

A descriptive study of viral hepatitis C status at the center of chronic viral hepatitis treatment in Lattakia

Dr. Hassan Zaizafoun*
Dr. Daad Daghman**
Haidar Husien***

(Received 12 / 1 / 2023. Accepted 19 / 2 / 2023)

□ ABSTRACT □

Background: Chronic viral hepatitis C is a global problem and a major cause of chronic hepatitis and occupies a significant proportion of the causes of terminal hepatic failure. Easy access to HCV testing and good surveillance are important steps to increase the number of diagnosed patients and to improve understanding of the distribution of HCV in the general population or in specific samples in high-risk areas.

The prevalence of HCV varies markedly around the world and the highest prevalence is found in Central and Eastern Asia and in the regions of North Africa and the Middle East.

The aim of this study is to assess the prevalence of genotypes and incidence rates according to age, sex, and severity of liver damage at diagnosis according to METAVIR score, as well as to study the therapeutic response to antivirals included in the treatment protocols applied in the chronic viral hepatitis treatment center in Lattakia.

Methods: We conducted an observational descriptive study at the Chronic Viral Hepatitis Treatment Center in Lattakia, between 2011 and the end of September 2022.

Results: Our study included 683 patients: 411 males (60.2%) and 272 females (39.8%). The patients' ages ranged between 4 and 78 years, with an average age of 42.3 ± 14.3 years, and the largest percentage of patients was in 2014 compared to the rest of the years (114 patients) and the lowest in 2019 (36 patients). The largest number of patients was from Lattakia governorate with 64.5% (441 patients), followed by patients from Hamah governorate with 6.2% (43 patients), then patients from Aleppo governorate with 5.4% (42 patients). HCV type 4 constitutes the highest percentage of patients with a percentage of (65.6%), followed by genotype 1 with a percentage of (23.7%). The therapeutic response rate in patients of these two types when applying treatment protocols based on Sofosbuvir reached (87.8%), (83.9%) Respectively. We did not notice a significant statistical significance for the simple differences in the treatment response rates among the treated patients, according to: age, gender, genotype and METAVIR score.

Conclusion: The largest number of patients was in 2014 compared to the rest of the years, and the largest proportion of patients was in the age group 41-60 years, the ratio of males to females was 1/1.5, and genotype 4 was the most common, followed by genotype 1a, most patients had normal ALT values at diagnosis, and a higher therapeutic response was observed when Sofosbuvir-containing protocols were applied.

Key words: viral hepatitis – cirrhosis – hepatic cell carcinoma (HCC) – genotype – direct acting antivirals.

*Professor, Department of Gastroenterology, Professor, Tishreen University, Faculty of Medicine, Lattakia, Syria.

** Assistant Professor, Department of Gastroenterology, lecture, Tishreen University, Faculty of Medicine, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student, Department of Gastroenterology, Tishreen University, Faculty of Medicine, Lattakia, Syria. haidar.husien@tishreen.edu.sy

دراسة وصفية لواقع التهاب الكبد الفيروسي C في مركز علاج التهابات الكبد الفيروسيّة المزمنة باللاذقية

د. حسان زيزفون*

د. دعد دغمان**

حيدر حسين***

(تاريخ الإيداع 12 / 1 / 2023. قُبِلَ للنشر في 19 / 2 / 2023)

□ ملخص □

مقدمة: يُعتبر التهاب الكبد الفيروسيّ المزمن C مشكلةً عالمية وسبب رئيسي لالتهابات الكبد الحادة والمزمنة ويشغل نسبة هامة من أسباب القصور الكبدي الإنتهائي.

إنَّ إمكانية الوصول السهل لإجراء اختبارات HCV والمراقبة الجيدة تعتبر خطوات مهمة من أجل زيادة عدد المرضى المشخصين ولتحسين فهم توزع HCV عند الجمهور بشكل عام أو عند عيّنات محددة في مناطق ذات خطر عالي.

يتغير معدّل انتشار HCV بشكل ملحوظ حول العالم ويوجد معدّل الانتشار الأعلى في وسط وشرق آسيا وفي مناطق شمال إفريقيا والشرق الأوسط.

نهدف بهذه الدراسة لدراسة انتشار الأنماط الجينية ونسب الإصابة حسب العمر والجنس وشدة الأذية الكبدية عند التشخيص حسب معيار METAVIR وأيضاً دراسة الاستجابة العلاجية على المضادات الفيروسيّة المتضمنة ضمن البروتوكولات العلاجية المطبّقة في مركز علاج التهابات الكبد الفيروسيّة المزمنة باللاذقية.

الطرائق: قمنا بإجراء دراسة وصفية Observational descriptive study وذلك في مركز علاج التهابات الكبد الفيروسيّة المزمنة باللاذقية، في الفترة بين عامي 2011 ونهاية شهر أيلول 2022 .

النتائج: شملت دراستنا 683 مريضاً: الذكور 411 (60.2%) والإناث 272 (39.8%).

تراوحت أعمار المرضى بين 4 و 78 عام وبمعدل متوسط يبلغ 42.3 ± 14.3 سنة وكانت نسبة المرضى الأكبر في عام 2014 مقارنة بباقي السنوات (114 مريض) والأقل في عام 2019 (36 مريض). كان عدد المرضى الأكبر من محافظة اللاذقية بنسبة 64.5% (441 مريض) يليها عدد المرضى من محافظة حماة بنسبة 6.2% (43 مريض) ثم المرضى من محافظة حلب بنسبة 5.4% (42 مريض). يشكل النمط الجيني HCV type 4 النسبة الأعلى من المرضى بنسبة (65.6%) يليه النمط الجيني 1 بنسبة (23.7%) ، وقد بلغت نسبة الاستجابة العلاجية عند مرضى هذين النمطين عند تطبيق البروتوكولات العلاجية المعتمدة على Sofosbuvir (87.8%) ، (83.9%) على التوالي. ولم نلاحظ دلالة إحصائية هامة للفروقات البسيطة في نسب الاستجابة العلاجية بين المرضى المعالجين وذلك حسب : العمر والجنس والنمط الجيني و METAVIR score.

الاستنتاجات: كان عدد المرضى الأكبر في عام 2014 مقارنة بباقي الأعوام، وكانت النسبة الأكبر من المرضى في المجموعة العمرية 41-60 سنة، وكانت نسبة الذكور إلى الإناث تعادل 1.5/1، وكان النمط الجيني 4 هو الأشيع يليه النمط الجيني 1a، وكان معظم المرضى ذوي قيمة ALT طبيعية عند التشخيص، وقد لاحظنا درجة الاستجابة العلاجية الأعلى عند تطبيق البروتوكولات العلاجية الحاوية على Sofosbuvir.

الكلمات المفتاحية: التهاب الكبد الفيروسي - تشمع الكبد - سرطانة الخلية الكبدية - النمط الجيني - المضادات الفيروسيّة المباشرة.

* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الهضمي) ، كلية الطب البشري ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سوريا
**مدرسة - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الهضمي) ، كلية الطب البشري ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سوريا
***طالب دراسات عليا - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الهضمي) ، كلية الطب ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سوريا

مقدمة: (1,2)

يُعتبر التهاب الكبد الفيروسي المزمن C مشكلةً عالمية وسبب رئيسي لالتهابات الكبد الحادة والمزمنة ويختلف توزع وانتشار إصابات HCV باختلاف مناطق العالم، ولقد تجاوزَ HCV بشكلٍ سريع فيروس نقص المناعة المكتسبة HIV كسببٍ رئيسي للوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية.

معظم المرضى المصابين بالفيروس لا يعلمون أنهم مصابون، والعديد من المرضى الذين يتم تشخيص إصابتهم بـ HCV يبقى العلاج غير متاح لديهم.

رغم أن الإصابة الحادة بـ HCV تكون غالباً خفيفة فإن التهاب الكبد المزمن يتطور عند حوالي 75% من المرضى. وعلى الرغم من أن مستويات خمائر الكبد قد تكون ضمن القيم المرجعية فإن استمرار ارتفاع مستويات الحمض النووي الفيروسي يكشف الإلتان المزمن.

قد تكشف خزعة الكبد أذية كبدية مزمنة عند هؤلاء المرضى.

يتطور التشمع الكبدي عند حوالي 20-50% من المرضى المزمنين وتتطور HCC عند حوالي 15%.

إن إمكانية الوصول السهل لإجراء اختبارات HCV والمراقبة الجيدة تعتبر خطوات مهمة من أجل زيادة عدد المرضى المشخصين ولتحسين فهم توزع HCV عند الجمهور بشكل عام أو عند عينات محددة في مناطق ذات خطر عالي.

وبائيات التهاب الكبد الفيروسي C :

حسب التقديرات الأخيرة، أكثر من 185 مليون شخص حول العالم لديهم إيجابية أضداد anti-HCV، يموت منهم حوالي 350 ألف شخص سنوياً^(1,2)

العلاج فعال عند معظم المرضى غير المعالجين ومعدلات نجاح العلاج متشابهة بين الدول المتطورة والنامية والفقيرة^(4,3). يُتوقع أن يتطور تشمع الكبد أو سرطانة الخلية الكبدية HCC عند حوالي ثلث المرضى المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن⁽⁵⁾.

يتغير معدل انتشار HCV بشكل ملحوظ حول العالم ويوجد معدل الانتشار الأعلى في وسط وشرق آسيا وفي مناطق شمال إفريقيا والشرق الأوسط^(1,2).

يشكل الإلتان بـ HCV 20% من أسباب التهابات الكبد الحادة وإن أقل من 25% من الإصابات الحادة بـ HCV تصبح ظاهرة سريريًا، ويعتبر قصور الكبد الصاعق في سياق الإلتان بـ HCV نادر جدًا، وما يقدر 30 ألف إصابة حادة و 8000 إلى 10000 حالة وفاة تحدث كل عام في الولايات المتحدة⁽⁶⁾.

لقد تبين أن HCV يمتلك معدل وفاة يعادل 4.58 لكل 100 ألف وفاة بالسنة ومعدل وفاة ناجم عن HIV يعادل 4.16 وفاة لكل 100 ألف وفاة بالسنة⁽⁷⁾.

الأنماط الجينية: (8)

لقد أدى التحليل الجيني لـ HCV عن طريق التسلسل الجيني المعقد للعديد من الفيروسات إلى تقسيم HCV إلى ستة أنماط جينية (على أسس التماثل والتغاير الجيني).

1a: 50-60% من مرضى USA.

1b: 15-20% من مرضى USA، هذا النمط الأكثر شيوعاً في أوروبا وتركيا واليابان.

1c: >1% من مرضى USA

2a, 2b, 2c: 10-15% من مرضى USA، هذه الأنماط الفرعية متوزعة عالمياً وتعتبر الأكثر استجابة على العلاج.

3a, 3b: 4-6% من مرضى USA، هذه الأنماط الفرعية أكثر انتشاراً في الهند - الباكستان - تايلاند - استراليا - سكوتلاند.

4: >5% من مرضى USA، وهو الأكثر انتشاراً في الشرق الأوسط وإفريقيا.

5: >5% من مرضى USA، أكثر انتشاراً في جنوب إفريقيا.

6: >5% من مرضى USA، أكثر انتشاراً في جنوب شرق آسيا خاصة هونغ كونغ وماكاو.

متى يتم تأكيد تشخيص التهاب الكبد الفيروسي C المزمن؟⁽¹⁾

ما يقارب 15-45% من الأشخاص المصابين بفيروس HCV سوف يحدث لديهم شفاء عفوي وتخلص تام من الحمل الفيروسي. إن اختبار الحمض النووي (NAT) HCV RNA nucleic acid test، والذي يكشف عن وجود الفيروس ضروري للتمييز بين الأشخاص المصابين بـ HCV المزمن والأشخاص الذين حدث لديهم شفاء تلقائي. لذلك يجب إجراء اختبار الحمض النووي (NAT) HCV RNA nucleic acid test لجميع الأشخاص الذين يتبين أنهم إيجابيو HCV antibody وبذلك يتم تأكيد التشخيص.

الاختبارات التشخيصية⁽¹⁾

المقاييس المصلية:

يتم تحري أصداد HCV الخاصة anti-HCV في المصل أو البلازما ويتم كتابة القيمة إيجابي أو سلبي. تستخدم في المسح والتشخيص وتكون القيمة anti-HCV positive or anti-HCV negative.

المقاييس الجزيئية:

لتحري الحمض النووي الفيروسي ولها نوعين كمية وكيفية، الطريقة الكمية تقيس الحمض النووي الفيروسي بوحدة IU/ml.

مقاييس النمط الجيني:

تفيد سريريا في توقع احتمالية الاستجابة العلاجية وتحديد الكورس العلاجي ومدة العلاج، كما أنها مهمة في الدراسات الوبائية.

المضادات الفيروسيّة والنظم العلاجية^(1,9,10,11)

❖ Interferon and pegylated interferons . الانترفيرون والبيغ انترفيرون

يوجد نوعان رئيسيان من الانترفيرون المأشوب الأكثر استعمالاً وهما:

- Interferon alfa-2b (intron-A)
- Interferon alfa-2a (roferon-A)

يختلفان عن بعضهما بموقع حمض أميني واحد.

تم سحب roferon-A من السوق عام 2007.

إن إضافة جزيئات propylene glycol (peg) إلى INF أدى إلى تطوير INFs ذات امتصاص مستمر ومعدل اطراح أقل (clearance) ونصف عمر أطول مقارنة بال INF غير المعدل، ما يسمح بجرعات أكثر ملائمة، مرّة واحدة في الأسبوع.

مستحضرات PEG-INF المتاحة لعلاج HCV المزمن:

1. PEG-INF alfa-2b (Peg-Intron)

مكون من INF alfa-2b مرتبط بسلسلة PEG 12-kd وحيدة، ويتم اطراحه عن طريق الكلية.

