني - تراجع الضخامات الحشوية – تراجع الأعراض العصبية والمناعية - زوال الحمى والتعب والوهن - الحيوية الجيدة والقدرة على القيام بالنشاطات اليومية بشكل طبيعي

❖ من الناحية المخبرية:

- تراجع قيم خمائر الكبد إلى القيم الطبيعية تدريجيا ، إضافة لتراجع قيم TB للقيم الطبيعية .

1- المرحلة الاولى :

- أعطي الستيروئيد بجرعة 2 مغ/كغ /اليوم مدة شهر ل 11 مريض على أربع جرعات باليوم ، والأسباب كانت شك بالتهاب كبد مناعي ل4 حالات منها ، و يرقان ركودي لدى 7 منها، حيث تم البدء بجرعة 1 مغ / كغ وبسبب عدم التحسن السريري والمخبري رفعت الجرعة ل 2 مغ/كغ
- أعطي الستيروئيد بجرعة 2 مغ/كغ /اليوم لباقي ال 24 مريض مدة أسبوعين ، عدا 3 حالات منها لأسبوع بسبب التحسن السريري والمخبري

2- المرحلة الثانية:

- تم البدء بتخفيض الستيروئيد بشكل تدريجي بسبب التحسن السريري والمخبري
- المرضى الذين طبق لهم الستيروئيد بجرعة 2مغ/كغ مدة شهر من بدء العلاج باستثناء 3 حالات استمرت حتى 3 أشهر وحالة طبق معها السيكلوسبورين بسبب التثبط النقوي
- أما المرضى الذين طبق لهم الستيروئيد بجرعة 1مغ/كغ تم التخفيض بعد أسبوعين باستثناء 3 حالات بعد أسبوع اعتمادا على التحسن السريري والمخبري
- كان التخفيض تدريجي حتى عادت قيم الخمائر الطبيعية وTB سوية مع سواء الوضع السريري

3- المرحلة الثالثة :

- حيث أوقفت فيها المعالجة الدوائية.
- أوقفت المعالجة بعد أسبوعين من بدء التخفيض لدى مجموعة 1مغ/كغ (21 حالة) باستثناء الحالات التي أعطي فيها لأسبوع أوقف بعد أسبوع واحد فقط
- أوقفت المعالجة بعد شهر من بدء التخفيض التدريجي لدى مجموعة 2مغ/كغ (7 حالات) باستثناء الحالات التي أعطي فيها ل 3 اشهر دون وضوح السبب العلمي لذلك. - تم تعديل الفترة حسب الاستجابة للمعالجة

- يوضح ذلك بالجدول التالي :

الفترة الزمنية للمعالجة	اسبوع	اسبوعين	شهر	3 اشهر
مجموعة 2مغ	لايوجد	لايوجد	العدد 7 النسبة 20%	العدد 4 النسبة 11.4%
مجموعة 1 مغ	العدد 3 النسبة 8.5%	العدد 21 النسبة 60%	لايوجد	لايوجد

- بإجراء دراسة احصائية وفق اختبار كاي مربع لدراسة علاقة الجرعة العلاجية بالفترة الزمنية للعلاج نجد قيمة Pvalue اقل من 0.01 اي اقل من 0.05 مما يثبت وجود علاقة بين الفترة الزمنية وجرعة العلاج (ازدادت الفترة مع زيادة الجرعة)

- المعايير المخبرية الأساسية بالمتابعة كانت GPT وال TB وهي معايير عالمية، بالإضافة إلى معايرة أضداد HAV IgM لكن الأخيرة لم تجر في دراستنا
- لم يتم الاعتماد على كلى المعيارين المخبريين ، كان إحداها موجه مع حتمية إجراء الآخر
- يوضح الجدول التالي الفترة الزمنية لعودة المعايير المخبرية للسواء لدى المرضى الذين طبق لديهم العلاج الدوائي

عودة GPT طبيعي	2 أسبوع	4-2 أسابيع	< 4 أسابيع
عدد الحالات	6	16	13
النسبة	11.7%	31.3%	25.5%
عودة TB طبيعي	7	24	4
النسبة	13.7%	47%	7.8%

- اما دراسة دريا كانت النتائج :

عودة GPT طبيعي	2 أسبوع	4-8 أسابيع	< 8 أسابيع
عدد الحالات	3	2	1
النسبة	21.43%	14.29%	7.14%
عودة TB طبيعي	2	3	1
النسبة	14.29%	21.43%	7.14%

