جـامعة دمشـــق
كليـــة الطب البشـري
مستشفى الأطفال الجامعي

جدوى أضداد الــ«HCV»
الايجابية والسلبية الكاذبة مع إجراء PCR

The High Quality Of Anti HCV In The Children with Hepatitis

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

بإشراف
أ.م: خلدون زيادة

برئاسة
أ.د:مازن حداد

إعداد وتقديم
الدكتور : سامح أكرم الجابر

٢٠١٠م

~القسم النظري ~

مخطط الدراسة النظرية

١. المقدمة.
٢. الفيروس.
٣. التغاير الجيني الفيروسي Viral Heterogeneity
٤. إمراضية الفيروس للخلايا الكبدية.
٥. الوبائيات.
٦. طرق الانتقال.
٧. المعطيات السريرية.
٨. التشخيص.
٩. الوقاية.

١- المقدمة :

التهاب الكبد (C) هو إصابة بواسطة فيروس يدعى التهاب الكبد (C) (Hepatitis Virus) (HCV).

اكتشف في عام ١٩٨٩ وقد كان سابقاً ويعرف بالتهاب الكبد -Non (A) Non(B) (١) ، ويمكن أن يتسبب فيروس HCV بالضرر لخلايا الكبد بشكل غير مباشر، وتحدث الأذية عندما يتوجه الجهاز المناعي للجسم بمواجهة الفيروس من خلال تفعيل الخلايا اللمفية T السامة والمساعدة وفي معظم الأحيان تحدث فيريميا (Viremia) وهذا يترافق مع درجات مختلفة من التليف والالتهاب الكبدي حيث أنه وجد أن أكثر من ٥٠% من الخلايا الكبدية يمكن أن تصاب بالخمج.(٧)

وفيروس (HCV) يميل لتشكيل طفرات أثناء استنساخه وبالتالي لا يستطيع الجهاز المناعي القضاء على الفيروس ويبقى في أجسام كثير من المرضى مؤدياً للإزمان في حوالي ٧٠- ٨٠% من الحالات، ولهذه الأسباب فإنه لم يتوصل إلى تصنيع لقاح (HCV) حتى الآن.(٢٣)

٢- الفيروس:

- HCV فيروس مغلف وحيد الطاق من الحمض النووي الريبي RNA، وهو العامل الممرض لالتهاب الكبد. (١٣)
- يقتصر خمجه على الجنس البشري والشامبانزي.
(أحد أنواع القرود).
- فيروس الـ HCV يصنف من الفيروسات الكبدية من عائلة الفيروسات الصفراء Flaviviridae.
- يبلغ طول المجين الفيروسي ١٠٠٠٠ Kb.
- يبلغ عدد الحموض الأمنية فيه ٣٠٠٠٠ حمضا أمينيا تقريباً.

- لمجين الـHCV (٥) نهايات مشفرة وهي تقوم ببناء بروتين اللب وبروتين الغلاف (E٢ و E١).
- هناك بروتينات غير وظيفية للفيروس تدعى NS (NS٥ و NS٢) تشفر بثلاث متواليات كبيرة.
- يوجد منطقتان غير مرمزتان معروفتان جيداً (utrs) اللتان لهما أهمية كبيرة في التأثير البدئي لبناء الفيروس (utr - ٥) وعملية انتساخ RNA (utr-٣).
- البروتين اللبي عالي القلوية وكاره للماء ومحمي بشكل نسبي بسبب الالتصاق الحميم بين الـ RNA والغمد الداخلي والمحفظة النويدية.
- بالرغم من أن الآلية الامراضية غير مفهومة بشكل جيد فإن تداخلات المضيف للفيروس تقترح أن بروتين اللب للفيروس يلعب دوراً محورياً في تواسط أذية الخلية الكبدية. (٣)
- **بروتين الغلاف (E٢ و E١) للفيروس عبارة عن بروتينات سكرية تنفرز بإحكام في غلاف الفيروس الشحمي وتشكل البناء الأساسي للغمد الخارجي.**
- إن هذا التنوع المستضدي الموجود في النهاية (٥) ومجين الـ(E٢) (منطقة شديدة التقلب) قد يكون عاملاً هاماً في تجنب الفيروس لدفاعات الثوي المناعية مسهلة حدوث التهاب كبد مزمن.

٣- التغاير الجيني الفيرسي:

- تم التعرف على ستة أنمط جينية بشكل دقيق لفيروس التهاب الكبد (C)، ويوجد العديد من تحت الأنماط تشكل نمطا جينيا فيروسيا، وعلى الرغم من أن الأنماط (I) و(II) هي الأوسع انتشاراً، يوجد تنوع جغرافي فريد للتوزع العالمي لانتشار الفيروس وفق الأنماط الجينية، وعليه فإن النمط (٢) شائع في استراليا وبعض المقاطعات الهندية، أما الأنماط (IV, V, VI) فإنها تسيطر في جنوب الصحراء الإفريقية وجنوب شرق آسيا على الترتيب. (٢)

- لا تزال العلاقة ما بين النمط الجيني للفيروس والتظاهرات السريرية الناجمة عنه محل جدل واسع.
- يترافق النمط الجنيني (I) مع مستويات مصلية مرتفعة للـ(RNA) الخاصة بالحمة (C) واستجابة ضعيفة لبروتوكولات المعالجة مقارنة مع الأنماط (II) و(III) .

٤- إمراضية الفيروس للخلايا الكبدية:

- يقود الخمج الفيروسي لأذية خلوية بشكل تأثير إمراضي مباشر في الحالات التي يتضاعف فيها بشكل كبير والتعرض للمستضدات كما هي الحالة في المرضى مدنفي المناعة.
- دراسة إسبانية : تقارن ما بين المعطيات السريرية والفيروسية والكيميائية المناعية النسيجية لمصابين أطفال (١٢) وبالغين (٢٤) بالتهاب الكبد (C)خلصت إلى أن:

١. هناك تشابه في الأنماط الجينية الخامجة عند المجموعتين.
٢. المستويات المصلية لفيروس (RNA) كانت أدنى عند الأطفال وكذلك التبدلات النسيجية لدى الأطفال كانت أسلم (حميدة).

النتيجة الأكثر أهمية هي أن الواسمات الكيميائية والنسيجية والمناعية من ضمنها CD٢، CD٤ (المساعدة) CD٨ (القاتلة) و B٢ ميكروغلوبوين وجزء الالتصاق داخل خلوي، وجزيئ الالتصاق على الخلايا الوعائية I ، وجزيء الالتصاق الصفيحات- الخلايا الظهارية I ، واندوغيلن كلها كانت مستوياتها أدنى عند الأطفال مقارنة مع البالغين.

٥- الوبائيات :

تبلغ نسبة انتشار الخمج بالحمة (C) حوالي ٣% أي ما يقارب ١٧٠ مليون شخص مخموجين.
الدراسات على عامة السكان من فئة الأطفال قد أظهرت اختلافا في انتشار الإيجابية المصلية (٥%) في مصر، واليابان، والولايات المتحدة الأمريكية، وترتفع لتصل إلى ١٤,٥% في الكاميرون.

الانتشار المصلي للإصابة في أمريكا تبين أن (٠,٢%) من الأطفال دون عمر ١٢سنة هم مصابون وتصل هذه النسبة إلى (٠,٤%) في الفئة العمرية (١٢-١٩) سنة وبناء على المعلومات الإحصائية فإن ١٥٠ ألف إلى ٢٠٠ ألف طفل قد خمج بالحمة (C).
العامل الأكثر خطورة للإصابة بالحمة (C) هو العمر (١٧-٥٩) سنة وعند تعاطي هؤلاء الأشخاص للأدوية الوريدية، ومن لديه ممارسات جنسية شاذة.
لوحظ انتشار الإصابة بين متعاطي الماريغوانا أكثر من غيرهم دون وجود سبب واضح يفسر ذلك ولكن من الملاحظ كثرة تعاطي الأدوية زرقا لدى متعاطي المارغوانا فضلاً عن الشذوذ الجنسي لديهم.
الأطفال الذين تعرضوا لنقل الدم ومنتجاته تعلقت نسبة الانتشار بعدد مرات نقل الدم ووصلت نسبة الإصابة مابين ٥٠-٩٠% عند الذين نقلو الدم أو مشتقاته عدة مرات.
تزداد نسبة الإصابة بالحمة (C) عند الأطفال الذين يخضعون للتحال الدموي ومرضى السرطان حيث وصلت نسبة إصابتهم إلى ١٨-٥٢%.
و منذ إخضاع منتجات الدم للمراقبة عام ١٩٩٢م أصبح الانتقال ما حول الولادة هو المسيطر عند الأطفال.

٦- طرق الانتقال:

يمكن للحمة (HCV) أن تبقى في المحيط وبدرجة حرارة الغرفة ١٦ساعة على الأقل وحتى ٤ أيام على الأكثر، تنتشر الحمة (HCV) بالتماس مع الدم ومشتقاته المخموج بالـ(HCV) أو الأدوات الملوثة به من شفرات وفرشاة أسنان والانتقال من الأم لجنينها ليس شائعاً حيث يقدر أن حوالي ٥%
من ولادات الأمهات المخموجات بالـ(HCV) يصابوا بالخمج وتزداد خطورة هذا الانتقال بمقدار الحمل الفيروسي عند الأم واختلاطات الولادة مثل تمزق الأغشية الباكر المديد ووسائل مراقبة الجنين الغازية.

ولا يعد الإرضاع الوالدي ناقلاً للخمج، إلا أنه لا ينصح به للأمهات المصابات إذا كانت حلمات أثدائهن متشققة أو تنزف.

