



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

مشفى الأطفال الجامعي

**تحديد عوامل الخطر والإنذار في مرضى بقاء ارتفاع التوتر الشرياني الرئوي
عند حديثي الولادة**

**Determining of Risk Factors and Prognosis in Patients of Persistent
Pulmonary Hypertension of the Newborn**

**بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في الأمراض القلبية عند
الأطفال**

رئاسة

الأستاذة الدكتورة

لينا خوري

إشراف

الأستاذ الدكتور

سمير سرور

إعداد

د. نغم عبد الكريم ديبة

2020

إهداء

إلى النور الذي يتسلل إلى قلبي كلما انطفأت ، فيجعلني أنهض بقوة وعزيمة أكبر
إلى أبي الراحل جسدا الباقي في
قلبي وذاكرتي للأبد .

إلى رمز العطاء اللامتناهي ومثال التضحية المتفانية ، إلى الشمعة التي أحرقت
نفسها لتضيء لنا مصاعب الحياة وتيسرها ، إلى الحزن الجبروت الذي أتكا عليه
كلما ضعفت

إلى أُمي الغالية القديسة

إلى الحب النابض والسند الداعم والحنان الدافئ الذي ترعرعت وكبرت بين ثناياه
الأمنة ، إلى ملاذي الأول والأخير

إلى أخوتي الأعزاء

إلى رفاق الدرب الذين كانوا خير مصدر للأمل والتفاؤل بالمستقبل الأفضل .

إلى أصدقائي

إلى كل من قدم لي دعما "حتى لو بكلمة طيبة أهدي هذا العمل

كلمة شكر

إلى قدوتي ومثلي الأعلى بالأخلاق والتواضع
إلى منارة العلم التي نهلت منها بكل محبة وشغف
إلى المعلم الذي لم يبخل علينا بالنصح والتجربة الطويلة

إلى استاذي الفاضل سمير سرور

كما أتوجه بالشكر إلى أعضاء لجنة الحكم :
الأستاذة الدكتورة لينا خوري
الأستاذ الدكتور نادر عيد

لتكرمهم بالمشاركة في تحكيم هذا البحث .

الفهرس

الصفحة	القسم
5	المستخلص .
	الباب الأول : القسم النظري .
6	التعريف .
7	فيزلوجيا فرط التوتر الرئوي المستمر .
10	الآلية الامراضية لفرط التوتر الرئوي المستمر .
13	عوامل الخطورة لفرط التوتر الرئوي المستمر.
16	التظاهرات السريرية :
17	التشخيص .
21	التدبير .
31	الانذار (الإمبراضية والوفيات).
	الباب الثاني : القسم العملي .
32	أهداف البحث وطرائقه .
34	نتائج البحث .
64	دراسة المقارنة .
67	مناقشة النتائج
71	محددات الدراسة .
72	التوصيات . .
73	الباب الثالث :المراجع .(References)

دراسة تحديد عوامل الخطر والإنذار في مرضى بقاء ارتفاع التوتر الشرياني الرئوي عند حديثي الولادة

المستخلص

خلفية البحث وهدفه : يعتبر فرط التوتر الرئوي المستمر سببا "هاما" للمراضة والوفيات عند الخدج وعند ولدان تمام الحمل في وحدة العناية المشددة للحواضن . ونظرا لوجود العديد من عوامل الخطر في مرحلة ما حول الولادة وما بعدها والتي قد تساهم في زيادة خطورة المراضة والوفيات لدى الولدان في وحدة عناية الحواضن كانت هذه الدراسة بهدف تحديد دور هذه العوامل عند الولدان الذين تم تشخيصهم بفرط التوتر الرئوي المستمر في زيادة خطر الإصابة والوفيات .

الطرائق: شملت هذه الدراسة المستقبلية 103 من الأطفال المقبولين في قسم الحواضن في مشفى الأطفال وتم تشخيصهم بالإصابة بفرط التوتر الرئوي المستمر . حيث تم إجراء دراسة سريرية و شعاعية للأطفال و تمت دراسة عوامل الخطورة التالية : (نوع الولادة ، الجنس ، الحاجة للأوكسجين ، ارتفاع الضغط الحملي ، السكري الحملي ، متلازمة استنشاق العقي ، الفتق الحجابي الخلقي ، داء الأغشية الهلالية ، إنتان الدم ، درجة قصور الصمام مثلث الشرف) لدى مجموعتي الخدج وولدان تمام الحمل ، وتم استخدام اختبار كاي مربع مع قيمة دلالة ($P \text{ value} < 0.05$) لدراسة العلاقة بين كل من هذه العوامل من جهة و الإصابة و الوفيات بال PPHN من جهة ثانية ، وأيضا دراسة الخطر النسبي للإصابة والوفاة لكل عامل من عوامل الخطورة بالنسبة للعمر الحملي.

النتائج : عند دراسة العلاقة بين عوامل الخطر والإصابة بال PPHN عن طريق حساب χ^2 أظهرت النتائج وجود علاقة بين العوامل التالية (الحاجة لل O_2 ، ارتفاع الضغط الحملي ، إنتان الدم ، درجة قصور الصمام مثلث الشرف) وكذلك داء الأغشية الهلالية عند الخدج مع الإصابة بال PPHN . أما العوامل التي كانت لها علاقة إحصائية هامة مع حدوث الوفاة بال PPHN فشملت جميع عوامل الخطر المدروسة باستثناء (السكري الحملي ، استنشاق العقي و جنس الوليد) . كما لوحظ زيادة في الخطر النسبي للإصابة والوفاة عند الخدج في حال وجود (HMD ، إنتان الدم، الولادة القيصرية ، ارتفاع الضغط الحملي) أما في ولدان تمام الحمل فزاد خطر الإصابة والوفاة في حالات (MAS ، الفتق الحجابي، شدة قصور TC ، الجنس الذكر والحاجة للتهوية الميكانيكية)

الاستنتاج : تبين في هذا البحث العلاقة بين مجموعة من عوامل الخطر واحتمال الإصابة وأيضا الإنذار وخطر الوفاة في مرضى PPHN مما يساعد في فهم أكبر لآلية المرض وتطوير خطة علاجه في مشفى الأطفال.

الكلمات المفتاحية: فرط التوتر الرئوي المستمر ، الخداج ، عوامل الخطورة ، الصدى القلبي .

القسم النظري

فرط التوتر الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة

التعريف :

يعرف بأنه الفشل بالانتقال الدوراني الطبيعي الذي يحدث عند الولادة ، الناتج عن ارتفاع مستمر بالمقاومة الوعائية الرئوية بشكل غير طبيعي بعد الولادة مؤديا بذلك إلى شنت دموي خارج رئوي أيمن أيسر عبر الفتحات الجنينية القناة الشريانية والثقبه البيضيه¹ ، ينتج عنه نقص أكسجة غير مستقر يترافق غالبا مع مقاومة وعائية جهازية طبيعية أوناقصه .

يشاهد بشكل أكثر لدى الولدان تمام الحمل وقرب تمام الحمل لكن شوهة مؤخرًا" لدى بعض الخدج مع عسرة تنفسية أو عسرة تصنع قصبي رئوي² .

من الأشيع أن يكون فرط التوتر الرئوي المستمر ثانويا "لضعف أو تأخر في استرخاء السرير الوعائي الرئوي المرتبط بآليات مرضية رئوية لدى الوليد مثل متلازمة استنشاق العقي أو الفتق الحجابي الخلقي أو العسرة التنفسية الشديدة الحادة .

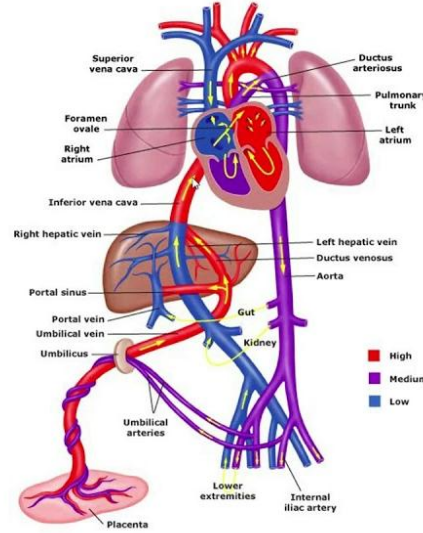
تقدر نسبة انتشار فرط التوتر الرئوي المستمر بحوالي 1.9 - 2 لكل 1000 ولادة حية .

ويعتبر سببا" أقل شيوعا للعسرة التنفسية لدى حديثي الولادة وبالرغم من ذلك فإن له أثرا" كبيرا" على الوفيات والمراضة لديهم¹ .

الدوران الجنيني والانتقال الدوراني بعد الولادة :

يعمل الدوران الجهازى و الرئوي عند الجنين بشكل متواز حيث أن كلا البطينين الأيمن والأيسر يضخان الدم الى الأبهـر وكل بطين مسؤول عن 50% من النتاج القـلبي³⁻⁴ ، يعمل القلب على التوازي بالمشاركة مع تزوية مرافقة من المشيمة . يظهر الشكل (1) الدوران الجنيني .

Fetal Circulation



الشكل (1) :

الدوران الجنيني

يكون البطين الأيمن هو المسيطر ونسبة قليلة من الدم تمر عبر الرئة الممتلئة بالسوائل تقدر بحوالي 8-10 % من نتاج القلب المشترك وتظهر بعض الدراسات أن جريان الدم الرئوي يقدر ب 13% من النتاج المشترك في الأسبوع الحادي 20 ويزداد إلى 25% في الأسبوع الحادي 30 و 21% بالأسبوع الحادي 38⁵ ، ولا يحدث أي تبادل غازي طبعاً في الرئة .

هناك مجموعة من العوامل التي تساهم في ارتفاع المقاومة الرئوية الوعائية داخل الرحم مثل عوامل ميكانيكية منها الضغط على الشرايين الرئوية الصغيرة بالأسناخ الممتلئة بالسوائل ووجود مستوى منخفض من الأوكسجين الشرياني والسنخي بالإضافة لنقص نسبي في الموسعات الوعائية ووجود مستويات عالية من المقبضات الوعائية مثل الاندوثيلين البطاني والترمبوكسان اللذان يلعبان دوراً هاماً "في ارتفاع المقاومة الوعائية الرئوية الجنينية"⁶ .

إن الاندوثيلين المصنع بالخلايا البطانية الوعائية هو مقبض وعائي هام ويعمل من خلال مستقبلات ET A و ETB حيث أن المستقبل A يلعب دوراً في التقبض الوعائي بينما يعتبر المستقبل B موسعاً وعائياً⁷ هاما ، لذلك فإن التوسع الوعائي الحاصل يكون إما بتفعيل وتحريض لمستقبلات Et B المتوسطة ب NO المشتق من البطانة أو عن طريق حصر انتقائي لمستقبلات الاندوثيلين A التي تؤدي لتوسع وعائي هام لدى الجنين⁸ .

يكون الإنتاج القاعدي للموسعات الوعائية مثل البروستاسكلين (PGI2) و NO قليلاً عند الجنين ونذكر هنا أن الاستجابة ل NO تعتمد على فعالية أنزيماته الهدف ألا وهي غوانيل سيكلاز المنحل (GCs) عند الجنين بين عمر 145-147 يوم ، وحيث تكون مستويات GCsRNA منخفضة خلال الحمل الباكر وتزيد بشكل واضح مع اقتراب نهاية الحمل فيحدث تفعيل وتنشيط غزير ل GCs بالرئة بنهاية الحمل وفترة الوليد الباكرة وتتناقص تدريجياً مع التقدم بالعمر⁹⁻¹⁰ .

للتوضيح :

NO يحرض GC s في الخلايا العضلية الملساء للسريير الوعائي الرئوي مما يؤدي لتحويل GTP الى GMP الحلقي والذي بدوره يؤدي لطرح الكالسيوم واسترخاء الخلايا العضلية من خلال تفعيل البروتين G كيناز و يعاد تنظيمه بواسطة فوسفو دي استراز 5 (PDE5) الذي يوجد في نسيج الرئة خاصة رئتي الجنين والذي هو المفتاح المنظم للدوران الرئوي حول الولادة .

يمتاز الدوران الجنيني بمايلي :¹¹

- 1- ضغط جهازي منخفض بسبب المشيمة التي تكون مرتبطة مباشرة مع الشرايين السرية والتي تشكل جهازاً دورانياً ذو نتاج عال وضغط منخفض .
- 2- ضغط رئوي مرتفع مع مقاومة وعائية عالية .
- 3- تحويلة اليمنى يسرى على مستوى pFO و pDA وكذلك وريدية عبر القناة الوريدية .

ويكون مسلك الدم من المشيمة كالتالي:

يعبر دم الوريد السري قادما من المشيمة إلى القناة الوريدية فالوريد الأجوف السفلي حيث يصب في الأذينة اليمنى ومنها إلى الأذينة اليسرى عبر الثقبة البيضية فالبطين الايسر فالأبهر الذي تروي فروعه الدماغ والذي يتلقى الدم المحمل بالأوكسجين ذو الاشباع 65% أما الدم القادم من الوريد الأجوف العلوي فيكون إشباعه 25% والدم الآتي من الجيب الاكليلي كلاهما يصبان بالأذينة اليمنى فالبطين الأيمن فالجذع الرئوي حيث يعبر القناة الشريانية إلى الأبهر النازل لتروية الأحشاء البطنية والأطراف السفلية إلى الشرايين السرية فالمشيمة .

عند الولادة تحدث مجموعة من التغيرات الدورانية التي تهيء للانتقال السلس من الحياة الجنينية إلى الحياة خارج الرحم حيث أن قطع الحبل السري يؤدي إلى انخفاض الدوران المشيمي وزيادة الضغط الشرياني الجهازى ، وبشكل متزامن تحدث أيضا مجموعة آليات تساهم في انقاص سريع للضغط الشرياني الرئوي وزيادة الجريان الرئوي منها المحرض الأهم وهو التهوية وزيادة ضغط الأوكسجين حيث مع بدء التنفس فإن الرئتين الممتلئتين بالسوائل تتمددان بالهواء وتحسن الأكسجة بالسريير الوعائي الرئوي ذي المقاومة الرئوية المنخفضة ⁷ فيزداد حجم الدم الرئوي 8 - 10 مرات وينخفض الضغط الرئوي بنسبة 50% خلال 24 ساعة ¹² ، وبزيادة الجريان الرئوي يرتفع الضغط في الأذينة اليسرى الذي يؤدي لانغلاق PFO وعندما تهبط المقاومة الرئوية لمستوى أقل من المقاومة الجهازية ينعكس الجريان عبر PDA.

إضافة الى أن زيادة إشباع الأوكسجين الشرياني يؤدي لإغلاق PDA والقناة الوريدية خلال الساعات الأولى بعد الولادة .

وبالمرحلة النهائية من الانتقال الرئوي الوعائي فإن التناقص في المقاومة الوعائية الرئوية يترافق مع إعادة هيكلة سريعة للسريير البدئي الرئوي بدءا" من الشرايين الرئوية وحتى الشعيرات ¹³ فتحرر البطانة الوعائية عدة موسعات وعائية تلعب دورا" هاما" في الانتقال الرئوي عند الولادة حيث أن NO البطاني يزداد بشكل واضح عند الولادة ويعتبر الأوكسجين هو العامل الأهم المحرض لهذه الزيادة بإنتاجه على الرغم من عدم وجود آلية واضحة لذلك .

eNOS هو الأنزيم البطاني المصنع ل NO الأكثر شيوعا في PPHN ، حيث بالحياة الجنينية يتم التوسع الوعائي بواسطة الفسفرة التأكسدية وإطلاق ATP الكريات الحمراء الذي هو محرض هام لإنتاج NO البطاني ، ويقوم بتحويل الأرجنين L الى NO وسيترولين L.

غير أن إفراز الكاتيكولامينات بالشدة التي تحدث أثناء الولادة والبيئة الباردة خارج الرحم أيضا تساهم في زيادة المقاومة الوعائية الجهازية¹⁴.

لذلك فإن الحالات التي تتداخل مع الانخفاض الطبيعي ما بعد الولادة في نسبة المقاومة الوعائية الرئوية على المقاومة الجهازية (PVR/SVR) تسبب تحويل الدوران والذي بدوره يسبب فرط التوتر الرئوي المستمر PPHN.

الآلية الامراضية لفرط التوتر الرئوي المستمر: 15-16

يحدث بشكل أولي عند الولدان تامي الحمل او عند الخديج المتأخر ذو العمر الحولي أكبر أو يساوي 34 أسبوع حولي وهناك ثلاثة أنواع من الشذوذات في الشرايين الرئوية التي تسبب PPHN:

1- نقص التطور: UNDER Development .

2- سوء التطور : MAL Deveolpment .

3- سوء التكيف : MAL adaptation .

وتشير الأدلة والتجارب السريرية إلى أن وجود إصابة في تطور الدوران الرئوي ربما يعطل عامل النمو الوعائي للبطانة VEGF (vascular endothelial growth factor) الذي بدوره يؤثر على الشذوذات الثلاثة التي تحدث في الشرايين الرئوية¹⁷ .

أولا : نقص التطور:

تنقص هنا المساحة المقطعية المستعرضة للجملة الوعائية الرئوية وبالتالي يحدث ارتفاع بالمقاومة الرئوية ويشاهد هذا النمط في الحالات الآتية :

1- الآفات الشاغلة للحيز : الفتق الحجابي الخلقي - انصباب الجنب .

2- نقص تصنع رئوي خلقي : متلازمة بوتز - كيسة غدومانية .

وبالنتيجة في كل هذه الحالات يكون معدل الوفيات هو الأعلى في هذه الفئة من المرضى¹⁸.

ثانيا : سوء التطور :

هو عبارة عن حالة تحدث في الرئة التي تتطور بشكل طبيعي وتحتوي عددا " طبيعيا" من الأوعية الرئوية ولكن هنالك شذوذ في البنية التشريحية لهذه الأوعية حيث لوحظ زيادة وثخانة غير طبيعية في الطبقة العضلية من الشريان الرئوي وتمتد حتى مستوى الأوعية الصغيرة التي تحوي جدارا رقيقا ولا تحوي طبقة عضلية بالأساس¹⁹ كما تزداد المادة خارج الخلية التي تحيط بالأوعية الرئوية .

إن الآليات التي تنبه سوء التطور للجملة الوعائية الرئوية غامضة لكن الوسائط الوعائية تلعب دورا" في ذلك حيث وجد لدى ولدان مصابين بفرط شديد في التوترالرئوي بمقارنتهم مع مجموعة شاهد من ولدان أصحاء ارتفاع بتركيز الاندوثيلين 1 المقبض الوعائي وتركيز منخفضة من مونو فوسفات غوانيديين الحلقي (GMPc) والذي يمكن قياسه بواسطة تنبيه أنزيم غوانيلات الحلقي cyclaseGuanylate بواسطة نترليك او كسيد NO ، cGMP لا يمكن معايرته بالدم²⁰ .

- كما أن نقص تشكل NO أو تشكل مستقبلاته قد يكون له أهمية وراثية تؤثر على توافر المكونات الاساسية التي تدخل في تركيب NO والتي تؤثر على التكيف القلبي الرئوي بعد الولادة .

حيث شوهدت حالات كان فيها ولدان مصابين ب PPHN ولديهم تراكيز مصلية منخفضة من الأرجنيتين الذي هو مكون هام ل NO ومتواسط بحلقة اليوريا بالإضافة الى تراكيز منخفضة ل NO .

وعادة مايكون سبب هذه التشوهات الوعائية مجهولا" لكن يمكن أن يرتبط مع نقص الأكسجة المزمن داخل الرحم، كما أنه قد تنجم هذه التشوهات الوعائية أيضا بشكل تال لتعرض الجنين للعوامل المضادة للالتهاب الغير ستيروئيدية (NSAIDs) التي تسبب انغلاقا" باكرا" أو تضيقا" في القناة الشريانية لدى الجنين وهناك

دراسات متضاربة حول وجود علاقة حقيقية بين استخدام الأم ل NSAIDs و حدوث PPHN²¹⁻²²

ثالثا : سوء التكيف :

هنا السرير الوعائي الرئوي يتطور بشكل طبيعي لكن هناك مجموعة من الأمراض حول الولادة تسبب نقص أكسجة حاد ينتج عنه تقبض وعائي فعال يؤدي بدوره الى ارتفاع المقاومة الرئوية ما بعد الولادة ²³ .

تتضمن هذه الأمراض حول الولادة :

- 1 - أمراض الرئة البرانشيمية :ذات الرئة - متلازمة استنشاق العقي .
- 2 - نقص الأكسجة الحاد حول الولادة Asphyxia .
- 3 - الانتانات الجرثومية وخصوصا تلك المسببة بواسطة العقديات B (GBS) ، ان آلية زيادة المقاومة الوعائية الرئوية هنا تتضمن تفعيل وسائط مقبضة وعائية فعالة بواسطة فوسفو ليبيدات الجراثيم مثل كارديولين والفوسفاتيديل غليسرول والتي هي فوسفو ليبيدات موجودة داخل جدار الخلية ل GBS ²³ .
- 4 - نقص سكر الدم .
- 5 - احمرار الدم .