- اما المرضى الذين لم يطبق لديهم المعالجة مع استبعاد (9 حالات وفيات- 10 حالات تخريج على مسؤولية) تم متابعة 16 مريض :

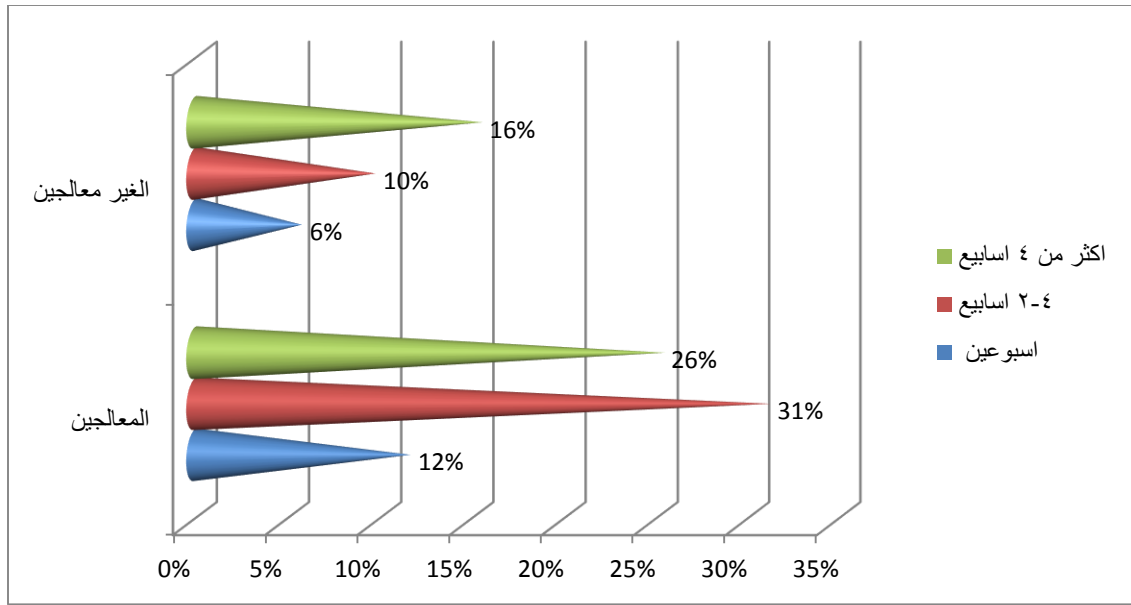
عودة GPT طبيعي	2 أسبوع	4-2 أسابيع	< 4 أسابيع
عدد الحالات	3	5	8
النسبة	%5.8	%9.8	%15.6
عودة TB طبيعي	2	6	8
النسبة	%4	%11.7	%15.6

- اما دراسة دريا :

عودة GPT طبيعي	4 أسبوع	4-8 أسابيع	< 8 أسابيع
عدد الحالات	0	2	4
النسبة	0	%14.29	%28.57
عودة TB طبيعي	0	3	5
النسبة	0	%21.5	%35.7

