الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلّيّة الطب البشري
قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة
والرأس والعنق وجراحتها

دور مستوى البيلروبين غير المباشر كمشعر مخبري للاعتلال العصبي السمعي عند الأطفال حديثي الولادة

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا
في قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحتها

إعداد طالب الدراسات العليا:

د. أحمد شريف جبريل

بإشراف:
أ.م.د. سامر محمد محسن

إشراف مشارك:
أ.م.د. محمد نادر عيد

برئاسة:
م.د. عبد المجيد يوسفان

2025 م

قرار لجنة الحكم

نوقشت هذه الرسالة بعنوان (دور مستوى البيليروبين غير المباشر كمشعر مخبري للاعتلال العصبي السمعي عند الأطفال حديثي الولادة) في جلسة علنية بتاريخ 2025/3/27 م

وأجيزت من قبل لجنة التحكيم التالية أسماؤهم :

أ.م.د سمير بقلة

م.د. عبد المجيد يوسفان

أ.م.د. سامر محسن

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشـــر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصـــاً أو مضــموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشــر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وســائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسـه من عمل آخر أو أنجز للحصـول على شـهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

إلى مشـــرفيَّ البحث العزيزين، الأســـتاذ الدكتور القدوة **ســـامر محســـن**، والأســـتاذ الدكتور العزيز **نادر عيد**، لكل كلمةٍ تفضـلتمَا بنطقها في توجيهي، ولكل لحظةٍ قضـيتموها في مراجعة عملي، ولكل نصـيحةٍ قدمتموها لي، أقدِّم لكم أصـدق عبارات الشـكر والامتنان. لقد كان فضـلكما عظيمًا في إنجاز هذا البحث، وسـأحفظ لكم في قلبي مكانةً لا تُنسى، ولن أنسى أبدًا ما قدمتماه لي من علمٍ ومعرفة.

كما أتوجَّه بجزيل الشكر إلى أساتذتي والأطباء المشرفين في **مشفى المواساة الجامعي** و**مشفى البيروني الجامعي** . فبكل اعتزازٍ يشعُّ من أعماق قلبي، أنا أنتمي إلى هذين الصرحين الشامخين، وتتلمذتُ على أيدي أمهر الجرَّاحين في هذين المشفَيَيْن العظيمين. لقد كانت توجيهاتكم ونصائحكم بمثابة المنارة التي أضاءت لي الطريق.

إهداء

إلى مرشدي وقدوتي الأولى,
إلى من تحمل عناء السنين من أجلي , وأفنى عمره ليضيء طريقي,
إلى مثلي الأعلى في الحياة,
إلى من أحمل أسمه بكل فخرٍ واعتزاز,
إلى الاسم الذي دخلت معه عقدي الرابع من الحياة، وكلما ذهبت إلى مكان بدأت كلامي بـ "أنا ابن المهندس شريف"

أبي الغالي

إلى من وهبتني حياتها، ولم تبخل عليَّ بدعاءٍ أو عطاء,
إلى النبع الذي لا ينضب من الحنان والحب،
إلى صاحبة الفضل العظيم وأستاذتي الأولى في الحياة،
إلى الكتف الذي أسند رأسي إليه لتهون علي مصاعب الدنيا,
إلى من يعجز اللسان وتختنق الكلمات عن وصفها،

أمي الغالية

إلى ملاكي الذي أضاء حياتي، وجوهرتي التي لا تُقدَّر بثمن،
إلى صديقة الدرب التي زادتني قوةً وإصرارًا في كل خطوة من عمري،
إلى التي أرسلها الله لتكون سببًا لفرحي وسندًا في حزني،
إلى تلك العيون التي تترقب نجاحي، وذاك القلب الذي يخفق فرحًا لتفوقي، ويزرع الأمل في صدري،

زوجتي الدكتورة ليلاس

إلى مؤنستي الغالية وصديقتي الصغيرة وطفلتي المدللة

ابنتي أنجلينا

إلى الذين مهدا لي الدرب وذللا أمامي كل صعب،
إلى توأمي روحي وصديقيَّ الغاليين،
إلى من بوجودهما اكتسبت القوة والإرادة،

أخوتي الدكتور محمد والدكتور عمر

إلى الأعزاء, سندي ودعمي في كل حين

عائلة زوجتي المحترمين

إلى من أضافوا رونقًا ومتعةً في حياتي،
وإلى كل من جمعتني بهم المحبة والمودة والبسمة،

أصدقاء الاختصاص والإقامة العزيزين.

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: جهاز السمع.....(6)

- **أولاً: لمحة تشريحية.....(6)**
- **ثانياً: فيزيولوجيا السمع.....(9)**

الفصل الثاني: الاعتلال العصبي السمعي.....(17)

- **أولاً: مقدمة.....(17)**
- **ثانياً: الانتشار.....(18)**
- **ثالثاً: الآلية الإمراضية.....(18)**
- **رابعاً: التشخيص.....(22)**
- **خامساً: طرق التدبير.....(24)**

الفصل الثالث: فرط البيليروبين عند الوليد.....(27)

- **أولاً: مقدمة.....(27)**
- **ثانياً: انتشار فرط البيليروبين عند الأطفال حديثي الولادة.....(29)**
- **ثالثاً: عوامل خطر الإصابة بفرط البيليروبين.....(29)**
- **رابعاً: علاقة فرط البيليروبين عند حديثي الولادة مع الاعتلال العصبي السمعي.....(31)**
- **خامساً: المسح لمستويات البيليروبين عند الأطفال حديثي الولادة.....(32)**
- **سادساً: تقييم الولدان المصابين باليرقان.....(33)**
- **سابعاً: العلاج والتدبير.....(33)**

الفصل الرابع: المسح السمعي.....(37)

- **أولاً: تاريخ المسح السمعي.....(37)**
- **ثانياً: طرق المسح السمعي.....(38)**
- **ثالثاً: المسح السمعي الشامل للولدان.....(43)**
- **رابعاً: الفوائد.....(44)**
- **خامساً: المحددات.....(45)**
- **سادساً: التوصيات.....(46)**

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(48)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(52)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(75)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(79)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(83)

- **المراجع.....(85)**
- **الملاحق.....(100)**

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	أقسام القوقعة	(7)
الشكل (2)	البنية المجهرية للقوقعة	(9)
الشكل (3)	الموجة الانضغاطية والانبساطية	(10)
الشكل (4)	خاصية اللاخطية في الغشاء القاعدي	(11)
الشكل (5)	الخلايا المشعرة الداخلية والخارجية	(12)
الشكل (6)	كمونات الخلايا المشعرة	(15)
الشكل (7)	السبيل السمعي	(16)
الشكل (8)	بعض الجينات المرتبطة بالاعتلال العصبي السمعي	(20)
الشكل (9)	أنواع المعينات السمعية	(24)
الشكل (10)	زرع القوقعة	(25)
الشكل (11)	استقلاب البيليروبين	(28)
الشكل (12)	مستويات فرط البيليروبين حسب العمر	(32)
الشكل (13)	) العلاج الضوئي فرط البيليروبين	(34)
الشكل (14)	المبادئ التوجيهية للعلاج الضوئي مع فرط البيليروبين	(35)
الشكل (15)	تبديل الدم لعلاج فرط البيليروبين	(36)
الشكل (16)	البث الأذني الصوتي	(39)
الشكل (17)	تخطيط جذع الدماغ	(41)
الشكل (18)	أمواج تخطيط جذع الدماغ	(42)

قائمة المخططات البيانية

الرقم	الرسم البياني	الصفحة
المخطط البياني (1)	توزع العينة حسب قيمة البيليروبين	(59)
المخطط البياني (2)	دراسة مستويات البيليروبين بأشكاله المخبرية عند وجود أو غياب الاعتلال العصبي السمعي في مجموعة فرط البيليروبين:	(61)
المخطط البياني (3)	توزع العينة حسب زمن كمون الموجة الخامسة	(64)
المخطط البياني (4)	العلاقة بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في العينة	(65)
المخطط البياني (5)	العلاقة بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في العينة	(66)
المخطط البياني (6)	العلاقة بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في العينة	(67)
المخطط البياني (7)	العلاقة بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد	(68)
المخطط البياني (8)	العلاقة بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد	(69)
المخطط البياني (9)	العلاقة بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد	(70)
المخطط البياني (10)	العلاقة بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين	(71)
المخطط البياني (11)	العلاقة بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين	(72)
المخطط البياني (12)	العلاقة بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين	(73)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	تشخيص الاعتلال العصبي السمعي	(23)
الجدول (2)	عوامل خطر فرط بيليروبين الدم	(30)
الجدول (3)	عوامل خطر السمية العصبية لفرط بيليروبين الدم	(30)
الجدول (4)	عوامل اللجنة المشتركة لسمع الرضع JCIH	(37)
الجدول (5)	توزع العينة حسب الجنس	(53)
الجدول (6)	توزع العينة حسب العمر الحملي	(54)
الجدول (7)	توزع العينة حسب الوزن	(55)
الجدول (8)	توزع العينة حسب زمن القبول	(56)
الجدول (9)	توزع العينة حسب عدد مرات نقل الدم	(57)
الجدول (10)	توزع العينة حسب قيمة البيليروبين	(58)
الجدول (11)	دراسة مستويات البيليروبين بأشكاله المخبرية عند وجود أو غياب الاعتلال العصبي السمعي في مجموعة فرط البيليروبين:	(60)
الجدول (12)	توزع العينة حسب OAE وABR	(62)
الجدول (13)	توزع العينة حسب زمن كمون الموجة الخامسة	(64)
الجدول (14)	عوامل الخطر لتطور اعتلال عصبي سمعي في مجموعة فرط البيليروبين	(74)
الجدول (15)	المقارنة مع الدراسات العالمية	(80)

قائمة الاختصارات

BIND	**Bilirubin–Induced Neurologic Dysfunction**
OHCs	**Outer Hair Cells**
IHCs	**Inner Hair Cells**
OAE	**Otoacoustic Emissions**
TEOAE	**Transient Evoked Otoacoustic Emissions**
DPOAE	**Distortion Product Otoacoustic Emissions**
ABR	**Auditory Brainstem Responses**
CMP	**Cochlear Microphone Potentials**
TSB	**Total Serum Bilirubin**
JCIH	**Joint Committee on Infant Hearing**
UNHS	**Universal Newborn Hearing Screening**

-الملخص-

خلفية البحث: فرط بيليروبين الدم هو اضطراب شائع وله عقابيل عصبية وسمعية جسيمة مع عدم وجود مشعر مخبري نوعي يدل على الإصابة السمعية لذلك نحن بحاجة لإيجاد مشعر مخبري نوعي يوجه للأطفال الأكثر خطورة الذين يحتاجون لإجراء تقييم سمعي شامل.

هدف البحث: دراسة دور شكل البليروبين المقاس مخبرياً كمشعر لحدوث الأذية السمعية، وتحديد نوع الأذية السمعية المحرضة بفرط البليروبين الولادي وذلك باستخدام الاختبارات السمعية الوظيفية.

مواد البحث وطرائقه: دراسة حالة شاهد Case Control Study شملت 61 طفلاً في الفترة الممتدة بين 2022/1 و 2024/12، وتم تقسيم العينة لمجموعتين: منهم 24 طفلاً بمجموعة الشاهد، و37 طفلاً بمجموعة فرط البيليروبين. وتم إجراء تخطيط جذع الدماغ والبث الأذني الصوتي والميكروفونية القوقعية .

النتائج: كانت نسبة الاعتلال العصبي السمعي 16.2% من عينة فرط البيليروبين، كان متوسط زمن الموجة الخامسة بالأذن اليمنى في عينة الشاهد 6.65 ميلي ثانية وفي عينة فرط البيليروبين 7.01 ميلي ثانية (P value=0.14). كان متوسط زمن الموجة الخامسة بالأذن اليسرى في الشاهد 6.66 ميلي ثانية وفي فرط البيليروبين 7.03 ميلي ثانية (P value=0.15). كانت عوامل خطر لتطور الاعتلال العصبي السمعي هي يوم القبول الأكثر من 5 أيام (P Value = 0.00) ثم البيليروبين غير المباشر (P Value = 0.00) ثم وصول البيليروبين لحد تبديل الدم (P Value = 0.01).

الاستنتاجات: وجدت دراستنا أن أهم عوامل الخطر لتطور اعتلال عصبي سمعي هي يوم القبول الأكثر من 5 أيام ثم البيليروبين غير المباشر ثم وصول البيليروبين لحد تبديل الدم. ولم تجد دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة زمن كمون الموجة الخامسة بين المجموعتين.

الكلمات المفتاحية: الاعتلال العصبي السمعي، البيلروبين غير المباشر، الأطفال حديثي الولادة .

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

إن اضطراب الوظيفة السمعية ممكن أن يسبب مشكلة تطورية كبيرة عند الأطفال نظراً لدوره في تطور اللغة والكلام وأثره على التواصل والجوانب النفسية والاجتماعية والأكاديمية. إلا أنّ الكشف المبكر عن نقص السمع عند الأطفال من غرضه أن يجنب من حدوث هذه المشاكل (1،2) . نقص السمع في مرحلة الطفولة هو مشكلة صحية مجتمعية شائعة, حيث تعد نسبة انتشار نقص السمع عند حديثي الولادة 1000/1 في حال تم احتساب نقص السمع العميق وثنائي الجانب فقط , وتصل إلى 1000/5 عند أخذ جميع درجات نقص السمع عند الأطفال في عين الاعتبار (3) وتزداد هذه النسبة لتصل حتى 1-3% عند الأطفال المقبولين في وحدات العناية الطبية (4).

يوجد العديد من عوامل الخطورة التي يرتبط وجودها باضطراب الوظيفة السمعية عند الأطفال حديثي الولادة ومنها الانتانات الخلقية (الفيروس المضخم للخلايا – داء المقوسات –فيروس الحلأ – السفلس – الحصبة الألمانية), ووجود عوامل وراثية كوجود قصة عائلية لنقص سمع, وفرط بيليروبين الدم, وبعض التشوهات القحفية التي يرتبط وجودها بتطور نقص سمع, واستخدام أدوية سامة خلال الحمل , والخداج , ونقص الأكسجة حول الولادة , و بعض الأمراض العصبية مثل التهاب السحايا, و بعض الأمراض الغدية مثل قصور الغدة الدرقية, وبعض الحالات الطبية التي تستدعي بقاء الطفل في العناية الطبية لأكثر من 5 أيام وغيرها (5) .

يعد فرط بيليروبين الدم من أشيع الاضطرابات التي تصيب الأطفال والتي قد تتطلب عناية طبية, حيث تصيب حوالي 60 % من حديثي الولادة بتمام الحمل و حوالي 80% من الخدج . وتنتج إمراضيته عن عدم التوازن بين إنتاج البيليروبين واقترانه وطرحه وذلك لأسباب عديدة منها انحلال الدم أو اضطراب الوظيفة الكبدية أو اضطراب الطرق الصفراوية وغيرها (6). حيث أن البيليروبين في حدوده الدنيا ممكن أن يكون مضاد اكسجة مفيد للأنسجة لكن عندما تتجاوز نسبته الحدود الطبيعية العليا ممكن أن يسبب أذية للخلايا العصبية (7).

يمكن لارتفاع بيليروبين الدم أن يسبب ما يدعى باضطراب الوظيفة العصبية المحرض بارتفاع البيليروبين Bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND) , وهو طيف من الإصابات العصبية التي تتضمن اليرقان النووي , و الاعتلال الدماغي الحاد المحرض بالبيليروبين , واضطرابات الوظيفة العصبية المعزولة (8) حيث من الممكن أن يؤدي فرط بيليروبين الدم إلى أذية النوى القاعدية والنواة الشاحبة والحصين والنوى تحت المهاد إضافة إلى بعض نوى الأعصاب القحفية (7) وتعد الطرق السمعية المركزية والمحيطية من أهم أماكن

الإصابة نظراً أن النواة القوقعية أول ما يصاب بفرط البيليروبينية ويتبعها العصب السمعي ومن ثم تصاب النوى المركزية العليا (8). وعلى الرغم من اعتماد ارتفاع البيليروبين الكلي في الدم لتشخيص فرط بيليروبينية الدم إلا أنه حسب الدراسات العالمية الحديثة يعد مشعراً غير كافياً لتحديد الإصابة السمعية والعصبية (9,10).

حسب الأبحاث المجراة عالميا تتدرج الإصابة السمعية المحدثة بفرط بيليروبين الدم تحت طيف الاعتلال العصبي السمعي, وهو مصطلح يدل على حدوث خلل في معالجة أو في آلية نقل العصب السمعي للمنبه الصوتي بسبب أذية للخلايا المشعرة الداخلية أو الوصل العصبي بين الخلايا المشعرة الداخلية والعصبونات السمعية أو العصب السمعي نفسه. وتصل نسبة انتشار اعتلال العصب السمعي إلى 30% عند الأطفال المشخص لهم نقص سمع حسي عصبي والمخرجين من العناية، حيث يؤدي طيف اعتلال العصب السمعي إلى صعوبة في تمييز الكلام, وعند الأطفال يؤدي إلى تأخر في تطور الكلام و النطق . ويتميز هذا النمط من نقص السمع بعتبات سمعية تتراوح بين الطبيعية الى المرتفعة على تخطيط السمع بالنغمة الصافية مع تمييز كلام ضعيف, وغياب أو تشوه في موجات جذع الدماغ مع بث أذني صوتي طبيعي و ميكروفونية قوقعية طبيعية. ونستدل من ذلك أن اعتلال العصب السمعي بحاجة إلى برامج مسح سمعي خاصة , حيث لا يكفي البث الأذني الصوتي لوحده في تشخيصه وإنما نحتاج لإجراء المسح السمعي بالطريقة المدمجة (بث أذني صوتي مع تخطيط جذع دماغ) (11،12).

2.بعض الدراسات السابقة:

قام (Okhravi et al) في عام 2015 في إيران بإجراء بحث عن تأثير فرط بيليروبين الدم عند حديثي الولادة مع استبعاد الأطفال الذين يعانون من أي عامل خطورة ,وذلك بدراسة حالة شاهد, وتبين له وجود فرق إحصائي مهم في زمن ظهور موجات جذع الدماغ I, III , V حيث كانت متأخرة في فئة الحالة . كما وجد فرق إحصائي مهم في المسافات الزمنية ما بين الموجات I–III, I–V , III–V حيث كانت المسافات أكبر في فئة الحالة. و توصل في نهاية البحث لأهمية إجراء تخطيط جذع دماغ عند كل طفل يعاني من فرط بيليروبينية الدم (13).

