

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 43 . العدد 25

1442 هـ - 2021 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

رئيس هيئة التحرير

أ. د. ناصر سعد الدين

رئيس التحرير

أ. د. درغام سلوم

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث

بشرى مصطفى

عضو هيئة التحرير	د. محمد هلال
عضو هيئة التحرير	د. فهد شريباتي
عضو هيئة التحرير	د. معن سلامة
عضو هيئة التحرير	د. جمال العلي
عضو هيئة التحرير	د. عباد كاسوحة
عضو هيئة التحرير	د. محمود عامر
عضو هيئة التحرير	د. أحمد الحسن
عضو هيئة التحرير	د. سونيا عطية
عضو هيئة التحرير	د. ريم ديب
عضو هيئة التحرير	د. حسن مشرقي
عضو هيئة التحرير	د. هيثم حسن
عضو هيئة التحرير	د. نزار عبشي

تهدف المجلة إلى نشر البحوث العلمية الأصيلة، ويمكن للراغبين في طلبها

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

سورية . حمص . جامعة البعث . الإدارة المركزية . ص . ب (77)

. هاتف / فاكس : ++ 963 31 2138071

. موقع الإنترنت : www.albaath-univ.edu.sy

. البريد الإلكتروني : [magazine@ albaath-univ.edu.sy](mailto:magazine@albaath-univ.edu.sy)

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

- 2 نسخة ورقية من البحث بدون اسم الباحث / الكلية / الجامعة) + CD / word من البحث منسق حسب شروط المجلة.
 - طابع بحث علمي + طابع نقابة معلمين.
 - إذا كان الباحث طالب دراسات عليا:
يجب إرفاق قرار تسجيل الدكتوراه / ماجستير + كتاب من الدكتور المشرف بموافقة على النشر في المجلة.
 - إذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية:
يجب إرفاق قرار المجلس المختص بإنجاز البحث أو قرار قسم بالموافقة على اعتماده حسب الحال.
 - إذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية من خارج جامعة البعث :
يجب إحضار كتاب من عمادة كليته تثبت أنه عضو بالهيئة التدريسية و على رأس عمله حتى تاريخه.
 - إذا كان الباحث عضواً في الهيئة الفنية :
يجب إرفاق كتاب يحدد فيه مكان و زمان إجراء البحث ، وما يثبت صفته وأنه على رأس عمله.
 - يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات (العلوم الطبية والهندسية والأساسية والتطبيقية):
عنوان البحث .. ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).
- 1- مقدمة
 - 2- هدف البحث
 - 3- مواد وطرق البحث
 - 4- النتائج ومناقشتها .
 - 5- الاستنتاجات والتوصيات .
 - 6- المراجع.

- يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات (الآداب - الاقتصاد - التربية - الحقوق - السياحة - التربية الموسيقية وجميع العلوم الإنسانية):
- عنوان البحث .. ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).
- 1. مقدمة.
- 2. مشكلة البحث وأهميته والجديد فيه.
- 3. أهداف البحث و أسئلته.
- 4. فرضيات البحث و حدوده.
- 5. مصطلحات البحث و تعريفاته الإجرائية.
- 6. الإطار النظري و الدراسات السابقة.
- 7. منهج البحث و إجراءاته.
- 8. عرض البحث و المناقشة والتحليل
- 9. نتائج البحث.
- 10. مقترحات البحث إن وجدت.
- 11. قائمة المصادر والمراجع.
- 7- يجب اعتماد الإعدادات الآتية أثناء طباعة البحث على الكمبيوتر:
 - أ- قياس الورق 25×17.5 B5.
 - ب- هوامش الصفحة: أعلى 2.54- أسفل 2.54 - يمين 2.5- يسار 2.5 سم
 - ت- رأس الصفحة 1.6 / تذييل الصفحة 1.8
 - ث- نوع الخط وقياسه: العنوان . Monotype Koufi قياس 20
- . كتابة النص Simplified Arabic قياس 13 عادي . العناوين الفرعية Simplified Arabic قياس 13 عريض.
- ج . يجب مراعاة أن يكون قياس الصور والجداول المدرجة في البحث لا يتعدى 12سم.
- 8- في حال عدم إجراء البحث وفقاً لما ورد أعلاه من إشارات فإن البحث سيهمل ولا يرد البحث إلى صاحبه.
- 9- تقديم أي بحث للنشر في المجلة يدل ضمناً على عدم نشره في أي مكان آخر، وفي حال قبول البحث للنشر في مجلة جامعة البعث يجب عدم نشره في أي مجلة أخرى.
- 10- الناشر غير مسؤول عن محتوى ما ينشر من مادة الموضوعات التي تنشر في المجلة

11- تكتب المراجع ضمن النص على الشكل التالي: [1] ثم رقم الصفحة ويفضل استخدام التهميش الإلكتروني المعمول به في نظام وورد WORD حيث يشير الرقم إلى رقم المرجع الوارد في قائمة المراجع.

تكتب جميع المراجع باللغة الانكليزية (الأحرف الرومانية) وفق التالي:

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

الكنية بالأحرف الكبيرة . الحرف الأول من الاسم تتبعه فاصلة . سنة النشر . وتتبعها معترضة (-) عنوان الكتاب ويوضع تحته خط وتتبعه نقطة . دار النشر وتتبعها فاصلة . الطبعة (ثانية . ثالثة) . بلد النشر وتتبعها فاصلة . عدد صفحات الكتاب وتتبعها نقطة . وفيما يلي مثال على ذلك:

-MAVRODEANUS, R1986- Flame Spectroscopy. Willy, New York, 373p.

ب . إذا كان المرجع بحثاً منشوراً في مجلة باللغة الأجنبية:

. بعد الكنية والاسم وسنة النشر يضاف عنوان البحث وتتبعه فاصلة، اسم المجلد ويوضع تحته خط وتتبعه فاصلة . المجلد والعدد (كتابة مختزلة) وبعدها فاصلة . أرقام الصفحات الخاصة بالبحث ضمن المجلة . مثال على ذلك:

BUSSE,E 1980 Organic Brain Diseases Clinical Psychiatry News , Vol. 4. 20 – 60

ج . إذا كان المرجع أو البحث منشوراً باللغة العربية فيجب تحويله إلى اللغة الإنكليزية و التقيد

بالبنود (أ و ب) ويكتب في نهاية المراجع العربية: (المراجع In Arabic)

رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

- 1- دفع رسم نشر (20000) ل.س عشرون ألف ليرة سورية عن كل بحث لكل باحث يريد نشره في مجلة جامعة البعث.
- 2- دفع رسم نشر (50000) ل.س خمسون الف ليرة سورية عن كل بحث للباحثين من الجامعة الخاصة والافتراضية .
- 3- دفع رسم نشر (200) مئتا دولار أمريكي فقط للباحثين من خارج القطر العربي السوري .
- 4- دفع مبلغ (3000) ل.س ثلاثة آلاف ليرة سورية رسم موافقة على النشر من كافة الباحثين.

المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
26-11	د. وليد خدام	عزل الجراثيم المسببة لالتهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن عند الأطفال ودراسة حساسيتها للصادات الحيوية
54-27	أ.د. سلاف الوستوف أحلام خالد كمالي	اضطرابات الشحوم كعامل خطورة لتطور اعتلال الكلى السكري عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري في محافظة حمص السورية
76-55	د. وليد خدام	شروع المشعرة اللاصقة لدى المصابين بالتهاب اللثة والنسج حول السنية
98-77	د. وليد خدام	الاستجابة المناعية تجاه لقاح التهاب الكبد B لدى الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول

عزل الجراثيم المسببة لالتهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن عند الأطفال ودراسة حساسيتها للصادات الحيوية

الدكتور وليد خدام - كلية الصيدلة - جامعة البعث

الملخص:

يعد التهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن من الأمراض الشائعة عند الأطفال، يمكن أن يؤدي إذا لم يعالج بالشكل المناسب إلى مضاعفات عديدة. هدفت من هذه الدراسة إلى تحديد المسببات الجرثومية لالتهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن لدى الأطفال المراجعين لبعض عيادات الأنف والأذن والحنجرة الخاصة، ونمط حساسيتها للصادات الحيوية الموصوفة بشكل شائع.

المواد والطرائق: تم أخذ العينات من مفرزات الأذن من 112 مريضاً من الأطفال المشخصين بالتهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن. تم جمع العينات باستخدام مسحات معقمة. تم التعرف على جميع العزلات البكتيرية بالطرائق الميكروبيولوجية التقليدية. تم تحديد نمط حساسية الجراثيم المعزولة للصادات الحيوية بطريقة انتشار الأقراص لكيري-باور.

النتائج: تراوحت أعمار المرضى بين خمسة أشهر و 15 سنة، وكان متوسط العمر 4.3 سنة، وكان غالبية المرضى (40%) بعمر دون السنين. أظهرت النتائج أن العقديات الرئوية كانت أكثر الجراثيم المسببة لالتهاب الأذن الوسطى المزمن لدى مرضى الدراسة (48.88%)، تليها العنقوديات (23.33%)، ثم المتقلبات (12.22%)، ثم الزوائف (10%) فالإيشريكية الكولونية. باختبار التحسس للصادات وجدنا أن الصاد الحيوي الأكثر فعالية في علاج التهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن هو سيبروفلوكساسين.

الخلاصة: التهاب الأذن الوسطى الفيحي من الأمراض الشائعة عند الأطفال، وكان معظم الأطفال المصابين بالتهاب الأذن الوسطى في دراستنا بعمر دون السنتين. كانت العقديات الرئوية أكثر الجراثيم المعزولة، ولوحظ ارتفاع معدل مقاومة الجراثيم المعزولة للعديد من الصادات الحيوية، وكان السيبروفلوكساسين الصاد الأكثر فعالية تجاه الجراثيم المعزولة. يوصى باستخدام الحكيم للصادات الحيوية المناسبة بعد التعرف على الجراثيم المسببة وإجراء اختبار التحسس للصادات.

الكلمات المفتاحية: التهاب الأذن الوسطى الفيحي المزمن، الجراثيم، الحساسية للصادات الحيوية

Isolation and Antimicrobial Susceptibility of Bacteria from Chronic Suppurative Otitis Media in Children

Abstract

Chronic suppurative otitis media is one of common hearing diseases in children. It can cause many complications if not treated properly.

The **objective** of this study was to determine the bacterial agents in chronic suppurative otitis media and the antibiotic susceptibility patterns of isolates among children attended to private ENT clinics.

Methods: A total of 112 ear effusion samples were collected using sterile swabs from children diagnosed with chronic suppurative otitis media. Bacterial isolates were identified by conventional microbiological methods. Antibiotic susceptibility Test was determined by Kirby–Bauer disc diffusion.

Results: The mean age of patients was 4.3 years (range, 5 months–15 years), and the majority of the patients (40 %) were under 2 years. *Streptococcus pneumonia* was the most prevalent bacteria isolated (48.88 %), followed by staphylococci spp. (23.33 %), *Proteus* (12.22 %), *Pseudomonas aeruginosa* (10 %) and *E.coli* (5.55 %).

Ciprofloxacin was the most effective antibiotic for treatment of bacterial chronic suppurative otitis media.

Conclusion: Suppurative otitis media is a common disease in children. The majority of the patients in our study were under 2 years. Streptococcus pneumonia was the most prevalent isolated bacteria. High antibiotic resistance was found, and ciprofloxacin was the most effective antibiotic.

Key words: Chronic suppurative Otitis Media; Bacteria; Anti-Bacterial susceptibility.

المقدمة:

التهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن Chronic suppurative otitis media (CSOM) هو أحد أكثر المشاكل الأذنية شيوعاً، مع نسبة حدوث حوالي 5% عالمياً، وهو منتشر بشكل خاص في البلدان النامية^{1,2}. ويعد التهاب الأذن الوسطى من الأمراض الشائعة عند الأطفال، مع ذروة حدوث بين 4-7 سنوات^{1,2,3}. ويعود السبب إلى تراكم السوائل خلف غشاء الطبل نتيجة انسداد قناة أوستاش، حيث أن هذه القناة تكون عند الأطفال أفقية وأقصر وأعرض منها عند البالغين، وتتكون من غضروف رخو أكثر، مما يسمح أكثر بانتقال العوامل الممرضة من الأنف والجهاز التنفسي العلوي إلى الأذن الوسطى^{4,5,6}، ويكون مصدر العدوى في مثل هذه الحالات هو إصابة في البلعوم الأنفي، وهذا يعني عادة عند الأطفال الزوائد الأنفية، وقد تكون العدوى المرضية في الأنف أو الجيوب الأنفية أو في الفم واللوزتين.

ينجم التهاب الأذن الوسطى الحاد عن الجراثيم أو الفيروسات أو الفطور، ويترافق مع انصباب في الأذن الوسطى مع حمى وألم والشعور بانسداد في الأذن، ويتكرر لدى العديد من الأطفال ثلاث أو أربع مرات سنوياً^{7,8}. أما التهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن فهو التهاب مزمن في الأذن الوسطى يكون فيه غشاء الطبل مثقوباً ويترافق مع مفرزات بيضاء رمادية وعكرة ولزجة^{9,10,11}، وقد يكون الانصباب مصلياً أو مخاطياً أو قيحياً^{8,12,13}، وقد يكون عقيماً ويسمى التهاب الأذن الوسطى المصلي، وغالباً ما يُنسب إلى الحساسية^{8,13}.

يمكن أن يؤدي التهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن إذا لم يعالج بالشكل المناسب إلى مضاعفات عديدة مثل Mastoiditis والتهاب السحايا، إضافةً إلى تأثيره في السمع. وقد تم تقليل العديد من هذه المضاعفات إلى حد كبير مع استخدام الصادات الحيوية، ومع ذلك، يمكن أن يؤدي الإفراط في استخدام الصادات الحيوية إلى ظهور ذراري مقاومة للأدوية شائعة الاستخدام^{1,14}.

يشكل تدبير التهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن تحدياً علاجياً كبيراً نظراً لطبيعته المتكررة وتطور المقاومة التي تكتسبها الجراثيم المسببة، وبالتالي فمن المهم جداً عزل وتحديد العامل المسبب من أجل اتباع العلاج المناسب^{14,15}.

تتباين نتائج الدراسات الميكروبيولوجية حول تحديد الجراثيم الشائعة المسببة لـ CSOM، ويعزى ذلك إلى اختلاف المنطقة الجغرافية وعوامل أخرى^{16,17}. من المهم معرفة المسببات البكتيرية الرئيسية لـ CSOM وأنماط حساسيتها للمضادات الحيوية، سواء من أجل اختيار نظام العلاج الأكثر ملاءمةً والوقاية لظهور سلالات مقاومة.

هدفت هذه الدراسة إلى تحديد المسببات الجرثومية لالتهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن لدى الأطفال المراجعين لبعض عيادات الأنف والأذن والحنجرة الخاصة، ونمط حساسيتها للمضادات الحيوية الموصوفة بشكل شائع.

المواد والطرائق:

مجتمع الدراسة Study population:

شملت هذه الدراسة 112 مريضاً من الأطفال المشخصين سريريّاً بالتهاب أذن وسطى قيحي مزمن CSOM والذين راجعوا بعض عيادات الأنف والأذن والحنجرة الخاصة. لم يتلق هؤلاء المرضى أي علاج بالمضادات الحيوية خلال الأيام الثلاثة الماضية، ولم يعانون من أي التهاب في الأذن الخارجية أو صدمة في المنطقة ذات الصلة. تم تعريف التهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن على أنه وجود مفرزات أذنية من خلال غشاء طبل مثقوب لمدة أسبوعين إلى ستة أسابيع على الأقل¹⁸. تم ملء استمارة بيانات لكل مريض.

جمع العينات Sample collection:

تم أخذ العينات من مفرزات الأذن، بواسطة الأخصائي في العيادة، وفقاً لاحتياطات التعقيم الصارمة باستخدام مساحات معقمة بعد تنظيف القناة السمعية الخارجية بمسحها بالكحول. ثم وُضعت المسحة في أنبوب يحوي وسط المرق المغذي كوسط نقل، وأُرسلت إلى مخبر الأحياء الدقيقة في كلية الصيدلة بجامعة البعث.