٧- المعطيات السريرية:

تبلغ فترة الحضانة للحمة (C) عند الأطفال وسطيا (٧-٨) أسابيع مع مجال من (٢-٦) أسابيع.
الإصابة الحادة بالفيروس تظهر في غضون (٥-١٢) أسبوع التي تتلو الخمج ،وتسيطر الأعراض الحادة وتحت الحادة على الصورة السريرية ويصاب /١/ من أصل /٣/ باليرقان.
التهاب الكبد الصاعق نادر جداً في حال الإصابة بالحمة (C).
تبدأ الأعراض السريرية للإصابة عند الأطفال بأعراض التهاب كبد وتكون في البداية غير نوعية قهم، تعب، بعد ذلك يمكن أن يتطور اليرقان عند٢٥% من المرضى بالمقابل يمكن أن يبقى الخمج غير عرضي وفي حالات نادرة يمكن أن يتطور المرض لدى المرضى الى حبن أو نزوف.
تشمل التبدلات النسيجية للإصابة الكبدية رشاحة بالمسافات البابية وتخرب بالأقنية الصفراوية ودرجات متباينة من التليف الكبدي، أما بالنسبة للتشمع فقد يشاهد ولكن بحالات نادرة حيث يحتاج لـ (٢٠-٣٠) سنة حتى يحدث.
ان انتقال المرض للأطفال يتعلق بعوامل متعددة منها الحالة المناعية، والمرض المستبطن، وعدد مرات نقل الدم ومشتقاته.
لوحظ أن (٥٠-٩٨)% من المرضى الناعورين المعالجين بالعامل المركز الذي حصل عليه من البلازما مخموجين بالحمة (C).
أما عند مرضى التلاسيميا فان الواسمات المرضية للخمج بالحمة (C) يلاحظ عند أكثر من ٨٠% من الأطفال الذين نقل الدم لهم عدة مرات.

لعدم ترقي التليف الكبدي عند٢١١طفلاً تم زرع النقي لهم لمعالجة التلاسيميا وتمت مراقبتهم بالخزعة الكبدية عبر الجلد أن ٤٦طفلاً (٢٢%) منهم تطور لديهم تليف كبدي بمتابعتهم لمدة ٦٤ شهرا كما وجد أن ترقي التليف الكبدي اعتمد على عاملين:

١- الحمل الكبدي من الحديد.

٢- وجود الخمج بالحمة (C).

* وفي حال اجتماعهما فان ترقي التليف يكون أسرع.

لقد ثبت أن أكثر من ٥٠% من مرضى سرطانة الكبد كانوا مخموجين بالحمة (C)، وجدت أضداد الحمة (C) عند ٢٠-٤٥% من الأطفال الذين خضعوا للتحال الدموي لكن الذين أجري لهم التحال البريتواني كانت نسبة الإصابة بين (٠-٤)%، وقد يعود هذا الرقم المنخفض لكون هذه المجموعة أقل تعرضا لنقل الدم ومشتقاته.

في الانتقال حول الولادة: فعند استخدام التعشيش الصناعي أصبح الانتقال العامودي من الأم لجنينها هو سبب الإصابة بالحمة (C) عند الأطفال ونسبته بحدود ٥-٦% وهي نسبة منخفضة عندما تقارن بالحمة (B) وفيروس نقص المناعة المكتسبة (HIV).

٨- التشخيص:

- اختبارات الأضداد:

تكشف الأضداد إذا تعرض الجسم للـHCV، وتعد تقنية EIA (Enzyme immunoassay) الخيار الأول لكشف الأضداد، ولكنها لا تميز بين التهاب الكبد (C) الحاد أو المزمن أو الشافي، وتحتاج من ٤-١٠ أسابيع من التعرض للخمج لتصبح ايجابية، ويمكن أن تكون سلبية بشكل كاذب عند المثبطين مناعيا، ومرض القصور الكلوي وقد تكون إيجابيتها كاذبة، فإذا كان اختبار EIA ايجابيا فيجب تأكيده باختبار RIBA (Recombinant Immunoblot Assay.

وخاصة للأشخاص قليلي الخطورة للعدوى.

خلال الحمل فإن الأمهات تنقل أضدادها إلى أجنتها وهي معنية بحماية الرضيع حتى يتمكن من تطوير أضداده بنفسه ومن المتوقع أن أضداد

HCV الوالدية تختفي خلال ١٨شهراً من عمر الطفل لذا يجب عدم إجراء أضداد HCV قبل هذا العمر.
وتكون أضداد HCV المنفعلة عادة إيجابية في ٧٥% بعمر ٦ أشهر، ٤٠% بعمر ٩ أشهر، ١٥% بعمر ١٢شهراً، و٤% بعمر ١٥ شهراً، وسلبية بعمر ١٨شهراً.

*** تحري HCV RNA:**

ويتم بواسطة اختبار (Polymerase Chain Reaction) PCR ويمكن كشف الفيروس بدءاً من (١-٣) أسابيع بعد التعرض ويمكن أن يكشف أقل من ٥٠-١٠٠نسخة /مل من الفيروس أو ما يعادل ٢٥-٥٠وحدة دولية/مل كما أنه يفيد في كشف المرضى سلبي الأضداد وتقييم الاستجابة على العلاج ومراقبة فعالية العلاج.
حيث أن المعالجة تكون ذات جدوى أفضل عند المرضى ذوي المستويات أقل من HCV RNA كما يجب تحديد النمط للـHCV حيث أن التنميط مفيد في تحديد وبائيات المرض وإنذاره ومدى الاستجابة للعلاج وتحديد فترة العلاج فقد وجد أن النمط (II) و (III) أكثر استجابة للعلاج بالانترفيرون بحوالي ٢-٣ مرات من النمطين (I) و (IV) ويكفي العلاج لـ٢٤ أسبوع بالنمطين (II) و(III) بينما يحتاج النمطين (I) و (IV) للمعالجة لفترة ٤٨ أسبوع.
ويجب إجراء HCV PCR عند ولدان الأمهات المصابات بالتهاب الكبد (C) بعمر ١-٢شهر، ثم يعاد في زيارة لاحقة بض النظر عن النتيجة الأولى.

- خمائر الكبد:

ترتفع الآلانين أمينو ترانسيفراز (ALT) في التهاب الكبد(C) الحاد والمزمن، ويمكن أن تتأرجح قيمتها أثناء المرض والمعالجة ، إذا كانت (ALT) طبيعية مرة واحدة فهذا لا يعني أن الخمج غير فعال أو عدم وجود مرض كبدي مترق أو تشمع كبد، كما أن عودة (ALT) للطبيعي

أثناء العلاج ليس بالضرورة أن تدل على الشفاء، إلا أنها تعطي مشعراً على كفاءة المعالجة.
ويمكن أن ترتفع (ALT) من٠-٢٠ ضعف الحد الطبيعي الأعلى لكن عادة أقل من ٥ أضعاف وعادة ترتفع (ALT) أكثر من أسبارتات أمينو ترانسيفراز (AST) لكن ذلك قد ينعكس في حالة التشمع.
وهكذا يكون السير النموذجي بعد التعرض لفيروس التهاب الكبد (C) على النحو الآتي، حيث يكتشف أولاً بواسطة PCR بعد حوالي ١-٢ أسبوع من التعرض للدم الملوث بالفيروس وارتفاع ALT بعد حوالي ٨ أسابيع، وتكشف أضداد HCV بالأسبوع ١١تقريباً وتبقى لعدة سنوات.

- خزعة الكبد:

خزعة الكبد ليست ضرورية للتشخيص، أو إجراءً إلزامياً للمعالجة لكنها مفيدة في تحديد شدة النخر الكبدي grading ودرجة التليف Staging، كما أنها مفيدة في نفي الأسباب الأخرى للمرض الكبدي.
يمكن أن نجد في خزعة الكبد ارتشاحاً لمفاويا وتليفا بابياً يكون في المراحل الباكرة في المسافات البابية، في المراحل المتوسطة وفي المراحل الأخيرة (التشمع)، يكون التليف شديداً كما يشاهد نخر وارتشاح التهابي باللمفاويات في البرانشيم الكبدي ويمكن أن نشاهد عقيدات تنكسية في حال التشمع
أو خلايا سرطانية في سرطانة الخلايا الكبدية و هذا نادر عند الأطفال.

- الوقايـــة:

في الوقت الحاضر الطريقة الوحيدة لمنع حالات جديدة من التهاب الكبد (C) تكمن في المسح عن الـ(HCV) في وحدات الدم ومشتقاته، وأخذ الحيطة والحذر عند التعامل مع الدم وسوائل الجسم وخاصة عند الأشخاص عاليي الخطورة.
وحتى الآن لا يوجد لقاح أو غلوبولين مناعي لالتهاب الكبد (C) وذلك بسبب تنوع أنماطه وقدرته على تشكيل طفرات في الثوي المضيف.

~القســـسم العملـــي ~

مخطط الدراسة العملية

١- الهدف من الدراسة.
٢- مواد وطرق الدراسة.
٣- النتائج.
٤- دراسات المقارنة.
٥- مناقشة النتائج.
٦- الخلاصة.
٧- التوصيات.
٨- المراجع.