كما بحث (Amin et al) في دراسة بعام 2017 في أميركا عن مشعرات ممكن أن تنبأ بوجود أذية سمعية عند مرضى فرط بيليروبين الدم. حيث قارن بين قيم البيليروبين الكلي مع قيم البيليروبين المرتبط بالألبومين و قيم البيليروبين غير المباشر. و وجد أن البيليروبين غير المباشر ممكن أن يكون مشعراً نوعياً أكثر من البيليروبين الكلي ومن البيليروبين المرتبط بالألبومين ولكن ذلك بحاجة لمزيد من الأبحاث (9).

وفي بحث آخر ل (Yasser Mohammad Mandour et al) بعام 2020 في مصر , أجريت دراسة حالة شاهدة للمقارنة بين أطفال أسوياء مع أطفال مصابين بفرط بيليروبين الدم وكانت النتيجة تأخر في الموجة III والموجة V عند الأطفال المصابين بفرط بيليروبين الدم كما يوجد تطاول بالفاصلة الزمنية بين الموجات I–III, I–V III–V , بتخطيط جذع الدماغ, مقارنةً بفئة الشاهد, مما يدل على أثر فرط البيلروبين على الوظيفة السمعية عند الأطفال (14).

3. مشكلة البحث:

فرط بيليروبين الدم هو اضطراب شائع وله عقابيل عصبية وسمعية جسيمة مع عدم وجود مشعر مخبري نوعي يدل على الإصابة السمعية, وفي ظل غياب برنامج مسح سمعي شامل في بعض البلدان والاعتماد على نظام المسح الاختياري و المسح عند وجود عامل خطورة ممكن للعديد من الأطفال المرور من المسح بنتيجة سلبية كاذبة وأن يغيب تشخيص نقص السمع لمراحل متأخرة. لذلك نحن بحاجة لإيجاد مشعر مخبري نوعي يوجه للأطفال الأكثر خطورة الذين يحتاجون لإجراء التقييم الشامل بتخطيط جذع الدماغ والبث الاذني الصوتي سوية.

4.هدف البحث:

الهدف الرئيسي:

دراسة دور شكل البليروبين المقاس مخبرياً كمشعر للتنبؤ بحدوث الأذية السمعية، وتحديد نوع الأذية السمعية المسببة بفرط البليروبين الولادي وذلك باستخدام الاختبارات السمعية الوظيفية.

الأهداف الفرعية:

- قياس البيليروبين غير المباشر عند الأطفال حديثي الولادة المصابين بفرط بيليروبين الدم.
- قياس البيليروبين غير المباشر عند الأطفال حديثي الولادة السليمين.
- إجراء مسح سمعي لكلا الأطفال السليمين والمصابين بفرط البليروبين باستخدام البث الصوتي الأذني.
- إجراء تخطيط جذع الدماغ لكافة أفراد العينة من الأطفال.
- دراسة زمن كمون الموجة الخامسة في تخطيط جذع الدماغ ومقارنتها بين مجموعتي البحث.
- دراسة وجود ارتباط بين وجود الأذية السمعية ونوعها وبين مستوى البليروبين غير المباشر.

5.أهمية البحث:

إيجاد مشعر مخبري أكثر نوعية من البيليروبين الكلي للدم يدل على وجود أذية سمعية مما يوجه لفئة الأطفال الذين يحتاجون لبرنامج سمعي شامل ويجنب من إغفال تشخيصهم لمرحلة متأخرة من العمر.

6.مسوغات البحث:

عدم وجود مشعر مخبري نوعي يدل على احتمالية الإصابة السمعية حيث لا يمكن اعتبار البيليروبين الكلي للدم مشعراً كافياً للتنبؤ بحدوث الإصابة.

7.محددات البحث:

تقتصر الدراسة الحالية على حديثي الولادة من مرضى مشفى الأطفال الجامعي، وبالتالي يبقى هناك تساؤل إحصائي يجب نقاشه حول تعميم نتائج هذا البحث على المجتمع.

8.حدود البحث:

- العينة: 61 طفلاً حديث الولادة
- الحد الزماني: بين 1-1-2022 و 31-12-2024
- الحد المكاني: مستشفى المواساة الجامعي في دمشق ومستشفى الأطفال الجامعي في دمشق

9.منهج البحث وأدواته:

دراسة حالة شاهد تشمل:

1- مجموعة الدراسة (الحالة): أطفال حديثي الولادة بتمام الحمل ≤ 36 أسبوع يعانون من فرط بيليروبين الدم دون الإصابة بأي عامل خطورة آخر مؤهب لنقص السمع.

2- مجموعة الشاهد: أطفال حديثي الولادة بتمام الحمل ≤ 36 أسبوع غير مصابين بفرط بيليروبين الدم ولا يحملون أي عامل خطورة للإصابة بنقص السمع الولادي.

على أن يتم إجراء تخطيط جذع الدماغ والبث الأذني الصوتي وبروتوكول الميكروفونية القوقعية بعد تخريج الطفل وبنفس الأجهزة.

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن جهاز السمع مع التركيز على القوقعة من حيث لمحة تشريحية وفيزيولوجية.
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن الاعتلال العصبي السمعي من حيث الانتشار والأسباب والتشخيص والعلاجات المتاحة.
- ❖ الفصل الثالث: يتحدث عن فرط البيليروبين الولادي من حيث الانتشار وعوامل الخطر وعلاقته مع الاعتلال العصبي السمعي ..
- ❖ الفصل الرابع: يتحدث عن اختبارات المسح السمعي من حيث لمحة تاريخية وأنواعها والفوائد والمحددات والتوصيات.

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة النتائج، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول الدراسة النظرية

الفصل الأول

جهاز السمع

أولاً: لمحة تشريحية:

تتألف الأذن من الأذن الخارجية (الصيوان، والقناة السمعية الخارجية، وغشاء الطبل)، والأذن الوسطى التي تحتوي عظيمات السمع الثلاث، والأذن الداخلية (التيه العظمي والتيه الغشائي)(15).

القوقعة هي حجرة عظمية مخروطية مجوفة حلزونية الشكل. القناة الحلزونية للقوقعة هي جزء من التيه العظمي للأذن الداخلية، وتسمى أيضاً قناة روزينتال، ويبلغ طولها حوالي 30 مم وتدور 2و 3⁄4 دورة حول المحور.

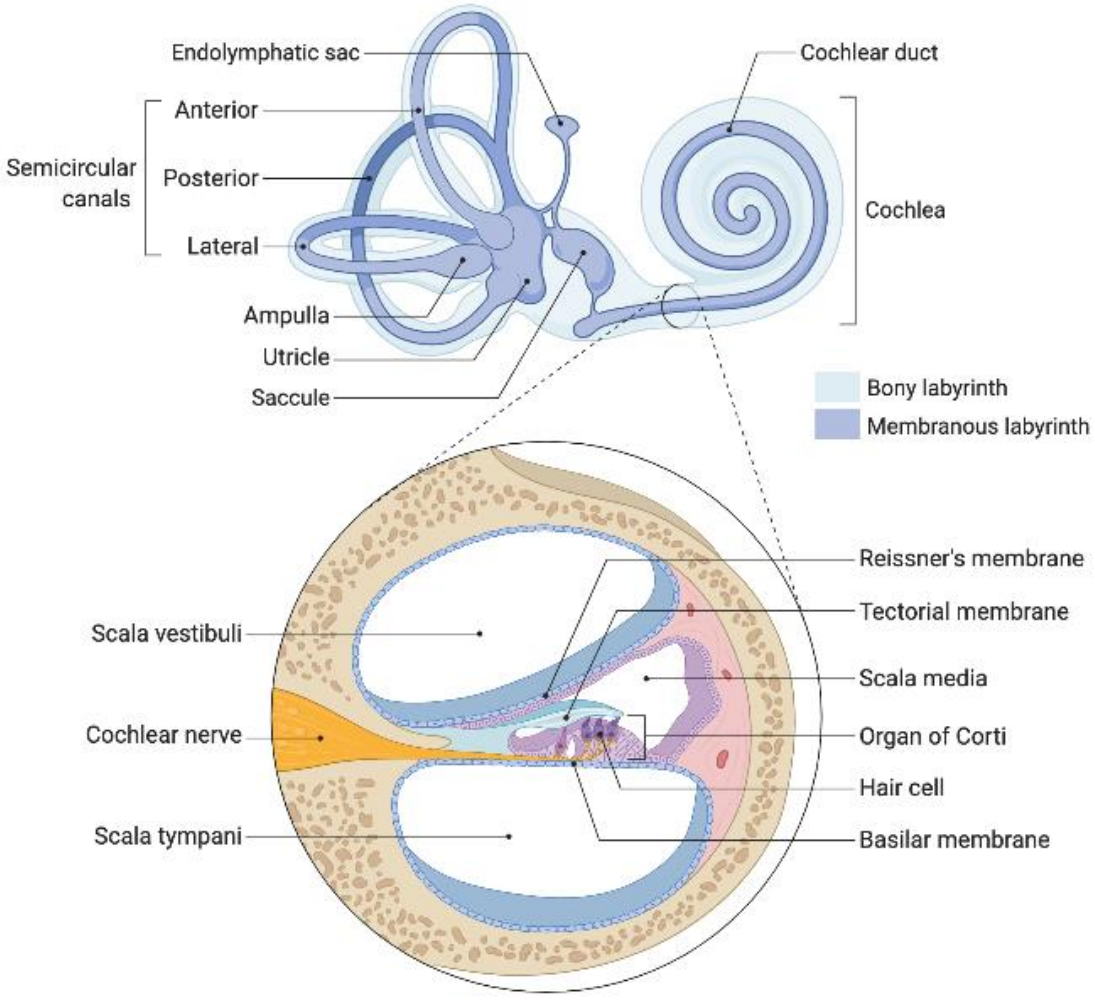
تنقسم هذه القناة الحلزونية على طول معظمها بواسطة حاجز غشائي داخلي، مما يؤدي لتشكيل مساحتين خارجيتين مملوءتين بالسوائل (قنوات ducts أو سقالاتscalae) وهذا الحاجز الطولي الذي يقسم معظم القوقعة هو في حد ذ اته أنبوب مملوء بالسوائل يسمى القناة القوقعية. تتضمن قنوات القوقعة: القناة الدهليزية والقناة الطبلية والقناة القوقعية (16،17).

القناة الدهليزية (السقالة الدهليزية) تحتوي على اللمف المحيطي، وتقع أعلى القناة القوقعية وتجاور النافذة البيضوية ويفصل غشاء رايسنر القناة الدهليزية عن القناة القوقعية. القناة الطبلية (السقالة الطبلية) تحتوي على اللمف المحيطي، وتقع أسفل القناة القوقعية وتجاور النافذة المدورة ويفصل الغشاء القاعدي القناة القوقعية عن القناة الطبلية ويحدد خصائص انتشار الموجة الميكانيكية للحاجز القوقعي. القناة القوقعية (السقالة الوسطى) تحتوي على اللمف الداخلي وهي منطقة ذات تركيز عالٍ من أيونات البوتاسيوم تبرز فيها أهداب الخلايا المشعرة .تحاط القناة القوقعية من ثلاث جهات بالغشاء القاعدي من الأسفل، والرباط الحلزوني والشريط الوعائي من الجانبين، وغشاء رايسنر من الأعلى (15).

يقع الشريط الوعائي في الجدار الجانبي للقناة القوقعية, وهو يتكون من ثلاث طبقات خلوية رئيسية وهي الخلايا الهامشية وتقع في الجزء العلوي من الشريط الوعائي وتكون على اتصال مباشر مع اللمف الداخلي, الخلايا الوسيطة , والخلايا القاعدية. وله الدور الرئيس في إنتاج اللمف الداخلي الذي يتميز بتركيز عالٍ من أيونات البوتاسيوم (K^+) وتركيز منخفض من أيونات الصوديوم(Na^+) ، مما يخلق فرقًا كهروكيميائيًا ضروريًا لعمل الخلايا المشعرة. حيث يعمل الشريط الوعائي كمضخة أيونية نشطة, تنقل أيونات البوتاسيوم (K^+) من الدم إلى اللمف الداخلي .و يتم ذلك عبر قنوات أيونية متخصصة وبروتينات نقل خاصة مثل Na^+/K^+−ATPase و K^+

.channels. وهو أمر بالغ الأهمية لتحويل الإشارة الصوتية إلى إشارة كهربائية يمكن للجهاز العصبي السمعي تفسيرها. كما ينتج من الشريط الوعائي جهد كهربائي موجب ثابت بحدود +80 ميلي فولط يعد ضرورياً لتضخيم الإشارة الصوتية التي تصل إلى الخلايا المشعرة (15–16).

الرباط الحلزوني هو تسمك في البطانة الليفية لجدار القوقعة يربط القناة القوقعية الغشائية بالقناة الحلزونية العظمية. غشاء رايسنر عبارة عن غشاء رقيق يفصل اللمف الداخلي عن اللمف المحيطي، والغشاء القاعدي عبارة عن غشاء صلب إلى حد ما، ويحدد خصائص انتشار الموجة الميكانيكية لنظام القوقعة. تحتوي القناة القوقعية على عضو كورتي وهو طبقة خلوية على الغشاء القاعدي، حيث يتم تفعيل الخلايا المشعرة الحسية (15).

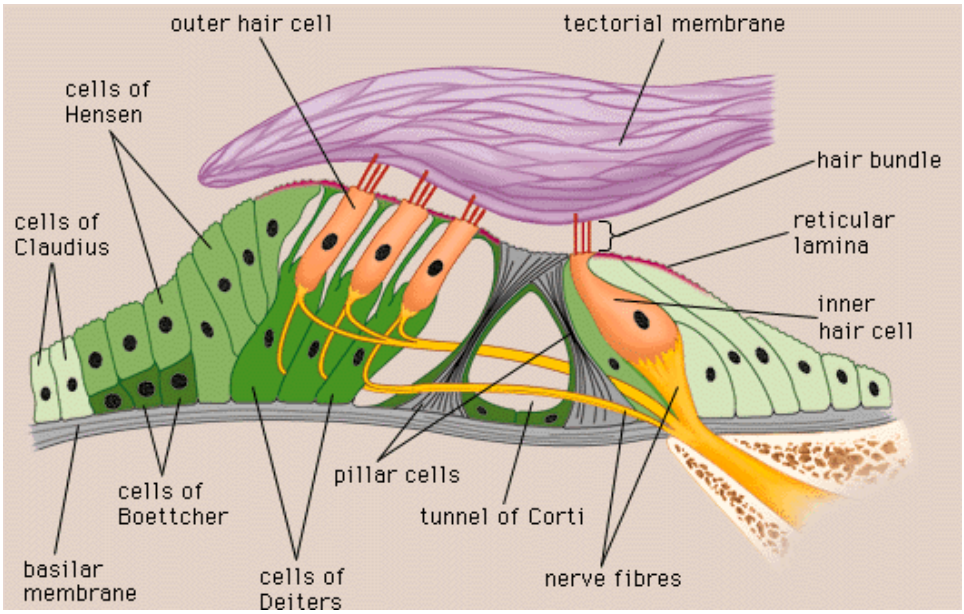


الشكل (1) أقسام القوقعة (15)

الخلايا المشعرة هي المستقبلات السمعية الأولية، وتقع في عضو كورتي، تعلوها الأهداب السكونية. تتوزع الخلايا المشعرة في أربعة صفوف في عضو كورتي على طول الملف القوقعي بالكامل. تتكون ثلاثة صفوف من الخلايا المشعرة الخارجية، ومن صف واحد من الخلايا المشعرة الداخلية. تحول الخلايا المشعرة الخارجية والداخلية الإشارة الميكانيكية إلى إشارة كهربائية كيميائية والتي تحفز بدورها العصب السمعي. تحوي النهاية القمية للخلايا المشعرة على منطقة متسمكة تدعى بالصفيحة الجليدية والتي تشكل مع الخلايا الداعمة لها ما يدعى بالصفيحة الشبكية والتي يبرز منها نحو اللمف الداخلي ما يدعى بالاهداب الساكنة (18).

تدعم الخلايا العمودية الداخلية والخارجية في عضو كورتي الخلايا المشعرة. الخلايا العمودية الخارجية لا تلامس إلا الخلايا المجاورة عند القواعد والقمم. يحتوي كلا النوعين من الخلايا العمودية على آلاف من الأنابيب الدقيقة المترابطة وخيوط الأكتين. وهي توفر ارتباطاً ميكانيكيًا بين الغشاء القاعدي والمستقبلات الميكانيكية على الخلايا المشعرة (19).

توجد خلايا بوتشر في عضو كورتي، وتوجد فقط في المنعطف السفلي للقوقعة. تقع على الغشاء القاعدي أسفل خلايا كلوديوس ويتم تنظيمها في صفوف، يختلف عددها بين الأنواع. تتشابك الخلايا مع بعضها البعض، وتبرز زغيبات صغيرة في الفراغ بين الخلايا. تعتبر خلايا داعمة للخلايا المشعرة في عضو كورتي. سميت على اسم عالم التشريح المرضي الألماني آرثر بوتشر. توجد خلايا كلوديوس في عضو كورتي، وتقع فوق صفوف خلايا بوتشر، ولها نفس الوظيفة؛ حيث تعتبر خلايا داعمة للخلايا المشعرة. تحتوي على مجموعة متنوعة من قنوات الماء التي تسمى الأكوابورين، ويبدو أنها تشارك في نقل الأيونات. كما تلعب دورًا في سد الفراغات اللمفاوية. سميت على اسم عالم التشريح الألماني فريدريخ ماثياس كلوديوس. خلايا ديتر (الخلايا السلامية) هي نوع من الخلايا العصبية الدبقية الموجودة في عضو كورتي ومنظمة في صف واحد من الخلايا الداخلية وثلاثة صفوف من الخلايا الخارجية. سميت على اسم عالم التشريح المرضي الألماني أوتو ديتر. خلايا هينسن هي خلايا عمودية عالية مجاورة مباشرة للصف الثالث من خلايا ديتر يتكون غشاء رايسنر من طبقتين من الخلايا ويفصل بين القناة القوقعية والقناة الدهليزية. شريط هينسن هو قسم من الغشاء السقفي الذي يقع فوق الخلايا المشعرة الداخلية (19) .