زرعت العينات على أوساط الآغار المدمى وماكونكي والآغار الشوكولاتي، وحضنت عند 37 درجة مئوية لمدة 24-48 ساعة. تم التعرف على الجراثيم النامية من خلال دراسة الصفات الظاهرية للمستعمرات والفحص المجهرى لمحضرات ملونة بطريقة غرام، وإجراء الاختبارات الكيميائية الحيوية القياسية، وتم تفسيرها وفقاً لإرشادات معهد المعايير السريرية والمخبرية CLSI¹⁹.

حساسية العزلات البكتيرية للمضادات الحيوية:

تم إجراء اختبار الحساسية للصادات بطريقة الأقراص Kirby-Bauer، وتم تفسير النتائج وفقاً لإرشادات CLSI. تضمنت أقراص الصادات المستخدمة: Penicillin, Augmentine, Ciprofloxacin, Ciprofloxacin, Ceftriaxonem, Levofloxacin, Gentamicine, Co-Trimoxazole, Cefixime, Cefadroxil,

التحليل الإحصائي Statistical analysis

تم تحليل البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS لتقييم الأهمية الإحصائية للارتباطات بين المتغيرات المحتملة. اعتبرت قيم P الأقل من 0.05 مهمة إحصائياً.

النتائج:

بلغ عدد المرضى إيجابىي الزرع الجرثومي 90 من أصل 112 (80.35%)، وتراوحت أعمارهم بين خمسة شهور و15 سنة، وتم تقسيمهم إلى شرائح عمرية كما يلي:

الجدول (1): توزع مرضى الدراسة حسب العمر

النسبة	العدد	العمر
40 %	36	حتى سنتين

25.55 %	23	2 حتى 5 سنوات
18.88 %	17	5 حتى 10 سنوات
15.55 %	14	10 - 15 سنة

تراوحت أعمار المرضى بين خمسة أشهر و 15 سنة، وكان متوسط العمر 4.3 سنة، وكان غالبية المرضى (40%) بعمر دون السنتين. و 58 (64.44%) منهم من الذكور، و 42 (46.66%) من الإناث.

أظهرت النتائج أن العقديات الرئوية *Streptococcus pneumonia* كانت أكثر الجراثيم المسببة لالتهاب الأذن الوسطى المزمن لدى مرضى الدراسة 44 (48.88%)، تليها العنقوديات *Staphylococcus* 21 (23.33%)، ثم المتقلبات *Proteus* 11 (12.22%)، ثم الزوائف *Pseudomonas* 9 (10%) فالإيشريكية الكولونية *E.coli* 5 (5.55%)، الجدول (2).

الجدول (2): الجراثيم المعزولة من عينات الدراسة

%	N	الجراثيم المعزولة
%48.88	44	<i>Streptococcus pneumonia</i>
%23.33	21	<i>Staphylococcus</i>
%12.22	11	<i>Proteus</i>
%10	9	<i>Pseudomonas</i>
%5.55	5	<i>E.coli</i>

اختبار الحساسية للصادات:

بشكل عام، كان سيبروفلوكساسين الصاد الأكثر فعالية تجاه الجراثيم المعزولة. أظهرت عزلات العقديات الرئوية مقاومة للبنسلينات Penicillin، (Augmentine) في 95.45% و 97.72% من الحالات على التوالي، في حين أظهرت معدلات عالية من الحساسية لـ Ciprofloxacin (36%) و

Levofloxacin (35 %)، وكذلك كانت العنقوديات والزوائف والإشريكية الكولونية مقاومة تماماً (100 %) للبنسلين، والتي كانت مقاومة أيضاً بنسبة عالية للسيفالوسبورينات (Ceftriaxone و Cefixime). وكانت الزوائف مقاومة عموماً بنسبة كبيرة لجميع الصادات المطبقة. ويبين الجدول (3) معدلات حساسية ومقاومة الجراثيم المعزولة للصادات الحيوية المطبقة.

الجدول (3): معدلات حساسية ومقاومة الجراثيم المعزولة للصادات الحيوية

	<i>Streptococcus pneumoniae</i> N= 44		<i>Staphylococcus spp.</i> N= 21		<i>Proteus</i> N= 11		<i>Pseudomonas</i> N= 9		<i>E. coli</i> N= 5	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Penicillin	2	42 (95.45%)	1	20 (95.23%)	5	6 (54.5%)	0	9 (100%)	0	5 (100%)
Augmentine	1	43 (97.72%)	5	16 (76.19%)	4	7 (63.6%)	0	9 (100%)	2	3 (60%)
Ciprofloxacin	3 6	8 (18%)	20	1 (4.76%)	1 0	1 (9.1%)	4	5 (55.55%)	3	2 (40%)
Ceftriaxone	2 6	18 (40.9%)	1	20 (95.23%)	9	2 (18.18%)	1	8 (88.88%)	1	4 (80%)
Levofloxacin	3 5	9 (20.45%)	11	10 (47.6%)	1 0	1 (9.1%)	2	7 (77.77%)	5	0 (100%)
Gentamicine	1 2	32 (72.72%)	14	7 (33.33%)	6	5 (45.5%)	2	7 (77.77%)	4	1 (20%)
Cefixime	3 0	14 (31.8%)	1	20 (95.23%)	6	5 (45.5%)	0	9 (100%)	1	4 (80%)

Co-Trimoxazole	2 8	16 (36.36%)	13	8 (38%)	7	4 (36.36%)	0	9 (100%)	3	2 (40%)
Cefadroxil	3 3	11 (25%)	13	8 (38%)	3	8 (72.7%)	1	8 (88.88%)	3	0 (0%)

المناقشة:

التهاب الأذن الوسطى الفيحي المزمن هو أحد الأمراض الأذنية الشائعة وخاصة في البلدان النامية. أظهرت الدراسة أن ذروة حدوث التهاب الأذن الوسطى المزمن كان في الفئة العمرية دون السنتين (40%)، يليها الفئة العمرية 2-5 سنوات (25.55%)، في حين كان الحدوث الأقل لدى مجموعة المرضى بعمر 10-15 سنة (15.55%)، أي أنه كان هناك انخفاض في معدل الإصابات مع زيادة عمر الأطفال، وهذا ما توافق مع دراسة Okesolao 2012²⁰. ويعود سبب ازدياد الإصابات لدى الأصغر عمراً إلى الوضع التشريحي لقناة أوستاش عند الأطفال حيث تكون لديهم أفقية وواسعة وقصيرة مما يسهل مرور العوامل المرضية من البلعوم الأنفي إلى الأذن الوسطى²¹.

بلغ عدد المرضى إيجابيين الزرع الجرثومي 90 من أصل 112 (80.35%)، بينما أظهرت 22 عينة (19.65%) عدم نمو. تتماشى نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة Afolabi O وزملائه²، حيث كان الزرع الجرثومي إيجابياً بنسبة 80% من مرضى الدراسة، وبنسبة 75% في دراسة Prakash M وزملائه ودراسة Agrawal A وزملائه²².

وأظهرت دراستنا أن العقديات الرئوية *Streptococcus pneumonia* كانت أكثر الجراثيم المسببة لالتهاب الأذن الوسطى المزمن لدى مرضى الدراسة (=44) (48.88%)، تليها العقنوديات (23.33% =21)، ثم المتقلبات *Proteus* (12.22% =11)، ثم الزوائف *Pseudomonas* (9% =10) فالإيشريكية الكولونية *E.coli* (5.55% =5).

توافقت نتائجنا من حيث أن العقديات الرئوية هي الأكثر إحداثاً لـ CSOM مع نتائج دراسة Imane Es-said²³، ودراسة Kilpi T وزملائه²⁴، ودراسة²⁵

Vaidya MR ، في حين كانت العنقوديات هي الأكثر شيوعاً في دراسة Vaidya K وزملائه²⁶، ودراسة Latif A وزملائه²⁷ ودراسة Nia KM وزملائه²⁸، وكانت الزوائف *P. aeruginosa* هي الأكثر شيوعاً في مرضى CSOM حسب دراسة Nazir A وزملائه¹⁵ و Orji F¹ ودراسات أخرى^{23,24,25,26,27}.

يمكن أن يعزى اختلاف وتباين معدلات شيوع المسببات الجرثومية بين الدراسات إلى اختلاف الفئات العمرية لمرضى كل دراسة أو اختلاف العوامل البيئية والجغرافية، وكذلك إلى اختلاف طرق وثقافة استخدام الصادات الحيوية بين البلدان، حيث يكثر استخدامها عشوائياً في بعض البلدان في حين يكون تطبيقها في مناطق أخرى مرتبطاً بنتيجة اختبار التحسس للصادات.

يفيد اختبار الحساسية للصادات في اختيار الصاد الحيوي المناسب لعلاج CSOM. في هذه الدراسة، تباينت معدلات مقاومة الأنواع الجرثومية المعزولة للصادات الحيوية، فقد أظهرت العقديات الرئوية مقاومة للبنسلينات (Penicillin, Augmentine) في 95.45% و 97.72% من الحالات على التوالي، وهذا يتوافق مع العديد من الدراسات التي أظهرت مقاومة الجراثيم المعزولة لصادات البييتالاكتام³⁰. في حين أظهرت العقديات الرئوية معدلات عالية من الحساسية لـ Ciprofloxacin (36%) و Levofloxacin (35%). وكذلك كانت العنقوديات والزوائف والإيشريكية الكولونية مقاومة تماماً (100%) للبنسلين في دراستنا، وأظهرت الزوائف مقاومة بنسبة كبيرة لجميع الصادات المطبقة، وهذا ما أيدته نتائج دراسات أخرى^{15,22}. كما يتوافق أيضاً مع دراسة Menichetti F التي ذكرت أن أكثر المسببات الجرثومية (وهي حسب تلك الدراسة *E. coli* و *Klebsiella* و *P. aeruginosa*)، لوحظ أنها مقاومة لجميع صادات البييتا لاكتام، والفلوروكينولون والأمينوغلوكوزيدات³⁰. وأظهرت المكورات العنقودية حساسية عالية للسيبروفلوكساسين بشكل خاص، وكان كان السيبروفلوكساسين بشكل عام الصاد الأكثر فعالية تجاه الجراثيم المعزولة، وهذا يتماشى بشكل كبير مع دراسات عديدة^{15,22,28,30,31}.

الاستنتاجات والتوصيات:

التهاب الأذن الوسطى من الأمراض الشائعة عند الأطفال، وكان غالبية المرضى في دراستنا بعمر دون السنتين. أظهرت النتائج أن العقديات الرئوية

كانت أكثر الجراثيم المسببة لالتهاب الأذن الوسطى المزمن لدى مرضى الدراسة، ولوحظ ارتفاع معدل مقاومة الجراثيم المعزولة للعديد من الصادات الحيوية، وكان السيبروفلوكساسين الصاد الأكثر فعالية تجاه الجراثيم المعزولة. يوصى بالاستخدام الحكيم للصادات الحيوية المناسبة بعد التعرف على الجراثيم المسببة وإجراء اختبار التحسس للصادات.

References:

1. Orji F, Dike B. Observations on the current bacteriological profile of chronic suppurative otitis media in South Eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res* 2015;5:124–8
2. Afolabi O, Salaudeen A, Ologe F, Nwabuisi C, Nwawolo C. Pattern of bacterial isolates in the middle ear discharge of patients with chronic suppurative otitis media in a tertiary hospital in north central Nigeria. *Afr Health Sci* 2012;12:362–7.
3. Bluestone CD, Klein JO (1995). Otitis media in infants and children, 2nd W.C.Saunders company Philadelphia.;1-3/39-68/73-101/145-231.
4. Healy GB, Teele DW. The microbiology of chronic middle ear effusions in children. *Laryngoscope*. 1977;8:1472.
5. Daly A. Knowledge and attitude about otitis media risk: implication for prevention. *J Pediatr*. 1997;3(100):93–96
6. Brook I, Saantosa G. Microbiology of chronic suppurative otitis media in children in Surabaya, Indonesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1995;31:23–28.
7. Klein JO. (1994) Otitis media. *Clin Infect Dis*.;19:823. doi: 10.1093/clinids/19.5.823.

8. Alho OP. (1997) How common is recurrent acute otitis media. *Acta Otolaryngol Suppl.*;529:8–10. doi: 10.3109/00016489709124067
9. Gül HC et al. (2006) Microorganisms isolated from middle ear cultures and their antibacterial susceptibility in patients with chronic suppurative otitis media.
10. Nelson JD. (1988) Chronic suppurative otitis media. *Pediatr Infect Dis J.*;7:446–8. doi: 10.1097/00006454-198806000-00033.
11. Verhoeff M, (2006) Chronic suppurative otitis media: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*;70:1–12.
12. Abera B, et al. (2008) Biadeglegne F. Epidemiology of otitis media. *Inter J Paed Otolaryngol*; 72(6): 787- 792.
13. Daly KA. (1991) Epidemiology of otitis media. *Otolaryngol Clin North Am.*;24:775–782.
14. Prakash M, Lakshmi K, Anuraha S, Swathi GN. Bacteriological profile and their antibiotic susceptibility pattern of cases of chronic suppurative otitis media. *Asian J Pharm Clin Res* 2013;6:210–12
15. Nazir A, Kadri SM. Aerobic bacteriology of chronic suppurative otitis media: a hospital based study. *Int J Res Med Sci* 2014;2: 1521–5
16. Loy A, Tan A, Lu P. Microbiology of chronic suppurative otitis media in Singapore. *Singapore Med J* 2002;43:296–9
17. Kumar R, Srivastava P, Sharma M, Rishi S, Nirwan S, Hemwaniand K. Isolation and antimicrobial sensitivity profile of bacterial agents in chronic suppurative otitis media patients at NIMS Hospital. *Jaipur IJPBS* 2013;3:265–9

- 18.Howard D (2007). Intercultural cumunication and Conductive hearing loss. J. First Peoples Child Family Rev., 3(4): 97.
- 19.Clinical Laboratory Standards Institute (2011) Performance standards for susceptibility testing; 21st informational supplement, CLSI M100-S21, Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, PA, U.S.A
20. A.O. Okesola & O.A. Fasina (2012). Trends in the Resistance Pateirn of Bacterial Pathogens of Otitis Media in Indian, Nigeria. African Journal of Clinical and Experimental Microbiology, 201176/21202
- 21.Bluestone CD, Klein JO. (2001) Microbiology.In: Bluestone CD, Klein JO, eds. Otitis media in infants and children. 3rd ed.Philadelphia, PA: W.B. Saunders,pp 79–1014.
- 22.Agrawal A, Kumar D, Goyal A, Goyal S, Singh N, Khandelwal G. Microbiological profile and their antimicrobial sensitivity pattern in patients of otitis media with ear discharge. Indian J Otol 2013;19:5–8
- 23.Imane Es-said, Rachid Mahdoufi, Maâmar Yagoubi, Mimoun Zouhdi. Isolation and Antibiotic Susceptibility of Bacteria from Otitis Media Infections in Children in Rabat Morocco. Journal of Biology, Agriculture and Healthcare, Vol.4, No.28, 2014.
- 24.Kilpi T, et al. (2001) Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J*; 20: 654 – 662.
- 25.Jacobs MR, et al (1998) Prevalence of antimicrobial–resistant pathogens in middle ear fluid; multinational

- study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother*; 42: 589 – 595.
26. Vaidya K, Madhup SK, Shrestha BL, Gautam A, Tuladha NR. Bacteriological and mycological profile of chronic suppurative otitis media among patients visiting Dhulikhel Hospital. *Ann Clin Chem Lab Med* 2015;1:37–41
27. Latif A. Prevalence of bacteria in chronic suppurative otitis media patients and their sensitivity patterns against various antibiotics in human population of Gilgit. *Pakistan J Zool* 2013;45: 1647–53
28. Nia KM, Sepehri G, Khatmi H, Shakibaie M. Isolation and antimicrobial susceptibility of bacteria from chronic suppurative otitis media patients in Kerman, Iran. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13:891–4
29. M R Mofatteh, F Shahabian Moghaddam , M Yousefi , M H Namael. A study of bacterial pathogens and antibiotic susceptibility patterns in chronic suppurative otitis media. *The Journal of Laryngology & Otology* (2018), 132, 41–45.
30. Menichetti F. Current and emerging serious Gram-positive infections. *Clin Microbiol Infect Suppl.* 2005;3:22–28.
31. de Miguel MI, Del Rosario QC, Bolaños RM, Ramos MA. Aetiology and therapeutic considerations in chronic otitis media. Analysis of a 5 year period [in Spanish]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;56:459–62

عزل الجراثيم المسببة لالتهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن عند الأطفال ودراسة حساسيتها للصادات الحيوية

اضطرابات الشحوم كعامل خطورة لتطور اعتلال الكلى السكري عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري في محافظة حمص السورية

طالبة الدراسات العليا: أحلام خالد كمال كلية الصيدلة - جامعة البعث

الدكتورة المشرفة: سلاف الوستوف

الملخص Abstract

يهدف البحث إلى تحري وجود ارتباط بين اضطرابات مستويات شحوم الدم والإصابة بالاعتلال الكلوي السكري لدى مرضى النمط الثاني من الداء السكري في محافظة حمص السورية.