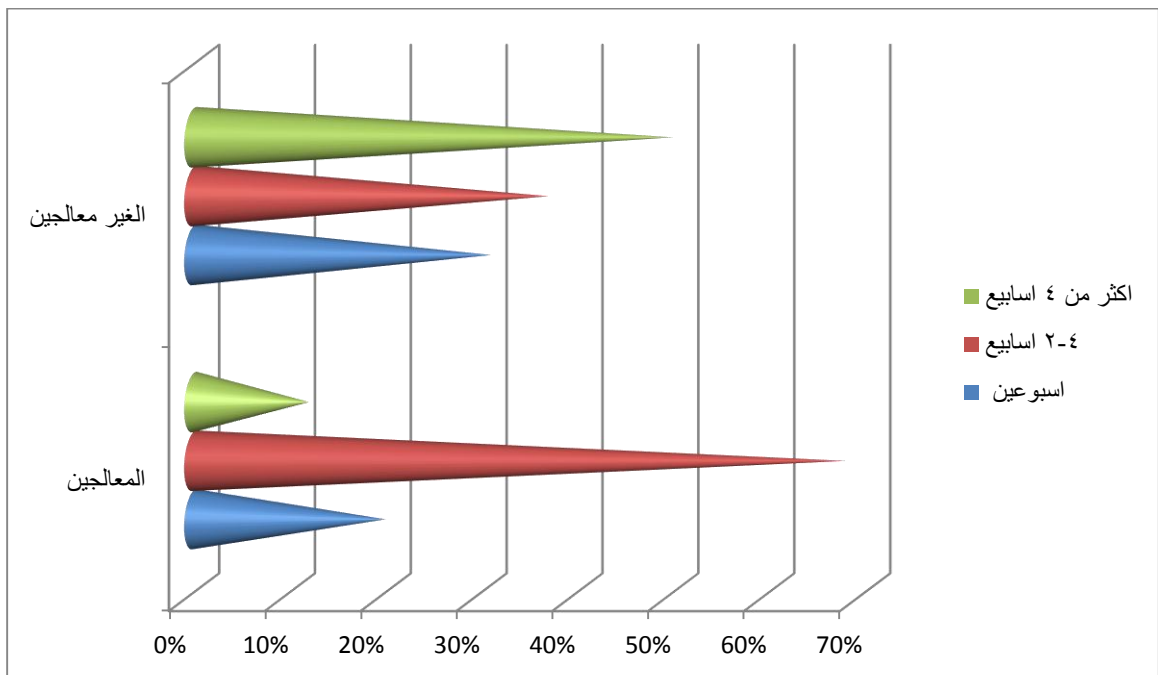
- بمقارنة النتائج المخبرية للذين طبق لديهم المعالجة والذين لم يطبق لديهم في دراستنا ، ضمن المخطط التالي :

-اولا: التحسن المخبري بال GPT



وباجراء دراسة احصائية اختبار كاي مربع نجد Pvalue اكبر من 0.5 اي انه لا يوجد علاقة بين المعالجة والتحسين المخبري بال GPT

- ثانيا التحسن المخبري بالبيليروبين :



باجراء دراسة احصائية اختبار كاي مربع نجد $P\text{value} = 0.01$ اي انه يوجد علاقة واضحة بين المعالجة وتحسن ارقام البيليروبين.

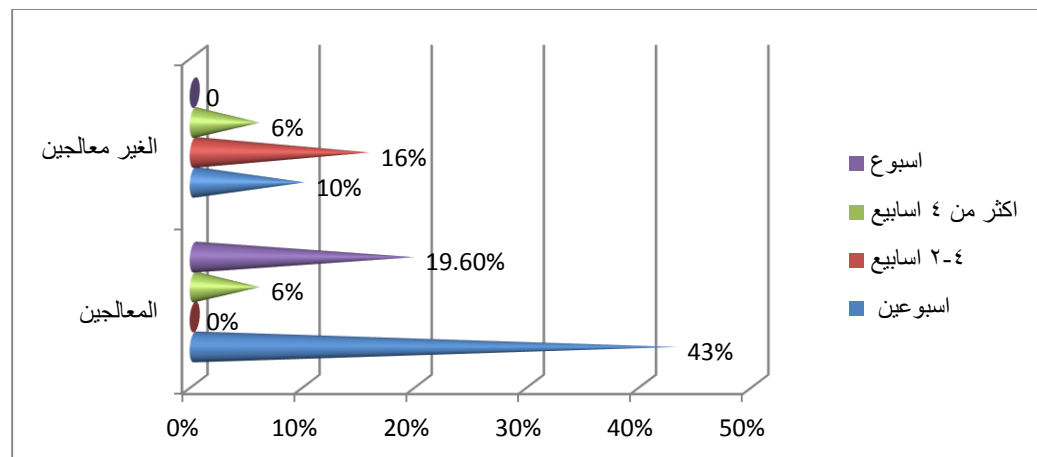
ثالثا : التحسن السريري: (لم يحدد في دراسة المقارنة)

الفترة الزمنية	اسبوع	2 أسبوع	4-2 أسابيع	< 4 أسابيع
عدد الحالات	10	22	0	3
النسبة	19.6%	43%	0%	5.8%

- أما التحسن السريري لغير المعالجين

الفترة الزمنية	اسبوع	2 أسبوع	4-2 أسابيع	< 4 أسابيع
عدد الحالات	0	5	8	3
النسبة	0%	9.8%	15.6%	5.8%

وبمقارنة نتائج التحسن السريري :



- وباجراء دراسة احصائية وفق اختبار كاي مربع كانت Pvalue اقل من 0.001 اي انه يوجد علاقة بين الفترة الزمنية للتحسن السريري والمعالجة ، حيث تقصر الفترة مع المعالجة.