الشكل (2) البنية المجهرية للقوقعة (15)

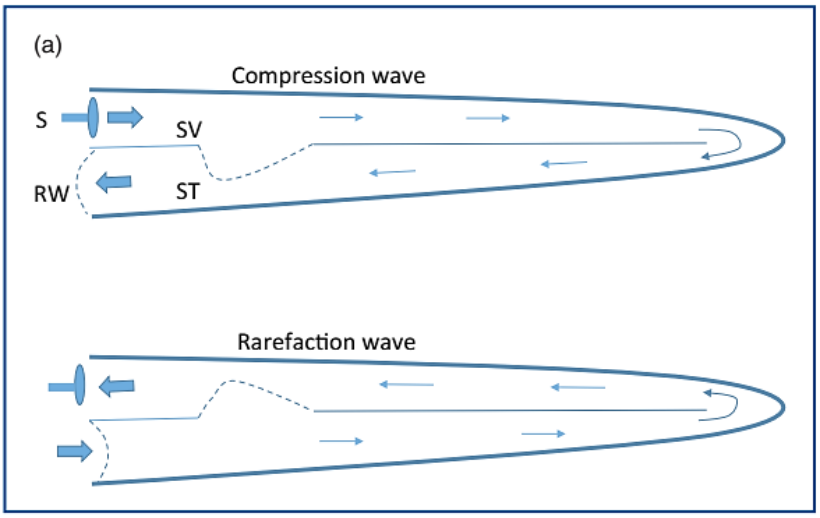
يسمى العصب السمعي بالعصب القحفي الثامن، أو العصب الدهليزي القوقعي، ويتكون من محاور الخلايا العصبية ثنائية القطب، وينقسم إلى قسمين كبيرين: العصب القوقعي، والعصب الدهليزي. يمر العصب الدهليزي القوقعي بين قاعدة الجسر والبصلة السيسائية عند الزاوية الجسرية المخيخية. يصاحب العصب الدهليزي القوقعي الشريان التيهي، والذي يتفرع عادة من الشريان المخيخي السفلي الأمامي عند الزاوية المخيخية الجسرية، ثم يذهب مع العصب السابع عبر صماخ السمع الباطن إلى الأذن الداخلية. تنقل النواتئ العصبية من خلايا عضو كورتي الإشارات الواردة إلى العقدة الحلزونية. الخلايا المشعرة الداخلية لعضو كورتي هي المسؤولة عن تنشيط المستقبلات استجابةً لموجات الضغط التي تصل إلى الغشاء القاعدي من خلال نقل الصوت (19).

ثانياً: فيزيولوجيا السمع:

وظيفة الأذن الداخلية:

يقوم الحلزون بكلتا وظيفتي التحليل الطيفي والزماني للإشارة الصوتية. حيث يقصد بالتحليل الطيفي المقدرة على استخلاص جميع التواترات المختلفة من الإشارة المعطاة .والتحليل الزماني يقوم على كشف أدق التغييرات في الإشارة السمعية خلال فواصل زمنية دقيقة جداً. يساعد الحلزون على إدراك رقعة الصوت Pitch وحدته وهي المرادفات الحسية لما يقوم الحلزون بتحليله من خصائص الإشارة الصوتية كالتواتر والمطال، يضاف إليها المحتويات الزمنية للإشارة. تشكل هذه الآليات المرحلة الأولى للمعالجة السمعية للإشارات الصوتية.

تنتقل الموجة الصوتية من خلال انزياح الذرات في الهواء، مسببة حركة غشاء الطبل والعظيمات التي تنقل الاهتزازات إلى النافذة البيضية عبر قاعدة الركابة بحيث يحدث دفعها للداخل عندما تكون الموجة انضغاطية (Condensation)وسحبها للخارج عندما تكون انبساطية (Rarefaction). وعليه فإن كل التعقيد الموجود في الموجة الصوتية يتم ترجمته بشكل مباشر إلى سوائل الحلزون بواسطة قاعدة الركابة. عندما تضغط الركابة اللمف الباطن في السقالة الدهليزية فإن غشاء رايسنر يتمدد باتجاه السقالة الوسطى, ويتمدد الغشاء القاعدي باتجاه السقالة الطبلية، وبالتالي فإن أي انضغاط للسوائل في السقالة يسبب انزياحًا مباشرًا للغشاء القاعدي.(20)



الشكل (3) الموجة الانضغاطية والانبساطية (20)

آلية الموجة المسافرة:

كما هو معروف فإن تواتر الصوت يحدد بعدد الذبذبات أو الاهتزازات في الثانية. وبالتالي فإن إشارة صوتية تواترها 100 هرتز ستسبب حركة قاعدة الركابة (معقد غشاء الطبل – عظيمات – قاعدة الركابة) بمعدل 100 مرة بالثانية، داخلاً وخارجًا. وتنتقل هذه الحركة الدورية إلى الغشاء القاعدي، حيث ينشأ ما يسمى بالموجة المسافرة.لقد اكتشف Bekesy أن الغشاء القاعدي مصمم لدعم وتسهيل تشكيل الموجة المسافرة الموافقة لتواتر اهتزاز الموجة الصوتية. عندما ترتطم الأصوات عالية التواتر بالأذن الداخلية فإن الجزء القاعدي للحلزون يقوم بالاهتزاز (قرب الدهليز)، في حين أن الأصوات منخفضة التواتر تسبب اهتزاز الغشاء القاعدي في الأجزاء الرأسية (قمة) الحلزون، قاطعة مسافة طويلة على طول الغشاء القاعدي (الأمر يتعلق بطول الموجة، والذي يتناسب عكسيًا مع التواتر). على هذا الأساس يقوم الموج المسافر بفصل المكونات التواترية للأصوات المركبة مكانيًا، حيث يعالج الأصوات

عالية التواتر عند القاعدة، والأصوات منخفضة التواتر عند القمة.يتعلق اهتزاز الغشاء القاعدي بدرجة القساوة، حيث تكون القساوة أعلى ما يمكن عند القاعدة وتتناقص بشكل تدريجي باتجاه القمة. يضاف إلى ذلك عامل الكتلة، حيث أنه كلما زادت الكتلة كلما نقص التواتر الطنيني. وتتزايد كتلة الغشاء القاعدي تدريجيًا من القاعدة إلى القمة. وأخيرًا يصبح الغشاء القاعدي أعرض بالتدريج من القاعدة إلى القمة. وبالتالي هذه العناصر الثلاثة(القساوة، الكتلة، العرض) تجعل من الغشاء القاعدي محلل تواتري ممتاز.كما يتميز الغشاء القاعدي بخاصية اللاخطية وهي تقوم على مبدأ الاستجابة حول العتبة تكون نوعية للتواتر، ومنحنى الاستجابة يكون حاداً كلما ازدادت شدة المنبه، تزداد الاستجابة تدريجيًا، ولكن يزداد عرض المنحنى (نقص الدقة التواترية) عند الوصول إلى شدة معينة، يبدأ ضغط الاستجابة حيث نلاحظ ما يشبه نقصًا في ذروة الاستجابة وزيادة واضحة في عرض المنحنى. تبدأ هذه الخاصية في الغشاء القاعدي وتترسخ في وظيفة الخلايا المشعرة وألياف العصب السمعي، وهي من أهم آليات الحلزون للتعامل مع تبدل شدة الصوت(20) .

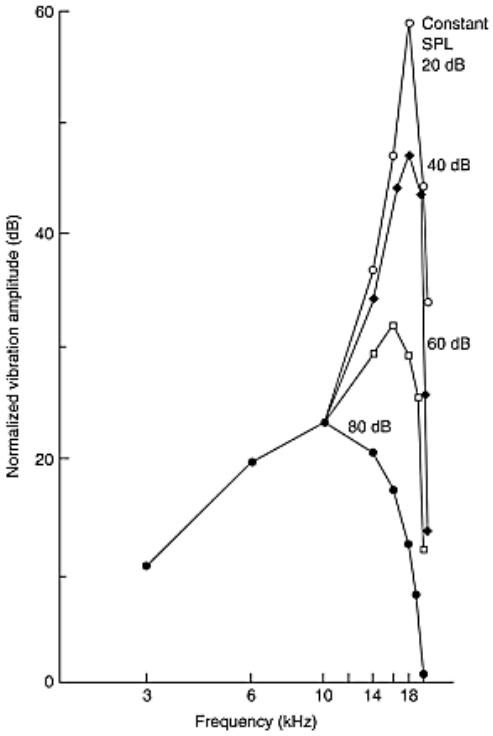
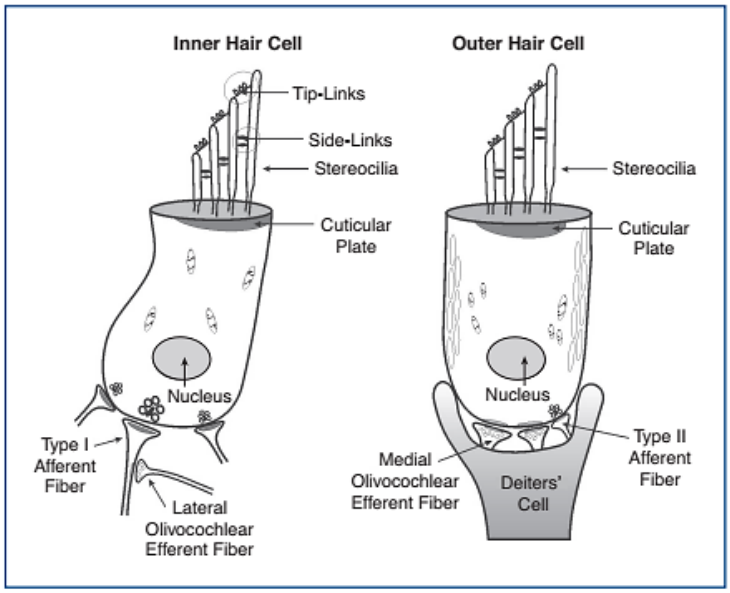


FIGURE 3.4 Amplitude of vibration of a single point on the basilar membrane in an anesthetized guinea pig in response to pure tones of 4 different intensities, at 20 dB intervals, as a function of the frequency. The curves were shifted so that they would have coincided if the cochlea had been a lines system (adapted from Johnstone et al., 1986).

الشكل (4) خاصية اللاخطية في الغشاء القاعدي (20)

آلية نقل الصوت في الخلايا المشعرة:

ينتج عن انزياح الغشاء القاعدي تشكل الموج المسافر، الذي يسبب حركة اللمف الباطن حول الخلايا المشعرة. الأمر الذي يؤدي إلى تحرك أهداب الخلايا المشعرة الداخلية وإطلاق سلسلة من التفاعلات التي تؤدي إلى تنبيه المشابك العصبية بين الخلايا المشعرة الداخلية ونهايات ألياف العصب السمعي، مما يشكل كمون العمل الذي يطلق عملية انتقال الإشارة عبر السبيل السمعي المركزي. كما أن حركة الأهداب باتجاه الهدب المركزي تسبب تفعيلًا (نزع استقطاب)، وبعيدًا عنه تسبب تثبيطًا (فرط استقطاب). تختلف وظيفة الخلايا المشعرة الداخلية عن الخارجية حيث أن **الخلايا المشعرة الداخلية** وظيفتها ترميز التواتر عبر ألياف العصب السمعي بينما تعتبر وظيفة **الخلايا المشعرة الخارجية** هي ترميز الشدة، ولكن على ما يبدو فإنها لا تتفعل عندما تكون شدة الإشارة الصوتية الواردة أقل من 40 ديسيبل، لذلك يؤدي فقدان الخلايا المشعرة الخارجية لوظيفتها إلى ارتفاع في العتبات السمعية لكن لا يسبب فقدانًا كاملاً للسمع (20) .



الشكل (5) الخلايا المشعرة الداخلية والخارجية (20)

إن حركية الخلايا المشعرة الخارجية تتم بفضل بروتين البرستين الموجود قرب جدار الخلية وبفضل بعض الآليات الكهربائية داخل الخلية. إن حركة الخلايا المشعرة الخارجية يسبب توليد إشارات اكوستيكية ترتد عبر الأذن الوسطى إلى مجرى السمع يتم تسجيلها بوساطة ميكروفون مناسب وتسمى بالبث الأذني الصوتي (OAEs)، هذه الإشارات هي التي تقود إلى فكرة كون الحلزون مولد للصوت. وتسجيل البث الأذني الصوتي هو دليل على سلامة الحلزون ويستخدم كاختبار ماسح للسمع وتشخيصيًا يفيد في تشخيص الآفات ما وراء الحلزونية.

يعتبر الحلزون محلل تواتري ومبدل أيضًا(Frequency Analyzer and Transducer)، حيث أن تفعيل الخلايا المشعرة الداخلية يساهم في تحويل الطاقة الميكانيكية لقاعدة الركابة إلى طاقة كهروكيميائية. يحدث تفعيل الخلايا المشعرة الداخلية عندما ينزاح الغشاء القاعدي باتجاه السقالة الدهليزية، في حين يحدث التثبيط عندما ينزاح باتجاه السقالة الطبلية. في حالة الراحة تكون هناك 15% من القنوات الشاردية مفتوحة. وعند انزياح الأهداب باتجاه الهدب المركزي يحدث نزع استقطاب، في حين يحدث فرط استقطاب عندما تنزاح بعيدًا عن الهدب المركزي. نزع الاستقطاب داخل الخلية المشعرة الداخلية يشكل كمون المستقبل، والذي يزداد بشكل تدريجي مع ازدياد شدة المنبه. وعند قاعدة الخلية المشعرة توجد المنطقة الفاعلة ((Active Zone، حيث يتحرر الناقل العصبي الغلوتامات وينبه ألياف العصب الثامن.(20)

نظرية Davis Battery Theory:

إن تجمع البوتاسيوم بتركيز عالٍ في السقالة المتوسطة مشكلاً ما يسمى الكمون داخل حلزوني، يشكل الخازن (البطارية) الأساسي لتأمين شوارد البوتاسيوم اللازمة لتفعيل الخلايا المشعرة الداخلية. حيث تلعب الصفيحة الوعائية والرباط الحلزوني الدور الأساسي في دورة شوارد البوتاسيوم بين اللمف المحيطي واللمف الداخلي، وتحقيق فرق الشحنة الأساسي لتشكيل كمون المستقبل الحلزوني.

تعتبر الخلايا المشعرة الداخلية الخلايا الحسية العامل الرئيسي في عملية التحويل الحسي Transduction، في حين تعتبر الخلايا المشعرة الخارجية بمثابة مُضخمات للاهتزاز من خلال العمليات الميكانيكية. على هذا النحو، يتمثل أحد الأدوار الأساسية للخلايا الداخلية في إطلاق ناقل عصبي ينتشر عبر الشق المشبكي، وينشط المستقبلات الموجودة على الغشاء ما بعد المشبكي للألياف العصبية الواردة، ويزيل استقطاب الألياف بدرجة كافية لتوليد كمون العمل. وتشير الأبحاث على أن الناقل العصبي الوارد الصادر عن الخلايا المشعرة الداخلية هو الغلوتامات. ومع ذلك، لا يزال من غير المؤكد ما هو المرسل (أو المرسلات) الوارد الذي تطلقه الخلايا المشعرة الخارجية.

ويعد الناقل العصبي المثبط الرئيسي في عضو كورتي، الذي يتم إطلاقه بواسطة الخلايا العصبية الصادرة، هو أستيل كولين (Ach). النواقل العصبية الأخرى التي يُعتقد أنها موجودة في الأذن الداخلية تشمل الدوبامين (الخلايا العصبية الصادرة الوحشية)، وحمض جاما أمينوبوتيريك (GABA)، والمادة P، والإنكيفالين، والدينورفين (20).

الكمونات الحلزونية:

الكمون داخل الحلزوني: يسمى أيضًا كمون المستقبل وهو كمون موجب ثابت بحدود +80 ميلي فولط داخل السقالة المتوسطة نسبة للسقالتين الطبلية والدهليزية. وهو أحد كمونات الراحة الحلزونية، ويشكل أساسًا للآليات الشاردية المرتبطة بتفعيل الخلايا المشعرة.

إن تشكل هذا الكمون يرتبط بوجود آليات فاعلة لتزويد اللمف الباطن بتراكيز عالية من شاردة البوتاسيوم. حيث تلعب آليات النقل المرتبطة بالـ ATP والاتصالات الفجوية أحد أهم هذه الآليات. حيث أن أي خلل في هذه الآليات يسبب ضعفًا أو عدم تشكل الكمون داخل الحلزوني، مسببًا خللًا في تنبيه (نزع استقطاب) الخلايا المشعرة الحلزونية.(20)

الميكرفونية القوقعية:

وهو كمون ينشأ في الحلزون استجابة للمنبه الصوتي، ينجم عن حركة أهداب الخلايا المشعرة الخارجية وحركة الغشاء القاعدي بشكل متوافق مع المنبه. وهو تيار متناوب يتبع قطبية المنبه، ولذلك سُمي بالكمون المكرفوني (Cochlear Microphonic CM) حيث يظهر الكمون المكرفوني بقطبية سالبة (اعتبارياً) عند إعطاء منبه انبساطي. بينما يظهر الكمون بقطبية موجبة عند إعطاء منبه انقباضي . ويغيب عند إعطاء منبه تناوبي

يمكن تسجيل الكمون المكرفوني باستخدام التقنيات والأجهزة المتوافرة لتخطيط جذع الدماغ، وهو دليل على سلامة الخلايا المشعرة الخارجية بالحلزون (20) .

الكمون الجمعي Summating Potential :

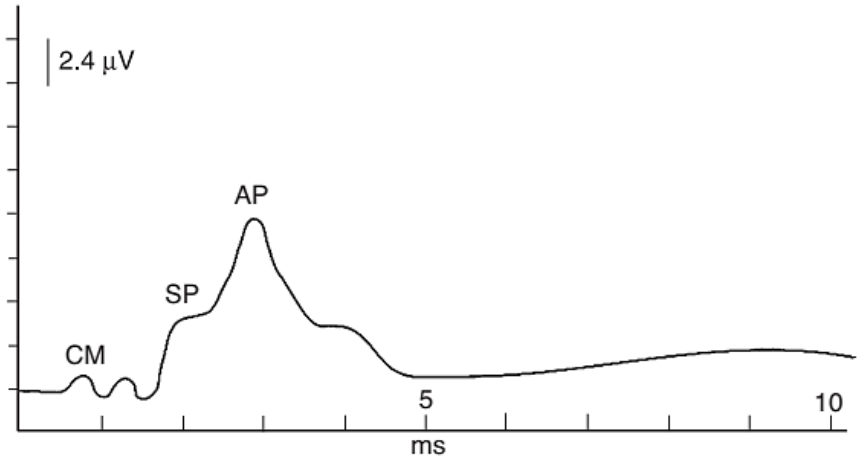
وهو عبارة عن جريان كهربائي مباشر يعبر عن وجود فرق بين الكمون داخل الخلوي وبين اللمف الباطن في القناة الوسطى. يظهر على شكل كمون سلبي يحاكي انزياح الغشاء القاعدي، ويستمر طيلة استمرار المنبه الصوتي.