جُمعت عينات بول عشوائية صباحية ودم صيامي من 75 مريضاً مصاباً باعتلال كلوي سكري (في المرحلتين الثالثة والرابعة) و 25 مريضاً مصاباً بالنمط الثاني من الداء السكري؛ دون وجود إصابة كلوية. أُجري عدداً من الفحوص الكيميائية الحيوية (اختبار سكر الدم الصيامي FBG والخضاب السكري HbA1c وملف الشحوم)، إضافة لحساب نسبة الألبومين إلى الكرياتينين ACR ومعدل الرشح الكبيبي GFR. استُخدم البرنامج الإحصائي (24) SPSS لإيجاد العلاقة بين المتغيرات المدروسة السابقة لدى هؤلاء المرضى؛ حيث عُدَّت الفروق معنوية عند ($P < 0.05$).

تبيّن وجود علاقة ارتباط بين كل من ACR و GFR مع اضطرابات شحوم الدم؛ أي أنّ ازدياد مستويات كل من البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL-C، ثلاثيات الغليسريد

اضطرابات الشحوم كعامل خطورة لتطور اعتلال الكلى السكرى عند مرضى النمط الثاني من الداء السكرى
في محافظة حمص السورية

TG والكوليسترول الكلي TC، وانخفاض مستويات البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL-C عند مرضى النمط الثاني من الداء السكرى تزيد من خطر الإصابة باعتلال الكلى السكرى لديهم.

أظهرت نتائج الدراسة أنّ مرضى النمط الثاني من الداء السكرى والمصابين باضطرابات شحوم الدم أكثر عرضة للإصابة باعتلال كلوي سكري مقارنةً مع الأشخاص غير المصابين باضطرابات شحوم الدم. كما تبيّن دور كل من ACR و GFR كمؤشر للإصابة باعتلال كلوي سكري لدى مرضى النمط الثاني من الداء السكرى.

الكلمات المفتاحية: اضطرابات شحوم الدم، اعتلال الكلى السكرى، النمط الثاني من الداء السكرى، نسبة الألبومين إلى الكرياتينين، معدّل الرشح الكبيبي.

Dyslipidemia as Risk Factor for Progression of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Homs, Syria

Abstract

The research aims to investigate presence of correlation between dyslipidemia and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes in Homs, Syria.

Random morning urine and fasting blood samples were collected from 75 patients with diabetic nephropathy (stages 3 & 4) and 25 patients with type 2 diabetes without renal disease. Then a number of biochemical tests were conducted (fasting blood glucose (FBG), Glycated hemoglobin (HbA1c), and lipid profile), in addition to calculating the ratio of albumin to creatinine (ACR) and glomerular filtration rate (GFR). The statistical analysis was performed using SPSS program to find the relationship between the previous variables studied in these patients. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

There are correlations between both of the ratio of albumin to creatinine (ACR) and glomerular filtration rate (GFR) with

dyslipidemia; an increasing in the levels of Low-Density Lipoprotein (LDL-C), triglycerides (TG).

The results of these study showed that patients with type 2 diabetes and those with dyslipidemia are more likely to develop diabetic nephropathy compared with people without dyslipidemia. ACR and GFR has a role as an indicator of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.

Keywords: Dyslipidemia, Diabetic Nephropathy, Type 2 diabetes mellitus, Albumin Creatinine Ratio, Glomerular Filtration Rate.

المقدمة Introduction:

يُعدّ اعتلال الكلى السكّري أحد أهم وأشيع المضاعفات للداء السكّري، [1] ويعتبر السبب الرئيسي للمرض الكلوي بالمرحلة النهائية End Stage of Renal Disease (ESRD) في العالم، حيث يمثل ما يقارب نصف المرضى الذين يخضعون للعلاج بالبدائل الكلوية [2].

يتطور اعتلال الكلى السكّري لدى أكثر من 30-40% من الأفراد المصابين بالداء السكّري، ويتوافق فقدان الوظيفة الكلوية مع التغيّرات النسيجية المرضية في الكلية؛ بما في ذلك السماكة التدريجية للأغشية القاعدية الكبيبية والأنبوبية و Glomerular and tubular basement membranes، توسّع مسراق الكلية Mesangial expansion، فقدان وإمحاء الخلايا الرّجلاء Podocyte effacement and loss، التليّف الأنبوبي الخلوي Tubule-interstitial fibrosis، والتكّسّ الزجاجي الشرياني Arteriolar hyalinosis [3]. يرتبط اعتلال الكلى السكّري أيضاً بشكل وثيق بمخاطر القلب والأوعية الدموية. في الواقع؛ تعدّ أمراض القلب والأوعية الدموية السبب الشائع للوفاة لدى الأشخاص المصابين باعتلال كلويّ سكّريّ، كما تعود معظم المخاطر المسببة للوفاة بالحوادث القلبية الوعائية، لدى المصابين بالداء السكّري، لوجود اعتلال كلى سكّريّ لديهم [4].

تكون اضطرابات شحوم الدّم، والذي تُعدّ عاملَ خطرٍ مهماً لأمراض القلب والأوعية الدموية، معقّداً في الاعتلال الكلوي السكّري [5]؛ حيث يُلاحظ عند المرضى المصابون باعتلال كلى سكّريّ عدّة شذوذات في المستويات البلازمية للبروتينات الشحمية [6]. وغالباً ما يُبدي الأشخاص الذين يعانون من بيلة ألبومينية زهيدة microalbuminuria أو بيلة بروتينية صريحة overt proteinuria ارتفاعاً في المستويات البلازمية للبروتين

الشحمي منخفض الكثافة جداً (VLDL) Very Low-Density Lipoprotein،
البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL-C) Low-Density Lipoprotein،
وثلاثيات الغليسيريد Triglycerides. إلا أن المستويات البلازمية للبروتين الشحمي
مرتفع الكثافة (HDL-C) High-Density Lipoprotein أقل مما هي عليه عند
المرضى الذين لا يعانون من بيلة ألبومينية normoalbuminuria. وبالإضافة إلى
الشذوذات في كميات البروتينات الشحمية فقد تم الإبلاغ عن وجود شذوذات في أقطار
جزيئات LDL؛ حيث وُجد أنها أصغر عند المرضى المصابين باعتلال كلوي سكري
مقارنةً مع السكريين غير المصابين باعتلال كلوي سكري [7،8،9]. إن جميع الشذوذات
في البروتينات الشحمية المشار إليها في الأعلى تصبح أكثر خطورة مع انخفاض
الوظيفة الكلوية وتزايد مستويات البيلة الألبومينية [10].

تم وضع فرضية "السمية الكلوية المُحدثة بالشحوم Lipid Nephrotoxicity Hypothesis" في عام 1982؛ حيث تم افتراض أن المرض الكلوي المزمن مرتبط
بخلل في مستويات شحوم الدم [5]. أظهرت عدة دراسات دور الشحوم في تطوير
الاعتلال الكلوي؛ ومع ذلك فإن بعض الدراسات أظهرت نتائج مخالفة [11،12]. لذا لا
يزال من غير المؤكد وجود تأثير واضح لـ TG، TC، LDL-C، HDL-C على تطوير
اعتلال كلوي وإلى أي درجة.

هدف البحث: يهدف البحث إلى معرفة وجود تأثير لاضطرابات مستويات شحوم الدم
على الوظيفة الكلوية لدى مرضى النمط الثاني من الذء السكري، في محافظة حمص
السورية، وبالتالي هل يمكن اعتبار هذه الاضطرابات عامل خطر لترقي الإصابة الكلوية
لديهم.

مواد وطرائق البحث **Materials & Methods**:

جُمعت العينات الخاصة بهذه الدراسة من المرضى المراجعين لعيادات أطباء الكلية وعيادات الغدد الصم في مدينة حمص، واختيار 75 فرداً مطابقين لمواصفات مجموعة الدراسة التي اشترطت خلوهم من الأمراض التالية (النمط الثاني من الداء السكّري والمصابين باعتلال كلوي غير سكري، النمط الأول من الداء السكّري، فشل قلب احتقاني، حمى شديدة، الخباثات). وقد تم توزيع الاستبيانات واختيار الأفراد المراجعين للعيادات المذكورة سابقاً في الفترة الواقعة بين 2019/9/23 حتى 2020/2/28.

جُمعت العينات بعد توقيع الأفراد المشاركين على موافقة مستتيرة تتضمن سرية المعلومات وتوضح أهداف البحث وتوجهاته.

جُمعت عينات بول صباحي عشوائي في عبوات جمع بول عقيمة من 75 مريضاً مصاباً باعتلال كلوي سكري (مجموعة المرضى)، 25 مريضاً مصاباً بالنمط الثاني من الداء السكّري بدون وجود اعتلال كلوي (مجموعة شاهدة). كما تم جمع عينات دم صيامي بالتزامن مع عينات البول من كلا المجموعتين. كان توزع هذه العينات حسب الجنس، الفئات العمرية كما هو موضح في الجدول (1).

من شروط جمع عينات البول العشوائي الصباحية ما يلي: عدم وجود إنتانات في السبيل البولي، عدم وجود بيلة دموية. أمّا عينات الدم فيجب أن تُجمع على الرّيق بعد صيام 8-12 ساعة.

الجدول(1): توزع مجموعات عينة الدراسة.

المواصفات	الفئات	مجموعة المرضى العدد (%)	المجموعة الشاهدة العدد (%)
الجنس	ذكور	43 (57.3%)	11 (44%)
	إناث	32 (42.7%)	14 (56%)
	المجموع	75 (100%)	25 (100%)
الفئة العمرية	55-45	19 (25.3%)	9 (36%)
	65-56	33 (44%)	7 (28%)
	65<	23 (30.7%)	9 (36%)
	المجموع	75 (100%)	25 (100%)

المواد المستخدمة **Materials**:

- عتيدة لفحص الغلوكوز في الدم / Spanish/ Biosystem
- عتيدة لفحص ثلاثيات الغليسريد / Spanish/ Biosystem
- عتيدة لفحص الكوليسترول الكلي / Spanish/ Biosystem
- عتيدة لفحص البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL / Spanish/ Biosystem
- عتيدة لفحص البروتين الدهني مرتفع الكثافة HDL / Spanish/ Biosystem
- عتيدة لقياس الخضاب السكري / Germany/ Human
- عتيدة لقياس بيلة الألبومين المجهرية في البول / Spanish/ Biosystem
- عتيدة لقياس الكرياتينين في البول / Spanish/ Biosystem

الطرائق **Methods**:

جُمعت عتبات الدم والبول من الأشخاص في مجموعتي المرضى والشاهدة، حيث جُمع 5 ml من الدم ووضع 2.5 ml في أنبوب يحوي مانع التخثر EDTA لمقايسة

الخصاب السكّري HbA1c مباشرة على الدّم الكامل، و 2.5 ml وُضعت في أنبوب بلاستيكي جاف تمّ وُضعت في حمّام مائي في الدّرجة 37°C لمدة نصف ساعة، وبعد ذلك تمّ فصل المصل عن المكونات الخلوية باستخدام جهاز الطرد المركزي centrifuge بسرعة 3000 rpm لمدة 10 دقائق، وإجراء مجموعة من التحاليل المخبرية (LDL-C ، TC HDL-C،TG ،FBG) على المصل مباشرة دون تجميد، وذلك في مخبري البحث العلمي والكيمياء الحيويّة السريريّة في كلية الصيدلة في جامعة البعث. أمّا عيّنات البول فقد جُمعت في عبوات عقيمة مخصّصة للاستخدام لمرة واحدة فقط، وبعد رجّها تمّ وضع قسم منها في أنابيب بلاستيكية مخروطية ليتمّ تنقيتها بعد ذلك الطرد المركزي بسرعة 3000 rpm لمدة 10 دقائق، حيث أُخذَ القسم الطافي من العينة وتمّ قياس بيلة الألبومين الزهيدة والكرياتينين فيه مباشرة.

أُجريت اختبارات LDL-C ،HDL-C ،TC ،TG ،FBG في عينات المصل، واختبار HbA1c في عيّنات الدّم الكامل (بدون تثقيب) باستخدام العتائد التجارية المذكورة سابقاً؛ ووفقاً للتعليمات الموجودة في النّشرات المرفقة مع العتائد. تمّ قياس قيم تلك المتغيّرات المخبرية بواسطة جهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer من نوع (Biochemocal Systems International Srl- Model 3000 Evolution- Cod. RM4030 -Italy).

اضطرابات الشحوم كمعامل خطورة لتطور اعتلال الكلى السكري عند مرضى النمط الثاني من الذء السكري
في محافظة حمص السورية

بعد تثقيف البول؛ أخذ القسم الطافي من البول ومُدّد بنسبة 1/50 ثم أُجريت عليه مقايسة كل من بيلة الألبومين الزهيدة، بطريقة المقايسة الطيفية بمقياس العكر Turbidimetry، والكرياتينين؛ بطريقة "جافيه Jaffe" اللونية الحركية، وباتباع التعليمات المرفقة في نشرات العتائد المذكورة سابقاً لكلّ منهما. ثم قيست قيم هذين المتغيرين باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي السابق.

تمّ حساب نسبة الألبومين إلى الكرياتينين ACR؛ وذلك للتقليل من التغيّرات في تمديد أو تركيز عينة البول الصباحية العشوائية. وحساب ACR اعتماداً على المعادلة التالية:

$$100 * \frac{\text{تركيز الألبومين في البول (mg/L)}}{\text{تركيز الكرياتينين في البول (mg/dl)}} = \text{نسبة الألبومين إلى الكرياتينين (mg/g)}$$

✓ وتكون قيمها المرجعية كالتالي:

Normoalbuminuria طبيعية 30 mg/g ≥

Microalbuminuria بيلة ألبومين زهيدة 300–30 mg/g

Macroalbuminuria بيلة ألبومين كبيرة 300 mg/g ≤

• كما قُدّرت قيمة معدّل الرشح الكبيبي GFR؛ وذلك عبر تطبيق المعادلة التالية:

$$\text{eGFR} = 186 \times [(\text{تركيز الكرياتينين المصلي (mg/dl)})^{-1.154} \times (\text{العمر (yr)})^{-0.203} \times 0.742 \text{ (female)}]$$

التحليل الإحصائي **Statistical test**: تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام البرنامج الإحصائي (Statistical Package for Social Sciences (SPSS)، النسخة الرابعة والعشرون (version 24)، وذلك باستخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

الجدول (2): الاختبارات الإحصائية المستخدمة.

اسم الاختبار	وصف	الاستخدام
Independent Samples Test	T لعينتين مستقلتين	مقارنة بين متوسطي عينتين مستقلتين
Linear Regression	الانحدار الخطي البسيط	ايجاد نموذج تنبؤي للعلاقة بين متغير مستقل ومتغير تابع
Pearson Correlation	الارتباط بيرسون بواسطة	تحديد العلاقة بين متغيرات كمية

حيث أن الفروق عند عتبة الدلالة ($P \text{ value} < 0.05$) أعتبرت مهمة إحصائياً.

النتائج Results:

1. توصيف متوسطات المتغيرات المدروسة ضمن مجموعتي الدراسة (العينة الشاهدة، عينة المرضى)

يوضح الجدول (3) المقارنة بين مجموعتي الدراسة (عينة المرضى، العينة الشاهدة) بحسب أدنى وأعلى قيمة للمتغيرات المدروسة، المتوسط والانحراف المعياري.

الجدول (3): توصيف المتغيرات المدروسة وفق مجموعتي عينة الدراسة (مجموعة المرضى، المجموعة الشاهدة).

