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

دراسة التظاهرات الهضمية عند الأطفال المصابين بالداءالليفي الكيسي

Study of Gastrointestinal Manifestations In Children With Cystic Fibrosis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في طب الأطفال

بإشراف الأستاذ الدكتور
أ.د. مازن حداد

برئاسة الأستاذة الدكتورة
أ.د. لينا الخوري

إعداد طالب الدراسات العليا
الدكتور: غدير عبد الرزاق المواس

العام الدراسي 1442هـ -2020 م

إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

قال تعالى : **"وقل ربي ادخلني مدخل صدق واخرجني مخرج صدق واجعل لي من لدنك سلطانا نصيرا ".**

اللهم لك الحمد ملئ السماء وملئ الأرض وملئ ما بينهما وملئ أي شيء ما شئت بعد اللهم لك الحمد حمدا يفوق سعادتنا ورضانا .....

اليك ربي...

الى الأمي الذي علم العلماء.... الى مشكاة الفضيلة والأخلاق النبيلة ..... نبي الرحمة وشفيع الامة وعظيم الهمة ...

النبي الأعظم...

إلى كلِّ من وقف جانبي في أوقات التعب .....

أمي وأبي تعجز جوارحي عن شكرهما.....

بني نبض قلبي آدم .....

زوجتي وإخوتي ....

أساتذتي نبع العلم والعطاء.....

شهداؤنا الأبرار من كانت دماؤهم سبباً لحياتنا ونجاحنا....

فهرس المحتويـــات

الدراسة النظرية:

- مقدمة وتعريف بالداء الليفي الكيسي.
- وراثيات الداء الليفي الكيسي.
- النمط الظاهري وعلاقته بالنمط الجيني.
- الإمراضية.
- العدوى المزمنة.
- التشريح المرضي.
- التظاهرات السريرية.
- التقييم والتشخيص.
- التدبير والعلاج.

الدراسة العملية:

- الهدف من الدراسة.
- تصميم الدراسة و طرائقها.
  - تصميم الدراسة.
  - مكان وزمان الدراسة.
  - عينة الدراسة.
- النتائج العملية للدراسة.
  - توزع أعمار المرضى عند القبول.
  - توزع أفراد العينة حسب الجنس.
  - توزع المرضى حسب درجة القرابة بين الوالدين.
  - توزع المرضى حسب القصة العائلية للمرض.
- الشكوى الرئيسية .
- الأعراض والعلامات.
- التقييم والتشخيص.
  - اختبار كلور العرق.
  - الدراسة الشعاعية.
  - الدراسة المخبرية.
  - طفرات الداء الليفي الكيسي.

- دراسة المقارنة.
- المناقشة.
- النتائج والخلاصة.
- التوصيات.
- المراجع.

الدراسة النظرية:

Cystic Fibrosis [2+1]: الداء الليفي الكيسي هو اضطراب وراثي متعدد الأجهزة يحدث عند الأطفال والكبار ويعتبر الخلة الوراثية المتنحية الأشيع المحددة للحياة life-limiting عند العرق الأبيض ,العيب الأولي في الداء الليفي الكيسي هو اضطراب وظيفة البروتين المنظم للنقل عبرالغشاءCFTRوهذا العيب يؤدي لطيف واسع من الاختلاطات والمضاعفات .

يعتبر CFالمسؤول عن أغلب حالات القصور خارج البنكرياسي في الحياة الباكرة , ويعتبر السبب الأساسي للمرض الرئوي المزمن عند الأطفال ,كما يعتبر مسؤولاً عن حالات متعددة من نضوب الملح ناقص الصوديوم , البوليبات الأنفية ,التهاب الجيوب ,هبوط المستقيم ,التهاب البنكرياس ,التحصي الصفراوي ,فرط سكر الدم غير المعتمد على الأنسولين من منشأ غير مناعي ذاتي.

بما أن CF قد يتظاهر على شكل فشل نمو وخلل الوظيفة الكبدية متضمنةً التشمع فإن هذا الداء يدخل في تشاخيص تفريقية عديدة عند الأطفال

الجدول التالي يوضح الاختلاطات العديدة للداء الليفي الكيسي [4]:

السبيل التنفسي:

- التوسع القصبي ،التهاب القصبات ،التهاب القصيبات ،ذات الرئة .
- الانخماص
- النفث الدموي
- الريح الصدرية
- البوليبات الأنفية
- التهاب الجيوب
- داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي
- الإنحشار المخاطي القصبي
- القلب الرئوي
- الفشل أو القصور التنفسي

السبيل المعدي المعوي :

- علوص العقي

- التهاب البريتوان بالعقي
- متلازمة انسداد الأمعاء الإنتهائية
- تدلي المستقيم
- الإنغلاف
- الدسامات
- التهاب الزائدة الدودية
- الرتق المعوي
- التهاب البنكرياس
- التشمع الصفراوي (فرط توتر وريد الباب : دوالي المري ، فرط الطحالية)
- اليرقان الوليدي الإنسدادي
- الركود الكبدي الصفراوي
- الجذر المعدي المريئي
- التحصي الصفراوي
- الفتق الإربي
- فشل النمو (سوء الامتصاص)
- عوز الفيتامينات الذوابة في الدسم A-D-E-K
- عوز الأنسولين ،فرط سكر الدم العرضي ،السكري

أخرى :

- العقم
- تأخر البلوغ والنضج
- الوذمة ونقص بروتينات الدم
- التجفاف
- الاعتلال العظمي المفصلي
- تعجر الأصابع
- السكري التفه
- الأميلوئيد

<u>وراثيات Genetics</u> [13+3]: CF يحدث بشكل أشيع عند السكان البيض في شمال أوربا وشمال أمريكا واستراليا ونيوزلندا ، الشيوع عند هؤلاء السكان مختلف

لكنه تقريباً يحدث بمعدل 1 لكل 3500 ولادة حية ، 9200/1 من العرق الإسباني , 1500/1 من الأمريكيين الأفارقة , وعلى الرغم من أن CF أقل تكراراً عند الأفارقة والإسبان وسكان الشرق الأوسط وجنوب وشرق آسيا لكنه يوجد عند هؤلاء السكان .

CF يورث بصفة جسدية متنحية autosomal recessive trait ومورثة CF تُرمِّز لبروتين CFTR والذي يتألف من 1480 حمض أميني وهو مُعبَّر عنه بشكل كبير في الخلايا الظهارية للطرق التنفسية والسبيل المعدي المعوي (البنكرياس والجهاز الصفراوي) والغدد العرقية والجهاز البولي التناسلي.

CFTR هو عضو في عائلة البروتينات الفائقة المعروفة باسم adenosine triphosphate– binding cassette superfamily of proteins ويعمل على تنظيم قناة الكلور ووظائف تنظيمية أخرى تختلف باختلاف الطفرات ,وتم وصف أكثر من 1900نوع من CFTR والعديد منها غير واضح من ناحية الأهمية السريرية ,الأنواع التي تترافق مع تظاهرات سريرية قد جمعت في ستة صفوف أساسية اعتمادا على تأثيرها في تركيب البروتين ووظيفته.

الجدول التالي يوضح أنماط الطفرات من ناحية الأهمية السريرية [3]

الصف	التأثير على CFTR	وظيفة CFTR المتبقية
I	نقص إنتاج البروتين	غائبة
II	خلل عبور البروتين ونقله وتدركه في الشبكة الهيولية الباطنة و جهاز غولجي وهو يمثل النمط الأشيع خاصةً طفرة Phe508del	غائبة /ناقصة بشكل جوهري
III	خلل التنظيم أي أن CFTR لا يتفعل بواسطة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات أو الأدينوزين الحلقي أحادي الفوسفات	غائبة ولا توجد وظيفة ل CFTR في الغشاء الذروي

IV	**نقص نقل وعبور الكلور عبر CFTR في الغشاء الذروي القمي**	**موجودة**
V	**عيب في ربط وإنتاج ال CFTR**	**موجودة**

تقريباً حوالي 50%من المرضى المسجلين في الجمعية الأمريكية للداء الليفي الكيسي هم متماثلو الأمشاج ومايقارب 87% يحملون على الأقل مورثة واحدة لطفرة F508del أما المرضى المتبقين لديهم اختلاف واسع في الطفرات ولا تُعتبر شائعةً بأكثر من عدة نقاط مئوية باستثناء سكان محددين كاليهود الأشكناز الذين تشيع عندهم طفرة W1282X بنسبة 60% وتبين عبر استخدام المسبار لأكثر 40 طفرة شيوعاً بأنه لايزال النمط الوراثي ل 80-90% من الأمريكيين المصابين بالداء الليفي الكيسي غير محدد .

النمط الظاهري وعلاقته بالنمط الجيني(2+3):

مما لاشك فيه أن العلاقة بين النمط الظاهري والنمط الجيني هي علاقة معقدة ,فأغلب الطفرات تترافق بشكل قوي مع خلل وظيفة المعثكلة وستعطي إنذاراً مسبقاً بهذا التظاهر السريري عند أي مريض أما تراجع الوظيفة التنفسية فإنها تترافق مع شدة الطفرات بالإضافة لترافقها مع عوامل متعددة عند الشخص المريض كالتحريض البيئي والعوامل عديدة الجينات المعدلة Non CFTR modifier gene polymorphism.

لقد حددت الدراسات العديد من المورثات المعدلة ذات الأهمية وهذه الدراسات شملت الصبغي 11في المنطقة بين عامل النسخ الظهاري EHF وبين مثبط موت الخلايا المبرمج APIP , هذه المنطقة على الصبغي 11 تترافق مع شدة المرض الرئوي ويمكن أن تُطلق التعبير عن عامل الموت الخلوي المبرمج وعامل النسخ

الظهاري,كما ذكرت الدراسات على الصبغيات أن هناك مناطق تؤهب كعوامل خطر للمرض الكبدي والداء السكري المرتبط بالداء الليفي الكيسي وعلوص العقي .

Pathogenesis الإمراضية (4+13):

هناك العديد من الملاحظات عبر المراقبة طويلة الأمد وهي أساسية في الفيزلوجيا المرضية للداء الليفي الكيسي ومنها :

1-الفشل في طرح أو إزالة المفرزات المخاطية .

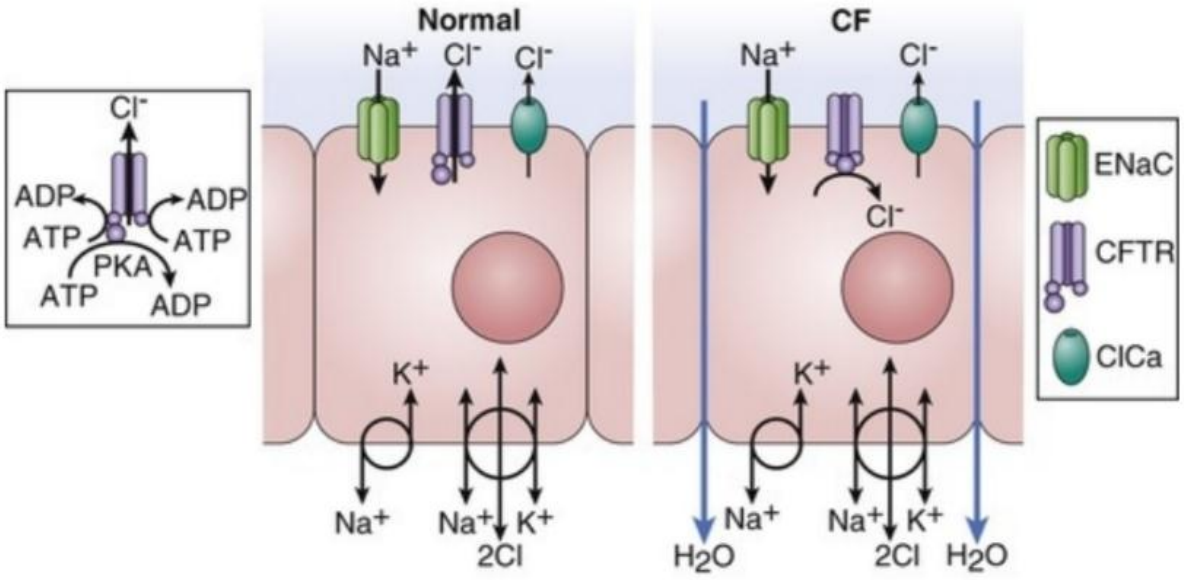
2-ندرة الماء في الإفرازات المخاطية.

3-ارتفاع نسبة الملح في العرق والمفرزات المصلية الأخرى.

4-العدوى المزمنة المقتصرة على الجهاز التنفسي .

5 -وجود فرق كمون سلبي مرتفع عبر الظهارة التنفسية للأشخاص المصابين بالداء الليفي الكيسي مقارنة مع حالات الشاهد, كما تم إظهار خصائص كهربائية شاذة في ظهارة الغدد العرقية والمستقيم.

إن غشاء الخلية الظهارية لدى المرضى المصابين بالداء الليفي الكيسي غير قادر على إفراز شوارد الكلور أو البيكربونات استجابة للأدينوزين الحلقي أحادي الفوسفات كما يحدث زيادة في امتصاص الصوديوم في ظهارة الخلايا التنفسية عبر هذا الغشاء وهذه العيوب تعود لخلل وظيفة البروتين المنظم للنقل عبر الغشاء CFTR.



الصورة (1) تظهر حركة الشوارد والماء عند الشخص الطبيعي والشخص المصاب.

وظيفة CFTR معتمدة على الطاقة ومنظمة بشكل قوي وهو بحاجة للأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي المحفز بفسفرة بروتين كينازA على المستوى التنظيمي وهو أيضاً بحاجة لربط وإماهة ATP على مستوى الطاقة وربط النكليوتيدات ,أيضاً يتداخل البروتين المنظم CFTR مع شوارد القناة لأخرى ونقل البروتينات المفردة وبناء الهيكلي الخلوي, وهناك العديد من النظريات التي شرحت أنَّ اختلال وظيفة البروتين المنظم للنقل الغشائي يقود للتظاهرات السريرية ومما لا شك فيه أنه لا توجد نظرية دقيقة لشرح كامل نطاق المرض.