يعبر الكمون الجمعي عن حركة الغشاء القاعدي عند التواتر النوعي، وهو أكثر نوعية لحركة الغشاء القاعدي من اختبار الميكروفونية القوقعية. يمكن قياس الكمون الجمعي من خلال إلكترودات قريبة جدًا من مكان توليده، كالإلكترود داخل الطبلة أو داخل المجرى. وقد لا يظهر في حال تسجيله في الحقل البعيد بالإلكترودات خلف الأذن . (20)

الكمون المركب Compound Action Potential :

ينشأ من تنبيه عدد كبير من الخلايا المشعرة الداخلية بآن واحد، سببه تفعيل آني متزامن لعدد كبير من ألياف العصب السمعي. يعبر هذا الكمون عن مرحلة تنبيه العصب السمعي من خلال الخلايا المشعرة الداخلية، وهو يشكل الموجة الأولى من اختبار جذع الدماغ. يغيب هذا الكمون أو يضطرب في نقص السمع الناجم عن خلل الخلايا المشعرة الداخلية، في حين يبقى سليمًا في مشاكل نقص السمع الناجمة عن العصب مع سلامة الحلزون.

يمكن تسجيل الكمونات الثلاثة (AP,SP,CM) وتساعد في تشخيص العديد من الأمراض كالاعتلال العصبي السمعي وداء منيير (20) .



الشكل (6) كمونات الخلايا المشعرة (20)

العصب السمعي:

ما يميز النظام العصبي السمعي هو الحجم الهائل للمدخلات والمخرجات في كل لحظة، والتي تعالج على مستويات متعددة من الأهمية من خلال الارتباطات الوظيفية بين هذا الجهاز وباقي عناصر الجهاز العصبي والأنظمة الحسية الأخرى ضمن مفهوم الشبكات الدماغية.

إن الفهم الدقيق لآلية عمل الشبكات يجيب على التساؤل القائم حول وظيفة عنصر معين ودرجة تعقيدها وتداخلها. إذ لا يمكن الآن أن ننسب وظيفة واحدة لمكون واحد، وإنما كل مكون يسهم في العديد من الوظائف وبدرجات مختلفة من الأهمية والأولوية حسب دوره في كل شبكة من الشبكات الدماغية. إذ يمكن للمكون العصبي أن يكون محطة هامة في عدة شبكات عصبية، وممكن أن يكون محطة ارتباط وتداخل بين الشبكات.

هذه المعطيات الجديدة في فهم علم الأعصاب وضعت حجر الأساس لفهم مبادئ المرونة العصبية والخروج بها من المستوى الخلوي النسيجي (استطالات وزيادة مشابك) إلى المستوى الوظيفي السريري (ارتباطات وشبكات).

وللعصب السمعي مهام عدة سنذكر منها , تمييز التواتر حيث يضبط التواترات الواردة من الخلايا المشعرة الخارجية, ويوجد ألياف عصبية مختلفة للتواترات المتباينة كما يتميز بآلية قفل الطور (phase locking). ومن خصائص العصب السمعي آلية تمييز الشدة من خلال التحكم بمعدل النبضات العصبية, وعدد الخلايا العصبية النشطة، ومقدار انزياح الغشاء القاعدي , وانتشار التنبيه السمعي. وللعصب أيضا دور في تمييز الزمن عن طريق آلية قفل الطور. كما يؤدي وظيفته في التكيف قصير المدى من خلال تعزيز التباين الطيفي بين الأجزاء المتعاقبة من التنبيه حيث يخفف من الاستجابة للمنبهات المتكررة المتعاقبة ويعزز استجابة المنبهات الصوتية الجديدة. وأيضا يمتاز العصب السمعي بآلية الكبت (Suppression) حيث يقلل من استجابة العصب السمعي لتنبيه معين بوجود تنبيه آخر(20) .

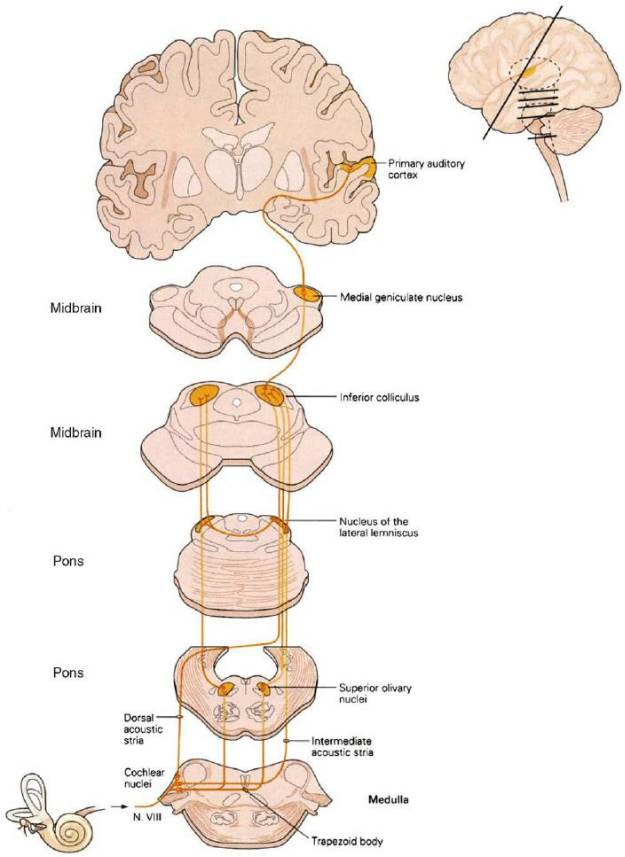
استجابة السبيل السمعي المركزي:

النواة الحلزونية: تقع في جذع الدماغ، وتُظهر كمون عمل ونمط تفعيل يشبه إلى حد كبير نمط تفعيل ألياف العصب السمعي، بهدف حفظ الانتقائية التواترية.

المركب الزيتوني العلوي: هي محطة التعامل بين الأذنين ، حيث يتم في هذه المحطة تصالب 80% من ألياف السبيل السمعي. كما يتم تحديد جهة الصوت اعتمادًا على فرق زمن وصول الصوت وعلى فرق شدة الصوت بين الأذنين.

الأكيمة السفلية: تتلقى تعصيبًا مزدوجًا من كلا الطرفين من المركب الزيتوني ووارد مباشر من النواة الحلزونية. عصبونات هذه النواة تبدي منحنيات تنغيم من شأنها حفظ الانتقائية التواترية التي تم ترميزها في ألياف العصب السمعي.

الجسم الركبي الأنسي: هي محطة الوصول في المهاد، وهي آخر الطريق الحسي في جذع الدماغ. القسم البطني منها يصدر المعلومات السمعية مباشرة إلى القشر السمعي الأولي في الفص الصدغي، أما القسم الظهري فلديه ارتباطات مع مناطق مخية أخرى. تبدي عصبونات الجسم الركبي الأنسي منحنيات تنغيم حادة جدًا، شبيهة بمنحنيات تنغيم العصب السمعي، وبالتالي تقوم بحفظ الانتقائية التواترية. (20)



الشكل (7) السبيل السمعي (20)

الفصل الثاني

الاعتلال العصبي السمعي

أولاً: مقدمة Introduction

لعقود من الزمن ركزت الأبحاث المتعلقة بفقدان السمع على الخلل الوظيفي، أو فقدان الخلايا المشعرة الحسية وفشل توازن أيونات القوقعة كآليات رئيسية للاضطرابات الحسية العصبية، مع التركيز بشكل أقل على التوصيل العصبي بواسطة العصب السمعي وترميز الصوت على المستوى المشبكي(21). في تسعينيات القرن الماضي وصف أرنولد ستار وزملاؤه ضعف السمع الحسي العصبي لدى الأفراد الذين لديهم وظيفة الخلايا المشعرة الخارجية سليمة، كما يتضح من كمونات القوقعة الميكرفونية والبث الأذني الصوتي، ولكن استجابات جذع الدماغ السمعية غير سوية auditory brainstem responses (ABRs) ومعقد كمونات العقدة الحلزونية تشير إلى ضعف في وظيفة العصب السمعي(22). أظهرت الفحوص النفسية الفيزيائية أن الاضطراب العصبي له تأثيرات ضئيلة على الإدراك المرتبط بالشدة، مثل التمييز بين شدة الصوت، والتمييز بين النغمات عند التواترات العالية ، وتحديد موقع الصوت باستخدام الاختلاف بمستوى الصوت بين الأذنين. وعلى النقيض من ذلك فإن الاضطراب العصبي يضعف بشكل كبير الإدراك المرتبط بالتوقيت، مثل التمييز بين النغمات عند التواترات المنخفضة ، والتكامل الزمني، واكتشاف الفجوة، واكتشاف التعديل الزمني، والتشويش الأمامي والخلفي، واكتشاف التنبيه في الضجيج ، والإيقاع الثنائي، وتحديد موقع الصوت باستخدام الاختلافات الزمنية بين الأذنين (23).

تقترح الدراسات أن تدهور الترميز الزمني للمنبهات الصوتية هو الركيزة الرئيسية لضعف السمع في اعتلال المشابك السمعية والاعتلال العصبي. علاوة على ذلك لا يستفيد الأفراد المصابون بالاعتلال العصبي السمعي عادةً كثيرًا من المعينات السمعية لوحدها دون برامج التأهيل السمعي وبرامج علاج اللغة والكلام بسبب ضعف وظيفة العصب السمعي، ويذكر المرضى بأن رفع الأصوات لا يحسن وحده فهم الكلام بل من الممكن أن يؤدي إلى خلل في إدارك الأَصوات. في العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، أصبح مفهوم تدهور الدقة الزمنية في الترميز العصبي للصوت في العقد الحلزونية أكثر شيوعاً، وتم الإبلاغ عن النمط الظاهري للاعتلال العصبي السمعي على نطاق أوسع. أدى النطاق الواسع من الأسباب والاختلافات الكبيرة الجينية والسريرية إلى استخدام مصطلحات أكثر شمولاً مثل "اضطراب التزامن السمعي و "طيف الاعتلال العصبي السمعي" وقد بُذلت جهود للوصول إلى إجماع بشأن التشخيص المناسب وإعادة تأهيل السمع في طيف الاعتلال العصبي السمعي (24–26).

ثانياً: الانتشار Prevalence

لسوء الحظ من الصعب تحديد انتشار الاعتلال العصبي السمعي بشكل دقيق، وتختلف تقديرات حدوث ضعف السمع بسبب طيف اعتلال العصبي السمعي بشكل كبير، من ≥1٪ إلى ما يقرب من 10٪ (27–29) من الأفراد الذين يعانون من ضعف السمع. ويعزى بعض هذا التباين إلى إدراج مجموعات سكانية تعاني من أنواع مختلفة من ضعف السمع في هذه الدراسات، واختلاف الجينات المسؤولة عن هذا الطيف. تم العثور على الطفرة (Gln829Ter) في جين OTOF عند 8٪ من المصابين بالصمم الخلقي غير المترافق مع المتلازمات، مع نمط وراثة جسمية متنحية، خاصة السكان من ذوي الأصول الإسبانية، وهي ثالث أكثر الأسباب الجينية شيوعًا لنقص السمع ما قبل تطور اللغة (30). على النقيض من ذلك تم وصف طفرة في جين SLC17A8 الذي يرمز ناقل الغلوتامات الحويصلي 3 (VGluT3) في عائلة واحدة كبيرة من أصل تشيكي(31).

حاليًا لا يمكننا إلا التكهن بمدى مساهمة الآليات الإمراضية المشبكية والعصبية في الأشكال الشائعة من ضعف السمع، مثل فقدان السمع الناجم عن الضوضاء والمرتبط بالعمر. ولكن نظرًا للأدلة من الأبحاث الحيوانية التي تشير إلى أن الآليات المشبكية تشارك في فقدان السمع الناجم عن الضوضاء وفقدان السمع المرتبط بالعمر، فيجب أن نفترض أن طيف الاعتلال العصبي السمعي له دور كبير في حالات نقص السمع الحسي العصبي (27–31).

ثالثاً: الآلية الإمراضية Pathophysiology:

الأسباب الوراثية Genetic:

- **الأوتوفيرلين Otoferlin**

إن الجين OTOF الذي يرمز الأوتوفيرلين يعتبر من الجينات التي تم تحديدها أنها تؤدي إلى نقص سمع حسي عصبي متنحي جسدي DFNB9. والذي يؤدي بدوره إلى نقص سمع شديد إلى عميق في العمر ما قبل تطور اللغة, ولا يترافق عادةً مع أعراض عصبية أخرى. يشتبه بهذا الجين أنه يؤدي إلى خلل في الوظيفة ماقبل مشبكية في الخلايا المشعرة الداخلية مما يؤدي إلى اعتلال عصبي سمعي (32).

خلال العقد الماضي تم الإبلاغ عن حالات نادرة من اعتلالات المشابك السمعية الأقل شدة المرتبطة بالأوتوفيرلين, في بعض المرضى الذين يعانون من هذه الاضطرابات يمكن أن يؤدي ارتفاع درجة حرارة الجسم (حتى درجة مئوية واحدة فقط) نتيجة لممارسة الرياضة أو الحمى إلى تفاقم الحالة وحدوث صمم كامل مصحوبًا بطنين الأذن. بينما في درجة حرارة الجسم الطبيعية، يمكن أن يكون السمع قريباً من المعدل الطبيعي لدى هؤلاء المرضى، على الرغم من ضعف تمييز الكلام لديهم، وخاصة في الضجيج. (33–37)

يتم التعبير عن الأوتوفيرلين في الخلايا المشعرة الحسية وينتمي إلى عائلة الفيرلين ferlin، والتي تشمل أيضًا بروتينات العضلات الديسفيرلين والميوفرلين (38). تعتبر الفيرلينات ذات أهمية كبيرة لعلماء الأعصاب

لأسباب تتجاوز دورها في اضطرابات السمع المرتبطة بالأوتوفيرلين. على سبيل المثال فإن الديسفيرلين المعيب يسبب ضمور عضلات الحزام الطرفي من النوع 2 ب limb–girdle muscle dystrophy type 2B (39،40). تم الإبلاغ حتى الآن عما يقرب من 90 طفرة مسببة للأمراض في جين OTOF؛ ويُفترض أن غالبية هذه الطفرات هي طفرات تسبب منع إنتاج الأوتوفيرلين، مما يؤدي إلى ضعف السمع من نوع DFNB9 (33–37).

- **ناقل الغلوتامات الحويصلي 3 Vesicular glutamate transporter 3**

تم وصف طفرة في الموضع DFNA25 والتي تسبب ضعف السمع السائد غير المترافق مع متلازمات لأول مرة في عام 2001، وكان الجين المصاب هو Slc17a8 الذي يؤدي إلى خلل في وظيفة ناقل الغلوتامات الحويصلي VGluT3 (41). أظهرت سلسلة من الدراسات أهمية ناقل الغلوتامات الحويصلي 3 VGluT3 في النقل المشبكي في الخلايا المشعرة للفئران والسمك. حيث أظهرت الخلايا المشعرة الداخلية التي تفتقر إلى VGluT3 تدفقًا طبيعيًا للكالسيوم، ومع ذلك لم يكن هناك انتقال مشبكي وارد إلى الخلايا العصبية، وكان تنشيط المسار السمعي الناجم عن المنبه الصوتي غائبًا (42–45).

- **معقد قنوات الكالسيوم Ca^{2+} channel complex**

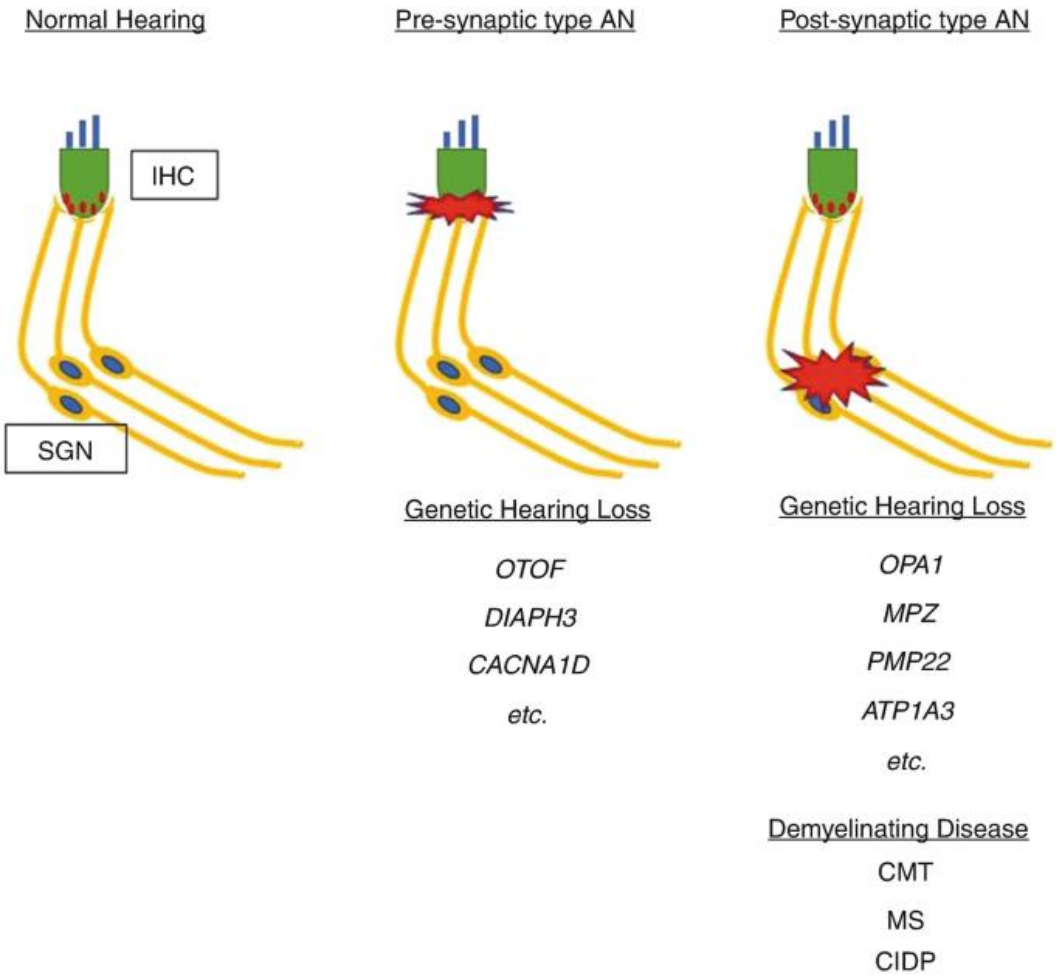
يظهر الصمم المتلازمي لدى البشر عند حدوث طفرة فقدان الوظيفة في جينCACNA1D ، الذي يشفر الوحدة الفرعية $\alpha 1$ المكونة لقناة الكالسيوم CaV1.3 والتي يتم التعبير عنها في الخلايا المشعرة وخلايا عضلة القلب والخلايا العصبية والغدد الصم. تشارك قنوات الكالسيوم CaV1.3 في نزع الاستقطاب الانبساطي diastolic depolarization في الخلايا العضلية القلبية للعقدة الجيبية الأذينية. ولذلك يصاب الأفراد المصابون بهذه الطفرة بمتلازمة خلل وظائف العقدة الجيبية الأذينية والصمم sinoatrial node dysfunction and deafness (SANND) (46–47).