عوامل الخطورة :

مازال تشخيص PPHN يشكل تحديا" بسبب أن عوامل الخطر لا تحدد دائما " إضافة الى أن التسهيلات التشخيصية غير متوافرة لدى أغلب المناطق .

فهناك عوامل خطر تتعلق بالأم مثل :الربو الوالدي - السكري الحولي - فرط الضغط الحولي - زيادة وزن الأم قبل الحمل - التهاب المشيمة والسلى - تعرض الأم قبل الولادة للأدوية مثل SSRIs و NSAIDS - الانتانات خاصة العقديات B - والقيصرية .

وعوامل تتعلق بالمولود والأهم منها : الجنس الذكري - التوائم - انخفاض حرارة الوليد - نقص سكر الدم احمرار الدم ⁹ .

وهنا سنفصل ببعض العوامل الأكثر تواردا":

1- القيصرية : وتلعب دورا" في حدوث PPHN ربما بسبب 24 :

- المعدلات العالية للولادات لخديج متأخر .
- نقص التغيرات الفيزيولوجية للمخاض التي تسبب ضغطا" ميكانيكيا" يساهم في زيادة التصفية لسوائل الرئة.
- تحدد اصطناع الموسعات الوعائية الرئوية .
- خطر أعلى للعسرة التنفسية مع ارتفاع مستوى الاندوثيلين 1.

2- الضغط الحلمي : لأنه يؤدي إلى قصور مشيمة مما يسبب نقصا" في أكسجة الدم والذي بدوره يقبض الأوعية الدموية ويسبب فرطا" في التوتر الرئوي عدا عن أنه عامل خطر هام للخداج ولحدوث العسرة التنفسية الحادة التي هي أيضا من مؤهبات حدوث PPHN .

3 -السكري الحلمي : يحدث السكري الحلمي والسكري ما قبل الحمل بنسبة 5.6% و 8% لدى المرأة الحامل على التوالي ويعتبر عامل خطر لحدوث PPHN .

ذلك بسبب أن فرط السكر يثبط فعالية الانزيم المصنع لنتريك اكسيد البطاني eNOS وبالتالي ينقص إنتاج NO بالخلايا البطانية وهذا بدوره يعرقل التوسع الوعائي بالشرابين الرئوية الذي يحدث بعد الولادة . 25

بالإضافة الى أن إنتاج NO من مصادره الأرجينين L يحتاج لوجود عدة عوامل مساعدة بالأخص نتراهدريبتوتين، وفرط سكر الدم يؤدي الى عوز هذا العامل الذي يساهم في سوء التأقلم الرئوي بعد الولادة. 26

وهناك دراسات تبين أن فرط سكر الدم لدى السكريين يرفع السكر أيضا لدى الجنين والذي بدوره يزيد مستوى الأنسولين لديه فيعمل على زيادة الاندوثيلين 1 والذي هو مقبض وعائي هام يساهم في PPHN 27

تبين دراسات أخرى أن البروستاسكلين PGI2 المنتج بالخلايا البطانية يعمل بشكل أساسي على مستقبلات بروتاسكلين P، ويحرض التفاعل بينهما على إنتاج البروتين G فيؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء الوعائية ووجد لدى أنسال من الامهات السكريات نقص بمستوى هذه المستقبلات وبالتالي نقصا" بالاسترخاء المعتمد على PGI2²⁸⁻²⁹، فضلا" على أن السكري يزيد من حدوث RDS والذي بحد ذاته يساهم في حدوث PPHN³⁰.

4- الاختناق حول الولادة : Asphyxia

تساهم آليات متعددة في حدوث القصور التنفسي بنقص الأكسجة و حدوث ال PPHN لدى المولودين المعرضين لنقص الأكسجة الحاد وتتضمن : نقص أكسجة الدم الجنيني - نقص التروية - استنشاق العقي - سوء وظيفة البطين الأيسر والأيمن - عيوب التخثر - الانعاش المفرط الأكسجة وتأثيرات التهوية الآلية - الحمض .

وفي محاولات خفض الحرارة في حالات الاختناق حوالي 20% من الرضع المعرضين لنقص الأكسجة في مجموعة الشاهد و25% من هؤلاء الذين تم خفض الحرارة لديهم شخصوا ب PPHN ³¹.

5- متلازمة استنشاق العقي : (MAS) : هي السبب الأكثر شيوعا ل PPHN على الرغم من أن حدوثه تناقص بالسنوات الاخيرة بسبب تناقص عدد الولادات لمديدي الحمل .

يحدث تلطخ السائل الامنيوسي بنسبة 2-24% من الحمل الطبيعية ولكن فقط 5% منهم يطورون MAS وهنا يسد العقي الطرق الهوائية بشكل كلي أو جزئي ويثبط تفعيل السورفاكتانت والنتيجة إنقاص نسبة التهوية والتروية وزيادة الشنت الدموي الرئوي الأيمن - الأيسر وقد تكون مناطق أخرى من الرئة مفرطة التهوية نسبة للتروية والتي تسبب زيادة الحيز الميت الفيزيولوجي وزيادة نقص الأكسجة الرئوية³².

6- الأمراض الرئوية البرانشيمية : إن العلاقة بين حدوث PPHN وهذه الأمراض غير واضحة لكن يعتقد أن التقبض الوعائي الرئوي المحرض بنقص الأكسجة الوليدي ولدى الجنين يعتبر عاملا "مساهما" هاما ، كما لوحظ أن مستويات الوسائط الالتهابية المفعلة مثل (الترمبوكسان A - انجيوتنسين II والسيتوكينات والعامل المنشط للصفائح - اللوكوترينات والاندوثيلين) مرتفعة لدى الرضع المصابين ب PPHN .

إضافة للحمض ونقص الأكسجة وفرط الكاربمية التي تسبب أيضا تقبضا "وعائيا" شادا " بالرتتين ونقص أكسجة الدم الناتج عن افتراق التهوية والتروية الذي يزيد الشنت الدموي داخل الرئة الأيمن الأيسر³³.

7 - الخداج : على الرغم من أن PPHN يعتبر مرضا" لدى ولدان قرب و تمام الحمل إلا أنه أصبح يشخص بازدياد لدى الخدج ،حيث بعض المرضى يشخصون ب PPHN في الأيام الأولى من الحياة وكذلك

الذين لديهم عسر تصنع قضيبي رئوي (BPD) ممكن أن يطوروا فرط التوتر رئوي شديد مؤخرًا" أثناء قبولهم بالمشفى أو حتى بعد التخرج من وحدة عناية الحواضن (NICU) ³⁴.

كذلك أيضا فإن الخدج مع تأخر تطور ونمو داخل الرحم هم على خطر عال لتطور BPD مع PPHN أو أولئك الذين تمت ولادتهم بعد فترة طويلة من انبثاق الأغشية الباكر .

8 - الفتق الحجابي الخلقي : وهو عامل وسبب هام لفرط التوتر الرئوي المستمر ، وتحدد درجة عدم التصنع الرئوي الموافق وشدة فرط التوتر الرئوي شدة الامراضية والبقيا لدى الأطفال المصابين بالفتق .

وعادة مايرافق مع PPHN معند بسبب عسر التصنع الرئوي ونقص المساحة المقطعية للسريير الوعائي الرئوي وزيادة إنتاج الاندوثيلين ونقص eNOS التي بمجملها تؤدي لقصور تنفسي ناقص الأكسجة لدى الوليد المصاب ³⁵ .

إضافة لأذية الرئة المحرصة بالرض الحتمي وفرط الأكسجة بالتهوية الألية المستخدمة بتدبير الفتق ولكن استخدام التهوية الجيدة وتخفيف التعرض لمستويات الأوكسجين العالية مع استخدام موسعات وعائية مناسبة قد حسنت النتائج لدى المصابين مع بقاء نسبة وفيات تصل 20-30 %.

9 - فرط التوتر الرئوي البدني أو الرئة السوداء :

يشكل 10-20% من المرضى المصابين بفرط التوتر الرئوي المستمر ويعتبر ثاني أشيع سبب له، يحدث بغياب مرض رئوي برانشيمي أو عسر تصنع رئوي وذلك بسبب سوء تشكيل الخلايا العضلية بالشرابين الرئوية حيث يوجد نقص أكسجة شديد مع تقبض وعائي رئوي، فهناك حالات مثل احمرار الدم وفرط اللزوجة ترفع المقاومة الرئوية وبالتالي تساهم في حدوث PPHN بغياب المرض البرانشيمي، كذلك اغلاق PDA داخل الرحم نتيجة تعرض الأم ل NSAIDs قد ارتبط مع حدوث PPHN ²²⁻²³ حتى بغياب القصة الدوائية الايجابية ل NSAIDs لدى الأم، فقد وجدت واكتشفت هذه المركبات بالعقي لدى الأطفال المصابين ب PPHN بعد الولادة ، وهناك دراسات تقترح أن استخدام مضادات الاكتئاب SSRIs بعد عمر الاسبوع الحلمي 20 ترتبط مع حدوث PPHN ³⁶

التظاهرات السريرية :

قبل الولادة: 1- شذوذات في معدل ضربات القلب لدى الجنين .

2 - تلطخ السائل الأمينوسي بالعقي¹ .

3- تمزق الأغشية الباكر المديد (PPROMPre mature pre mature Rupture of the Membrane)³⁷ يعتبر أحد مظاهر فرط التوتر الرئوي المستمر .

حيث لوحظ في دراسة مستقبلية على 765 وليد خديج عمرهم أصغر أو يساوي 32 أسبوع حملي أن (PPROM) وجد عند 17 مريض لديهم موجودات في ايكو القلب تتماشى مع PPHN .

عند الولادة وما بعدها: يمكن أن تكون بداية الأعراض بعد الولادة مباشرة أو تتأخر قليلا حتى عمر 4-6 ساعات وقد تتأخر أكثر من ذلك حتى 12-24 ساعة .

وأكثر مانشاهد الحالة الاولى لدى الولدان المصابين بنقص الأكسجة حول الولادة وتشاهد الحالة الثانية بشكل رئيسي لدى المعرضين لاستنشاق العقي وسجلت حالات لبء أكثر تأخرا " بعد عدة أيام وكان ثانويا" لاختلاطات مثل انتان الدم أو ذات رئة شديدة³⁸.

يتظاهر بزرقه في فترة باكرة بعد الولادة وغالبا " ما تترافق مع درجة من العسرة التنفسية ونقص أكسجة غير مستقر.

يمكن إصغاء نفخة انقباضية خشنة ثابتة بسبب قصور مثلث الشرف مسموعة أسفل وأيسر القص ، ويكون الصوت الثاني محتدا " S2 و وحيدا" .

قد تتظاهر بعض الحالات بعلامات صدمة مع هبوط ضغط جهازي ويكون لديهم صدويا" دلائل على سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيمن .

التشخيص :

- صورة الصدر الشعاعية البسيطة CXR : في ولدان تمام الحمل أو قرب تمام الحمل مع عسرة تنفسية ونقص أكسجة متقلقل لا تتناسب شدته مع المرض البرانشيمي على صورة الصدر الشعاعية يقترح تشخيص PPHN البدئي .

وبحال وجود PPHN ثانوي فإننا نشاهد تبدلات موجهة للمرض الرئوي البرانشيمي على صورة الصدر البسيطة . ويكون حجم القلب عادة طبيعيا "أو متوسعا قليلا" على حساب الأجواف اليمنى .
أما التوعية الرئوية فقد تكون طبيعية أو زائدة أو ناقصة .

- غادات الدم الشريانية و الأكسجة : يمكن لقياس الأكسجة الشريانية أن يوجه للتشخيص بما أنه اجراء بسيط ومتوافر غالبا"، وذلك من خلال مقارنة الاختلاف بالأكسجة الشريانية قبل منشأ القناة الشريانية (الطرف العلوي الأيمن) وبعد منشأ القناة الشريانية (الطرف السفلي) وإن وجود اختلاف أكبر أو يساوي 10 بين الطرفين يقترح وجود PPHN ⁶.

كذلك الأمر بالنسبة لوجود اختلاف بالضغط الجزئي للأوكسجين PO2 بين الطرفين أكبر أو يساوي 20 ميلي متر زئبقي أيضا يرجع لوجود PPHN ³⁹.

وهنا ننوه لبعض النقاط الهامة :

- استبعاد اختلاف الأكسجة ما بين قبل وبعد منشأ القناة الشريانية لا يستبعد تشخيص PPHN ، لأن التحويلة اليمنى يسرى يمكن أن تحدث أيضا على مستوى الثقبة البيضية .
- ممكن مشاهدة نقص اشباع بعد منشأ القناة الشريانية مشابه وذلك في آفات الجريان الدموي الجهازى المعتمد على القناة (متلازمة عسر تصنع البطين الأيسر - تضيق أبهر حرج - انقطاع قوس الأبهر وتضيق برزخ الأبهر)
- وجود زرقة عكسية (اشباع قبل القناة الشريانية منخفض مقارنة ببعد منشأ القناة) يشاهد في حالات نقص التروية لليد اليمنى الثانوي أو بسبب تبادل الأوعية الكبيرة مع PPHN أو تضيق برزخ الأبهر .

- صدى القلب : يبقى الايكو هو المعيار الذهبي للتشخيص لدى مرضى PPHN كونه اجراء غير غاز ومتوافر وموثوق ⁴⁰ ، حيث يظهر تشريح القلب البنيوي الطبيعي مع موجودات ودلائل على فرط التوتر الرئوي ألا وهي :

- تحويلة اليمنى يسرى أو شنت ثنائي الاتجاه عبر الثقبة البيضية أو القناة الشريانية.
- الضغط الانقباضي للبطين الأيمن عالي بواسطة قياس سرعة جريان موجة قصور مثلث الشرف باستخدام معادلة برنولي:

فارق ذروة الضغط = $4 \times$ (ذروة سرعة جريان الدم عبر الصمام مثلث الشرف) 2

ويضاف لها ضغط الاذينة اليمنى RAP الذي يقدر بحوالي 5ميلي متر زئبقي .

على الرغم من أن ضغط الشريان الرئوي يمكن قياسه مباشرة من خلال قنطرة سوان غانز فإنه يوجد طريقة غير مباشرة تعبر عنه من خلال سرعة جريان موجة قصور الصمام مثلث الشرف في حال كانت قيمة الضغط الانقباضي للبطين الأيمن أكبر من 40 مم ز .

- اندفاع الحاجز بين الأذنتين نحو الأيسر وحركة عجائية للحجاب بين البطينين .

- نقص الجريان الدموي الرئوي الشرياني .

- توسع البطين الأيمن والأذينة اليمنى .

- أحيانا سوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر وقصور الدسام التاجي بدرجات مختلفة .

وبحال وجود موجة قصور للصمام الرئوي واضحة يمكن حساب الضغط الانبساطي الرئوي PDP

$$PDP = 4V^2 + RAP$$

حيث V : سرعة موجة ذروة القصور الرئوي .

وهناك مجموعة موجودات صدوية تشير لإنذار سيء أو ضعيف (التلقي للموت أو استخدام جهاز الأكسجة الغشائية خارج الجسم):

- TAPSE : Tri cuspid annular plane systolic excursion (انزياح حلقة الصمام مثلث الشرف خلال الانقباض)

- GLPS : global longitudinal peak strain (ذروة الاجهاد الطولي الاجمالي)

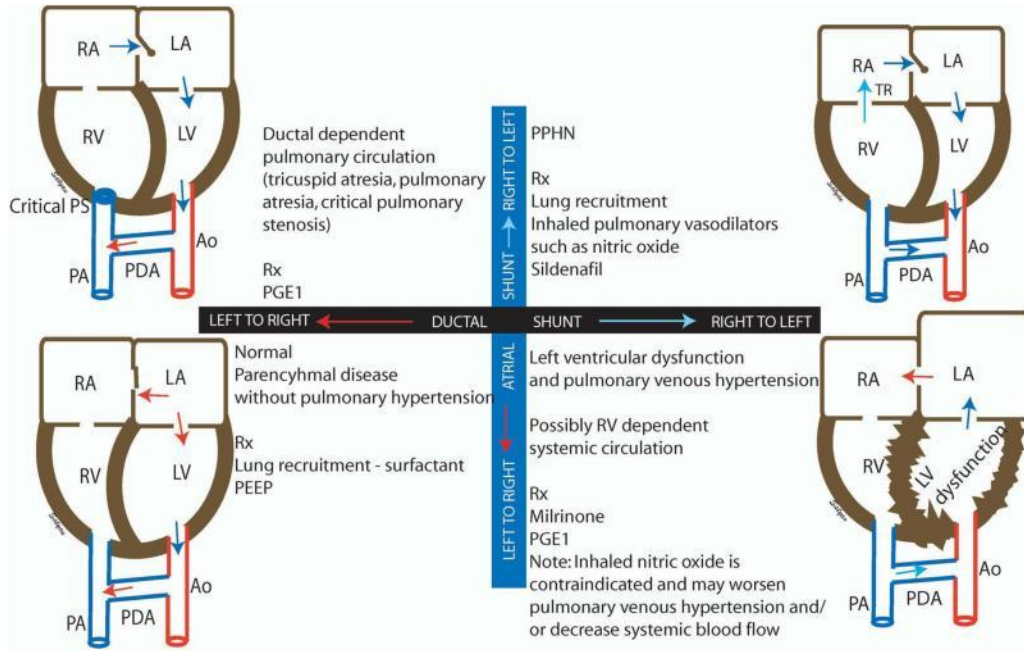
- الشنت الدموي البارز أيمن أيسر عبر القناة الشريانية⁴¹ .

كما يستخدم الايكو ليحدد تشريح الأوردة الرئوية وليستبعد شذوذ عود الأوردة الرئوية التام الساد والذي يوجد بصورة سريرية مشابهة ل PPHN وذلك قبل البدء باستخدام جهاز الأكسجة الغشائية خارج الجسم ECMO .

وهنا لابد أن نذكر أن اتجاه الشنت عبر المستوى الأذيني والقناة الشريانية ممكن أن يزودنا بمعلومات موجهة أثناء التدبير : الشكل (2)

الشنت الأيسر نحو الأيمن عبر PFO و PDA مع نقص أكسجة واضح يقترح شنت دموي داخل الرئة والتدبير يجب أن يركز على تجنيد الرئة المثالي (زيادة peep والضغط الوسطي للطرق الهوائية وتطبيق السورفاكتانت) ، أما وجود شنت أيمن نحو الأيسر عبر PFO و / أو PDA يقترح شنت خارج رئوي والذي يستجيب للعلاج بالموسعات الوعائية الرئوية⁴²

أيضا الشنت الايمن نحو الأيسر على مستوى القناة وأيسر أيمن على مستوى PFO يقترح PPHN مع سوء وظيفة LV (البطين الايسر) مع فرط توتر رئوي وريدي ويشاهد في الفتق الحجابي الخلقي أو الانتان أو نقص الأكسجة الحاد (الاختناق حول الولادة) وهنا تستطب استخدام الميلرينون .



الشكل (2)

التدبير :

إن تدبير فرط التوتر الرئوي المستمر يعتمد على مايلي :⁴³

- 1 - عناية قلبية تنفسية داعمة عامة .
- 2 - في الحالات الشديدة والتي لا تستجيب على العلاج الداعم التنفسي يمكن استخدام العوامل الموسعة للأوعية مثل الناتريك أكسيد NO و ECMO .
- 3 - معالجة خاصة للمرض الرئوي البرانشيمي المرافق (صادات لمعالجة انتان الدم أو ذات الرئة ، سورفاكتانت لمن يعانون من متلازمة العسرة التنفسية RDS) .

تقييم شدة فرط التوتر الرئوي باستخدام مشرع الأكسجة (OI) oxygenation Index :

يستخدم لتقييم شدة نقص الأكسجة في فرط التوتر الرئوي المستمر ويمكن عن طريقه التخفيف من استخدام التداخلات الأخرى مثل NO أو ECMO.

حساب OI كمايلي⁴⁴: $OI = (\text{Mean airway pressure} \times \text{Fio}_2 / \text{PaO}_2) \times 100$

في معظم الحالات عند استخدام OI يكون الأطفال على جهاز التهوية الآلية وعند ذلك يمكن حسابه عن طريق معرفة ضغط الطرق التنفسية الوسطى (mean Air way pressureMAP) الظاهر على شاشة المنفسة ومن الضغط الجزئي الشرياني PaO_2 .