أحد الشروحات تقول أن الاستتباب في الإماهة في الطرق الهوائية يتطلب وجود CFTR و P2Y2 المنظم لإفراز الكلور بالكلس المفعل ,وعندما يُستنزف الأدينوزين ثلاثي الفوسفات خارج الخلوي كحالة مابعد الإنتان الفيروسي فإنَّ إطراح الكلور بالكلس الفعال لن يكون مُنشطاً ,إضافةً لذلك يحدث فشل إطراح أو إفراز الكلور عبر CFTR الطافر وهذا يؤدي إلى جفاف المفرزات في الطرق

الهوائية وزيادة تركيز الأجسام المخاطية وزيادة لزوجة المخاط الذي يصعُب إزالتُه عبر الأهداب المخاطية الطبيعية .

أيضاً هناك دراسات مدعمة عند الإنسان والخنزير تقول أن CFTR الطافر يسبب فشل إفراز البيكربونات وبالتالي زيادة في حموضة السطح السائل للطرق الهوائية مما يقود لزيادة لزوجة المخاط وبالتالي سوء التنظيف عبر الأهداب المخاطية .

إن الإفراز المخاطي محصور في الأقنية الغدية تحت المخاطية التي تكون مسدودة ومقيدة للطرق الهوائية مبتدأةً من أصغر المسالك في القصيبات وهذا الانسداد في القصيبات هو أول الشذوذات المشاهدة في الجهاز التنفسي ,أيضاً سوء وظيفة CFTR في العضلات الملساء للرغامى والطرق الهوائية هي أحد الفرضيات المقترحة في الأنسجة غير الظهارية المسؤولة عن انسداد الطرق الهوائية .

من البديهي أن تحدث نفس الشذوذات الفيزيلوجية المرضية في البنكرياس والأقنية الصفراوية والأسهر مما يؤدي لجفاف المفرزات البروتينية والانسداد ,أما الغدد العرقية فوظيفتها تكمن في امتصاص الكلور أكثر من إفرازه وبالتالي فإن الملح لايُعاد استرجاعه من العرق متساوي الحلولية الأولي وهو ينتقل لسطح الجلد مؤديا لارتفاع مستوى الكلور والصوديوم .

العدوى المزمنة [9+5]**:** تكون محددة في الطرق التنفسية ,وهناك تفسيرات كثيرة لذلك ,أحد هذه التفسيرات لفهم الإنتانات المزمنة هي سلسلة الأحداث التي تبدأ بالفشل في طرد الجراثيم المستنشقة بشكل فوري ثم تتحول الى إنتانات مزمنة تحرض الإستجابة الالتهابية في جدار الطرق الهوائية , وهناك تفسير آخر للإنتانات المزمنة هو أنه في الإنتانات الباكرة تفشل بروتينات المناعة الغريزية في قتل هذه الجراثيم في ظروف الوسط الحامضي الذي تحدثنا عنه , بالإضافة لذلك فقد افتُرض أن CFTR الطافر يولد حالة ما قبل التهابية أو أنه يعمل على تضخيم الاستجابة الالتهابية للإنتان الأولي .

بعض الباحثين وجدوا تغيراً في الخلايا المناعية عند مريض الداء الليفي الكيسي خاصةً العدلات والبلاعم واللمفاويات والخلايا المتغصنة واقترحوا أنَّ هذا التبدل يساهم في زيادة الحالة ماقبل الالتهابية كما أنه يعرقل تنظيم الاستجابة المناعية .

الاستجابة الالتهابية تظهر في الطرق التنفسية الصغيرة بسبب عدم القدرة على طرح الجراثيم و المفرزات المخاطية والعوامل التي تساهم في إصابة الطرق الهوائية تتضمن منتجات العدلات كالجذور المؤكسدة والبروتياز و منتجات الرد المناعي وهذه المنتجات الالتهابية تُفاقم من انسداد الطرق الهوائية عبر زيادة إنتاج المخاط وتغيُّر تركيبه .

تظاهُرالإصابة الرئوية المزمنة يكون بدايةً على شكل التهاب قصيبات bronchiolitis ثم التهاب قصبات Bronchitis ,لاحقاً يحدث تغير في جدر الطرق الهوائية خلال أشهر إلى سنوات وتتطور الإصابة نحو التوسع القصبي bronchiectasis ومع تطور المرض الرئوي قد يمتد الإنتان للبرانشيم الرئوي والإنتانات تكون بالجراثيم غير الشائعة عند أسوياء المناعة كالعنقوديات المذهبة***Staphylococcus aureus*** والزائفة الزنجارية ***Pseudomonas aeruginosa*** و***Burkholderia cepacia*** ويُفسر ذلك على أن الخلايا الظهارية للطرق الهوائية وسوائل السطح توفر جواً مناسباً لاستعمار هذه الكائنات وتعتبر البسودوموناس على وجه الخصوص شديدة الإزمان لأسباب عديدة [16]:

1. إنتاجها لمعقد عديد سكاريد يوفر لها جواً من نقص الأكسجة وحمايةً ضد العوامل المضادة للالتهاب.
2. تغيُر الاستتباب الشحمي عند مرضى الداء الليفي الكيسي يُعتبر عاملاً مهيئاً للإنتان والعدوى خاصةً مركبات الليبوكسين وهي أجسام تكبح الاستجابة الالتهابية للعدلات وتكون مُثبطة عند مرضى CF,حالة عدم الاستتباب هذه ترفع نسبة حمض arachidonic وتخفض نسبة حمض docosahexaenoic مما يعزز من العملية الالتهابية , وثمةَ ما يدعم

أنَّ فكرة توازن الليبيدات تؤثر في العدوى والعملية الالتهابية فقد وجد أن 10 -15 % من المرضى الذين يحافظون على وظيفة بنكرياس سوية لديهم تأخر في اكتساب الإنتان بالزائفة الزنجارية وتراجع بطيء لوظائف الرئة.

التشريح المرضي Pathology: [5+6+7]

تلاحظ التبدلات المثيرة بصورة وصفية في الأعضاء التي تفرز المخاط ولا تحدُث الإصابة في الغدد العرقية خارجية الإفراز والغدد اللعابية النكفية بما فيها الأقنية على الرغم مما يلاحظ من شذوذات في محتوى تركيزها من الكهارل .

أولاً :الجهاز التنفسي [5]

تتجلى الآفة التشريحية المرضية الأبكر حدوثاً في الرئة بالتهاب القصيبات أي حدوث السدادة المخاطية والاستجابة الالتهابية في جدران الطرق الهوائية الصغيرة ومع مرور الوقت تمتد حالة تكدس المخاط والالتهاب إلى الطرق الهوائية الأكبر ويحدث التهاب القصبات كما يلاحظ فرط تنسج الخلايا الكأسية والغدد تحت المخاطية , وفي حالة الداء الطويل الأمد تظهر علامات التوسع القصبي ويزداد تواتر حدوث كيسات التوسع القصبي والفقاعات الهوائية والنفاخ الرئوي واسترواح الصدر خاصةً في الفصوص الرئوية العلوية , ولا يُعتبر الداء الخلالي الرئوي ظاهرةً شائعةً عند مرضى الداءالليفي الكيسي ,كما يُلاحظ فرط تنسج في الشرايين القصبية مؤديةً لحدوث النفث الدموي في الطرق الهوائية المصابة بالتوسع القصبي إضافة لذلك يؤدي فرط تنسج الطبقة المتوسطة في الشرايين الرئوية الصغيرة إلى حدوث فرط التوتر الرئوي الثانوي .

على مستوى الطرق التنفسية العلوية يحدث فرط تنسج في مخاطية الجيوب الأنفية وتمتلئ بالمفرزات اللزجة ويحدث التهاب الجيوب المزمن ,كما تحدث ضخامة

القرينات وسلائل ضمن الجيوب وقيلات مخاطية قيحية وهذه السلائل تكون معندة على العلاج وناكسة .

ثانياً: الجهاز الهضمي [6+8+13]

1. البنكرياس [13]:تظهر التبدلات التشريحية المرضية تدريجياً في البنكرياس بحيث يختلف مظهرها باختلاف عمر المريض وشدة المرض ففي البداية تكون البنكرياس صغيرةً وكيسيةً ويصعُب كشفها بفتح الجثة, مجهرياً تكون العُنيبات والأقنية متوسعةً وممتلئةً بمفرزات مخاطية لزجة وتترقى الآفة عند 85-90%من المرضى نحو انهيار العُنيبات أوتحطم معظمها ليحُل محلها توليف وتشحم وقد تبدي الصورة الشعاعية للبطن على نحو قليل التوارد بؤراً من التكلس أما جزر لانغرهانس تحتوي عدداً طبيعياً من خلايا B على الرغم من إمكانية أن تبدأ بإظهار اختلال في بنيتها المعمارية بظهور نسيج ليفي ضمنها في العقد الثاني من العمر الأمر الذي ينجم عنه حدوث الداء السكري .
2. الأمعاء[6] : تتوسع الغدد العفجية والمريئية غالباً مع ظهور مفرزات مخاطية ضمنها وتكون الغدد المعوية متعرجة والخلايا الكأسية مفرطة التنسج ,أما الزائدة الدودية تكون قاسية مع جدار سميك وتحوي مواد مخاطية لزجة وسدادات مخاطية والأعور كذلك يمتلئ بالمفرزات وتتوسع الخبايا .
3. الكبد [8]: تتوالى التغيرات التشريحية المرضية في الكبد على عدة مراحل:
   a) تشمع صفراوي بؤري تالي لإنسداد الأقنية الصفراوية داخل الكبدية وهوغيرشائع لكنه مسؤول عن حالات اليرقان المديد ومع العمر تترقى الإصابة وتُلاحظ هذه الموجودات عند 70% بفتح الجثة .
   b) مع تقدم المرض تترقى الإصابة للتشمع الكبدي المتعدد الفصوص الكبير العقيدات.
   c) يُلاحظ وجود ارتشاح دهني بالكبد في 30-70% من المرضى تقريباً.

d) في المراحل النهائية يتطور الإحتقان الكبدي الثانوي للقلب الرئوي .

e) المرارة ناقصة التنسج ممتلئة بالمخاط وتحوي غالباً حصيات كما لوحظ حدوث رتق في قناة المرارة مع تضيق القسم القاصي من القناة المشتركة .

ثالثاً: الجهاز التناسلي [7]:

عند الإناث: تضعُف الخصوبة بسبب اضطراب وتوسع غدد عنق الرحم وامتلاؤها بالمخاط الذي يكون غزيراً في القناة العنقية مما يعيق وصول النطاف إلى البويضة كما يحدث التهاب باطن عنق الرحم وتشيع السلائل عند المراهقات .

عند الذكور: يؤدي الإنسداد في جسم البربخ و ذيله والأسهر والحويصلين المنويين لحدوث العقم عند 95% من المصابين .

التظاهرات السريرية Clinical Manifestations:

هناك تنوع كبير في درجة إصابة الرئة يعود ذلك لتنوع الطفرات مع العوامل البيئية وكذلك الأمر يحدث في المعثكلة والأعضاء الأخرى وقائمة التظاهرات المشاهدة كبيرة لكن المسيطر عليها هي التظاهرات التنفسية والمعدية المعوية .

A-السبيل التنفسي: [5+17]

1) السعال هو العرض الأكثر ثباتاً لإصابة الرئة وقد يكون في بداية الأمر جافاً متقطعاً لكنه يتحول فيما بعد إلى لين منتج للقشع .

2) أخماج تنفسية حادة تستمر لفترات زمنية طويلة .

3) بعض المرضى يعانون من سعال مزمن في الأسابيع الأولى من الحياة كما أنهم يعانون من ذات رئة متكررة .

4) أزيز متكرر في السنة الأولى من الحياة يسبق التهاب القصيبات .

5) مع ترقي المرض يُلاحظ عدم تحمل الجهد وقصر فترة التنفس والإخفاق في كسب الوزن والنمو .

6) يتطور في المراحل النهائية القلب الرئوي والقصور التنفسي .

7) من الموجودات الفيزيائية المبكرة في المرض التنفسي زيادة في قطر الصدر الأمامي الخلفي وزيادة معممة في الرنين وخراخر خشنة مبعثرة أوموضعة وتعجر في الأصابع وأزيز زفيري خاصةً عند الأطفال صغار السن أما الزرقة فهي علامة متأخرة .

8) تتضمن الإختلاطات الرئوية الشائعة الإنخماص ونفث الدم واستروا ح الصدر والقلب الرئوي الذي عادةً ما يتظاهر بعد العقد الأول من الحياة .

أما في السبيل التنفسي العلوي فتُلاحظ عتامات واضحة شعاعياً في الجيوب الأنفية إلا أنَّ التهاب الجيوب الحاد يكون قليل التوارد أما انسداد الأنف و الثر الأنفي فهي من الموجودات الشائعة و هو ناجم عن الأغشية المخاطية الملتهبة والمتوذمة وفي بعض الأحيان عن داء السليلات الأنفية وهذه السليلات مصدر كبير للإزعاج والمشاكل بعمر 5-20 سنة, كما يحدث التهاب أذن وسطى مزمن مع انسداد نفير أوستاش ونقص سمع توصيلي .

B-السبيل الهضمي:[6]

1) علوص العقي (**meconium ileus**) : يُصاب اللفائفي بالانسداد الكامل بالعقي عند 15-20%من الرضع الولدان المصابين بالداء الليفي الكيسي ويزداد تواتر حدوثه لأكثر من 30 % بين الأشقاء الذين ولدو عُقب ولادة طفل مصاب بعلوص العقي الأمر الذي يعكس نسبة حدوث عالية لهذه الحالة في أنماط جنينية محددة ويظهر تمدد البطن والقيء والفشل في تمرير العقي أول24- 48 ساعة من الحياة وتظهر الصورة الشعاعية للبطن عرى متوسعة من الأمعاء مع سويات سائلة غازية وكثيراً ما تشاهد تجمعات حبيبية في أسفل منتصف البطن على شكل زجاج الأرضية "ground-glass".