2. PEG-INF alfa-2a (Pegasys)

مكون من INF alfa-2a مرتبط بجزيء PEG 40-kd متفرّع ويتم استقلابه بشكل أساسي في الكبد

❖ يبيغ انترفيرون مع الريبافيرين

❖ المضادّات الفيروسيّة المباشرة:

وتصنف DAAs حسب المواقع المستهدفة إلى:

❖ NS 3/4 targeting protease inhibitors:

boceprevir–telaprevir–simeprevir–pratiprevir- grazoprevir–glecaprevir.

❖ NS5B targeting polymerase inhibitors:

Nucleotide: Sofosbuvir

Non-nucleotide: Dasabuvir

❖ NS5A targeting agents:

Ledipasvir–declatasvir–ombitasvir–elbasvir–vildatasvir–pibrentasvir.

الهدف الرئيسي من الدراسة: دراسة انتشار الأنماط الجينية ونسب الإصابة حسب العمر والجنس وشدة الأذية الكبدية

عند التشخيص حسب معيار METAVIR.

طرائق البحث ومواده:

تصميم الدراسة: دراسة وصفية Observational descriptive study

مكان الدراسة: مركز علاج التهابات الكبد الفيروسيّة المزمنة باللاذقية

مدة البحث: سنة واحدة

معايير الاشتغال: جميع المرضى الخاضعين للبروتوكول العلاجي الخاص بـ HCV في مركز التهابات الكبد الفيروسيّة باللاذقية.

معايير الاستبعاد: المرضى المموجين بـ HBV و/أو HIV بالتشارك مع خمج HCV.

جمع البيانات:

قمتنا بدراسة كل مريض استكمل علاجه مع استخلاص المعلومات التالية: العمر – الجنس – HCV PCR

Quantitative – Anti HCV – METAVIR score – ALT – PT – Creatinine.

الدراسة الإحصائية: قمتنا باعتماد برنامج IBM SPSS statistics version 26

الإحصاء الوصفي: Descriptive:

- سيتم التعبير عن المتغيرات النوعية Qualitative بالنسب المئوية ومجالات الثقة.
- سيتم التعبير عن المتغيرات الكميّة Qualitative بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري.
- الإحصاء الاستدلالي Inferential: بالاعتماد على قوانين الإحصاء.
- سيتم حساب الـ **Prevalence Rate Ratio (PRR)** ومجال ثقته.
- سيتم استخدام قانون **Z-score** لمقارنة النسب المئوية.
- سيتم استخدام معامل الارتباط **Pearson** لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكميّة.
- تعتبر النتائج هامة إحصائياً عندما تكون **P-value > 5%**.

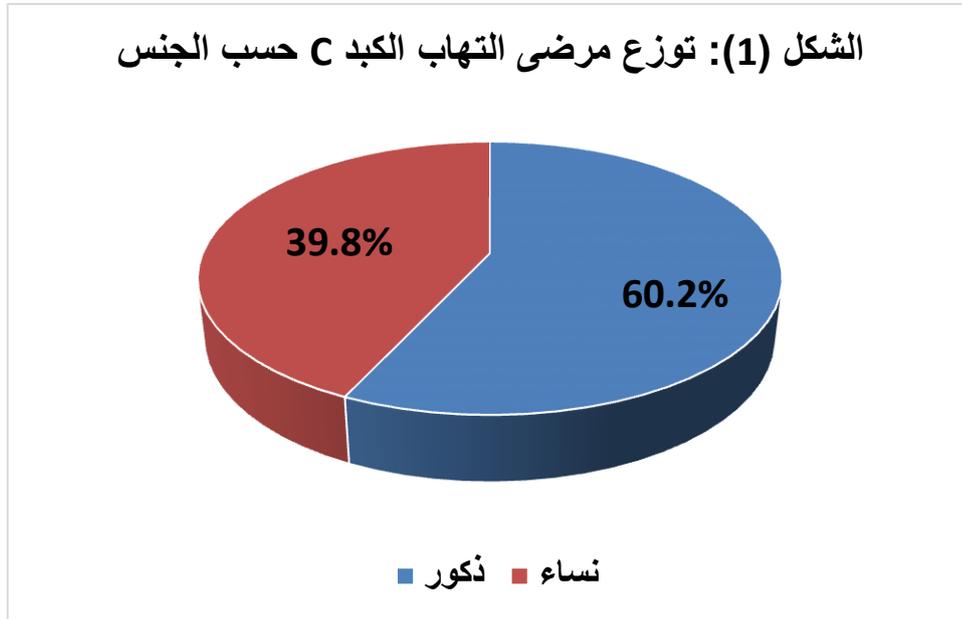
- سيتم إنشاء قاعدة بيانات على برنامج Excel وسيتم حساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج على برنامج SPSS 19th للتحليل الإحصائي.

النتائج و المناقشة:

النتائج:

- شملت دراستنا 683 مريضاً مشخصاً بالتهاب الكبد الفيروسي C وذلك حسب نتيجة HCV RNA PCR، ممن راجعوا مركز التهابات الكبد في اللاذقية بين عامي 2011 و2022 (حتى نهاية شهر أيلول) وممن خضعوا للبروتوكول العلاجي المطبق في المركز والمتوفر حسب تاريخ بدء علاج كل مريض.
- بلغ عدد الذكور 411 مريضاً بنسبة 60.2% والإناث 272 مريضة بنسبة 39.8%.
- تراوحت أعمار المرضى بين 78 و 4 أعوام وبعمر متوسط يبلغ 42.3 ± 14.3 سنة.

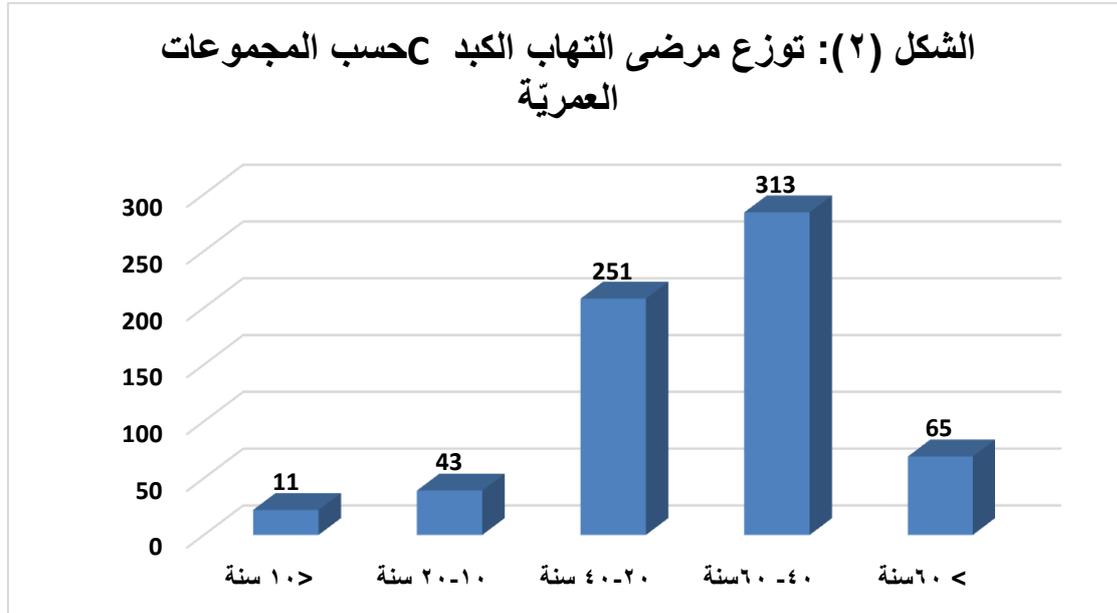
الشكل (1): توزيع مرضى التهاب الكبد C حسب الجنس



بتقسيم المرضى إلى 5 مجموعات عمرية حصلنا على التالي:

الجدول (1): توزيع مرضى التهاب الكبد C حسب المجموعات العمرية

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية	Mean±sd
>10 سنة	11	1.6%	42.3±14.3 سنة
10-20 سنة	43	6.3%	Max
21-40 سنة	251	36.7%	75 سنة
41-60 سنة	313	45.8%	Min
<60 سنة	65	9.5%	4سنة

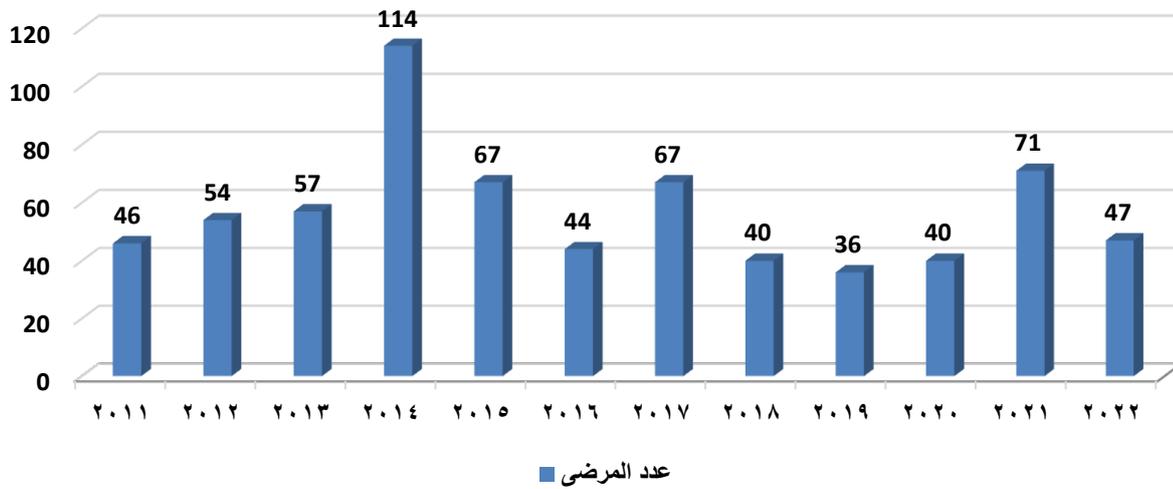


نلاحظ من الشكل السابق أن عدد المرضى الأكبر كان في المجموعة العمرية 60-41 سنة بنسبة 45.8%، تليها المجموعة العمرية 40-21 سنة بنسبة 36.7%، وعدد المرضى الأقل في الفئة العمرية >10 سنوات بنسبة 1.6%. بلغ متوسط أعمار المرضى 42.3 سنة بانحراف معياري قدره 14.3 سنة. ومقارنة عدد المرضى حسب كل سنة:

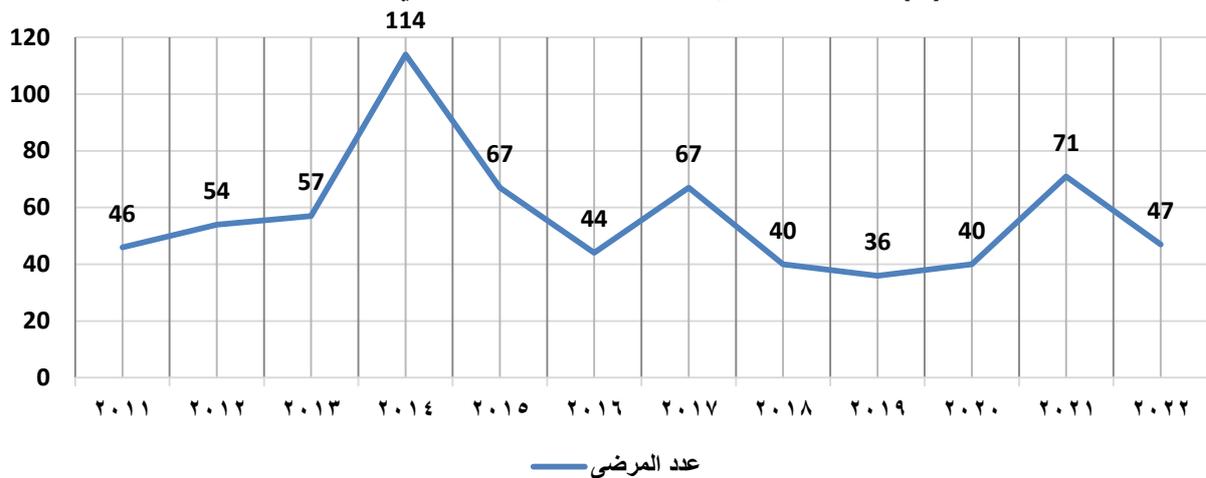
الجدول (2): توزيع مرضى التهاب الكبد الفيروسي C حسب السنة

السنة	عدد المرضى
2011	46
2012	54
2013	57
2014	114
2015	67
2016	44
2017	67
2018	40
2019	36
2020	40
2021	71
2022	47