تشير القيمة العالية لـ OI الى قصور تنفسي شديد مع نقص أكسجة شديد حيث أن الولدان مع OI اكبر أو يساوي 25 يجب أن يتلقوا عناية مشددة بواسطة منفسة تذبذبية عالية التواتر (HVFhigh frequency oscillatory ventilation) و NO و ECmO بالإضافة إلى العناية الداعمة العامة. أما الولدان مع مشعر أكسجة أقل من 25 فإن العناية الداعمة العامة تكون كافية وليسوا بحاجة لأي تدخل اضافي⁴⁴.

من الاعتبارات العامة للتدبير : الحفاظ على درجة حرارة الجسم الطبيعية وتصحيح الحمض واضطراب الشوارد والسكر وتأمين ضغط جهازي مناسب مع خفض المقاومة الرئوية الوعائية وتحفيز تحرير الأوكسجين للأنسجة وتخفيف الرض الضغطي المحرض بالمستويات العالية من الأوكسجين المستنشق واعدادات الضغط العالي بالتهوية الالية .

ولنبداً بالتفصيل ببعض النقاط الهامة بالعلاج والتدبير :

دعم الدوران⁴⁵:

عند مرضى فرط التوتر الرئوي المستمر تزداد سرعة الجريان في التحويلة اليمنى اليسرى وبالتالي ينخفض الضغط الدموي الجهازي والنتاج القلبي حيث يكون الضغط الشرياني الجهازي كمتوسط ما بين 35 - 45 مم ز / 50 - 70 مم ز لأن الضغط الشرياني الرئوي عند مرضى فرط التوتر الرئوي المستمر يكون قريباً عادة من قيم الضغط الدموي الجهازي ويجب الحفاظ على نتاج قلبي وضغط دموي شرياني أمثل للحد من التحويلة اليمنى اليسرى ومحاولة الحفاظ على أكسجة نسيجية مناسبة ويتم انجاز ذلك بمايلي :

1- دعم الحجم داخل الأوعية : من خلال السوائل الوريدية لتأمين حجم وعائي مناسب لرفع الضغط الدموي الجهازى ونقل أكياس كريات دم حمراء لتعويض النقص في أكسجة الأنسجة (خضاب الدم يجب أن يكون بحدود 15 غ /دل والهيماتوكريت بين 40 - 45 % وخصوصا" عند الولدان الذين لديهم أكسجة على الحدود الدنيا الطبيعية) .⁴⁶

2-الدواعم القلبية :

الدوبامين : وهو أشيعها حيث نبدأ بجرعة 3،5 مكغ /كغ/د ويمكن أن تصل حتى جرعة 20 مكغ /كغ/د للوصول الى قيمة هدف معينة للضغط الدموي الشرياني والتي من شأنها أن تقلل من الجريان في التحويلة اليمنى يسرى .

الدوبوتامين : يحسن القلوصية القلبية في حال وجود نقص في الحركة للبطين الايسر كما أنه يخفض المقاومة الرئوية الوعائية ويخفف التوتر الرئوي .

الادرينالين : ربما يرفع كلا" من الضغط الدموي الشرياني ونتاج القلب الايسر ولكن زيادة النتاج والمقاومة ربما يفاقم ويزيد العبء على البطين الايمن .

ميلرينون : في حال كان لدينا قصور قلب أيسر او أيمن كما ويمكن مشاركته مع NO في تخفيض المقاومة الوعائية الرئوية وتحسين الوظيفة القلبية ولكن يجب الحذر باستخدامه في حال وجود هبوط ضغط .

3- اصلاح الحمض⁴⁷⁻⁴⁸:

بما أن الحمض يرفع المقاومة الوعائية الرئوية فإنه يجب الحفاظ على PH أكبر من 7,45 و Pco2 بين 40- 50 مم زليسا هم في تحسين الحمض الاستقلابي وبالتالي التخفيف من الحمض الشديد وذلك باستخدام اسيتات الصوديوم ،بيكربونات الصوديوم بجرعة 2-3 ميلي مكافىء /كغ /اليوم، 1-2 ممول /كغ عالتوالي .

لكن تبقى فعالية القلونة في الأمراض التنفسية عند الولدان ضعيفة وغير مفضلة لأن القلاء الاستقلابي المستمر ربما يسبب نقصاً في التروية الدماغية ونقصاً في تحرر الاوكسجين من الهيموغلوبولين للأنسجة

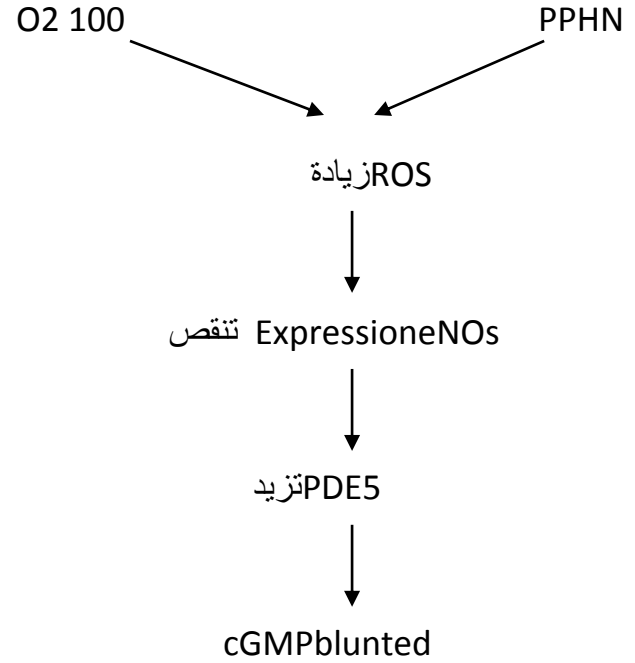
4- التهدة والتسكين⁴⁹:

يسبب الألم والهيّاج تحرر الكاتيكولامينات مؤدياً بذلك إلى ارتفاع في المقاومة الوعائية الرئوية وزيادة الجريان عبر التحويلة اليمنى اليسرى وبالإضافة إلى أن الهيّاج يسبب لاتواقئية مع المنفسة وبالتالي حدوث نقص في الأكسجة لذلك فإنه عند الأطفال الذين يعانون من الهيّاج واللاتواقئية مع جهاز التنفس الاصطناعي والذين يقاومون نمط التنفس المتحسس لتنفس المريض فإننا نقوم بإضافة مخدر عام ومن الخيارات سلفات المورفين (جرعة تحميل 100-150 مكغ /كغ خلال ساعة متبوعة بجرعة مستمرة 10-20 مكغ /كغ /ساعة الفينتانيل (1-4 مكغ /كغ /ساعة). وفي حال اختلال التزامن وحدث نقص أكسجة حاد فإنه يمكننا استخدام حاصرات عصبية عضلية .

5- العلاجات الانشاقية :

- **الأكسجين O2** : يشكل تأمين أكسجة مناسبة الحجر الأساسي لعلاج PPHN، O2 موسع وعائي هام ويجب أن يعطى بتركيز أقل ما يمكن للولدان المصابين وذلك في محاولة لمعاكسة التقبض الوعائي المستمر على أن نصل لإشباع 90-95 % ما قبل منشأ القناة الشريانية ومستوى Po2 بين 55- 80 مم ز وذلك لأن فرط الأكسجة لاتنقص PVR وبدلاً من ذلك تنتج ROS (reactive oxygen species)⁵⁰ والتي تتفاعل مع حمض الأراشيدونيك ويزيد تراكيز الايزوبروستان كما يتحد مع NO لتشكيل بيروكسي نترات وكلاهما مؤكسدات هامة تؤدي لتقبض وعائي وسمية خلوية وأذية لبروتينات وشحوم السورفاكتانت ،

وهذه المركبات ROS أيضاً تنقص الاستجابة ل INO (الانشاقي) بالإضافة الى تعطيل مباشر لفعالية ال eNOS و sGC وزيادة PDE5 التي بمجملها تنقص مستويات cGMP وتقبض الأوعية بشكل عام⁵¹



- **التهوية الآلية المساعدة :** تستخدم في حال استمرار نقص الأكسجة على الرغم من التزويد بالحد الأقصى من O2 وهنا يكمن الهدف في المحافظة على أكسجة كافية وفرط تهوية معتدل للوصول الى pao2 أكثر من 80 مم ز و paco2 بين 40- 45 مم ز واشباع sat أكثر من 90 %. ونذكر هنا أن التمدد الكافي للرئة هو الأساسي بالحصول على أكسجة مناسبة⁵². ويؤدي فرط كربون الدم إلى رفع المقاومة الوعائية الرئوية . ويعتمد الدعم التنفسي بالتهوية الآلية المساعدة على وجود أو غياب المرض البرانشيمي كما يلي :

■ **عند الولدان دون مرض برانشيمي رئوي مرافق :** يحدث نقص الأكسجة بسبب التحويلة اليمنى يسرى أكثر من كونه بسبب الافتراق بين التهوية والتروية الوعائية وبالنتيجة فإن نقص الأكسجة لا يستجيب على التهوية العادية الآلية لذلك نقوم بخفض الضغط بالطرق الهوائية الرئيسية باستخدام ضغوط شهيقية منخفضة IP وزمن شهيق قصير أو التهوية المتعلقة بالحجوم ، وكل ذلك يؤدي الى خفض PVR كما أنه من الضروري المحافظة على وظيفة تنفسية جيدة وقيم خفيفة من الضغط الإيجابي في نهاية الزفير peep من أجل العود الرئوي الوريدي للقلب .

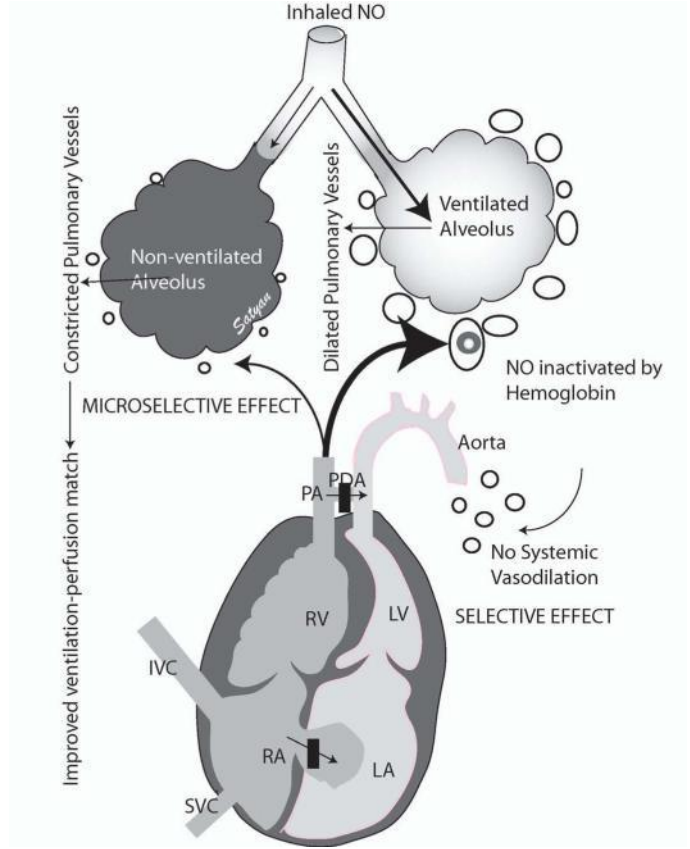
■ **عند الولادة مع وجود مرض رئوي برانشيمي مرافق :** فإن الانخماص الرئوي ونقص التهوية من قبل المنفسة ربما يفاقم PVR المرتفعة فلذلك فإن التهوية المساعدة والقيم العالية من peep يساعد في إعادة فتح الأسناخ الرئوية المنخفضة ويساعد في الحصول على حجوم رئوية متبقية مناسبة وأكسجة وتهوية كافية أما عندما يكون المرض الرئوي شديداً" او ذروة ضغوط التهوية تصل لقيم 28-30 سم ماء عندها نقوم باستخدام نظام التهوية HFOV .

كما أن مشاركة HFOV مع INO قد أعطى نتائج كبيرة في الاستجابة لدى مرضى PPHN الشديد مع مرض برانشيمي رئوي مثل MAS و RDS .

- **السورفاكتانت :** يبدو أن المعالجة بالسورفاكتانت تبدو غير فعالة عندما يكون فرط التوتر الرئوي من النمط البدئي ولكن يمكن استخدامه عند المرضى المصابين بفرط توتر رئوي مترافق مع مرض برانشيمي رئوي فيه عوز لمادة السورفاكتانت مثل متلازمة الشدة التنفسية RDS أو تعطيل لعمل السورفاكتانت مثل متلازمة استنشاق العقي MAS⁵³

وذكرت دراسات عدة أن الفائدة الكبرى منه لدى الرضع مع مرض رئوي خفيف لمتوسط مع مشعر أكسجة بين 15-25 .⁵⁴

- **INO :** أكسيد النتريك الانشافي هو مركب مشتق من البطانة الوعائية معروف بأنه يوسع الاوعية بشكل فعال وسريع ولذلك استخدم بشكل هام لدى المرضى المصابين ب PPHN حيث أنه يحقق توسعاً وعائياً"انتقائياً وهاماً" بدون أن ينقص المقوية الوعائية الجهازية لأنه يرتبط مع الهيموغلوبين ليشكل الميتهموغلوبين والذي يمنع بذلك التوسع الوعائي الجهازى (تأثير انتقائي) . الشكل (3)



الشكل (3)

ينقص INO الافتراق التروية التهوية Q/V من خلال أنه يدخل فقط الأسناخ الموهوة ويعيد توجيه جريان الدم الرئوي بتوسيع الشرايين الرئوية المقابلة ، و يبدأ العلاج به عادة عندما يكون مشعر الاكسجة بين 15-25 . والجرعة المعتادة أيضا هي 20 جزء مليون (20 Ppm) التي أبدت تحسنا "هاما" بزيادة معدل الضغط الشرياني الرئوي إلى الجهازي ، على الرغم من وجود عدة دراسات حول الجرعة المستخدمة التي تتراوح بين (5- 80) Ppm ⁵⁵ فقد أظهرت اثنتين من الدراسات أن استخدام INO ينقص الحاجة للدعم ب ECMO بنسبة 40% إلا أنه لم ينقص الوفيات ومدة الاستشفاء وخطر تطور العقابيل العصبية . ⁵⁶

ولل INO عدة تأثيرات جانبية منها سوء عمل الصفائح ووذمة الرئة وزيادة ميتهيموغلوبين الدم . لذلك لابد من المراقبة المستمرة واليومية لثاني أوكسيد النتروجين ومستوى الميتهيموغلوبين (يجب أن يبقى أقل من 5%) كما أنه يوصى بالسحب التدريجي عند إيقاف استخدام INO لأن القطع المفاجيء ممكن أن يسبب تقبضا" وعائيا" معاودا" الذي قد يسبب فرطا "في التوتر الرئوي ويتم السحب من خلال تخفيف تركيز الأوكسجين أولا" لأقل من 60 % ثم يسحب INO بمعدل 5 Ppm كل 4 ساعات وعندما يصل لجرعة 5 يخفض تدريجيا "بمعدل 1 كل 4 ساعات⁵⁷.

إن تجنيد الرئة بشكل جيد وتأمين حجم كافي للتهوية هو أساسي قبل تطبيق العلاج ب INO لذلك فإن الولدان الذين لديهم مرض بالبرانشيم الرئوي شديد وPPHN يجب أن يخصصوا للتهوية بطريقة HFV للحصول على نتائج أفضل . و لا يستطب INO بحال الأمراض القلبية الخلقية التي تعتمد على التحويلة اليمنى اليسرى للجريان كما أنه يوجد خطر عال لتطویر وذمة رئة بحال وجود سوء بالوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر .

كما أنه يوصى باستخدامه بحذر بالمراكز الغير مجهزة ب ECMO لأنه لايمكن إيقافه فجأة كما ذكرنا سابقا ويجب الاستمرار باستخدامه حتى الوصول للمراكز المجهزة ب ECMO .⁵⁷

- **بروستاسكلين (PGI2) :** يعمل كموسع وعائي بالشكل الوريدي كما في الشكل الإنشافي من خلال تفعيل أدنيلات سيكلاز ويزيد cAMP في الخلايا العضلية الملساء للشرابين الرئوية ،وعلى عكس الموسعات الوريدية فإنه لا يسبب هبوطا" في الضغط .⁵⁸⁻⁵⁹

- **PGI2 الإنشافي (Eporostenol) :** يعمل بالترافق مع INO ليحدث توسيعا "رئويا "هاما" ويمنع فرط التوتر الرئوي المعاود المشاهد أثناء سحب INO .

6- الموسعات الوعائية الجهازية :

- **مثبطات الفوسفودي استراز :** بسبب المعدلات العالية للفشل بالحصول على استجابة أكسجة مستقرة بالحالات المستخدم بعلاجها INO تم البحث عن هدف آخر لتعزيز التوسيع الوعائي وكان لوجود هذه المثبطات دور هام وأشيعها السيلدانافيل الذي يثبط الأنزيم فوسفودي استراز 5 (PDE5) المدرك ل cGMP والميلرينون الذي يثبط (PDE3) المدرك ل cAMP .⁶⁰

- **السيلدانا فيل** : متوافر بالشكلين الفموي والوريدي ،جرعة الشكل الفموي (1-3 مع /كغ كل 6 ساعات

(وقد أبدت فعالية في تحسين الأكسجة وأنقصت نسبة الوفيات بالمراكز التي لا تتوفر فيها INO . 61-62

وكذلك أظهر السليدينافيل الوريدي هذا التأثير الهام والتحسن بالأكسجة لدى المرضى المصابين ب PPHN مع أو بدون التعرض السابق ل INO ويسبب إعطاؤه وريديا" بشكل سريع خطرا "بهبوط الضغط نتيجة احداثه توسعا" وعائيا" جهازيا "، ويقلل هذا الخطر عن طريق تسريبه ببطء بجرعة تحميل (0,4 مغ خلال 3 ساعات)يتبع بجرعة صيانة(0,7 مع /كغ /ساعة).

وهنا نذكر أن السيلدانا فيل قد أنقص من فرط التوتر الرئوي المعاود الملاحظ أثناء سحب INO .

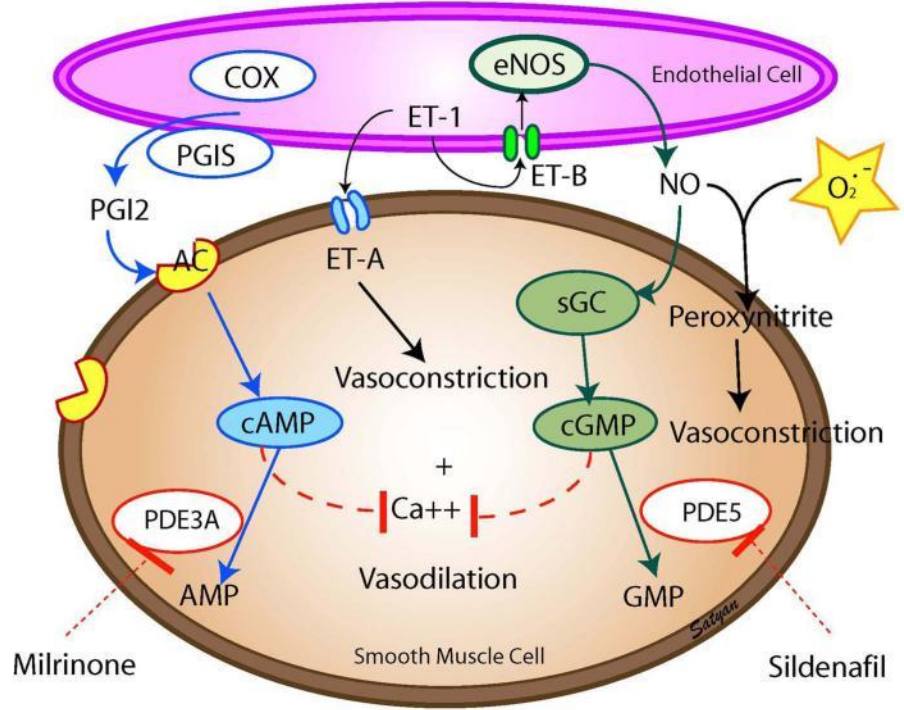
- **الميلرينون** :موسع وعائي ومقوي للقلب شائع استخدامه لدى البالغ والأطفال في وحدة العناية المشددة

.وقد أظهر تحسنا ملحوظا "بالأكسجة عند استخدامه بالحالات المعقدة على العلاج ب INO ، يستعمل

بجرعة تحميل (50مكغ /كغ) تتبع بجرعة صيانة (0,33 الى 1 مكغ /كغ /ساعة) بشكل شائع⁶³⁻⁶⁴.يؤدي

أيضا استعماله بالشكل الجهازى إلى هبوط ضغط وتوسع وعائى جهازى ،لذلك وجب المراقبة المشددة أثناء

تسريبه مع مراقبة وظائف الكلى . وهو المفضل بحالة PPHN مع سوء وظيفة البطين الأيسر .