١- الهدف من الدراسة:

معرفة وإلقاء الضوء على كل جديد في التهاب الكبد (C) **وذلك في علم الوبائيات والمستجدات السريرية والمخبرية التشخيصية عند الأطفال المصابين بالتهاب الكبد** (C) **المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق والمتابعين في العيادة الهضمية للمستشفى.**

٢- مواد وطرق الدراسة:

تمت الدراسة العملية في مستشفى الأطفال الجامعي - جامعة دمشق - وزارة التعليم العالي خلال الأعوام ٢٠٠٥-٢٠٠٦-٢٠٠٧-٢٠٠٨-٢٠٠٩م، حيث كانت عينة الدراسة الأطفال المقبولين الذين شخص لهم التهاب الكبد (C) **بواسطة الاختبارات المخبرية (**Anti – HCV **إيجابي مع** PCR **إيجابي).**
وكان مجموع هؤلاء الأطفال ٢٢٦ طفلاً مصاباً، وتم انتقاء ٢٠٠ طفلاً منهم للدراسة لتوفر المعلومات الوبائية والسريرية والمخبرية لديهم، وقد استمرت متابعتنا للمستجدات لديهم حتى نهاية عام ٢٠٠٩ م.
وقد تناولت الدراسة الوبائيات والسريريات والمخبريات وخزعة الكبد لديهم.
وفيما يلي الأجهزة التي أجريت التحاليل المخبرية بواسطتها :

١) **اختبار** ALP, TP, ALB, Creatinin ,γGT ,AST, ALT **البولة:** **أجريت بواسطة الجهاز** Hitachi - Automatic Analyzer **١٩٩٥-١١-٩١١ و٢٠٠١-٩١٢.**

٢) **الأمونيا أجريت بوساطة الجهاز** Milton Spectonic – ray **٦١١- ١٩٩٦**

٣) ptt – pt **: أجريت بواسطة** BioMerieux**.**

٤) **رحلان آحينات الدم : أجريت بواسطة** Beckman – **١٩٨٤**

٥) Ant – HCV **: أجريت بواسطة الجهاز** Tetra – ELISA **الجيل الثالث.**

أما الـ PCR الكمي مع التنميط الوراثي فقد أجريت في مخابرنا.

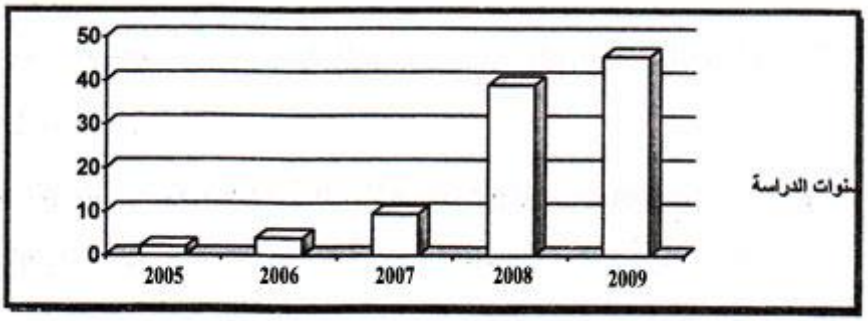
٣- النتائج:

١- توزع الحالات حسب سنوات الدراسة:

سنوات الدراسة	عدد الحالات ٢٠٠	النسبة ١٠٠%
٢٠٠٥	٤	٢
٢٠٠٦	٨	٤
٢٠٠٧	١٩	٩,٥
٢٠٠٨	٧٨	٣٩
٢٠٠٩	٩١	٤٥,٥

جدول (١) يوضح توزع الحالات نسبة لسنوات الدراسة

نلاحظ تزايد في عدد الحالات (التهاب الكبد (C)) تصاعداً مع سنوات الدراسة، حيث أن نصف الحالات التي لدينا تقريباً في سنة ٢٠٠٩ م وكانت قيمة $p <$ ٠،٠٥ أي حققت مغزىً إحصائياً.



مخطط (١) يبين توزع الحالات على سنوات الدراسة

٢- مقارنة عدد الحالات مع عدد القبولات في المستشفى حسب سنوات الدراسة:

السنة	عدد القبولات	عدد الحالات ٢٠٠	النسبة ١٠٠%
٢٠٠٥	١٢٧٧٣	٤	٠,٠٣١
٢٠٠٦	١٢٨٤٢	٨	٠,٠٦٢
٢٠٠٧	١٢٤١٤	١٩	٠,١٥٣
٢٠٠٨	١٢٤٠٢	٧٨	٠,٦٣
٢٠٠٩	١٢٥٧٢	٩١	٠,٧٢٣

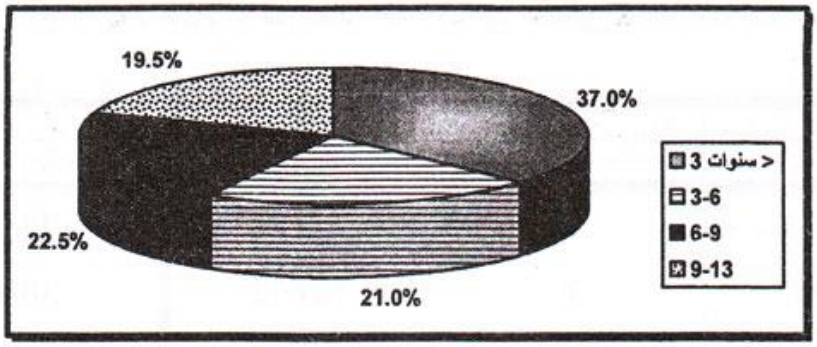
جدول (٢) يبين مقارنة بين عدد الحالات مع عدد القبولات حسب سنوات الدراسة

٣- عدد الحالات نسبة للعمر :

الفئة العمرية	٣> سنوات	٣-٥ سنوات	٦- ٩ سنوات	١٠-١٣ سنة
عدد الحالات ٢٠٠	٧٤	٤٢	٤٥	٣٩
النسبة ١٠٠%	٣٧	٢١	٢٢,٥	١٩,٥

جدول (٣) توزع الحالات نسبة للعمر

نلاحظ أن الفئة العمرية < ٣ سنوات كانت الفئة الغالبة وبنسبة ٣٧%، أما الفئات الأخرى (٣-٥ سنوات) و (٦-٩ سنوات) و (١٠-١٣ سنة) فكانت متقاربة بالنسب (٢١% - ٢٢,٥ % - ١٩,٥ %) على الترتيب.



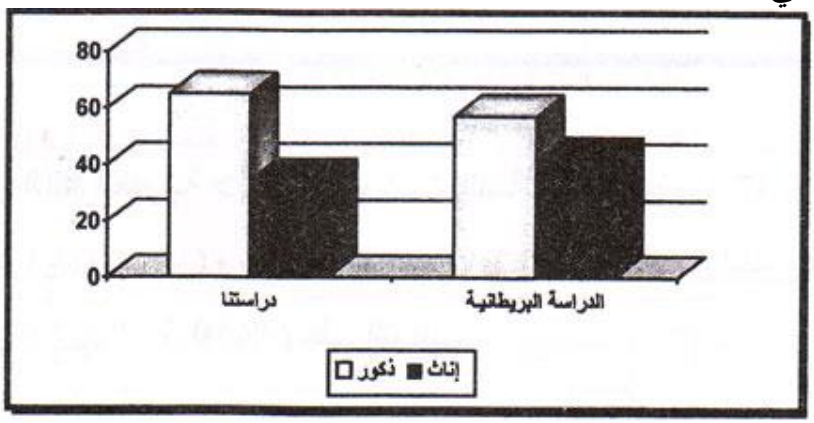
مخطط (٢) يبين عدد الحالات نسبة للعمر

٤- توزع الحالات حسب الجنس:

الجنس	دراستنا		الدراسة البريطانية(للعالم إدوارد ميليس)	
	عدد الحالات ٢٠٠	النسبة ١٠٠%	عدد الحالات ١٨٢	النسبة ١٠٠%
ذكر	١٣٠	٦٥	١٠٤	٥٧,٢
أنثى	٧٠	٣٥	٧٨	٤٢,٨

جدول (٤) توزع الحالات حسب الجنس

نلاحظ في دراستنا نسبة الذكور للإناث تقريباً : ٢: ١ أما في الدراسة البريطانية فهي ١,٣: ١ وكانت قيمة p = ٠,١١ أي لا يوجد مغزى إحصائي.



مخطط (٣) يبين توزع الحالات حسب الجنس

٥- توزع الحالات حسب المناطق السورية:

قسمنا المحافظات السورية إلى مناطق كالتالي:

- **المنطقة الجنوبية : تضم المحافظات (درعا- السويداء- القنيطرة).**
- **المنطقة الشرقية : تضم المحافظات (الحسكة- دير الزور- الرقة).**
- **المنطقة الساحلية : تضم المحافظات (اللاذقية- طرطوس).**
- **المنطقة الوسطى والشمالية : تضم المحافظات (حماة- حمص- حلب).**

بالإضافة لمنطقة دمشق وريفها.

وكان توزع الحالات كالتالي:

المنطقة	دمشق وريفها	م.الجنوبية	م. الشمالية	م.الساحلية	م. الشرقية	م.الوسطى
عدد الحالات ٢٠٠	٨١	٢٤	٣٥	١٦	٢٤	٢٠
النسبة ١٠٠%	٤٠,٥	١٢	١٧,٥	٨	١٢	١٠

جدول (٥) توزع الحالات حسب المناطق السورية

نلاحظ أكبر نسبة للحالات هي في منطقة دمشق وريفها نظراً لقربها من مكان الدراسة (مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق).

٤- طريقة الانتقال أو العدوى:

أكثر الحالات كان في سوابقها قصة نقل دم ومشتقاته ثم تلاها قصة عمل جراحي، فقصة قبول في المستشفى التي سنعزوها لمجهول السبب

وفي بعض الحالات وجود تنظير هضمي أو بولي أو تحال دموي.