- **جين ضمور العصب البصري 1(OPA1) optic atrophy 1**

يعد ضعف السمع الحسي العصبي من المظاهر الشائعة عند الأفراد المصابين بضمور العصب البصري السائد المتلازمي الناجم عن طفرات في جين ضمور العصب البصري 1(OPA1) . يعد ضمور العصب البصري السائد أحد أكثر أنواع ضمور العصب البصري الوراثي شيوعًا، وتكون طفرات OPA1 العامل المسبب في غالبية الحالات. قد يترافق أيضاً مع اعتلال الأعصاب الحسية الحركية، واعتلال عضلي، والرنح (48–50).

- **اعتلال العصب السمعي المرتبط بـDIAPH3**

يُعتقد أن اعتلال الأعصاب السمعي السائد الصبغي 1 (AUNA1) ينتج عن الإفراط في التعبير عن DIAPH3, وعلى الرغم من الحاجة إلى مزيد من الدراسات لتوضيح وظيفة DIAPH3 في الخلايا المشعرة وعلاقتها بالسمع، فإن الفئران التي يحدث فيها فرط في التعبير عن Diaph3 يحدث لديها خلل في الخلايا المشعرة الداخلية (51،52).



الشكل (8) بعض الجينات المرتبطة بالاعتلال العصبي السمعي (51)

الأسباب المكتسبة Acquired:

- **ضعف السمع عند الخدج Hearing impairment in preterm infants:**

يعتبر ضعف السمع الحسي العصبي شائعاً عند الخدج (53). إن الأطفال الخدج أكثر عرضة للإصابة بنقص السمع الحسي العصبي (1 من كل 50 خديج موجود في العناية) مقارنة بالأطفال حديثي الولادة الطبيعيين (1 من كل 2000 طفل) (54). يوجد العديد من عوامل الخطر للإصابة بنقص السمع عند الخدج أهمها الحاجة

إلى رعاية حديثي الولادة بالعناية المشددة (54) وفرط بيليروبين الدم (55–57). يكون الجهاز السمعي حساسًا بشكل خاص لفرط بيليروبين الدم (57). لم يتم فهم الآليات الدقيقة للسمية العصبية للبيليروبين جيدًا بعد. تشمل الفرضيات المتعلقة بسمية البيليروبين في الجهاز السمعي تلف النهايات قبل المشبكية عن طريق أكسيد النيتريك الزائد والتغيرات في توازن الكالسيوم العصبي وتأخر تشكل غمد النخاعين والذي يتظاهر بتشوه الأمواج على تخطيط جذع الدماغ ABR (58–61).

- **نقص الثيامين:**

لقد ثبت أن نقص الثيامين يسبب اعتلال عصبي سمعي عند الأطفال (62). تم إثبات أهمية الثيامين لوظيفة القوقعة في دراسات أجريت على الفئران التي تفتقر إلى ناقل الثيامين عالي الألفة، والذي يتم ترميزه بواسطة Slc19a2. في إحدى هذه الدراسات لوحظ فقدان سريع للخلايا المشعرة الداخلية عند نقصان الثيامين الغذائي (63–64). على الرغم من أن فقدان الخلايا المشعرة الداخلية المرتبط بنقص الثيامين يمكن أن يفسر الاعتلال العصبي السمعي، إلا أنه يبدو غير متوافق مع الطبيعة العابرة لفقدان السمع عند الرضع المصابين بنقص الثيامين (62). علاوة على ذلك كان ضعف السمع المرتبط بالثيامين موجودًا حتى مع عدم وجود فقدان كبير للخلايا المشعرة الداخلية. لذلك من المحتمل أن يسبب نقص الثيامين خللاً في وظيفة الخلايا المشعرة الداخلية قبل التسبب في فقدانها بشكل دائم (63).

- **فقدان السمع الناجم عن الضوضاء والمرتبط بالعمر:**

في فقدان السمع الناجم عن الضوضاء أو المرتبط بالعمر، تؤدي العديد من الآليات إلى خلل أو فقدان كلاً من الخلايا المشعرة الداخلية والخلايا المشعرة الخارجية (65). تؤثر هذه الأنواع من ضعف السمع عادةً على الخلايا المشعرة الخارجية كما يتضح من البث الأذني الصوتي. وقد تم اعتبار إصابة الخلايا المشعرة الداخلية كمساهم في فقدان السمع الناجم عن الضوضاء والمرتبط بالعمر، وهما الشكلان الأكثر شيوعًا لضعف السمع (66–71). من المرجح أن تكون السمية الإثارية للغلوتامات Glutamate excitotoxicity ,التي تؤدي بدورها إلى اضطراب ما بعد المشبك للعصبونات العقدية الحلزونية, هي السبب وراء فقدان التشابك في كلا الاضطرابين (72،73).في العقد الماضي تم تحليل الضرر الناجم عن السمية الإثارية من خلال المجهر الضوئي الكمي (77–74). أظهر كوجاوا وليبيرمان فقدانًا هائلاً لمشابك الخلايا المشعرة الداخلية بعد التعرض المستمر للضجيج وذلك عبر حساب مشابك الخلايا المشعرة الداخلية الموسومة مناعيًا في الفئران (70).

حاليًا لم تتم دراسة دور الضرر الناتج عن الإثارة السامة للمشابك العصبية في ضعف السمع إلا في النماذج الحيوانية؛ وبالتالي لا نعرف على وجه اليقين أهمية فقدان التشابك الناتج عن الإثارة السامة في ضعف السمع الناجم عن الضوضاء والمرتبط بالعمر لدى البشر. تكون الخلايا ذات التواترات الصوتية العالية الأكثر عرضة للإثارة السامة، ومن المرجح أن تسبب مشاكل في فهم الكلام في الضجيج. تعتبر الدراسات السريرية بما في ذلك التخطيط

الكهربائي للقوقعة وتقييم فهم الكلام في الضجيج ضرورية لتوضيح أهمية فقدان التشابك العصبي لدى البشر. ومع ذلك حتى قبل هذا التأكيد تسلط الدراسات على الحيوانات الضوء على أهمية الحد من التعرض المهني للضوضاء لدى البشر وتشير إلى أن تخطيط السمع بالنغمة الصافية الذي يختبر فقط القدرة على السمع، كما يتم إجراؤه غالبًا في العيادات، غير كافٍ للكشف عن مثل هذا "الفقدان الخفي للسمع hidden hearing loss " (78)

رابعاً: التشخيص Diagnosis :

السمات السريرية Clinical features

تختلف السمات السريرية للاعتلال العصبي السمعي عن سمات الاضطرابات التي تؤثر في المقام الأول على القوقعة. تشمل هذه الأعراض ضعف تمييز الكلام، والذي يتأثر بما يتجاوز الحد المتوقع من تخطيط السمع بالنغمة الصافية. إذا كان المرضى قادرين على تمييز بعض الكلام، فإن التمييز يتأثر عادة بشدة عند وجود الضجيج. تتنوع عتبات النغمة الصافية في الاعتلال العصبي السمعي من العتبات القريبة من الحد الطبيعي (مثل ضعف السمع المرتبط بالبروتين الرابط لشوارد الكالسيوم أو بعض طفرات الأوتوفيرلين) إلى العتبات المرتفعة بشدة (مثل الصمم المرتبط بالأوتوفيرلين DFNB9) .علاوة على ذلك يشير التكيف المرضي لارتفاع الصوت (الذي يتم تقييمه باستخدام اختبار كارهات لقياس تناقص النغمة Carhart's tone decay test) والمعالجة الزمنية الضعيفة (التي يتم تقييمها باستخدام اختبار اكتشاف الفجوة أو عن طريق التمييز بين الترددات المنخفضة) إلى خلل في المعالجة السمعية في القوقعة (79،80).

استراتيجيات الاختبارات testing strategies

يتم التوصية باستراتيجيات مختلفة للاختبارات السمعية وفقًا لإمكانية إجراء الاختبارات الصوتية السريرية psychoacoustic testing في العمر المحدد للمريض. تشمل الاختبارات الفيزيولوجية بشكل أساسي تخطيط جذع الدماغ ABRs ، والبث الأذني الصوتي OAE، والتخطيط الكهربائي للقوقعة electrocochleography (خاصة اختبار الميكروفونية القوقعية CM) ولكن يجب تأكيد النتائج من خلال الاختبارات السلوكية في جميع الفئات العمرية. و يعتبر التشخيص الدقيق مهماً بسبب الحاجة للمعينة السمعية ومعايرتها او الاتجاه تحو قرار إجراء عملية زرع قوقعة بحاجة إلى دراسة سريرية وسمعية وسلوكية كافية عند مرضى الاعتلال العصبي السمعي (79،80).

إن أهم الموجودات الفيزيولوجية في الاعتلال العصبي السمعي هي غياب الموجات في تخطيط جذع الدماغ الكهربائي أو تشوهها مع وجود دليل على سلامة الخلايا المشعرة الخارجية في القوقعة، والتي يمكن تأكيدها باستخدام البث الأذني الصوتي واختبار الميكرفونية القوقعية. كما يمكن أن يساعد التخطيط الكهربائي للقوقعة electrocohleography في تمييز بعض أشكال نقص السمعي الحسي العصبي. على سبيل المثال يشير غياب الكمون المركب في التخطيط الكهربائي للقوقعة على نقص في التحويل الميكانيكي الكهربائي للمنبه الصوتي من

الخلايا المشعرة الداخلية أو على غياب هذه الخلايا. كما هو الحال في نقص الثيامين أو نقص الأكسجة حول الولادة (79،80).

وعلى الرغم من استخدام الاختبارات السمعية المتقدمة إلا أن التمييز بين الخلل المشبكي والخلل ما بعد المشبكي يبقى معضلة تشخيصية. على سبيل المثال يعطي التخطيط الكهربائي للقوقعة نتائج مماثلة للمرضى المصابون بالاعتلال العصبي السمعي المرتبط ب OPA1 والاعتلال العصبي المشكبي السمعي المرتبط ب OTOF(81-83) .

الجدول (1) تشخيص الاعتلال العصبي السمعي (79)

أطفال حديثي الولادة (ماقبل اكتساب اللغة)	البالغين أو أطفال نقص السمع بعد اكتساب اللغة
التقييم البدئي	التقييم البدئي
البث الأذني الصوتي	البث الاذني الصوتي
اختبار المعاوقة السمعية باستخدام بروب 1000HZ	اختبار المعاوقة السمعية باستخدام بروب HZ226
المنعكسات السمعية	المنعكسات السمعية
تخطيط جذع الدماغ الكهربائي	تخطيط جذع الدماغ الكهربائي
تخطيط السمع السلوكي	تخطيط السمع السلوكي او تخطيط السمع بالنغمة الصافية (بعمر اكبر من 5-6 سنوات)
	تخطيط السمع الكلامي (مع إمكانية اجراؤه باستخدام التشويش)
التقييم والاختبارات المتقدمة	التقييم والاختبارات المتقدمة
التخطيط الكهربائي للقوقعة electrocochleography	التخطيط الكهربائي للقوقعة electrocochleography
تصوير الرنين المغناطيسي	تصوير الرنين المغناطيسي
لا يمكن اجراء اختبارات نفسية فيزيائية (psychophysical)	يمكن اجراء بعض الاختبارات النفسية الفيزيائية (psychophysical) مثل كشف الفجوات والتمييز الترددي
التقيم من الناحية العصبية	التقييم من الناحية العصبية
اجراء الاختبارات الدهليزية إن أمكن	اجراء الاختبارات الدهليزية (video oclocgraphy , VEMP)
التحاليل التشخيصية الجينية	التحاليل التشخيصية الجينية
تقييم نتائج التأهيل السمعي بعد استخدام المعينات السمعية أو زراعة الحلزون	تقييم نتائج التأهيل السمعي بعد استخدام المعينات السمعية أو زراعة الحلزون

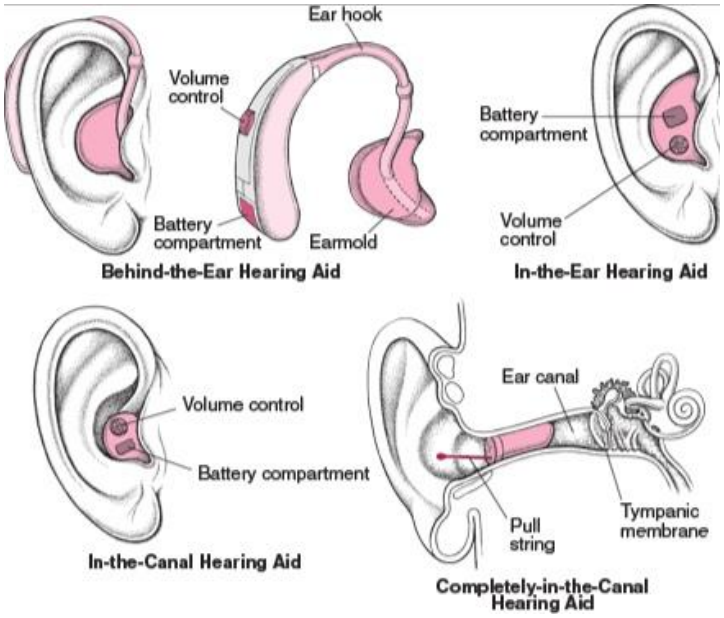
خامساً: طرق التدبير Management :

الاستشارة الطبية والنصح والمشورة Counselling:

تعتبر الاستشارة ذات أهمية كبيرة للأفراد المصابين بالاعتلال العصبي السمعي، وكذلك لأسرهم. يجب أن يشرح الطبيب أن المرضى يمكنهم السمع ولكن لا يفهمون الكلام وأن يوضح الفيزيولوجيا المرضية الأساسية، ويناقش خطط التدبير وضرورة الالتزام بالتدريب السمعي المكثف فضلاً عن الدعم النفسي والاجتماعي (84،11).

المعينات السمعية Hearing Aids:

تستخدم عند إثبات وجود نقص سمع باستخدام تخطيط السمع بالنغمة الصافية واختبارات السمع السلوكية، مع ضرورة المعايرة المستمرة باستخدام نفس الاختبارات. يجب استخدام المعينات ذات التقنيات الحديثة متعددة القنوات وذات الميكروفونات الاتجاهية والمعالجة الذكية للمنبهات السمعية مع إمكانية تحسين تمييز الكلام وتخفيف الضجيج وعدم استخدام السماعات عالية التضخيم والاعتماد الأساسي على مخططات السمع السلوكية (84،11).



الشكل (9) أنواع المعينات السمعية (84)

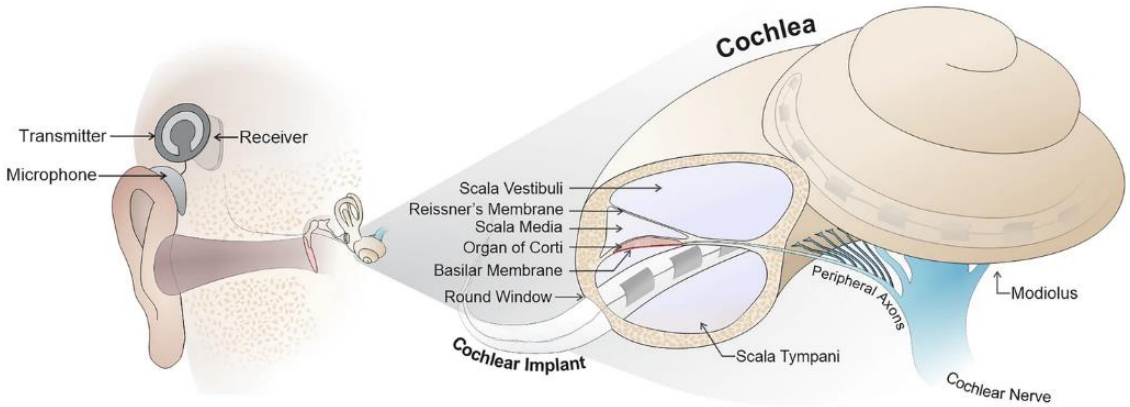
جلسات التدريب السمعي المكثف والتدخل المبكر Early Intervention and Audiotary Training:

تعد جلسات التدريب السمعي الباكرة والمكثفة ضرورية لاكتساب المهارات السمعية وتطويرها عند الطفل وتحسين أدراك وتمييز الأصوات في البيئات المختلفة (84،11) .

زرع القوقعة Cochlear implants:

يفترض أن مرضى الاعتلال العصبي المصابون بتدني وظيفة عصبونات ومشابك العصب الثامن ألا يستفيدوا من زراعة القوقعة نظرياً. لكن أثبتت الدراسات أن التنبيه الكهربائي للعصب يؤدي إلى زيادة في كمونات العمل الفعالة، وبقاء العصب السمعي بحالة نشطة. تشمل مضادات استطباب زرع القوقعة عند مرضى ANSD وجود التنكس العصبي الثانوي لعمليات إزالة النخاعين، وأذية المحاور العصبية، وغياب قابلية ألياف العصب السمعي للتنبيه.

تباينت التقارير عن فعالية زراعة القوقعة عند المرضى الذين يعانون منANSD ، وقد نُسبت النتائج المتغيرة إلى النطاق الواسع من مواقع الإصابة عند مرضى الاعتلال العصبي السمعي. حيث يعتبر الموقع الدقيق للآفة أمراً حاسماً لتحديد نتائج زرع القوقعة. على سبيل المثال ترتبط الآفات قبل المشبكية في التيه الغشائي بإنذار جيد لزرع القوقعة، في حين أن الآفات بعد المشبكية في العصب السمعي تؤدي إلى نتائج متفاوتة. تتسبب الطفرات في جين OTOF في انخفاض إفراز الحويصلات المشبكية عند المشبك الشريطي. ولأن الآفة قبل المشبكية فإن زرع القوقعة يعتبر مفيداً عند هؤلاء المرضى .بينما تظهر نتائج زرع القوقعة عند الأطفال المصابين بالاعتلال العصبي السمعي بعد المشبكية فوائد متفاوتة. ونظرًا للتناقضات المتعلقة بفوائد زرع القوقعة عند الأطفال المصابين بالاعتلال العصبي السمعي بعد المشبكي، هناك حاجة لتحديد هؤلاء الأطفال في وقت مبكر حتى يمكن اتباع نهج تأهيلي في الوقت المناسب للوصول إلى أقصى إمكاناتهم من حيث تطور الكلام واللغة. كما يجب إجراء تقييم مفصل قبل التوصية بزرع القوقعة، وتقييم العوامل التي يمكن أن تكون بمثابة مؤشر للنتائج بعد الجراحة. تشمل هذه العوامل قبل الجراحة: العمر المجرى فيه عملية زرع القوقعة، والتقييمات الشعاعية، والاختبارات الجينية لتحديد ما إذا كانت طفرة جين OTOF موجودة، والخبرة في استخدام المعينات السمعية (84،11).