الشكل (3): عدد مرضى التهاب الكبد الفيروسي C حسب السنة



الشكل (4): عدد مرضى التهاب الكبد الفيروسي C حسب السنة



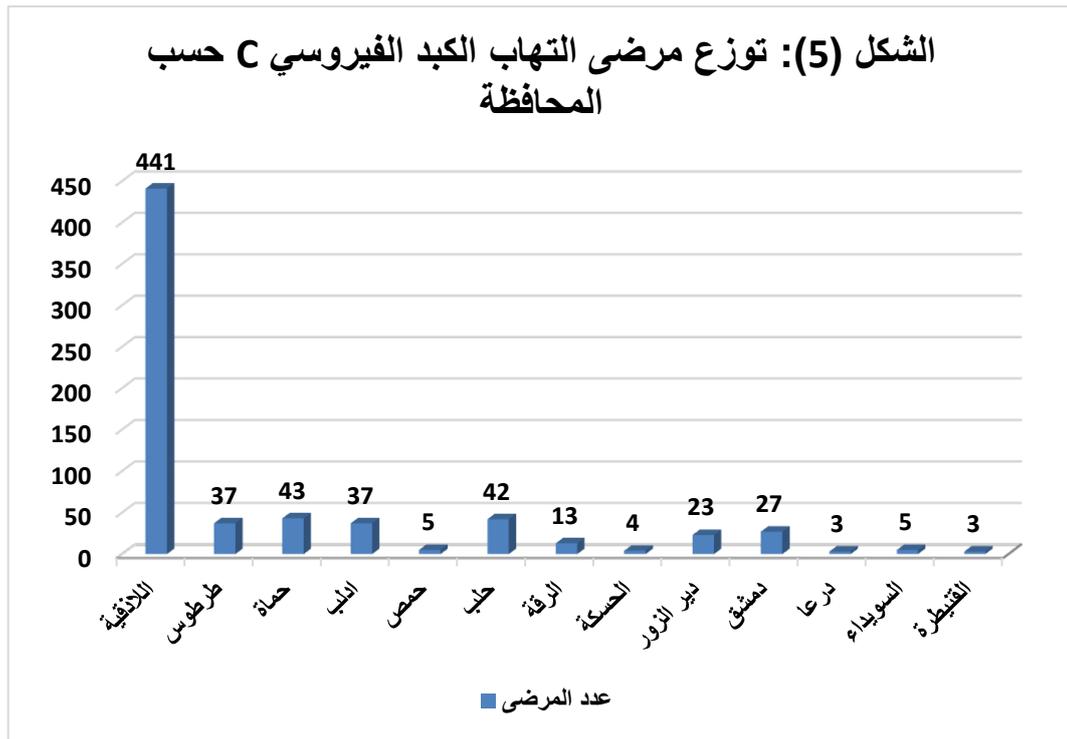
نلاحظ مما سبق أنّ عدد المرضى الأكبر كان في عام 2014 (114 مريض) وعدد المرضى الأقل كان عام 2019 (36 مريض).

ويتوزع المرضى المراجعين لمشفى تشرين الجامعي من مختلف المحافظات تبين ما يلي :

الجدول (3): توزع مرضى التهاب الكبد الفيروسي C المراجعين لمشفى تشرين الجامعي من مختلف المحافظات حسب المحافظة

المحافظة	عدد المرضى	النسبة المئوية
اللاذقية	441	64.5%
طرطوس	37	5.4%
حمّاة	43	6.2%
ادلب	37	5.4%
حمص	5	0.7%
حلب	42	6.1%
الرقّة	13	1.9%
الحسكة	4	0.5%
دير الزور	23	3.3%
دمشق	27	3.9%
درعا	3	0.4%
السويداء	5	0.7%
القنيطرة	3	0.4%

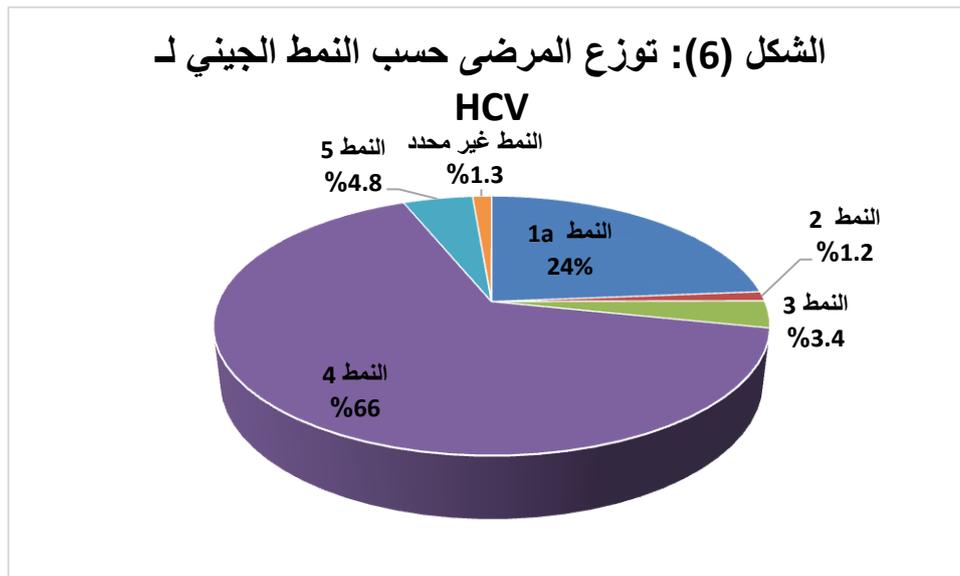
نلاحظ أن عدد المرضى الأكبر كان في محافظة اللاذقية بنسبة 64.5% (441 مريض) تليها محافظة حماة بنسبة 6.2% (43 مريض) ثم محافظة حلب بنسبة 5.4% (42 مريض).



وتم توزيع المرضى حسب النمط الفيروسي وفق الجدول التالي:

جدول (4): عدد المرضى حسب النمط الجيني لـ HCV

النمط الفيروسي	عدد المرضى	النسبة المئوية
النمط 1a	162	23.7%
النمط 2	8	1.2%
النمط 3	23	3.36%
النمط 4	448	65.6%
النمط 5	33	4.8%
النمط غير محدد	9	1.3%

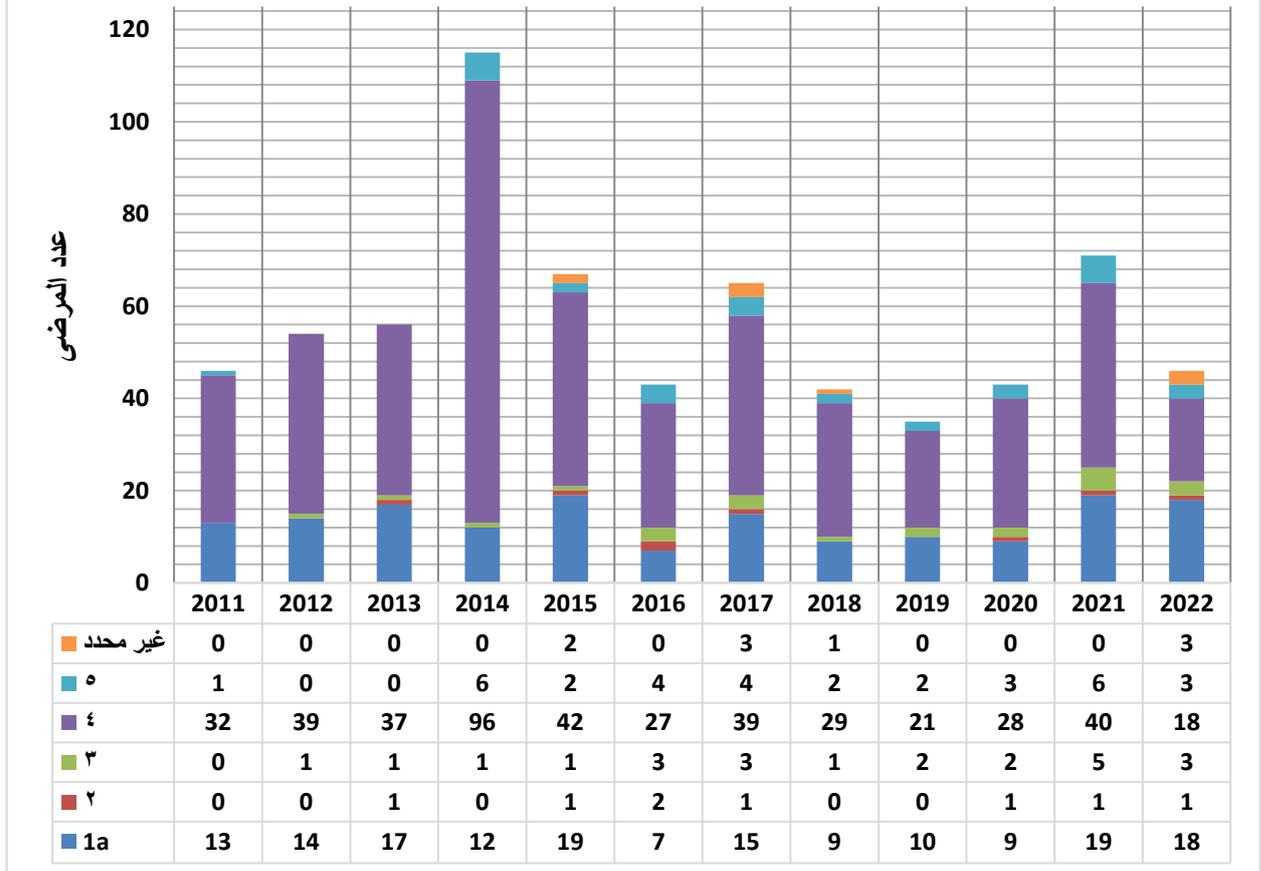


نلاحظ أن النمط الجيني الأشيع هو 4 بنسبة 66% يليه النمط 1a بنسبة 24% ويعتبر النمط 2 الأقل شيوعاً بنسبة 1.2%، وقد كان النمط غير محدد عند 1.3% من المرضى (9 مرضى). ويوضح الجدول التالي مقارنة عدد أنماط HCV حسب كل سنة :

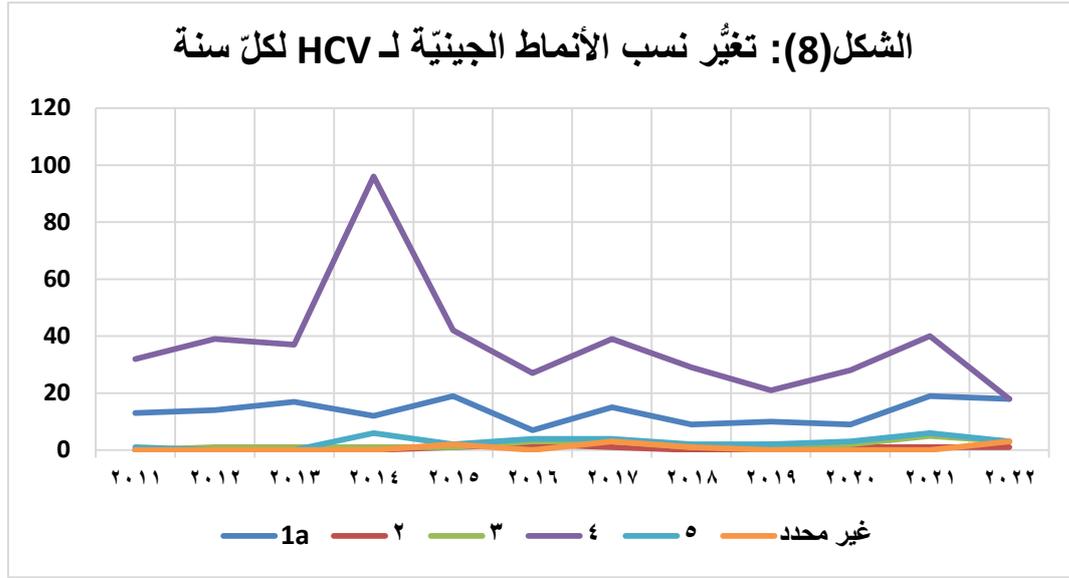
الجدول (5): توزيع المرضى حسب الأنماط الجينية لـ HCV كل سنة

غير محدد	5	4	3	2	1a	
0	1	32	0	0	13	2011
0	0	39	1	0	14	2012
0	0	37	1	1	17	2013
0	6	96	1	0	12	2014
2	2	42	1	1	19	2015
0	4	27	3	2	7	2016
3	4	39	3	1	15	2017
1	2	29	1	0	9	2018
0	2	21	2	0	10	2019
0	3	28	2	1	9	2020
0	6	40	5	1	19	2021
3	3	18	3	1	18	2022

الشكل (7): توزع المرضى حسب الأنماط الجينية لـ HCV كل سنة



نلاحظ من الجدول السابق أنّ النمط الجيني 4 هو الأشيع منذُ عام 2011 حتى عام 2021 يليه النمط الجيني 1a. بينما في عام 2022 (حتى نهاية أيلول) يتساوى عددُ مرضى النمطين الجينيين 1a , 4 وتكون النسبة متساوية لكل منهما. وفي عام 2022 بلغ عدد مرضى كل من النمطين الجينيين 5 , 2 (3 مرضى) ومريض واحد فقط من النمط الجيني 2. يوضح المؤشر البياني التالي تغيّر نسب الأنماط الجينية إلى عدد المرضى الكليّ خلال السنوات من 2011 حتى نهاية شهر أيلول عام 2022:

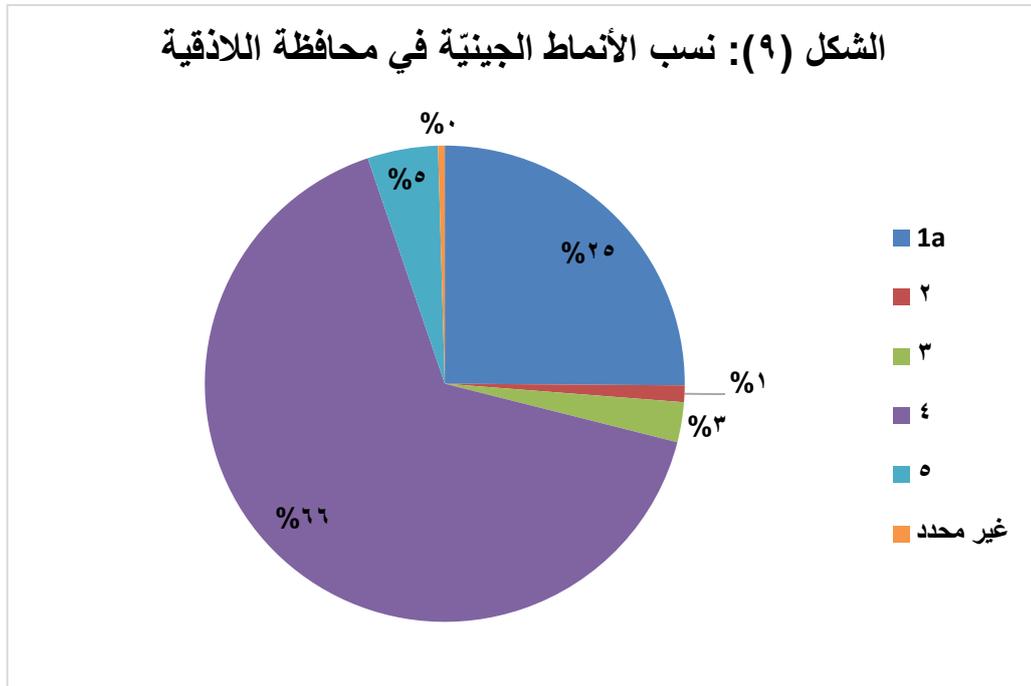


ويوضّح الجدول التالي توزّع الأنماط الجينية عند مرضى كل محافظة:

الجدول (6): توزّع الأنماط الجينية عند مرضى كل محافظة

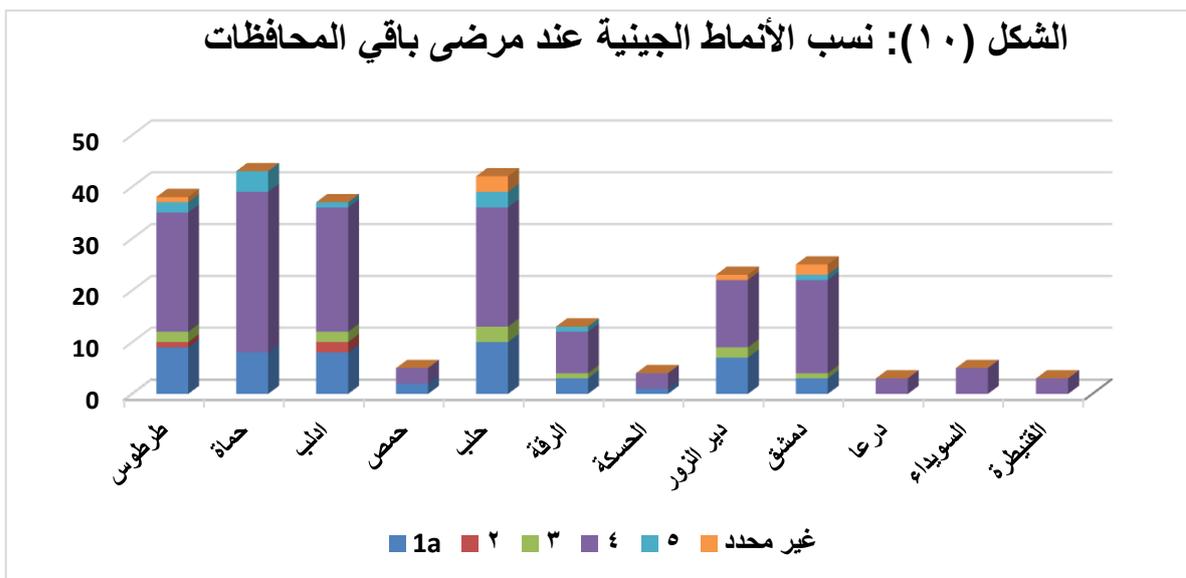
غير محدد	5	4	3	1a		
2	21	291	12	5	111	اللاذقية
1	2	23	2	1	9	طرطوس
0	4	31	0	0	8	حماة
0	1	24	2	2	8	ادلب
0	0	3	0	0	2	حمص
3	3	23	3	0	10	حلب
0	1	8	1	0	3	الرقّة
0	0	3	0	0	1	الحسكة
1	0	13	2	0	7	دير الزور
2	1	18	1	0	3	دمشق
0	0	3	0	0	0	درعا
0	0	5	0	0	0	السويداء
0	0	3	0	0	0	القنيطرة

ويبين الشكل التالي نسب الأنماط الجينية في محافظة اللاذقية:



نلاحظ أن النمط الجيني الأكثر شيوعاً في محافظة اللاذقية هو النمط 4 بنسبة 66% يليه النمط 1a بنسبة 25% ثم النمط 5 (5%) ثم النمط 3 (3%) ثم النمط 2 (1%).

ويوضح الشكل التالي نسب الأنماط عند مرضى باقي المحافظات:

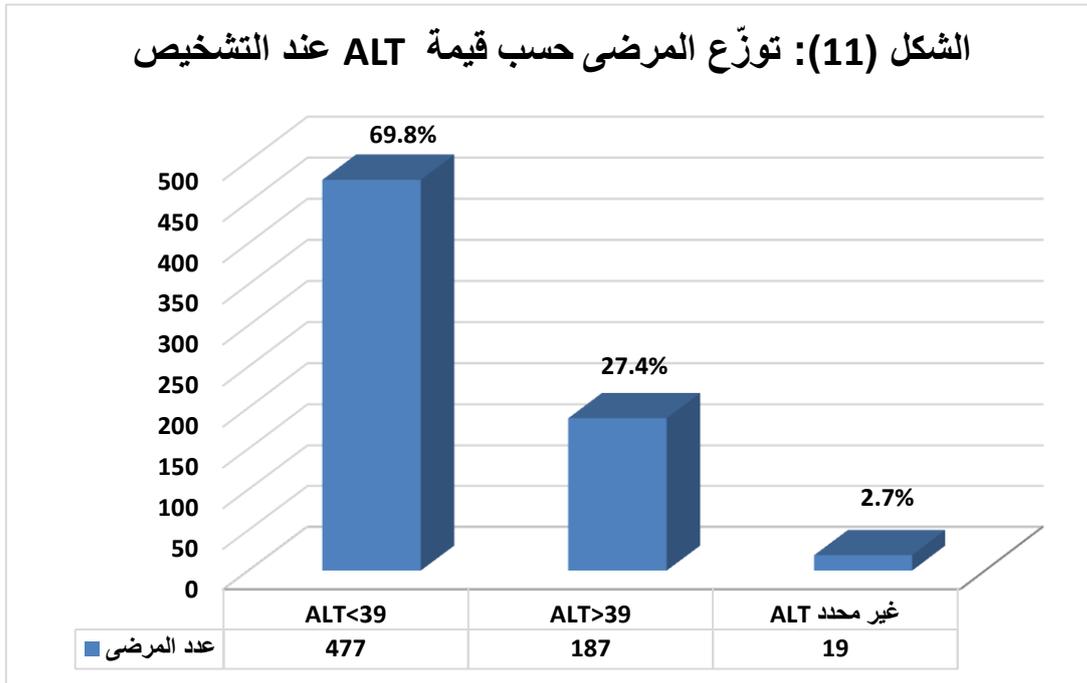


تم توزيع المرضى إلى 3 مجموعات حسب قيمة ALT عند التشخيص - مع اعتبار أن الحد الأعلى الطبيعي ALT upper high limit = 39 IU/L - وفق في الجدول التالي:

الجدول (7): توزع المرضى حسب قيمة ALT عند التشخيص

النسبة	عدد المرضى	قيمة ALT
69.8%	477	ALT<39 IU/L
27.4%	187	ALT>39 IU/L
2.7%	19	ALT غير محدد

الشكل (11): توزع المرضى حسب قيمة ALT عند التشخيص

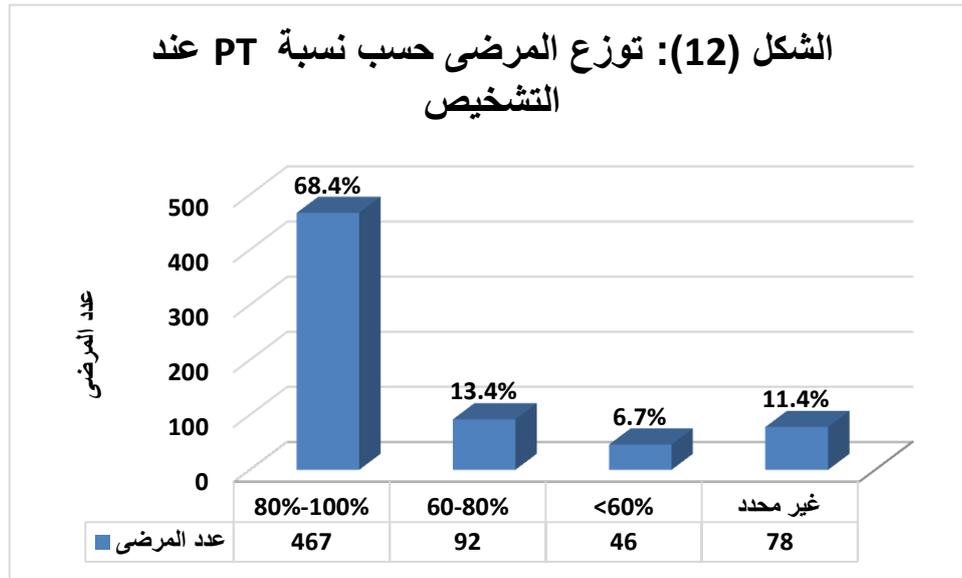


نلاحظ أن معظم المرضى كانت قيمة ALT لديهم طبيعية عند التشخيص بنسبة 69.8% (477 مريض) بينما كانت مرتفعة عند 147 مريض (27.4%).

كما تم توزيع المرضى إلى 4 مجموعات حسب نسبة PT عند التشخيص كما في الجدول التالي:

الجدول (8): توزع المرضى حسب نسبة PT عند التشخيص

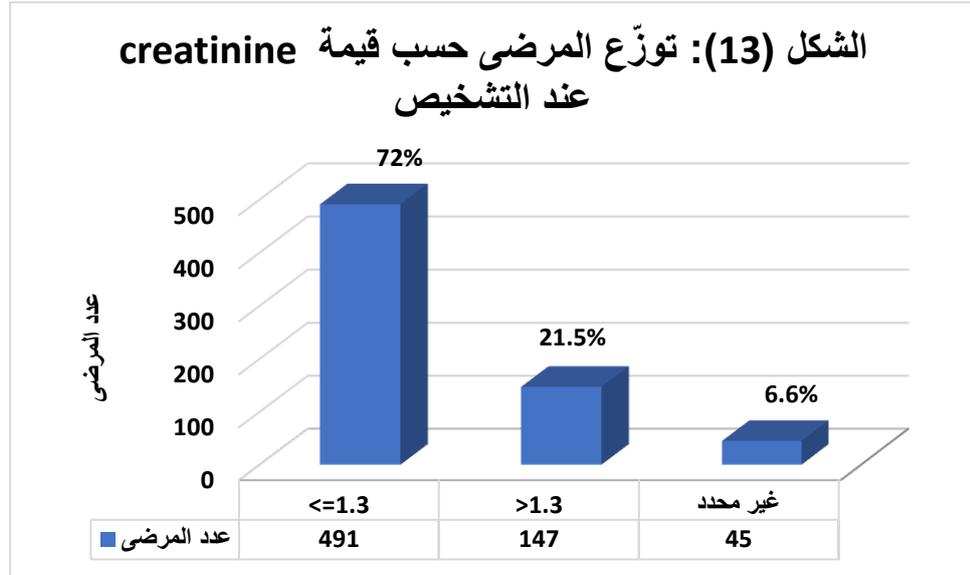
النسبة	عدد المرضى	نسبة PT
68.4%	467	80%-100%
13.5%	92	60-80%
6.7%	46	<60%
11%	78	غير محدد



نلاحظ أن 68.4% (467 مريض) كانت لديهم نسبة PT = 80%-100% وكانت PT > 60% عند 6.7% من المرضى (46 مريض)، ولم تكن القيمة محددة عند التشخيص عند 78 مريض. وتم توزيع المرضى حسب قيمة CREATININE عند التشخيص وفق الجدول التالي:

الجدول (9): توزيع المرضى حسب قيمة creatinine عند التشخيص

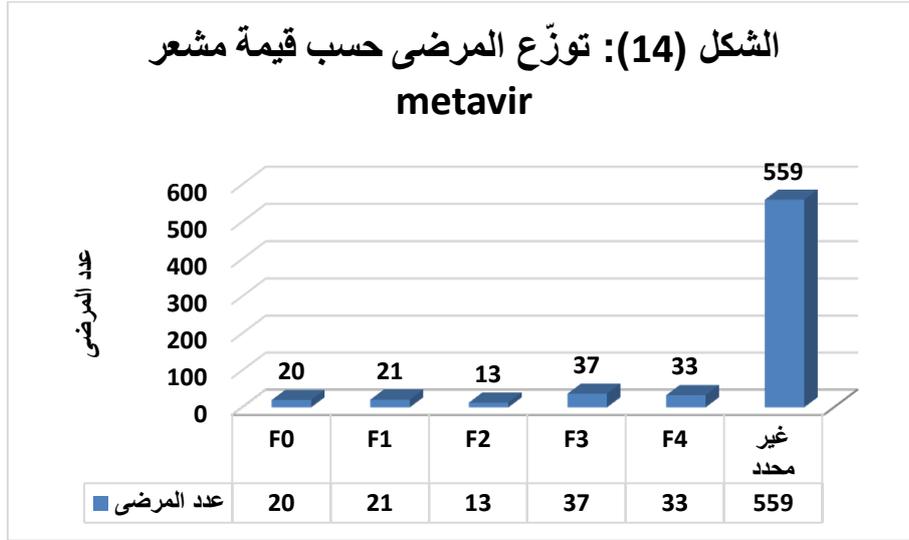
النسبة المئوية	عدد المرضى	قيمة Creatinine
71.9%	491	≤1.3 mg/dl
21.5%	147	>1.3 mg/dl
6.6%	45	غير محدد