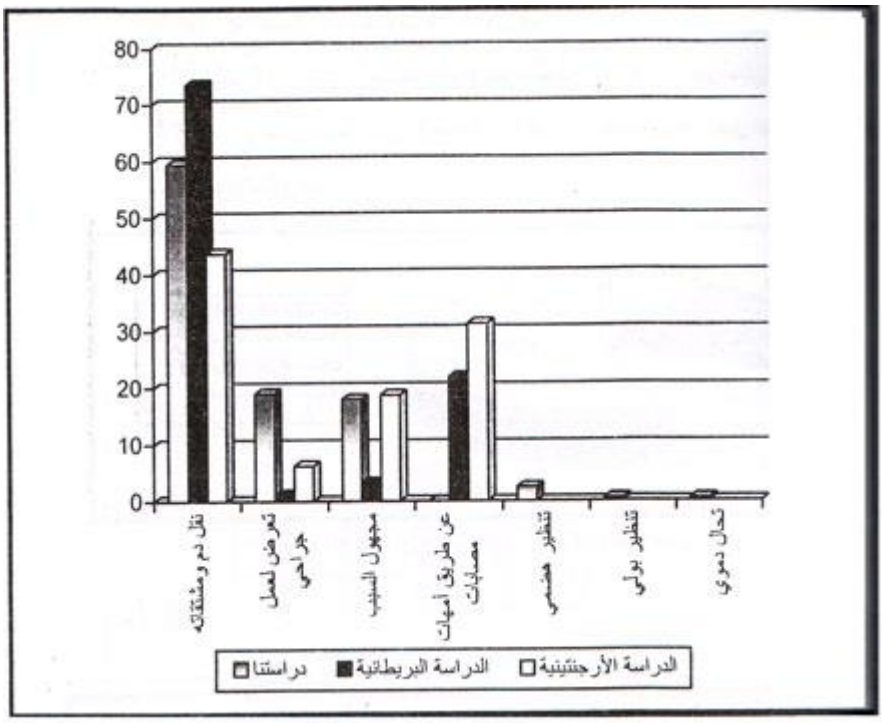
ولم يلاحظ وجود تداخل سني أو وجود إصابة أحد الوالدين في أي من الحالات.

ملاحظة: «نذكر أنه في حال وجد قصة نقل دم وعمل جراحي في نفس الحالة تم مراعاة وقت تشخيص المرض ووقت نقل الدم أو العمل الجراحي» والجدول التالي يبين ذلك:

طريقة الانتقال	في دراستنا		الدراسة البريطانية		الدراسة الأرجنتينية	
	عدد الحالات ٢٠٠	النسبة ١٠٠%	عدد الحالات ١٨٢	النسبة ١٠٠%	عدد الحالات ٤٨	النسبة ١٠٠%
نقل الدم ومشتقاته	١١٩	٥٩,٥	١٣٤	٧٣,٦	٢١	٤٣,٧٥
عمل جراحي	٣٨	١٩	٢	١,١	٣	٦,٢٥
مجهول السبب	٣٦	١٨	٦	٣,٣	٩	١٨,٧٥
تنظير هضمي	٥	٢,٥	-	-	-	-
تحال دموي	١	٠,٥	-	-	-	-
عن طريق أمهات مصابات	-	-	٤٠	٢١,٩	١٥	٣١,٢٥

جدول (٦) يبين توزع الحالات حسب طريقة الانتقال أو العدوى

نلاحظ أن نقل الدم ومشتقاته شكل العامل الأكثر خطورة في نقل العدوى لدى دراستنا ودراسة المقارنة، ثم تلاه في دراستنا وجود عمل جراحي، ولكن هذا العامل يحتل المرتبة الرابعة في دراسات المقارنة والعامل مجهول السبب احتل المرتبة الثالثة لدينا بينما كان ٣,٣% في الدراسة البريطانية، ونلاحظ في دراسات المقارنة وجود أمهات مصابات بالتهاب الكبد (C) حيث احتل المرتبة الثانية، وقد كانت قيمة P = ٠,٠٠٠٠٠٠١ أي < ٠,٠٥ وهي ذات مغزى إحصائي.



مخطط (٤) توزع الحالات حسب طريقة الانتقال أو العدوى

٦- توزع الحالات على المرضى حسب المرض الأساسي المستبطن.

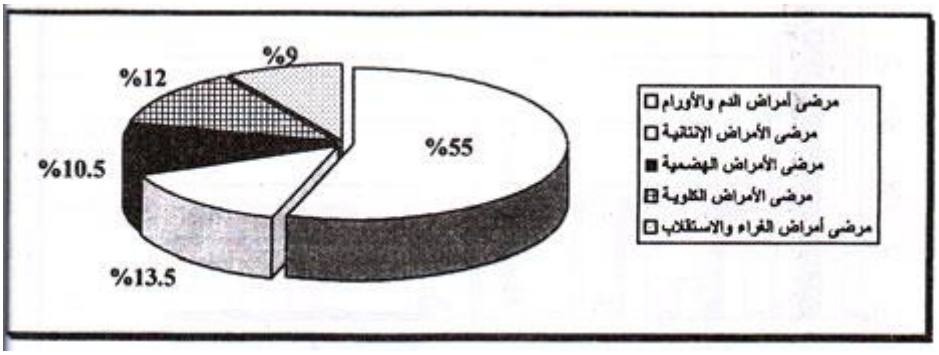
كان القسم الأكبر من الحالات من مرضى أمراض الدم والأورام ١١٠ حالات، والجدول التالي يوضح ذلك:

مرضى	أمراض الدم والأورام	الأمراض الانتانية	الأمراض الهضمية	الأمرا ض الكلوية	أمراض الغراء والاستقلاب
عدد الحالات ٢٠٠	١١٠	٢٧	٢١	٢٤	١٨
النسبة ١٠٠%	٥٥	١٣,٥	١٠,٥	١٢	٩

جدول (٧) توزع الحالات حسب المرض المستبطن

يلاحظ أن أكبر نسبة من الحالات كانت من نصيب مرضى أمراض الدم والأورام وذلك لكثرة نقل الدم ومشتقاته ولوجود خطورة العمل الجراحي لديهم، تلاها بالترتيب مرضى الأمراض الإنتانية - الكلوية - الهضمية - فمرضى أمراض الغراء والاستقلاب.

مخطط (٥) يبين توزع الحالات حسب المرض الأساسي المستبطن



٥- الموجودات السريرية :

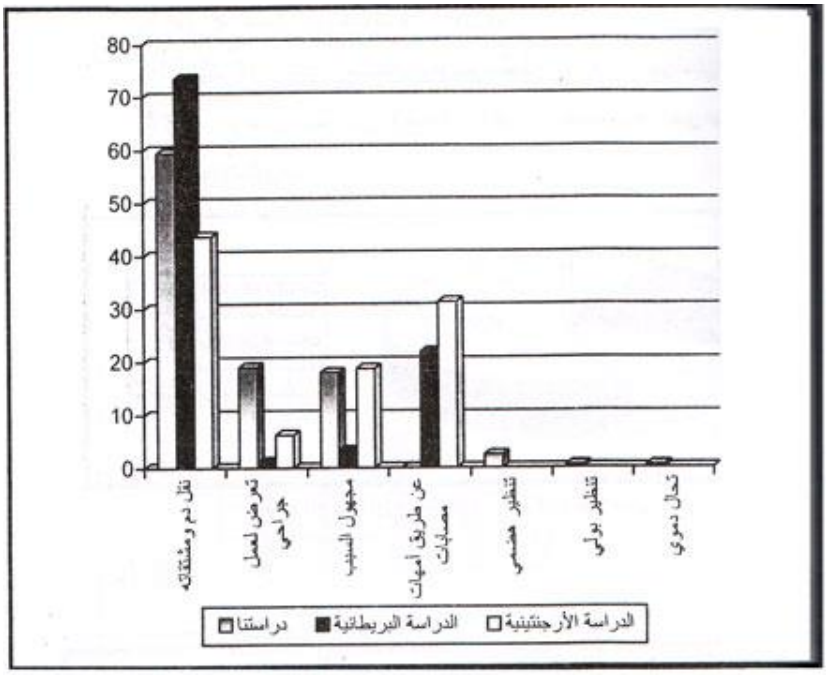
وتوضح في الجدول التالي:

الأعراض	دراستنا		الدراسة البريطانية	
	عدد الحالات ٢٠٠	النسبة ١٠٠%	عدد الحالات ١٨٢	النسبة ١٠٠%
وهن عام	١٨٣	٩١,٥	١٥٧	٨٦,٢
تعب	١٥٤	٧٧	١٤٦	٨٠,٢
ألم بطني	٥٠	٢٥	٥٧	٣١,٣
مظاهر نزفية	١٧	٨,٢	-	-
وذمات	١٢	٦	-	-
حبن	٤	٢	-	-
ضخامة كبدية	٨٦	٤٣	٧١	٣٩
ترفع حروري	٩٦	٤٨	١١١	٦١

جدول (٨) يبين الأعراض السريرية لدى الحالات

نلاحظ أن العرض الأول هو الوهن العام لدى معظم المصابين بدراستنا ٩١,٥% والدراسة البريطانية ٨٦,٢% يتلوها على التوالي التعب،

الترفع الحروري، الضخامة الكبدية، اللون اليرقاني، الإقياءات، المظاهر النزفية، الوذمات، وكانت قيمة P = ٠,٥٢ وهي ليست ذات مغزى إحصائي.



مخطط (٦) يوضح الأعراض السريرية لدى الحالات

٦- الموجودات المخبرية :

توضح في الجدول التالي:

الاستقصاء المخبري	القيمة	عدد الحالات ٢٠٠	النسبة ١٠٠%
ALT	≤ ٤٠	٢٠	١٠
	٤٠-٢٠٠	٨٦	٤٣
	> ٢٠٠	٩٤	٤٧
AST	≤ ٤٠	٤٧	٢٣,٥
	٤٠-٢٠٠	٩٣	٤٦,٥
	>٢٠٠	٦٠	٣٠
γGT	≤ ٣٢	٧٧	٣٨,٥
	>٣٢	١٢٣	٦١,٥
PT	٨٠- ١٠٠%	١٣٠	٦٥
	٦٠-٨٠%	٤٥	٢٢,٥
	< ٦٠%	٢٥	١٢,٥
PTT	٢٥-٣٥ ثا	١٧٨	٨٩
	>٣٥ ثا	٢٢	١١
البولة	≤ ٥٠	١٧١	٨٥,٥
	>٥٠	٢٩	١٤,٥
كرياتينين	≤ ٠,٥	١٦٠	٨٠
	٠,٦-١	٢١	١٠,٥
	> ١	١٩	٩,٥
ALB	> ٢,٥	١٤	٧
	< ٢,٥	١٨٦	٩٣
TP	>٥	١٢	٦
	<٥	١٨٨	٩٤
ALP	>٢٥٠	٨٠	٤٠
	<٢٥٠	١٢٠	٦٠