المتغيرات	نوع العينة	عدد	ادنى قيمة	أعلى قيمة	متوسط \pm انحراف معياري
LDL-C	المجموعة الشاهدة	25	70.2	97.0	81.32 \pm 8.07
	مجموعة المرضى	75	58.4	184.0	141.9 \pm 30.02
HDL-C	المجموعة الشاهدة	25	37.1	70.6	55.84 \pm 8.52
	مجموعة المرضى	75	25.3	60.3	38.16 \pm 6.89
TC	المجموعة الشاهدة	25	128.0	210.0	163.17 \pm 22.71
	مجموعة المرضى	75	145.7	319.0	219.47 \pm 35.29
TG	المجموعة الشاهدة	25	57.0	250.0	154.48 \pm 40.54
	مجموعة المرضى	75	130.8	523.0	252.55 \pm 59.14
FBG	المجموعة الشاهدة	25	112.0	230.0	166.32 \pm 36
	مجموعة المرضى	75	130.9	342.0	272.7 \pm 39.45
HbA1c	المجموعة الشاهدة	25	5.0	8.2	6.59 \pm 1.01
	مجموعة المرضى	75	7.2	11.9	8.67 \pm 0.54
ACR	المجموعة الشاهدة	25	4.2	29.1	13.51 \pm 8.29
	مجموعة المرضى	75	31.7	685.7	344.67 \pm 126.71
GFR	المجموعة الشاهدة	25	45.9	246.1	140.69 \pm 57.58
	مجموعة المرضى	75	19.4	56.1	34.98 \pm 7.68

2. مقارنة متوسطات المتغيرات المدروسة ضمن مجموعتي الدراسة (المجموعة

الشاهدة، مجموعة المرضى)

يوضح الجدول (4)، وبناءً على اختبار T لعينتين مستقلتين، أنّ متوسطات المتغيرات المدروسة لمجموعة المرضى أكبر من متوسطات المتغيرات المدروسة للمجموعة الشاهدة، باستثناء المتغيرات (HDL-C، GFR) والتي وُجِدَ فيها أنّ متوسطات هذه المتغيرات لدى المجموعة الشاهدة أكبر مما هي عليه لدى مجموعة المرضى؛ بفارق معنوي ($P < 0.05$).

الجدول (4): نتائج اختبار T لعينتين مستقلتين.

التقييم الإحصائي	p-value	المجموعة الشاهدة (25)	مجموعة المرضى (75)	مجموعات الدراسة
		متوسط \pm انحراف معياري	متوسط \pm انحراف معياري	المتغيرات
فرق معنوي	0.000	8.07 \pm 81.32	30.02 \pm 141.90	LDL-C
فرق معنوي	0.000	8.52 \pm 55.84	6.89 \pm 38.16	HDL-C
فرق معنوي	0.000	22.71 \pm 163.17	35.29 \pm 219.47	TC
فرق معنوي	0.000	40.54 \pm 154.48	59.14 \pm 252.55	TG
فرق معنوي	0.000	36.0 \pm 166.32	39.45 \pm 272.70	FBG
فرق معنوي	0.000	1.01 \pm 6.59	0.54 \pm 8.67	HbA1c
فرق معنوي	0.000	8.29 \pm 13.51	126.71 \pm 344.67	ACR
فرق معنوي	0.000	57.58 \pm 140.69	7.68 \pm 34.98	GFR

3. دراسة علاقة نسبة الألبومين إلى الكرياتينين ACR مع باقي المتغيرات ضمن

عينة المرضى

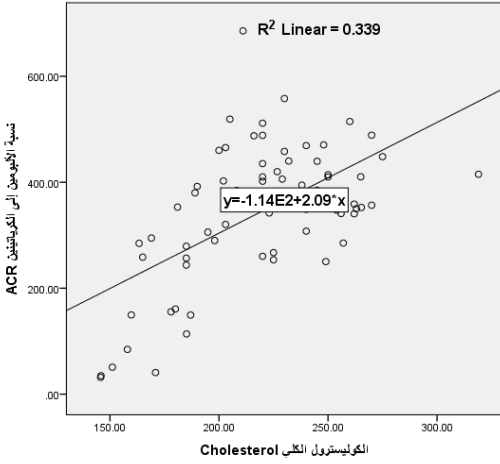
يُلاحظ من الجدول (5) وجود علاقة ارتباط إيجابية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، بين ACR وكل من المتغيرات (LDL-C، TC، TG، FBG، HbA1c)، كما هو موضح في الأشكال (1، 2، 3، 4، 5) بالترتيب، وتوجد علاقة ارتباط سلبية ذات دلالة

اضطرابات الشحوم كعامل خطورة لتطور اعتلال الكلى السكري عند مرضى النمط الثاني من الذاء السكري في محافظة حمص السورية

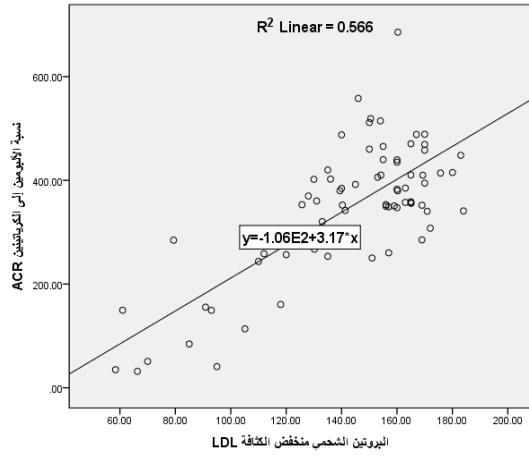
إحصائية بين ACR و HDL-C، كما هو موضح في الشكل (6). كما يوضح الجدول عدم وجود علاقة ارتباط بين ACR وكلاً من الفئة العمرية والجنس ($P > 0.05$).

جدول (5): نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لدراسة علاقة الارتباط بين ACR وباقي المتغيرات.

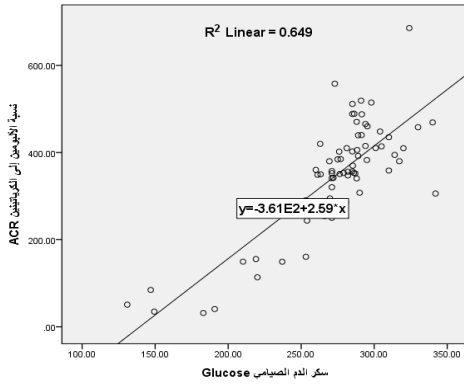
الارتباط	p-value	معامل ارتباط بيرسون	المتغيرات
إيجابي معنوي	0.000	0.752**	LDL
سلبي معنوي	0.000	-0.589**	HDL
إيجابي معنوي	0.004	0.582**	TC
إيجابي معنوي	0.000	0.514**	TG
إيجابي معنوي	0.000	0.806**	FBG
إيجابي معنوي	0.000	0.606**	HbA1c
لا توجد علاقة	0.191	-0.153	الفئة العمرية
لا توجد علاقة	0.395	0.100	الجنس



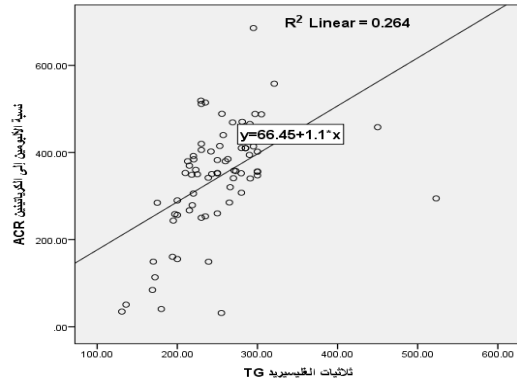
الشكل (2): العلاقة بين ACR و TC.



الشكل (1): العلاقة بين ACR و LDL-c.

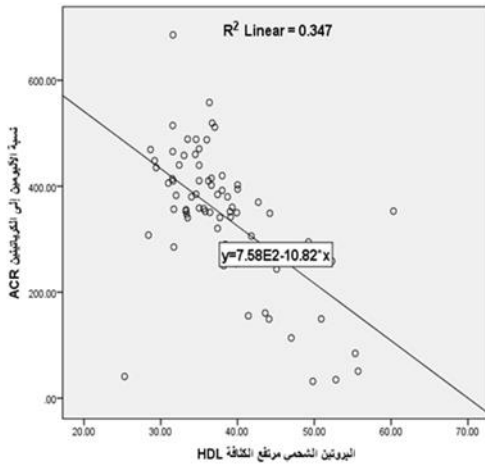


الشكل (4): العلاقة بين ACR و FBG.

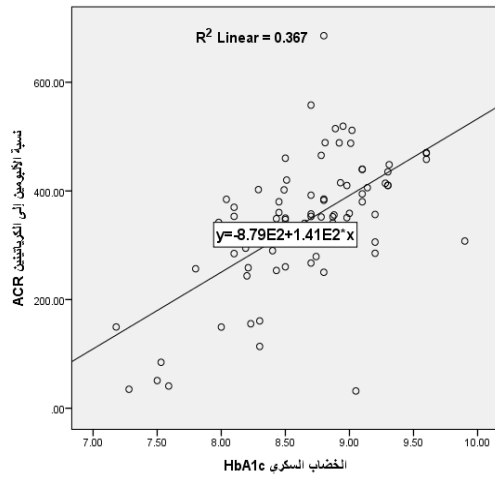


الشكل (3): العلاقة بين ACR و TG.

اضطرابات الشحوم كعامل خطورة لتطور اعتلال الكلى السكري عند مرضى النمط الثاني من الذاء السكري في محافظة حمص السوريّة



الشكل (6): العلاقة بين ACR و HDL-C.



الشكل (5): العلاقة بين ACR و

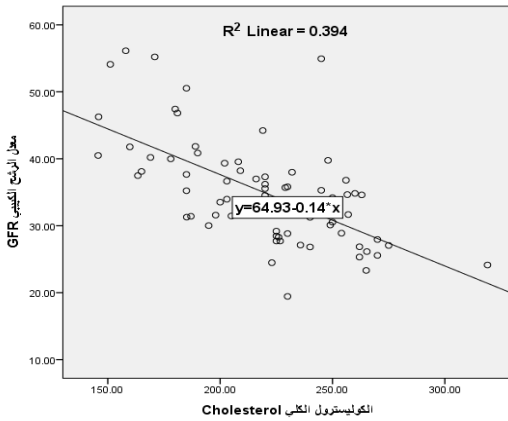
HbA1c.

4. دراسة علاقة ارتباط معدّل الرشح الكبيبي GFR مع باقي المتغيرات ضمن عيّنة المرضى

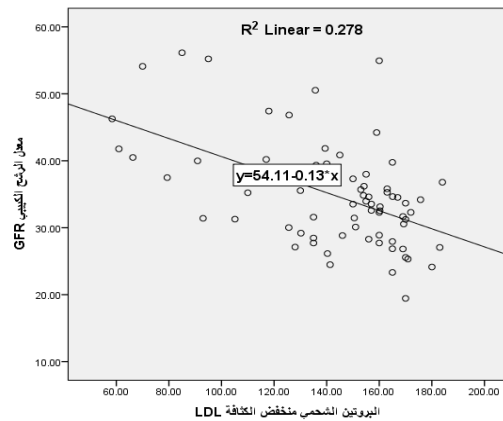
يُلاحظ من الجدول (6) وجود علاقة ارتباط سلبية ذات دلالة إحصائية بين GFR وكل من المتغيرات (HbA1c، FBG، TG، TC، LDL-C) كما في الأشكال (7، 8، 9، 10، 11) على التوالي، كما يُلاحظ وجود علاقة ارتباط إيجابية ذات دلالة إحصائية بين GFR و HDL-C، كما في الشكل (12)، كما يوضح الجدول عدم وجود علاقة ارتباط بين GFR والفئات العمرية، بالإضافة لوجود علاقة ارتباط بين GFR والجنس (احتمال إصابة الذكور ضعف احتمال الإصابة عند الإناث)

جدول (6): نتائج تحليل الارتباط باستخدام بيرسون لدراسة علاقة الارتباط بين GFR وباقي المتغيرات.

الارتباط	p-value	معامل ارتباط بيرسون	المتغيرات
سلبى معنوي	0.000	-0.527**	LDL-C
إيجابي معنوي	0.000	0.414**	HDL-C
سلبى معنوي	0.000	-0.627**	TC
سلبى معنوي	0.000	-0.397**	TG
سلبى معنوي	0.000	-0.586**	FBG
سلبى معنوي	0.000	-0.409**	HbA1c
لا يوجد علاقة	0.625	-0.057	الفئة العمرية
معنوي	0.000	0.606**	الجنس

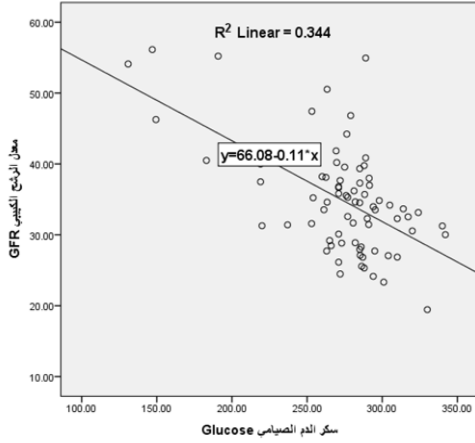


الشكل (8): العلاقة بين GFR و TC.

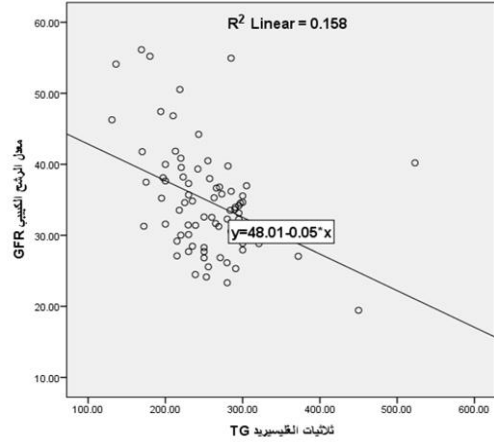


الشكل (7): العلاقة بين GFR و LDL-C.

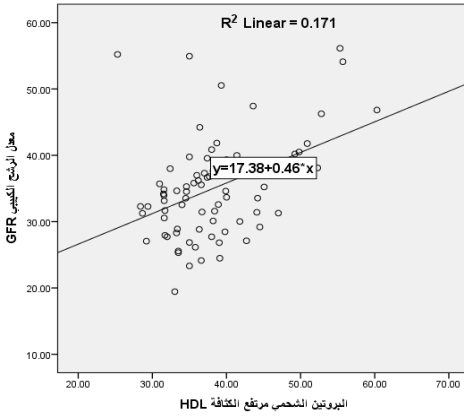
اضطرابات الشحوم كمعامل خطورة لتطور اعتلال الكلى السكري عند مرضى النمط الثاني من الذء السكري في محافظة حمص السوريّة



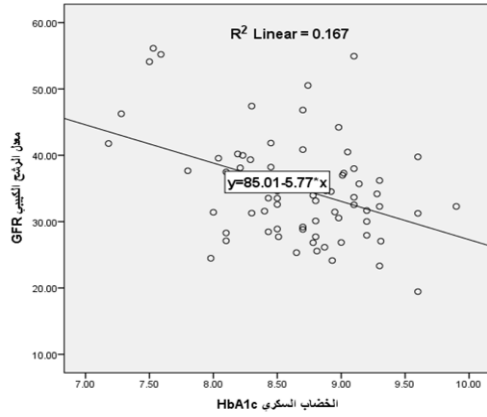
الشكل (10): العلاقة بين GFR وFBG.



الشكل (9): العلاقة بين GFR وTG.



الشكل (12): العلاقة بين GFR وHDL-c.



الشكل (11): العلاقة بين GFR وHbA1c.