2) يحدث التهاب الصفاق بالعقي في حالات نادرة من تمزق جدار الأمعاء ضمن الرحم ويمكن الكشف عنه بالتصوير الشعاعي بوجود تكلسات في الصفاق أو الصفن .

3) تحدث متلازمة سدادة العقي بتواتر كبير عند الرضع المصابين بالداء الليفي الكيسي لكنها أقل نوعية من علوص العقي.

4) متلازمة انسداد القسم القاصي من الأمعاء بالغائط distal intestinal obstruction syndrome[DIOS] وهي تحدث عند المرضى الأكبر سناً مسببةً ألماً بطنياً ماغصاً وتمدداً في البطن.

5) من التظاهرات الهضمية الأقل شيوعاً في السبيل المعدي المعوي الانغلاف والانحشار الغائطي في الأعورمع وجود كتلة لاعرضية في الربع السفلي الأيمن في البطن وألم شرسوفي عائد لإصابة العفج بالالتهاب .

6) يشيع حدوث الجذر الحمضي أو الصفراوي مع أعراض التهاب المري عند الأطفال الأكبر سناً.

7) شوهد بحالات نادرة التهاب الزائدة تحت الحاد والخراج حول الزائدة .

8) تدلي المستقيم أمر متكرر نسبياً.

9) في بعض الأحيان يعاني الرضع سيئوا التغذية الموضوعين على مستحضرات مستندة الى الصويا من نقص بروتين الدم ووذمات معممة ,و قد يحدث خلل في الوظيفة العصبية كالخرف واعتلال الأعصاب المحيطية وفقر الدم الانحلالي الناجم عن عوز فيتامينE.

سوء الامتصاص : يظهر سوء الامتصاص الناجم عن قصور المعثكلة خارجي الإفراز عند أكثر من 85% من الأطفال المصابين وتتضمن الأعراض :

1. تغوط دهني كبير الحجم bulky, greasy stools ويكون متواتراً بكثرة.
2. الإخفاق في كسب الوزن بالرغم من فرط الشهية وهذا مميز للداء الليفي الكيسي لكن قد يصاب المريض في مراحل متقدمة بالقهم.

3. عوز الفيتامينات المنحلة بالدسم K,E,D,A التي يمكن أن تكون عرضية, مثل الأهبة للنزف الناجمة عن عوز فيتامين K المسبب لنقص بروثرومبين الدم كما لوحظ حالات من نقص الكثافة العظمية والعمى الليلي ومن النادر أن يحدث الرخد .
4. من العلامات الوصفية تبارز البطن وتراجع الكتلة العضلية وفشل النمو وتأخر البلوغ .

هناك بعض الطفرات تترافق مع الإحتفاظ ببعض الوظائف البنكرياسية الخارجية الإفراز منها طفرة R117H أما طفرة F508del فكل متماثلي الأمشاج يعانون من القصور المعتكلي .

الجملة الكبدية الصفراوية [8]:

1. -يرقان الوليد الذي يلتبس مع التهاب الكبد الوليدي لكنه ناجم عن انسداد الطرق الصفراوية داخل الكبدية ويحدث عند 30% من المرضى اضطراب في وظائف الكبد أول 15 سنة من الحياة.
2. التشمع الصفراوي الذي يكون عرضياً عند 5-7% من المرضى ويتظاهر بيرقان وحبن وقيء مدمى ناجم عن دوالي المري مع دلائل على فرط الطحالية كما أنه من الممكن أن يحدث المعص الصفراوي الثانوي للتحصي الصفراوي في العقد الثاني من الحياة والمرارة تكون في العديد من المرضى ضامرة تحوي مفرزات مخاطية كثيفة ونلاحظ تشكل الحصيات ضمنها .

الجهاز داخلي الإفراز للبنكرياس [13]: الداء السكري المرتبط بالداء الليفي الكيسي والتهاب البنكرياس Cystic Fibrosis–Related Diabetes and Pancreatitis ويعتبر من أهم تظاهرات قصور البنكرياس الداخلي ويميل للحدوث في العقد الثاني من الحياة وهو أكثر شيوعاً في حال وجود قصة عائلية لداء سكري نمط ثاني وتتضمن الأعراض البدئية فرط سكر بعد الطعام

وقد يترافق مع خسارة أو كسب الوزن ,فيما بعد يرتفع السكر الصيامي والخضاب الغلوكوزي hemoglobin A1c أما الحماض الكيتوني السكري فعادةً لايحدُث لكن مضاعفات الداء السكري العينية والكلوية والوعائية فتحتاج أكثر من عشرة سنوات بعد بدء فرط السكر أما التهاب البنكرياس الحاد الناكس يحدث عادةً عند الأشخاص الذين لديهم وظيفة متبقية خارج بنكرياسية ويمكن أن يكون التظاهر المفرد في حال الطفرة متماثلة الأمشاج ل CFTR.

C-السبيل البولي التناسلي Genitourinary Tract: [7]

1. تأخر التطور الجنسي بمعدل لايتجاوز السنتين فقط .
2. تنعدم النطاف عند كل الذكور المصابين بالداء الليفي الكيسي وذلك بسبب عدم تطور قناة وولف وملحقاتها بينما تكون الوظيفة الجنسية طبيعية .
3. يحدث زيادة في نسبة الفتق الإربي والقيلة المائية وعدم نزول الخصية .
4. انقطاع طمث ثانوي خاصةً مع تفاقم المرض الرئوي .
5. التهاب عنق الرحم مع تكدس المخاط مما يقود لضعف الخصوبة ويكون تحمل الحمل جيداً في ذوات الوظيفة الرئوية الجيدة وعلى العكس من ذلك يقودالحمل لترقي المرض الرئوي عند وجود إصابة رئوية هامة.
6. سجلت في 18-47% حالات من السلس البولي المترافقة مع السعال .

D-الغدد العرقيةSweat Glands : [7] الخسارة المفرطة للملح في العرق تؤهب لحدوث نوب نضوب الملح خاصةً عند حدوث التهاب معدة وأمعاء وفي الطقس الحار وهذا يقود لحدوث قلاء إستقلابي ناقص كلور الدم وبالتالي فإن القلاء الاستقلابي ناقص الصوديوم والكلور في حالة وجود صبيب بولي طبيعي يعتبر موجهاً نحو الداء الليفي الكيسي كما أن تراكم الملح على الجلد عند العديد من الولدان يؤدي لشعور الوالدين بالقبلة المالحة.

التقييم والتشخيص Diagnosis and Assessment: [12+13]

كان يُبنى التشخيص على مقدار كمي إيجابي لكلور العرق بقيمة أكبر أو تساوي 60 ميلي مكافئ/لتر بالإضافة لواحد أو أكثر من المظاهر التالية: تحديد نمطين لطفرة البروتين المنظم للنقل عبر الغشاء، المرض الرئوي المزمن النموذجي أو قصور خارج بنكرياسي موثق و القصة العائلية الإيجابية.

الجدول التالي يلخص المعايير الحديثة لتشخيص الداء الليفي الكيسي : [12]

وجود مظاهر سريرية نموذجية (تنفسية ،معدية معوية ،بولية تناسلية)
قصة إيجابية عند أحد الأشقاء
اختبار تقصي إيجابي عند الوليد
إضافة لوجود دليل مخبري على اضطراب وظيفة CFTR : **تركيزان مرتفعان للكلور في العرق تم الحصول عليهما في يومين مختلفين**
أو تحديد طفرتين للداء الكيسي الليفيCF
أو قياس فرق كمون أنفي شاذ.

اختبار العرق Sweat Testing [14]: يبقى اختبار العرق الذي يعتمد الرحلان الشاردي للبيلوكاربين لجمع العرق وتحليل محتواه من الكلور كيميائياً المقاربة التقليدية على صعيد التشخيص ويحتاج هذا الاختبار للحذر والدقة حيث يمرر تيار كهربائي بقيمة 3 ميلي أمبير لحمل البيلو كاربين لضمن جلد الساعد وتنبيه الغدد العرقية بشكل موضعي وبعد غسل الذراع بالماء المقطر يتم جمع العرق على ورقة

ترشيح أو قطعة من الشاش أو بواسطة أنبوب شعري ,ورقة الترشيح توضع على الجلد مع تغطيتها لمنع التبخر ثم يتم إزالتها بعد 30-60 دقيقة ويتم وزنها وتشطف بالماء المقطر ويوصى باستخدام مقياس للكلور لتحليله في هذه العينات كما يتم قياس كمية العرق التي تم جمعها وتتطلب صحة الاختبار كمية صغرى بحدود 50ملغ والأفضل أن تكون 100ملغ من العرق وقد يستدعي الوضع عند الرضع اللجوء لمنطقة أعلا الظهر للحصول على كمية كافية من العرق ويكون إجراء هذا الاختبار صعباً في الأسابيع الأولى من الحياة نظراً للكميات المتدنية من العرق المُفرز، والنتائج السلبية التي تدعو للشك يجب أن تُعاد إذا كان الشك في التشخيص قوياً ويعتبر وجود أكثر من 60 ميلي مكافئ /ليتر من الكلور مشخصاً للداء الليفي الكيسي عندما يترافق مع وجود واحد أو أكثر من المعايير المذكورة سابقاً ويُنظر الى الرقم الأقل من 30ميلي مكافئ /ليتر على أن المرض غير محتمل بينما القيمة التي تتراوح بين 30-59ميلي مكافئ /ليتر على أنها موحية بوجود المرض في كل الأعمار في حال ترافقها مع التظاهرات النموذجية للمرض أما القيم السلبية التي تترافق مع الشك القوي في التشخيص فيجب أن تُعاد وتكون قيم الكلور في العرق منخفضة عند المرضى الذين يحتفظون بوظيفة خارجية الإفراز للبنكرياس لكنها تبقى ضمن المجال التشخيصي للمرض ,أما في مرحلة الوليد يوجد ارتفاع تركيز الشوارد في العرق لدى الولدان المصابين منذ اليوم الأول في الحياة لكن بسبب صعوبة إجراء الاختبار وجمع كمية غيركافية من العرق يُفضل تأجيل الاختبار خاصةً لدى الخدج بعد عشرة أيام من الحياة وبعد بلوغ الخديج عمراً أكبرمن 36أسبوع بالنسبة للعمر الحملي المصحح وبلوغه وزناً يفوق 2 كغ .

فيما يلي النتائج الإيجابية الكاذبة لاختبار كلور العرق :

a) الأكزيما أو التهاب الجلد التأتبي .

b) سوء التغذية الشديد.

c) القهم العصبي .

d) خلل تنسج الأديم الظاهر.

e) فرط تنسج الكظر الخلقي .

f) قصور الكظر .

g) قصور الدرق وقصور جارات الدرق العائلي .

h) البيلة التفهة كلوية المنشأ .

i) نقص الألدسترونية الكاذب .

j) متلازمة كلاين فلتر .

k) الركود الصفراوي العائلي .

l) حقن الروستاغلاندين E.

m) عوز Glucose-6-phosphatase .

النتائج السلبية الكاذبة لاختبار العرق :

a) التمديد .

b) سوء التغذية .

c) الوذمات .

d) كمية العرق غير الكافية .

e) نقص صوديوم الدم .

f) الطفرات التي تترافق مع وظيفة مُحتفظ بها للغدد العرقية .

اختبارات الوظيفة البنكرياسية Pancreatic Function : [12]

1. معايرة الدسم في براز 72 ساعة .
2. قياس أنزيمات البنكرياس بواسطة تنبيب العفج .
3. القياس الكمي لفعالية التربسين والكيموتربسين في عينة براز طازجة .

4. قياس مولد التربسين المتفاعل مناعياً حيث يُلاحظ نقص هام في عياره بعد عمر 7سنوات .
5. القياس الكمي لفعالية الإيلاستاز-1 في عينة براز طازجة عبر المقايسة المناعية الأنزيمية .
6. مراقبة مستويات الخضاب الغلوكوزي بصورة سنوية بعد عمر 10 سنوات

الدراسة الشعاعية Radiology : (12+15)

توحي الموجودات الشعاعية الرئوية بالتشخيص لكنها ليست نوعية وأهمها على صورة الصدر :

1. فرط التهوية الذي يحدُث بشكل باكر وقد يمر دون تمييز في حال غياب الارتشاحات الرئوية أو الكثافات الشريطية.
2. يوحي وجود التسمك القصبي مع وجود السدادات والظلال الحلقية بالتوسع القصبي الذي يظهر عادةً في الفصين العلويين .
3. الكثافات العقدية والانخماص البقعي والارتشاحات المتلاقية مع بعضها .
4. تبارز العقد اللمفية السرية.
5. مع تقدم المرض يلاحظ فرط الانتفاخ الفعال مع الانخماص الملحوظ في الحجاب الحاجز وتقوس القص نحو الأمام والظل الضيق للقلب.
6. تشكل الكيسات والتوسع القصبي الشديد وتوسع شدف الشريان الرئوي والانخماص الشدفي أو الفصي البارز.

الطبقي المحوري يُستعان به للكشف عن عن وجود التسمك في الجدار القصبي للطريق الهوائي وتحديد مكانه وكذلك السدادات المخاطية وفرط الانتفاخ البؤري والتوسع القصبي في مراحله الباكرة ولايتم اللجوء للطبقي بشكل روتيني.

الجيوب الأنفية :يظهر التصوير الشعاعي للجيوب جانب الأنفية العتامة الشاملة فيها مع فشل تطور الجيب الجبهي.

تصوير الجنين بالأمواج فوق الصوتية قد يوحي بانسداد اللفائفي بالعقي في وقت باكر من الثلث الثاني للحمل لكن ذلك لا يعطي تنبؤ حول العلوص بالعقي عند الولادة .