الشكل (10) زرع القوقعة (84)

التواصل باستخدام جميع الوسائل المتاحة total communication:

بالاستعانة باللهجة المحلية المستخدمة للتواصل، كما يمكن الاستعانة بلغة الإشارة وقراءة الشفاه ووسائل مختلفة للتواصل الكلي (سمعي، لفظي، بصري، إشارة) (11،84).

العلاجات الواعدة Future perspective:

في الآونة الأخيرة أشارت الدراسات السريرية إلى أن العلاج الجيني قد يصبح علاجًا ممكنًا لأشكال معينة من الاعتلال العصبي السمعي. وقد أظهرت دراسات مخبرية على الفئران نتائج جيدة باستعادة السمع عن طريق استبدال الجينات بوساطة الفيروسات في اعتلال المشابك السمعية الجيني التجريبي (85،86)، ويجري حاليًا تحسين النواقل الفيروسية لنقل الجينات بكفاءة وبشكل محدد. يتجاوز حجم بعض الجينات ذات الأهمية مثل جين OTOF1 والجينات التي تشفر قنوات+Ca2 CaV1.3 سعة التعبئة الحالية للناقل الفيروسي الأكثر استخداماً، وهو فيروس adeno-associated. تم تطوير استخدام الناقل الفيروسي في القوقعة في أنواع مختلفة، وهي الآن تستخدم بالفعل في تجربة سريرية تهدف إلى تحويل الخلايا الداعمة إلى خلايا مشعرة (87).

الفصل الثالث

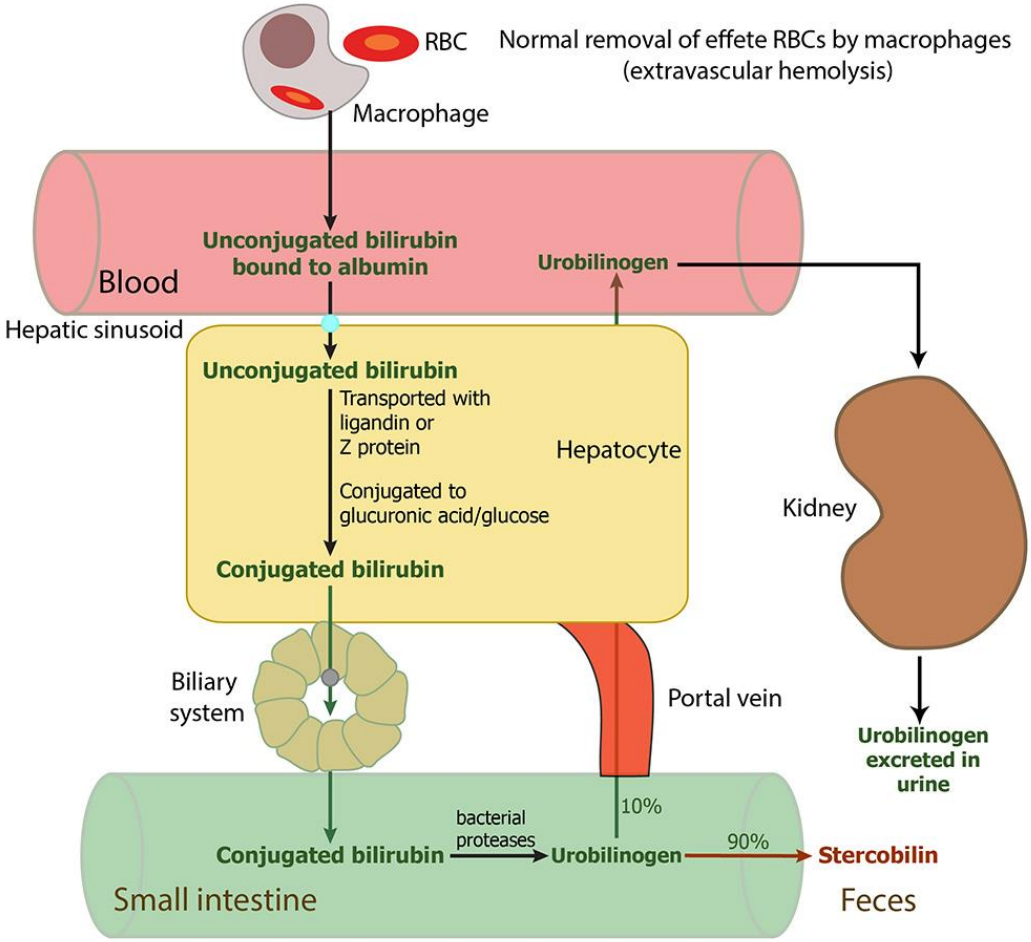
فرط البيليروبين عند الوليد

أولاً: مقدمة:

البيليروبين مركب أحمر برتقالي اللون يتشكل في المسار الطبيعي لتفكيك جزيء الهيم في الفقاريات. هذا التفكيك هو عملية ضرورية في تخليص الجسم من الجزيئات التي تنشأ عن تدمير كريات الدم الحمراء القديمة أو غير السوية. في الخطوة الأولى من صنع البيليروبين يتم تفكيك جزيء الهيم من جزيء الهيموجلوبين. ثم يمر جزيء الهيم بعمليات مختلفة من الهدم البورفيريني، والتي تختلف وفقًا لمنطقة الجسم التي يحدث فيها الهدم، حيث تختلف الجزيئات التي تفرز في البول عن تلك الموجودة في البراز (88–89).

يتم إنتاج البيليروبين في البلازما في الغالب عن طريق تدمير كريات الدم الحمراء. حيث يتم استقلاب الهيم إلى بيليفيردين (عبر أكسجيناز الهيم) ثم إلى بيليروبين (عبر اختزال بيليفيردين) داخل الخلايا البلعمية. يتم بعد ذلك إطلاق البيليروبين في البلازما ونقله إلى الكبد مرتبطًا بالألبومين، ويعد غير قابل للذوبان في الماء في هذا الشكل الذي يُطلق عليه اسم **البيليروبين غير المقترن unconjugated bilirubin (البيليروبين غير المباشر)**. يتم امتصاص البيليروبين غير المقترن في الكبد بواسطة الخلايا الكبدية، ثم يقترن بحمض الغلوكورونيك (عبر إنزيم يوريدين ثنائي الفوسفات–غلوكورونيل ترانسفيراز). في هذه الشكل يكون البيليروبين قابلاً للذوبان في الماء، ويُطلق عليه اسم **البيليروبين المقترن conjugated bilirubin (البيليروبين المباشر)**. يُفرز البيليروبين المقترن في القنوات الصفراوية ويدخل العفج. أثناء نقله إلى القولون، يتم تحويله إلى يوروبيلينوجين بواسطة إنزيم إرجاع البيليروبين البكتيري. يتم إرجاع معظم اليوروبيلينوجين إلى ستيركوبيلينوجين ويتم إفرازه من خلال البراز (يؤكسد الهواء ستيركوبيلينوجين إلى ستيركوبيلين ، مما يعطي البراز لونه البني المميز) (88–89).

يتم إعادة امتصاص كمية أقل من اليوروبيلينوجين في الدوران الدموي البابي ونقلها إلى الكبد. في الغالب يتم إعادة تدوير هذا اليوروبيلينوجين إلى بيليروبين مقترن. هناك أيضًا كمية من اليوروبيلينوجين تدخل الدورة الدموية الجهازية ثم تتجه نحو الكلى. يؤكسد الهواء اليوروبيلينوجين إلى يوروبيلين ، مما يعطي البول لونه المميز. (88،89)



الشكل (11) استقلاب البيليروبين (89)

يعتبر فرط بيليروبين الدم في الفترة الوليدية شائعاً جداً. يعاني حوالي 60% من الأطفال حديثي الولادة من اليرقان وتصل النسبة إلى 80–84% عند الخدج, ولكن يحتاج حوالي 10% فقط من الأطفال حديثي الولادة إلى العلاج بالضوء. اليرقان الفيزيولوجي هو السبب الأكثر شيوعًا لليرقان الوليدي، ويُقدر أنه يمثل 50% من حالات اليرقان. حوالي 15% من الأطفال المعتمدين على الرضاعة الطبيعية سيصابون بفرط البيليروبين الفيزيولوجي. يعاني نسبة قليلة فقط من الأطفال حديثي الولادة المصابين باليرقان من فرط البيليروبين المرضي. يحدث فرط بيليروبين الدم الشديد، والذي يُعرَّف عادةً بأنه البيليروبين الكلي >25 ملغ/ديسيلتر، في حوالي 1 من كل 2500 ولادة حية (90).

يكون لدى الأطفال حديثي الولادة مستويات بيليروبين كلي أعلى من البالغين بسبب مستويات الهيموغلوبين الأعلى عند الولادة، وعمر كريات الدم الحمراء الأقصر، والقدرة المحدودة للكبد الوليدي على اقتران البيليروبين غير المباشر. عادةً ما يكون لدى الأطفال حديثي الولادة السليمين تركيز بيليروبين من 5 إلى 6 ملغ/ديسيلتر مقارنة بمستويات البالغين الأقل من 1 ملغ/ديسيلتر. يرتبط اليرقان المرضي عند الأطفال حديثي

الولادة بزيادة إنتاج البيليروبين في الجهاز الشبكي البطاني، وضعف وظائف الكبد، ونقص اقتران البيليروبين، وزيادة الدورة المعوية الكبدية للبيليروبين (90).

في حالات فرط بيليروبين الدم الشديد يعبر البيليروبين غير المباشر الحاجز الدماغي الدموي، ويرتبط بجذع الدماغ والنوى السمعية المركزية والحُصين والمخيخ والنواة الشاحبة والوطاء. وعلى المستوى الخلوي يثبط البيليروبين بعض إنزيمات الميتوكوندريا، ويتداخل مع صنع الحمض النووي والبروتين. تشارك هذه الآليات في التسبب في سمية البيليروبين التي تتجلى سريريًا في اعتلال الدماغ بالبيليروبين. تحدد مدة التعرض للبيليروبين وكمية البيليروبين في الدماغ شدة تلف الدماغ، ومع ذلك لا يعد مستوى البيلروبين الكلي في الدم مشعراً نوعياً لسمية البيليروبين الدماغية. يكون الأطفال الخدج أكثر عرضة للتأثيرات السامة للبيليروبين غير المباشر، وقد يكون هذا مرتبطًا بمستويات الألبومين في المصل المنخفضة نسبيًا، وعدم نضج الجهاز العصبي المركزي (90).

ثانياً: انتشار فرط البيليروبين عند الأطفال حديثي الولادة:

يؤثر اليرقان الوليدي على ما يصل إلى 84٪ من الأطفال حديثي الولادة (91) وهو السبب الأكثر شيوعًا لإعادة الدخول إلى المستشفى عند حديثي الولادة (92). يحدث فرط بيليروبين الدم الشديد (مستوى بيليروبين المصل الكلي [TSB] total serum bilirubin أكثر من 20 ملغ لكل ديسيلتر [أي 342.1 ميكرومول لكل لتر]) في أقل من 2٪ من الأطفال المولودين في الموعد المحدد ويمكن أن يؤدي إلى اليرقان النووي (أي اعتلال الدماغ المزمن بالبيليروبين chronic bilirubin encephalopathy) وتأخر النمو العصبي الدائم لذلك من المهم تقييم جميع الأطفال بشكل منهجي بحثًا عن فرط بيليروبين الدم (92) .

يتطور اعتلال الدماغ الحاد Acute bilirubin encephalopathy بسبب البيليروبين عند 14٪ من الولدان المصابين بفرط بيليروبين الدم الشديد. ويترافق مع فرط المقوية العضلية، والتقوس، والحمى، والبكاء عالي النبرة. تعتبر البيانات المتعلقة بتطور اعتلال الدماغ الحاد بالبيليروبين إلى اليرقان النووي محدودة، ولكن وجدت إحدى الدراسات أن 95% من الأطفال المصابين باعتلال الدماغ الحاد بالبيليروبين قد اختفت أعراضهم تمامًا، وكان لدى 5% منهم دليل على إصابتهم باليرقان النووي. يتجلى اليرقان النووي في شلل دماغي، وإصابة سمعية ، وتشوه في الأسنان ، وشلل النظر إلى الأعلى paralysis of upward gaze، وإعاقة ذهنية (92-93).

ثالثاً: عوامل خطر الإصابة بفرط البيليروبين:

تشمل عوامل الخطر لتطور فرط بيليروبين الدم الشديد ورم دموي في الرأس cephalhematoma أو الإصابة بكدمات كبيرة، والعمر الحملي المبكر(الخداج)، والاعتماد على الرضاعة الطبيعية بشكل حصري ، وفقر الدم الانحلالي، ووجود شقيق لديه قصة سابقة من اليرقان الوليدي. (94)

بالإضافة إلى فرط بيليروبين الدم، يرتبط عمر الحمل المبكر وانحلال الدم والإنتان وانخفاض الوزن عند الولادة بتطور اعتلال الدماغ بالبيليروبين. وجدت إحدى الدراسات أن أقل من 5% من الأطفال الأصحاء الذين لديهم مستوى بيليروبين المصل الكلي TSB أكبر من 30 ملغ لكل ديسيلتر (أي 513.1 ميكرومول لكل لتر) أصيبوا باعتلال الدماغ البيليروبين الحاد أو اليرقان النووي. (93)

الجدول (2) عوامل خطر فرط بيليروبين الدم(93)

عوامل خطر فرط بيليروبين الدم :
- اليرقان في أول 24 ساعة من الحياة
- عدم توافق فصيلة الدم ABO مع إيجابية اختبار كومبس المباشر أو مرض يسبب انحلال للدم
- الولادة المبكرة قبل 35 أسبوع حملي
- قصة مرضية سابقة لعلاج ضوئي لأحد الأشقاء
- كدمات أو وجود ورم دموي على الرأس
- التغذية المعتمدة بشكل حصري على الإرضاع الوالدي خصوصاً بوجود خسارة في الوزن
- العرق الآسيوي

الجدول (3) عوامل خطر السمية العصبية لفرط بيليروبين الدم(93)

عوامل خطر السمية العصبية لفرط بيليروبين الدم :
- مرض انحلال الدم المناعي
- عوز انزيم G6PD
- نقص الأكسجة حول الولادة
- عدم استقرار درجة حرارة الطفل
- انتان الدم
- الحماض
- مستوى ألبومين الدم اقل من 3.0 g/dl

رابعاً: علاقة فرط البيليروبين عند حديثي الولادة مع الاعتلال العصبي السمعي

أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن البيليروبين غير المباشر ينتشر عبر الأغشية الخلوية والحاجز الدموي الدماغي، وأن البيليروبين الذي لا تتم إزالته بواسطة مضخات تدفق الأيونات العضوية يتراكم داخل السيتوبلازما ويصبح سامًا (95،96). يؤدي تعرض الخلايا العصبية للبيليروبين إلى زيادة الإجهاد التأكسدي وانخفاض تكاثر الخلايا العصبية (97،98) والتنكس العصبي قبل المشبكي في المشابك الجلوتامينية المركزية(99). علاوة على ذلك، يؤدي تراكم البيليروبين إلى صغر في أجسام الخلايا العقدية الحلزونية، مع انخفاض الكثافة الخلوية وفقدان انتقائي للألياف النخاعية الكبيرة للعصب القحفي الثامن. (100،101) وجد أن الخلايا الداعمة للخلايا العصبية تفرز علامات التهابية عند تعرضها للبيليروبين، مما يساهم في زيادة نفوذية الحاجز الدموي الدماغي وزيادة دخول البيليروبين (95,96).

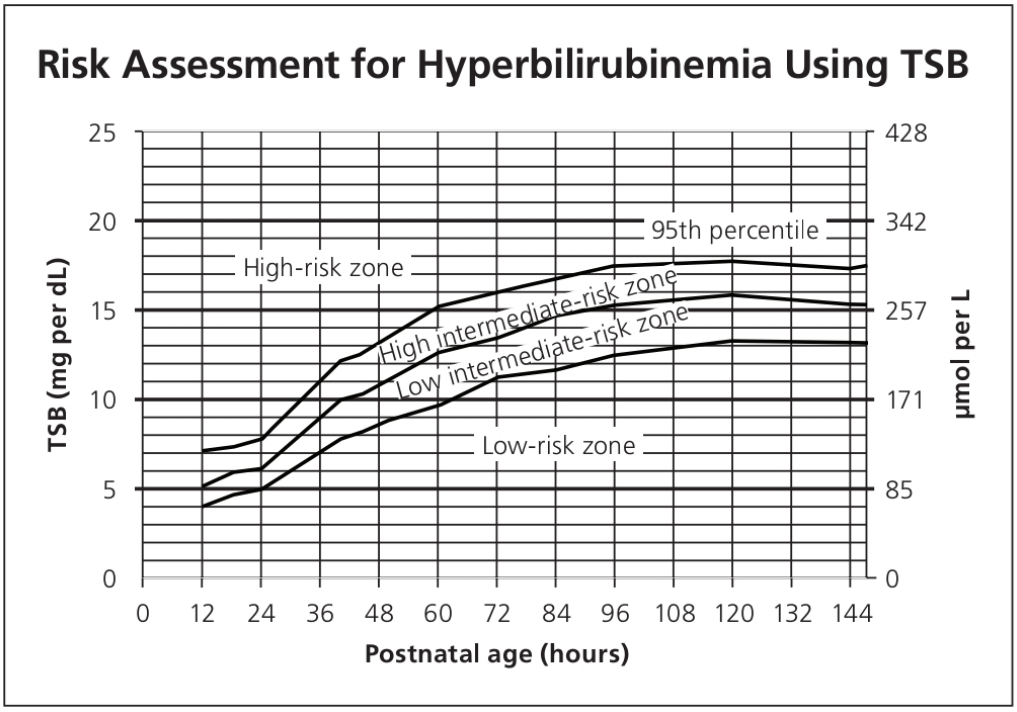
إن النواة القوقعية في جذع الدماغ هي أول البنى التي تتأثر بالمستويات المرتفعة من البيليروبين، تليها ألياف العصب السمعي، مع تأثر المراكز العصبية العليا أخيرًا(101–103). يوفر تخطيط جذع الدماغ (ABR) وسيلة كهربائية فيزيولوجية لتقييم المسار السمعي وتحديد موقع الآفة، حيث يسمح المجال الكهربائي الناتج بتتبع الإشارة السمعية أثناء انتقالها من القوقعة عبر كل نواة من نوى جذع الدماغ بالترتيب (104–107).