المناقشة Discussion:

كانت هذه الدراسة هي الأولى في سورية والتي تبحث عن علاقة اضطرابات الشحوم مع تطوّر اعتلال كلى سكري لدى مرضى النمط الثاني من الداء السكري، وقد خلّصت هذه الدراسة إلى أنّ اضطرابات كلٍّ من المستويات البلازمية لـ TG، TC، HDL-C، LDL-C، FBG، HbA1c هي عوامل خطر للإصابة باعتلال الكلى السكري لدى مرضى النمط الثاني من الداء السكري. حيث كان الارتباط إيجابياً بين ACR وكلٍّ من (LDL-C، TC، TG)، أمّا مع البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL-C فقد كانت علاقة الارتباط سلبية، وقد جاءت هذه النتائج متوافقة مع عدّة دراسات؛ كالدراسة التي أجريت في باكستان عام 2005، والدراسة التي أجريت في مصر عام 2014، والدراسة التي أجريت في تايوان عام 2009 [15،14،13]. كما تمّ حساب معدّل الرشح الكبيبي GFR وتقييم وجود علاقة ارتباط بين GFR والمستويات البلازمية لكل من TG، TC، HDL-C، LDL-C، FBG، HbA1c، حيث خلّصت الدراسة إلى وجود علاقة ارتباط بين معدّل الرشح الكبيبي GFR واضطرابات الشحوم في الدم، وكان الارتباط عكسياً بين GFR وكلٍّ من (LDL-C، TC، TG)، أمّا مع البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL فكانت علاقة الارتباط إيجابية. وقد جاءت هذه النتائج متوافقة مع عدّة دراسات؛ كالدراسة التي أجريت في تايلاند عام 2020، والدراسة في البرازيل عام 2005 [17،16]. إلا أنها كانت غير متوافقة مع الدراسة التي أجريت في أستراليا عام 2005، وربما يعود ذلك إلى أنّ أغلب المرضى في تلك الدراسة من القوقازيين [18].

وقد يُعزى هذا إلى الآليات المتضمنة في الآلية المرضية للاعتلال الكلوي، حيث وُجد أنّ الشحوم الجائلة في الدوران ترتبط وتُحتبس من قبل جزيئات المطرق خارج الخلوي extracellular matrix، حيث تخضع عندها للأكسدة مما يزيد من تشكّل عدة أنماط من

الأوكسجين التفاعلي، والتي تتدخل في الآلية الإمرضية للكلية والأوعية الدموية. تقوم البالعات macrophage بهضم الشحوم المؤكسدة متحوّلةً إلى خلايا رغويةً foam cells، والتي تحرّر بدورها سيتوكينات تقوم بجذب المزيد من البالعات إلى مكان الأذية، وتؤثر على توضع الشحوم، وظيفة الخلايا البطانية، وتكاثر الخلايا الوعائية الملساء. كما ينبه LDL إنتاج عوامل جذب كيميائية تسبب بدورها ثخانة المطرق الخلوي. كما أنّ أية أذية كبرى قد تسبب تغييراً في نفاذية الغشاء القاعدي، مؤدياً لبيئة بروتينية شحمية lipoproteinuria. تعدّل البروتينات الشحمية المرتشحة من الشحونات السالبة للغشاء الكبيبي القاعدي، وتتوضع في خلايا المسراق والتي تتأذى بشكل مباشر نتيجة توضع هذه البروتينات الشحمية وخاصة LDL المؤكسد، الذي يقوم بدوره بتفعيل البالعات لتنتج عوامل نمو تحفّر بدورها اصطناع الكولاجين مؤدياً لتكاثر خلايا المسراق [19،20].

كما أثبتت الدراسة وجود علاقة ارتباط طردية بين نسبة الألبومين إلى الكرياتينين ACR وكلّ من HbA1C، FBG؛ وتوافقت هذه النتيجة مع العديد من الدراسات كالدراسة التي أجريت في باكستان عام 2005، والدراسة التي أجريت عام 2009 في تايوان [13،15].

وبدراسة العلاقة بين GFR وكلّ من HbA1C، FBG تبين وجود علاقة ارتباط عكسية بين GFR وكلّ من HbA1C، FBG. وجاءت هذه النتيجة متوافقة مع عدّة دراسات؛ كالدّراسة التي أجريت في تايلاند عام 2020، والدراسة في البرازيل عام 2005 [16،17]. إلا أنّها كانت غير متوافقة مع الدّراسة التي أجريت في كوريا عام 2018، وقد عزّت ذلك إلى العمر الكبير لأفراد العينة (بمتوسط 70.4 سنة)، وهذا عامل مهمّ في تطوّر الإصابة الكلوية، لذا لم يظهر تأثير مستويات الخضاب السكري على تطوّر إصابة كلوية لدى مرضى السكري [21].

ويُعزى هذا إلى أن ارتفاع سكر الدم يحفز زيادة التعبير عن مختلف عوامل النمو وتعديل أنماط مختلفة من السيتوكينات، والتي تساهم بمجملها في إحداث أذية كلوية، فقد لوحظ زيادة هامة في التعبير عن عامل النمو المشتق من الصفائح، حيث أن موقع التعديل لهذا العامل مجاور لمناطق التليف الخلالي *interstitial fibrosis*، وهو أمر مهم في الآلية الإمبراضية للتليف عند حدوث الأذية الكلوية [22].

وعند مقارنة كلٍّ من *GFR*، *ACR* مع الفئات العمرية لم تجد الدراسة علاقة ذات دلالة إحصائية بينهما ($P=0.191$ ، $P=0.625$ على التوالي)، حيث وُجد أن الإصابة باعتلال الكلى كإحدى اختلاطات الداء السكري، وتتفق هذه النتيجة مع عدة دراسات أخرى، كالدراسة التي أجريت في عُمان عام 2012 والدراسة التي أجريت في تركيا في العام ذاته [23، 24].

أما عند مقارنة كلٍّ من *GFR*، *ACR* مع الجنس؛ وجدت الدراسة علاقة ذات دلالة إحصائية بين *GFR* والجنس /1إناث: 2 ذكور/ ($P=0.000$)، توافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجريت في النرويج عام 2006، [25] بينما لم تجد الدراسة علاقة بين *ACR* والجنس ($P=0.395$)، وتوافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجريت في تايبوان عام 2009 إلا أنها لم تتوافق مع الدراسة التي أجريت في عُمان عام 2012 [15، 23].

ربما يعزى هذا الارتباط بين *GFR* والجنس، بالرغم من عدم وجود ارتباط مع *ACR*، إلى تضمين الجنس كمتغير في معادلة حساب *GFR*.

الاستنتاجات: Conclusion:

- ❖ يمكن الاعتماد على مشعر نسبة الألبومين إلى الكرياتينين ACR بالإضافة لتقدير قيمة معدّل الرشح الكبيبي GFR لتقييم وجود اعتلال كلى سكري.
- ❖ يمكن اعتبار اضطرابات الشحوم من العوامل المؤهّبة لتطور اعتلال الكلى السكري لدى مرضى النمط الثاني من الداء السكري.

التوصيات: Recommendations:

- ❖ تتّيف المرضى المصابين بالداء السكري حول عوامل الخطر القابلة للتعديل؛ خصوصاً هؤلاء الذين يملكون خطورة عالية لتطوّر اعتلال كلى سكري.
- ❖ إجراء التحاليل المخبريّة الدورية لبيلة الألبومين الزهيدة لمرضى النمط الثاني من الداء السكري؛ بالتزامن مع حساب قيمة GFR.
- ❖ إجراء دراسة سريرية لتقييم عوامل خطورة أخرى (ضغط الدم، العوامل الوراثية... الخ) لإصابة النمط الثاني من الداء السكري باعتلال الكلى السكري.

المراجع References

[1] ADAJD Care, 2020– Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes 2019, **Diabetes Care**, Vol. 43, pp. s135–s151.

[2] SARAN R, ROBINSON B et al. 2019 US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States, **American Journal of Kidney Disease**, vol.73, pp. s1–s772

[3] FIORETTO P, MAUER M, 2007 Histopathology of diabetic nephropathy, **Seminars in Nephrology**, vol. 27, pp. 195–207

[4] MATSUSHITA K, VAN DER VELDE M et al. 2010 Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis, **Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium**, vol. 375, pp.2073–2081.

[5] LIANG X, YE M et al. 2020–**The association between dyslipidemia and the incidence of chronic kidney disease in the general Zhejiang population: a retrospective study.** BMC Nephrology. China. 9p.

[6] SHOJI T, EMOTO M et al. 2001 Atherogenic lipoprotein changes in diabetic nephropathy, **Atherosclerosis**, vol. 156, pp. 425–433.

[7] JENKINS A, LYONS T et al. 2003 Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: Association with diabetic nephropathy, **International Society of Nephrology**, vol. 64, pp. 817–828.

[8] YOSHINO G, HIRANO T et al. 2002–Atherogenic lipoproteins and diabetes mellitus, **Diabetes Complications**, vol. 16, pp. 29–34.

[9] KAWANAMI D, MATOBA K et al. 2016– **Dyslipidemia in diabetic nephropathy**. Renal Replacement Therapy, Japan, 9p.

[10] CHEN H, GUH J, CHANG J, et al. 2005– Role of lipid control in diabetic nephropathy, **International Society of Nephrology**, Vol. 67, pp. S60–S62.

[11] TOZAWA M, ISEKI K et al. 2002–Triglyceride, but not total cholesterol or low density lipoprotein cholesterol levels, predict development of proteinuria. **Kidney Int**, Vol. 62, pp.1743–1749.

[12] TELBANI E, RAFFAT M et al. 2013– **Cystatin C and other markers of nephropathy among type 2 diabetic patients in**

Gaza Strip. Faculty of Science, Islamic University, Palastein, 1-109.

[13] AHMEDANI M, HYDRIE MZ et al. 2005 Prevalence of Microalbuminuria in Type 2 Diabetic Patients in Karachi: Pakistan A Multi-center Study, **the Pakistan Medical Association**, Vol. 55, pp. 382- 386.

[14] ABD-ALLHA E, HASSAN B et al. 2014 Small dense low-density lipoprotein as a potential risk factor of nephropathy in type 2 diabetes mellitus, **Endocrinology and Metabolism**, Vol. 18, pp. 94-98.

[15] SHEN F.C, CHEN C.Y et al. 2009 The Prevalence And Risk Factors Of Diabetic Nephropathy In Taiwanese Type 2 Diabetes— A Hospital-Based Study, **Acta Nephrological**, Vol. 23, PP. 90-95.

[16] NATA N, RANGSIN R et al., 2020 Impaired Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand, **Diabetes Research**, vol. 2020, pp.1-8.

[17] MURUSSI M, GROSS J.L et al. 2006 Glomerular filtration rate changes in normoalbuminuric and microalbuminuric Type 2

diabetic patients and normal individuals A 10-year follow-up, **Diabetes and Its Complications**, vol. 20, pp. 210– 215.

[18] PREMARTNE E, MACISAAC R. J et al 2005 Renal hyperfiltration in type 2 diabetes: effect of age-related decline in glomerular filtration rate, **Diabetologia**, vol. 48, pp.2486–2493.

[19] TREVISAN R, DODESINI A et al. 2006– **Lipids and Renal Disease**. the American Society of Nephrology, Italy, 3p.

[20] FRIED L, ORCHARD T et al. 2001 Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis, **CLINICAL NEPHROLOGY–EPIDEMIOLOGY– CLINICAL TRIALS**, Vol. 59, pp. 260–269.

[21] KIM K-S, PARK SW et al. 2018 Higher prevalence and progression rate of chronic kidney disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus, **Diabetes & metabolism**, Vol. 42, pp.224–232.

[22] JAYAKUMAR R. V. 2012 Risk factors in diabetic nephropathy, **Int J Diabetes Dev Ctries**, Vol. 32, pp.(:1–3)

[23] ALRAWAHI A H, RIZVI A. et al. 2012 Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in omani type 2 diabetics in Al-dakhiliyah region, **Oman medical journal**, Vol. 27, pp. 212–216.

[24] UNSAL A., KOC Y. et al. 2012 Risk factors for progression of renal disease in patient with diabetic nephropathy, **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, Vol. 16, pp.878–883.

[25] ERIKSEN B. O., and INGEBRETSEN O. C., 2006 The progression of chronic kidney disease: a 10–year population–based study of the effects of gender and age, **Kidney international** Vol. 69, pp.375–382

شبيوع المشعرة اللاصقة لدى المصابين بالتهاب اللثة والنسج حول السنية

الدكتور وليد خدام - كلية الصيدلة - جامعة البعث

الملخص:

المشعرة اللاصقة *Trichomonas tenax*، من الحيوانات الأولية التي توجد متعايشة في تجويف الفم لدى العديد من الأصحاء، وأكثر وجوداً لدى الذين يعانون من سوء نظافة الفم وأمراض اللثة والنسج حول السنية. تم في هذه الدراسة الكشف عن المشعرة اللاصقة بالفحص المجهرى الرطب والفحص بعد تلوين غيمزا لمحضرات مأخوذة من 180 من المرضى المصابين بالتهاب اللثة والنسج حول السنية و120 من أشخاص أصحاء كعينة مراقبة. كان 64 من المرضى (35.5%) إيجابيين بالفحص المجهرى. الفئة العمرية (31-40 سنة) لديهم النسبة الأعلى من *T.tenax* مقارنة بالفئات الأخرى، وكانت الإيجابية لدى الذكور بنسبة (35.18%) ولدى الإناث بنسبة (36.1%). وكانت إيجابية الفحص أكثر لدى المرضى ذوي الدرجة الأقل من نظافة الفم.

الكلمات المفتاحية: المشعرة اللاصقة، التهاب اللثة، التهاب النسج حول السنية.

Prevalence of *Trichomonas tenax* in patients with periodontal disease and gingivitis

Abstract:

Trichomonas tenax, a commensal oral protozoan. It is found in healthy and with poor oral hygiene peoples and patients with periodontal and gingival disease. Microscopic exam of wet preparation and giemsa-stained smears was performed to detect *Trichomonas tenax* in 180 patients with periodontal diseases and gingivitis, and 120 healthy peoples as control group. 64 (35.5%) of patients were positive by Microscopic exam. The age group (31-40) years have high incidence of *T.tenax* compared with an other groups. Incidence in males was (35.18%), and in females was (36.1%). *Trichomonas tenax*, is more frequently found in peoples with poor oral hygiene.

Key words: *Trichomonas tenax*, gingivitis, periodontitis

1- مقدمة Introduction:

تنتمي المشعرة اللاصقة *Trichomonas tenax* إلى الأولي Protozoa، جنس المشعرات *Trichomonas* الذي يضم ثلاثة أنواع (المشعرة المهبلية *Trichomonas vaginalis*، والمشعرة المعوية البشرية *intestinal Trichomonas hominis*، والمشعرة اللاصقة *Trichomonas tenax*)، وتعد المشعرة اللاصقة أصغر هذه الأنواع، وهي كثرية الشكل، بطول 12-20 ميكرومتر وعرض 5-6 ميكرومتر، تتحرك بواسطة خمسة سياط، أربعة منها تتجه للأمام وسوط خامس باتجاه النهاية الخلفية. تتكاثر بالانشطار الثنائي الطولي (1). تنتشر في جميع أنحاء العالم، وتوجد متعايشة في التجويف الفموي لدى 4 - 53% من البشر (2,3,4)، وتتغذى على بقايا الطعام في الفم. غير ممرضة عادةً، ويمكن أن توجد في اللثة وخبايا اللوزتين والقلم حول الأسنان وفي حالات التهاب النسيج الداعمة للأسنان. ولوجودها علاقة بظروف النسيج حول السنية ووجود نزوف في اللثة أو نخور سنية، ويمكن أن يكون لها دور في حدوث التهاب رئوي بها (5).

يمكن أن تعيش حتى 48 ساعة في اللعاب (6) وهي أكثر انتشاراً لدى كبار السن والمصابين بأمراض اللثة أو سوء نظافة الفم (7,8,9,10,11).

تنتقل العدوى بها عن طريق قطرات ورذاذ اللعاب والتقبيل أو عن طريق أدوات عيادة الأسنان والأيدي الملوثة والاستخدام المشترك لأدوات الطعام الملوثة باللعاب (12,13,14).

من الأعراض المحتملة التي يمكن أن تسببها المشعرة اللاصقة: تورم اللثة واحمرارها، تراجع اللثة، رائحة الفم الكريهة، نزيف عفوي أثناء تنظيف الأسنان. ويمكن أن تسبب التهاب قصبات ورثة بعد دخولها بالاستنشاق عن طريق البلعوم الأنفي (15,16).