اختبارات وظائف الرئةPulmonary Function : (12+17)

لا يتم الحصول على نتائج دراسة الوظيفة الرئوية حتى عمر 4 -6 سنوات حيث يُبدي المرضى في هذا العمر الطراز الوصفي للإصابة الانسدادية التي تشمل نقص معدل الجريان الأعظمي ،نقص السعة الحيوية وزيادة الحجم الباقي والسعة الوظيفية الباقية مع استجابة متوسطة لموسعات القصبات ,أما التبدلات الحاصرة فتظهر في المراحل المتأخرة للإصابة وتشمل نقص السعة الرئوية الكلية والسعة الحيوية وتشير الى أذية رئوية وتليف شديد ويمكن اللجوء لاختبار الوظيفة الرئوية عدة مرات سنوياً لتقييم المسار الذي تتخذه الإصابة في الرئة .

الدراسة الجرثومية Microbiologic Studies : (9+16)

يوحي العثور على العنقوديات المذهبة أو الزوائف الزنجارية في زروع القشع بتشخيص التليف الكيسي بقوة وتعتبر الأشكال نظيرة المخاطية للزوائف مشخصة للتليف الكيسي بصورة خاصة كما يوحي بالتشخيص العثور على Burkholderia cepacia .

قياس فرق الكمون الأنفي : (12)

يلاحظ وجود فرق كمون سلبي مرتفع عبر الظهارة الأنفية للمصابين بالداء الليفي الكيسي ويُلاحظ ارتفاع في فرق الكمون السلبي عند تطبيق دواء الأميلوريد وغيابه بتطبيق مقلدات B الأدرينالية, وهذا الاختبار يستخدم في الأبحاث التطبيقية ولا يستخدم كقيمة كيفية من الأدوات السريرية .

تحري الوليد Newborn Screening:[18]

يعتبر هذا الاختبار الطريقة الأشيع لتشخيص الداء الليفي الكيسي ، وهو يعتمد على الاشتراك ما بين وجود مولد التربسين ذو الارتكاس المناعي (IRT) immunoreactive trypsinogen results وبين اختبار ال DNA في بقعة دم الوليد وبما أنه لا يمكن تحديد كل الطفرات بهذه الطريقة فإن الرضع الذين لديهم ارتفاع بمولد التربسين ذو الارتكاس المناعي مع طفرة مفردة يعتبرون إيجابيين ويجب أن يتبع ذلك إثبات التشخيص بتحليل العرق وبالإعتماد على اختبار العرق فإنَّ 10-15% من الولدان الذين يكشف لديهم طفرة واحدة سيكونون مصابين بالمرض و تبلغ حساسية هذا الاختبار 95%وذلك دون عمر الشهر .

تقصي الوليد يلعب دوراً جيداً في كشف المرض ومنع حدوث حالات العوز الغذائي المبكر التي تساهم بدورها في وظيفة رئوية جيدة بعمر 6 سنوات .

Treatmentالتدبير والعلاج :

أولاً: المقاربة العامة من حيث العناية [19+26]

يوصى بقبول المريض فترة في المستشفى يتم خلالها وضع التشخيص الصحيح وتقييم أساسي للحالة والمباشرة بالمعالجة وتثقيف المريض ووالديه .

يوضع برنامج متابعة المريض كمريض خارجي وفق زيارات يفصل بينها 1-3 أشهر بالنظر لحاجة الكثير من مظاهر الحالة للمراقبة الدقيقة وفي كل زيارة تؤخذ تفاصيل القصة المرضية خلال الفترة السابقة كما يجرى الفحص الحكمي .

يتم الحصول على عينة للقشع إذا كان ذلك ممكناً أو أخذ مسحة من أسفل البلعوم أثناء أو بعد إجراء سعال قسري بغية الزرع وتحديد التحسس للصادات .

يتم التركيز على أخذ قصة تفصيلية للوضع الرئوي كون الخسارة في الوظيفة الرئوية لا تعوض نتيجة إنتان متدني الشدة ويحدث ذلك بصورة تدريجية و دون

أعراض صارخة وهو ما يحتم العلاج المناسب بالصادات وكذلك العلاج الفيزيائي واللجوء للتمنيع خاصةً ضد الحصبة الألمانية والشاهوق .

ينبغي أن يضم الفريق الذي يتولى العناية بالطفل ممرضاً ومعالجاً فيزيائياً واختصاصياً في الطب النفسي وآخر في التغذية وعامل في الشأن الاجتماعي ومختص بالعلاج النفسي كما يتوجب تثقيف الأهل مع دعمهم النفسي لرعاية الطفل في المنزل .

نظراً لنقص إماهة المفرزات عند مرضى الداء الليفي الكيسي فإن المحافظة على الإماهة خلال الطفولة الباكرة وخاصةً في الطقس الحار أو بوجود التهاب المعدة والأمعاء الحاد يحد من تفاقم الحالة ولذلك يجب البدء بالعلاج الوريدي للتجفاف باكراً .

تتوخى المعالجة الوصول الى حالة مستقرة سريرياً ولفترات طويلة من الزمن و يعتمد برنامج الرعاية اليومية عند المرضى على التركيز على حالة رئوية وتغذوية جيدة .

ثانياً: المعالجة الرئوية (9+16+26)

هدفها تنظيف الطرق الهوائية من المفرزات والسيطرة على الخمج وتتعدد طرق العلاج حسب وضع الطفل والحالة المسيطرة :

A. العلاج الإنشاقي :ويتم عبرها إيصال الأدوية والماء للطرق التنفسية السفلية بالإرذاذ وعادةً مايتم ذلك قبل النزح بالوضعة الشدفي أو بعده ،ومحلول الإرذاذ الرئيسي المستخدم المحلول الملحي بنسبة 0،45-0،9% وعند المرضى الذين يعانون من ارتكاسية الطرق الهوائية يمكن إضافة albuterol أو مقوي آخر لبيتا كما يمكن بصورة بديلة أو كعامل مضاف إعطاء cromolyn sodium عبر الأسلوب السابق ,وعندما تكون العوامل الممرضة للطريق الهوائي مقاومة للصادات المعطاة عن طريق الفم

أو عندما تكون السيطرة على الخمج مهمة صعبة فإن الصادات المعطاة إرذاذاً قد تخفف من وطأة الأعراض إضافة إلى تحسين الوظيفة الرئوية وإلغاء الحاجة للإستشفاء والتوبرامايسين Tobramycin من الصادات التي تعطى إرذاذاً بجرعات عالية 600ملغ/جرعة مرة واحدة يومياً أو مجزأة على جرعتين ،كما استُخدم Aztreonam و الكاربينسيلين والتيكارسيلين Ticarcillin والكوليستين أيضاً بشكل إنشاقي ومن الأدوية التي تستخدم إرذاذاً ال DNASE البشري ويعطى بجرعة وحيدة يومياً وهو يُحسن الوظيفة الرئوية ويقلل عدد مرات تفاقم الوضع الرئوي ويُعزز امتلاك الشعور بالتعافي عند المرضى الذين يعانون من درجة بسيطة الى متوسطة من المرض ومن وجود مفرزات قيحية .

B. المعالجة الفيزيائية للصدر: تتضمن هذه المعالجة قرع الصدر مشتركاً مع النزح بالوضعة ويشتمل العلاج الفيزيائي على ضغط الصدر والظهر بشكل متزايد تدريجياً باليدين أو بجهاز خاص لتحرير المفرزات المخاطية من الرئتين وتسهيل إخراجها عبر السعال عند الطفل الكبير أو سحبها بجهاز مص المفرزات عند الأطفال الصغار ويفضل أن يكون الطفل بوضعية استلقاء بطني للاستفادة من الجاذبية في نزح هذه المفرزات خارجاً.

C. المعالجة بالصادات :تختلف طريقة إعطاء الصادات حسب شدة الإنتان والحاجة لها كالشكل الوريدي أو الفموي لكنها تشكل حجر الأساس في المعالجة الموجهة صوب السيطرة على ترقي الخمج الموجود في الرئة وتهدف كذلك إلى الإقلال من شدة الخمج الموجود ضمن القصبات وتأخير حدوث التأذي المترقي في الرئة وتختلف مدة الأشواط العلاجية حسب نوع الجرثوم المكتشف بزرع القشع وقد تبلغ المدة أسبوعين أو أكثر ومن الجراثيم الشائعة بزرع القشع العنقوديات المذهبة والمستدميات النزلية غير النمطية والزائف الزنجارية ويوصى في مرضى التليف الكيسي البدء بجرعات عالية من الصاد ولا يُنصح باستخدام جرعات متدنية .

D. العلاج بموسعات القصبات :يعاني الكثير من المرضى من الإنسداد الردود في الطريق الهوائي ويحدث ذلك في بعض الأحيان مع الربو الصريح أو داء الرشاشيات الرئوي القصبي الحاد ومما يوحي بوجود الانسداد الردود تحسن معدلات الجريان بمقدار 15% أو أكثر بعد استنشاق الموسع القصبي وقد تتضمن المعالجة استخدام مقلدات الفعل الأدرينالييني بيتا بواسطة الإرذاذ والعوامل البديلة مثل الكروموليين cromolyn sodium والايبراتروبيوم ipratropium .

E. العوامل المضادة للإلتهاب :تفيد الستيروئيدات القشرية في معالجة داء الرشاشيات الرئوي القصبي الأرجي وارتكاسية الطرق الهوائية الشديد والمصادف أحياناً عند الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي وهناك فوائد نظرية للستروئيدات القشرية المعطاة إنشاقاً لكنها تؤثر على النمو من خلال امتصاصها الجهازي .

F. التنظير الداخلي والغسل القصبي :يُلجأ إليها أحياناً في حالات الانخماص والانحشار المخاطي ويتم إجراء الغسيل القصبي الرئوي عبر تقطير المحلول الملحي أو العامل الحال للمخاط عبر المنظار القصبي الليفي الضوئي كما يمكن تقطير الصادات مباشرة عند الغسل كالجنتاميسين أو التوبرامايسين وهذا يؤمن بصورة عابرة وصولها بتراكيز أعلا ضمن القصبات .

ثالثاً: العلاج التغذوي والهضمي (20+26)

يعاني ما يقارب 90% من المرضى من ضياع كامل في وظيفة المعثكلة الخارجية الإفراز ومن هضم غير كاف للدسم والبروتينات وهم يحتاجون إلى تعديل القوت وإعاضة الأنزيم المعثكلي والفيتامينات .

الرضع يعانون من حالات عوز غذائي في وقت التشخيص وقد يتطور لديهم وذمات معممة ناجمة عن نقص بروتينات الدم وهم يحتاجون لقوت منخفض الدسم غني بالبروتين والكالوري .

بشكل عام تكون الحاجة عند معظم الأشخاص من الكالوري أعلى من الطبيعي بسبب زيادة العمل التنفسي وزيادة الفعالية الإستقلابية ذات الصلة بالعيب الأساسي الموجود ،وعندما يسيطر القهم الناجم عن الخمج المزمن تحدث الخسارة في الوزن لذلك التشجيع على تناول أطعمة غنية بالكالوري يكون مفيداً في حالة السيطرة على الخمج الرئوي ومع تقدم المرض فإن التغذية من خلال الإطعام الليلي عبر الأنبوب المعدي أو فغر الأمعاء عبر الجلد أو التغذية الوريدية تكون جيدة للمحافظة على حالة استقرار في الوزن .

إعاضة الأنزيم المعثكلي مع الطعام المهضوم يؤدي للإقلال من الدسم في البراز والخسارة من البروتين دون تصحيح الخلل الأساسي الذي يقف وراء حدوث ذلك بصورة كاملة ويتم تحديد جرعة الأنزيم ونوع المُنتج المعطى حسب كل حالة على حدى وأكثر الأشكال استخداما هي الكريات الصغرية المغلفة معوياً والحساسة لل PH وتوجد منها عيارات ودرجات متعددة تصل حتى 20000وحدة من الليباز في المحفظة الواحدة وينبغي الحذر في إعطاء كميات كبيرة من هذه الأنزيمات لأنها تؤدي لحدوث تضيقات في الكولون تستدعي التداخل الجراحي أحياناً لذلك يجب أن لا تتجاوزجرعة إعاضة الأنزيم المعثكلي عن 10000 وحدة من
الليباز/كغ/24ساعة ويكفي تناول 1-3محافظ في كل وجبة ويكفي الرضع تناول نصف محفظة وقد يستخدم مسحوق pancreatin ونادراً ما يحتاج الأطفال الذين لديهم مشاكل في امتصاص الأملاح الصفراوية إلى تناول الأنزيم الحاوي على هذه الأملاح ,تزداد الجرعة المطلوبة من الأنزيم مع زيادة العمر وقد تنقص هذه الجرعة أيضاً عند بعض المراهقين والكهول والشبان في وقت لاحق كما يوصى أيضاً بالتزويد بالفيتامينات المنحلة بالدسم (A, D, E, K) نظراً لما ينجم عن القصور

المعثكلي من سوء في امتصاص هذه الفيتامينات ,كما لوحظ عند مرضى التليف الكيسي حدوث حالات من عوز التوتياء والطفح عند الرضع كما يجب ايلاء الانتباه لوضع الحديد عند المرضى إذ لوحظ انخفاض في تركيز الفيريتين في المصل عند ثلث مرضى التليف الكيسي .

معالجة الاختلاطات المعوية :

1) العلوص الناجم عن العقي [21]:عندما يكون هناك شك بالعلوص الناجم عن العقي يوضع أنبوب أنفي معدي بغية مص المفرزات وتخفيف الضغط ضمن البطن كما تتم إماهة الرضيع ويساعد حقن الغاستروغرافين **(Gastrografin)** بحدوث جذر للمادة المحدثة للتباين باتجاه اللفائفي وذلك يؤدي للتخلص من سدادة العقي والتخلص من حالة الإنسداد وينبغي الحذر عند استخدام هذا المحلول المفرط التوتر وتعويض ما تتم خسارته من الماء ضمن الأمعاء ويحتاج الأطفال الذين يفشل عندهم هذا الإجراء إلى المداخلة الجراحية .