جدول (٩) يوضح الموجودات المخبرية لدى الحالات

نلاحظ وجود ارتفاع بقيم ALT **لدى حوالي نصف الحالات (٤٧%) النصف الأخر معظمهم لديهم ارتفاع متوسط (٤٣%) أما قيم** AST **فنصف الحالات لديها ارتفاع متوسط (٤٦,٥%) مع ارتفاع شديد لدى**

ثلث الحالات (٣٠%) والباقي ضمن السوي، وقيم GT فثلثي الحالات تقريباً لديها ارتفاع (٦١%) والباقي طبيعي.
قيم PT طبيعية لدى ثلثي الحالات ٦٥% ومتطاولة لدى ٢٢,٥ % ومتطاولة جداً (PT<٦٠٪) لدى ١٢,٥ % من الحالات فقط أما قيم PTT فطبيعية لدى معظم الحالات ٨٩% ومتطاولة لدى ١١% فقط.
قيم البولة مرتفعة لدى ١٤,٥ % من الحالات فقط والباقي سوي، أما قيم الكرياتينين فطبيعية لدى ٨٠% من الحالات مع ارتفاع متوسط لشديد لدى ١٩% من الحالات، ويعزي ذلك غالباً لوجودها مرتفعة لدى مرضى القصور الكلوي.
قيم الألبومين طبيعية لدى معظم الحالات ٩٣% ومنخفضة (موذمة) لدى ٧% فقط أما قيم البروتين الكلي منخفضة لدى ٦% فقط من الحالات.
قيم الفوسفتاز القلوية مرتفعة في أكثر من نصف الحالات ٦٠% .
وهنا نلاحظ أن التهاب الكبد (C) لا يؤثر على قيم البولة والكرياتينين والألبومين أو البروتين.

- **الأمونيا: أجريت لدى ١٤ حالة فقط والجدول التالي يوضح ذلك:**

قيم الأمونيا والمدى	عدد الحالات ١٤	النسبة ١٠٠%
≥ ١٠٠	١٠	٧١,٤
١٠١ ــ ١٠٥	٣	٢١,٤
< ١٥٠	١	٧,٢

جدول (١٠) يوضح قيم الأمونيا لدى ١٤ حالة من الحالات

نلاحظ أن قيم الأمونيا مقبولة لدى حوالي ثلثي الحالات (٧١,٤%) (التي أجريت لديها) مع ارتفاع ملحوظ لدى ٧,٢% والباقي ٢١,٤% ارتفاع متوسط، ولا يمكننا هنا الحكم على قيمة الأمونيا نظراً لقلة عدد الحالات.

- **رحلان آحينات الدم: أجري على ٢٩ حالة فقط، والجدول التالي يوضح ذلك :**

رحلان آحينات الدم	المدى	عدد الحالات ٢٩	النسبة ١٠٠%
ALB	↔	٢٣	٧٩,٣
	↑	١	٣,٤
	↓	٥	١٧,٣
A١	↔	٢٤	٨٢,٨
	↑	١	٣,٤
	↓	٤	١٣,٨
α ٢	↔	١٩	٦٥,٥
	↑	١٠	٣٤,٥
	↓	-	-
B	↔	٢٧	٩٣,١
	↑	-	-
	↓	٢	٦,٩
Γ	↔	١٦	٥٥,٢
	↑	١١	٣٧,٩
	↓	٢	٦,٩

جدول (١١) يوضح قيم رحلان أحينات الدم لدى ٢٩ حالة من الحالات

نلاحظ الارتفاع في قيم A٢ بينما قيم الـ ALB فهناك انخفاض في (١٧,٣%) من الحالات المدروسة وانخفاض (١٣,٨%) عند A١ ودائماً أكثر من النصف ضمن السوي.

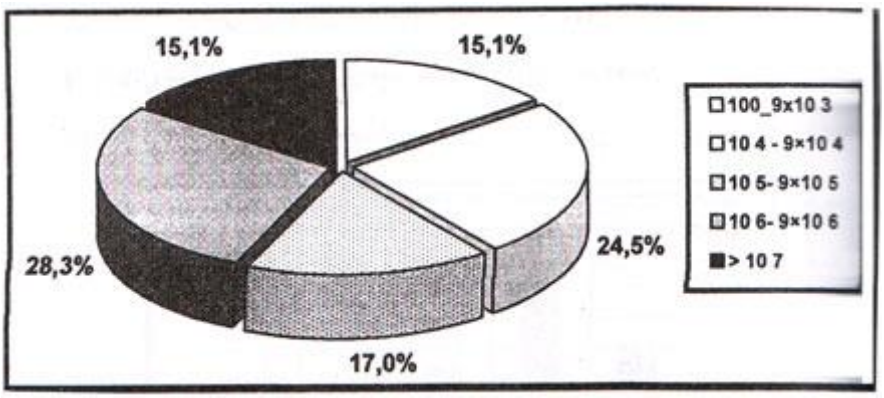
- **HCV RNA : أجريت عند ١٠٦ حالات والجدول التالي يبين ذلك :**

HCV RNA	١٠٠_٩x ١٠^٣ Very low	١٠^٤_٩x١ ٠^٤ low	١٠^٥_٩x١ ٠^٥ moderate	١٠^٦_٩x١ ٠^٦ high	< ١٠^٧ Very high

عدد الحالات ١٠٦	١٦	٢٦	١٨	٣٠	١٦
النسبة ١٠٠%	١٥,١	٢٤,٥	١٧	٢٨,٣	١٥,١

جدول (١٢) يوضح الحمل الفيروسي HCV RNA لدى ١٠٦ حالات.

نلاحظ وجود حمل فيروسي مرتفع لدى (٢٨,٣%) أي ثلث الحالات تقريباً يليه بالترتيب حمل منخفض (٢٤,٥ %) - متوسط (١٧%) أما منخفض جداً (١٥,١ %) مع مرتفع جداً (١٥,١ %) أي متساوي بالنسبة.



مخطط (٧) يوضح الحمل الفيروسي HCV RNA لدى ١٠٦ حالة من الحالات

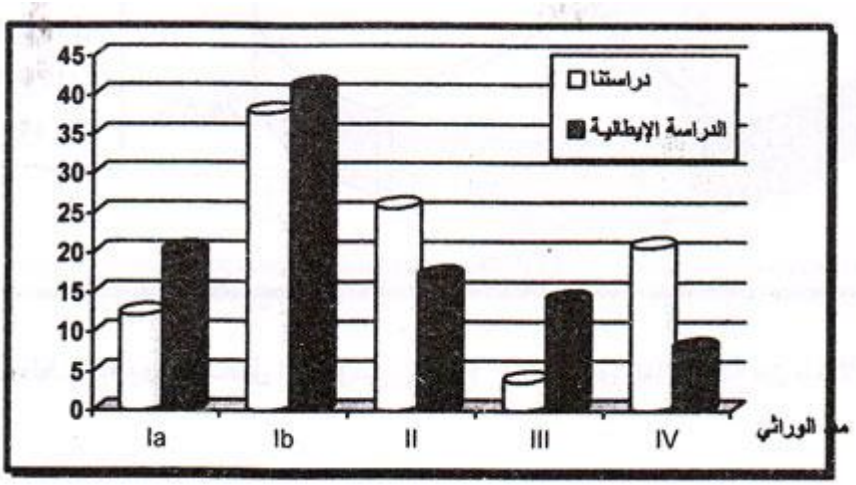
- **التنميط الوراثي Genotype: يلاحظ أن نصف الحالات تقريباً (٤٩,٩%) من النمط I الذي يقسم إلى a و b والجدول التالي يبين ذلك:**

Genotype		دراستنا		الدراسة الإيطالية	
		عدد الحالات ١٠٦	النسبة ١٠٠%	عدد الحالات ٣٧٣	النسبة ١٠٠%
I	Ia	١٣	١٢,٢	٧٥	٢٠,١
	Ib	٤٠	٣٧,٧	١٥٣	٤١
II		٢٧	٢٥,٧	٦٣	١٧

III	٤	٣,٧	٥٢	١٤
IV	٢٢	٢٠,٧	٣٠	٨

جدول (١٣) يوضح النمط الوراثي لدى ١٠٦ حالة من الحالات

نلاحظ تفوق واضح للنمط Ib (٣٧,٧%) وكذلك في دراسة المقارنة (٤١%) يليها من حيث الترتيب في دراستنا النمط II (٢٥,٧%) بينما النمط Ia (٢٠,١%) في دراسة المقارنة، ثم النمط IV (٢٠,٧%) في دراستنا لكن في دراسة المقارنة الترتيب الثالث للنمط II (١٧%) والترتيب الرابع للنمط Ia (١٢,٢%) في دراستنا أما في دراسة المقارنة من النمط III (١٤%) وأخيراً النمط III (٣,٧%) في دراستنا والنمط IV (٨%) في دراسة المقارنة. وكانت P = ٠,٠٠٠٧ أي ذات مغزى إحصائي.