2- الهدف من الدراسة The objective of the study:

هدفت هذه الدراسة إلى دراسة انتشار الإصابة بالمشعرة اللاصقة *Trichomonas tenax* لدى المصابين بالتهاب اللثة والنسج حول السنينة من مراجعي بعض عيادات الأسنان الخاصة عن طريق الكشف بالفحص المجهرى المباشر وبعد التلوين.

3- العينات والطرائق المستخدمة في الدراسة **Materials and methods**:

شملت الدراسة 180 من المرضى مراجعي العيادات السنينة المصابين بالتهاب اللثة أو النسج حول الأسنان، (108 ذكور، و72 إناث). تراوحت أعمارهم بين 16 و 58 سنة. تم أخذ العينات بإشراف الطبيب في العيادة. أُخذت عينات اللعاب من مجموعة الأصحاء بواسطة ماسحة معقمة Swab، ومن مجموعة المرضى من الجيوب اللثوية بواسطة أقماع ورقية Point paper، وعينات الفلح (اللويحة) بواسطة المكشطة scaler. وُضعت العينات في أنابيب تحوي على محلول فيزيولوجي 0.9%، ونُقلت إلى مخبر الأحياء الدقيقة في كلية الصيدلة بجامعة البعث.

للكشف عن المشعرة اللاصقة، أُجري الفحص المجهرى لمحضر من العينة بوضع بضع قطرات من المحلول الفيزيولوجي على شريحة زجاجية، وفُحصت مجهرياً بالتكبير X40. وتم تحضير محضر آخر من كل عينة وتلويته بملون غيمزا بعد التجفيف والتثبيت بالميتانول وفحصه مجهرياً بالتكبير X100.

تم تقييم المريض أنه إيجابي إذا كان الفحص المجهرى إيجابياً بأي من الطريقتين. تم إعداد استمارة لكل مريض بعد أخذ الموافقة المستنيرة، تتضمن البيانات اللازمة (الاسم، العمر، الجنس، السكن، العادات كالتدخين، ودرجة نظافة الفم،...).

تم تصنيف المرضى حسب: العمر، الجنس، ودرجة نظافة الفم (درجة 1: حتى 3/1 من أسطح الأسنان مغطاة بلويحة الأسنان، درجة 2: حتى 3/2 من أسطح الأسنان مغطاة بلويحة الأسنان؛ درجة 3: أكثر من ثلثي أسطح الأسنان مغطاة باللويحة).

في التحليل الإحصائي استخدم برنامج SPSS 24 ، حيث تم اعتبار الفروق عند عتبة الدلالة ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

4-النتائج Results:

تم الكشف عن المشعرة اللاصقة بالفحص المجهرى لدى 64 (35.5 %) من مجموع مرضى الدراسة.

حسب العمر، كانت المشعرة اللاصقة أكثر وجوداً لدى الفئة العمرية (31-40)، وأقل وجوداً لدى الفئة العمرية (>50).

الجدول (1): توزع العينات الإيجابية حسب العمر

العينات الإيجابية		العدد	العمر (سنوات)
النسبة %	العدد		
33.3	4	12	< 20
41.86	18	43	20 – 30
37.64	32	85	31 – 40
36.36	8	22	41 – 50
11.1	2	18	> 50
35.5	64	180	المجموع

$p > 0.05$

حسب الجنس، كانت الإيجابية لدى 38 من الذكور (35.18 %)، مقابل 26 من الإناث (36.1 %).

الجدول (2): توزع العينات الإيجابية حسب الجنس

العينات الإيجابية		العدد	الجنس
النسبة %	العدد		

شيوع المشعرة اللاصقة لدى المصابين بالتهاب اللثة والنسج حول السنية

35.18	38	108	ذكور
36.1	26	72	إناث
35.5	64	180	المجموع

$p > 0.05$

حسب درجة نظافة الفم، تم تصنيف المرضى إلى ثلاث درجات:

درجة 1 : اللويحة السنية تغطي حتى 3/1 سطح الأسنان

درجة 2 : اللويحة السنية تغطي حتى 3/2 من سطح الأسنان

درجة 3 : أكثر من ثلثي سطح الأسنان مغطى باللويحة السنية

وكانت نتائج إيجابية الكشف عن المشعرة اللاصقة كما في الجدول (3)

الجدول (3): توزع العينات الإيجابية حسب درجة نظافة الفم

العينات الإيجابية		العدد	درجة نظافة الفم
النسبة %	العدد		
20.45	9	44	1
36.78	32	87	2
46.93	23	49	3

$P < 0.05$

5- المناقشة Discussion:

شملت الدراسة الحالية 180 من مراجعي العيادات السنية من المصابين بالتهاب اللثة أو النسج حول الأسنان، وأظهرت النتائج أن نسبة انتشار المشعرة اللاصقة *Trichomonas tenax* كانت 35.5%، وهذا يقارب ما سجلته دراسة Ghabanchi J, et al. (2)، وكانت أعلى من النسب المسجلة في عدة دراسات تراوحت هذه النسب فيها بين 12% و 32% (4,17,18,19)، وأعلى كذلك مما سجلته دراسة (Mohammed

(20) *et al.*, 2007) في كركوك (11.45%)، وأقل من النسبة المسجلة في دراسة (Brook & Frederick, 1984) (21). وقد يعود هذا التفاوت في النتائج إلى اختلاف طرائق الكشف ونوع العينات المأخوذة، حيث استخدمنا في دراستنا الفحص المجهرى المباشر (الرطب) والفحص بعد التلوين للعينات، في حين استُخدمت طريقة الزرع في دراسة Brook & Frederick، والكشف باختبار PCR في دراسة Bracamonte–Wolf C, et al, 2014 (56%) (22) و Sombrook J, Russel 2001. (23).

في الدراسة الحالية كانت إيجابية الكشف عن المشعرة اللاصقة لدى الذكور بنسبة 35.18%، ولدى الإناث بنسبة 36.1%، دون وجود فارق ذي دلالة إحصائية ($P>0.05$). وهذه النتيجة تتقارب مع دراسة de Albuquerque RLCJ, 2011 (24) ودراسة Palmieri JR, 1984 (25) التي أظهرت أن نسبة الإصابة متقاربة لدى الجنسين. ولا تتفق مع دراسة Gharavi et al., 2006 التي بينت أن نسبة الإصابة أعلى لدى الذكور 37.6% مقابل 22.3% لدى الإناث (26)، وكذلك مع دراسة Bracamonte–Wolf C, et al (الذكور 32% مقابل 26% لدى الإناث) (22).

بالنسبة لانتشار الإصابة حسب العمر، أظهرت الدراسة الحالية أن النسبة كانت الأعلى (37.64%) لدى الشريحة العمرية 31–40 سنة، والأقل (11.1%) لدى المرضى فوق 50 عاماً، وهذا ما يتفق مع دراسة (Wayne et al., 2010) التي وجدت أن أدنى النسب المسجلة كانت للأعمار الأكثر من خمسين عاماً بمعدل 16.7% للإناث ولم تسجل أي إصابات في الذكور لدى هذه الأعمار (27)، وعزت ذلك إلى ضعف الاستجابة المناعية وقلة الاهتمام بالشروط الصحية، ولا يتفق مع دراسة Gharavi et al., 2006 التي كانت فيها أكثر الإصابات في عمر 21–30 (26)، وكذلك مع دراسة Bracamonte–Wolf C, et al حيث كانت فيها أكثر الإصابات في عمر 20–40

(22). في حين تشير بعض الدراسات إلى أن الإصابة بالمشعرة اللاصقة تزداد مع العمر (28,29,30).

فيما يتعلق بدرجة نظافة الفم، تم تصنيف المرضى إلى ثلاث درجات حسب المساحة التي تغطيها اللويحة من سطح الأسنان، تم الكشف عن المشعرة اللاصقة لدى 23 مريضاً من أصل 49 (46.93 %) من مرضى الدرجة الثالثة مقابل 9 من 44 (20.45%) من مرضى الدرجة الأولى، و 32 من 87 (36.78%) من مرضى الدرجة الثانية. وهذا يؤيد دراسة (Ray&Boehm,2005) حيث قلت الإصابة لديه بازدياد عدد مرات تنظيف الأسنان وأن هناك علاقة بين الاهتمام بنظافة الفم والأسنان ونسبة الإصابة بهذا الطفيلي (14).

الاستنتاجات:

- بلغت نسبة الإصابة الكلية بالمشعرة اللاصقة 35.5% من مرضى الدراسة المصابين بالتهاب اللثة والنسج حول السنية.
- كانت الإصابات مختلفة بين الإناث والذكور لجميع الأعمار مع عدم وجود فرق معنوي بين الجنسين.
- أكثر الإصابات كانت لدى الشريحة العمرية 31-40 سنة، والأقل لدى المرضى فوق 50 عاماً، دون وجود فروق معنوية.
- هناك علاقة بين الاهتمام بنظافة الفم والأسنان ونسبة الإصابة بالمشعرة اللاصقة، حيث كانت الإصابات أعلى كلما زادت المساحة من سطح الأسنان التي تغطيها اللويحة السنية.

6-References:

1. William, A.(1982), Note Oral Microbiology, Published by Mosby Uof Huston. Dentel Branch. Huston, Texas.

2. Ghabanchi J, et al. Prevalence of oral *Entamoeba gingivalis* and *Trichomonas tenax* in patients with periodontal disease and healthy population in Shiraz, southern Iran. Indian J Dent Res. 2010;21(1):89–91.
3. Šegović S, Granić J, Buntak–Kobler D, Potočki–Tukša K. *Trichomonas tenax* in human oral cavity. Acta Stomatol Croat. 1993;27:255–61.
4. Sarowska, J.;Wonjnicz, D.;Kaczkowski, H.and Jankowaski, S.(2004).The occurrence of *Entamoeba gingivalis* and *Trichomonas tenax* in patients with periodontal disease.Adv Clin Exp Med. J.13(2) :291–297.
5. Hamdan, S.; AlGhamdi, A. and Sukumran, A. (2007).Serum antibody level in smoker andNon–smoker Saudi subjects with chronic periodontitis. J. periodontol. 7(6):1043– 1050
6. Hersh SM. Pulmonary trichomoniasis and *Trichomonas tenax*. J Med Microbiol 1985;20:1–10.
7. HONIGBERG B M. *Trichomonas tenax*. In: Kreier J P, ed. Intestinal Flagellates, Histomonads, Trichomonads, Amoeba, Opalinids and Ciliates. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1978; 392– –405.
8. Sumaiah I, Rasha A. Evaluation of *Entamoeba gingivalis* and *Trichomonas tenax* in patients with periodontitis and

- gingivitis and its correlation with some risk factors. J Baghdad College Dentist. 2012;24:158–62.
9. Honigberg BM, Lee JJ. Structure and division of *Trichomonas tenax* (O.F. Muller). Am J Hyg. 1959;69(3):177–201.
10. Rashidi Maybodi F, Haerian Ardakani A, Fattahi Bafghi A, et al. The Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on *Trichomonas tenax* and *Entamoeba gingivalis* in Patients with Chronic Periodontitis. J Dent (Shiraz). 2016;17(3):171–176.
11. Marty M, Lemaitre M, Kemoun P, Morrier JJ, Monsarrat P. *Trichomonas tenax* and periodontal diseases: a concise review. Parasitology. 2017; 144(11):1417–25.
12. Mehr AK, Zarandi A, Anush K. Prevalence of Oral *Trichomonas tenax* in periodontal lesions of Down syndrome in Tabriz, Iran. J Clin Diagn Res. 2015;9(7):ZC88–90..
13. Wantland, W. and Luer, D. (1970). Correlation of some oral hygiene variable with age, sex and incidence of oral protozoa. J. Dental Res. 49: 293–297.
14. Ray ,G.& Boehm, J. S(2005), Natural Dentistry–The Secret,127 No Garden Ave, Clearwater FL 33755 (saveyourteeth.com).

15. Chiche, L.; Donati, S.; Corno, G.; Benoit, S.; Granier, I. and Chouraki, M. (2005). *Trichomonas tenax* in Pulmonary and pleural disease . Presse Med. J. 34: 1371– 1372.
16. Mallat, H.; Podglajen, I.; Havarde, V.; Mainardi, J.; Frappier, J. and Cornet, M. (2004). Molecular characterization of *Trichomonas tenax* causing Pulmonary infection. J. Clin Microbiol. 42: 3886–3887.
17. Feki A, Molet B. Importance of *Trichomonas tenax* and *Entamoeba gingivalis* protozoa in the human oral cavity. Rev. Odontostomatol, 1990;19(1): 37– 45.
18. Hayawan IA, Bayoumy MM. The prevalence of *Entamoeba gingivalis* and *Trichomonas tenax* in periodontal disease. J. Egypt Soc. Parasitol, 1992; 22(1): 101–5.
19. Vrablic J, Tomova S, Catar G, Randova L, Suttova S. Morphology and diagnosis of *Entamoeba gingivalis* and *Trichomonas tenax* and their occurrence in children and adolescents. Bratisl Lek List, 1991; 92(5): 241–46.
20. Mohammed A. Suheila, S .Ali, M., Omar, C. (2007), Prevalence of *Trichomonas tenax* and *Entameba gingivalis* among patients attending dental clinics in Kirkuk city, Evaluated Scientific J., Vol.20, No.1, pp:35–41.

21. Brooks, B. and Frederick, L.S. (1984), Oral protozoa . Isolation & ultra structure of *Trichomonas tenax* from clinical practice".trans. Am .Microsc. Soc., Vol. 103, pp: 376–382,1984.
22. Bracamonte–Wolf C, Herrera D, Orrego PR, Bravo J, Araya JE. Prevalencia de *Trichomonas tenax* en pacientes con periodontitis crónica generalizada severa utilizando PCR convencional. In: XXVI Reunión anual de IADR, División Chile; Santiago de Chile; 2014.
23. Sambrook J, Russel DW. Molecular cloning: A laboratory manual. 3rd edn,. Gld Spring Laboratory Press. New York. 2001.
24. de Albuquerque RLCJ, de Melo CM, de Santana WA, Ribeiro JL, Silva FA. Incidence of Entamoeba gingivalis and *Trichomonas tenax* in samples of dental biofilm and saliva from patients with periodontal disease. Revista Gaúcha de Odontología. 2011;59:35–40.
25. Palmieri JR, Halverson BA, Sudjadi ST, Purnomo MS. Parasites found in the mouths of inhabitants of three villages of South Kalimantan (Borneo), Indonesia. Trop Geogr Med. 1984;36(1):57–9.

26. Gharavi MJ, Hekmat S, Ebrahimi A, Jahani MR. Buccal cavity protozoa in patients referred to the faculty of Dentistry in Tehran, Iran. *Iranian J Parasitology* 2006; 1(1):43-6
27. Wayne, W. Wantland, A. Eden, M. Wantland, J.W. Remo, B. (2010), Studies on Human Mouth Protozoa, *Journal of Dental Research*, Vol.37, No.5, PP:949- 950.
28. Vrablic J, Tomova S, Cattar G, Randova L, Suttova S. Morphology and diagnosis of *Entamoeba gingivalis* and *Trichomonas tenax* and their occurrence in children and adolescents. *Bratisl Lek Listy* 1991; 92(5):241-6.
29. Jawad SQ. Frequency of *Entamoeba gingivalis* and *Trichomonas tenax* among patients with dental prosthesis-fixed or removable. *J of College of Basic Education* 2011; 68:97-100.
30. Stovbun SV, Gomberg MA, Sergienko VI, Bragina EE, Tverdislov VA (2014) "Microbiological aging by mechnikov" how to interpret these ideas today. *Biophysics* 59: 651-652.

الاستجابة المناعية تجاه لقاح التهاب الكبد B لدى

الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول

الدكتور وليد خدام

كلية الصيدلة - جامعة البعث

الملخص

يعطى لقاح التهاب الكبد الفيروسي B (HBV) بشكل روتيني للأطفال. يمكن أن يعاني الأطفال المصابون بالداء السكري من عوز مناعي، ويعتقد أن الاستجابة المناعية للقاحات تكون منخفضة لدى المرضى المصابين بالداء السكري من النمط الأول، بما في ذلك لقاح التهاب الكبد B.

المواد والطرائق: شملت الدراسة 160 طفلاً تلقوا لقاح التهاب الكبد B، موزعين على مجموعتين، مجموعة مرضى T1DM (80) ومجموعة الأصحاء (80). تمت معايرة الأضداد HBs-Ab لدى جميع الأطفال، وتم تسجيل مدة الإصابة السكري، ومستوى الخضاب الغلوكوزي (HbA1c) عند مجموعة مرضى T1DM.