غالبًا ما يكون سبب الاعتلال العصبي السمعي هو ارتفاع بيليروبين الدم، حيث أكثر من 50٪ من الأطفال الذين يعانون من طيف الاعتلال العصبي السمعي لديهم تاريخ من ارتفاع بيليروبين الدم أو نقص الأكسجة في الفترة ماحول الولادة (108). وجد نيكيش وآخرون (109) أنه من بين 15 طفلاً حديث ولادة بمستويات بيليروبين المصل الكلي > 20 ملغ / ديسيلتر، تم تشخيص 53٪ منهم باعتلال عصبي سمعي عن طريق اختبار ABR في متوسط عمر 5.6 سنوات. وعلى العكس من ذلك، لم يكن لدى أي من الأطفال الخمسة عشر في مجموعة الشواهد بمستويات بيليروبين المصل الكلي الطبيعية نتائج ABR تشير إلى اعتلال عصبي سمعي عند المتابعة. وبالمثل وجد سالوجا وآخرون (110) أنه من بين مجموعة من 13 طفلًا حديثي الولادة يعانون من اليرقان ويتطلبون نقل الدم ، كان لدى 46٪ منهم تشوهات في اختبار ABR تتوافق مع اعتلال عصبي سمعي، ومع ذلك في هذه الدراسة لم تكن هناك علاقة إحصائية هامة بين مستويات بيليروبين المصل الكلي والاعتلال العصبي السمعي، بينما تم العثور على ارتباط بينهما في دراسة أخرى أجريت على أكثر من 600 شخص(111). وبالمثل وجد مارتينيز كروز وآخرون أنه من بين 102 طفل خضعوا لنقل الدم بسبب فرط بيليروبين الدم، كان 15٪ يعانون من نقص السمع الحسي العصبي في متوسط عمر 5.5 ± 3.9 سنة؛ وكان لديهم أيضًا مستوى البيليروبين غير المباشر أعلى من أقرانهم الذين لا يعانون من نقص السمع (112).

وبالخلاصة نجد أنه يوجد تباين في نسبة نقص السمع عند الإصابة بفرط بيليروبين الدم الموثق بين الدراسات حيث أبلغت إحدى الدراسات عن نسبة 9.0% بينما أبلغت دراسة أخرى عن نسبة 73.3٪ (113–118), وهذا يدل على أهمية دراسة النتائج السمعية عند مرضى فرط بيليروبين الدم وعلى عدم وجود مشعر كافي ونوعي لتقيم الإصابة السمعية. وبما أن البيليروبين غير المباشر هو النمط الذي يعبر الأغشية الخلوية والحاجز الدموي الدماغي، ويتراكم داخل السيتوبلازما ويصبح سامًا، فهو المسؤول الأساسي عن الأذيات داخل الجملة العصبية لذلك نجد أنه من الهام تقييم مستويات البيليروبين غير المباشر لإمكانية ربطها بحدوث الأذيات العصبية والسمعية (90).

خامساً: المسح لمستويات البيليروبين عند الأطفال حديثي الولادة:

توصي الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال بالفحص الشامل باستخدام مستويات بيليروبين المصل الكلي TSB أو البيليروبين عبر الجلد(TcB) ، أو الفحص المستهدف بناءً على عوامل الخطر (119). يمكن للفحص الشامل للبيليروبين تحديد الرضع الذين من المرجح أن يتجاوز مستوى بيليروبين المصل الكلي لديهم النسبة المئوية الطبيعية لأقرانهم من نفس العمر بدقة (120،121) .وجدت بعض الدراسات أن استخدام الفحص المستهدف بناءً على عوامل الخطر يعتبر إجراءاً دقيقاً مثل الفحص الشامل للتنبؤ بفرط بيليروبين الدم (122،123) يبدو أن الجمع بين الفحص الشامل وتسجيل عوامل الخطر هو الطريقة الأكثر فعالية لتحديد الرضع المعرضين لخطر الإصابة بفرط بيليروبين الدم.(124–127) يحدد فحص الرضع المرضى الذين يحتاجون إلى العلاج بالضوء في وقت مبكر (128،129)



الشكل (12) مستويات فرط البيليروبين حسب العمر والبيليروبين الكلي (119)

سادساً: تقييم الولدان المصابين باليرقان

إن الفحص البصري ليس طريقة دقيقة لتحديد مستويات البيليروبين(130). يجب تقييم مستوى البيليروبين وفقًا لعمر الرضيع بالساعات. قد يكون هناك حاجة لمزيد من الاختبارات اعتمادًا على مخاطر الرضيع (131). توصي الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال بإجراء الاختبارات التالية لجميع الرضع المصابين باليرقان والذين يحتاجون إلى العلاج بالضوء: فصيلة الدم، وعيار الأجسام المضادة المباشرة أو اختبار كومبس، وتعداد الدم، ومستوى البيليروبين المباشر والبيليروبين غير المباشر. ومع ذلك وجدت دراسة بأثر رجعي لـ 282 رضيعًا خضعوا للعلاج بالضوء وفحص مختبري كامل أن 88.3٪ كانت نتائج اختباراتهم طبيعية . ومن بين أولئك الذين كانت نتائجهم غير طبيعية، بدأ 45٪ العلاج بالضوء بعد أقل من 48 ساعة من الولادة. كما كانت لديهم مستويات مرتفعة من البيليروبين الكلي بعد بدء العلاج بالضوء، في حين أن جميع الرضع الذين كانت نتائجهم طبيعية كان لديهم انخفاض مناسب في مستويات البيليروبين الكلي بمجرد بدء العلاج بالضوء. تشير هذه البيانات إلى أن الاختبارات الإضافية قد تكون ضرورية فقط إذا حدث اليرقان في أول 48 ساعة من الحياة لدى الرضيع الذي يستوفي متطلبات العلاج بالضوء، أو إذا كان الرضيع لا يستجيب بشكل مناسب للعلاج بالضوء (132).

سابعاً: العلاج والتدبير :

العلاج بالضوء Phototherapy

يؤدي امتصاص الضوء من خلال الجلد إلى تحويل البيليروبين غير المباشر إلى نواتج ضوئية من البيليروبين تفرز في البراز والبول. نشرت الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال إرشادات لبدء العلاج بالضوء، وفي هذه الإرشادات كان الأطفال الذين ولدوا في سن حمل أصغر أو الذين يعانون من أمراض أخرى لديهم عتبات أقل لبدء العلاج بالضوء (119).

يختلف معدل انخفاض مستوى البيليروبين الكلي بعد بدء العلاج بالضوء، ولكن من المتوقع انخفاض بنسبة 6% إلى 20% في الأطفال المولودين في موعدهم دون انحلال الدم، ويمكن أن يستمر العلاج بالضوء حتى يصل مستوى البيليروبين الكلي إلى 13 إلى 14 ملغ لكل ديسيلتر (أي 222.4 إلى 239.5 ميكرومول لكل لتر). لا يحتاج الأطفال إلى البقاء في المستشفى للتحقق من فرط بيليروبين الدم المرتد rebound hyperbilirubinemia ، وهو أمر نادر الحدوث (133، 134) .

تشمل المبادئ الأساسية للعلاج الضوئي طول موجة الضوء والإشعاع المناسبين، وزيادة مساحة سطح الجسم المعرضة. يعتبر الضوء الأزرق إلى الأخضر بأطوال موجية من 460 إلى 490 نانومتر هو الأكثر فعالية

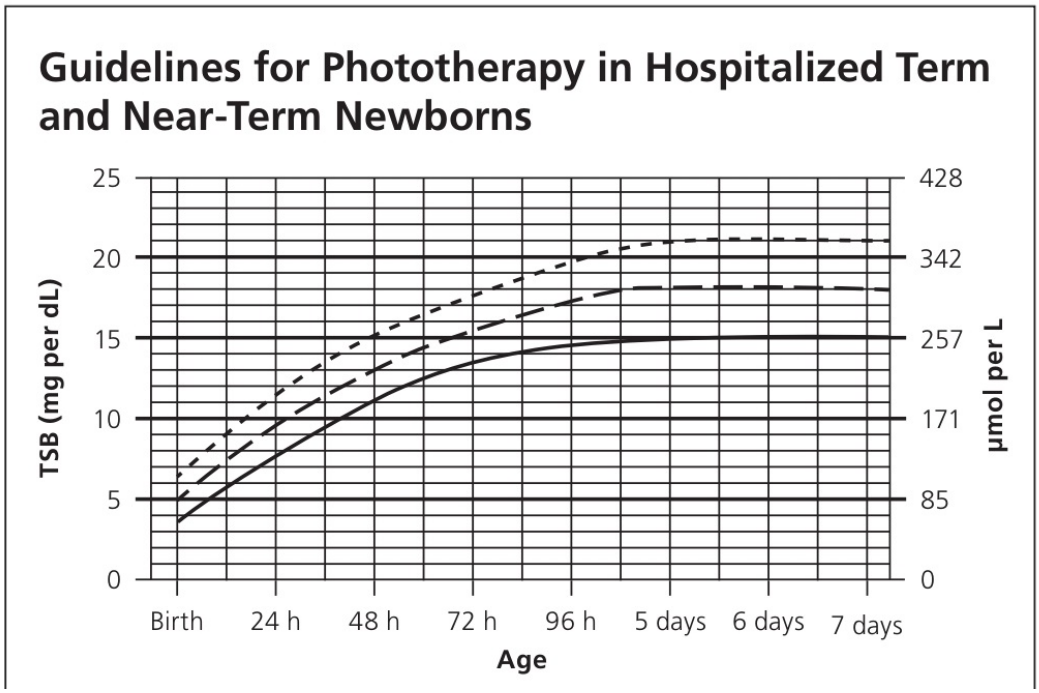
في تحويل البيليروبين غير المباشر. يجب أن يكون الأطفال عراة باستثناء حفاضاتهم لتعظيم مساحة سطح الجسم المعرضة للضوء(133، 134).

تشمل أنواع مصابيح العلاج بالضوء المصابيح التقليدية (الهالوجين أو الفلورسنت)، و light-emitting diode (LED)، والألياف الضوئية. تعتبر مصابيح LED والمصابيح التقليدية فعالة بنفس القدر، مع عدم وجود فرق هام في مدة العلاج الضوئي، أو معدل انخفاض مستوى البيليروبين الكلي، أو فشل العلاج (135). لا تعد مصابيح الألياف الضوئية القياسية (المستخدمة في بطانيات البيليروبين المنزلية) فعالة مثل المصابيح التقليدية. ومع ذلك فإن مصابيح الألياف الضوئية المزدوجة فعالة مثل المصابيح التقليدية (136).

وجدت الدراسات أن العلاج الضوئي يؤدي إلى انخفاض في خطر ارتفاع مستوى البيليروبين لاكثر من 20 ملغ لكل ديسيلتر بنسبة تتراوح بين 10% و17% ، وهو فعال بنسبة 84% في خفض الحاجة لتبديل الدم (137). لكن العلاج بالضوء له بعض السلبيات, حيث يتطلب الفصل الجسدي بين الأم والطفل، وسحب الدم المتكرر، وفي بعض الحالات الاستشفاء لفترات طويلة (138-143). كما وجدت دراسة أن هناك معدل أعلى للزيارة إلى الأطباء خلال أول 60 يومًا من الحياة لدى الأطفال الذين تلقوا العلاج بالضوء (144).



الشكل (13) العلاج الضوئي فرط البيليروبين (137)

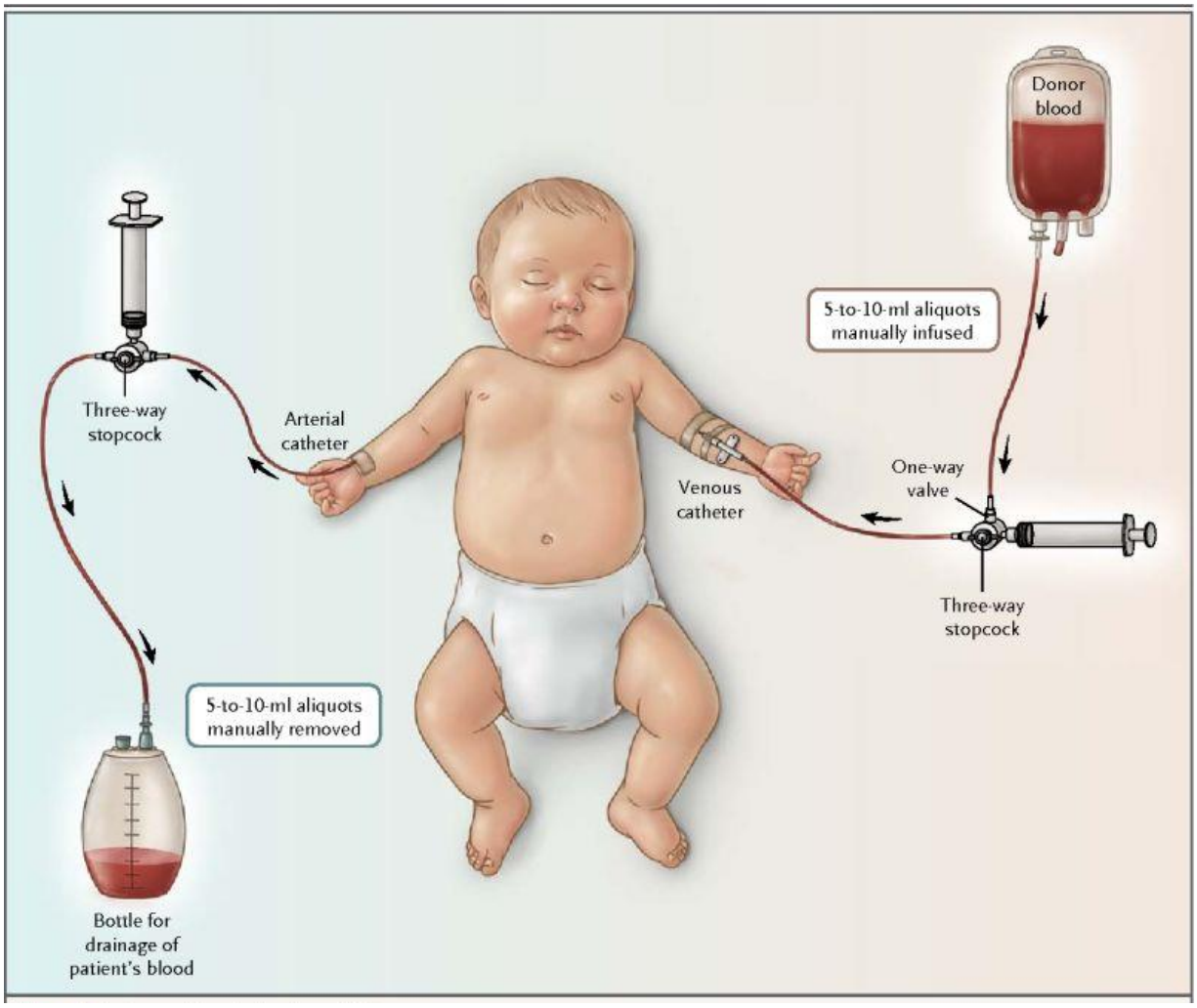


الشكل (14) المبادئ التوجيهية للعلاج الضوئي عند الأطفال المصابين بفرط بيليروبين الدم (119)

تبديل الدم Exchange Transfusion

على الرغم من فعالية العلاج بالضوء في علاج فرط بيليروبين الدم، إلا أن تبديل الدم يكون ضروريًا في بعض الأحيان. يجب إجراء تبديل الدم عند الرضع الذين لديهم مستويات البيليروبين الكلي في النطاق المشار إليه بواسطة المخططات البيانية وذلك بدراسة العمر و وجود عوامل خطورة مصاب بها حديث الولادة من عدمها (119)

يبلغ معدل الوفيات في غضون ست ساعات من تبديل الدم عند الرضع دون انحلال الدم ثلاثة أو أربعة لكل 1000 رضيع (120). يعاني حوالي 5٪ من الرضع الذين يخضعون لتبديل الدم من مضاعفات متعلقة بالدم أو القلب والجهاز التنفسي (119).



الشكل (15) تبديل الدم لعلاج فرط البيليروبين (119)

الفصل الرابع

المسح السمعي

أولاً: تاريخ المسح السمعي History of hearing screening

يمكن أن يُعزى بدء فحص نقص السمع إلى حد كبير إلى اختصاصية السمع ماريون داونز Marion Downs عام 1964 (145). خلال مسيرتها المهنية لأكثر من خمسة عقود، أثبتت الدكتورة داونز أهمية التعرف المبكر على فقدان السمع والحاجة إلى بدء التداخلات المبكرة للأطفال الذين يعانون من عجز في السمع لمساعدتهم في الكلام واللغة والتطور التعليمي. لم يكن الإشارة إلى أهمية فحص السمع المبكر للرضع بالمهمة السهلة، لأن هذا الإجراء لم يكن مقبولاً في البداية من قبل معظم أطباء الأطفال وأطباء الأذن (146،147).

في البداية تم إجراء الفحص في بعض البلدان باستخدام اختبار تشتيت الانتباه السلوكي behavioral distraction test عندما كان الرضيع يبلغ من العمر 6–9 أشهر. ومع ذلك فقد ثبت في العديد من الدراسات أن الأطفال الذين تم تشخيص إصابتهم بنقص السمع في وقت مبكر وتزويدهم بالمعينات السمعية قبل بلوغهم 6 أشهر من العمر كانت لديهم فرصة أفضل لتطوير مهارات تعادل مهارات أقرانهم. مكّن تطوير اختبار البث الأذني الصوتي(OAEs) من تطوير طريقة سهلة وفعالة للمسح السمعي عند الرضع في الأيام الأولى من الحياة (146).

كان فحص السمع عند الأطفال حديثي الولادة يستهدف الأطفال حديثي الولادة المعرضين لخطر نقص السمع targeted screening. في عام 1994 أدرجت اللجنة المشتركة لسمع الرضع Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) عشر عوامل تحدد الرضع الأكثر عرضة لخطر ضعف السمع (148). أفادت بعض الدراسات عن عوامل خطر إضافية مثل الدخول إلى وحدة العناية المركزة والولادة المبكرة ومتلازمة الضائقة التنفسية والنزيف داخل الجمجمة (149،150).