مخطط (٨) يوضح النمط الوراثي لدى ١٠٦ حالات

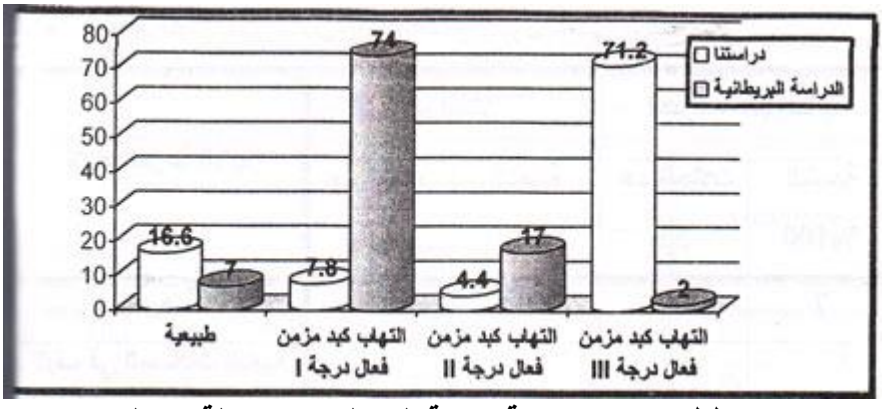
- **خزعة الكبد: أجريت لدى ٦٦ حالة، والجدول التالي يوضح ذلك:**

نتيجة خزعة الكبد	دراستنا		الدراسة البريطانية	
	عدد الحالات ٦٦	النسبة ١٠٠%	عدد الحالات ٥٣	النسبة ١٠٠%

طبيعة	١١	١٦,٦	٤	٧
تليف في المسافات مزمن فعال درجة I	٥	٧,٨	٣٩	٧٤
التهاب كبد مزمن فعال درجة II	٣	٤,٤	٩	١٧
التهاب كبد مزمن فعال درجة III	٤٧	٧١,٢	١	٢

جدول (١٤) يبين نتائج خزعة الكبد لدى ٦٦ حالة

نلاحظ وجود التهاب كبد مزمن فعال درجة III لدى (٧١,٢%) في دراستنا لكن في دراسة المقارنة فهو لا يتعدى (٢%) بينما (٧٤%) لالتهاب كبد مزمن فعال درجة I (تليف في المسافات البابية) في دراسة المقارنة ولدينا (٧,٨%) فقط، ثم (٤,٤%) لالتهاب كبد مزمن فعال درجة II في دراستنا و (١٧%) في دراسة المقارنة. أما العينات الطبيعية (١٦,٦%) في دراستنا فهي تفوق دراسة المقارنة التي فيها العينات الطبيعية فقط (٧%) وكانت P< ٠,٠٥ أي ذات مغزى إحصائي.



مخطط (٩) يبين نتيجة خزعة الكبد لدى ٦٦ حالة من الحالات.

٧- دراسات المقارنة :

٢- دراسة بريطانية:

أجراها الاستشاري **DM Gibb** وعدد من زملائه في دراسة مراقبة شهرية منسقة ضمن أقسام الأطفال لاستشاري الأطفال في المملكة المتحدة وإيرلندا في عامي ١٩٩٧- ١٩٩٨ وقد سجل خلالها ١٨٢ طفل مخموجين بالتهاب الكبد (C) في ٥٤ مركز من قبل ٨ أخصائيين مختلفين.

اكتسب ٤٠ طفلاً الخمج من أمهاتهم **MTC Children** الـ ١٤٢ الباقين (١٣٤ خمجوا بواسطة منتجات دم ملوثة /٢ زرع أعضاء /٤ عن طريق الحقن /٢ عوامل خطورة غير معروفة، ١٢ طفلاً كانت لديهم عدوى بالـ **HIV** و ٤ بالـ**HBV** .

الفحص النسيجي للكبد متوفر عند ٥٣ طفلاً فقط وأظهر ٧ % طبيعي ٧٤ % التهاب كبد مزمن فعال درجة **I** ١٧% مزمن فعال درجة **II** ٢% مزمن فعال درجة **III** .

أغلب حالات التهاب الكبد (C) عند الأطفال في المملكة المتحدة وإيرلندا كانت بسبب منتجات الدم الملوثة وأغلب الأطفال كانوا لا عرضيين.

٢- دراسة أرجنتينية:

أجراها **Moria Inec Gismondi** و زملائها في عدة مراكز طبية ومخبرية في مدينة بوينس آريس الأرجنتينية ما بين الشهرين الخامس والعاشر من سنة ٢٠٠٣ م. حيث ضمت الدراسة ٤٨ مولوداً وطفلاً مصابين بالتهاب كبد (C) ، وقد شوهد الانتان ما حول الولادة بالـ **HCV** مسيطراً عند الأطفال المولودين من أمهات معديات بالـ **HCV** والـ **HIV**.

النتائج أظهرت أن الخمج بالـ **HCV** عند الأطفال يتميز بحمل فيروسي عالي ونماذج متنوعة لتفيرس الدم بـ **HCV** .

٣- دراسة إيطالية:

أجراها **F bortolotti** وزملائه في عدد من المراكز الطبية والمشافي المتوزعة على عدد من المدن الإيطالية منها (بيدوا - فلورانس - روما - جينوا - ميلان - نورين) في الفترة ما بين ١٩٩٠ و ٢٠٠٢ م على ٣٧٣ طفل إيجابي الـ **RNA HCV** من ١٥ مركز، اختيرت من أجل النمط الوراثي.

وكانت النتائج : نموذج توزع الأنماط الوراثية سجل كما يلي : **Ib** = ٤١% - **Ia** = ٢ % - **II** = ١٧% - **III** = ١٤ % - **IV** = ٨ % .

شيوع النمطين **Ib** و **II** تناقص بشكل هام عند الأطفال المولودين في ١٩٩٠ م وبعد بالمقارنة مع الأطفال الأكبر سناً (٤٦% - ٧٠ %) بينما معدل النمط **III** و **IV** تزايد بشكل هام من (٨ % - ٣٠%).

٤- مناقشة النتائج:

بعد سرد النتائج التي حصلنا عليها من خلال الدراسة العملية على الأطفال المصابين بالتهاب الكبد (C) حيث كان مجموعهم ٢٠٠ طفلاً منهم ١٣٠ ذكر بنسبة (٥٧,٢%) و ٧٠ أنثى بنسبة (٤٢,٨%) و٧٤ طفلاً أعمارهم < ٣ سنوات بنسبة (٣٧%) والفئات العمرية الأخرى (٦,٣، ٦-٩، ٩-١٣) سنة متقاربة النسب (٢١%، ٢٢,٥ %، ١٩,٥ %)

على الترتيب أي أنه لم يكن للحمة (C) أي سن محدد للإصابة، وقد لاحظنا تنامي الإصابة بالتهاب (C) طرداً مع تقدم سنوات الدراسة، حيث بلغت فقط ٤ حالات في عام ٢٠٠٥ م بنسبة (٢%)، و ٩١ حالة إصابة سنة ٢٠٠٩ م وبنسبة (٤٥,٥%) ناهيك عن من تم استثنائهم من الدراسة لعدم توفر المعلومات المطلوبة للدراسة لديهم أو لسبب الوفاة، ويمكن أن يعزي ذلك التنامي لتوفر وتطور سبل الكشف عن المرض في مشفى الأطفال بدمشق وانتباه الكادر الطبي لخطر الإصابة بالتهاب الكبد (C) ولاحظنا أن الحالات توزعت على كافة المحافظات السورية والعدد الأكبر كان في محافظة دمشق وريفها وعللنا ذلك لقرب مكان الدراسة (مشفى الأطفال الجامعي دمشق).

أما طرق الانتقال والعدوى فكان النصيب الأكبر من الحالات لنقل الدم ومشتقاته ١١٩ حالة وبنسبة (٥٩,٥%) وهو العام الأكثر خطورة كذلك في دراسة المقارنة حيث بلغت نسبة (٧٣,٦%) في الدراسة البريطانية و(٤٣,٧٥%) في الدراسة الأرجنتينية، والترتيب الثاني كان وجود عمل جراحي في دراستنا (٣٨%) لكن ترتيبه كان الرابع في دراسة المقارنة (٢%) و (٦,٢٥%) وجاء العامل مجهول السبب (٣٦%) بالمرتبة الثالثة لدينا حيث يعزى هذا العامل لمجرد القبول في المشفى أي حقن الأدوية وفتح الأوردة وسحب الدم، واحتل هذا العام مرتبة متأخرة (٣,٣%) في الدراسة البريطانية والمرتبة الثالثة (١٨,٧٥%) بالدراسة الأرجنتينية وذلك ربما لتطور طرق التعقيم لديهم أكثر مما هو لدينا.

ولا ننسى الانتقال عن طريق أمهات مصابات حيث لم توجد أي حالة لدينا، ولكن ذا العامل له مكانة متقدمة بالدراسة البريطانية (٢١,٩ %) وبالدراسة الأرجنتينية (٣١,٢٥%) والعوامل (تنظير بولي – تنظير هضمي - والتحال الدموي) شغلوا مرتبة متأخرة في دراستنا (٠,٥%، ٢,٥%، ٠,٥ %) على الترتيب وغابوا في دراسة المقارنة (والجدير بالذكر أنه في الوقت الحالي لدينا يحتل التنظير الهضمي والتحال الجموي مرتبة متقدمة من حيث عامل خطورة الانتقال). أما لتوزع الحالات على الأمراض في المشفى كان القسم الأكبر من نصيب مرضى أمراض الدم والأورام (٥٥%) نظراً لوجود عوامل الخطورة لديهم (نقل دم متكرر - عمل جراحي)، تلاها مرضى الأمراض الانتانية (١٣,٥%) و الأمراض الكلوية (١٢%) والأمراض الهضمية (١٠,٥%) أمراض الغراء والاستقلاب (٩%).

العرض الأهم عند الأطفال المصابين بالتهاب الكبد (C) كان الوهن العام حيث شغل (٩١,٥%) لديهم وكذلك كان في الدراسة البريطانية (٨٦,٢%) يتلوه بالترتيب التعب (٧٧%) الترفع الحروري (٤٨%) الضخامة الكبدية (٤٣%) ثم اللون اليرقاني (١٥,٥%)، المظاهر النزفية (٨,٥%) الوذمات (٦%).