النتائج: بلغ متوسط العمر في مجموعة المرضى 9.22 ± 1.8 سنة، 32 منهم (40%) ذكور، و 48 (60%) إناث. لم يكن هناك فروقات معنوية بين مجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء بالنسبة للجنس. بينت الدراسة أن 44 (55%) من مجموعة مرضى T1DM لم يكن لديهم مستوى واقٍ كافٍ من الأضداد، وكان الفرق في مستوى الأضداد بين المرضى والأصحاء ذا دلالة ($p < 0.005$).

الخلاصة: الأطفال المصابون بالداء السكري من النمط الأول لم يكن لديهم مستوى كافياً من الأضداد HBS-Ab بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء، ويمكن التوصية بإعطاء جرعة داعمة من اللقاح للحصول على مستوى كافٍ من الحماية.

الكلمات المفتاحية: الاستجابة المناعية، لقاح التهاب الكبد B، الداء السكري من النمط

الأول

Immune Response of Hepatitis B Vaccine Among Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Abstract

Background: hepatitis B vaccination is routinely recommended for children. patients with diabetes mellitus have a compromised immune system, and It has been suggested that T1DM patiens had inadequate immunological response to vaccines, including hepatitis B virus vaccine.

The aim of this study was to investigate the immunological response against hepatitis B vaccine among children with type 1 diabetes mellitus.

Patients and Methods: A total of 160 children who had been vaccinated against hepatitis B were included. The enrolled children were divided into healthy (n = 80) and T1DM (n = 80). HBs-Ab were evaluated in all children. In addition, the duration of diabetes mellitus (DM) and levels of glycated hemoglobin (HbA1c) were measured in T1DM children.

Results: The mean age of the T1DM children was 9.22 ± 1.8 years; 32 (40 %) were males and 48 (60 %) were females. There were no significant differences between the healthy and T1DM children with respect to gender. Among the T1DM children, 44 (55 %) did not have protective HBs-Ab levels. The difference in HBs-Ab concentration between healthy and diabetic children was significant ($p < 0.007$).

Conclusion: Children with T1DM do not have sufficient HBs-Ab level of HBV vaccine seroprotection when compared to the healthy group. A booster dose may be recommended for optimum seroprotection.

Keywords: Immune Response; Hepatitis B Vaccine; Type-1 Diabetes Mellitus.

1- المقدمة:

يمثل التهاب الكبد B مشكلة صحية عالمية مهمة، ويمكن أن يسبب إصابات كبدية حادة ومزمنة، وتقدر منظمة الصحة العالمية WHO عدد المعرضين للإصابة بحوالي 2 بليون شخص، حوالي 240 مليون منهم هم حملة مزمنون⁽¹⁾. وتقدر نسبة المصابين بالفيروس في سورية ب 4.2 %^(2, 3)، وتشير تقديرات WHO إلى 1.43 مليون وفاة سنوياً عالمياً بسبب مضاعفات المرض كتشمع وسرطان الكبد⁽⁴⁾.

تنتقل العدوى بالفيروس عن طريق التماس مع الدم الملوث وسوائل الجسم الأخرى مثل اللعاب والسوائل الحوضية والمهبلية والمنوية، كما في إعادة استخدام الإبر والمحاقن والأدوات الحادة الملوثة في سياق الممارسات الطبية والجراحية والعمليات الخاصة بطب الأسنان أو عن طريق الوشم أو استخدام أدوات الحلاقة وما إلى ذلك، أو عن طريق تعاطي المخدرات بالحقن^(5, 6, 7, 8, 9). كما يمكن أن تنتقل العدوى عن طريق ممارسة الجنس مع شريك مصاب، وكذلك من الأم إلى الطفل أثناء الولادة^(10,11).

تؤدي العدوى بالتهاب الكبد B المكتسبة بعد البلوغ إلى الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي المزمن في أقل من 50% من الحالات، فيما تؤدي العدوى في مرحلة الرضاعة والطفولة المبكرة إلى الإصابة بالتهاب الكبد المزمن في 95% من الحالات. ويمكن أن يبقى فيروس التهاب الكبد B معدياً خارج الجسم لمدة 7 أيام على الأقل. تتراوح فترة الحضانه بين 30 يوماً و180 يوماً (وسطياً 75 يوماً)، ويمكن الكشف عن الفيروس خلال فترة تتراوح بين 30 يوماً و60 يوماً بعد الإصابة بالعدوى.

يعدّ اللقاح المضاد لالتهاب الكبد B ركيزة الوقاية من هذا المرض، وهو لقاح مأمون وناجح يقي من الإصابة بنسبة 98-100%. وتوصي منظمة الصحة العالمية بأن يتلقى جميع الرضع جرعة من اللقاح المضاد لالتهاب الكبد B في أسرع وقت ممكن بعد الولادة،

وبفضل أن تُعطى هذه الجرعة في غضون 24 ساعة، ثم جرعتان أو ثلاث جرعات من اللقاح على أن تفصل بين هذه الجرعات أربعة أسابيع على الأقل. (12,13)

سجل اللقاح نتائج ممتازة من حيث المأمونية والنجاعة. ووفقاً لأحدث تقديرات منظمة الصحة العالمية، انخفضت عالمياً نسبة الأطفال دون سن الخامسة المصابين بالعدوى بفيروس التهاب الكبد B المزمن إلى أقل من 1% في عام 2019 بعد أن كانت تناهز 5% في حقبة ما قبل اللقاح التي تمتد من الثمانينات إلى أوائل القرن الحادي والعشرين (5).

في سورية، أُدرج لقاح التهاب الكبد B في بداية التسعينيات ضمن برنامج التلقيح الوطني وفقاً لنظام يعتمد على ثلاث جرعات تعطى بعد الولادة وفي الشهر الثالث وفي الشهر السابع (14).

تحفز السلسلة الكاملة لجرعات اللقاح مستويات الأضداد الواقية لدى أكثر من 95% من الرضع والأطفال والشباب البالغين. وتدوم الوقاية المكتسبة لفترة لا تقل عن 20 عاماً وتستمر طيلة الحياة على الأرجح. لذا لا توصي المنظمة بإعطاء جرعات معززة من اللقاح للأشخاص الذين استكملوا جرعات اللقاح الثلاث (5).

كان تكثيف استخدام اللقاح المضاد لالتهاب الكبد B في جميع أنحاء العالم على مدى العقدين الماضيين إنجازاً كبيراً في مجال الصحة العامة، مما ساهم في انخفاض حالات العدوى بفيروس التهاب الكبد B لدى الأطفال. ومع ذلك، يمكن أن تتأثر الاستجابة المناعية للتطعيم ضد التهاب الكبد B بعدة عوامل (15,16).

تعتمد الاستجابة المناعية للقاح HBV بشكل أساسي على الخلايا التائية، وتُعزى الحماية المناعية المستمرة التي يسببها اللقاح إلى الحفاظ على الذاكرة المناعية من خلال التطوير والتمايز الانتقائي لسلاسل من الخلايا اللمفاوية B و T نوعية للمستضد الفيروسي (17).

يرتبط عدم الاستجابة للقاح HBV بالتغير في وظيفة الخلايا التائية، وخاصة الإنترلوكينات المرتبطة بوظيفة اللمفاويات التائية مثل Interleukin-18 و Interferon- γ ، وقد أظهرت هذه السيتوكينات تغيرات متكررة لدى الأطفال المصابين بأمراض المناعة الذاتية، بما في ذلك الداء السكري من النمط الأول T1DM (18,19,20).

يشاهد الداء السكري من النوع الأول [T1DM] لدى الأطفال Simmons KM (21)، حيث أشارت التقديرات في عام 2017 إلى أنه تم تشخيص أكثر من مليون طفل مصاب بـ T1DM في العالم، ومن المتوقع أن تزداد هذه الحصيلة (22). وتترافق الإصابة بـ T1DM بزيادة معدلات الإصابة بالإنفانتانات (23)، والمرضى الذين يعانون من T1DM هم أكثر عرضة للإصابة بفيروس التهاب الكبد B مقارنة بالأصحاء (24).

للداء السكري من النمط الأول تأثيرات مهمة على جهاز المناعة، بما في ذلك الاستجابات الخلوية والخلوية، مما يؤدي إلى استجابة مناعية أضعف للقاحات (25). يرتبط T1DM بالعديد من الشذوذات المناعية، مما يثير المخاوف بشأن المناعة طويلة المدى للقاح (26,27)، ففيما يتعلق بالاستجابة المناعية الخلوية، يترافق T1DM بالعديد من الاضطرابات في عدد ووظيفة الخلايا التائية، كإنخفاض النسبة المئوية للخلايا الليمفاوية CD4 / CD8، وانخفاض تشكل أو تمايز الخلايا الليمفاوية، وخلل في إنتاج الإنترلوكين 2 (28). تشمل العيوب الأخرى المبلغ عنها انخفاض استجابة الخلايا التائية الأولية، وكبت الخلايا الليمفاوية التائية المساعدة 1 [Th1]، وانخفاض إفراز السيتوكينات (25).

هدفت هذه الدراسة إلى تحري الاستجابة المناعية لدى الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول T1DM بعد تلقي لقاح التهاب الكبد B من خلال قياس مستوى الأضداد في أمصال دم المرضى.

مواد وطرائق البحث **Materials and methods**:

شملت الدراسة 160 طفلاً ممن تلقوا لقاح التهاب الكبد B بجرعاته الثلاث النظامية الكاملة 1، 2، 6 خلال السنة الأولى من العمر. المجموعة الأولى من عينات الدراسة هي مجموعة المرضى، وتضم 80 طفلاً مصابين بالداء السكري من النمط الأول، تراوحت أعمارهم بين 8 و 12 سنة، منهم 32 ذكور و 48 إناث. المجموعة الثانية هي مجموعة الشاهد (الكونترول) وتضم 80 طفلاً من غير المصابين بالسكري، تم اختيارهم بشكل قريب من مجموعة المرضى من حيث الشريحة العمرية وتوزع الجنس.

تم استبعاد الأطفال المصابين بالتهاب الكبد B (HBS-Ag إيجابي) أو المولودين للأمهات مصابات بالتهاب الكبد B، أو المصابين بأحد أمراض المناعة الذاتية أو المعالجين بأدوية مثبطة للمناعة.

أخذ 3-5 مل دم من كل من مرضى الدراسة، وُزعت العينة في أنبويين، الأول بدون مانع تخثر للحصول على المصل لمعايرة HBS-Ab، والثاني مع EDTA كمانع تخثر لمعايرة HbA1c على الدم الكامل. وثُقلت أنابيب العينات التي بدون مانع تخثر بسرعة 3500 rpm لمدة 10 دقائق، وحُفظ المصل في الثلاجة لحين الاستخدام.

تمت معايرة أضداد المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBS-Ab) بطريقة ELISA، لتقييم الاستجابة المناعية للقاح، واعتبر عيار الأضداد 10 mIU/mL أو أكثر دالاً على الاستجابة المناعية.

تم قياس الخضاب الغلوكوزي HbA1c لدى مجموعة المرضى لتحري ضبط السكر، واعتبر الرقم 7.5% أو أكثر مؤشراً للسكري غير المضبوط.

أُجريت الاختبارات في مخبر الأحياء الدقيقة في كلية الصيدلة بجامعة البعث، وفي مخبر نقابة أطباء حمص.

أُجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS 24 ، واعتبرت القيم عند عتبة الدلالة ($P \text{ value} < 0.05$) ذات فروق معنوية.

النتائج Results:

شملت الدراسة 160 طفلاً ممن تلقوا لقاح التهاب الكبد B، (80 مريضى داء سكري نمط أول، و 80 أصحاء). كان متوسط العمر لدى مجموعة المرضى 9.22 ± 1.8 سنة، و 9.78 ± 1.92 سنة لدى مجموعة الأصحاء (المجموعة الضابطة). شملت مجموعة المرضى 32 (40 %) ذكوراً، و 48 (60 %) إناثاً، في حين كان عدد الذكور 40 (50 %)، والإناث الذكور 40 (50 %) في مجموعة الأصحاء (الشاهد).

تراوحت مدة الإصابة بالسكري من النمط الأول لدى مجموعة المرضى بين 1 و 4 سنوات (المتوسط 2.44 ± 1.88). وكان معدل الخضاب الغلوكوزي HbA1c أعلى من 7.5% لدى 66% من المرضى، مما يشير إلى قلة ضبط سكر الدم لدى هذه الشريحة، (الجدول 1).

الجدول (1): توزيع مرضى الدراسة حسب العمر والجنس و مدة الإصابة بالسكري ونسبة

HbA1c

P Value	مجموعة الكونترول (N=80)	مجموعة المرضى (N=80)	
0.58	9.78 ± 1.92	9.22 ± 1.8	متوسط العمر (سنوات)
0.66	40 (50 %)	32 (40 %)	ذكور
	40 (50 %)	48 (60 %)	إناث
-	-	1 - 4 المتوسط 2.44 ± 1.88	مدة الإصابة بالسكري (سنوات)

-	-	14 : < 7.5 66 : ≥ 7.5	HbA1c (%)
---	---	--------------------------	-----------

أظهر عيار مستوى الأضداد HBs-Ab أن 44 (55 %) من مجموعة المرضى كانوا غير مستجيبين للقاح (HBs-Ab < 10 mIU/mL) ، مقابل 19 (23.75 %) من مجموعة الأصحاء (الجدول 2).

الجدول (2): توزع مرضى الدراسة حسب الاستجابة المناعية للقاح

P Value	مجموعة الكونترول (N=80)	مجموعة المرضى (N=80)	
0.007	19 (23.75 %)	44 (55 %)	عدم استجابة HBs-Ab < 10 mIU/mL
	61 (76.25 %)	36 (45 %)	استجابة HBs-Ab ≥ 10 mIU/mL

كما أُجريت دراسة العلاقة بين مستوى الأضداد (الاستجابة المناعية للقاح) وجنس المريض لدى مجموعة المرضى، وبينت الدراسة عدم وجود فروق معنوية (P=0.69) في العلاقة بين جنس المريض وحدوث الاستجابة المناعية أو عدم الاستجابة (الجدول 3).

الجدول (3): العلاقة بين الاستجابة المناعية للقاح وجنس المريض في مجموعة المرضى

P Value	استجابة	عدم استجابة	
	HBs-Ab \geq 10 mIU/mL (N=36)	HBs-Ab < 10 mIU/mL (N=44)	
0.69	15 (41.66 %)	20 (45.45 %)	ذكور
	21 (58.34 %)	24 (54.55 %)	إناث

عند دراسة العلاقة بين الاستجابة المناعية للقاح ومستوى HbA1c في مجموعة المرضى، أظهرت الدراسة عدم استجابة للقاح (HBs-Ab < 10 mIU/mL) لدى 6 من أصل 14 (42.85 %) من مرضى T1DM ذوي مستوى HbA1c أقل من 7.5%، ولدی 38 من أصل 66 (57.57 %) من مرضى T1DM ذوي مستوى HbA1c \geq 7.5 (الجدول 4).

الجدول (4): العلاقة بين الاستجابة المناعية للقاح ومستوى HbA1c في مجموعة

المرضى

P Value	استجابة	عدم استجابة	
	HBs-Ab \geq 10 mIU/mL	HBs-Ab < 10 mIU/mL	
0.21	8 (57.14 %)	6 (42.85 %)	< 7.5 % : (N=14)
	28 (42.42 %)	38 (57.57 %)	\geq 7.5 % : (N=66)

المناقشة Discussion:

بلغ متوسط العمر لدى مجموعة المرضى (الأطفال الصابين بالداء السكري من النمط الأول) 9.22 سنة، و 9.78 سنة لدى مجموعة الأصحاء، وهذا ما يتفق مع دراسات عديدة أجريت لنفس الغرض^(29, 30). في المقابل، واشتملت العديد من الدراسات الأخرى على أطفال أكبر سناً نسبياً^(15,31,32).