الشكل (4)

- حاصرات مستقبلات الاندوثيلين :

▪ البوزينتان :

حاصر غير انتقائي ،استخدم بعلاج PPHN وخاصة لدى البالغين ،اعطاؤه بجرعة 1مغ /كغ مرتين يوميا"بواسطة الأنبوب الأنفي المعدي قد حسن من IQ عند الأطفال المصابين ب PPHN بعدة دراسات .ويجب عند استخدامه مراقبة خمائر الكبد بشكل دوري شهريا" بسبب إحداثه لأذية كبدية خطيرة وتأثيرات ماسخة هامة . 65-66

- سلفات المغنيزيوم :

تحدث توسعا" وعائيا" من خلال حصر دخول شاردة الكالسيوم إلى الخلايا العضلية الملساء ، يعطى بجرعة 200 مع /كغ تسريبا "وريديا" خلال فترة 60 دقيقة وفي حال حدوث استجابة جيدة من خلال ارتفاع Pao2 أكثر من 15- 20 مم ز عندها يمكن المتابعة بتسريب سلفات المغنيزيوم بجرعة 20- 50 مع /كغ /ساعة .

7- الأكسجة الغشائية خارج الجسم : (ECMO)

هو علاج داعم يعطي الفرصة والوقت الكافي للقلب والرئتين ليعملا بشكل جيد والتعافي من السبب المرض . ومع تحسن تقنيات التهوية الألية وتحدد السمية بالأوكسجين واستخدام علاجات فعالة مثل INO و HFV والسورفاكتانت وموسعات وعائية أخرى تتناقص استخدام ECMO في الاضطرابات التنفسية لدى الوليد .⁶⁷ لكن بقي حوالي 20-40 % من الأطفال المصابين بفرط التوتر الرئوي المستمر الشديد يعانون من نقص الأكسجة على الرغم من الدعم التنفسي الدوراني المناسب⁶⁷ . من أشيع استطببات استعماله: MAS , CDH . ويفضل البدء باستخدامه عند مشعر أكسجة أكبر أو يساوي 40 .

لكن هناك مجموعة معايير لنقل الطفل لمركز ECMO والبدء بالمعالجة عن طريقه وذلك قبل حدوث نقص أكسجة معند وهي بشكل عام كالتالي :⁶⁸

- 1- عمر حملي أكبر أو يساوي 34 أسبوع حملي .
- 2- وزن المولود أكبر من 2 كغ .
- 3- لا دلائل على حدوث نزف داخل القحف بالتصوير الشعاعي (نزف درجة 2 أو أكثر).
- 4- مرض رئوي عكوس .
- 5- لا دليل على وجود تشوهات قلبية خلقية تسبب نقص أكسجة مماثل سريريا ل PPHN .

8- الستيروئيدات :

أنقص استخدامها الجهازية بعد الولادة من مدة الاستشفاء والاعتماد على O2 في متلازمة استنشاق العقي، وقد حسن العلاج بالهيدروكورتيزون الأكسجة كما أنه زاد من مستويات cGMP وأنقص مستويات RoS.⁶⁹ وقد أظهرت دراسات سابقة أن الشذوذات الجينية في طرق استعمال وتركيب الكورتيزول قد تترافق مع حدوث PPHN هذا ما يفسر دور الستيروئيدات بعلاج PPHN.⁷⁰

علاجات حديثة قيد البحث :71-70

مثل شاطرات الجذور الحرة مثل (SOD) recombinant human superoxide dismutase

الذي حسن النتيجة لدى مرضى PPHN وتم اختباره لدى الخدج دون إحداثه لتأثيرات جانبية كما أنه ساهم في إنقاص الوفيات الرئوية ذلك لأنه يوسع الأوعية الرئوية ويحسن الاستجابة ل NO ويمنع تشكل المؤكسدات مثل بيروكسي نترات والايذوبروستان ويفعل نشاط eNOS و يظهر تأثيره خلال 24 ساعة .
ولذلك نأمل بأن تبدأ المحاولات البشرية للعلاج بمضادات الأكسدة .

انذار فرط التوترالرئوي المستمر PPHN , (الامراضية والوفيات) :71

- على الرغم من التقدم النسبي بعلاج وتدبير PPHN الذي ساهم في إنقاص الوفيات والامراضية بهذا المرض مازالت نسبة الوفيات تقريبا 10% في حال المرض الشديد أو للمتوسط وأعلى لدى المصابين بالفتق الحجابي الخلقي أو عسر التصنع الرئوي .
- كما أن PPHN يترافق مع امراضية وعقاييل على المدى الطويل في 25% من الرضع تتضمن تأخر التطور الروحي الحركي وشذوذات السمع والادراك ولذلك فانه من الواجب متابعة هؤلاء المرضى بعد الخروج من المستشفيات وخاصة خلال السنتين الأوليتين .
- يكون الانذار جيدا" في حالات التطور الطبيعي للرئة مع تقبض وعائي رئوي مثل الاختناق حول الولادة و متلازمة استنشاق العقي وذات الرئة وانتان الدم ومتلازمة العسرة التنفسية الحادة وتثبط التنفس المركزي مثل نقص الحرارة ونقص السكر وكذلك بحالات الانسداد الوظيفي امام جريان الدم الرئوي مثل احمرار الدم وفرط فيبرنوجين الدم .
- أما الانذار السيء فيترافق مع الحالات التي فيها شذوذ بتكوين السريرالوعائي الرئوي مثل الاختناق المزمن وإغلاق القناة المبكر داخل الرحم وقصور المشيمة والحمل المديد والفتق الحجابي الخلقي وعسرتصنع السرير الوعائي الرئوي .

القسم العملى

الهدف من الدراسة :

- 1 - تحديد عوامل الخطر عند مرضى PPHN .
- 2- تحديد إنذار مرضى PPHN في مشفى الأطفال .
- 3- تحديد علاقة بعض عوامل الخطر بالإنذار عند مرضى PPHN.

تصميم الدراسة والطرائق :

- 1- تصميم الدراسة : دراسة حشدية مستقبلية (Prospective Cohort Study) .
- 2- مكان الدراسة : مشفى الأطفال الجامعي بدمشق – قسم الحواضن .
- 3- زمان الدراسة : شملت العينة جميع الحالات المشخصة ب PPHN في الفترة الممتدة من 2018 /12 /1 م ولغاية 2019 /12 /1 م.
- 4- عينة الدراسة : الأطفال حديثي الولادة المشخص لهم PPHN (وجود شنت دموي خارج رئوي أيمن أيسر أو متعكس عبر PFO أو/ و PDA) والمقبولون في شعبة العناية بالخدج والوليد في مشفى الأطفال الجامعي بغض النظر عن العمر الحملي .
- 5- طريقة الدراسة : شملت خطة البحث أخذ القصة السريرية المفصلة من الأهل والموافقة المستتيرة على الدخول بالدراسة بعد شرح الهدف من الدراسة وتم إجراء الفحص السريري للطفل و إجراء تصوير صدى القلب والتصوير الشعاعي للصدر CXR والتحاليل المخبرية (غازات دم شريانية، كلس، سكر دم) ومتابعة نتائج علاجه في شعبة العناية بالخدج والولدان في مشفى الأطفال الجامعي، وتم جمع هذه البيانات في استمارة خاصة تبين (موجودات القصة

المرضية- موجودات الفحص السريري- المعلومات الديمغرافية المتعلقة بالمريض –
الموجودات الشعاعية التي تم الحصول عليها من تصوير الإيكو وصورة الصدر- التحاليل
المخبرية - تطورات المريض في وحدة العناية بالخدج والولدان) ، تم دراسة عوامل الخطورة
التالية :

(نوع الولادة ، الجنس ، الحاجة للأوكسجين ، ارتفاع الضغط الحولي ، السكري الحولي ،
متلازمة استنشاق العقي ، الفتق الحجابي الخلقي ، داء الأغشية الهلالية ، إنتان الدم ، درجة
قصور الصمام مثلث الشرف) لدى مجموعتي الخدج (أقل من 37 أسبوع حولي) وولدان
تمام الحمل (أكثر أو يساوي 37 أسبوع حولي) و بعدها قمنا باستخدام برنامج SPSS النسخة
رقم (25) وباستخدام برنامج EXCEL 2010 لجمع البيانات التي تم الحصول عليها بالطرق
الإحصائية المناسبة ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس
الدراسة بشكل جيد وتم استخدام اختبار كاي مربع مع قيمة دلالة ($P \text{ value} < 0.05$) لدراسة
علاقة بعض هذه العوامل مع معدل الوفيات، وأيضا دراسة الخطر النسبي للإصابة والوفاة لكل
عامل من عوامل الخطورة بالنسبة للعمر الحولي وذلك بحال وجود دلالة إحصائية هامة
لاختبار كاي مربع ، ومن ثم تم مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع النتائج في الدراسات
العالمية الموافقة للوصول إلى نتائج ذات مدلولية إحصائية لتحديد عوامل الخطر والإنذار
المتعلق بمرض PPHN .

- **المواد المستخدمة :** جهاز الصدى القلبي – نوع الجهاز Philips iE33 ، حيث تم اعتماد
الموجودات الصدى التي ذكرت سابقا بالقسم النظري في تشخيص PPHN في عينة
الدراسة.

7- معايير الاستبعاد من الدراسة : وجود تشوهات قلبية مرافقة لفرط التوتر الرئوي.

الدراسة الاحصائية

❖ 1 - حجم العينة :

شملت عينة الدراسة 103 أطفال من الولدان المقبولين في شعبة الحواضن خلال فترة الدراسة والذين تم تشخيصهم بفرط التوتر الرئوي المستمر . وتوزعت حسب العمر الحولي كما يلي :
عينة الخدج (38) و عينة ولدان تمام الحمل وشملت (65) مريضا" .

النسبة	العدد	المجموعة
36.9%	38	الخدج
63.1%	65	تمام الحمل
100%	103	المجموع

الجدول (1) : توزع العينة حسب العمر الحولي

❖ 2 - توزيع العينة حسب عوامل الخطورة :

العمر الحولي	تمام الحمل (65)	الخدج (38)	المجموع (103)
نوع الولادة : قيصرية	41 (63.1%)	29 (76.4%)	70 (68%)
طبيعية	24 (36.9%)	9 (23.6%)	33 (33%)
الحاجة للأوكسجين	37 (56.9%)	10 (26.3%)	47 (45.7%)
PPV	28 (43.1%)	28 (73.7%)	56 (54.3%)
الضغط الحولي : يوجد	4 (6.1%)	9 (23.6%)	13 (12.6%)
لا يوجد	61 (93.9%)	29 (76.4%)	90 (87.4%)
السكري الحولي : يوجد	3 (4.6%)	5 (13.1%)	8 (7.8%)
لا يوجد	62 (95.4%)	33 (86.9%)	95 (92.2%)
MAS : يوجد	9 (13.8%)	4 (10.5%)	13 (12.6%)
لا يوجد	56 (86.2%)	34 (89.5%)	90 (87.4%)
HMD : يوجد	0 (0%)	15 (39.4%)	15 (14.6%)
لا يوجد	65 (100%)	23 (60.6%)	88 (85.4%)
إنتان الدم/ ذات الرئة: يوجد	18 (27.6%)	21 (55.2%)	39 (37.9%)
لا يوجد	47 (72.4%)	17 (44.8%)	64 (62.1%)
فتق حجابي: يوجد	7 (10.6%)	2 (5.2%)	9 (8.7%)
لا يوجد	58 (89.4%)	36 (94.8%)	94 (91.3%)
قصور TC : خفيف أو متوسط	25 (38.4%)	5 (13.1%)	30 (29.1%)
شديد	40 (61.6%)	33 (86.9%)	73 (70.9%)
الجنس : ذكر	46 (70.7%)	22 (57.8%)	68 (66%)
أنثى	19 (29.3%)	16 (42.2%)	35 (34%)

الجدول (2) : توزيع العينة حسب عوامل الخطورة

النتائج

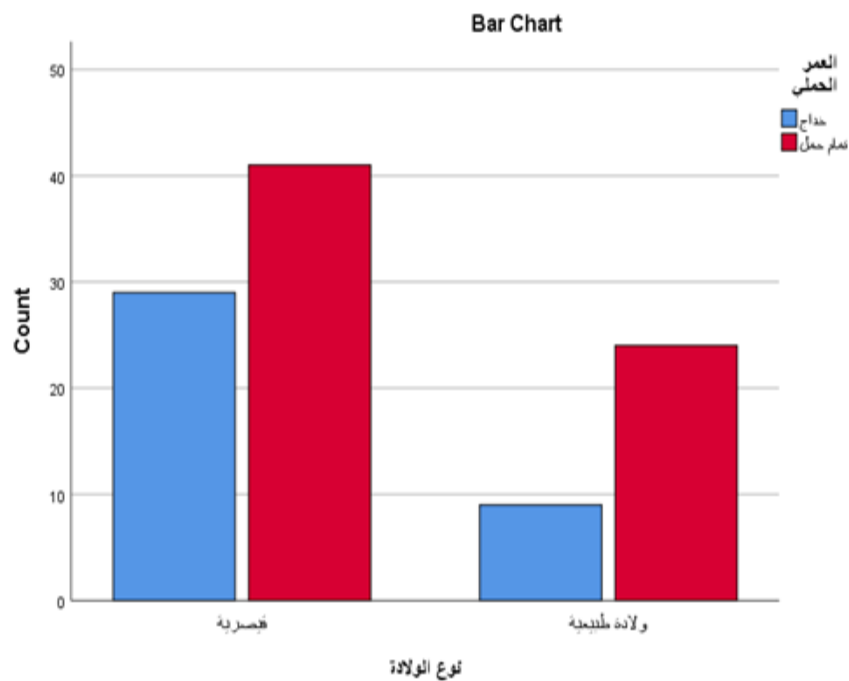
أولاً:

نتائج دراسة عوامل الخطورة في فرط التوتر الرئوي المستمر حسب العمر الحملي :

1- نوع الولادة :

الخدج		تمام الحمل		
العدد	النسبة	العدد	النسبة	
29	%41.4	41	%58.6	قيصرية
9	%27.3	24	%72.7	طبيعية

الجدول (3) توزع العينة حسب طريقة الولادة

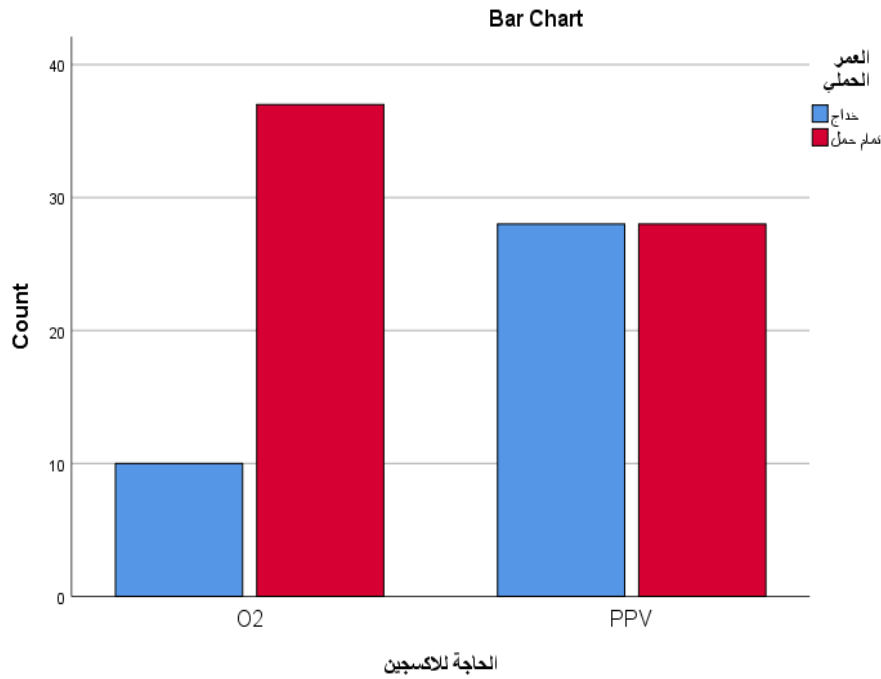


- بحساب CHI Square والتي تشير للعلاقة بين فرط التوتر الرئوي المستمر ونوع الولادة في عينة الدراسة كانت قيمة P value هي 0.194 وهي أعلى من مستوى الدلالة مما يشير إلى غياب العلاقة بين هذين العاملين .

2_ الحاجة للأوكسجين :

الخدج		تمام الحمل		
النسبة	العدد	النسبة	العدد	
%21,3	10	%78,7	37	O2
%50	28	%50	28	PPV

الجدول (4) : توزيع العينة حسب الحاجة للأوكسجين



- بحساب CHI Square التي تعبر عن العلاقة بين فرط التوتر الرئوي المستمر والحاجة للأوكسجين في عينة الدراسة كانت p value هي 0,004 وهي أقل من مستوى الدلالة مما يشير إلى الارتباط بين هذين العاملين .

- دراسة الخطر النسبي لفرط التوتر الرئوي المستمر بحال الحاجة للتهوية الميكانيكية بالضغط الايجابي حسب العمر الحولي :

Confidence Interval %95 الحد الأدنى الحد الأعلى		الخطر النسبي	
0.78	0.23	0.42	الخدج
2.12	1.16	1.57	تمام الحمل

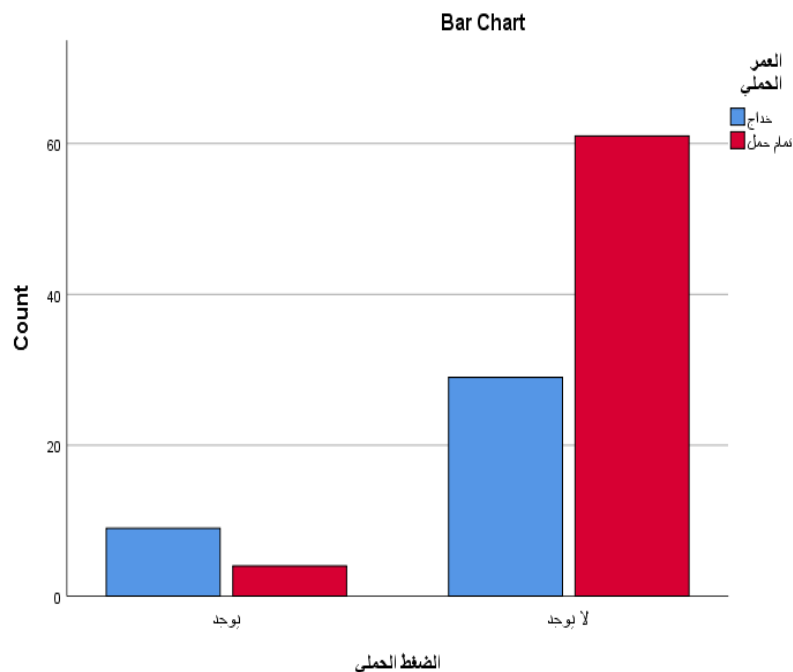
الجدول (5)

يلاحظ من الجدول زيادة خطر الإصابة بال PPHN (1.5 ضعف) في حال الحاجة للتهوية الميكانيكية عند ولدان تمام الحمل فقط ولم يلاحظ ذلك عند الولدان الخدج ، أي أن الحاجة للتهوية الميكانيكية لدى الخدج لم تكن عاملا "في زيادة خطر الإصابة مقارنة مع الحاجة للأوكسجين فقط لديهم .

3- الضغط الحولي :

تمام الحمل العدد النسبة		الخدج العدد النسبة		
4	%30.8	9	%69.2	وجود الضغط الحولي
61	%67.8	29	%32.2	غياب الضغط الحولي

الجدول (6) : توزع العينة حسب وجود ارتفاع الضغط الحولي



- بحساب CHI Square التي تشير للعلاقة بين فرط التوتر الرئوي المستمر ووجود الضغط الحولي لدى الأم كانت قيمة P value 0,014 وهي أقل من مستوى الدلالة مما يشير لارتباط بين هذين المتغيرين .