نلاحظ أنّ المرضى ذوي قيمة $creatinine > 1.3 \text{ mg/dl}$ يشكّلون نسبة 21.5% فقط من مجمل المرضى (147 مريض)، بينما كان 72% من المرضى ذوي قيم $creatinine$ طبيعية، ولم يكن محددًا عند 6.6% من المرضى. وتم توزيع المرضى حسب درجة معيار $metavir$ ، نلاحظ أنّ النسبة الأكبر من المرضى لم تجرّ لهم خزعة كبد:

الجدول (10): توزع المرضى حسب METAVIR score

النسبة المئوية	عدد المرضى	METAVIR score
2.9%	20	F0
3.1%	21	F1
1.9%	13	F2
5.4%	37	F3
4.8%	33	F4
81.8%	559	غير محدد

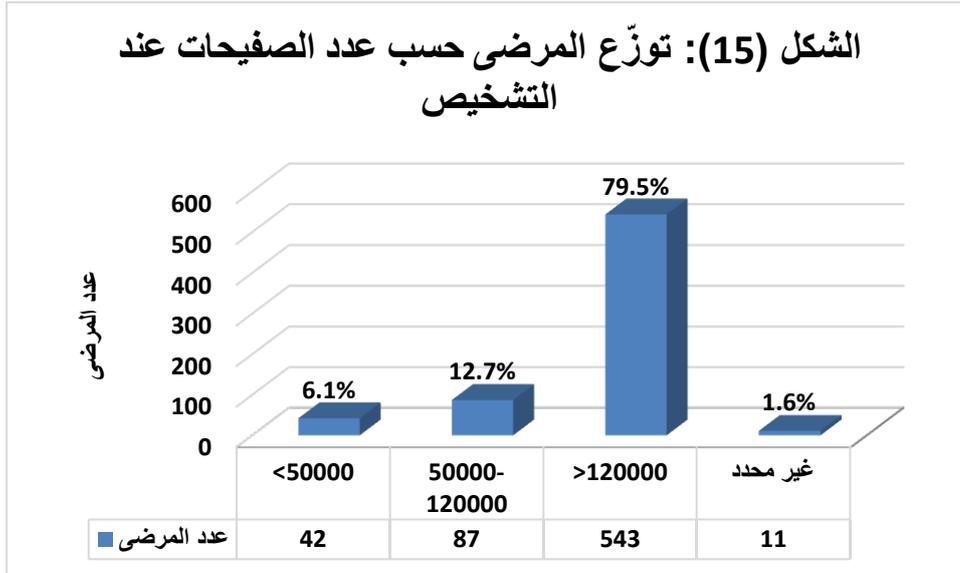


بلغ عدد المرضى المجري لهم خزعة كبد 124 مريض، 33 مريض منهم كانت لديهم METAVIR score=F4 ، بينما 91 مريض كانت لديهم METAVIR score >F4، باقي المرضى لم يجرى لهم خزعة كبد (559 مريض).

وتم توزيع المرضى حسب عدد الصفائح عند التشخيص:

الجدول (11): توزيع المرضى حسب عدد الصفائح عند التشخيص

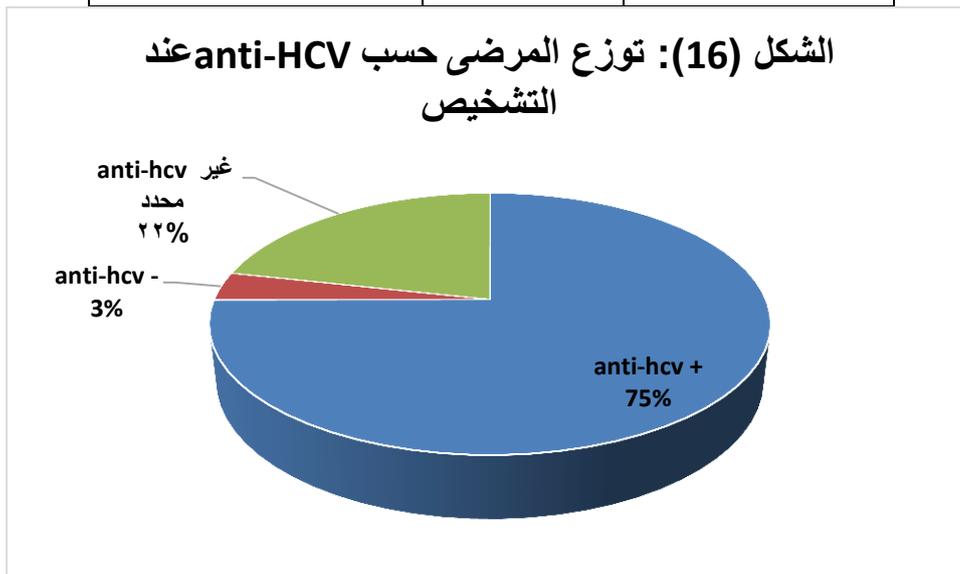
النسبة المئوية	عدد المرضى	عدد الصفائح
6.1%	42	<50000 /mm ³
12.7%	87	50000–120000 /mm ³
79.5%	543	>120000 /mm ³
1.6%	11	غير محدد



نلاحظ مما سبق أنّ نسبة المرضى الذين كان تعداد الصفائح لديهم عند التشخيص أقل من $50000/\text{mm}^3$ تبلغ 6.1% فقط (42 مريض)، وعند 12.7% كان عدد الصفائح في المجال $50000-120000/\text{mm}^3$ (87 مريض)، وكانت النسبة الأكبر من المرضى 79.5% بتعداد صفائح $<120000/\text{mm}^3$ (543 مريض)، ولم يكن محددًا عند 11 مريض. تم تقسيم المرضى حسب نتيجة الأضداد الخاصة بالفيروس (anti-HCV) عند التشخيص. ويوضح الجدول التالي نتيجة anti-HCV عند التشخيص :

الجدول (12): توزع مرضى HCV حسب نتيجة anti-HCV

النسبة المئوية	عدد المرضى	نتيجة anti-HCV
75%	512	anti-hcv +
3.5%	24	anti-hcv -
21.5%	147	anti-hcv غير محدد



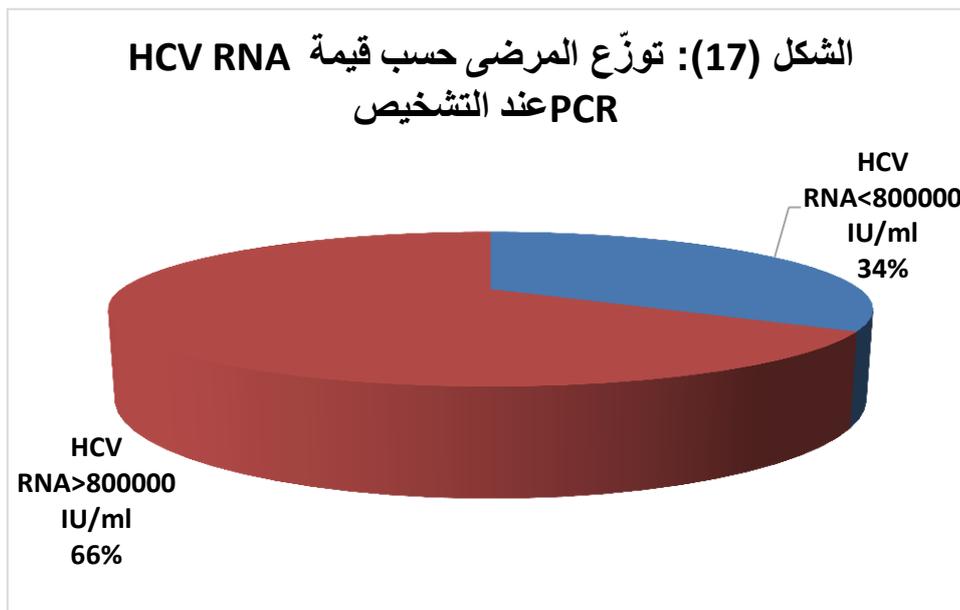
يتضح مما سبق أن نسبة المرضى إيجابيين الأضداد الخاصة بالفيروس (anti-hcv +) عند التشخيص بلغت 75% (512 مريض) ونسبة المرضى سلبيين الأضداد (anti-hcv -) بلغت 3.5% (24 مريض) بينما نسبة المرضى الذين لم يجروا anti-hcv فكانت 21.5% (147 مريض).

تم تقسيم المرضى حسب قيمة HCV RNA PCR Quantitative عند التشخيص إلى مجموعتين حيث تشير HCV RNA PCR >800000IU/ml إلى حمل فيروسي مرتفع (high viral load) وقيمة HCV RNA PCR <800000IU/ml إلى حمل فيروسي منخفض (low viral load).

الجدول (13): توزع المرضى حسب قيمة HCV RNA PCR عند التشخيص

النسبة المئوية	عدد المرضى	
33.5%	229	HCV RNA PCR<800000 IU/ml
66.5%	454	HCV RNA PCR>800000 IU/ml

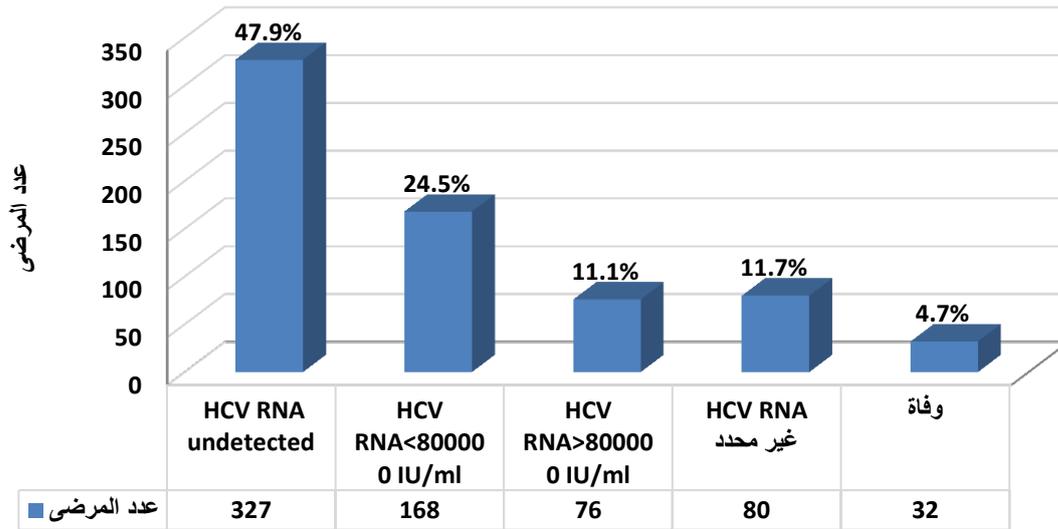
نلاحظ أن نسبة المرضى ذوي الحمل الفيروسي العالي عند التشخيص بلغت 66.5% (454 مريض) ونسبة المرضى ذوي الحمل الفيروسي المنخفض بلغت 33.5% (229 مريض).



وتم توزيع المرضى حسب قيمة آخر تحليل HCV RNA PCR (نهاية العلاج) كما في الجدول التالي:
الجدول (14): توزع المرضى حسب قيمة HCV RNA PCR عند انتهاء العلاج

النسبة المئوية	عدد المرضى	
47.9%	327	HCV RNA undetected
24.5%	168	HCV RNA<800000 IU/ml
11.1%	76	HCV RNA>800000 IU/ml
11.7%	80	HCV RNA غير محدد
4.7%	32	وفاة

الشكل (18): توزع المرضى حسب نتيجة HCV RNA PCR عند انتهاء العلاج



نلاحظ من الجدول السابق أن نسبة المرضى الذين أظهروا قيمة "Undetectable" HCV RNA PCR عند نهاية العلاج تبلغ 47.9% (327 مريض) وذلك بغض النظر عن البروتوكول العلاجي المتبّع. ولم يكن محددًا عند 11.7% (80 مريض).

ونسبة المرضى الذين أظهروا حمل فيروسي منخفض بعد العلاج (معرف بـ HCV RNA PCR<800000IU/ml) تبلغ 24.5% (168 مريض) وذلك قياساً لعدد المرضى الإجمالي بغض النظر عن البروتوكول العلاجي المتبّع.

