بسم الله الرحمن الرحيم

شبكة المعلومـــــات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

﴿ قـــسـم ﴾

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأفلام قد اعدت دون آية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأفلام بعيداً عن الغبار

في درجة حرارة من 15 – 20 مئوية ورطوبة نسبية من 20-40 %

To be kept away from dust in dry cool place of
15 – 25c and relative humidity 20-40 %

بعض الوثائق الأصلية تالفة

بالرسالة صفحات

لم ترد بالأصـــل

وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

تواتر التهابات الكبد الفيروسية C,B عند مرضى الديال الدموي

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" في الطب المخبري

برئاسة الأستاذ الدكتور
عماد أبو عسلي

بإشراف الأستاذ الدكتور
محمد محجوب جيرودي

إعداد:
د. لمى الرهونجي

الإهداء

كلمة شكر

لا يسعني وأنا على أبواب التخرج إلا أن أتقدم بجزيل الشكر والعرفان لأساتذتي الكرام اللذين لم يبخلوا علي بالنصيحة طوال فترة الدراسة والإعداد لهذا البحث.

أ. د. محمد محجوب جيرودي الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث العلمي وأفادني من علمه الغزير وخبرته الواسعة الشيء الكثير.

أ. د. عيسى شيخة الذي قدم ملاحظاته وتوجيهاته لإنجاز هذا البحث وتفضل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم.

أ. د. عدنان الصباغ الذي قدم لي يد العون وتفضل مشكوراً بالمشاركة مع لجنة الحكم.

كما أخص بالشكر الدكتورة تهاني العلي لما قدمته من رعاية واهتمام وإرشاد لإتمام هذا البحث.

وأخيراً أتفضل بالشكر العميق لكامل أعضاء الهيئة التدريسية ولكافة العاملين في قسم الطب المخبري.

والله ولي التوفيق

مخطط البحث

1- القسم النظري:

أولا: الديال الدموي أو الكلية الاصطناعية وتتضمن:

1- مقدمة عن مبدأ عمل الديال الدموي.

2- خطوات التحضير لتطبيق الديال الدموي.

3- آلية عمل الكلية الاصطناعية.

4- الاستطبابات.

5- اختلاطات المعالجة بالكلية الاصطناعية.

6- مضادات استطباب تطبيق الكلية الاصطناعية.

ثانيا: مقدمة حول أخماج الكبد الفيروسية.

ثالثا: فيروس التهاب الكبد B (HBV) :

1- خصائص الفيروس.

2- بنية الجينوم.

3- مراحل تضاعف الفيروس.

4- الطفرات.

5- تنوع الفيروس.

6- الوبئيات.

7- طرق العدوى.

8- المجموعات المختطرة.

9- الإصابة سريريا.

10- الامراضية.

11- التشخيص المخبري.

12- المعالجة.

13- الوقاية.

رابعا: فيروس التهاب الكبد C (HCV):

1- خصائص الفيروس .

2- البنية التفصيلية للجينوم.

3- التنوع الوراثي للفيروس.

4- الوبئيات.

5- طرق انتقال الفيروس.

6- المجموعات المختطرة.

7- الآلية الامراضية.

8- الصورة السريرية.

9- السير الطبيعي لالتهاب الكبد.

10- التشخيص المخبري.

11- العلاج.

12- الوقاية.

2-القسم العملي:

أولاً: الهدف من الدراسة.

ثانيا: جمع العينات.

ثالثا: الاستبيان.

رابعا: عينات الدراسة:

1- التوزع حسب الجنس.

2- التوزع حسب العمر .

3- التوزع حسب مدة الديال الدموي.

4- التوزع حسب عدد جلسات الديال الدموي.

5- التوزع حسب عدد الوحدات الدموية المنقولة لهؤلاء المرضى أو مشتقاتها.

خامسا:طريقة العمل:

1- أخذ العينات وشروط حفظها.

2- الطريقة المستخدمة في:

1- البحث عن المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B.

2- كشف أضداد فيروس التهاب الكبد C.

3- كشف أضداد المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B.

3- مصادر الخطأ في الاختبار.

4- النتائج.

سادسا: مقارنة نتائج الدراسة بنتائج دراسات محلية سابقة و عالمية.

سابعا: الخلاصة والتوصيات.