- دراسة الخطر النسبي لفرط التوتر الرئوي المستمر في حال وجود الضغط الحولي حسب العمر الحولي :

Confidence Interval %95		الخطر النسبي	
الحد الأدنى	الحد الأعلى		
3.43	1.34	2.14	الخدج
1.03	0.19	0.45	تمام الحمل

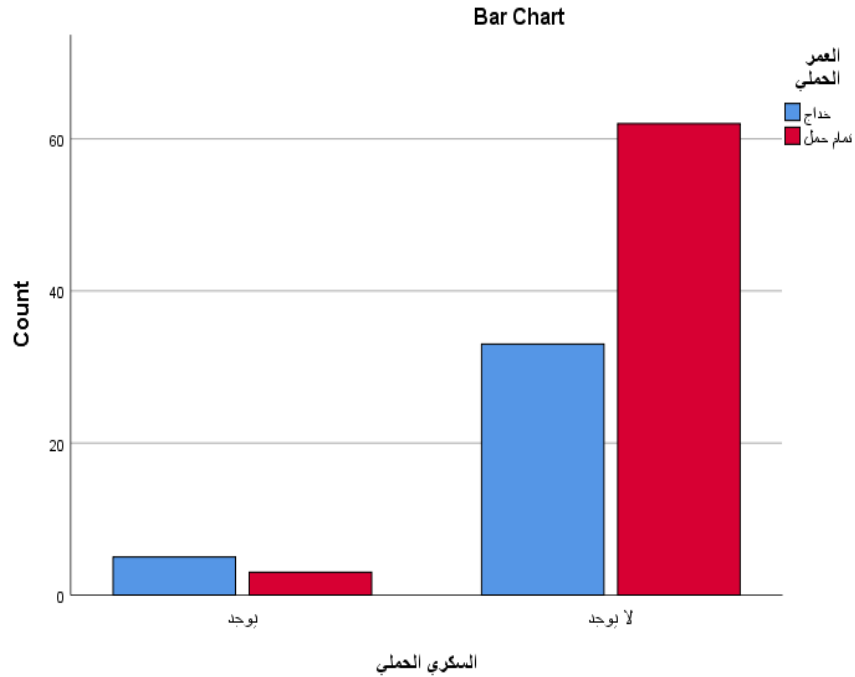
الجدول (7)

توجد زيادة في خطر الإصابة بال PPHN عند الولدان الخدج في حال إصابة الأم بارتفاع الضغط الحولي وذلك بمقدار (2ضعف) ، في حين يوضح الجدول أن هذا العامل لم يكن له دور في زيادة الخطر النسبي لل PPHN عند ولدان تمام الحمل .

4- السكري الحولي :

الخدج العدد النسبة		تمام الحمل العدد النسبة		
5	%62.5	3	%37.5	وجود السكري الحولي
33	%34.7	62	%65.3	غياب السكري الحولي

الجدول (8) : توزع العينة حسب وجود السكري الحولي لدى الأم

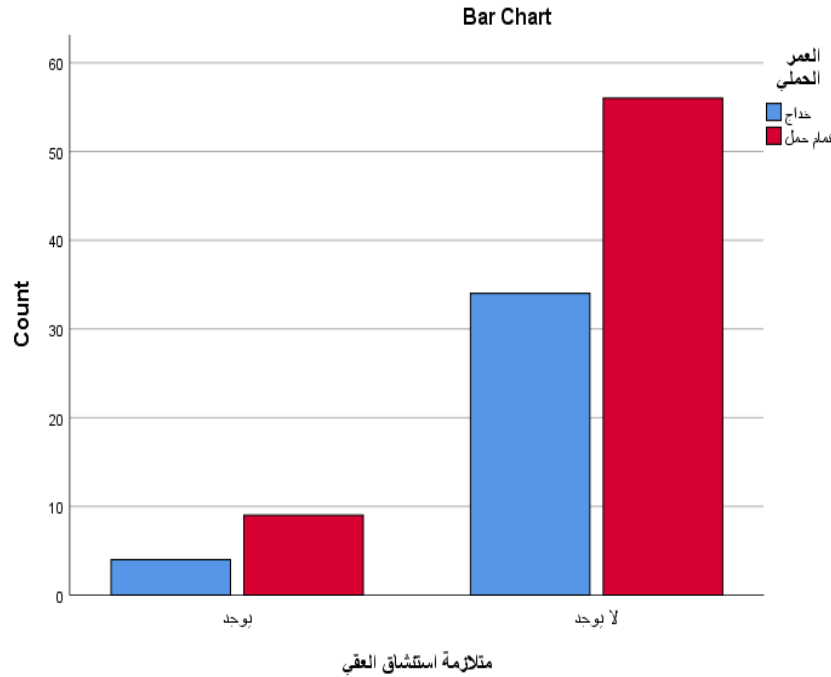


- بحساب Chi Square والتي تشير للعلاقة بين فرط التوتر الرئوي المستمر ووجود السكري الحمل لدى الأم في عينة الدراسة كانت قيمة p Value 0.14 وهي أعلى من مستوى الدلالة مما يشير لغياب العلاقة بين هذين المتغيرين .

- متلازمة استنشاق العقي :

تمام الحمل		الخداج		
العدد	النسبة	العدد	النسبة	
9	69,2%	4	30,8%	وجود MAS
56	62,2%	34	37,8%	غياب MAS

الجدول (9) : توزع العينة حسب الإصابة بمتلازمة استنشاق العقي

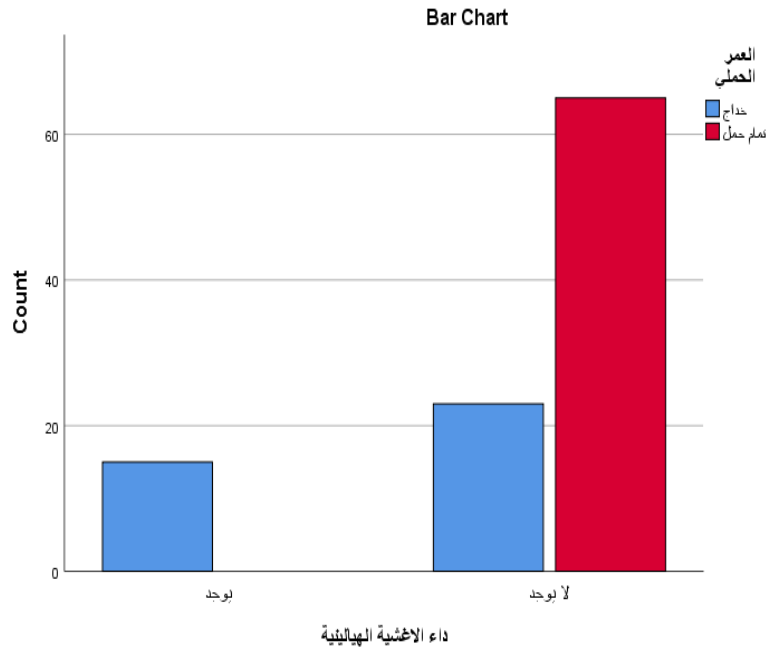


- بحساب قيمة Chi Square التي تشير إلى العلاقة بين فرط التوتر الرئوي المستمر ومتلازمة استنشاق العقي كانت قيمة P value 0.76 وهي أعلى من مستوى الدلالة مما يشير لغياب العلاقة بينهما .

6- داء الأغشية الهبائية :

الخدج		تمام الحمل		
العدد	النسبة	العدد	النسبة	
15	%100	0	%0	وجود HMD
23	%26,1	65	%73,9	غياب HMD

الجدول (10) : توزع العينة حسب الإصابة بداء الأغشية الهبائية



بحساب Chi Square التي تشير إلى العلاقة بين فرط التوتر الرئوي المستمر و داء الأغشية الهيالينية كانت قيمة P value 0.00 وهي أقل من مستوى الدلالة مما يشير إلى وجود علاقة بين هذين العاملين .

- دراسة الخطر النسبي لفرط التوتر الرئوي في حال الإصابة بداء الأغشية الهيالينية عند الخدج :

Confidence Interval %95		الخطر النسبي	
الحد الأدنى	الحد الأعلى		
2.69	5.43	3.82	الخدج

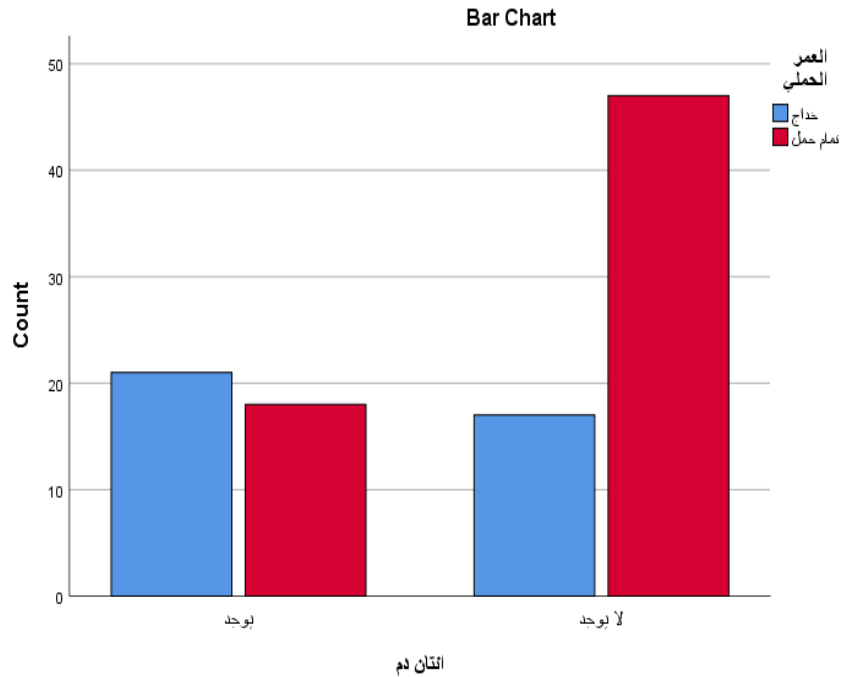
الجدول (10)

يزداد خطر الإصابة بفرط التوتر الرئوي المستمر في حال الإصابة بداء الأغشية الهيالينية بشكل واضح (3 أضعاف) عند الولدان الخدج كما يظهر من الجدول .

7- إنتان الدم :

الخدج		تمام الحمل		
العدد	النسبة	العدد	النسبة	
21	%53.8	18	%46.2	وجود إنتان الدم
17	%26.6	47	%73.4	غياب إنتان الدم

الجدول (11) : توزيع العينة حسب وجود إنتان الدم



- بحساب Chi Square التي تشير إلى العلاقة بين فرط التوتر الرئوي المستمر وإنتان الدم كانت قيمة P value 0.007 وهي أقل من مستوى الدلالة مما يشير إلى الارتباط بين هذين العاملين .

- دراسة الخطر النسبي لفرط التوتر الرئوي في حال الإصابة بإنتان الدم حسب العمر الحملي :

Confidence Interval %95 الحد الأدنى الحد الأعلى		الخطر النسبي	
3.34	1.22	2.02	الخدج
0.91	0.43	0.62	تمام الحمل

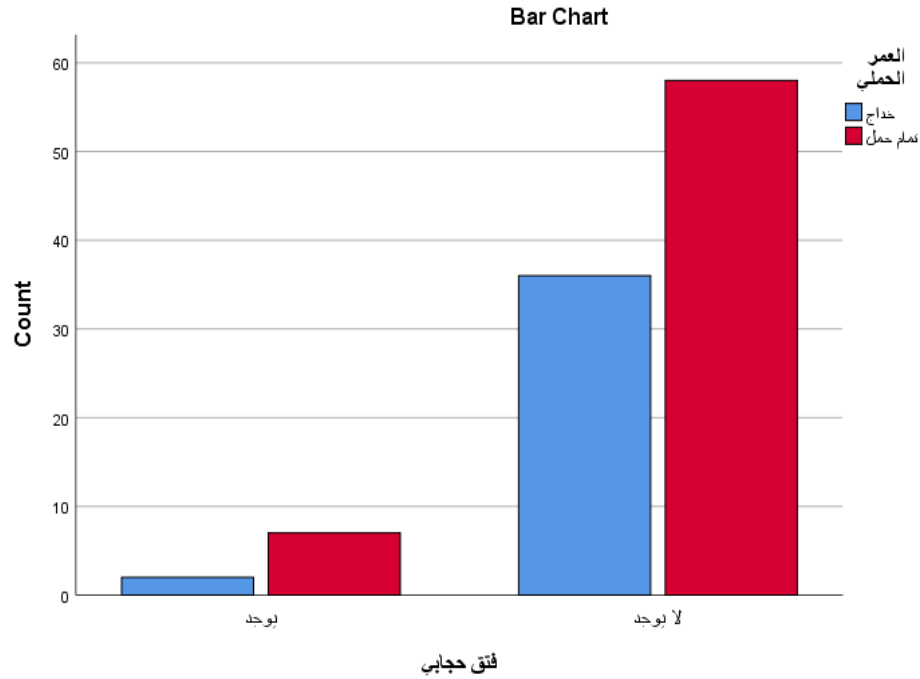
الجدول (12)

يسبب إنتان الدم زيادة خطر الإصابة بال PPHN عند الولدان الخدج بمقدار (2ضعف) في حين لا يلاحظ هذا التأثير عند ولدان تمام الحمل .

8- الفتق الحجابي :

تمام الحمل العدد النسبة		الخدج العدد النسبة		
7	%77.8	2	%22.2	وجود الفتق الحجابي
58	%61.7	36	%38.3	غياب الفتق الحجابي

الجدول (13): توزع العينة حسب وجود الفتق الحجابي

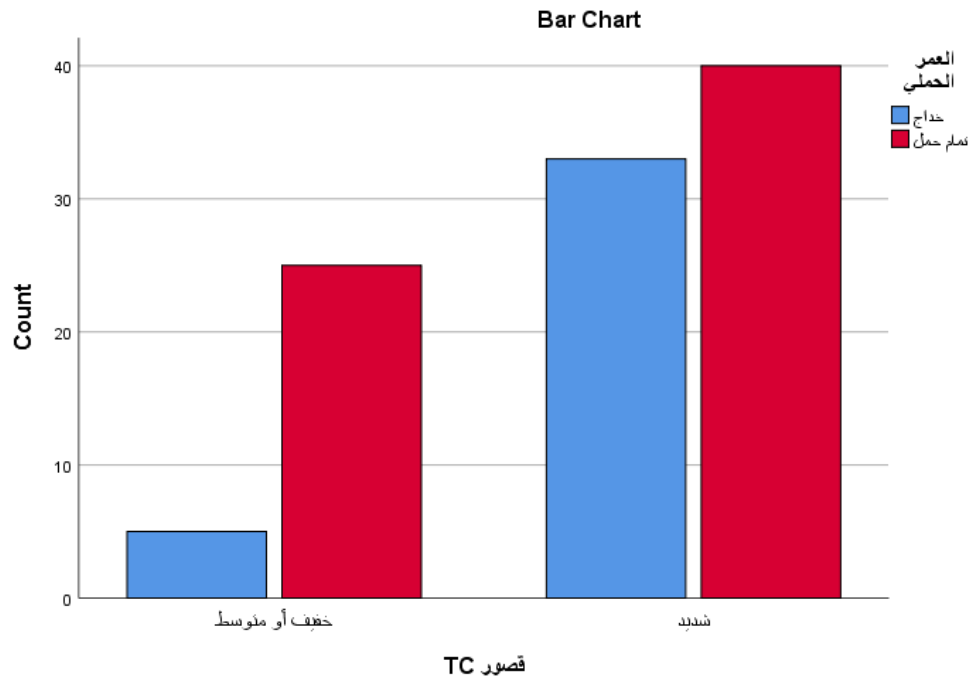


- بحساب Chi Square والتي تشير إلى العلاقة بين فرط التوتر الرئوي ووجود الفتق الحجابي كانت قيمة P value 0.479 وهي أعلى من مستوى الدلالة مما يشير إلى غياب العلاقة بينهما .

9- قصور مثلث الشرف :

تمام الحمل العدد النسبة		الخدج العدد النسبة		
25	%83.3	5	%16.7	قصور TC خفيف أو متوسط
40	%54.8	33	%45.2	قصور TC شديد

الجدول (14): توزع العينة حسب درجة قصور الصمام مثلث الشرف



- بحساب Chi Square التي تعبر عن العلاقة بين فرط التوتر الرئوي المستمر وقصور مثلث الشرف كانت قيمة $P \text{ value} = 0,007$ وهي أقل من مستوى الدلالة مما يشير إلى وجود ارتباط هام بين فرط التوتر الرئوي المستمر ودرجة قصور الصمام مثلث الشرف .

- دراسة الخطر النسبي لفرط التوتر الرئوي بوجود قصور مثلث الشرف حسب العمر الحملي :

Confidence Interval %95 الحد الأدنى الحد الأعلى		الخطر النسبي	
0.58	0.15	0.36	الخدج
1.97	1.16	1.52	تمام الحمل

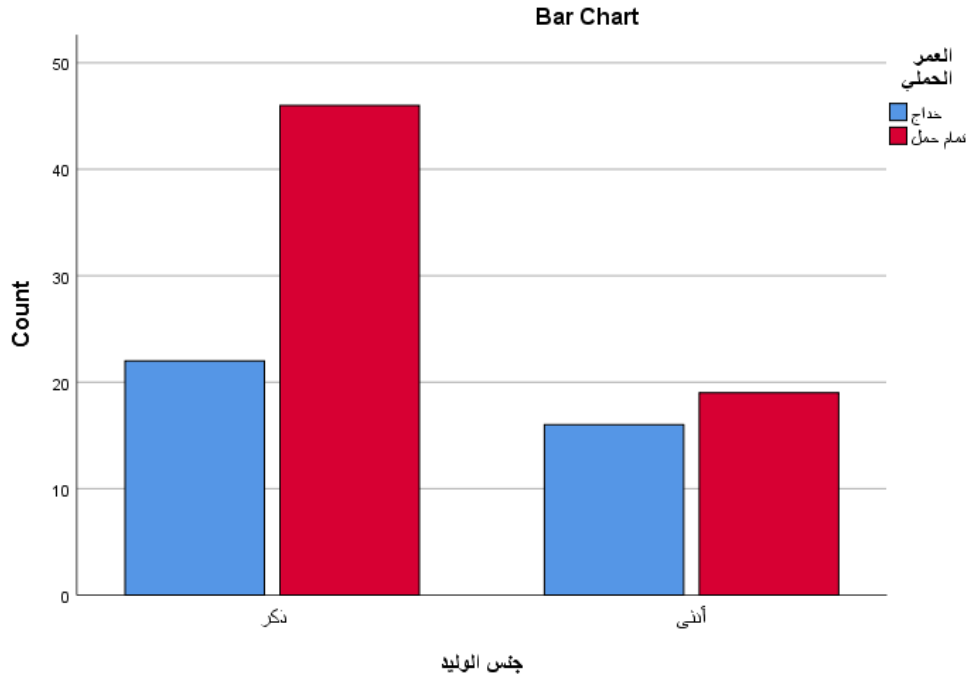
الجدول (15)

يزداد الخطر النسبي لفرط التوتر الرئوي المستمر مع زيادة درجة قصور الصمام مثلث الشرف (1.5ضعف) وذلك عند ولدان تمام الحمل فقط كما يتبين من الجدول .

10 - الجنس :

تمام الحمل العدد النسبة		الخدج العدد النسبة		
%67.6	46	%32.4	22	ذكر
%54.3	19	%45.7	16	أنثى

الجدول (16) : توزيع العينة حسب جنس المولود



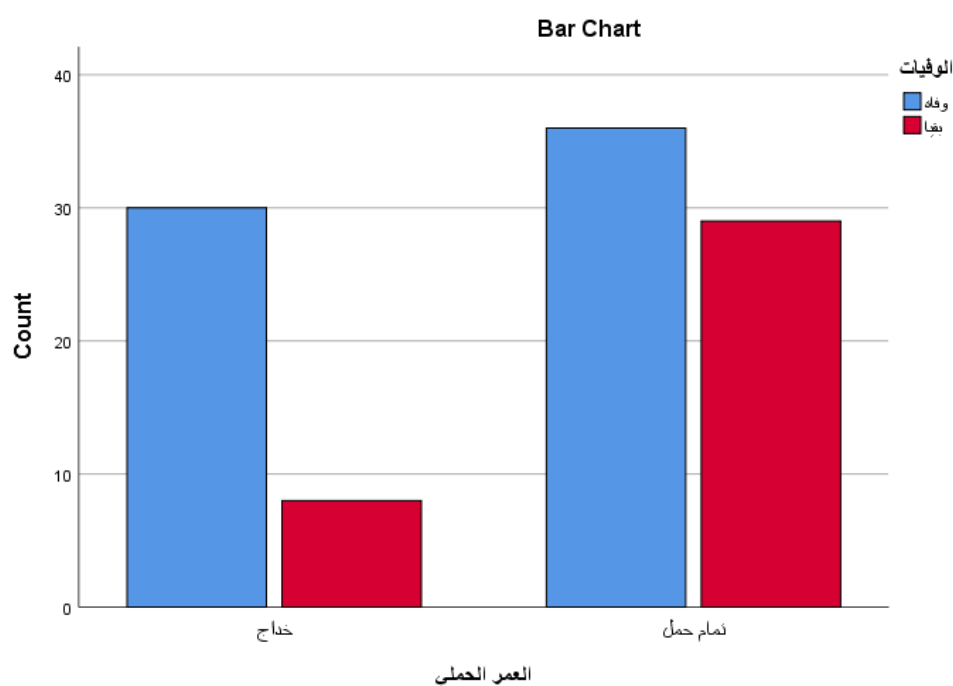
- بحساب Chi Square التي تعبر عن العلاقة بين فرط التوتر الرئوي المستمر وجنس الوليد كانت قيمة P value 0.20 مما يشير إلى غياب العلاقة بينهما حيث أن القيمة أعلى من مستوى الدلالة .