2) متلازمة انسداد الأمعاء القاصية والأسباب الأخرى للألم البطني : [10+26] تتكدس مادة غائطية في الجزء الإنتهائي من اللفائفي وفي الأعورعند 2-5%من المرضى رغم المعالجة المعيضة للأنزيم المعثكلي وقد يؤدي ذلك لحدوث انسداد جزئي أو كامل رغم ذلك يجب أن تستمر المعالجة بإعاضة الأنزيم المعثكلي لمواجهة الأعراض التي تأتي على نحو متقطع وأحيانا تتم زيادتها مع إعطاء الملينات ومطريات البراز كما يوصى أيضاً بزيادة وارد السوائل أما الإخفاق في التخلص من الأعراض يستدعي الحاجة لغسل الأمعاء بكمية كبيرة من المحلول الملحي المتوازن الحاوي على بولي ايثيلين غليكول **polyethylene glycol** عبر الفم أو بواسطة الأنبوب الأنفي المعدي وقد يتم استخدام حقن الغاستروغرافين مشتركة مع إعطاء كمية كبيرة من السوائل عن طريق الوريد في حالة الانسداد التام ويدرج ضمن

التشخيص التفريقي حالتي الإنفتال والإنغلاف المعوي ويحدث الإنغلاف عادة إثر قصة إمساك ليوم أو يومين وعادةً مايكون لفائفي-كولوني والذي يحتاج في حال عدم النفع بالرد عبر الحقن إلى فتح البطن وفي حال تكرر حوادث الإنغلاف قد يستطب استئصال الأعور كما أن حالات الالتهاب في الزائدة الدودية مع أو دون خراج حولها تتظاهر بألم بطني متردد أو مستمر مما يبررالسؤال عن مدى الحاجة لفتح البطن كما أن نقص دوارء الحمض في الإثني عشر كفيل بإحداث التهاب فيها وتشكل قرحة في غشائها عند بعض الأطفال ,و يمكن أن يشاهد الجذر الصفراوي عند بعض المرضى .

3) الجذر المعدي المريئي [22]: لايعتبر حدوث الجذر أمراً نادراً نظراً لوجود عدة عوامل من شأنها رفع الضغط ضمن البطن بما في ذلك السعال و انسداد الطرق الهوائية والجذربدوره يؤدي لتفاقم المرض الرئوي بصورة ثانوية للأزيز الإنعكاسي والاستنشاق المتكررلذلك ينبغي أخذ العلاج بكافة جوانبه بالقوت والأدوية والوضعية وينظر لمقويات الفعل الكوليني على أنها من مضادات الاستطباب نظرا لكونها تزيد الإفراز المخاطي وتؤدي لمصاعب مترقية في التنفس ويساعد استخدام الأومبيرازول على تقليل الإفراز الحمضي المعدي ونترك خيار طي قاع المعدة كملاذ أخير .

4) تدلي المستقيم [23] : يحدث هذا الأمر بشكل متكرر عند المصابين بالداء الليفي الكيسي ويكون على صلة عادة بالإسهال الدهني وسوء التغذية وتكرر السعال ,يمكن للضغط اللطيف المستمر اليدوي إعادة المستقيم المتدلي عادةً لمكانه الطبيعي كما أن إعاضة الأنزيم المعثكلي على نحو كاف والإقلال من الدسم والأغذية الخشنة في القوت والسيطرة على السعال والخمج الرئوي يساهم في الإقلال من تواتر حدوث تدلي المستقيم .

5) المرض الكبدي [24+25]: يمكن أن تتحسن شذوذات الوظيفة الكبدية المترافقة مع التشمع الصفراوي بالمعالجة ب ursodeoxycholic acid ولم يتم إثبات دور الحموض الصفراوية في منع تردي حالة التشمع بشكل واضح

,وقد يحدث ارتفاع التوتر البابي مع دوالي المري أو فرط الطحالية أو الحبن عند أقل من 8% من الأطفال المصابين بالداء الليفي الكيسي وتتضمن المعالجة للدوالي النازفة مص المفرزات بالأنبوب الأنفي المعدي والغسل بالمحلول الملحي البارد كما يوصى بالمعالجة بالتصليب بعد هجمة النزف البدئية ويستدعي وجود فرط الطحالية كبير الدرجة استئصال الطحال أما اليرقان الإنسدادي عند الولدان المصابين بالداء الليفي الكيسي لا يستدعي أي معالجة نوعية كما أن الضخامة الكبدية والتنكس الدهني ضمن الكبد يتطلبان الحذر في التغذية وقد تحدث استجابة لإعطاء الكارنيتين وهناك احتمال أن يترقى التشمع الصفراوي في أحوال نادرة باتجاه القصور الكبدي والمرض الكبدي في مراحله النهائية استطباب لاغتراس الكبد عند المصابين بالداء الليفي الكيسي ذوي الوظيفة الرئوية الجيدة .

6) التهاب المعثكلة [13+26]: قد يؤهب لحدوث التهاب المعثكلة تناول الوجبات الدسمة أو المعالجة بالتتراسيكلين وتبقى مستويات الأميلاز والليباز عاليةً لفترة طويلة وتتضمن المعالجة السوائل الوريدية وضبط الشوارد والمسكنات مع الأنبوب الأنفي المعدي في حالات الإقياء مع الحمية المطلقة عن طريق الفم ومثبطات مضخة البروتون لتخفيف الحمض ومن النادر أن يكون هناك حاجة للتداخل الجراحي في حالات التهاب المعثكلة غير الرضي .

7) فرط سكر الدم [24+25+26]: تكون بداية فرط سكر الدم عادةً بعد العقد الأول من الحياة ونادراً ما يحدث الحماض الكيتوني ,يُباشر بالعلاج بالأنسولين عند وجود بيلة سكرية ويتضمن الإمراض ضعفاً في إفراز الأنسولين ووجود مقاومة له في نفس الوقت ولاتتم عادة معالجة عدم تحمل السكر مالم يوجد ضياع للغلوكوز في البول ويجب متابعة خضاب الدم الغلوكوزي مرة واحدة سنوياً وقد تكون هناك كفاءة لخافضات السكر الفموية والتي من شأنها تقليل المقاومة للأنسولين .

الإنذار Prognosis : (19+27)

يبقى التليف الكيسي مرضاً محدداً للحياة على الرغم من التحسن الدراماتيكي الذي اعترى البقيا خلال السنوات الماضية ,الإنذار مُتغير ويتعلق بعوامل عديدة مثل نوع الطفرات والجينات المعدلة والتعامل مع المواد الكيميائية والحيوية وخطة تدبير المرض والحالة الاجتماعية الاقتصادية .

أحيانا يموت الرضع ذوي مرض الرئة الشديد لكن معظم المرضى ينجون من هذه الفترة التي تكتنفها المصاعب ويتمتعون بوضع صحي جيد نسبياً حتى فترة المراهقة أو الكهولة ومن ناحية أخرى قد ينتهي المطاف بالمرض الرئوي ذي الترقي البطيء بإحداث إعاقات لا يمكن تجاهلها وتشير الإحصائيات الى كون فترة الحياة الوسطية 30 عاماً والبقيا عند الذكور أفضل منها عند الإناث الى حد ما والأسباب ليست معروفة بعد وأكثر الأطفال المصابين يملكون سجل دراسي جيد ولا توجد حاجة لتحديد النشاط لديهم ونسبة عالية منهم يكملون الدراسة ويتخرجون من الجامعة ويحصلون على وظائف لائقة وتتزوج أعداد متزايدة منهم .

برزت اعتبارات نفسية اجتماعية إلى العيان مع زيادة المدى المتوقع من الحياة بما في ذلك المسائل ذات الصلة بالاعتماد على الذات والاستقلالية والعلاقة مع الأقران والحياة الجنسية والعقم وسوء استعمال الأدوية والمواد والتخطيط التربوي والمهني والأعباء المالية والقلق بشأن الوضع الصحي والإنذار ,يتم التعاطي مع الكثير من المسائل على نحو توقعي قبيل بدء الخلل الوظيفي على الصعيد النفسي الاجتماعي بالظهور ،ومن شأن الدعم النفسي والطبي الملائم أن يؤمن للمصابين بالتليف الكيسي حياة طبيعية ،ويمكن القول أن الحصول على حياة مستقلة منتجة بعمر الشباب يمثل هدفاً حقيقيا للكثير من المصابين بالمرض .

الدراسة العملية :

يتضمن القسم العملي دراسة إحصائية راجعة للتظاهرات الهضمية لدى مرضى الداء الليفي الكيسي المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة مابين عامي 2014-2019 م.

الهدف من الدراسة :

هدفت الدراسة إلى التعريف بأهمية الداء الليفي الكيسي كمرض شائع لدى الأطفال كونه يدخل في تشاخيص تفريقية عديدة في مرحلة الطفولة ,كما هدفت إلى تسليط الضوء على التظاهرات الهضمية خاصةً للداء الليفي الكيسي وتظاهراته واختلاطاته الأخرى كما هدفت الدراسة أيضاً إلى التركيز على طرق التشخيص الصحيحة للمرض والتعرف على الطفرات الشائعة في بلدنا وطرق وسبل التدبير والعلاج .

ويمكن تلخيص أهداف الراسة إلى النقاط التالية:

1. التعرف على التظاهرات الهضمية للداء الليفي الكيسي عند الأطفال والتظاهرات الأخرى.
2. التركيز على وسائل التشخيص والكشف المبكرعن المرض.
3. المراضة والوفيات الناجمة عن المرض .
4. دور الوقاية في الإقلال من المراضة والوفيات وحدوث الاختلاطات الخطيرة وتحسين النمو والبقيا.

تصميم الدراسة وطرائقها:

I. تصميم الدراسة: دراسة حشدية راجعة للحالات المقبولة والمشخصة في الفترة المذكورة.

II. مكان وزمان الدراسة :تمت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق في الفترة ما بين عامي 2014-2019م.

III. عينة الدراسة :شملت الدراسة 84طفلاً يُشك بإصابتهم بالداء الليفي الكيسي بناءً على الموجودات السريرية والمخبرية المتوفرة في مشفى الأطفال وتراوحت أعمارالأطفال المقبولين من عمر شهر حتى 10سنوات.

دراسة المقارنة:[28] بهدف المقارنة مع النسب العالمية نورد الدراسة البرازيلية في المركز الرئيسي لمرضىCF التي قام بها مجموعة من العلماء منهم Ana luiza Eisa de carvalho, Helen de melo santos,melo dos santos ومجموعة آخرين وشملت الدراسة 77 مريض .

النتائج العملية للدراسة :

تم اعتماد استمارة بحث محددة في توثيق وتجميع النتائج العملية للدراسة ونورد فيما يلي شكل الاستمارة:

استمارة بحث

اسم الطفل: ..... العمر: ..... تاريخ القبول:.....

درجة القرابة: ..... القصة العائلية: ..... الجنس:.....

الشكوى الرئيسية للقبول أو التظاهرات السريرية الأساسية :

هضمية تنفسية مشتركة

....

التظاهرالسريري أو العرض الهضمي	موجود	غير موجود
فشل النمو وكسب الوزن	.....	.....
الإقياءات والقلاء الإستقلابي	.....	.....
التجفاف	.....	.....
علوص العقي	.....	.....
الإسهالات الدهنية وسوء الامتصاص	.....	.....
الألم البطني وتطبل البطن	.....	.....
الركود الكبدي الصفراوي	.....	.....
واللون اليرقاني وارتفاع خمائر الكبد	.....	.....
الوذمات ونقص بروتينات الدم	.....	.....
القلس المعدي المريئي	.....	.....
التحصي الصفراوي المراري	.....	.....
متلازمة انسداد الأمعاء الانتهائية	.....	.....
الانغلاف المعوي	.....	.....
تدلي المستقيم وهبوط الشرج	.....	.....
التهاب البنكرياس	.....	.....
التهاب الزائدة الدودية	.....	.....

<u>الدراسة الشعاعية والمخبرية:</u>

اختبار كلور العرق	إيجابي	موحي بالتشخيص	سلبي	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....	.....

صورة الصدر	موجودات مرضية	موجودات طبيعية	لم تجر
النتيجة	.....	.....	.....
الطبقي المحوري للصدر	موجودات مرضية	موجودات طبيعية	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....
اختبار وظائف الرئة	موجودات مرضية	موجودات طبيعية	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....
زرع القشع	مرضي	غير مرضي	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....
إيكو البطن	موجودات مرضية	موجودات طبيعية	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....
التنظير الهضمي العلوي	موجودات مرضية	موجودات طبيعية	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....
القلاء الاستقلابي	إيجابي	سلبي	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....
تحري الدسم في البراز	إيجابي	سلبي	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....
مستوى ألبومين الدم	منخفض	طبيعي	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....
خمائر الكبد	مرتفعة	طبيعية	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....
الطفرات	محددة مع نوع الطفرة	غير محددة	لم يجر
النتيجة	.....	.....	.....

ونورد فيما يلي نتائج الدراسة بالاعتماد على استمارة البحث وتقاطع المعلومات الطبية في الأضابير الموجودة في مشفى الأطفال:

❖ توزع أعمار المرضى عند قبولهم في مشفى الأطفال :الجدول (1)

العمر عند القبول	عدد الحالات	النسبة المئوية
منذ الولادة حتى عمر شهر	4	%4,76
1شهر حتى 3أشهر	18	%21,42
3أشهر حتى عمر السنة	44	%52,38
عمر فوق السنة	18	%21,42

تركزت أعمار معظم مرضى الدراسة عند القبول دون عمر السنة بنسبة 78,58% وكانت النسبة الأكبر من المرضى 52,38% تعود للفئة العمرية ما بين 3أشهر حتى السنة كما يلاحظ من الجدول وجود نسبة هامة فوق عمر السنة تتأخر بمراجعة المشفى وربما يعود ذلك إلى مراجعة المرضى لعيادات خارجية ومراكز صحية محلية أو إلى التأخر في وضع التشخيص .