القسم النظري

أولا: الديال الدموي أوالكلية الاصطناعية:

1- مقدمة عن مبدأ عمل الديال الدموي:

* يعتمد مبدأ الكلية الاصطناعية على وجود غشاء خاص يمتلك قدرة غشاء نصف نفوذ، بحيث يسمح للشوارد المنحلة والسموم المتراكمة في الدم بالعبور عبر مسامه ولا يسمح للمواد البروتينية أن تمر عبر هذه المسامات.

* ولما كانت البولة الدموية وبعض الشوارد الأخرى مرتفعة في المصابين بالقصور الكلوي فانه يمكن أن يمرر دم هؤلاء المرضى عبر الأغشية المذكورة التي يحيط بها من جهة أخرى سائل التحال الخاص (Dialysis Solution (Dialysate وهو عبارة عن ماء عادي أضيفت اليه العناصر الكيميائية (الشوارد والثوابت الموجودة في المصل الطبيعي) بتراكيز تجعل هذا السائل يعمل كالاسفنجة Sponge تسحب السوائل الفائضة والعناصر الكيميائية المتراكمة في الدم، وان سائل التحال المستعمل يحدده الطبيب المعالج . والهدف هو التحكم بضغط الدم والحفاظ على التوازن الكيميائي والشاردي في الجسم.

* عدد الجلسات حوالي 3 جلسات أسبوعيا ، تتراوح مدة كل جلسة بين 3-5 ساعات.

2- خطوات التحضير لتطبيق الديال الدموي:

1- لابد من تحضير مأخذ وعائي يتم عبره سحب الدم واعادته وذلك قبل أسابيع أو أشهر لجعل هذه العملية أكثر سهولة وفعالية.ولما كان من الصعب الحصول على الصبيب الدموي المناسب من الأوردة المحيطية لذا لا بد من تحضير المريض بوضع قناة شريانية وريدية Shunt ، واجراء مفاغرة أو ناسور بين الشريان الكعبري والوريد المجاور له، حتى يتم شرينة الأوردة وتضخيمها بحيث يمكن استعمالها كمأخذ للدم بوساطة ابر خاصة.وقد نلجأ في الحالات الاسعافية الى وضع قثاطر خاصة في الوريد الفخذي أو الوريد تحت الترقوة اللذين يزودان بصبيب دموي كاف.

2- اعطاء مضادات التخثر: لقد جهزت آلات الديال الدموي لتسريب الهيبارين بمعدل يكفي للوقاية من تجلط الدم في الدارة خارج الجسم . وقد ادعي أن استعمال البروستاسيكلين لمنع التخثر يترافق بنقص خطر النزف في الديال ، ويستخدم كثير من وحدات غسيل الكلية هذا العنصر لدى بعض المرضى المنتخبين.

3-**الية عمل الكلية الاصطناعية (المرشحة**) Dialyzer:

إن للجهاز الآلي الخاص بالديال الدموي ثلاثة مهام رئيسية :

1- ضخ الدم والتحكم بجريانه.

2-التخلص من المواد المتراكمة والفائضة في الدم .

3-التحكم بضغط الدم ومعدل السوائل المسحوبة من الجسم .

* أما المرشحة Dialyzer فتتألف من أنابيب دقيقة Fibers تسمح بمرور دم المريض الذي تم ضخه بواسطة الجهاز الالي من الماخذ ضمنها ، فيحصل التبادل بين دم المريض وسائل الديال الموجود حول هذه الأنابيب عبر الأغشية نصف النفوذة حيث يطرح السائل الحاوي على السموم اليوريميائية وغيرها ليحل محلها سائل جديد لا يحوي هذه السموم. وبهذه الطريقة نتخلص لفترة من ارتفاع البولة الدموية والسموم المتراكمة والناجمة عن القصور الكلوي .

* ولا بد من الاشارة هنا الى أن هذه المرشحة Dialyzer يجب أن تكون خاصة بالمريض لا يستعملها سواه .

4- **الاستطبابات**:

1-القصور الكلوي الحاد حين فشل المعالجة الدوائية والمحافظة وخاصة في مرحلة شح البول وما ينجم عن ذلك من نتائج ،خاصة فرط حمل السوائل ،ارتفاع بوتاسيوم الدم وارتفاع تركيز البولة والكرياتينين في المصورة لمستويات غير مرغوب بها.

2-القصور الكلوي المزمن حين تهبط تصفية الكرياتينين الى ما دون 5 مل/د (حيث أن القيم الطبيعية 85 -115 مل/د عند المرأة _ 100-140 مل/د عند الرجل) وذلك بغية المحافظة على حياة هؤلاء المرضى ومن ثمّ تحضيرهم لازدراع الكلية.