✒ نلخص ذلك وفق الجدول :

نمط التحسن	سريري	تحسن GPT	تحسن TB	رفع الجرعة العلاجية
قيمة P value	اقل من 0.001	اكبر من 0.5	0.01	اقل من 0.001

علما ان كلما كانت قيم P value اقل من 0.05 تثبت علاقة الارتباط ، اما عندما تكون اكبر من 0.05 تنفي العلاقة.

- ❖ لم تسجل حالات نكس بعد تطبيق الستيروئيد خلال مراقبة الطفل سريريا ومخبريا بعد فترة من إيقاف المعالجة بمتابعة المراقبة عند 30 مريض
- ❖ باقي المرضى لم يراجعوا العيادات بعد فترة أقلها 3 أشهر من متابعتهم في العيادات
- ❖ فترة المعالجة كاملة كانت شهر لدى 21 مريض بنسبة 60% اما في دراسة المقارنة كانت 50% (3 حالات ل 6 اشهر ، 33% سنة ، 17% 15شهر)
- ❖ و شهرين لدى 8 مرضى 22.8%
- ❖ وسنة لدى 3 مرضى 8.57%
- ❖ وأسبوعين لدى 3 مرضى 8.57%

✚ لم تسجل وفيات عند الغير معالجين.

✚ سجلت 9 حالات وفيات الأسباب:

A- 8 حالات قصور خلية كبدية .

B- حالة واحدة كانت مع تثبط نقوي وتطبيق سيكلوسبورين مع الستيروئيد ثم تطور قصور اعضاء متعدد

المناقشة

- إن نسبة التهاب الكبد الناكس في دراستنا (46.67%) أعلى بشكل كبير مما هو عليه في دراسة المقارنة (3.4%) ، كذلك في الدراسات العالمية (>15%)، يفسر ذلك بأن دراستنا شملت فقط المرضى المقبولين في المشفى مع العلم ان التهاب الكبد A النموذجي او الناكس عادة لا عرضي ، باستثناء الحالات التي كشفت ضمن المشفى والتي قبلت لأسباب مرضية أخرى.
- في التهاب الكبد A الناكس حسب دراستنا كان وسطي العمر 7 سنوات وهو مساو لوسطي العمر في دراسة المقارنة ، كذلك كان وسطي العمر لجميع الحالات 6.6 سنة وهو مماثل لدراسة المقارنة
- نسبة إصابة الإناث أعلى في التهاب الكبد A الناكس ، كما هي في دراسة المقارنة، لكن في مجمل الإصابات كانت أعلى عند الذكور عكس دراسة المقارنة
- الفترة الزمنية حتى حدوث النكس كانت غالبا بعد أسبوعين من غياب الأعراض السريرية بنسبة 67% ، هذا الأمر لم يذكر في دراسة المقارنة
- غالب على التظاهرات السريرية اللون اليرقاني ثم اغمقاق لون البول ثم الغثيان والإقياء ثم الحمى ، وهذا مماثل لدراسة المقارنة إلا أنه بنسب أعلى
- كذلك لدى نسبة مرتفعة من المرضى صداع 34%، بنسبة أعلى من دراسة المقارنة 27%
- تم الاعتماد على أضداد الحمى IgM A في تشخيص الإلتان البدئي وتشخيص النكس، كما في دراسة المقارنة
- أضداد HAV من نمط IgG لم تجرى إلا في حالات النكس وكانت ايجابية بنسبة 100% ، لكن لم نتحقق من ايجابيتها في الإلتان البدئي كذلك في دراسة المقارنة، ولم تجر في طور الشفاء سواء في الإلتان البدئي أم النكس.
- قيم GPT كانت معيارا للمراقبة ، إلا أن متوسط القيم في الإلتان البدئي والنكس أقل بكثير من القيم الواردة في دراسة المقارنة
- لم تسجل اي حالة نكس مخبري فقط، وكذلك في دراسة المقارنة