وهكذا نلاحظ أن الأعراض الكبدية رغم وجود ضخامة كبدية لدى (٤٣%) من الحالات كانت خفيفة نسبياً (وذمات٦%، حبن ٢%، لون يرقاني (١٥,٥%).أما ارتفاع قيم الـ **ALT** فكان لدى حوالي نصف الحالات (٤٧%) وكان النصف الآخر لديه ارتفاع متوسط ما بين (٤٠ حتى ٢٠٠) بنسبة (٤٣%) و(١٠%) من الحالات كان طبيعياً، وقيم الـ **AST** فنصف الحالات تقريباً لديها ارتفاع متوسط (٤٦,٥%) مع ارتفاع شديد لدى (٣٠%) من الحالات و (٢٣,٥%) كان سوياً أما قيم الـ **GT** فكان ثلثي الحالات لديها ارتفاع بنسبة (٦١,٥%) وعلينا هنا ألا ننسى المرض الأصلي لدى الحالات كأمراض الم مثلاً، حيث تكون **ALT** عند مرض التلاسيميا مرتفعة أصلاً بغض النظر عن وجود التهاب الكبد (C) لديهم أم لا.

قيم الـ **PT** كان سوياً لدى (٦٥%) من الحالات و (٢٢,٥%) تطاول خفيف و(١٢,٥%) تطاول شديد أما الـ **PTT** فكان متطاولاً لدى (١١%) فقط من الحالات و(٨٩%) طبيعياً، هنا أيضاً نرى أن الوظيفة الكبدية لم تتأذ بشكل كبير.

قيم البولة كانت مرتفعة لدى (١٤,٥%) فقط من الحالات وقيم الكرياتيين فكان طبيعياً لدى (٨٠%) من الحالات مع ارتفاع لدى (١٩%) فقط من الحالات. قيم الألبومين وجدناها ناقصة أي موذمة لدى (٧%) فقط وقيم البروتين الكلي ناقصة لدى (٦%) فقط من الحالات أما قيم الفوسفوتاز القلوية (**ALP**) فكانت مرتفعة لدى أكثر من نصف الحالات (٦٠%) وعلينا هنا ملاحظة عدم تأثير التهاب الكبد (C) على قيم البولة والكرياتينين والألبومين أو البروتين فهي بالأصل تكون غير طبيعية لدى مرضى الأمراض الكلوية المشمولين بدراستنا.

قيم الأمونيا التي أجريت على ١٤ حالة فقط ويعزى ذلك لقلة المراجعين لأول مرة في العيادة الهضمية حيث معظم المراجعين كانوا قيد العلا فكانت قبولة لدى (٧١,٤%) من الـ ١٤ حالة أي ١٠

حالات وكانت مرتفعة لدى حالة واحدة أي بنسبة (٧,٢%) مع ارتفاع خفيف
لدى ٣ حالات (٢١,٤%) وهنا لا يمكننا الحكم على قيم الأمونيا نظراً لقلة الحالات، وبالرغم من ذلك نلاحظ أن أكثر من ثلثي الحالات كانت القيم لديهم مقبولة.
قيم رحلان آحينات الدم التي أجريت على ٢٩ حالة فقط لنفس الأسباب السابقة فكانت مرتفعة بالنسبة لـ ٢**a** و (٣٤,٥%) و (٣٧,٩%) على الترتيب بين الحالات الـ ٢٩ ومنخفضة ١٧,٢%) في قيم الـ **ALB** و(٨٢,٨%) عند ١**a** و (٦٥,٥%) عند ٢**a** و (٩٣,١%) عند **B** و (٥٥,٢%) عند، وذلك غالباً لعدم تأثير الحمة (C) القوي على الوظيفة الكبدية.
الحمل الفيروسي **HCV RAN** أجريت لدى ١٠٦ حالة ومعظمهم من مراجعي العيادة الهضمية بالمشفى ونلاحظ وجود حمل فيروسي مرتفع (١٠**X**٩_١٠).
لدى ٣٠ حالة بنسبة (٢٨,٣%) مع حمل منخفض (١٠**X**٩_١٠) عند١٦ حالة وبنسبة (١٥,١%) مع حمل متوسط (١٠**X**٩_١٠) لدى ١٨
حالة بنسبة (١٦,٩%) ويمكن أن نعزي وجود حمل فيروسي مرتفع لدى أكثر من ربع الحالات لتأخر وضع التشخيص عندهم، أي غياب التشخيص الباكر، أو كونهم من النمط الفيروسي **I** والذي يتصف بارتفاع الحمل الفيروسي.
أما عن التنميط الوراثي **Genotype** فكانت الحالات الأكثر من النمط **I** وعددها ٥٣ حالة وبنسبة (٤٩,٩%) وقد وزعت لـ **Ia** (١٣ حالة بنسبة ١٢,٢%) و **Ib** العدد الأكبر (٤٠ حالة بنسبة ٣٧,٧%) ونرى ذلك أيضاً في الدراسة الإيطالية الذي نال فيها **Ib** ١٥٣ حالة وبنسبة (٤١%) تلاه لدينا النمط **II** (٢٧ حالة) وبنسبة (٢٥,٧%) ثم النمط **IV**(٢٢ حالة) وبنسبة (٢٠,٧%) ثم النمط **III** (٤ حالات) فقط وبنسبة ٣,٧%) أما في الدراسة الإيطالية فنال المرتبة الثانية النمط **II** (٦٣ حالة) وبنسبة (١٧%) والمرتبة الثالثة النمط **III** (٥٢ حالة)

وبنسبة (١٤%) في النمط **IV** (٨ حالات) وبنسبة (٨%).

خزعة الكبد أجريت لدى ٦٦ حالة من الحالات وكانت نتائجها كالتالي:

وجود التهاب كبد مزمن فعال درجة **III** لدى ٤٧ حالة من الحالات بنسبة (٧١,٢%) في دراستنا أما في الدراسة البريطانية فهو لا يتعدى ٤ حالات وبنسبة (٢%) فقط وهذا إن دلّ على شيء فهو يدل على تأخر التشخيص لدينا والتشخيص المبكر لدى الدراسة البريطانية وذلك نظراًللتحاليل الدورية والروتينية لديهم غالباً، وكان التهاب الكبد المزمن الفعال درجة **I** (تليف في المسافات البابية فقط) لدى ٥ حالات وبنسبة (٧,٨%) في دراستنا أما في الدراسة البريطانية فكان من نصيب ١٣٥ حالة وبنسبة (٧٤%) وهذا لنفس السبب المذكور سابقاً، والتهاب كبد مزمن فعال درجة **II** لدى ٣ حالات في دراستنا وبنسبة (٤,٤%) أما في الدراسة البريطانية ٣٠ حالة وبنسبة (١٧%) وكانت طبيعية لدى **II**حالة لدينا وبنسبة (١٦,٦%) وهي نتيجة أفضل قليلاً من الدراسة البريطانية حيث كانت عند ١٣ حالة وبنسبة (٧%) فقط.

٦- الخلاصة:

تمت الدراسة على مرضى التهاب الكبد (C) المشخص لهم في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ما بين عامي ٢٠٠٥ و ٢٠٠٩ م، وقد تم متابعتهم حتى عام ٢٠٠٩م، أخذت القصة المرضية من أهاليهم وملفاتهم في المشفى، وأجري لهم تحاليل مخبرية مصلية وخزعة كبد.

وقد أوضحنا في دراستنا نتائج الاستجواب والتحاليل المخبرية وخزعة الكبد وقارناهم مع عدد من الدراسات العالمية الحديثة في هذا الموضوع واستنتجنا أن الإصابة كانت في تنامي لدينا خلال أعوام الدراسة وعللنا ذلك لتوفر وتطور سبل الكشف عن المرض والإدراك الطبي لخطورة المرض. ووجدنا إن العرض الأهم هو الوهن العام والتعب، ورغم وجود ضخامة كبدية لدى حوالي نصف المرضى كانت الأعراض الكبدية خفيفة نوعاً ما، وقيم الـ **ALT** كانت تتراوح ما بين الارتفاع المتوسط للشديد مع ملاحظة ارتفاع **AST** لدى نصف الحالات تقريباً، وثلثي الحالات كان لديها ارتفاع مصلي في قيم **GT** .

الحمل الفيروسي كان مرتفعاً لدى ثلث الحالات مع حمل منخفض جداً لدى سدس الحالات تقريباً وكان النمط **I** هو السائد لدينا يليه النمط **II** فالـ **IV** فالنمط **III** أما في دراسة المقارنة فكان السائد النمط **I** أيضاً يليه النمط **II** فالنمط **III** فالـ **IV**.

أما خزعة الكبد فكان هناك تباين واضح بين دراستنا ودراسة المقارنة فقد سيطر على الحالات لدينا التهاب الكبد المزمن الفعال درجة **III** ولدى دراسة المقارنة.

التهاب الكبد المزمن الفعال درجة **I** ، وعللنا ذلك لتقدم طرق التشخيص المبكر وتوفرها، مع إجراء التحاليل اللازمة بشكل روتيني لديهم.

٧- التوصيات :

١) العمل على الحد من الخطورة الناجمة من نقل الدم ومشتقاته وعدم تكراره إلا للضرورة القصوى.

٢) العمل الدؤوب على كشف الفيروس في عينات أكياس الدم ومشتقاته وباستمرار للحد من خطورة العدوى.
٣) التعقيم الصحيح والفعال ضد الفيروس في غرف العمليات والأدوات الجراحية والطبية بالمشفى ومراقبة ذلك وبشكل دائم.
٤) فحص الكادر الطبي للكشف عن احتمال وجود إصابات بالفيروس دورياً للحد من العامل المجهول السبب لاحتلاله مرتبة متقدمة من عوامل نقل العدوى لدينا.
٥) إمكانية التشخيص الباكر لتحديد الحالات عالية الخطورة للإصابة وبالتالي علاجها بشكل أسرع وأفضل.
٦) من الملاحظ عدم وجود أمهات مصابات في دراستنا لذلك يجب العمل والتعاون للكشف عن هذا العامل الهام، حيث لمسنا ذلك في دراسات المقارنة، وذلك من قبل الأطباء في مشفانا والمشافي الأخرى كدار التوليد مثلاً.

تمت بعون الله

٨- المراجع :

١- Regino P.Gonzalez – Peralta, MD Christo Pher D. Jolley, MD, Hepatitis C Virus, Text Book of Pediatric infectious Disease, ١٩٩٨, P(١١٥٦-١١٦٥).