❖ توزع أفراد العينة حسب جنس المرضى:الجدول (2)

جنس المرضى	عدد الحالات	النسبة المئوية
ذكور	36	%42,8
إناث	48	%57,2

نلاحظ من الجدول أن نسبة إصابة الإناث تفوق الذكور في مرضى الدراسة ولا توجدعلاقة واضحة بين هذه النسبة وآلية توريث هذا الداء حيث أن الوراثة فيه جسدية متنحية.

❖ توزع المرضى حسب درجة القرابة بين الوالدين :الجدول [3]

القرابة بين الوالدن	عدد الحالات	النسبة المئوية
موجودة	50	%59,5
غير موجودة	34	%40,5

نلاحظ من الجدول 3 أن العامل الوراثي يلعب دوراً هاماً في انتقال المرض حيث أن الوراثة كما ذكرنا جسدية متنحية ومن خلال استجواب الأهل والتفصيل بالقصة السريرية تبين وجود قصة عائلية للمرض في أعداد من العائلات مما يدعم فكرة الأرضية الوراثية والقصة العائلية الإيجابية في انتقال المرض والجدول 4 يوضح هذه النسب.

جدول [4]القصة العائلية والحالات الإيجابية في أفراد الأسرة:

القصة العائلية	نعم	لا
في حال وجود قرابة	50/10	50/40
	%20	%80
في حال عدم وجود قرابة	34/3	34/31
	%8,8	%91,2

<u>الشكوى الرئيسية للقبول أوالتظاهرات السريرية الأساسية:</u>

الجدول [5]يوضح التظاهرات الرئيسية التي راجع بها أطفال الدراسة لمشفى الأطفال :

التظاهرات الرئيسية	عدد الحالات	النسبة المئوية
التظاهرات التنفسية	38	%45,2
التظاهرات الهضمية	32	%38
التظاهرات المشتركة	14	%16,8

تشمل التظاهرات التنفسية حالات السعال والزلة التنفسية والأزيز المتكرر وذوات الرئة المتكررة والإنتانات التنفسية والتهاب الجيوب ويلاحظ من الجدول أن أغلب الحالات التي راجعت مشفى الأطفال قد راجعت المشفى بأعراض تنفسية بشكل رئيسي .

الجدول [6+7]يوضحان المظاهرالسريرية والأعراض الهضمية والإختلاطات المشتركة التي تم قبولها وتشخيصها بشكل نهائي في مشفى الأطفال دون التطرق لذكر الحالات التنفسية والجدير بالذكر أن عدد هذه الحالات بلغ 46حالة فقط من أصل 84 حالة وتضمنت الحالات قبولات مشتركة في الشعبة العامة بالإضافة للقبولات في الشعبة الجراحية. جدول [6]

التظاهر السريري أو العرض الهضمي والتشخيص النهائي	عدد الحالات	النسبة المئوية
فشل النمو وكسب الوزن	30	%35,71
الإقياءات والقلاء الإستقلابي	28	%33,3
التجفاف	28	%33,3
علوصي العقي	16	%19
الإسهالات الدهنية وسوء الامتصاص	12	%14,2
الألم البطني وتطبل البطن	10	%11,9
الركود الكبدي الصفراوي واللون اليرقاني وارتفاع خمائر الكبد	9	%10,71

جدول (7)

الوذمات ونقص بروتينات الدم	**8**	**%9,5**
القلس المعدي المريئي	7	%8,33
التحصي الصفراوي المراري	4	%4,76
متلازمة انسداد الأمعاء الانتهائية	3	%3,57
الانغلاف المعوي	3	%3,57
تدلي المستقيم وهبوط الشرج	2	%2,3
التهاب البنكرياس	2	%2,3
التهاب الزائدة الدودية	1	%1,19

من الجدولين السابقين نلاحظ أن أغلب الحالات المقبولة بشكوى هضمية أو جراحية غيرالشكوى الصدرية في مشفانا خاصة في الشعبة العامة كان لديها فشل في النمو وكسب الوزن بنسبة 35,71% وتلتها نسبة القبولات بشكوى التجفاف مع الإقياء والقلاء الإستقلابي بنسبة 33,3% وتلتها الإسهالات الدهنية وسوء الامتصاص بنسبة 14,2% ثم الألم البطني وتطبل البطن بنسبة 11,9% وتلاها مباشرة الركود الصفراوي الكبدي مع اللون اليرقاني بنسبة 10,71% فيما بلغت نسبة القبولات

بشكوى الوذمات ونقص بروتينات الدم 9,5% أما القلس المعدي المريئي بلغ نسبة 8,33% أما نسبة التحصي الصفراوي المراري فقد بلغت 4,76% ونسبة التهاب البنكرياس بلغت 2,3% ,وتراوحت القبولات في الشعبة الجراحية بأكثرمن شكوى وكانت غالبيتها بشكوى علوص العقي وتأخر عبور العقي وبلغت نسبتها 19% تلاها متلازمة انسداد الأمعاء والإنغلاف المعوي بنسبة 3,57% ثم تدلي المستقيم وهبوط الشرج بنسبة 2,3%والتهاب الزائدة الدودية بنسبة 1,19%.

التقييم والتشخيص:

تم اعتماد التقنيات والتحاليل المتوفرة في مشفى الأطفال في دراسة وتأكيد تشخيص الداء الليفي الكيسي بالإضافة لإرسال طفرات الداء الليفي الكيسي إلى مركزالطفرات في كلية الطب البشري جامعة دمشق .

فيما يلي أهم التحاليل والاستقصاءات المجراة في عينة الدراسة :

اختبار الكلور في العرق :

جدول (8)

اختبار كلور العرق	إيجابي	موحي بالتشخيص	سلبي	لم يجر	المجموع
عدد الحالات	20	8	42	14	84
النسبة المئوية	%23,8	%9,52	%50	%16,66	%100

بينت الدراسة وجود 20حالة بنسبة 23,8% من الحالات كانت إيجابية أي أن كمية كلور العرق فوق 60ميلي مكافئ /لتر بينما كانت هناك 8 حالات موحية بالتشخيص

بنسبة 9,52% أي القيمة مابين 30-59ميلي مكافئ/لتر بينما بلغت عدد الحالات السلبية بقيمة كلور العرق أقل من 30 ميلي مكافئ /لتر حوالي 42 حالة وبنسبة 50%من الحالات وربما يعود ذلك إلى أنماط الداء الليفي الكيسي التي تترافق مع الاحتفاظ بوظيفة جيدة للبروتين الطافر في الغدد العرقية أما الحالات التي تعذر إجراء الاختبار لديها فكانت 14حالة بنسبة 16,6% بسبب عدم تعرق الأطفال .

الدراسة الشعاعية والمخبرية:

تم اللجوء لهذه الاستقصاءات في التشخيص والتدبير معاً مثل صورة الصدر والطبقي المحوري واختبار وظائف الرئة وزرع القشع وخمائر الكبد والألبومين وتحري الدسم في البراز والتنظير الهضمي العلوي وغازات الدم وإيكو البطن .

تم إجراء صورة صدر لجميع مرضى الدراسة وكانت النتائج كالتالي:

الجدول (9)

صورة الصدر	عدد الحالات	النسبة المئوية
موجودات مرضية	70	%83,3
موجودات طبيعية	14	%16,7

كانت الموجودات الشعاعية متنوعة بين فرط التهوية والإرتشاحات والإنخماصات الفصية والقطعية وبلغت نسبة هذه الموجودات على صورة الصدر 83,8% من عينة الدراسة وهو ما يتوافق مع حقيقة أن الإصابة الصدرية تشكل حجر الأساس في التظاهرات السريرية لمرضى الداء الليفي الكيسي.

كما تم إجراء طبقي محوري للصدر مع وظائف الرئة وزرع القشع لحوالي 14 مريض من عينة الدراسة وكانت النتائج كالآتي:

جدول (10)

طبقي محوري	عدد الحالات	النسبة المئوية
غير مجرى	70	%83,3
موجودات مرضية	10	%11,9
موجودات طبيعية	4	%4,7

من الجدول 10 نلاحظ أن نسبة الموجودات المرضية في الطبقي المحوري للصدر بلغت نسبة 11,9% وكانت أغلب الموجودات مترافقة مع التوسع القصبي بينما بلغت نسبة الموجودات الطبيعية 4,7% في عينة الدراسة.

جدول (11)نتائج اختبار وظائف الرئة:

اختبار وظائف الرئة	عدد الحالات	النسبة المئوية
غير مجرى	70	%83,3
موجودات مرضية	8	%9,5
موجودات طبيعية	6	%7,1

تضمنت العينة التي تم إجراء اختبار وظائف الرئة لديهم أطفالاً كانت أعمارهم فوق 6 سنوات وكانت نسبة الموجودات المرضية لديهم 9,5% وتراوحت الموجودات بين نقص معدل الجريان الأعظمي ونقص السعة الحيوية وزيادة الحجم الباقي بينما كانت نسبة الأطفال ذوي الموجودات الطبيعية 7,1% وربما يعود ذلك

إلى الطفرات التي تكون وظائف الرئة فيها محتفظ بها وعدم تآزر المحرضات البيئية مع الطبيعة الوراثية لديهم في إحداث المرض الرئوي.

جدول [12]نتائج زرع القشع:

زرع القشع	عدد الحالات	النسبة المئوية
غير مجرى	70	83,3
زرع مرضي	9	%10,7
زرع سلبي	5	%5,9

بلغت نسبة الزروع الإيجابية 10,7% وكانت أغلب الزروعات تضم البسودوموناس والعنقوديات المذهبة بينما كانت الزروعات السلبية بنسبة 5,9% من حجم العينة المجراة ضمن عينة الدراسة.

إيكو البطن :تم إجراء إيكو البطن في 10حالات من عينة الدراسة كانت النتائج كالتالي :جدول [13]

إيكو البطن	عدد الحالات	النسبة المئوية
غير مجرى	74	%88
موجودات مرضية	5	%6
موجودات طبيعية	5	%6

كانت الموجودات المرضية في عينة الدراسة خمسة حالات واحدة منها لديها التهاب زائدة دودية وأربع حالات ظهر لديها تحصي مراري أما باقي الحالات المدروسة فقد بلغت خمسة حالات وكانت نتائج الإيكو فيها غير مرضية .

التنظير الهضمي العلوي: بلغت عدد الحالات التي تم إجراء التنظير الهضمي العلوي لتقصي وجود القلس المعدي المريئي 17حالة في عينة الدراسة وكانت النتائج كالتالي :جدول (14)

التنظير الهضمي العلوي	عدد الحالات	النسبة المئوية
غير مجرى	67	%79,9
موجودات مرضية	7	%8,2
موجودات طبيعية	10	%11,9

من الجدول نلاحظ أن عدد الحالات التي كان التنظير فيها يحوي موجودات مرضية تدل على القلس المعدي المريئي بلغت 7 حالات من عينة الدراسة بنسبة 8,2% فيما بلغت عدد الحالات الطبيعبة 10 حالات بنسبة 11,9%.

غازات الدم الشعرية: تم إجراء غازات الدم الشعرية لحوالي 42مريض من عينة الدراسة لتحري القلاء الاستقلابي ناقص الكلور وكانت النتائج كالتالي:جدول (15)

القلاء الإستقلابي	عدد الحالات	النسبة المئوية
غير مجرى	42	%50
إيجابي	28	%33,3
سلبي	14	%16,7

كان القلاء الاستقلابي موجوداً في معظم المرضى المجرى لهم غازات الدم في عينة الدراسة بنسبة 33,3% وهذه النتائج عززت من زيادة الشك في تشخيص الداء الليفي الكيسي الذي يترافق مع قلاء استقلابي ناقص الكلور فيما بلغت نسبة الحالات السلبية 16,7% .

تحري الدسم في البراز: تم إجراء فحص البراز لتحري الدسم في 50حالة من عينة الدراسة وكانت الموجودات كالتالي :

الجدول (16)

تحري الدسم في البراز	عدد الحالات	النسبة المئوية
غير مجرى	34	%40,5
دسم إيجابية	30	%35,7
دسم سلبية	20	%23,8

كانت نسبة الحالات التي ترافقت مع عسرة هضم المواد الدسمة والتي تشير لسوء الهضم حوالي 35,7% في عينة الدراسة بينما بلغت نسبة الحالات الطبيعية 23,8% وهذه النسبة تدل على وجود وظيفة بنكرياسية متبقية أو أن نوع الطفرة يترافق مع الاحتفاظ بوظائف البنكرياس .

مستوى الألبومين وخمائر الكبد :تم إجراء تحليل الألبومين وخمائر الكبد عند 20 حالة في عينة الدراسة وكان أغلب هذه الحالات تعاني من الوذمات واللون اليرقاني وكانت النتائج كالتالي :جدول (17)

مستوى ألبومين الدم	عدد الحالات	النسبة المئوية
غير مجرى	64	%76,1
منخفض	18	%21,4
طبيعي	2	%2,5

جدول (18)

مستوى خمائر الكبد	عدد الحالات	النسبة المئوية
غير مجرى	64	%76,1
مرتفعة	12	%14,4
طبيعية	8	%9,5

كانت مستويات الألبومين منخفضة في 21,4% من عينة الدراسة وكان هؤلاء المرضى يعانون من الوذمات وانخفاض بروتينات الدم فيما بلغت نسبة المرضى الذين يملكون مستويات طبيعية من الألبومين 2,5% أما المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من خمائر الكبد فقد بلغت نسبتهم 14,4% وكان غالبيتهم يعانون من اللون اليرقاني والركود الكبدي الصفراوي وبلغت نسبة المرضى الذين كانت خمائرالكبد طبيعية عندهم 9,5 % من عينة الدراسة .