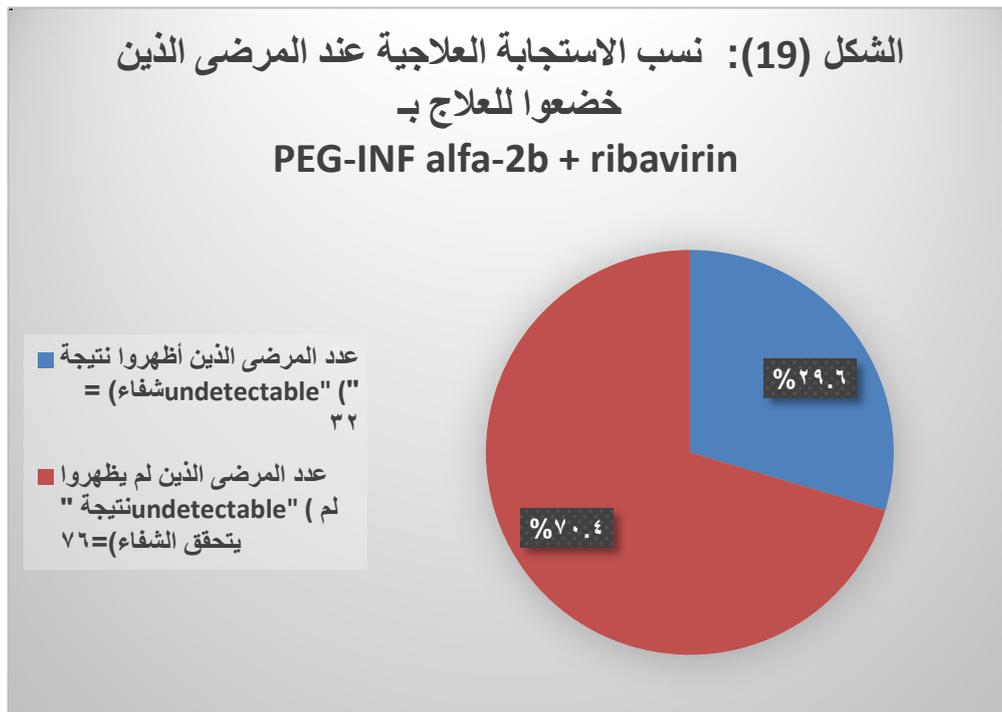
ونسبة المرضى الذين أظهروا حمل فيروسي مرتفع بعد العلاج (معرف بـ HCV RNA PCR>800000IU/ml) تبلغ 11.1% (76 مريض) وذلك بغض النظر عن البروتوكول العلاجي المتبّع وقياساً لعدد المرضى الإجمالي.

وبلغت نسبة الوفيات الإجمالية عند المرضى المسجلين في المركز أثناء تلقي العلاج 4.7% (32 مريض) وتتنوعت أسباب الوفاة بين أسباب مرتبطة ب: تشمع كبد مثل الاعتلال الدماغي الكبدي ونزف دوالي المري (9 مرضى) وسرطان خلية كبدية (3 مرضى) وقصور كلوي متقدم (6 مرضى) وأخرى بدون سبب محدد (14 مريض).

كان عدد الوفيات من الذكور 20 مريض (62.5%) ومن الإناث 12 مريضة (37.5%).

■ يوضّح الشكل التالي نسب الاستجابة العلاجية عند المرضى الذين خضعوا للعلاج بـ (PEG-INF alfa-2b + ribavirin)، من عام 2011 حتى منتصف عام 2013 :

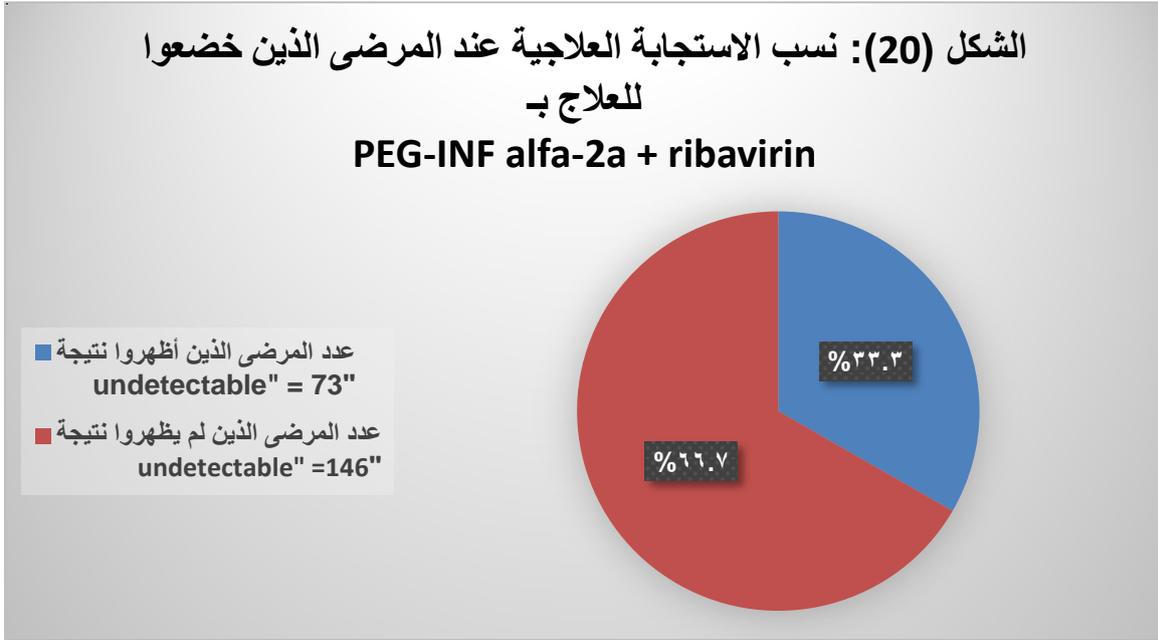
Peg intron (PEG-INF alfa-2b) 120 mcg once weekly for 48 weeks + Rebetol (ribavirin) 200mg×5 dialy for 48 weeks



حيث نلاحظ أن عدد المرضى الذين تلقوا البروتوكول العلاجي (PEG-INF alfa-2b + ribavirin) والذين تمت متابعتهم إلى حين انتهاء العلاج وأجري لهم (HCV RNA PCR) بلغ 108 مرضى، وبلغت نسبة المرضى الذين كانت نتيجة اختبار HCV (RNA PCR) بنهاية العلاج "Undetectable" 29.6% (32 مريض) ونسبة المرضى الذين أظهروا حمل فيروسي منخفض أو مرتفع بعد انتهاء العلاج (لم يحدث شفاء) 70.4% (76 مريض).

■ ويوضّح الشكل التالي نسب الاستجابة العلاجية عند المرضى الذين خضعوا للبروتوكول العلاجي (PEG-INF alfa 2a + ribavirin)، من منتصف عام 2013 حتى نهاية عام 2016:

Pegasys (PEG-INF alfa 2a) 180 mcg once weekly for 48 weeks + copegus (ribavirin) 200mg×5 dialy for 48 weeks



نلاحظ من الشكل السابق أن عدد المرضى الذين تلقوا البروتوكول العلاجي (PEG-INF alfa-2a + ribavirin) وأجري لهم تحليل (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج بلغ 219 مريض؛ 33.3% منهم (73 مريض) كانت نتيجة الاختبار لديهم "undetectable" بينما 66.7% (146 مريض) أظهروا حمل فيروسي بعد العلاج ولم تكن النتيجة "undetectable".

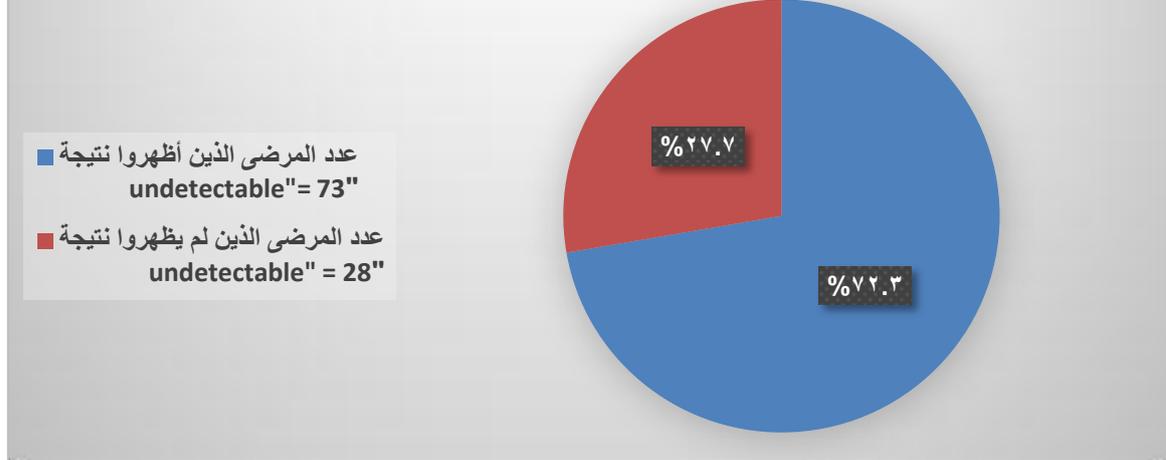
▪ يُوضَّح الشكل التالي نسب الاستجابة العلاجية عند المرضى الذي تلقوا علاج

(PEG-INF alfa 2b + ribavirin + sofosbuvir) خلال عامي 2017 - 2018 :

Pegasys (PEG-INF alfa 2a) 180 mcg once weekly for 48 weeks + **copegus** (ribavirin) 200mg×5 daly + **sofosbuvir** 400 mg×1 for 12-24 weeks

الشكل (21): نسب الاستجابة العلاجية عند المرضى الذين خضعوا
للعلاج بـ

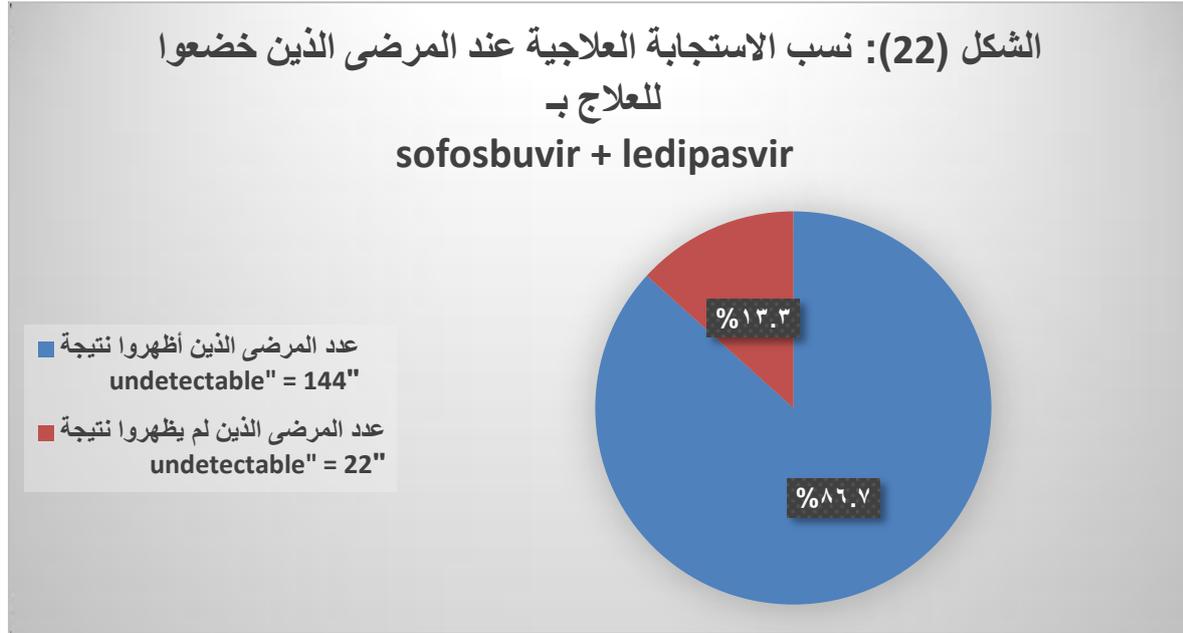
PEG-INF alfa-2b + ribavirin + sofosbuvir



وكان عدد المرضى الذين تلقوا البروتوكول العلاجي السابق وأجري لهم تحليل (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج 101 مريض، وبلغت نسبة المرضى الذين أظهروا نتيجة "Undetectable" بعد انتهاء العلاج 72.3% (73 مريض) في زيادة واضحة مقارنة بنسب الشفاء عند المرضى الذين تلقوا العلاج البروتوكولات العلاجية السابقة (بدون sofosbuvir) ونسبة المرضى الذين لم يظهروا نتيجة "undetectable" بلغت 27.7% (28 مريض).

- بلغ عدد المرضى في دراستنا خلال عام 2018 الذين عولجوا بـ (sofosbuvir + daclatasvir) 12 مريض وقد حققوا جميعاً SVR12 بنهاية العلاج.
- ويوضح الشكل التالي نسب الاستجابة العلاجية عند المرضى الذين تلقوا العلاج بـ (sofosbuvir + ledipasvir) من عام 2019 حتى نهاية شهر أيلول 2022 :

- **Fosvaldi plus** (sofosbuvir 400mg + ledipasvir 90mg) once daily PO for 12 weeks
- **harvomed** (sofosbuvir 400mg + ledipasvir 90mg) once daily PO for 12 weeks



بلغ عدد المرضى الذين تلقوا العلاج بالبروتوكول العلاجي (sofosbuvir + ledipasvir) وأجري لهم اختبار HCV RNA (PCR) في نهاية العلاج 166 مريض، 87% (144 مريض)، ونسبة 87% منهم (144 مريض) أظهروا نتيجة "undetectable" (حققوا SVR12) بعد انتهاء العلاج.

بمقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى النمطين 1a و 4 الذين تم علاجهم بالمضادات الفيروسية المباشرة sofosbuvir (400mg + ledipasvir 90mg) وأجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج كانت النتيجة كالتالي:

الجدول (15): مقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى النمطين 1a و 4 الذين تم علاجهم بالمضادات الفيروسية المباشرة sofosbuvir + ledipasvir

P-value= 0.851	عدد مرضى النمط 4	عدد مرضى النمط 1a	عدد المرضى المعالجين
	107	56	
	94	47	نتيجة HCV PCR = undetectable
	87.8%	83.9%	النسبة المئوية

نلاحظ من الجدول السابق أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين وبالتالي يمكن القول أنه لا تأثير مهم للنمط الجيني سواء 1a أو 4 على الاستجابة العلاجية عند المرضى المعالجين بالبروتوكول العلاجي (sofosbuvir + ledipasvir)، وكانت نسبة الاستجابة أعلى قليلاً عند مرضى النمط 4 ولكن بدون دلالة إحصائية هامة.

بمقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى النمطين 1a و 4 الذين تم علاجهم بـ (PEG-INF alfa-2b + ribavirin) أو (PEG-INF alfa-2a + ribavirin) وأجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج كانت النتيجة كالتالي:

الجدول (16):

مقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى النمطين 1a و 4 الذين تم علاجهم PEG-INF alfa 2a/2b + ribavirin

p-value=0.7	عدد مرضى النمط 1a	عدد مرضى النمط 4	عدد المرضى المعالجين
		67	247
	19	78	النسبة المئوية
	28.3%	31.5%	

نلاحظ من الجدول السابق أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين وبالتالي يُمكن القول أنه لا تأثير مُهم للنمط الجيني سواء 1a أو 4 على الاستجابة العلاجية بالكورس العلاجي (PEG-INF alfa-2b/2b + ribavirin)، وقد كانت نسبة الاستجابة العلاجية أعلى قليلاً عند مرضى النمط 4 مقارنة بالنمط 1a.

▪ بمقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى نمطي العلاج (PEG-INF alfa-2a + ribavirin) و (PEG-INF alfa-2b + ribavirin) والذين أُجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج كانت النتيجة :

الجدول (17):

مقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى نمطي العلاج (PEG-INF alfa-2a + ribavirin) و (PEG-INF alfa-2b + ribavirin)

p-value =0.6	PEG-INF alfa 2a	PEG-INF alfa 2b	البروتوكول العلاجي
	219	108	عدد المرضى المعالجين
	73	32	نتيجة HCV PCR = undetectable
	33.3%	30.5%	النسبة المئوية

نلاحظ أنّ لا فرق هام إحصائياً بين مرضى المجموعتين من حيث نسبة الاستجابة العلاجية وبالتالي لا تأثير هام لاستعمال (PEG-INF alfa-2b) أو (PEG-INF alfa-2b) على نسب الشفاء المتوقعة.

ويلاحظ أنه في عينة المرضى السابقة فإن نسبة الاستجابة العلاجية عند المرضى الذين تلقوا بروتوكول PEG-INF alfa-2a (+ ribavirin) كان أعلى قليلاً من المرضى الذين تلقوا البروتوكول (PEG-INF alfa-2b + ribavirin) ولكن دون دلالة إحصائية هامة.

▪ بمقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى نمطي العلاج (PEG-INF alfa-2a + ribavirin) و (PEG-INF alfa-2a + ribavirin + sofosbuvir) وأجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج كانت النتيجة :

الجدول (18): مقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى نمطي العلاج (PEG-INF alfa-2a + ribavirin)

و (PEG-INF alfa-2a + ribavirin + sofosbuvir)

p-value =0.00001	PEG-INF alfa-2a + ribavirin + sofosbuvir	PEG-INF alfa- 2a + ribavirin	البروتوكول العلاجي
	85	219	عدد المرضى المعالجين

	73	73	نتيجة HCV PCR undetectable=
	85.8%	33.3%	النسبة المئوية

نلاحظ من الجدول السابق فرق واضح بين مرضى المجموعتين العلاجيتين من حيث الاستجابة العلاجية ويتبين أن هذا الفرق ذو دلالة إحصائية هامة ($p\text{-value} < 0.00001$)، نستنتج أن إضافة sofosbuvir إلى العلاج الثنائي بـ (PEG-INF alfa 2a + ribavirin) يحسن بشكل كبير من درجة الاستجابة العلاجية، حيث كانت الاستجابة العلاجية عند المرضى في نهاية العلاج الثنائي تعادل 33.3% وارتفعت هذه النسبة إلى 85.8% بعد إضافة sofosbuvir إلى (PEG-INF alfa-2a + ribavirin) .

■ مقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى نمطي العلاج (sofosbuvir + ledipasvir) و (PEG-INF alfa 2a+ribavirin+sofosbuvir) والذين أجري لهم اختبار HCV RNA PCR) في نهاية العلاج كانت النتيجة كما في الجدول التالي :

الجدول (19): مقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى نمطي العلاج (PEG-INF alfa 2a+ribavirin+sofosbuvir) و (sofosbuvir + ledipasvir)

	Sofosbuvir + ledipasvir	PEG-INF alfa- 2a + ribavirin + sofosbuvi	البروتوكول العلاجي
p-value =0.9	168	85	عدد المرضى المعالحين
	144	73	نتيجة HCV PCR undetectable=
	85.8%	85.8%	النسبة المئوية

نلاحظ عدم وجود فرق هام إحصائياً في الاستجابة العلاجية بين مرضى المجموعتين العلاجيتين ($p\text{-value} > 0.05$)، حيث كانت الفعالية العلاجية في التخلص من الحمل الفيروسي لكلا البروتوكولين العلاجيين متشابهة.

■ مقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى البروتوكولات العلاجية المختلفة المطبقة منذ عام 2011 حتى نهاية شهر أيلول عام 2022 وممن وأجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج كانت النتيجة كما في الجدول التالي :

الجدول (20): مقارنة نسب الاستجابة العلاجية بين مرضى البروتوكولات العلاجية المختلفة المطبقة من عام 2011 حتى شهر أيلول 2022

	Sofosbuvir + ledipasvir	PEG-INF alfa- 2a + ribavirin + sofosbuvir	PEG-INF alfa-2a + ribavirin	PEG-INF alfa-2b + ribavirin	البروتوكول العلاجي
P-value <0.0001	168	85	219	108	عدد المرضى المعالحين
	144	73	73	32	نتيجة HCV PCR undetectable=
	85.8%	85.8%	33.3%	30.5%	النسبة المئوية

نلاحظ من الجدول السابق اختلاف ذو دلالة هامة إحصائياً بين مرضى البروتوكولات العلاجية المختلفة المطبقة في مركز علاج التهابات الكبد الفيروسيّة، وكانت النسبة متطابقة للبروتوكولين العلاجيين (sofosbuvir +ledipasvir) و (PEG-INF alfa-)

(2b + ribavirin + sofosbuvir) وبلغت 85.8% وهي نسبة الاستجابة العلاجية الأعلى. وكانت نسبة الاستجابة العلاجية الأدنى عند المرضى المعالجين بالبروتوكول العلاجي PEG-INF alfa-2a + ribavirin .

تم توزيع المرضى إلى مجموعتين عمريتين <40 سنة و >40 سنة ، وتمت مقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى هاتين المجموعتين بغض النظر عن البروتوكول العلاجي المتبع كما في الجدول التالي :

الجدول (21): مقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى المجموعتين العمريتين <40 سنة و >40 سنة

p-value = 0.29	<40 سنة	>40 سنة	
	381	302	عدد المرضى المعالجين
	180	164	نتيجة HCV PCR = undetectable
	47.2%	54.3%	النسبة المئوية

بلغت نسبة الاستجابة العلاجية عند مرضى المجموعة العمرية >40 سنة 54.3%، وعند مرضى المجموعة العمرية <40 سنة 47.2%، وبالتالي يوجد فرق في الاستجابة العلاجية لصالح المجموعة العمرية >40 سنة، ولكن هذا الفرق لا يشكل دلالة إحصائية هامة ($p > 0.05$).

- بلغ عدد الذكور الإجمالي الذين خضعوا للعلاج وأجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) بنهاية العلاج 359 مريض، كانت نتيجة (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج "undetectable" عند 199 مريض منهم (55.4%).
- بلغ عدد الإناث الإجمالي اللواتي خضعن للعلاج وأجري لهنّ اختبار (HCV RNA PCR) بنهاية العلاج 227 مريضة، كانت نتيجة (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج "undetectable" عند 128 مريضة منهن (56.3%).
- بلغ عدد الذكور الذين تم علاجهم بالكورسات العلاجية المعتمدة على sofosbuvir وأجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج 191 مريض، كانت نتيجة (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج "undetectable" (حققوا SVR12) عند 164 مريض منهم (85.8%).
- بلغ عدد الإناث اللواتي تم علاجهن بالكورسات العلاجية المعتمدة على sofosbuvir وأجري لهنّ اختبار HCV RNA PCR) في نهاية العلاج 152 مريضة، كانت نتيجة (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج "undetectable" (حققن SVR12) عند 132 مريضة منهن (86.8%).

الجدول (22): مقارنة نسب الاستجابة العلاجية بين الذكور والإناث حسب البروتوكولات العلاجية المختلفة

p-value	272	عدد الإناث الإجمالي	411	عدد الذكور الإجمالي
0.91	227	عدد الإناث اللواتي أجري لهنّ اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج	359	عدد الذكور الذين أجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج
	128 (56.3%)	عدد الإناث اللواتي كانت نتيجتهنّ "undetectable" بغض النظر عن البروتوكول العلاجي	199 (55.4%)	عدد الذكور الذين كانت نتيجتهنّ "undetectable" بغض النظر عن البروتوكول العلاجي
0.94	152 (55.8%)	عدد الإناث اللواتي تم علاجهن بالبروتوكولات العلاجية المعتمدة على sofosbuvir وأجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج	191 (46.4%)	عدد الذكور الذين تم علاجهم بالبروتوكولات العلاجية المعتمدة على sofosbuvir وأجري لهم اختبار (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج
	132 (86.8%)	عدد الإناث اللواتي حققن svr12 بعد علاجهن بالبروتوكولات المعتمدة على sofosbuvir	164 (85.8%)	عدد الذكور الذين حققوا svr12 بعد علاجهم بالبروتوكولات المعتمدة على sofosbuvir

نستنتج أنه لا توجد دلالة إحصائية للفرق في الاستجابة العلاجية بين المرضى الذكور والإناث وذلك مهما كان البروتوكول العلاجي المطبق.

- بمقارنة نسب SVR12 عند المرضى الذين خضعوا للبروتوكولات المعتمدة على sofosbuvir وذلك حسب قيم METAVIR كانت النتيجة كما يلي :

الجدول (23): مقارنة نسب SVR12 عند المرضى الذين خضعوا للبروتوكولات المعتمدة على sofosbuvir وذلك حسب METAVIR score

p-value	f4	<f4	METAVIR score
0.6	33	91	عدد المرضى
	(80.6%)25	(89%) 81	نتيجة HCV PCR = undetectable

نلاحظ من الجدول السابق أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً في الاستجابة العلاجية عند المرضى الذين خضعوا للبروتوكولات العلاجية المعتمدة على sofosbuvir وذلك حسب درجة METAVIR score.

المناقشة:

شملت دراستنا 683 مريضاً مشخصاً بالتهاب الكبد الفيروسي C وذلك حسب نتيجة HCV RNA PCR، ممن راجعوا مركز التهابات الكبد في اللاذقية بين عامي 2011 و 2022 (حتى نهاية شهر أيلول) وممن خضعوا للبروتوكول العلاجي المطبق في المركز والمتوفر حسب تاريخ بدء علاج كل مريض.

بلغ عدد الذكور 411 مريضاً بنسبة 60.2% والإناث 272 مريضة بنسبة 39.8%.

تراوحت أعمار المرضى بين 4 و 78 عام ويعمر متوسط يبلغ 42.3 ± 14.3 سنة.

كانت النسبة الأكبر من المرضى في المجموعة العمرية 60-41 سنة (45.8%).

وكانت نسبة المرضى الأكبر في عام 2014 مقارنة بباقي السنوات (114 مريض) والأقل في عام 2019 (36 مريض).

كان عدد المرضى الأكبر من محافظة اللاذقية بنسبة 64.5% (441 مريض) تليها المرضى من محافظة حماة بنسبة 6.2% (43 مريض) ثم المرضى من محافظة حلب بنسبة 5.4% (42 مريض).

كان النمط الفيروسيّ الأشيع هو 4 بنسبة 66% يليه النمط 1a بنسبة 24% ويعتبر النمط 2 الأقل شيوعاً بنسبة 1.2%، وقد كان النمط غير محدد عند 1.3% من المرضى (9 مريض).

تبيّن أن النمط الجيني 4 هو الأشيع منذ عام 2011 حتى عام 2021 يليه النمط الجيني 1a،

بينما في عام 2022 (حتى نهاية أيلول) يتساوى عدد مرضى النمطين الجينيين 1a ، 4 وتكون النسبة واحدة لكل منهما.

وفي عام 2022 بلغ عدد مرضى كل من النمطين الجينيين 5 ، 2 (3 مريض) ومريض واحد فقط من النمط الجيني 2 .

وقد كان النمط الجيني الأكثر شيوعاً في محافظة اللاذقية هو النمط 4 بنسبة 66% يليه النمط 1a بنسبة 25% ثم النمط 5 (5%) ثم النمط 3 (3%) ثم النمط 2 (1%)، وعند مرضى باقي المحافظات كان النمط الجيني 4 هو الأشيع يليه النمط 1a.

ولاحظنا أن معظم المرضى كانت قيمة ALT لديهم طبيعية عند التشخيص بنسبة 69.8% (477 مريض) بينما كانت مرتفعة عند 147 مريض (27.4%)، وعند 68.4% (467 مريض) كانت لديهم نسبة -80% PT= 100% وكانت >60% عند 6.7% من المرضى (46 مريض)، ولم تكن القيمة محددة عند 78 مريض، وبلغت نسبة المرضى الذين كان تعداد الصفيحات لديهم عند التشخيص أقل من 50000/mm³ 6.1% فقط (42 مريض)، وعند 12.7% كان عدد الصفيحات في المجال 50000-120000/mm³ (87 مريض)، وكانت النسبة الأكبر من المرضى بتعداد صفيحات <120000/mm³ (543 مريض).