- جميع الحالات كانت فترة النكس بين 1-4 أشهر فيما عدا حالة واحدة بعد سنتين
- تظاهرات النكس كانت نموذجية غالبا كمافي دراسة المراقبة إلا أن نسب التظاهرات كانت أوضح وأشد في النكس مما هي في الإنتان البدئي وهذا مشابه لدراسة المقارنة، باستثناء التظاهرات الحشوية كانت بقيم أعلى
- سيطرت الأعراض السريرية النموذجية على تظاهرات النكس (اللون اليرقاني- الإقياءات – اغمقاق لون البول) كما في دراسة المقارنة
- لوحظت نسبة مرتفعة من الضخامات الحشوية 62.8% لم تذكر عالميا ولا في دراسة المقارنة
- الأعراض العصبية بالصداع كانت أكثر تواردا في الإنتان البدئي في كلا الدراستين
- التظاهرات المناعية وجدت في الإنتان البدئي بنسب أقل من الناكس
- جميع المرضى خرجوا من المشفى مع تراجع تام بالضخامة الكبدية.
- قيم GPT وال TB كانت معيارا للمراقبة للنكس في الدراستين وكانت مرتفعة في الحالتين ، حيث قيم GPT مماثلة في الدراستين ، إلا أن قيم TB أعلى بكثير في دراستنا، ولوحظ سيطرة ال DB في النسب في الدراستين
- لوحظت سلبية المشعرات المناعية في حالة النكس في دراستنا لجميع المرضى
- مخبريات النكس من ناقلات الأمين كانت أعلى بشكل واضح في حالة النكس مما هي عليه بالإنتان البدئي في دراستنا وفي دراسة المقارنة
- قيم البيليروبين أعلى بكثير في النمط الناكس في الدراستين عن الإنتان البدئي مع سيطرة البيليروبين المباشر مما يؤكد وضوح الأعراض الركودية في النكس.
- قيم PT كانت مضطربة في الشكل الناكس بنسبة 36% ، إلا أنها كانت طبيعية في جميع الحالات في دراسة المقارنة.
- تم نفي الأسباب الإنتانية الأخرى المشاركة في كل حالات النكس

- الموجودات الشعاعية في النكس كانت طبيعية لجميع المرضى ، وتم نفي الأسباب الإنسدادية في النمط الناكس .
 - خزعة الكبد لم تجر في كل الحالات إلا أن المجرى لهم أغلبهم مع النمط الثاني من الالتهاب المزمن الفعال
 - لم يتم تطبيق الستيروئيد في جميع الحالات الناكسة فقط في 50% من الحالات لأسباب ذكرت سابقا ، كذلك في دراسة المقارنة في 6 حالات فقط
 - معظم استطببات المعالجة كانت: سريريا الأعراض النموذجية ومخبريا ارتفاع البيليروبين الكلي بغض النظر عن ايجابية الخزعة
 - طبق العلاج عند معظم الحالات 1مغ/كغ ، وباقي الحالات 2مغ/كغ كذلك دراسة المقارنة في 5 حالات من اصل 6.
 - استغرقت مدة المعالجة عند اغلب المرضى 4 أسابيع 60% ، بينما كانت اطول من ذلك في دراسة المقارنة 50% ل 6 اشهر
 - الشفاء كان القاعدة سواء طبق الستيروئيد أم لا
 - إلا أن تطبيق الستيروئيد قصر من مدة المرض وسرّع بعودة المخبريات للسواء باستثناء قيم GPT :
 - حيث تحسن المرضى سريريا بفترة أسبوعين عند 43% بالمقابل دون معالجة استغرق التحسن السريري عند 15% من المرضى 2-4 أسابيع (قيم P value اقل من 0.001)
 - كما ان ارقام ال TB تراجعت عند 47 % خلال 2-4 اسابيع في حين الغير معالجين 15.6% اكثر من 4 اسابيع ، P value =0.01
 - الا ان قيم GPT لم تتأثر بالمعالجة (P value اكبر من 0.5)
 - بالرغم من ان الجرعة البدئية قد رفعت عند 11 حالة ل 2مغ ، الا ان فترة المعالجة والشفاء كانت اطول لديهم .
- الشفاء كان هو النتيجة عند معظم الحالات سواء طبق الستيروئيد ام لا**
- المعالجة قصرت فترة المراضة سريريا و مخبريا**
- رفع جرعة المعالجة زاد الفترة الزمنية للوصول للشفاء.**