٢- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, etal, Transfusion associated hepatits C, N Engl Jmed ١٩٩٥; (٧٦٧-٧٧٠).

٣- Dienstag JL, Feinstone SM Purcell RH, eT al non- A non – B post- transfusion hepatitis, Lancet ١٩٩٧, (٥٦٠-٥٦٢).

٤- Choo QL, Weiner AJ, Overby LR, et al. Hepatitis, C Virus: the major causative agent of viral non- A, non B hepatitis, Br Med Bull ١٩٩٠; ٤٦; (٤٢٣-٤٤١).

٥- Choo Ql, Kuo G, Weiner Al, et al Isolation of a C DNA clon derived from a blood- borne non A, non B viral hepatitis genome. Science ١٩٨٩, ٢٤٤: ٣٥٩-٣٦١.

٦- Robertson B , Myers G, Howard C, et al. ClassiFaction nomenclature, and database development for hepatitis C Virus (HCV) and related viruses: proposals for standard ization. Arch virol ١٩٩٨; ١٤٣-٢٤٩٣-٢٥٠٣.

٧- Thomson M. Liang TJ. Molecular biology of hepatitis B and C. In: hiang TJ, Hootanagle JH, editors, Hepatitis C, San Diego (CA): Academic press; ٢٠٠٠, p ١-٢٣.

٨- Smith PM, WU GY, Molecular virology of hepatitis B and C, In: KotfRs, WU GY, editors, Chronic viral hepatitis: diagnosis and therapeutics. Totowa (NJ): Mumana pr ٨٨; ٢٠٠٢, P. ١-٢٤.

٩- Walewski JL, keller TR, Stump DD, Branch AD, Evidenc for a new hepatites C virus antigen encoded in an overlappino reading Fram, RNA ٢٠٠١; ٧:٧١٠-٧٢١.

١٠- Moriya K, Fujie H, Shintani Y et al. the core protein of, Hepatitis C Virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice, Nat Med ١٩٩٨; ٤: ١٠٦٥-٧.

١١- Kurosaki M, Enomoto N, Murakami T, et al. Analysis of genotypes and amino acid residues ٢٢٠٩ to ٢٢٤٨ of the NSSA region of, Hepatitis C Virus in relation to the response to interferon- beta theraby. Hepatology ١٩٩٧; ٢٥:٧٥٠-٣.

١٢- Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al Mutations in the nonstructural protein ٥A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C Virus IB infection. Engl J Med ١٩٩٦;٣٣٤:٧٧-٨١.

١٣- Squadrito G, Leone F, Sartori M, et al. Mutations in the nonstructural protein ٥A region hepatitis C Virus response of chronic hepatitis C to infection alfa. Gastroenterology ١٩٩٧;١١٣-٥٦٧-٧٢.

١٤- Murphy MD, Rosen HR, Marousek Gl, Chou S analysis of sequence configurations of the ISDR, PKR, binding domain, and V٣ region as predictors of response to induction infection alfa and ribavirin therabyin chronic hepatitis C infection. Dig Dis Sci ٢٠٠٢; ٤٧:١١٩٥- ٢٠٥.

١٥- Lau JYN, Davis GL, Prescott LE, et al. Distribution of hepatitis C Virus genotypes determined by line probe assay in with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the united Stated, Ann intern Med ١٩٩٦; ١٢٤: ٨٦٨-٧٦.

١٦- Gonzalez- Peralta RP, Lau jyn Do viral genotypes and HLA matching influence the outcome of recurrent HCV inrfection after liver transplantation? Liver Transplant Surg ١٩٩٨; ٤:١٠٤-٨.

١٧- Abdelmalek M, Davis GL Treatment of chronic hepatitis C infection in: Koff RS, Wu GY, editors, chronic viral hepatitis:

diagnosis and therapeutics, Totowa (NJ): Humana press; ٢٠٠٢. P. ١٤٥-٦٧.

١٨- Jara p,Resi M,Hierro L , et al chronic hepatitis C Virus infection in childhood : clinical patterns and evolution in ٢٢٤ white children. Clin lnfect Dis ٢٠٠٣،٣٦:٢٧٥-٨٠.

١٩- Wirth S , Lang T , Gehring S , ganer P. Recombinant alfa interon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C.

٢٠- Gonzalez-peralta RP , haber B , Jonas M, et at interferon alfa -٢b in combination with rinavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children. Hepatology ٢٠٠٢،٣٦،٣١١A.

٢١- Jacobson KR, Murray K, Zellos A,Schwarz KB. An analysis of pubished trials of interferon monotherapy in children.with chronic herpatitis C. J pediatr Gastroenterol Nutr ٢٠٠٢،٣٤:٥٢-٨

٢٢- Jonas MM , Ott MJ , Nelson SP , et al. interferon alfa treatment of chronic hepatitis C Vitu lanfection in children pediatr Indection in children pediatr Indect Dis J ١٩٩٨: ١٧:٢٤١-٦.

٢٣- Matsuka s , Tatara K , Hayabuchi Y , et al. serologic , virologic, and histologic characterististics of chronic hepatitis C Virus diseasein children Infected by transfusion. pediatrics ١٩٩٤،٩٤:٩١٩-٢٢.

٢٤- Garcia – Monzon C , Jara p , Fernandez-Bermejo M,et al. chronic hepatitis C in children : a clinical and immunohistochemical comparative study with adults patients. Hepatology ١٩٩٨،٢٨: ١٦٩٦-٧٠١.

٢٥- Martell M, Esteban JI, Quer J, et al hepatitis C Virus circulates as a population of different but closely related genomes:
Quasi-species nature of HCV genome distribution. Virology ١٩٩٢،٦٦:٣٢٢٥-٩.Moribe T, Hatashi N, Kanasawa Y, et al

Hepatitis C Virus complexity detected by singl conformational paltmer-phism and response to interferon therapy. Gastroenterology ١٩٩٥،١٠٨:٧٨٩-٩٥.

٢٦- Gonzalez – peralta RP, Qian K, She KY , et al clinical implications of viral quasispecirs in chronic hepatitis C. J Med Virol ١٩٩٦،٤٩:٢٤٢-٧.

٢٧- Gonzalez – peralta RP , Liu WZ , Davis GL , et al. Modulation of hepatitis C Virus quasispecies Heterogeneity by interferon – a and repairing. J viral hepatitis ١٩٩٧, ٤ ٩٩- ١٠٦.

٢٨- Mizuno Y, suzuki K, Mori M, , et al. study of needles tick accidents and hepatitis C Virus infection in healthcare workers by molecular evolutionary analysis. J Hosp Infect ١٩٩٧, ٣٥:١٤٩-٥٤.

٢٩- Weiner AJ, Thaler MM, Crawford K,et al. A unique, predominant hepatitis C Virus varint found in an infant born to amother with multiple var iants. J Virol ١٩٩٣،٦٧:٤٣٦٥-٨.

٣٠- Suzuki k, Mizokami M, Lau JY et al conformation of hepatitis C Virus transmission through needles tick accidents by molecular evolutionary analysis J Infect Dis ١٩٩٤،١٧٠:١٥٧٥-٨٠

٣١- Gish RG, cox KL , mizokami M, et al vertical transmission of hepatitis C. J pediatr Gastroneterol Nutr ١٩٩٦،٢٢:١١٨-٩.

٣٢- Dickson RC , Caldwell SH, Ishitani MB , et al clinical and histogic patterns of early graft failure due to recurrent hepatitis C in four patients after liver transplantation. Transplantation ١٩٩٦،٦١:٧٠١-٥.

٣٣- Schluger LK, Sheiner PA , Tung SN , et al Severe recurrent cholestatic hepatitis C followingm orthotopic liver transplantation Hepatology ١٩٩٦،٢٣:٩٧١-٦.

٣٤- Nelson DR The immunopathogenesis of hepatits C Virus infection. Clin liver Dis ٢٠٠١،٥:٩٣١-٥٣.

٣٥- Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis chronic hepatitis C immunological futures of hepatic injury and viral persistence. Hepatology ١٩٩٩،٣٠ : ٥٩٥-٦٠١.

٣٦- Lidy , Schwarz KB. Immunopathogenesis of chronic hepatitis C Virus infection. J pediatr Gastroenterol Nutr ٢٠٠٢, ٣٥-٢٦٠-٧

٣٧- Wasley A,Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C : geographic differences and temporal trends Semin Liver Dis ٢٠٠٠,٢٠:١-١٦

٣٨- Khalifa AS , mithell BS, watts DM , et al. prevalence of hepatitis C Virus antibody in transfused and nontransfsed Egyptian children. Am J Trop Med Hyg ١٩٩٣،٤٩:٣١٦-٢١.

٣٩- Tanaka E, Kiyosawa K, Sodeyama T, et al. prevalence of antibody to hepatitis C Virus in japanese school children comparison with adult blood donors. Am J Trop Med Hyg ١٩٩٢،٤٦:٤٦٠-٤.

٤٠- D.M Gibb, P.E Neave , P.A Tookey , M.Ramsay , M. Marries K. Balogun, D. Goldberg , G Mieli – vergani, D.Kelly Active surveillance of hepatitis C infection in the UK and Ireland.

٤١- F.Bartolo tli , M.Resti, Marcellini , R. Giacchino , G. Verucehi,
G. Nebbia, L. Zancan, M.G. Marazzi, C.Barbera. hepatitis C Virus (HCV) genotypes in ٣٧٣ Italian children with HCV infeetion: changing distribution and correlation with clinical features and outcome.

٤٢- Maria Ines Gisminde, and Maria Victoria Preciado. Hepatitis C virus infeetion in infants and children from Argentina.

٤٤. المراجع العربية:

رسالة الماجستير للدكتور مصطفى النبيربية بعنوان الطرق العلاجية الحديثة لالتهاب الكبد C عند الأطفال بإشراف الأستاذ الدكتور عصام أنجق في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ٢٠٠٥.