5- **اختلاطات المعالجة بالكلية الاصطناعية**:

1- الاختلاطات الناجمة عن القناة الشريانية الوريدية كالالتهاب والتخثر وحدوث الصمات والتهاب الوريدالخثري والنزوف.

2- الاختلاطات العصبية: متلازمة عدم التوازن التي تتظاهر بالهياج والارتجاجات العضلية وتغيم الوعي ومظاهر صريحة للصرع الكبير ، وتحدث هذه المتلازمة في الجلسات الأولى من التحال بسبب اختلاف مستوى البولة والضغط الحلولي خارج الخلايا الدماغية وداخلها.

3- الاختلاطات الدموية: بالاضافة الى مظاهر فقر الدم Anemia الناجم عن القصور الكلوي بسبب نقص افراز الاريتروبويتئين الذي يحرض نقي العظم على انتاج كريات الدم الحمر ، نذكر الداء الهيموسيدريني Hemosiderosis ويعود السبب في حدوثه الى نقل الدم المتكرر أو اعطاء الحديد كمعالجة لفقر الدم .

4- الاختلاطات الهضمية: كالغثيان والاقياء والقرحة الهضمية (تأثير بلورات البولة الموضعي + ارتفاع مستوى الغاسترين في المصل لنقص تصريفه في الكلية) كما يشاهد التهاب الكبد المصلي بسبب نقل الدم المتكرر وقد يكون يرقانيا أو لا يرقانيا ، وهنا يجب عزل المريض وعدم استعمال الجهاز الخاص به لمريض اخر.

5- الاختلاطات القلبية الوعائية:وأهمهااضطرابات النظم القلبي Cardiac Arrhythemia والتهاب التامور الذي قد يظهر عند المرضى الموضوعين على الديال الدموي بشكل غير كافي ،وقد يتعرقل ذلك بانصباب دموي في التامور.وكذلك نلاحظ تغيرات في التوتر الشرياني الذي تعود زيادته الى زيادة الوارد المائي ، وعدم تقيد المريض بالحمية المناسبة، أما هبوطه أثناء جلسات الديال فيعود الى زيادة الترشيح الفائق وهذا يستدعي ايقاف الجلسة فورا ووضع المريض بوضعية ترانـدلبرغ حيث يكون الرأس بمستوى أخفض من قدمي المريض.

6- أمراض العظام الاستقلابية:وأهمها فرط نشاط جارات الدرق الثانوي و تخلخل العظام .

6- مضادات استطباب تطبيق الكلية الاصطناعية :

1- الاضطرابات الشديدة في القلب والأوعية (كاحتشاء القلب ،استرخاءات القلب الشديدة، الصدمة).

2- هبوط شديد في التوتر الشرياني .

3- النزوف الشديدة كالنزوف الرحمية الغزيرة والنزوف الهضمية الشديدة التي تزداد بسبب الهيبارين.

4- الصدمة الانتانية.

5- الحالات المتقدمة من القصور الكلوي المزمن المختلط.

ثانيا: مقدمة حول أخماج الكبد الفيروسية:

* ان التهاب الكبد الفيروسي Viral Hepatitis هو أكثر ادواء الكبد شيوعا في العالم، ويمثل مجموعة من الأمراض ذات الأعراض المتشابهة عموما ،ولكنها تختلف حسب المسبب والوبئيات وقصة المرض والانذار . ويعرّف المرض على أنه خمج فيروسي تتنخر فيه خلية الكبد مؤدية الى مظاهر خاصة ذات ملامح سريرية وحيوية ومناعية محددة. تقسم العوامل الفيروسية المسببة لالتهاب الكبد الحاد الى مجموعتين كبيرتين:

1- فيروسات التهاب الكبد الأولية : A , B ,C , D , E , G وهي تشكل 95 % من حالات التهاب الكبد . وقد صنفت كفيروسات أولية نظرا لأنها تصيب الكبد بشكل أولي.

2- فيروسات التهاب الكبد الثانوية : EBV , CMV وفيروسات الحلأ ، الفيروسات الغدية المعوية،فيروسات الحمى الصفراء، ..... وسميت ثانوية لأنها تصيب الكبد بشكل ثانوي في سياق الأخماج الجهازية الأخرى.