الطفرات: تم إرسال عينات لمركز الطب النووي في كلية الطب البشري في جامعة دمشق لتأكيد التشخيص وبلغ عدد العينات المرسلة 50عينة مرسلة مع الأهل وكانت النتائج كالآتي الجدول (19)

نوع الطفرة	عدد الحالات	النسبة المئوية
F508del	23	%27,4
W1282X	7	%8,3
غير محدد	10	%11,9

تم إرسال الطفرات مع الأهل على أن يراجع الأهل مع نتيجة الطفرات حيث بلغ عدد الطفرات المرسلة 50 عينة تم توثيق 40 حالة منها وبقيت هناك عشرة حالات لم يراجع الأهل بالنتيجة,بلغ عدد الحالات المحددة حوالي 30 حالة بنسبة 35,7%

وكانت النسبة الأكبر منها لصالح طفرة F508del بنسبة 27,4% ثم تلتها طفرة W1282X بنسبة 8,3% وبلغت عدد الحالات غير المحددة 11,9% من عينة الدراسة و من الجدول [19] نلاحظ أن الطفرات الشائعة في بلدنا هي طفرة F508del وW1282X وهناك نسبة من الطفرات غير محددة من الناحية الوراثية .

دراسة المقارنة: بهدف المقارنة مع النسب في الدراسات العالمية نورد نتائج الدراسة التي تمت في مشفى الأطفال ونتائج الدراسة البرازيلية [28] .

مقارنة نسبة العمر عند القبول:

يتضمن الجدول [20]مقارنة أعمار الأطفال عند القبول والتشخيص في كلا الدراستين

العمر عند القبول	عدد الحالات في مشفى الأطفال	النسبة المئوية	عدد الحالات في الدراسة البرازيلية	النسبة المئوية
منذ الولادة حتى عمر شهر	4	%4,76	17	% 22
1شهر حتى 3أشهر	18	%21,42	20	%25,1
3أشهر حتى عمر السنة	44	%52,38	30	%40
عمر فوق السنة	18	%21,42	10	%12,9

من خلال المقارنة بين الدراستين نلاحظ أن نسبة عدد الحالات التي تم قبولها بعمر أقل من سنة بلغت 78,58% في مشفى الأطفال وتبدو متقاربة مع النسبة العالمية في الدراسة البرازيلية والتي بلغت حوالي 87,1% بينما كانت نسبة الأعمار الأكبر من سنة في مشفى الأطفال 21,42% وفاقت نسبة الأعمار نفسها في الدراسة البرازيلية التي بلغت 12,9 % وربما يعود هذا التفاوت لتأخر الأهل في مراجعة المشفى وعلاج الأطفال بشكل عرضي في العيادات الخارجية وقلة الوعي لدى الأهل في مراجعة المراكز الصحية وإهمال الطفل وإلى تطور طرق المسح والكشف الباكر عن المرض في الدراسة البرازيلية.

توزع أفراد عينة الدراستين حسب الجنس: الجدول(21)

جنس المرضى	عدد الحالات في دراسة مشفى الأطفال	النسبة المئوية	عدد الحالات في الدراسة البرازيلية	النسبة المئوية
ذكور	36	%42,8	37	%48,1
إناث	48	%57,2	40	%51,9

توافقت نسبة دراسة مشفى الأطفال مع النسبة البرازيلية بأرجحية إصابة الإناث بنسبة 57,2% في مشفى الأطفال و51,9% في الدراسة البرازيلية رغم أن الوراثة جسدية مقهورة ولا تفسر أرجحية إصابة الإناث.

مقارنة الأعراض والمظاهر السريرية في الدراستين :الجدول (22)

التظاهرات الرئيسية	عدد الحالات في مشفى الأطفال	النسبة المئوية	عدد الحالات في الدراسة البرازيلية	النسبة المئوية
تظاهرات تنفسية	38	%45,2	40	%52

تظاهرات هضمية	32	%38	20	%26
تظاهرات مشتركة	14	%16,8	17	% 22

من الجدول نلاحظ أن الإصابة الصدرية تشكل النسب الأعلى في حالات القبول في كلا الدراستين وهذا يعزز حقيقة أن الإصابة الصدرية تعتبر التظاهر الأساسي في الداء الليفي الكيسي بينما تفاوتت نسب التظاهرات الهضمية والمشتركة في الدراستين وقد يعود ذلك لاختلاف الطفرات بين عينات الدراستين .

الجدول [23] يوضح مقارنة نسبة الحالات الهضمية الأشيع في كلتا الدراستين

التظاهر السريري أو العرض الهضمي والتشخيص النهائي	**دراسة مشفى الأطفال**	**الدراسة البرازيلية**
فشل النمو وكسب الوزن	84/30 %35,71	77/11 %14,3
الإقياءات والقلاء الإستقلابي	84/28 %33,3	77/22 %28,6
التجفاف	84/28 %33,3	77/22 %28,6
علوصي العقي	84/16 %19	77/7 %9,1
الإسهالات الدهنية وسوء الامتصاص	84/12 %14,2	77/8 %10,4
الألم البطني وتطبل البطن	84/10 %11,9	77/16 %20,7

الركود الكبدي الصفراوي واللون اليرقاني وارتفاع خمائر الكبد	84/9 %10,71	77/17 %22,1
الوذمات ونقص بروتينات الدم	84/8 %9,5	77/6 %7,8
القلس المعدي المريئي	84/7 %8,33	77/9 %11,7
التحصي الصفراوي المراري	84/4 %4,76	77/5 %6,5
متلازمة انسداد الأمعاء الانتهائية	84/3 %3,57	77/9 %11,7
الانغلاف المعوي	84/3 %3,57	77/7 %9,1
تدلي المستقيم وهبوط الشرج	84/2 %2,3	77/2 %2,6
التهاب البنكرياس	84/2 %2,3	77/1 %1,3
التهاب الزائدة الدودية	84/1 %1,19	77/1 %1,3

من الجدول نلاحظ أن حالات علوص العقي والبطن الجراحي وحالات فشل النمو كانت مزدادة في دراستنا كماازدادت نسبة الانغلاف ومتلازمة انسداد الأمعاء الإنتهائية والألم البطني والركود الكبدي وارتفاع خمائر الكبد في الدراسة البرازيلية.

التقييم والتشخيص في الدراستين: الجدول [24]

اختبار كلور العرق	ايجابي	سلبي	موحي بالتشخيص
دراسة مشفى الأطفال	83/20	84/42	84/8
	%23,8	%50	%9,52
الدراسة البرازيلية	77/44	77/20	77/13
	%57.2	%26	%16,8

من الجدول نلاحظ أن عدد الحالات الإيجابية قد بلغت 57,2% في الدراسة البرازيلية مقارنة مع 23,8% في مشفانا والحالات السلبية في مشفانا قد فاقت الدراسة البرازيلية بأكثر من الضعف وربما يعود ذلك إلى اختلاف الطفرات وبقاء وظيفة الغدد العرقية مصانة بالإضافة لتعذر إجراء الإختبارعند نسبة تقدر ب 16,6% في مشفانا وإلى إجراء الاختبار في جميع أفراد عينة الدراسة البرازيلية عدا عن اختلاف الأجهزة والأدوات والتقنيات المستخدمة في اجراء الاختبار في الدراسة البرازيلية.

الجدول [25]يوضح دراسة صورة الصدر في كلتا الدراستين :

صورة الصدر	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
موجودات مرضية	84/70	77/40
	%83,3	%52
موجودات طبيعية	84/14	77/37
	%16,7	%48

كانت النتائج الإيجابية في صورة الصدر في مشفانا 83,3% بينما بلغت 52%في الدراسة البرازيلية وربما يعود ذلك لاختلاف التعبير المورثي للطفرات الشائعة بين المجتمعات واختلاف التحريض البيئي للمرض الرئوي عند الشخص نفسه.

تم انتقاء 40حالة في الدراسة البرازيلية لإجراء الطبقي المحوري للصدر واختبار وظائف الرئة مقابل 14حالة في مشفى الأطفال لكشف الإصابة الصدرية و وترقي هذه الإصابة و كانت النتائج كما يلي:

الجدول [26] دراسة الطبقي المحوري في كلتا الدراستين:

الطبقي المحوري للصدر	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
موجودات مرضية	84/10	77/4
	%11,9	%5,1
موجودات طبيعية	84/4	77/36
	%4,7	%46,7

من الجدول نلاحظ أن نسبة ترقي الإصابة الصدرية نحوالتوسع القصبي في مجتمعنا أعلا من نسبة الدراسة البرازيلية .

الجدول [27]دراسة وظائف الرئة في كلتا الدراستين:

اختبار وظائف الرئة	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
موجودات مرضية	84/8	77/6
	%9,5	%6,4
موجودات طبيعية	84/6	77/34
	%7,1	%39

من الجدول نلاحظ أن المرض الرئوي وتراجع وظائف الرئة كان بنسبة أعلى في عينة دراسة مشفى الاطفال رغم وجود عدد كبير من أفراد العينة لم يجر لها الاختبار في كلتا الدراستين .

الجدول [28] نتائج زرع القشع في الدراستين:

زرع القشع	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
زرع مرضي	84/9	77/57
	%10,7	%74
زرع سلبي	84/5	77/20
	%5,9	%26

من الجدول نلاحظ أن عينات الزرع كانت إيجابية في الدراسة البرازيلية بنسبة أعلى من دراستنا بسبب كبر عينة الدراسة التي تم أخذ الزرع لديها وشملت كل مرضى الدراسة البرازيلية بينما شملت 14 حالة في دراستنا .

مقارنة نتائج إيكو البطن والتنظير الهضمي العلوي:

شملت الدراسة البرازيلية 16 حالة أجري لها إيكو بطن مقابل 10 حالات في دراستنا:

الجدول [29] يبين نتائج الايكو في الدراستين

ايكوالبطن	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
موجودات مرضية	84/5	77/6
	%6	%7,8
موجودات طبيعية	84/5	77/10
	%6	%13

شملت دراسة مشفى الأطفال 17 حالة أجري لها التنظير الهضمي العلوي بينما شملت الدراسة البرازيلية 15حالة وكانت النتائج في الدراستين كالتالي :

الجدول (30)

التنظير الهضمي العلوي	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
موجودات مرضية	84/7	77/9
	%8,33	%11,7
موجودات طبيعية	84/10	77/6
	%11,9	%%7,8

شملت الدراسة البرازيلية 30 حالة لتقصي غازات الدم الشعرية والدسم في البراز بينما بلغت عدد الحالات التي أجريت لها الغازات 42حالة في مشفى الأطفال .

الجدول (31) نتائج غازات الدم في الدراستين

القلاء الإستقلابي	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
إيجابي	84/28	77/22
	%33,3	%28,6
سلبي	84/14	77/8
	%16,7	%10,3

شملت عينة الدراسة البارزيلية 20حالة لفحص الدسم ي البراز بينما بلغت أفراد العينة التي أجري لها الاستقصاء 50 حالة وكانت النتائج في الدراستين كالتالي :

الجدول (32)

تحري الدسم في البراز	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
دسم إيجابية	84/30	77/11
	%35,7	%14,3
دسم سلبية	84/20	77/9
	%23,8	%11,7

من الجدول نلاحظ أن تحري الدسم كان إيجابياً في دراسة مشفى الأطفال بنسبة أعلى من الدراسة البرازيلية مما يدل على أن سوء الامتصاص يكون بنسبة أعلى في دراستنا من الدراسة البرازيلية.

مقارنة نسبة الألبومين وخمائر الكبد في الدراستين:

شملت عينة الدراسة 30 حالة في الدراسة البرازيلية بينما شملت عينة الدراسة في مشفى الأطفال 20حالة وكانت النتائج كماهي موضحة بالجدول في الدراستين:

الجدول [33]مقارنة مستوى الألبومين في الدراستين

مستوى ألبومين الدم	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
منخفض	84/18	77/6
	%21,4	%7,8
طبيعي	84/2	77/24
	%2,5	%31,1

الجدول [34]مقارنة نسبة خمائر الكبد في الدراستين

مستوى خمائر الكبد	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
مرتفعة	84/12	77/17
	%14,4	% 22
طبيعية	84/8	77/13
	%9,5	%16,9

من الجدول نلاحظ أن نسبة إصابة الكبد في الدراسة البرازيلية أعلى من دراسة مشفى الأطفال وذلك يعود إلى اختلاف التعبير المورثي للطفرة في كلتا الدراستين.

مقارنة الطفرات الشائعة في كلتا الدراستين:

في دراسة مشفى الأطفال كان عدد أفراد عينة الدراسة الذين تم إرسال الطفرة لهم حوالي 50 مريض فيما شملت الدراسة البرازيلية كل أفراد العينة وكانت النتائج في كلتا الدراستين كالتالي :

الجدول (35)

نوع الطفرة	دراسة مشفى الأطفال	الدراسة البرازيلية
F508del	84/23 %27,4	77/12 %15,6
W1282X	84/7 %8,3	77/10 %12,9
R117H	-------	77/20 %25,9
R3479	-------	77/17 %22
T3381	-------	77/10 %12,9
غير محدد	84/10 %11,9	77/8 %10

نلاحظ من الجدول تباين الطفرات واختلافها بين الدراستين الأمر الذي يفسر اختلاف التعبير السريري مع اختلاف النسب لكل عرض أو تظاهر في كلتا الدراستين, فمن خلال المقارنة بين نسب الدراستين نلاحظ وجود المظاهر الهضمية والتنفسية في كلتا الدراستين مع شيوع الإصابة الهضمية والصدرية في دراستنا بنسبة أكبر ,بالإضافة لتأذي الغدد العرقية والوظيف الكبدية في الدراسة البرازيلية بنسبة أكبر من دراستنا مع الاحتفاظ بوظيفة بنكرياسية مصانة.