ثانياً :

دراسة خطر الوفيات في فرط التوتر الرئوي المستمر لدى الأطفال المصابين :

	الوفيات		البقيا	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
الخدج	30	%7,89	8	%21.1
تمام الحمل	36	%55,4	29	%44.6
المجموع	66	%64,1	37	%35.9

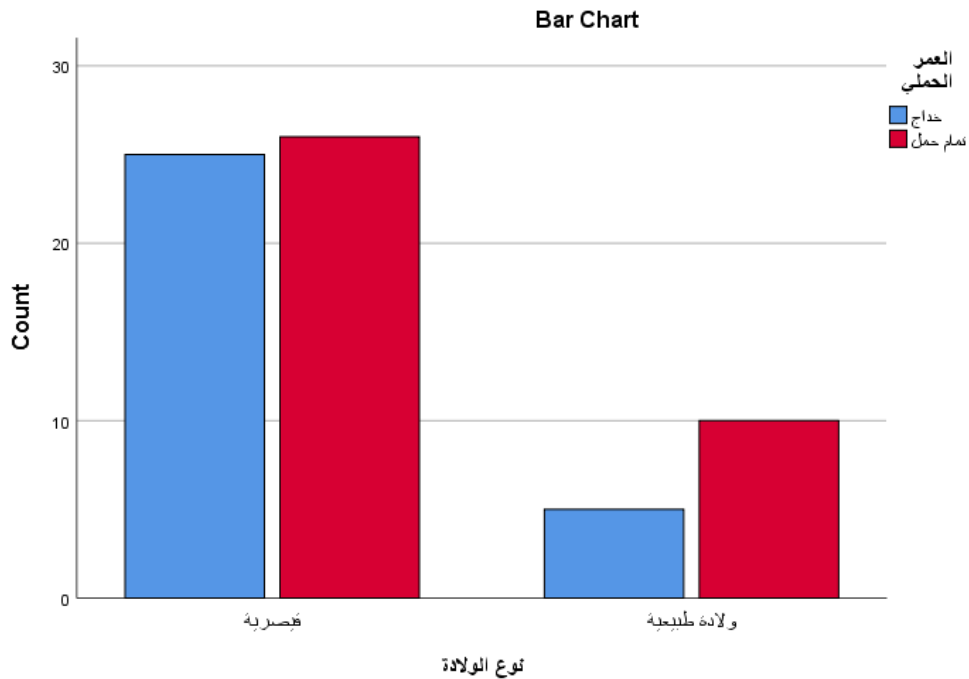
الجدول (17) : توزيع الوفيات في عينة الدراسة حسب العمر الحولي



1- نوع الولادة :

الخدج		تمام الحمل		
النسبة	العدد	النسبة	العدد	
%49	25	%51	26	قيصرية
%33.3	5	%66.7	10	طبيعية

الجدول (18) : توزيع عينة الوفيات حسب نوع الولادة



- بحساب Chi Square التي تشير للعلاقة بين خطر الوفاة في فرط التوتر الرئوي المستمر ونوع الولادة كانت قيمة P value 0.009 وهي أقل من مستوى الدلالة مما يشير لوجود الارتباط بين هذين العاملين .

- دراسة الخطر النسبي للوفاة عند مرضى فرط التوتر الرئوي المستمر في حال الولادة القيصرية وذلك حسب العمر الحولي :

Confidence Interval %95 الحد الأدنى الحد الأعلى		الخطر النسبي	
3.17	0.68	1.40	الخدج
1.19	0.48	0.76	تمام الحمل
2,39	1,07	1,6	مجموع الوفيات

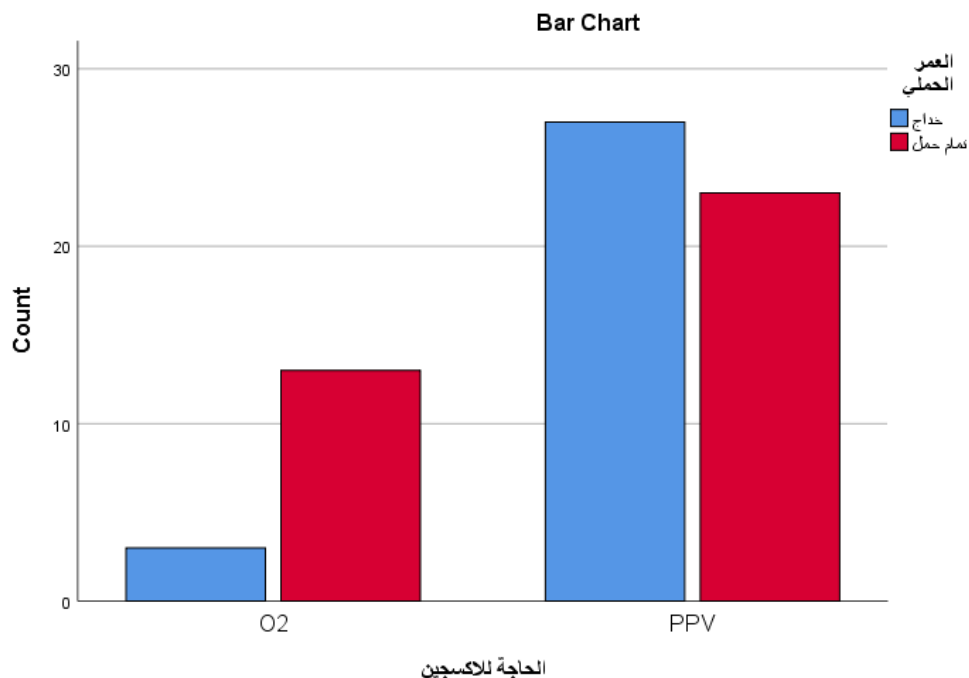
الجدول (19)

بشكل عام يزداد خطر الوفاة في فرط التوتر الرئوي المستمر في حال الولادة القيصرية (1.6ضعف) وذلك بغض النظر عن العمر الحولي . لكن يلاحظ من الجدول أن هذا التأثير أوضح وأهم في الولدان الخدج منه في ولدان تمام الحمل .

2- الحاجة للأوكسجين :

تمام الحمل العدد النسبة		الخدج العدد النسبة		
13	%81,3	3	%18,8	O2
23	%46	27	%54	PPV

الجدول (20) : توزع عينة الوفيات حسب الحاجة للأوكسجين



- بحساب CHI Square التي تشير إلى العلاقة بين خطر الوفاة في فرط التوتر الرئوي المستمر والحاجة للأوكسجين كانت قيمة P value 0.000 وهي أقل من مستوى الدلالة وبالتالي هناك ارتباط بين هذين العاملين .

- دراسة الخطر النسبي للوفاة عند مرضى فرط التوتر الرئوي المستمر بحال الحاجة للتهوية الآلية حسب العمر الحولي :

Confidence Interval %95		الخطر النسبي	
الحد الأدنى	الحد الأعلى		
0.99	0.12	0.34	الخدج
2.58	1.20	1.67	تمام الحمل
0,75	0,25	0,38	مجموع الوفيات

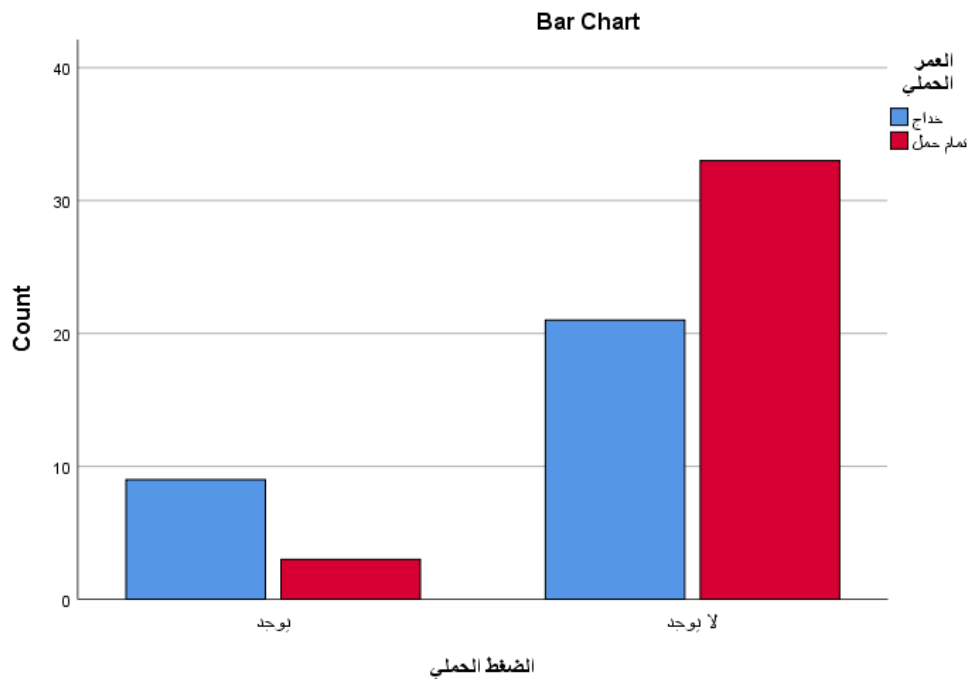
الجدول (21)

يلاحظ من الجدول أن خطر الوفاة يزداد في حال الاعتماد على التهوية الميكانيكية بالضغط الإيجابي عند ولدان تمام الحمل فقط (1.6 ضعف) .

3- الضغط الحلمي :

الخدج العدد النسبة		تمام الحمل العدد النسبة		
9	%75	3	%25	وجود ارتفاع الضغط الحلمي
21	%38.9	33	%61.1	غياب ارتفاع الضغط الحلمي

الجدول (22) : توزع عينة الوفيات حسب وجود ارتفاع الضغط الحلمي



- بحساب Chi Square التي تشير إلى العلاقة بين خطر الوفاة ووجود ارتفاع الضغط الحولي عند مرضى فرط التوتر الرئوي المستمر كانت قيمة P value 0.02 وهي أقل من مستوى الدلالة مما يشير إلى وجود علاقة بينهما .

دراسة الخطر النسبي للوفاة في حال وجود ارتفاع الضغط الحولي عند مرضى PPHN حسب العمر الحولي :

Confidence Interval %95 الحد الأدنى الحد الأعلى		الخطر النسبي	
3.07	1.20	1.92	الخدج
1.11	0.15	0.40	تمام الحمل
1,97	1,22	1,53	مجموع الوفيات

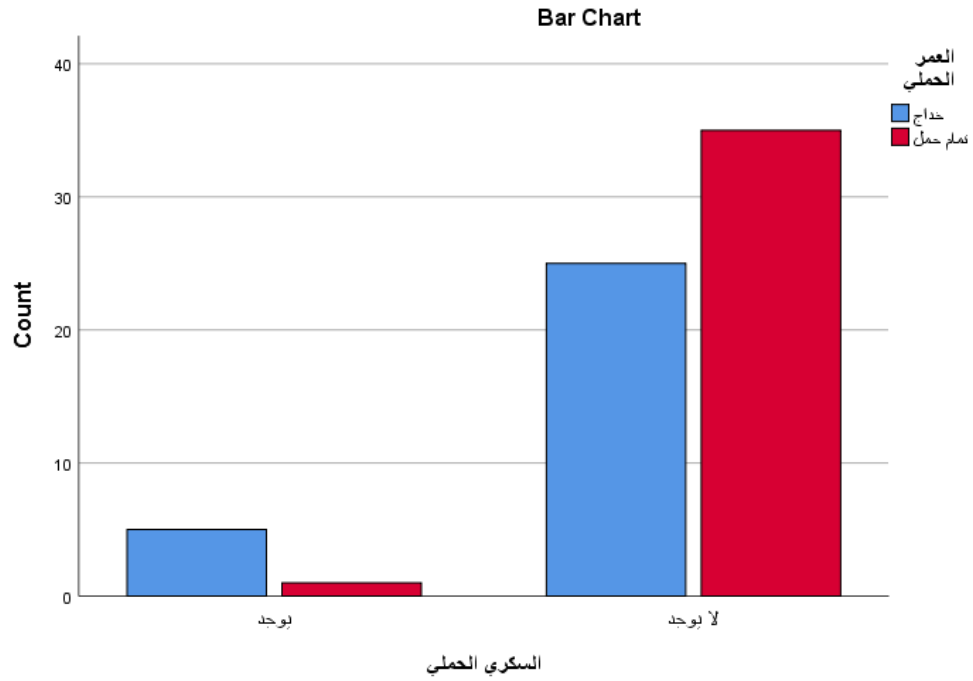
الجدول (23)

بشكل عام يزداد خطر الوفاة في فرط التوتر الرئوي المستمر في حال إصابة الأم بارتفاع الضغط الحولي وذلك بغض النظر عن العمر الحولي (1.5 ضعف) . لكن يلاحظ من الجدول أن هذا التأثير أوضح و أهم في الولدان الخدج منه في ولدان تمام الحمل (1.9 ضعف) .

4- السكري الحولي :

الخدج العدد النسبة		تمام الحمل العدد النسبة		
5	%83,3	1	%16,7	وجود السكري الحولي
25	%41,7	35	%58,3	غياب السكري الحولي

الجدول (24) : توزع عينة الوفيات حسب وجود السكري الحولي

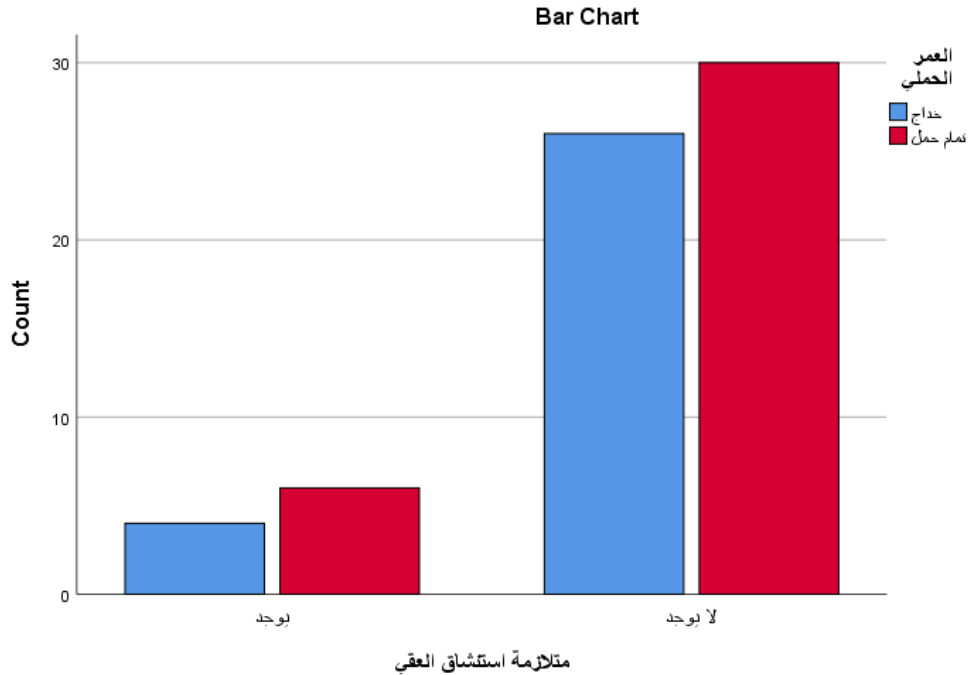


- بحساب Chi Square التي تشير لعلاقة بين خطر الوفاة عند مرضى PPHN ووجود السكري الحمل كانت قيمة $P \text{ value} = 0.70$ وهي أعلى من مستوى الدلالة مما يشير لغياب العلاقة بينهما .

5- متلازمة استنشاق العقي MAS:

الخدج		تمام الحمل		
النسبة	العدد	النسبة	العدد	
40%	4	60%	6	وجود MAS
46,4%	26	53,6%	30	غياب MAS

الجدول (25) : توزيع عينة الوفيات حسب وجود متلازمة استنشاق العقي



- بحساب Chi Square التي تشير إلى العلاقة بين خطر الوفاة عند مرضى فرط التوتر الرئوي المستمر والإصابة بمتلازمة استنشاق العقي كانت قيمة P value 0.36 وهي أعلى من مستوى الدلالة مما يشير لغياب العلاقة بينهما .
- دراسة الخطر النسبي للوفاة عند مرضى PPHN في حال الإصابة بمتلازمة استنشاق العقي حسب العمر الحولي :

Confidence Interval %95 الحد الأدنى الحد الأعلى		الخطر النسبي	
1,93	0,38	0.86	الخدج
1,96	0,63	1,12	تمام الحمل
1,37	0,88	1,23	مجموع الوفيات

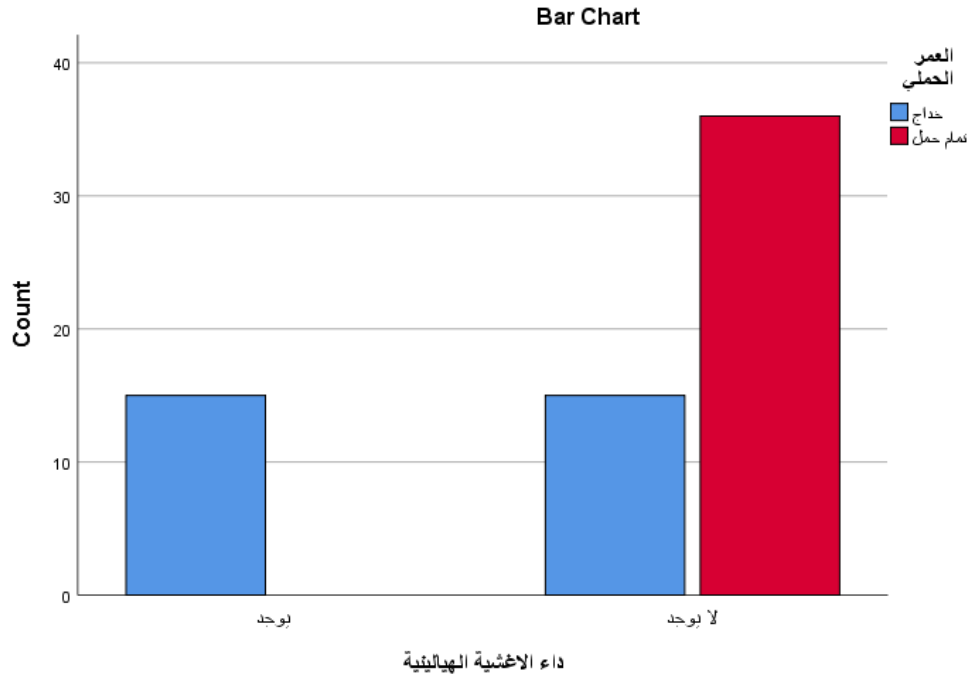
الجدول (26)

تؤدي متلازمة استنشاق العقي إلى زيادة خطر الوفاة بفرط التوتر الرئوي المستمر (1.2 ضعف) بغض النظر عن العمر الحولي . ولكن يتبين من الجدول أن هذا التأثير ملاحظ فقط عند ولدان تمام الحمل (1.12 ضعف).

6- داء الأغشية الهلالية HMD :

تمام الحمل العدد النسبة		الخدج العدد النسبة		
0	%0	15	%100	وجود HMD
36	%70,6	15	%29,4	غياب HMD

الجدول (27) : توزع الوفيات حسب الإصابة بداء الأغشية الهلالية



- بحساب Chi Square التي تشير للعلاقة بين خطر الوفاة عند مرضى PPHN و الإصابة بداء الأغشية الهياينية كانت قيمة P value 0,001 وهي أقل من مستوى الدلالة وتشير لارتباط هام بينهما .