عند دراسة العلاقة بين مستوى الأضداد (الاستجابة المناعية للقاح) وجنس المريض لدى مجموعة المرضى، شملت مجموعة المرضى في دراستنا 32 (40 % ذكوراً، و 48 (60 % إناثاً، في حين كان عدد الذكور 40 (50 %، والإناث الذكور 40 (50 % في مجموعة الأصحاء (الضابطة)، وبينت الدراسة عدم وجود فروق معنوية ($P=0.69$) في العلاقة بين جنس المريض وحدوث الاستجابة المناعية أو عدم الاستجابة، وهذا يتوافق مع نتائج دراسة Yazdanpanah في إيران⁽³³⁾، في حين لم تتوافق نتائجنا مع دراسات أخرى كان فيها عيار الأضداد HBs-Ab أعلى عند الذكور منه عند الإناث^(34, 35)، وبخلاف ذلك كان فيها عيار الأضداد HBs-Ab أعلى عند الإناث في دراسة Chan, P وزملائه⁽³⁶⁾.

عند دراسة العلاقة بين الاستجابة المناعية للقاح ومستوى HbA1c في مجموعة المرضى، أظهرت دراستنا عدم ظهور استجابة مناعية للقاح ($HBs-Ab < 10$ mIU/mL) لدى 42.85 % من مرضى T1DM ذوي مستوى HbA1c أقل من 7.5%، ولدى 57.57 % من مرضى T1DM ذوي مستوى HbA1c ≥ 7.5 ، مما يعني عدم وجود ارتباط مهم بين مستويات HbA1c وعيار الأضداد HBs-Ab. تتفق هذه النتائج مع عدة دراسات سابقة أظهرت عدم وجود ارتباط كبير بين مستويات HbA1c والاستجابة المناعية للقاح التهاب الكبد B^(31,32,37,38).

بينت نتائج الدراسة الحالية أن % 55 من الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول T1DM لديهم عدم استجابة المناعية تجاه لقاح التهاب الكبد B (HBs-Ab < 10 mIU/mL) مقابل % 23.75 من الأطفال الأصحاء، وتتوافق نتائجنا مع العديد من الدراسات السابقة، التي أشارت إلى أن الأطفال الذين يعانون من T1DM لديهم استجابة أقل للتلقيح ضد التهاب الكبد B، فقد بينت نتائج دراسة Bouter KP وزملائه أن نسبة الاستجابة للقاح لدى السكريين هي % 75 مقابل % 96.9 لدى الأصحاء⁽³⁹⁾ ، وفي دراسة Fiçicioglu C وزملائه % 54.2 لدى السكريين مقابل % 100 لدى الأصحاء⁽⁴⁰⁾، وكذلك في دراسة ليوناردي وزملاؤه التي بينت أن % 41 من الأطفال المصابين بـ T1DM لم يكن لديهم مستويات واقية من الأضداد HBs-Ab ، مقارنة بـ % 16 فقط في الأصحاء⁽³¹⁾. وكذلك وجدت دراسة الرشيدي وزملاؤه أن % 69.8 من الأطفال الذين يعانون من T1DM لم يكن لديهم مستويات واقية من HBs-Ab⁽³²⁾. ووجد أونال وزملاؤه أن % 27.4 من الأطفال الذين يعانون من T1DM لم يكن لديهم مستويات وقائية من HBs-Ab ، والتي كانت أعلى بكثير من مجموعة الأصحاء⁽³⁷⁾.

بالمقابل هناك دراسات لم تظهر فرقاً مهماً في نسبة الاستجابة المناعية، ففي دراسة Dashti AS وزملائه لم يكن لدى % 45.46 من الأطفال الذين يعانون من T1DM مستويات واقية من HBsAb مقارنة بـ % 53 في الأطفال الأصحاء. ومع ذلك ، لم تكن الفروق ذات دلالة إحصائية⁽²⁹⁾. كما أظهرت دراسة Marseglia وزملائه أن هناك استجابة مناسبة للقاح HBV لدى المرضى الذين يعانون من T1DM حيث وجدت مستويات الأضداد الواقية في % 92 من مرضى T1DM وفي % 96 بين الأصحاء⁽³⁸⁾، وخلصت دراسة Schillie وزملائه إلى أن الأطفال والشباب المصابين بمرض السكري لديهم عموماً استجابة مناعية للقاح التهاب الكبد B ، كما هو الحال مع الأشخاص من نفس العمر غير المصابين بالسكري⁽⁸⁾. وأكثر من ذلك، نجد في دراسة Li Volti S

وزملائه أن الاستجابة المناعية كانت بنسبة 100% لدى مرضى السكري وكذلك لدى الأصحاء⁽⁴¹⁾.

يمكن أن تُعزى النتائج المتباينة بين الدراسات ربما إلى التباين في تصميمات الدراسة، ونوع اللقاح، وطريقة معايرة الأضداد، والفواصل الزمني بين التلقيح والاختبار، والاختلافات العرقية والجينية بين السكان الخاضعين للدراسة. وقد يُعزى انخفاض الاستجابة المناعية للأطفال المصابين بـ T1DM للقاح HBV إلى ضعف الاستجابة الخلوية مع إنتاج أضداد أقل فائدة بعد إعطاء لقاح HBV. قد يكون هذا مرتبطاً بانخفاض كمية الخلايا التائية المساعدة والخلل في معالجة المستضد⁽²⁶⁾. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون لنمط مستضد كريات الدم البيضاء البشرية [HLA] دور في مستوى الاستجابة المناعية للقاح، حيث أشارت بعض الدراسات إلى أن العديد من مرضى T1DM لديهم أنماط فردية معينة لمستضد كريات الدم البيضاء البشرية [HLA]، مما قد يفسر الاستجابة الضعيفة للقاح التهاب الكبد B لدى مرضى T1DM^(18,31). ومع ذلك، فإن الأهمية السريرية لمستويات HBsAb المنخفضة في T1DM لم يتم تبريرها بشكل واضح.

وعلى العموم، فإن ارتباط تراجع مستوى الأضداد HBsAg بعد اللقاح مع مرور الوقت تمت ملاحظته في دراسات كثيرة^(31,32,42,43,44).

الاستنتاجات: خلُصت الدراسة إلى أن الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول T1DM لديهم مستوى منخفض من الحماية المصلية للقاح التهاب الكبد B مقارنةً مع الأصحاء. وبينت الدراسة عدم وجود فروق معنوية في العلاقة بين الاستجابة المناعية وكلٍ من جنس المريض ومستويات HbA1c.

REFERENCES

1. Liver EAftSot, "EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection," *Journal of Hepatology*, vol. 67, no. 2, pp. 370–398, 2017.
2. H. Bashour and G. Muhjazi, "Hepatitis B and C in the Syrian Arab Republic: a review," *Eastern Mediterranean Health Journal*, vol. 22, no. 4, pp. 267–273, 2016.
3. W. Yazaji, W. Habbal, and F. Monem, "Seropositivity of hepatitis B and C among Syrian multitransfused patients," *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, vol. 8, no. 1, article e2016046, 2016.
4. WHO, World Hepatitis Day 2018, World Health Organization, 2018, <https://www.who.int/campaigns/world-hepatitisday/2018>.
5. Klonoff, D.C. (2011) Improving the safety of blood glucose monitoring. *J. Diabetes Sci. Technol.* 5, 1307–1311.
6. Louie, R.F., Lau, M.J., Lee, J.H., Tang, Z. and Kost, G.J. (2005) Multicenter study of the prevalence of blood contamination on point-of-care glucose meters and recommendations for controlling contamination. *Point of Care: J. Near Patient Test. Technol.* 4, 158–163.
7. Thompson, N.D., Barry, V., Alelis, K., Cui, D. and Perz, J.F. (2010) Evaluation of the potential for bloodborne

- pathogen transmission associated with diabetes care practices in nursing homes and assisted living facilities, Pinellas County. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58, 914–918.
8. Schaefer, M.K., Jhung, M., Dahl, M., Schillie, S., Simpson, C., Llata, E. et al. (2010) Infection control assessment of ambulatory surgical centers. *JAMA* 303, 2273–2279.
 9. Wise, M.E., Marquez, P., Sharapov, U., Hathaway, S., Katz, K., Tolan, S. et al. (2012) Outbreak of acute hepatitis B virus associated with pediatric care at a psychiatric long-term care facility. *Am. J. Infect. Control* 40, 16–21.
 10. World Health Organization. Fact sheets: Hepatitis B (Updated July 2021).
 11. Luo, Z., Xie, Y., Deng, M., Zhou, X. and Ruan, B. (2011) Prevalence of hepatitis B in the Southeast of China: a population-based study with a large sample size. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 23, 695–700,
 12. World Health Organization (2017) Hepatitis B Vaccines: WHO Position Paper. 369–392.
 13. Dina Mohamed Ahmed Elsharkawy; Hany Abd Elhady El Khaleegy; Saad Ahmed Mohamed; Gamal Ahmed Mohamed. Seroprotection Status of Hepatitis B Vaccine in

- Children with Type 1 Diabetes Mellitus. International Journal of Medical Arts 2021; 3 [3] July–September: 1748–1753.
14. Yacoub R, Al Ali R, Moukeh G, Lahdo A, Mouhammad Y, Nasser M. Hepatitis B vaccination status and needlestick injuries among healthcare workers in Syria. J Glob Infect Dis. 2010; 2(1):28–34.
15. Hetta HF, Elsherbiny NM, Elouseily EM, Taha SF, Gad EF, Soliman MM, et al. Evaluation of the immune memory response to routine HBV vaccine in Egyptian patients with Type 1 diabetes. Future Virol. 2020 Mar;15[4]:215–22. DOI: 10.2217/fvl-2019-0121.
16. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. Diabetes Care. 2020 Jan; 43 [Suppl 1]: S14– S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.
17. Whitford K, Liu B, Micallef J, Yin JK, Macartney K, Van Damme P, Kaldor JM. Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2018 Jul 1;96 [7]: 484–497. DOI: 10.2471/BLT.17.205153.
18. Mormile R. Hepatitis B virus vaccination failure in celiac disease and type 1 diabetes: what is the truth? Int J

Colorectal Dis. 2016 May;31[5]:1049. DOI: 10.1007/s00384-015-2383-7.

19. Grzegorzewska AE, Wobszal PM, Mostowska A, Jagodzinski PP (2012) Antibodies to hepatitis B virus surface antigen and interleukin 12 and interleukin 18 gene polymorphisms in hemodialysis patients. BMC Nephrol 13: 75.
20. Hennig BJ, Fielding K, Broxholme J, Diatta M, Mendy M, et al. (2008) Host genetic factors and vaccine-induced immunity to hepatitis B virus infection. PLoS One 3: e1898.
21. Simmons KM, Michels AW. Type 1 diabetes: A predictable disease. World J Diabetes. 2015 Apr 15;6[3]:380-90. DOI: 10.4239/wjd.v6.i3.380.
22. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr;138:271-281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
23. Calliari LE, Almeida FJ, Noronha RM. Infections in children with diabetes. J Pediatr [Rio J]. 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1:39-46. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.09.004.

24. Arrelias CCA, Rodrigues FB, Torquato MTDCG, Teixeira CRS, Rodrigues FFL, Zanetti ML. Prevalence of serological markers for hepatitis and potential associated factors in patients with diabetes mellitus. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018 Nov 29;26: e3085. DOI: 10.1590/1518-8345.2774.3085.
25. Eisenhut M, Chesover A, Misquith R, Nathwani N, Walters A. Antibody Responses to Immunizations in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: a Case-Control Study. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Nov 4;23[11]:873-877. DOI: 10.1128/CVI.00400-16.
26. Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: Possible mechanisms and solutions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Sep;121[3]:320-327. DOI: 10.1016/j.anai.2018.03.017.
27. Pondé RAA. Expression and detection of HBs-Ab antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch Virol*. 2019 Nov; 164 [11]: 2645-2658. DOI: 10.1007/s00705-019-04369-9
28. James EA, Mallone R, Kent SC, DiLorenzo TP. T-Cell Epitopes and Neo-epitopes in Type 1 Diabetes: A

- Comprehensive Update and Reappraisal. *Diabetes*. 2020 Jul; 69[7]:1311–1335. DOI: 10.2337/dbi19–0022.
29. Dashti AS, Alaei MR, Musavi Z, Faramarzi R, Mansouri F, Nasimfar A. Serological Response to Vaccines in Children with Diabetes. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2015 Jul–Dec; 74 [3–4]:112–7. PMID: 27328526.
30. Zanoni G, Contreas G, Valletta E, Gabrielli O, Mengoli C, Veneri D. Normal or defective immune response to Hepatitis B vaccine in patients with diabetes and celiac disease: An open issue. *Hum Vaccin Immunother*. 2015 Jan 1;11[1]:58–62. DOI: 10.4161/hv.34309.
31. Leonardi S, Vitaliti G, Garozzo MT, Miraglia del Giudice M, Marseglia G, La Rosa M. Hepatitis B vaccination failure in children with diabetes mellitus? The debate continues. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8 [4]: 448–52. DOI: 10.4161/hv.19107.
32. Elrashidy H, Elbahrawy A, El-Didamony G, Mostafa M, George NM, Elwassief A, et al. Antibody levels against hepatitis B virus after hepatitis B vaccination in Egyptian diabetic children and adolescents. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Sep;9 [9]: 2002–6. DOI: 10.4161/hv.25426.

33. Yazdanpanah, B., Safari, M. and Yazdanpanah, S. (2010) Persistence of HBV Vaccine's Protection and Response to Hepatitis B Booster Immunization in 5- to 7-Year-Old Children in the Kohgiluyeh and Boyerahmad Province, Iran. *Hepatitis Monthly*, 10, 17-21.
34. Hossain, M.M., Alam, A.N., Siddiqua, M., Siddika, A. and Nessa, A. (2018) Immune Response among the Children to Hepatitis B Vaccination: A Community Based Study in Bangladesh. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 44, 103-108.
35. Mohamad, M., Mazahi, E.I., Hussein, M., Maksoud, H.M.A., Hady, M.A., Ali, M.A., et al. (2016) Long Term Immunity to Hepatitis B Vaccine among a Sample of Secondary School Students in Damietta. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 11, 27-32. <https://doi.org/10.3923/jpt.2016.27.32>
36. Chan, P. K. S., et al. (2014). "Response to Booster Doses of Hepatitis B Vaccine among Young Adults Who Had Received Neonatal Vaccination." *PLoS One* 9(9).
37. Onal Z, Ersen A, Bayramoglu E, Yaroglu Kazancı S, Onal H, Adal E. Seroprotection status of hepatitis B and measles vaccines in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*

- Endocrinol Metab. 2016 Sep 1;29[9]:1013–7. DOI: 10.1515/jpem-2015-0211.
38. Marseglia G, Alibrandi A, d'Annunzio G, Gulminetti R, Avanzini MA, Marconi M, Tinelli C, Lorini R. Long term persistence of HBs–Ab protective levels in young patients with type 1 diabetes after recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2000 Nov 22;19[7–8]:680–3. DOI: 10.1016/s0264-410x[00]00268-1.
39. Bouter KP, Diepersloot RJ, Wismans PJ, et al. Humoral immune response to a yeastderived hepatitis B vaccine in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992; 9:66–69.
- 40.35. Fiçicioglu C, Mikla S, Midilli K, Aydin A, Cam H, Ergin S. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:687–690.
41. Li Volti S, Caruso–Nicoletti M, Biazzo F, et al. Hyporesponsiveness to intradermal administration of hepatitis B vaccine in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998;78:54–57.
42. Salama I, Sami S, Saleh R, Mohsen A, Elserougy S, Emam H, Said Z. Immunogenicity of compulsory and booster doses

- of hepatitis B vaccine among children in Cairo, Egypt. J Egypt Public Health Assoc. 2017 Jun 1;92[2]:77–85. DOI: 10.21608/epx.2018.8945.
43. Arefkhan N, Vafazadeh S, Shahriarirad S, Ghorbani F, Zoghi S, Emami M, et al. Serum levels of anti-hepatitis B surface antibodies among vaccinated children aged 1 to 12 years in a rural community in Fars Province, southern Iran. J Immunoassay Immunochem. 2020; 41 [1]: 20–27. DOI: 10.1080/15321819.2019.1675696.
44. Wang ZZ, Gao YH, Lu W, Jin CD, Zeng Y, Yan L, et al. Longterm persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. Hum Vaccin Immunother 2017; 13[4]:909–915. DOI: 10.1080/21645515.2016.1250990.