المناقشة:

- شملت الدراسة 84 طفلاً تم قبولهم في مشفى الأطفال في الفترة بين عامي 2014-2019م يشتبه بإصابتهم بالدءالليفي الكيسي اعتماداًعلى الصورة السريرية والاستقصاءات التقليدية المخبرية,تمت دراسة هؤلاء المرضى من خلال الفحوصات والتحاليل المتوفرة في مشفانا من حيث غازات الدم وشوارد العرق وتحري الدسم في البراز ووظائف الكبد والتصوير الشعاعي والتنظير الهضمي بالإضافة لإرسال الطفرات وقد تمت هذه الدراسة بصورة حشدية راجعة.
- راجع المرضى بأعمار مختلفة أغلبها كان بعمر دون السنة بنسبة 78,58% بالإضافة لوجود عدد من المرضى بعمر أكبر من سنة بنسبة21,42% وتأرجحت أعمارهم حتى 14سنة وكانت النسبة الأكبر للقبولات من الإناث بنسبة 57%وما يقارب 43% من الذكور.
- كانت أغلب الأعراض التي راجع بها المرضى أعراض تنفسية بنسبة 45,2% بالإضافة إلى الأعراض الهضمية التي بلغت 38% مع وجود مرضى راجعت بأعراض مشتركة هضمية تنفسية بنسبة 16,8%.
- كانت السعال والأزيز المتكررأشيع التظاهرات الصدرية إضافة لذوات الرئة المتكررة.
- كانت أشيع التظاهرات الهضمية التي شكلت حجر الأساس في دراستنا هي فشل في النمو وكسب الوزن بنسبة 35,71% و التجفاف مع الإقياء والقلاء الإستقلابي بنسبة 33,3% و الإسهالات الدهنية وسوء الامتصاص بنسبة 14,2% والألم البطني وتطبل البطن بنسبة 11,9% والركود الصفراوي الكبدي مع اللون اليرقاني بنسبة 10,71% فيما بلغت نسبة القبولات بشكوى الوذمات ونقص بروتينات الدم 9,5% أما القلس المعدي المريئي بلغ نسبة 8,33% أما نسبة التحصي الصفراوي المراري فقد بلغت 4,76% ونسبة

التهاب البنكرياس بلغت 2,3% ,وتراوحت القبولات في الشعبة الجراحية بأكثرمن شكوى وكانت غالبيتها بشكوى علوص العقي وتأخر عبور العقي وبلغت نسبتها 19% تلاها متلازمة انسداد الأمعاء والإنغلاف المعوي بنسبة 3,57% ثم تدلي المستقيم وهبوط الشرج بنسبة 2,3%والتهاب الزائدة الدودية بنسبة 1,19%.

- كانت نتائج اختبار العرق ايجابية لدى حوالي 24% من الأفراد الذين تم اجراء الاختبار لديهم مع وجود نتائج موحية بالتشخيص في نسبة 9,5% ونتائج سلبية في 50%من أفراد العينة المدروسة وهذا يؤكد على أهمية الشك السريري في حال سلبية الاختبار,مع الأخذ بعين الاعتبار الأفراد الذين لم يجر لديهم الاختبار أو الذين تعذر اجراء الاختبار لديهم والتي بلغت 16,66% .
- أشارت الدراسة لأهمية دور باقي الاستقصاءات المخبرية والشعاعية مثل صورة الصدر التي بلغت النتائج المرضية فيها 83,3% فيما بلغت النتائج السلبية 16,7% وهذا يدل على أن نمط الطفرات في دراستنا تترافق مع إصابة صدرية هامة,أما الطبقي المحوري فكانت الموجودات المرضية موجودة في 11,9% والموجودات الطبيعية في 4,7% ويدل ذلك على بطء ترقي الإصابة الصدرية نحو التوسع القصبي ,واختبار وظائف الرئة فكانت الموجودات المرضية في 9,5% والموجودات الطبيعية في 7,1% وأشارت هذه النتائج لتراجع وظائف الرئة ,أما زرع القشع فقد بلغت الزروع المرضية حوالي 10,7% والزروعات السلبية 5,% وأغلب الزروعات المرضية تحوي البسودوموناس والعنقوديات المذهبة .
- كان القلاء الاستقلابي موجوداً في معظم المرضى المجرى لهم غازات الدم في عينة الدراسة بنسبة 33,3% وهذه النتائج عززت من زيادة الشك في تشخيص الداء الليفي الكيسي الذي يترافق مع قلاء استقلابي ناقص الكلور فيما بلغت نسبة الحالات السلبية 16,7% .

- بلغت الحالات التي كان التنظيرالهضمي فيها يحوي موجودات مرضية والتي تدل على القلس المعدي المريئي بنسبة 8,2% فيما بلغت عدد الحالات الطبيعبة 10 حالات بنسبة 11,9%.
- كانت الموجودات المرضية في دراسة الايكو الهضمي موجودة بنسبة 6%ومنها التهاب زائدة دودية وحالات ظهر لديها تحصي مراري .
- كانت نسبة الحالات التي ترافقت مع سوء هضم المواد الدسمة والتي تشير لسوء الهضم حوالي 35,7% في عينة الدراسة بينما بلغت نسبة الحالات الطبيعية 23,8% وهذه النسبة تدل على وجود وظيفة بنكرياسية متبقية أو أن نوع الطفرة يترافق مع الاحتفاظ بوظائف البنكرياس .
- كانت مستويات الألبومين منخفضة في 21,4% من عينة الدراسة وكان هؤلاء المرضى يعانون من الوذمات وانخفاض بروتينات الدم فيما بلغت نسبة المرضى الذين يملكون مستويات طبيعية من الألبومين 2,5% أما المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من خمائر الكبد فقد بلغت نسبتهم 14,4% وكان غالبيتهم يعانون من اللون اليرقاني والركود الكبدي الصفراوي وبلغت نسبة المرضى الذين كانت خمائر الكبد طبيعية عندهم 9,5 % من عينة الدراسة .
- بلغ عدد الطفرات المرسلة 50 عينة تم توثيق 40 حالة منها وبقيت هناك عشرة حالات لم يراجع الأهل بالنتيجة,بلغ عدد الحالات المحددة حوالي 30 حالة بنسبة 35,7% وكانت النسبة الأكبر منها لصالح طفرة F508del بنسبة 27,4% ثم تلتها طفرة W1282X بنسبة 8,3% وبلغت عدد الحالات غير المحددة 11,9% من عينة الدراسة .
- أشارت الدراسة أيضاً لأهمية القصة العائلية والقرابة بين الوالدين في الإصابة بالداء الليفي الكيسي فقد بلغت نسبة القاربة 59,5% من عينة الدراسة .

النتائج والخلاصة :

- بينت الدراسة أهمية الداء الليفي الكيسي عند الأطفال حيث يدخل هذا المرض بسبب تظاهراته العديدة في تشاخيص تفريقية كثيرة عند الأطفال .
- لا يزال تشخيص التليف الكيسي في مشفى الأطفال يعتمد على الشك السريري بشكل أساسي والموجودات الشعاعية والمخبرية المتعارف عليها كاختبار شوارد العرق بالإضافة لكشف الطفرات.
- أشارت الدراسة إلى شيوع الإصابة الهضمية لدى مرضى التليف الكيسي وتعدد التظاهرات الهضمية عند الأطفال منذ الولادة حتى البلوغ .
- أشارت الدراسة إلى شيوع طفرة F508del بشكل كبير في مجتمعنا بالإضافة لطفرة W1282X كما أشارت لوجود حالات غيرمحددة من الطفرات.
- أكدت الدراسة أن زواج الأقارب يلعب دوراً كبيراً في انتشار المرض في مجتمعنا .

التوصيات:

1. التليف الكيسي مرض خطير مهدد للحياة يمتاز بنسبة مراضة ووفيات هامتين لا سيما في سن الطفولة الباكرة,ومن هنا تبرز أهمية التشخيص المبكروالمتابعة الدورية.
2. التأكيد على الاشتباه في التشخيص عند كل طفل لديه : أعراض تنفسية مزمنة أو متكررة, أعراض هضمية توحي بقصور البنكرياس أو سوء الامتصاص وفشل النموأوانسداد أمعاء بالعقي .
3. التأكيد على أهمية الاستقصاءات المخبرية المتعارف عليها كاختبار شوارد العرق وصورة الصدر وغازات الدم وتحري الدسم في البراز في تشخيص الداء الليفي الكيسي .
4. التليف الكيسي مرض وراثي يورث بطريقة جسدية متنحية وعليه نؤكد تجنب زواج الأقارب والإقلال منه قدر المستطاع خاصة في العائلات التي شُخص فيها حالات من المرض.
5. التأكيد على دور اختبار ال DNAفي اثبات تشخيص الحالات المشتبهة دون أن ينفي في حال سلبيته التشخيص في الحالات الموجهة بقوة سريرياً ومخبرياً.
6. ضرورة توفير الدعم الطبي والنفسي والاجتماعي والنفسي لمرضى الداء الليفي الكيسي من خلال إنشاء مؤسسات وجمعيات خاصة بمرضى التليف الكيسي بالإضافة للمتابعة الدورية للمرضى في العيادات الصدرية والهضمية من قبل اختصاصيين وبالتعاون مع فنيين ومعالجين فيزيائيين.
7. نشر الوعي الصحي وتثقيف ذوي الأطفال المصابين حول هذا الداء وتطوره واختلاطاته المستقبلية وتحقيق الدعم النفسي للطفل وعائلته والحفاظ على التغذية الجيدة والنمو الطبيعي للطفل المصاب آخذين بعين الاعتبار أن الطفل المريض وبفضل الرعاية الطبية الجيدة له ستتوفر أمامه فرص واسعة للإسهام في بناء المجتمع وتطوره.

المراجع:

1. Sarah Averill, Meghan G. Lubner, Christine O. Menias, Sanjeev Bhalla, Vincent M. Mellnick, Tabassum A.. Pickhardt. 2017. Multisystem Imaging Findings of Cystic Fibrosis in Adults: Recognizing Typical and Atypical Patterns of Disease. *American Journal of Roentgenology* **209**:1, 3-18.

2. Ruiqi Xue, Huan Gu, Yamei Qiu, Yong Guo, Christine Korteweg, Jin Huang, Jiang Gu. 2016. Expression of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator in Ganglia of Human Gastrointestinal Tract. *Scientific Reports* **6**:1.

3. Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. . Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros* . 2012;11:355–362 .

. Levy H, Nugent M, Schneck K, et al. Refining the 4 continuum of CFTR-associated disorders in the era of .newborn screening. *Clin Genet* . 2016;89(5):539–549

5. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med* . 2015;372(4):351–362.

6. Lisa P. Lavelle, Sinead H. McEvoy, Elaine Ni Mhurchu, Robert G. Gibney, Colm J. McMahon, Eric Heffernan, Dermot E. Malone. 2015. Cystic Fibrosis below the Diaphragm: Abdominal Findings in Adult Patients. *RadioGraphics* **35**:3, 680-695.

7. Caroline Keyzer, Christiane Knoop, Morgane Van Wettere, Maryse Dehu, Natacha Gosset, Viviane De Maertelaer, Pierre Alain Gevenois. 2014. Cystic Fibrosis: Description of the reproductive and sweet gland system in Adults. *American Journal of Roentgenology* **202**:4, 759-764.

8. Giuseppe Fabio Parisi, Giovanna Di Dio, Chiara Franzonello, Alessia Gennaro, Novella Rotolo, Elena Lionetti, Salvatore

Leonardi. 2013. Liver Disease in Cystic Fibrosis: an Update. *Hepatitis Monthly* **13**:8.

9. Soheila Khalilzadeh, Mohamad Boloursaz, Nooshin Baghaie, Elaheh Heydarian Fard, Maryam Hassanzad, Habib Emami. 2012. Microbial Colonization and Drug Resistance in Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Comprehensive Pediatrics* **3**:1, 25-28.

10. Carla Colombo, Helmut Ellemunter, Roderick Houwen, Anne Munck, Chris Taylor, Michael Wilschanski. 2011. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* **10**, S24-S28.

. Wilschanski M, Duris PR. Patterns of GI disease in 11 adulthood associated with mutations in the *CFTR* gene. *Gut* . 2007;56:1153–1163.

12. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr* . 2017;181S:S4–S15 [e11]

13.Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology. 2007;132:1557–1573

Welsh SK, Gross JE, Larson NS, et al. False-negative .14 sweat chloride testing in a child with cystic fibrosis and undiagnosed hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Clin Pediatr (Phila)* . 2014;53(12):1203–1205

15. Sherry M. Zakhary, German Torres, Peter Hobeika, Dimitri Hikin. 2011. Adult-onset cystic fibrosis in an African-American male. *Radiology Case Reports* **6**:3, 500.

16. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2003;2:29–34

17. Simmonds NJ. Cystic fibrosis in the 21st century. Respir Med. 2010;24:85–96 .

18. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008;153:S4–S14..

19. Hurley MN, McKeever TM, Prayle AP, Fogarty AW, Smyth AR. Rate of improvement of CF life expectancy exceeds that of general population--observational death registration study. J Cyst Fibros. 2014;13:410–415

20. Salvatore D, Buzzetti R, Mastella G. Update of literature from cystic fibrosis registries 2012-2015. Part 6: Epidemiology, nutrition and complications. Pediatr Pulmonol. 2017;52:390–398.

21. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50:569–572.

22. Mousa HM, Woodley FW. Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis: current understandings of mechanisms and management. Curr Gastroenterol Rep. 2012;14:226–235

23. El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, Quintero D, Goday PS. Rectal prolapse and cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60:110–112.

24. Nascimento FS, Sena NA, Ferreira TDA, Marques CDF, Silva LR, Souza EL. Hepatobiliary disease in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr (Rio J) 2017 doi: 10.1016/j.jped.2017.07.006.

25. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, Boeck KD, Dupont L, Proesmans M, et al. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension is common in cystic fibrosis-associated liver disease. Hepatology. 2011;53:1064–1065.

26. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ* . 2016;352:i859 .

27. Groves T, Robinson P, Wiley V, et al. Long-term outcomes of children with intermediate sweat chloride values in infancy. *J Pediatr* . 2015;166:1469–1474

28. Eisa de , Helen de melo santos, Ana luiza melo dos santos carvalho Del Ciampo IR, Del Ciampo LA, Sawamura R, de Oliveira LR, Fernandes MI. Nutritional status and Gastrointestinal Manifestations in childrens with cystic fibrosis treated at a reference center in the southeast region of Brazil. Ital J Pediatr. 2015;41:51