التوصيات

- إن إنتشار التهاب الكبد A في مجتمعنا في هذه الآونة ازداد بشكل ملحوظ ، مع إنتشاره المزداد ازدادت معه نسبة الاختلاطات بما فيها التهاب الكبد الناكس.
- وبالرغم من أن الشفاء عفوي عادة إلا أن دراستنا أظهرت ازدياد النكس والاختلاطات الأخرى
- التهاب الكبد الناكس في دراستنا أظهر نسبة إختلاطات أكبر من المعروفة مسبقا، وعليه يجب الانتباه والتفكير بإمكانية الإصابة بال HAV الناكس في حالات التهابات الكبد ، وخاصة في المناطق الموبوءة
- إن توفير اللقاح له أهمية كبيرة في تخفيف المراضة وإنتشار المرض ، لذلك نوصي بإمكانية اتاحته لجميع السكان بشكل أكبر
- إن المعالجة وإن كان الشفاء العفوي نسبته أكبر ، أثبتت فعاليتها في التقليل من المراضة كفترة زمنية وكشدة إصابة
- تشمل هذه الدراسة العديد من القيود:
- ✓ تشمل فقط المرضى العرضيين والمقبولين ضمن المشفى ، بالمقابل فإن معظم حالات الإصابة بالتهاب الكبد A لا تتطلب قبولات مشفوية ، فاقصرت الدراسة على هذه العينة من المرضى
- ✓ لهذا السبب كانت نسبة المظاهر السريرية غير نمطية أعلى من غيرها من الدراسات.
- ✓ العدد القليل من المرضى في مجموعات مقارنة النتائج السريرية والمخبرية بين الإنتان البدئي والنكس ، انعكس على نتائج الأعراض السريرية والمخبريات
- ✓ عدم توفر الاستقصاءات المخبرية في المشفى ، أدى لصعوبات في إجراءها.
- لذلك يوصى :
- ✓ إمكانية إجراء دراسات أوسع ضمن عينة تشمل عدد أكبر من المرضى وعدم شموليتها لمرضى المشافي فقط.
- ✓ تأمين الاستقصاءات المخبرية ضمن المشافي بشكل أكبر.

- دراسة اوسع عن الجرعة البدئية للمعالجة ودورها في التأثير على مدة المراضة .
- ضرورة متابعة المرضى بعد تخرجهم من المشفى لكشف حالات النكس ومعالجة إختلاطاته.
- امكانية توفير PCR (HAV) كونه التحليل الأدق لفعالية الإنتان البدئي والنكس.
- التاكيد على ضرورة نفي باقي الإصابات الفيروسية التي قد ترافق المرض .

المراجع

- 1- Robert M. Kliegman, NELSON edition 20th, MD 2014.
- 2- Gerard J Totoro, Microbiology 2013
- 3- Centers for Disease Control and Prevention: Update: prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated 2015
- 4- Sharapov UM, Bulkow LR, Negus SE, et al: Persistence of hepatitis A vaccine-induced seropositivity in infants and young children by maternal antibody status: 10-year follow-up, *Hepatology* 2012.
- 5- Koslap-Petraco MB, Shub M, Judelsohn R: Hepatitis A: disease burden and current childhood vaccination strategies in the United States, *J Pediatr Health Care* 2014.
- 6- Ciocca M, Moreira-Silva SF, Alegria S, et al: Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America, *Pediatr Infect Dis J* 2013.
- 7- 7th Edition - edited by Arnold G. Coran, Anthony Caldamone, N. Scott Adzick, Thomas M. Krummel, Jean-Martin Laberge, and Robert Shamberger - Davidson's

Websites:

- 7- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168755> -2016
- 8- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312659> -2010
- 9- <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hepatology/hepatitis-a/#figure1> 2014
- 10- http://www.slideshare.net/doctorrao/hepatitis-a-infection?qid=8b545c15-a8a4-4263-9b23-4c25f94dfd21&v=default&b=&from_search=14 2015
- 11- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808806/> 2016
- 12- <http://www.moh.gov.sy/LinkClick.aspx?fileticket=PmODOoyfS3k%3d&portalid=0&language=ar-YE> 2017
- 13- دراسة التهاب كبد الناكس للدكتورة ربا علبة اشراف ا.د.لينا خوري 2003
- 14- www.who.org 2017
- 15- <http://www.aafp.org/afp/2012/1201/p1027.html> 2017
- 16- <https://www.researchgate.net/publication/303401555> 2016