وبفضل تطور علم المناعة والطرائق المخبرية تم عزل معظم العوامل الخامجة للكبد التي ذكرت سابقا وان ظهور تقانة البيولوجيا الجزيئية البالغة الدقة قد يساعد على كشف فيروسات جديدة مسؤولة عن التهابات الكبد.

ثالثا: فيروس التهاب الكبد B (HBV):

1- خصائص فيروس التهاب الكبد B :

* المادة الوراثية هي ال DNA محاط بغلاف وينتمي لعائلة Hepadnaviridae ، مقاوم للعوامل الفيزيائية والكيميائية والعوامل الخارجية بسبب غلافه الذي لا يحوي طبقة شحمية مضاعفة، أي أنه يبقى معديا خارج الجسم حتى سبعة أيام .وهو مقاوم للعديد من المطهرات والمعقمات لكنه يبقى حساسا لماء جافيل والغلوتار ألدهيد. كما أنه مقاوم للتسخين ل 60 درجة مئوية لمدة أكثر من 4 ساعات وللتجميد –20 درجة مئوية لعدة سنوات.

* الشكل المعدي هو جزيئة ال DAN التي هي فيروس كامل وتتألف من غلاف بداخله محفظة نووية وداخلها الجينوم DNA وهو ثنائي الطاق جزئيا حيث يتألف من شريط خارجي كامل وشريط داخلي يحوي انقطاعا بها.كما تحوي المحفظة النووية على DNA Polymerase وProtein Kinase.

* وان جزيئة ال DAN هي الشكل الوحيد المعدي ، فقد نجد بالمصل أشكالا كروية أو أنبوبية أو خيطية تحمل المستضد HBs ولكنها لا تحوي على DNA فهي غير معدية الا اذا ترافقت مع جزيئات ال DAN داخل المصل.

2- بنية الجينوم DNA:

- يوجد أربعة مناطق مرمزة S,C,P,X :

المنطقة S من المادة الوراثية تتألف من ثلاثة أجزاءهي :S - preS1 - PreS2.

* المنطقة S ترمز لتصنيع بروتين أعظمي يزن 24 KD(كيلو دالتون) ويتألف من 226 حمضا أمينيا،حيث أن المنطقة 147-124 تشكل حلقة ناجمة عن وجود جسور ثنائية الكبريت -S = S- . وهذه المنطقة هامة لاصطناع الأضداد الممنعة Anti HBs ولها دور كبير في اللقاح.

* المنطقة Pre S1 – S ترمز لبروتين متوسط يتألف من 281 حمضا أمينيا ويزن 34 KD وهذه المناطق ذات طول ثابت .

* المنطقة Pre S2 - Pre S1 – S ترمز لبروتين كبير يزن 39 KD .

طول الجزء البروتيني Pre S يختلف حسب تحت النوع ، وهو هام للتعرف ولدخول الفيروس الى الخلية الكبدية.

المنطقة C تؤدي لتشكل مستضدات HBs Ag و Hbe Ag .

* المنطقة P ترمز لتشكيل خميرة DNA بوليميراز الفيروسية التي تفيد في اصطناع DNA جديد بدءا من Pre genomique RNA .

* المنطقة X تؤدي لتشكيل أنظيمات لها دور في تفسير القدرة المسرطنة لالتهاب الكبد B من خلال تفعيل استنساخ الخلايا المضيفة .

3- **مراحل تضاعف الفيروس**:

1- يدخل الفيروس الى الخلية الكبدية حيث يتخلى عن المحفظة النووية في السيتوبلاسما لتدخل مادته الوراثية الى داخل الخلية .

2- يتحول ال DNA الفيروسي داخل النواة الى DNA حلقي مضاعف كامل ومنثني على نفسه بشدة.

3- ينسخ ال DNA الحلقي المضاعف الى RNA ما قبل جينومي وذلك بواسطة RNA بوليميراز للخلية الكبدية .

4- يتم تصنيع بروتينات الفيروس بدءا من RNAm ثم يتم انتساخ عكسي لل RNA ما قبل جينومي الى DNA طويل بواسطة أنظيم ال DNA بوليميراز الفيروسي .

5- تغلف الجزيئات الفيروسية الجديدة في السيتوبلاسما لتشكل ال Virion التي تفرز خارج الخلية الكبدية أو تدخل مرة ثانية الى النواة لتعيد حلقة التضاعف الفيروسي .