- دراسة الخطر النسبي للوفاة عند مرضى PPHN في حال الإصابة بداء الأغشية الهياينية عند الخدج (حيث لم تسجل أي إصابة عند ولدان تمام الحمل) :

Confidence Interval %95		الخطر النسبي	
الحد الأدنى	الحد الأعلى		
2.22	5.20	3.40	الخدج

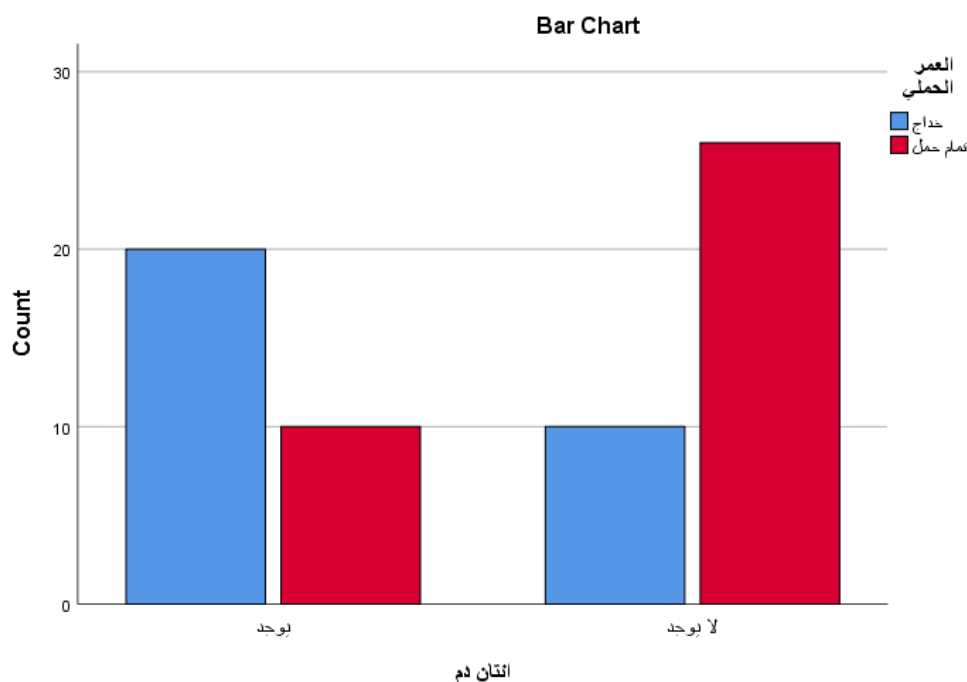
الجدول (28)

يلاحظ من الجدول زيادة الخطر النسبي للوفاة عند الولدان الخدج بحال الإصابة بداء الأغشية الهياينية وذلك (3.4 أضعاف) .

7- إنتان الدم :

الخدج		تمام الحمل		
العدد	النسبة	العدد	النسبة	
20	%66.7	10	%33.3	وجود إنتان الدم
10	%27.8	26	%72.2	غياب إنتان الدم

الجدول (29) : توزيع الوفيات حسب الإصابة بإنتان الدم



- بحساب Chi Square التي تشير إلى العلاقة بين خطر الوفاة عند مرضى فرط التوتر الرئوي المستمر وبين الإصابة بإنتان الدم كانت قيمة P value 0,037 وهي أقل من مستوى الدلالة وتشير لارتباط بين هذين العاملين .

- دراسة الخطر النسبي للوفاة عند مرضى PPHN في حال الإصابة بإنتان الدم وذلك حسب العمر الحولي :

Confidence Interval %95 الحد الأدنى الحد الأعلى		الخطر النسبي	
4,30	1,33	2,40	الخدج
0.79	0.26	0.46	تمام الحمل
1,80	1,03	1,36	مجموع الوفيات

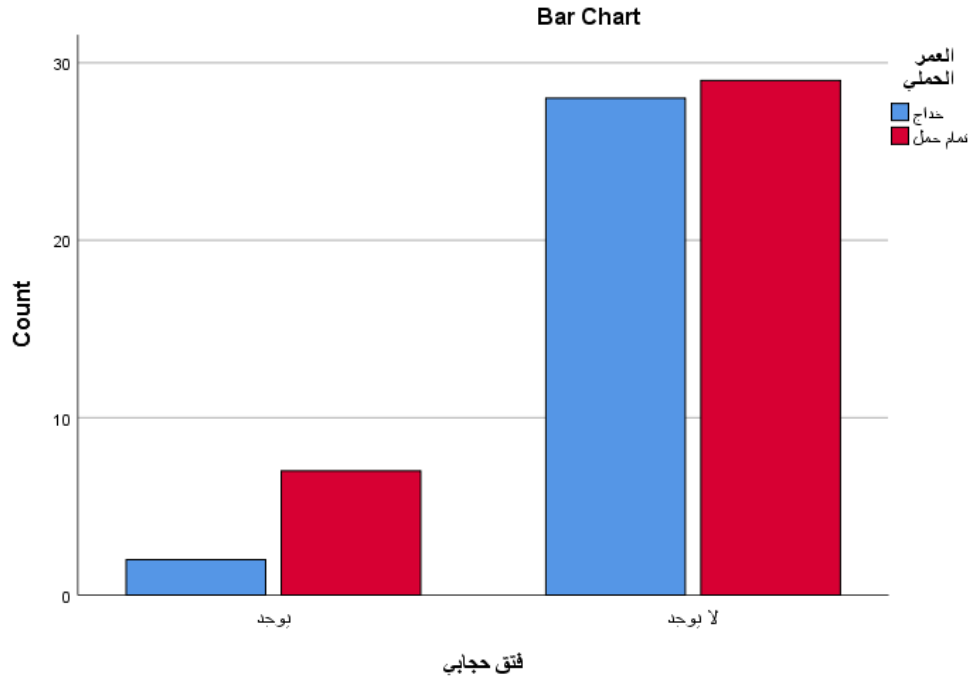
الجدول (30)

يزداد خطر الوفاة في فرط التوتر الرئوي المستمر عند الولدان الخدج بحال الإصابة بإنتان الدم بمقدار (1.4 ضعف) . وحسب الجدول يسبب إنتان الدم زيادة الخطر النسبي للوفاة (1.3 ضعف) وذلك بغض النظر عن العمر الحولي .

8- الفتق الحجابي :

تمام الحمل العدد النسبة		الخدج العدد النسبة		
7	%77,8	2	%22,2	وجود الفتق الحجابي
29	%50,9	28	%49,1	غياب الفتق الحجابي

الجدول (31): توزيع الوفيات حسب وجود الفتق الحجابي



- بحساب Chi Square التي تشير إلى العلاقة بين خطر الوفاة عند مرضى PPHN وبين وجود الفتق الحجابي كانت قيمة P value 0.023 وهي أقل من مستوى الدلالة لذلك فهي تدل على الارتباط بين هذين العاملين .
- دراسة الخطر النسبي للوفاة عند مرضى PPHN في حال وجود الفتق الحجابي وذلك حسب العمر الحملي :

Confidence Interval %95		الخطر النسبي	
الحد الأدنى	الحد الأعلى		
1,58	0,13	0,45	الحدج
2,35	0,99	1,52	تمام الحمل
1,94	1,40	1,64	مجموع الوفيات

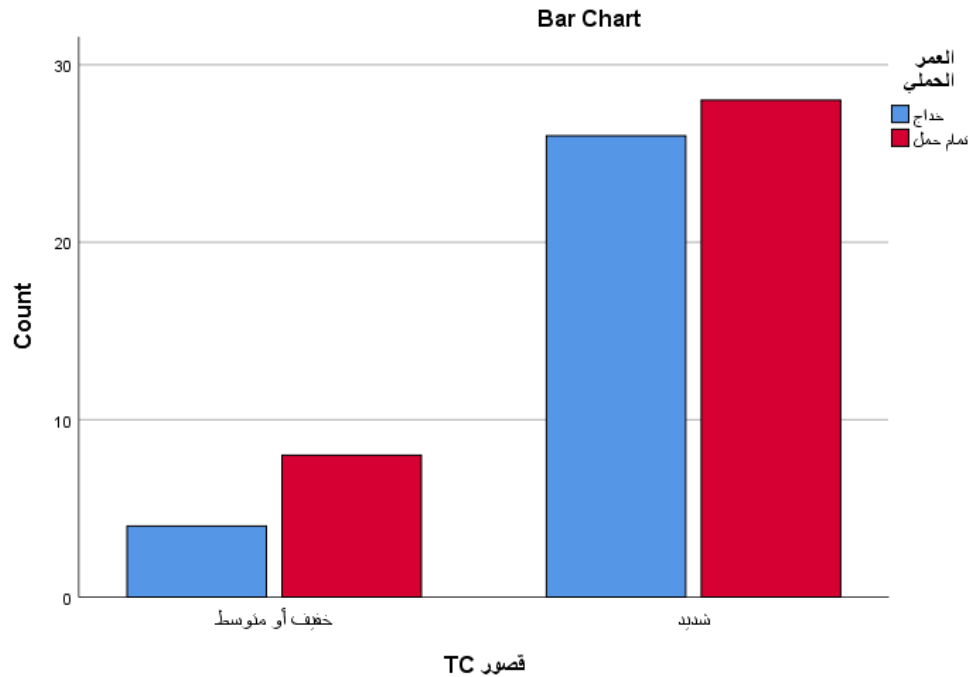
الجدول (32)

يتبين من الجدول أن وجود الفتق الحجابي يزيد الخطر النسبي للوفاة بفرط التوتر الرئوي المستمر عند ولدان تمام الحمل (1.5 ضعف) ولم يلاحظ ذلك عند الولدان الخدج . وبشكل عام يتبين من الجدول أنه يزيد خطر الوفاة بغض النظر عن العمر الحملي (1.6 ضعف) .

9- قصور الصمام مثلث الشرف :

الخدج العدد النسبة		تمام الحمل العدد النسبة		
4	%33,3	8	%66,7	قصور TC خفيف أو متوسط الشدة
26	%48,1	28	%51,9	قصور TC شديد

الجدول (33) : توزع الوفيات حسب درجة قصور الصمام مثلث الشرف



- بحساب Chi Square التي تشير إلى العلاقة بين خطر الوفاة عند مرضى PPHN و بين درجة قصور الصمام مثلث الشرف كانت قيمة P value 0.002 وهي أقل من مستوى الدلالة مما يدل على وجود الارتباط بينهما .

- دراسة الخطر النسبي للوفاة عند مرضى فرط التوتر الرئوي المستمر اعتمادا على درجة قصور الصمام مثلث الشرف حسب العمر الحولي :

Confidence Interval %95 الحد الأدنى الحد الأعلى		الخطر النسبي	
1,61	0,29	0,69	الخدج
2,06	0,79	1,28	تمام الحمل
0,85	0,34	0,54	مجموع الوفيات

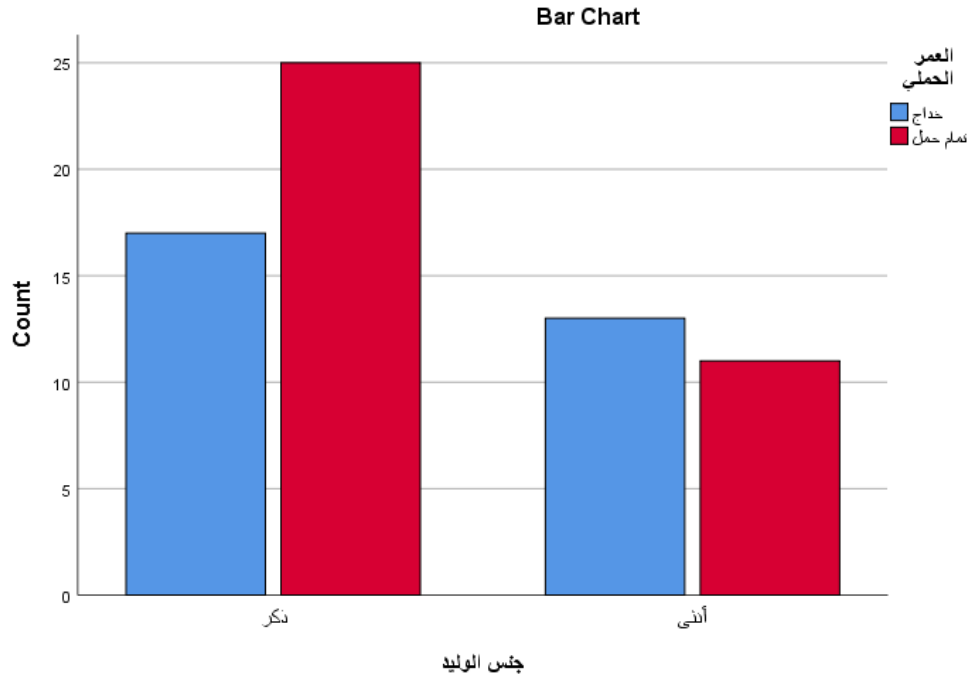
الجدول (34)

يتبين من الجدول أن زيادة درجة قصور الصمام مثلث الشرف يزيد خطر الوفاة بفرط التوتر الرئوي عند ولدان تمام الحمل فقط (1.2 ضعف) .

10- الجنس :

تمام الحمل العدد النسبة		الخدج العدد النسبة		
25	%59,5	17	%40,5	ذكر
11	%45,8	13	%54,2	أنثى

الجدول (35):توزع الوفيات حسب جنس المولود



- بحساب Chi Square التي تشير إلى العلاقة بين خطر الوفاة عند مرضى PPHN والجنس كانت قيمة P value 0,52 وبالتالي هي أعلى من مستوى الدلالة وتدل على غياب العلاقة بينهما .

- دراسة الخطر النسبي للوفاة عند مرضى PPHN اعتمادا على الجنس حسب العمر الحملي :

Confidence Interval %95		الخطر النسبي	
الحد الأدنى	الحد الأعلى		
1,25	0,44	0,74	الخدج
2,14	0,78	1,29	تمام الحمل
1,20	0,67	0,90	مجموع الوفيات

الجدول (36)

يلاحظ من الجدول أن خطر الوفاة بفرط التوتر الرئوي يزداد عند الذكور بنسبة (1.2 ضعف) وذلك في ولدان تمام الحمل فقط وليس عند الولدان الخدج . وعند حساب الخطر النسبي بغض النظر عن العمر الحولي لم يكن لجنس الوليد دورا في زيادة خطر الوفاة .

ثالثا :

دراسة المقارنة 72:

في القسم العملي لدراستنا تم مقارنة البيانات للمرضى المصابين ب PPHN مع دراسة المؤلف Athar Razzaq, وزملائه Ahmed Iqbal وQuddusi و Naila Nizami وهي دراسة باكستانية عنوانها (Risk Factor and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertenion) أجريت بعام 2013 ونشرت في مجلة العلوم الطبية الباكستانية . وشملت العينة 79 وليد مصاب pphn

دراسة المقارنة			دراستنا			
عامل الخطورة	العدد الكلي (103)	الخدج (38)	تمام الحمل (65)	العدد الكلي (79)	الخدج (18)	تمام الحمل (61)
الجنس : ذكر أنثى	68(66%) 35(34%)	22(57.8%) 16(42.2%)	46(70.7%) 19(29.3%)	57(72.1%) 22(27.9%)	16(88.8%) 2(11.2%)	41(67.2%) 20(32.8%)
الولادة : طبيعية قيصرية	33(32%) 70(68%)	9(23.6%) 29(76.4%)	24(36.9%) 41(63.1%)	36(45.6%) 43(54.2%)	4(22.2%) 14(77.8%)	32(52.4%) 29(47.6%)
السكري الحملي	8(7.8%)	5(13.1%)	3(4.6%)	4(5%)	2(11.1%)	2(3.3%)
الضغط الحملي	13(12.6%)	9(23.6%)	4(6.1%)	3(3.8%)	0(0%)	3(5%)
MAS	13(12.6%)	4(10.5%)	9(13.8%)	28(35.4%)	2(11.1%)	26(42.6%)
RDS	15(14.6%)	15(39.4%)	0(0%)	11(13.9%)	8(44.4%)	3(4.9%)
إنتان الدم	39(37.9%)	21(55.2%)	18(27.6%)	23(29.1%)	8(44.4%)	15(24.5%)
قصور TC: خفيف أومتوسط شديد	30(29.1%) 73(70.9%)	5(13.1%) 33(86.9%)	25(38.4%) 40(61.1%)	34(43%) 54(57%)	7(38.8%) 11(61.2%)	27(44.2%) 34(55.8%)

الجدول (37) : مقارنة توزيع العينة وفق عوامل الخطورة حسب العمر الحملي بين

دراستنا ودراسة المقارنة

من الجدول السابق يتبين أن عوامل الخطورة لفرط التوتر الرئوي المستمر الأكثر ملاحظة في دراستنا كانت الجنس الذكري والقيصرية وإنتان الدم ودرجة قصور الصمام مثلث الشرف الشديدة، وهذا يتوافق مع العوامل الأكثر تواردا في الدراسة الباكستانية والتي كانت الجنس الذكري والقيصرية إضافة لدرجة قصور الصمام أيضا، يضاف لها متلازمة استنشاق العقي وخاصة لدى الولدان تمام الحم

عوامل الخطورة	دراستنا			دراسة المقارنة		
	الخدج (30)	تمام الحمل (36)	الخطر النسبي	الخدج (7)	تمام الحمل (14)	الخطر النسبي
جنس المولود: ذكر	17(56.6%)	25(69.4%)	0,9	5 (71.4%)	5(35.7%)	2
نوع الولادة: قيصرية	25(83.3%)	26(72.2%)	1,6	5(71.4%)	10(71.4%)	1
الحاجة للأوكسجين : PPV	27(90%)	23(63.8%)	0,38	3(42.8%)	5(35.7%)	1,5
MAS	4(13.3%)	6(16.6%)	1,23	0(0%)	10(71.4%)	0
RDS	15(50%)	0(0%)	1,72	5(71.4%)	2(14.2%)	5
إنتان الدم	20(66.6%)	10(27.7%)	1,36	5(71.4%)	5(35.4%)	2
قصور TC شديد	26 (86.6%)	28(77.7%)	0,54	1(14.2%)	9(64.2%)	0,22

الجدول (38) : مقارنة نتائج دراسة الخطر النسبي للوفاة في PPHN حسب عوامل الخطورة بغض النظر عن العمر الحولي بين دراستنا ودراسة المقارنة

ويوضح الجدول السابق أن احتمالية حدوث الوفاة في دراستنا تزداد بوجود عوامل الخطورة التالية : القيصرية وإنتان الدم ومتلازمة استنشاق العقي و RDS . أما في دراسة المقارنة وجد أن الجنس الذكري والقيصرية والحاجة للأوكسجين و RDS وإنتان الدم هم العوامل الأكثر احتمالية لزيادة خطر الوفاة بفرط التوتر الرئوي المستمر .

مناقشة النتائج:

❖ شملت عينة الدراسة 103 أطفال من الذين تم قبولهم في شعبة الحواضن بمشفى الأطفال الجامعي خلال فترة الدراسة وتم تشخيصهم بفرط التوتر الرئوي المستمر .

❖ تمت دراسة عشرة من عوامل الخطورة لفرط التوتر الرئوي المستمر وذلك بدراسة العلاقة بين كل عامل من هذه العوامل والإصابة بفرط التوتر الرئوي المستمر من جهة ، وأيضا دراسة العلاقة بينه وبين الوفاة بفرط التوتر الرئوي المستمر من جهة أخرى وذلك بحساب Chi Square لكل عامل .

❖ بالنسبة للإصابة بفرط التوتر الرئوي المستمر أبدت Chi Square دلالة إحصائية هامة في عوامل الخطر التالية وذلك بغض النظر عن العمر الحلي :

- الحاجة للتهوية الميكانيكية بالضغط الإيجابي .
- وجود ارتفاع الضغط الحلي لدى الأم
- الإصابة بإنتان الدم
- درجة قصور الصمام مثلث الشرف .

وكذلك أبدت Chi Square علاقة إحصائية هامة بين داء الأغشية الهيلينية وفرط التوتر الرئوي المستمر عند الخدج .

❖ بالمقابل لم يكن للعوامل التالية : (نوع الولادة ، جنس الوليد ، متلازمة استنشاق العقوي ، الفتق الحجابي ، ووجود السكري الحلي لدى الأم) علاقة إحصائية مع الإصابة بفرط التوتر الرئوي المستمر وذلك بدراسة قيمة Chi Square لكل عامل بغض النظر عن العمر الحلي .

❖ عند دراسة العلاقة الاحصائية بين عوامل الخطورة من جهة والوفاة بفرط التوتر الرئوي المستمر من جهة أخرى وفق Chi Square كان لمعظم عوامل الخطورة دلالة إحصائية هامة باستثناء (السكري الحلي ، متلازمة استنشاق العقوي ، جنس الوليد) .

❖ بالنسبة للولادة القيصرية ووجود الفتق الحجابي لم يكن لهذين العاملين علاقة احصائية مع الإصابة بفرط التوتر الرئوي لكن بالمقابل كانت لهما علاقة احصائية هامة مع الوفاة بفرط التوتر الرئوي المستمر، وقد يفسر ذلك بتداخل أكثر من عامل في حدوث الوفاة منها ظروف العمل المحيطة لذلك كان من الصعب الحكم بشكل مباشر على أن الفتق الحجابي أو القيصرية هما وراء سبب الوفاة .