وقد شكّل المرضى ذوي قيمة creatinine>1.3mg/dl نسبة 21.5% فقط من مجمل المرضى (147 مريض)، بينما كان 72% من المرضى ذوي قيم creatinine طبيعية، ولم يكن محدداً عند 6.6% من المرضى.

بلغ عدد المرضى المجرى لهم خزعة كبد 124 مريض، 33 مريض منهم كانت لديهم METAVIR score=F4، بينما 91 مريض كانت لديهم METAVIR score >F4، باقي المرضى لم يجرى لهم خزعة كبد (559 مريض).

لقد بلغت نسبة المرضى إيجابيين الأضداد الخاصة بالفيروس (+ anti-hcv) عند التشخيص 75% (512 مريض) ونسبة المرضى سلبيين الأضداد (- anti-hcv) بلغت 3.5% (24 مريض) بينما نسبة المرضى الذين لم يجرى لهم anti-hcv فكانت 21.5% (147 مريض).

وبلغت نسبة المرضى ذوي الحمل الفيروسي العالي (HCV RNA PCR>800000 IU/ml) عند التشخيص 66.5% (454 مريض) ونسبة المرضى ذوي الحمل الفيروسي المنخفض (HCV RNA PCR<800000 IU/ml) بلغت 33.5% (229 مريض).

وكانت نسبة المرضى الذين أظهروا قيمة "Undetectable" HCV RNA PCR عند نهاية العلاج 47.9% (327 مريض) وذلك بغض النظر عن البروتوكول العلاجي المتبع.

وبلغت نسبة الوفيات الإجمالية عند المرضى المسجلين في المركز أثناء تلقي العلاج 4.7% (32 مريض) وتوّعت أسباب الوفاة بين أسباب مرتبطة ب: تشمع كبد مثل الاعتلال الدماغي الكبدي ونزف دوالي المري (9 مريض) وسرطان خلية كبدية (3 مريض) وقصور كلوي متقدم (6 مريض) وأخرى بدون سبب محدد (14 مريض). كان عدد الوفيات من الذكور 20 مريض (62.5%) ومن الإناث 12 مريضة (37.5%).

ولقد بلغ عدد المرضى الذين تلقوا البروتوكول العلاجي (PEG-INF alfa-2b + ribavirin) والذين تمت متابعتهم إلى حين انتهاء العلاج وأجري لهم (HCV RNA PCR) 108 مريض، وبلغت نسبة المرضى الذين كانت نتيجة اختبار (HCV RNA PCR) بنهاية العلاج "Undetectable" 29.6% (32 مريض) ونسبة المرضى الذين أظهروا حمل فيروسي منخفض أو مرتفع بعد انتهاء العلاج (لم يحدث شفاء) 70.4% (76 مريض).

وبلغ عدد المرضى الذين تلقوا البروتوكول العلاجي (PEG-INF alfa 2a + ribavirin) وأجري لهم تحليل HCV (RNA PCR) في نهاية العلاج 219 مريض؛ 33.3% منهم (73 مريض) كانت نتيجة الاختبار لديهم "undetectable" بينما 66.7% (146 مريض) أظهروا حمل فيروسي بعد العلاج ولم تكن النتيجة "undetectable".

وكان عدد المرضى الذين تلقوا البروتوكول العلاجي

(PEG-INF alfa 2b + ribavirin + sofosbuvir) وأجري لهم تحليل (HCV RNA PCR) في نهاية العلاج 101 مريض، وبلغت نسبة المرضى الذين أظهروا نتيجة "Undetectable" بعد انتهاء العلاج 72.3% (73

مرضى) في زيادة واضحة مقارنة بنسب الشفاء عند المرضى الذين تلقوا العلاج البروتوكولات العلاجية السابقة (بدون sofosbuvir)

ونسبة المرضى الذين لم يظهروا نتيجة "undetectable" بلغت 27.7% (28 مريض).

بلغ عدد المرضى في دراستنا خلال عام 2018 الذين عولجوا بـ

(sofosbuvir + daclatasvir) 12 مريض وقد حققوا جميعاً SVR12 بنهاية العلاج.

بلغ عدد المرضى الذين تلقوا العلاج بالبروتوكول العلاجي (sofosbuvir + ledipasvir) وأجري لهم اختبار HCV

(RNA PCR) في نهاية العلاج 166 مريض، 87% (144 مريض)، ونسبة 87% منهم (144 مريض) أظهروا

نتيجة "undetectable" (حققوا SVR12) بعد انتهاء العلاج.

ولقد لاحظنا من دراستنا أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً في الاستجابة العلاجية بين مرضى النمطين 1a و 4 الذين تم

علاجهم بـ

(PEG-INF alfa-2b + ribavirin) أو (PEG-INF alfa-2a + ribavirin) وبالتالي يمكن القول أنه لا تأثير

مهم للنمط الجيني سواء 1a أو 4 على الاستجابة العلاجية بالبروتوكول العلاجي

(PEG-INF alfa-2b/2b + ribavirin)، وقد كانت نسبة الاستجابة العلاجية أعلى قليلاً عند مرضى النمط 4

مقارنة بالنمط 1a (دون دلالة إحصائية).

ولقد لاحظنا عدم وجود فرق هام إحصائياً في الاستجابة العلاجية بين مرضى النمطين 1a و 4 الذين تم علاجهم

بالمضادات الفيروسية المباشرة

(sofosbuvir 400mg + ledipasvir 90mg) وبالتالي يمكن القول أنه لا تأثير مهم للنمط الجيني سواء 1a أو 4

على الاستجابة العلاجية عند المرضى المعالجين بالبروتوكول العلاجي (sofosbuvir + ledipasvir)، وكانت نسبة

الاستجابة أعلى قليلاً عند مرضى النمط 4 ولكن بدون دلالة إحصائية هامة.

ولم نلاحظ فرق هام إحصائياً في الاستجابة العلاجية بين مرضى نمطي العلاج (PEG-INF alfa-2a +

ribavirin) و (PEG-INF alfa-2b + ribavirin) وبالتالي لا تأثير هام لاستعمال (PEG-INF alfa-2b)

أو (PEG-INF alfa-2b) على نسب الشفاء المتوقعة، ويلاحظ أنه في عينة المرضى السابقة فإن نسبة الاستجابة

العلاجية عند المرضى الذين تلقوا بروتوكول (PEG-INF alfa-2a + ribavirin) كان أعلى قليلاً من المرضى

الذين تلقوا البروتوكول (PEG-INF alfa-2b + ribavirin) ولكن دون دلالة إحصائية هامة.

ولقد تبين أن إضافة sofosbuvir إلى العلاج الثنائي بـ (PEG-INF alfa 2a + ribavirin) يُحسن بشكل كبير من

درجة الاستجابة العلاجية، حيث كانت الاستجابة العلاجية عند المرضى في نهاية العلاج الثنائي تعادل 33.3%

وارتفعت هذه النسبة إلى 85.8% بعد إضافة sofosbuvir إلى (PEG-INF alfa-2a + ribavirin).

كانت الفعالية العلاجية في التخلص من الحمل الفيروسي لكل من البروتوكولين العلاجين (PEG-INF alfa

2a+ribavirin+sofosbuvir) و (sofosbuvir + ledipasvir) متشابهة، ولوحظ عدم وجود فرق هام إحصائياً في

الاستجابة العلاجية بين مرضى المجموعتين العلاجيتين.

بمقارنة الاستجابة العلاجية بين مرضى البروتوكولات العلاجية المختلفة المطبقة منذ عام 2011 حتى نهاية شهر أيلول

عام 2022 لاحظنا اختلاف ذو دلالة هامة إحصائياً بين مرضى البروتوكولات العلاجية المختلفة المطبقة في مركز

علاج التهابات الكبد الفيروسيّة، وكانت النسبة متطابقة للبروتوكولين العلاجين (sofosbuvir + ledipasvir) و

وكانت نسبة الاستجابة العلاجية الأدنى عند المرضى المعالجين بالبروتوكول العلاجي PEG-INF alfa 2a + ribavirin .

كما تبين من الدراسة عدم وجود دلالة إحصائية للفرق في الاستجابة العلاجية بين المرضى الذكور والإناث وذلك مهما كان البروتوكول العلاجي المطبق، حيث شكّل هذا الفرق نسبة 1% فقط لصالح الاستجابة العلاجية عند المرضى الإناث.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- لا يزال يشكل التهاب الكبد الفيروسي C نسبة هامة من التهابات الكبد الفيروسيّة في مركز التهابات الكبد الفيروسيّة باللاذقية، وعلى الرغم من استبدال البروتوكولات العلاجية القديمة الحاوية على PEG Interferons بالمضادات الفيروسيّة المباشرة DAAs لم نلاحظ انخفاض هام في العدد السنوي للمرضى المشخصين خلال الأعوام 2018 حتى نهاية شهر أيلول 2022 (وهي فترة إدخال DAAs كعلاج أساسي).
- بلغ العدد الإجمالي للمرضى 683 مريضاً ممن راجعوا مركز التهابات الكبد في اللاذقية بين عامي 2011 و 2022 (حتى نهاية شهر أيلول)، وقد بلغ عدد الذكور 411 مريضاً بنسبة 60.8% والإناث 272 مريضة بنسبة 39.8%.
- تراوحت أعمار المرضى بين 4 و 78 عام ويعمر متوسط يبلغ 42.3 ± 14.3 سنة وكانت النسبة الأكبر من المرضى في المجموعة العمرية 60-41 سنة (45.8%).
- كانت نسبة المرضى الأكبر في عام 2014 مقارنة بباقي السنوات (114 مريض) والأقل في عام 2019 (36 مريض).
- كان عدد المرضى الأكبر من محافظة اللاذقية بنسبة 64.5% (441 مريض) تليها المرضى من محافظة حماة بنسبة 6.2% (43 مريض) ثم المرضى من محافظة حلب بنسبة 5.4% (42 مريض).
- يشكل النمط الجيني HCV type 4 النسبة الأعلى من المرضى المسجلين في مركز التهابات الكبد باللاذقية بنسبة 65.6% يليه النمط الجيني 1 بنسبة 23.7% ، وقد بلغت نسبة الاستجابة العلاجية عند مرضى هذين النمطين عند تطبيق البروتوكولات العلاجية المعتمدة على Sofosbuvir 87.8% ، 83.9% على الترتيب.
- لم نلاحظ دلالة إحصائية هامة للفروقات البسيطة في نسب الاستجابة العلاجية بين المرضى المعالجين وذلك حسب: العمر والجنس والنمط الجيني و METAVIR score.

محددات البحث:

لم نتمكن من تحديد نسب الاستجابة العلاجية عند عينة المرضى الكافية (683 مريض)، فقد بلغت نسبة المرضى غير المتابعين والذين لم يراجعوا المركز خلال أو عند انتهاء العلاج (11.7%)، وبلغت نسبة الوفيات (4.7%).

التوصيات:

1. نوصي بتطبيق البروتوكولات العلاجية المعتمدة على المضادات الفيروسيّة المباشرة (Sofosbuvir + ledipasvir) وذلك لفعاليتها العالية وقلة الآثار الجانبية بالمقارنة مع المضادات الفيروسيّة الأخرى.
2. نوصي ببدء العلاج بـ (Sofosbuvir + ledipasvir) عند جميع المرضى المزمنين وبغض النظر عن مرحلة المرض.
3. نوصي ببدء العلاج بدءاً من عمر 3 سنوات مع الأخذ بعين الاعتبار تحديد الجرعة الدوائية حسب الوزن والإمراضيات المرافقة (قصور كلوي أو كبدي) وبعد أخذ الموافقة الخطيّة من ذوي الطفل المريض.
4. نوصي بإجراء اختبارات تحري HCV عند الأشخاص الذين هم جزء من مجموعة سكانية ذات نسبة إيجابية مصلية مرتفعة و الأشخاص الذين لديهم تاريخ من التعرض للفيروس (العاملون في القطاع الصحي) أو سلوكيات تؤدي للدمج بالفيروس (تعاطي المخدرات حقناً، الوشوم، MSM) وبشكل دوريّ عند مرضى النّحال الكلوي.
5. الالتزام بإجراءات الوقاية الفعالة ومنع العدوى في المرافق الصحيّة وذلك من خلال:
 - تعقيم الأيدي بالمحاليل الكيميائية المناسبة واستخدام القفازات الجراحية العقيمة
 - الاستخدام والتخلّص الآمن من الأدوات الحادة والنفايات الطبية
 - التنظيف الآمن للمعدات الطبية
 - إجراءات المسح على وحدات الدّم المخصصة للتبرع
 - تدريب الطواقم الطبية بشكل مستمر على إجراءات ضبط عدوى HCV.

Reference

- 1.[Guideline] American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)/Infectious Diseases Society of America (IDSA) HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015 Sep. 62 (3):932-54 .
.World Health Organization. Hepatitis C: fact sheet. Available at<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Updated: October 2017; Accessed: January
2. MohdHanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57(4):1333-42.
3. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver Int. 2009;29 Suppl:74-81.
4. Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: current and future challenges. Future Virol. 2013 Apr;8(4):371-380
5. Ford N, Kirby C, Singh K, Mills EJ, Cooke G, Kamarulzaman A, et al. Chronic hepatitis C treatment outcomes in low- and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. Bulletin of the World Health Organization. 2012;90(7):540-50.
6. Kim A. Hepatitis C virus. Ann Intern Med. 2016 Sep 6. 165 (5):ITC33-ITC48.
7. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. N Engl J Med. 1999 Aug 19. 341(8):556-62.

8. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001 Jul 5. 345 (1):41-52.
9. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet.* 2000;355(9207):887–91.
10. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut.* 2011;60(6):837–45.
11. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology.* 2003;125(1):80–8.