❖ ومن خلال النتائج بدراستنا لوحظ أن عددا لا بأس فيه من الولدان الذين احتاجوا تهوية بالضغط الايجابي تطور لديهم PPHN وكان لذلك علاقة احصائية هامة وقد يكون السبب أن نقص الأكسجة والحمض المرافق كلاهما مقبضان وعائيان فعالان وبدورهما يمنعان التغيرات الطبيعية التي تحدث عادة بعد الولادة بالانتقال الدوراني، إضافة لزيادة التداخلات أثناء الانعاش وزيادة احتمالية التعرض للانتان الذي ثبت أيضا بأن وجوده ذو قيمة احصائية هامة بحدوث PPHN .

❖ إضافة لحساب Chi Square ، تمّ حساب قيمة الخطر النسبي للإصابة وكذلك الخطر النسبي للوفاة بفرط التوتر الرئوي المستمر لكل عامل من عوامل الخطورة العشرة وذلك بالنسبة للخدج ولولدان تمام الحمل .

❖ بالنسبة للخدج العوامل التي ترافقت مع زيادة الخطر النسبي للإصابة بفرط التوتر الرئوي هي ذاتها العوامل التي ترافقت مع زيادة الخطر النسبي للوفاة وهي :
الولادة القيصرية ، ارتفاع الضغط الحملي عند الأم ، السكري الحملي ، داء الأغشية الهلالية و إنتان الدم .

❖ في ولدان تمام الحمل كانت أيضا العوامل التي ترافقت مع زيادة الخطر النسبي للإصابة بفرط التوتر الرئوي المستمر هي نفسها التي ترافقت مع زيادة خطر الوفاة وهي :

الحاجة للتهوية الميكانيكية بالضغط الإيجابي ، متلازمة استنشاق العقي ، الفتق الحجابي ، درجة قصور الصمام مثلث الشرف ، جنس الوليد .

❖ عند حساب تأثير عوامل الخطورة في الخطر النسبي للوفاة بفرط التوتر الرئوي المستمر بغض النظر عن العمر الحولي كانت النتائج كالتالي :

عوامل الخطورة التي ترافقت مع زيادة الخطر النسبي للوفاة هي : نوع الولادة (القيصرية) ، ارتفاع الضغط الحولي لدى الأم ، السكري الحولي ، متلازمة استنشاق العقي ، إنتان الدم ، الفتق الحجابي .

❖ بالمقابل في دراسة المقارنة العوامل التي ترافقت مع زيادة الخطر النسبي للوفاة بغض النظر عن العمر الحولي هي :

نوع الولادة (القيصرية) ، الحاجة للتهوية الميكانيكية بالضغط الإيجابي ، RDS ، إنتان الدم و جنس الوليد .

مع ملاحظة أنه في رسالة المقارنة لم تتم دراسة العوامل التالية : ارتفاع الضغط الحولي والسكري الحولي ووجود الفتق الحجابي في تقدير الخطر النسبي للوفاة .

❖ بلغت نسبة الوفيات في عينة الدراسة 64.1% وكانت لدى الخدج 78.9% وهي نسبة عالية جدا بالمقارنة مع النسب العالمية وأيضا أعلى من نسب الوفيات في دراسة المقارنة والتي بلغت 26.5% ، قد يعود تفسير ذلك لتداخل عدة عوامل في سبب الوفاة

- 66.6% من وفيات الخدج سجل لديهم إصابة بإنتان الدم وهي نسبة عالية ، لكنها مقاربة للنسبة في دراسة المقارنة والتي بلغت 71.4% من وفيات الخدج ، ويمكن تفسير ذلك بعدم نضج الجهاز المناعي لدى الخدج كفاية وكثرة التداخلات أثناء تدبيرهم خلال فترة قبولهم في المشفى .

- أيضا ترافقت النسبة الأعلى للوفيات عند الخدج وأيضا عند ولدان تمام الحمل مع زيادة شدة قصور الصمام مثلث الشرف (الدرجة الشديدة من PPHN) وأيضا في حالات الولادة القيصرية .

❖ **علاقة عوامل الخطورة بالإصابة والوفيات : كملخص لكل ماسبق بالنتائج :**

1- نوع الولادة : لم يكن للولادة القيصرية علاقة إحصائية مع الإصابة بال PPHN ولكن كان لها دلالة إحصائية في حالات الوفاة ، وأيضاً ترافقت الولادة القيصرية مع زيادة الخطر الوفاة عند الخدج . وبالمقارنة مع الدراسة الباكستانية كان أيضاً للولادة القيصرية دوراً في زيادة خطر الوفاة .

2- الحاجة للأوكسجين : كان للحاجة للتنوية بالضغط الايجابي علاقة احصائية هامة بالإصابة والوفاة وكذلك كان لها دور بالخطر النسبي للإصابة والوفاة عند ولدان تمام الحمل وبالمقارنة مع الدراسة الباكستانية كان لها أيضاً دور في زيادة الخطر النسبي للوفاة .

3- ارتفاع الضغط الحلي : أظهر ارتفاع الضغط الحلي علاقة إحصائية هامة مع الإصابة والوفاة كما أنه ترافق مع زيادة خطورة الإصابة و الوفاة عند الخدج ، ولم تتم دراسة هذا العامل في الدراسة الباكستانية .

4- السكري الحلي : لم يبد علاقة إحصائية مع الإصابة أو الوفاة ولكنه ترافق مع زيادة الخطر النسبي للوفاة عند الخدج ، وأيضاً لم يدرس هذا العامل في دراسة المقارنة .

5- متلازمة استنشاق العقي : لم يبد علاقة إحصائية مع الإصابة أو الوفاة لكنه ترافق مع زيادة الخطر النسبي للوفاة عند ولدان تمام الحمل . بالمقابل لم يكن له دور في زيادة خطورة الوفاة في دراسة المقارنة .

6- داء الأغشية الهياينية : كان لهذا العامل علاقة إحصائية هامة مع الإصابة والوفاة وأيضاً كان له دور في زيادة الخطر النسبي للإصابة والوفاة عند الخدج . وهذا يتوافق مع الدراسة الباكستانية في زيادة الخطر النسبي للوفاة .

7- إنتان الدم : أظهر هذا العامل علاقة إحصائية هامة مع الإصابة والوفاة ، كما كان له دور في زيادة الخطر النسبي للإصابة والوفاة عند الخدج . وهذا يتوافق مع رسالة المقارنة حيث كان له دور في زيادة خطر الوفاة .

8- الفتق الحجابي : أبدى الفتق الحجابي دلالة إحصائية هامة للوفاة دون الإصابة بفرط التوتر الرئوي المستمر كما كان له دور في زيادة الخطر النسبي للوفاة عند ولدان تمام الحمل ، ولم تتم دراسة هذا العامل في الدراسة الباكستانية .

9- قصور الصمام مثلث الشرف : كان لشدة درجة قصور الصمام مثلث الشرف علاقة إحصائية هامة مع الإصابة والوفاة بال PPHN وأيضا كان له دور في زيادة الخطر النسبي للإصابة والوفاة عند ولدان تمام الحمل ، في حين لم يكن له دور في دراسة المقارنة في زيادة خطر الوفاة .

10- جنس الوليد : لم يكن للجنس علاقة إحصائية مع الإصابة أو الوفاة بفرط التوتر الرئوي المستمر لكن كان للجنس الذكر دور في زيادة الخطر النسبي للوفاة عند ولدان تمام الحمل ، وتوافق ذلك مع دراسة المقارنة في خطورة الوفاة .

محددات ونقاط الضعف بالرسالة :

- وجود نقص في عناصر الاستجواب بالقصة الدوائية والمرضية أثناء الحمل .
- عدم دقة المعلومات المأخوذة في ظروف ما حول الولادة حيث أن حالات الولادة كانت تتم خارج مشفانا.
- يفضل لو تم توسيع الدراسة بمعرفة مدى تأثير تشارك أكثر من عامل خطورة على نسبة الوفاة لدى مرضى فرط التوتر الرئوي المستمر .

التوصيات :

1- التأكيد على الاستجواب المفصل للقصة المرضية والدوائية خلال الحمل وظروف ما حول الولادة .

2- بسبب ملاحظة ارتفاع نسبة الوفيات في دراستنا وخاصة لدى الخدج يوصى بشدة التأكيد على موضوع التزام شروط التعقيم في التعامل مع الولدان لتخفيف خطر الإنتان الذي ظهر من خلال الدراسة بأنه سبب هام للمراضة والوفيات .

3- إجراء دراسات أوسع لتحديد التدابير العلاجية التي أبدت نتائج أفضل في تخفيف المراضة والوفيات .

4- التدبير الجيد للمخاض لأنه يساهم بتخفيف حالات نقص الأكسجة ما حول الولادة واستنشاق العقي والتي هي أيضا من عوامل الخطر للإصابة بفرط التوتر الرئوي .

5- البدء الباكر باتخاذ التدابير العلاجية عند الشك بالتشخيص .

المراجع

References

- 1- Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105:14.
- 2- Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug. 22 (4):220-6.
- 3- Dawes GS. Pulmonary circulation in the foetus and new-born. *Br Med Bull.* 1966;22:61–5.
- 4- Ardran G, Dawes GS, Prichard MM, Reynolds SR, Eyatt DG. The effect of ventilation of the foetal lungs upon the pulmonary circulation. *J Physiol.* 1952;118:12–22.
- 5- Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.* 1996;94:1068–73.
- 6- Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *Clin Perinatol.* 1999;26:601–19.
- 7- Luscher TF. Endothelin: systemic arterial and pulmonary effects of a new peptide with potent biologic properties. *American Review of Respiratory Disease.* 1992;146:S56–60.
- 8- Ivy DD, Kinsella JP, Abman SH. Physiologic characterization of endothelin A and B receptor activity in the ovine fetal pulmonary circulation. *J Clin Invest.* 1994;93:2141–8.
- 9- Mensah E, Morin FC, 3rd, Russell JA, Taggart TP, Gugino SF, Steinhorn RH. Soluble guanylate cyclase mRNA expression change during ovine lung development. *Pediatr Res.* 1998;43:290.
- 10- Bloch KD, Filippov G, Sanchez LS, Nakane M, de la Monte SM. Pulmonary soluble guanylate cyclase, a nitric oxide receptor, is increased during the perinatal period. *Am J Physiol.* 1997;272:L400–6.
- 11- Long WA. Developmental cardiac anatomy. In: Long WA, editor. *Fetal and Neonatal Cardiology.* Philadelphia: WB Saunders Co; 1989. pp. 3–16.
- 12- Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Changes in the pulmonary circulation during birth-related events. *Pediatr Res.* 1990;27:372–8.
- 13- Haworth SG, Hislop AA. Adaptation of the pulmonary circulation to extra-uterine life in the pig and its relevance to the human infant. *Cardiovascular Research.* 1981;15:108–19.

- 14- Abdelaziz Y .Elzouki, Harb A. Harfi, Hisham Nazer, TextBook of Clinical Pediatrics, Lippincott, 2nd Edition, 2012.
- 15- Levin DL. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left--sided diaphragmatic hernia. J Pediatr 1978;92:805.
- 16- Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97:F223.
- 17- Abman SH. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease. Exp Med Biol 2010;661:323.
- 18- Levin DL. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left--sided diaphragmatic hernia. J Pediatr 1978;92:805.
- 19- Murphy JD, Rabinovitch M, Goldstein JD, Reid LM. The structural basis of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. J Pediatr 1981;98:962.
- 20- Christous H, Adatia I, Van Marter LJ, et al. Effect of inhaled nitric oxide on endothelin-1 and cyclic guanosine 5-monophosphate plasma concentrations in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. Jpediatr 1997;130:603.
- 21- Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. pediatrics 2013;131:79.
- 22- Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, Konduri GG. Analysis of Nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 2001; 107:519.
- 23- Curtis J, Kim G, Wehr NB, Levine RL. Group B streptococcal phospholipid causes pulmonary hypertension. Proc Natl Acad Sci US A 2003; 100:5087.
- 24- Babooa N, Shi WJ, Chen C. Factors relating caesarean section to persistent pulmonary hypertension of the newborn. World J Pediatr. 2017 Dec. 13 (6):517-27.
- 25- N.P. Deputy, S.Y. Kim, E.J. Conrey, K.M. Bullard Prevalence and changes in preexisting diabetes and gestational diabetes among women who had a live birth - United States, 2012-2016 MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 67 (2018), pp. 1201-1207.
- 26- Y. Duan, F. Sun, S. Que, Y. Li, S. Yang, G. Liu Prepregnancy maternal diabetes combined with obesity impairs placental mitochondrial function involving Nrf2/ARE pathway and detrimentally alters metabolism of offspring Obes Res Clin Pract, 12 (2018), pp. 90-100.

- 27- J. Xu, Y. Wu, P. Song, M. Zhang, S. Wang, M.H. Zou Proteasome-dependent degradation of guanosine 5'-triphosphate cyclohydrolase I causes tetrahydrobiopterin deficiency in diabetes mellitus *Circulation*, 116 (2007), pp. 944-953.
- 28- D.N. Voormolen, L. De Wit, B.B. Van Rijn, et al. Neonatal hypoglycemia following diet-controlled and insulin-treated gestational diabetes mellitus *Diabetes Care*, 41 (2018), pp. 1385-1390.
- 29- B.H. Majed, R.A. Khalil Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn *Pharmacol Rev*, 64 (2012), pp. 540-582.
- 30- E. Vessi res, A. Dib, J. Bourreau, et al. Long lasting microvascular tone alteration in rat offspring exposed in utero to maternal hyperglycaemia *PLoS One*, 11 (2016), p. e0146830.
- 31- Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr*. 2011;158:e19–24.
- 32- Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant and surfactant inhibitors in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr*. 2001;138:113–5.
- 33- Dobyns EL, Wescott JY, Kennaugh JM, Ross MN, Stenmark KR. Eicosanoids decrease with successful extracorporeal membrane oxygenation therapy in neonatal pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1994;149:873–80.
- 34- Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2013;33:553–7.
- 35- Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:329–37.
- 36- Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:801–6.
- 37- Aikio O, Metsola J, Vuolteenaho R, et al. Transient defect in nitric oxide generation after rupture of fetal membranes and responsiveness to inhaled nitric oxide in very preterm infants with hypoxic respiratory failure. *J Pediatr* 2012;161:397.2005.
- 38- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics* 2000;106:344.
- 39- Nair J, Lakshminrusimha S, MDUPDATE ON PPHN: MECHANISMS AND TREATMENT. *Semin Perinatol*. 2014 Mar; 38(2): 78–91.
- 40- Malowitz JR, Forsha DE, Smith PB, Cotten CM, Barker PC, Tatum GH. Right ventricular echocardiographic indices predict poor outcomes in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Nov. 16 (11):1224-31.

- 41- Cohen DA, Nsuami M, Etame RB, et al. A school-based Chlamydia control program using DNA amplification technology. *Pediatrics* 1998;101 :E1.
- 42- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide . *Pediatrics* 2000; 106:344 .
- 43- Seri I. Circulatory support of the sick Preterm infant. *Semin Neonatol* 2001;6:85.
- 44- Abman SA, Hansmann G, Archer SL, et al . pediatric pulmonary hypertension :Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132:2037.
- 45- Ostrea EM Jr, Odell GB.The influence of bicarbonate administration on blood pH in a “closed system”: clinical implication. *J Pediatr* 1972;80:671.
- 46- Aschner JL, Poland RL. Sodium bicarbonate: basically useless therapy . *Pediatrics* 2008;122:831.
- 47- Bhutani VK, Abbasi S, Sivieri EM. Continuous skeletal muscle paralysis: effect on neonatal pulmonary mechanics. *Pediatrics* 1988;81:419.
- 48- Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, Ma CX, Wynn KA, Ryan RM, et al. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. *Pediatr Res*. 2009;66:539–44.
- 49- Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J pediatr* 1997; 131:55.
- 50- Findlay RD, Taeusch – HW, Walther FJ . Surfactant replacement therapy For meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996;97:48
- 51- Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Survanta in Term Infants Study Group. Journal of Pediatrics*. 1998;132:40–7.
- 52- Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2013;131:79–87.
- 53- Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med*. 2000;342:469–74.
- 54- Aly H, Sahni R, Wung JT. Weaning strategy with inhaled nitric oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76:F118–22.

- 55- Pawlik TD, Porta NF, Steinhorn RH, Ogata E, deRegnier RA. Medical and financial impact of a neonatal extracorporeal membrane oxygenation referral center in the nitric oxide era. *Pediatrics*. 2009 Jan. 123(1):e17-24.
- 56- Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carroll CL, Steinhorn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr*. 2002;141:830–2.
- 57- Nakwan N, Nakwan N, Wannaro J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn successfully treated with beraprost sodium: a retrospective chart review. *Neonatology*. 2011;99:32–7.
- 58- Sood BG, Delaney-Black V, Aranda JV, Shankaran S. Aerosolized PGE1: a selective pulmonary vasodilator in neonatal hypoxemic respiratory failure results of a Phase I/II open label clinical trial. *Pediatr Res*. 2004;56:579–85.
- 59- Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006;117:1077–83.
- 60- Vargas-Origel A, Gomez-Rodriguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcon-Santos SB, Amador-Licona N. The Use of Sildenafil in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Am J Perinatol*. 2009.
- 61- Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN, Chen B, Gugino SF, Kumar VH, et al. Milrinone enhances relaxation to prostacyclin and iloprost in pulmonary arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2009;10:106–12.
- 62- Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Inodilators in nitric oxide resistant persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2013;14:107–9.
- 63- Goissen C, Ghyselen L, Tourneux P, Krim G, Storme L, Bou P, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn with transposition of the great arteries: successful treatment with bosentan. *Eur J Pediatr*. 2008;167:437–40.
- 64- Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol*. 2011.
- 65- Bahrami KR, Van Meurs KP. ECMO for neonatal respiratory failure. *Semin Perinatol*. 2005 Feb. 29(1):15-23.
- 66- Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: focus on PPHN. *Semin Perinatol*. 2005 Feb. 29(1):8-14.

- 67- Brown KL, Sriram S, Ridout D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and term neonatal respiratory failure deaths in the United Kingdom compared with the United States: 1999 to 2005. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Jan. 11(1):60-5.
- 68- Perez M, akshminrusimha S, Wedgwood S, Czech L, Gugino SF, Russell JA, et al. Hydrocortisone Normalizes Oxygenation and cGMP Regulation in Lambs with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011.
- 69- Lakshminrusimha S, Russell JA, Wedgwood S, Gugino SF, Kazzaz JA, Davis JM, et al. Superoxide dismutase improves oxygenation and reduces oxidation in neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1370–7.
- 70- Deruelle P, Grover TR, Storme L, Abman SH. Effects of BAY 41-2272, a soluble guanylate cyclase activator, on pulmonary vascular reactivity in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288:L727–33.
- 71- Konduri GG, Vohr B, Robertson C, et al, for the Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr*. 2007 Mar. 150 (3):235-40, 240.e1.
- 72-- Razzaq A , Quddusi AI , Nizami N . Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension . *Pakistan journal of medical sciences online*. 2013 September. 29(5): 1099-104.

Determining of Risk Factors and Prognosis in Patients of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

Abstract

Background and Objective: Persistent pulmonary hypertension is an important cause of morbidity and mortality in preterm and full term infants in NICU . Many risk factors in the stage of childbirth and beyond that may contribute to an increased risk of morbidity and mortality in newborn in NICU. This study was aimed to determine the role of these factors in newborn who were diagnosed with persistent pulmonary hypertension in increasing the prognosis of PPHN and mortality .

Methods and Materials: This prospective study included 103 of newborns in NICU in Children Hospital . We performed a clinical and a radiological study for those children. We studied the relationship between each of these risk factors (Birth Type , Gender , Gestational Hypertension, Gestational Diabetes , MAS, HMD , Diaphragmatic Hernia, Regurgitation of TC valve , Mechanical ventilation , Sepsis) and PPHN using Chi Square test . And also , we calculate the risk estimate for both morbidity and mortality of PPHN in the presence of each of the risk factors .

Results : The results showed that there is a statistical relationship between these following risk factors (Mechanical Ventilation , Gestational hypertension , Sepsis , Regurgitation of TC valve , HMD) and PPHN . While all risk factors, except (Gestational Diabetes , MAS and Gender) have shown an important relationship with mortality . On the other hand , determining the risk estimate for each of the risk factors showed that for preterm there is an increase risk of PPHN and mortality in the presence of (Caesarean delivery , gestational hypertension , gestational diabetes , HMD , Sepsis) while the other factors increased the risk estimate in the full term infants .

Conclusion: There is an increased risk for PPHN and for mortality in the presence of the risk factors that we studied , this can help in understanding the etiology of PPHN and also in improving the prognosis .

Keywords: persistent pulmonary hypertension , preterm , risk factors ,echocardiogram .