الجدول (4) عوامل اللجنة المشتركة لسمع الرضع JCIH (148)

عوامل الخطر للإصابة بنقص سمع عند الأطفال حديثي الولادة وفقاً ل JCIH
1– قصة عائلية مرضية لنقص سمع
2– الانتانات الخلقية
3– التشوهات القحفية
4– وزن الولادة المنخفض (أقل من 1500 غرام)

5- فرط بيليروبين الدم ووصوله إلى مستوى تبديل الدم
6- استخدام الأدوية السامة للأذن
7- التهاب السحايا الجرثومي
8- مشعر ابغار منخفض (0-4 خلال الدقيقة الأولى) أو (0-6 خلال الدقيقة الخامسة)
9- القبول ضمن وحدات العناية واستخدام جهاز التهوية الآلي لمدة تتجاوز 5 أيام
10- الإصابة ببعض المتلازمات المرتبطة بنقص السمع الخلقي مثل (آشر , بندارد , البورت , فاردنبرغ , شارج , والورم العصبي الليفي ...)

تضم العديد من برامج فحص السمع في بلدان مختلفة في البداية أطفالًا لديهم عوامل خطر محددة. ولكن أدى الفحص الانتقائي للأطفال إلى إغفال ما يقرب من 25-50% من جميع الأطفال الذين يعانون من نقص السمع. لذلك يوصى الآن بإجراء فحص سمع شامل لجميع الرضع universal screening (151 ,152).

ثانياً: طرق المسح السمعي Methods of hearing screening

إن التقنيات الأكثر استخدامًا بنجاح في فحوصات المسح السمعي الشاملة لحديثي الولادة هي:

- ❖ تخطيط جذع الدماغ الآلي Automated auditory brainstem response (AABR)
- ❖ البث الأذني الصوتي Otoacoustic emissions (OAE)

يتم إجراء كل من تقنيات OAE و AABR بسهولة عند حديثي الولادة والرضع وقد تم التحقق من صحتها كطرق فحص موثوقة وموضوعية (153).

البث الأذني الصوتي Otoacoustic emissions (OAE):

هي مجموعة من الأصوات ضعيفة الشدة التي تنتجها الخلايا المشعرة الخارجية في الأذن السليمة. تنتقل بطريق راجع من الخلايا المشعرة الخارجية، الغشاء القاعدي، اللمف المحيطي، النافذة البيضية، العظيمات السمعية، غشاء الطبل إلى مجرى السمع الخارجي حيث يلتقطها البروب الخاص بجهاز الكشف (154).

يستغرق تسجيل البث الأذني الصوتي عادةً أقل من دقيقة واحدة للأذن ويمكن إجراؤه دون الحاجة لأخصائي سمعيات (153). مبدأ الاختبار هو أن اهتزازات الصوت المنبعثة من الخلايا المشعرة الخارجية بالقوقعة تتدفق إلى قناة الأذن حيث يتم تسجيلها. أثناء الفحص يتم وضع مسبار صغير في قناة الأذن، والذي يقوم بتوصيل المحفزات الصوتية إلى الجهاز السمعي. في الأذن السليمة، تنتقل المحفزات الصوتية عبر الأذن الوسطى إلى الأذن الداخلية حيث تنتج الخلايا المشعرة الخارجية للقوقعة أمواج صوتية تسمى البث الأذني الصوتي. يتم التقاط هذا البث بواسطة ميكروفون في المسبر، وتحليله بواسطة وحدة الفحص ويتم عرض نتيجة الاختبار "نجاح pass" أو "إحالة refer " على شاشة الجهاز(154).



الشكل (16) البث الأذني الصوتي (153)

يوجد لاختبار البث الأذني الصوتي عدة أنواع:

1- البث الاذني الصوتي العفوي:

يوجد فقط في 60 بالمئة من الآذان السليمة, وهو لا يحتاج إلى منبه صوتي, كما أنه لا يستخدم في اختبارات المسح السمعي(155).

2- البث الأذني الصوتي المحرض:

- **Transient Evoked OAEs (TEOAEs):**

يكون موجوداً عند 100% من الآذان السليمة, ويمكن تحريضه باستخدام منبهات صوتية من نمط clicks او tone bursts وتغيب في حال وجود نقص سمع يتجاوز 30 ديسبل ولذلك تستخدم في المسح السمعي عند حديثي الولادة (155).

- **Distortion Product OAEs (DPOAEs):**

تكون موجودة في الأذن السليمة, تتحرض عن طريق منبهين صوتيين بالنغمة الصافية متواقتين مختلفي التواتر, وتقيم تواترات صوتية أعلى من ال TEOAEs وتغيب عند وجود نقص سمع يتجاوز 50 ديسبل. تستخدم في المسح السمعي المجرى للكشف عن السمية الدوائية ونقص السمع المحرض بالضجيج (155).

- **Stimulus–Frequency OAEs:**

يكون إيجابيا أيضا في الاذن السليمة, ويحرض من منبه صوتي مستمر (نغمة صافية) (155).

يغيب التنبيه في البث الاذني الصوتي ويعطي الفحص نتيجة (refer) في حال وجود افات في الاذن الخارجية او سدادة في مجرى السمع الخارجي أو عند وجود التهاب اذن وسطى مصلي أو اذية على حساب عظيمات السمع, كما يغيب في حال وجود نقص سمع حسي عصبي يتجاوز 30 ديسبل في اختبار TEOAEs ويتجاوز 50 ديسبل في اختبار DPOAEs. علماً بأن الفحص يعطي نتيجة سلبية كاذبة (Pass) في حال وجود مشكلة خلف القوقعة (155).

يعتبر اختبار البث الأذني الصوتي OAE ذو حساسية مقبولة (بين 83٪ و 85٪) ونوعياً بشكل جيد (بين 91٪ و 95٪) (154،156،157). قدر آيزرمان Eiserman وآخرون القيمة التنبؤية الإيجابية positive predictive value للبث الأذني الصوتي OAE بنحو 67.3٪ بناءً على فحص لـ 4519 طفلًا تتراوح أعمارهم بين 0 و 3 سنوات، (158). ومع ذلك فإن المشكلة في اختبار البث الأذني الصوتي OAE هي الإيجابية الكاذبة ومعدل الإحالة المرتفع إلى المراكز السمعية المتخصصة. تتطلب إرشادات اللجنة المشتركة لسمع الرضع Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) أن يكون لبرنامج المسح السمعي الجيد معدل إحالة لا يزيد عن 4٪. ونظرًا لأن انتشار ضعف السمع الشديد يبلغ حوالي 1–3 لكل 1000 ولادة حية عند الأطفال الأصحاء، فإن معدل الإحالة البالغ 4٪ يعني إحالة 10 أطفال حديثي الولادة إلى المرحلة الثانية من البرنامج لكل حالة تم تشخيصها بضعف السمع. وهذا يعني أن هناك العديد من النتائج الإيجابية الكاذبة مما يزيد من التكاليف للبرنامج (159–160).

وفقًا للعديد من الدراسات فإن السبب الرئيسي للنتائج الإيجابية الكاذبة مع اختبار البث الأذني الصوتي OAEهو الظروف العابرة في القناة السمعية الخارجية (مثل انخماص قناة الأذن collapse ووجود سدادة صملاخية) والأذن الوسطى (مثل وجود السائل الأمنيوسي)، بالإضافة إلى مستوى الضوضاء المحيطة المرتفع. عادة ما يتم حل هذه المشاكل في غضون الساعات أو الأيام القليلة الأولى من الحياة، وإذا كان بروتوكول الفحص يتضمن أكثر من اختبار بث أذني صوتي OAE واحد، فإن المزيد من الأطفال حديثي الولادة يجتازون الايجابية الكاذبة، ويكون معدل

الإحالة أقل (161). يوجد سبب آخر لمعدل الإحالة المرتفع هو الترددات المنخفضة (1–4 كيلو هرتز) المستخدمة في بعض اختبارات البث الأذني الصوتي OAE , تنتقل الأصوات ذات الترددات المختلفة بشكل مختلف عبر الأذن الوسطى. يؤدي وجود السائل الأمنيوسي في الأذن الوسطى في الأيام الأولى من الحياة إلى تقليل حجم الحيز الهوائي في الأذن الوسطى وزيادة صلابته، مما يؤثر على نقل الأصوات ذات التردد المنخفض. إن الفحص الذي يتضمن ترددات أعلى (2–4 أو 2–5 كيلوهرتز) له معدلات إحالة أقل لأنه لا يتأثر كثيرًا بوجود السوائل (161،162).

ومع ذلك، نظرًا لأن البث الأذني الصوتي OAE ينشأ داخل القوقعة، فلا يمكن استخدام تقنية البث الأذني الصوتي OAE للكشف عن خلل عصبي خلف القوقعة (العصب الثامن وجذع الدماغ)، والذي قد ينتج عن التعرض للأدوية السامة للأذن أو فرط بيليروبين الدم أو نقص الأكسجة حول الولادة. لتشخيص وتمييز مثل هذه الأمراض يتم استخدام تخطيط جذع الدماغ ABR (152).

تخطيط جذع الدماغ auditory brainstem response (ABR)

تخطيط جذع الدماغ هو قياس الكمونات المحرضة السمعية auditory evoked potential التي تنشأ من العصب السمعي والطريق السمعي ما بعد القوقعة. يمكن لتخطيط جذع الدماغ اكتشاف ضعف على مستوى القوقعة والعصب السمعي والمسار السمعي في جذع الدماغ. يتم إجراء تخطيط جذع الدماغ عن طريق وضع أقطاب سطحية على الرأس وتسجيل استجابة الطريق العصبي للمنبهات السمعية. حيث يستخدم تخطيط جذع الدماغ بشكل موضوعي (objective) من اجل تحديد الحساسية السمعية, لتشخيص الاعتلالات العصبية على المسار العصبي السمعي وكما يستخدم كأداة موثوقة للمراقبة خلال العمليات الجراحية التي تمس البنى العصبية السمعية. يمكن استخدام عدة منبهات سمعية منها (clicks , tone burst , tone pips)والتي تحفز بدورها تنبيه للعصب السمعي مما يؤدي إلى تغيرات في كمونات العمل التي تظهر في تخطيط جذع الدماغ على شكل موجات متعددة (163).

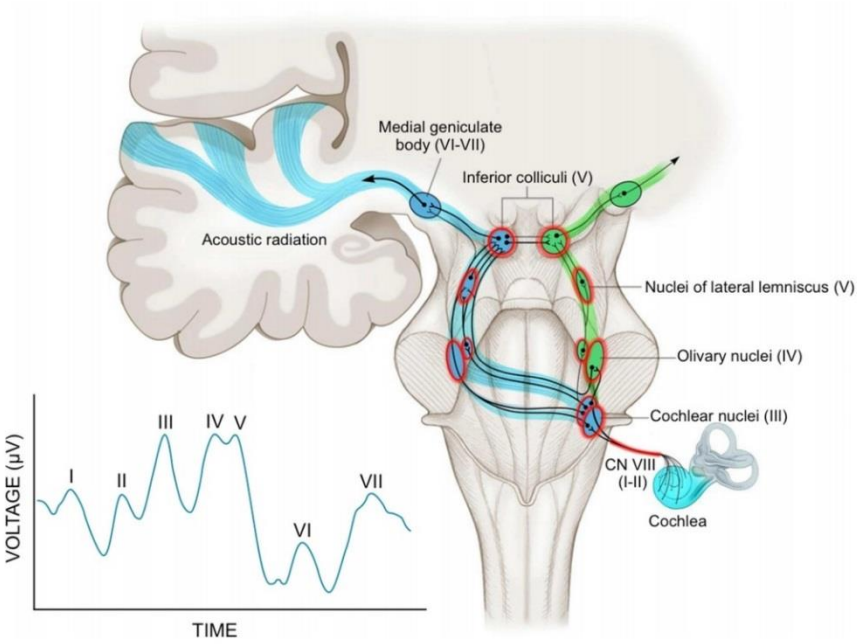


الشكل (17) تخطيط جذع الدماغ (163)

يأخذ تخطيط جذع الدماغ ABR شكل سلسلة من الأمواج التي بدورها تنتج من مناطق عصبية متعددة من السبيل العصبي السمعي تتحفز بدورها من المنبه السمعي.

وللتخطيط الطبيعي خمسة أمواج تختلف المراجع فيما بينها في تحديد مصدر الأمواج بشكل دقيق. حيث يعتبر بعضها أن الموجة الأولى تتحفز من النهاية البعيدة للعصب السمعي والموجة الثانية من النهاية القريبة للعصب السمعي والموجة الثالثة من النواة القوقعية أما الموجة الرابعة تنتج من المعقد الزيتوني العلوي والموجة الخامسة من الشريط الوحشي.

والبعض الآخر يعتمد أن الموجات ممكن ان تتراكب ضمن عدة مراكز عصبية سوية حيث تنتج الموجة الأولى والثانية من تنبيه النهاية البعيدة والقريبة من العصب السمعي على الترتيب, أما الموجة الثالثة تتحفز من النواة القوقعية والموجة الرابعة من المعقد الزيتوني العلوي ومن الشريط الوحشي وأخيرا الموجة الخامسة تنتج من تنبيه الشريط الوحشي و الأكيمة السفلية (18).



الشكل (18) أمواج تخطيط جذع الدماغ (163)

وتأتي أهمية تخطيط جذع الدماغ بأنه يؤدي دورًا كبيرًا في تحديد موقع الآفة، فهو يتيح التمييز بين فقدان السمع التوصيلي والقوقعي. تعتبر هذه الطريقة حساسة للغاية للكشف عن الآليات المرضية التي تسبب مشاكل السمع من خلال تعطيل النبضات الواردة، والتي تعرف باسم اضطرابات طيف الاعتلال العصبي السمعي auditory neuropathy spectrum disorders. حيث أن وجود بث أذني صوتي مع شذوذات تخطيط جذع الدماغ ABR

عادة ما تشير إلى طيف الاعتلال العصبي السمعي. على العكس من ذلك، فإن غياب البث الأذني الصوتي OAE والحفاظ على تخطيط جذع الدماغ ABR الطبيعي عادة ما يشير إلى مشاكل في الأذن الوسطى (163).

يوصى الآن بإدراج تخطيط جذع الدماغ ABR للأطفال الرضع الذين تم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة لأكثر من 5 أيام كجزء من فحصهم حتى لا يتم تفويت فقدان السمع العصبي (164).

ثالثاً: المسح السمعي الشامل للولدانUniversal Newborn Hearing Screening (UNHS)

تكون برامج المسح السمعي الشامل للولدانUniversal Newborn Hearing Screening (UNHS) عادةً عبارة عن نهج من مرحلتين. المرحلة الأولى من الفحص يتم إجراؤها في الأيام الأولى من الحياة، قبل الخروج من المشفى وعادة ما تتضمن اختبار البث الأذني الصوتي OAE أو البث الأذني الصوتي OAE وتخطيط جذع الدماغ الآلي AABR عند الرضع المعرضين للخطر. يتم إحالة الأطفال الذين يفشلون في اجتياز الفحص في المستشفى لإعادة الاختبار بين 2 و 8 أسابيع (المرحلة الثانية)، ويتم فحصهم عن طريق البث الأذني الصوتي OAEمتبوعًا بتخطيط جذع الدماغ ABR. يجب التحقق من صحة نتائج المرحلة الثانية الإيجابية من خلال استشارة طبيب الأذن، والاختبارات الكهربائية الفيزيولوجية التي يتم إجراؤها بحلول الشهر الثالث من العمر. أخيرًا يجب أن يتلقى جميع الرضع الذين تم تحديد إصابتهم بفقدان السمع تدخلًا مبكرًا مناسبًا بعد التشخيص النهائي بفترة وجيزة، وبالتأكيد قبل 6 أشهر من العمر (165).

لا يوجد بروتوكول مشترك واحد لبرامج المسح السمعي الشامل للولدان (UNHS) تختلف البروتوكولات فيما يتعلق بعمر المولود عند الفحص الأول، واستخدام اختبارات متعددة إما بتكرار اختبار البث الأذني الصوتي OAEأو باختبار تخطيط جذع الدماغ ABR الذي يتم إجراؤه على أولئك الذين يفشلون في اختبار البث الأذني الصوتي OAE الأولي. توصي اللجنة المشتركة لسمع الرضع Joint Committee on Infant Hearing (JCIH)بأن يقوم كل بلد بإنشاء بروتوكول خاص به وفقًا للإمكانيات الإدارية الإقليمية والقرارات الحكومية والميزانية . (164)

يمكن تصنيف بروتوكولات الفحص في المرحلة الأولى من برامج المسح السمعي الشامل للولدان UNHS إلى أربع فئات :

1. **تخطيط جذع الدماغ ABR فقط:** يتم اكتشاف كل من نقص السمع العصبي والقوقعي باستخدام نوع واحد من الاختبارات؛ يمكن استخدامه في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة وفي حضانة الأطفال حديثي الولادة
2. **البث الأذني الصوتي OAEs فقط:** يوصى باستخدامه في حضانة الأطفال حديثي الولادة، ولكنه لا يكتشف الاعتلال العصبي السمعي، ولديه معدلات إحالة عالية.

3. **<u>البث الأذني الصوتي OAE متبوعًا بتخطيط جذع الدماغ ABR عندما لا يتم اجتياز البث الأذني الصوتي OAE:</u>** يتم إجراء فحص البث الأذني الصوتي OAE على كلتا الأذنين أولاً، ثم يتم إجراء تخطيط جذع الدماغ ABR فقط لأولئك الأطفال حديثي الولادة الذين لا يجتازون فحص البث الأذني الصوتي OAE.
4. **<u>كل من تخطيط جذع الدماغ ABR والبث الأذني الصوتي OAE:</u>** يجب على الأطفال حديثي الولادة اجتياز كل من تخطيط جذع الدماغ ABR والبث الأذني الصوتي OAE، ويتم إحالة المولود الذي يفشل في أحد أو كلا الفحصين في إحدى الأذنين أو كلتيهما إلى اختبار تشخيصي للمرضى الخارجيين. يعتبر البروتوكول الأكثر دقة، ولكنه أيضًا الأكثر تكلفة (164).

<u>رابعاً: الفوائد Benefits :</u>

إن الكشف المبكر عن نقص السمع يمنح الأطفال الفرصة لتطوير مهارات لغوية أفضل بشكل ملحوظ مقارنة بالأطفال الذين يتم تشخيصهم لاحقًا (166،167). قد لا يعاني الأطفال الذين تم تحديد إصابتهم بنقص سمع قبل عمر 6 أشهر من أي تأخير في الكلام واللغة ويطورون الكلام واللغة بشكل مماثل مع أقرانهم من ذوي السمع السوي(168).

قبل فحص السمع عند حديثي الولادة، كان متوسط عمر تشخيص ضعف السمع الذي يؤثر على تطور الكلام واللغة 26 شهرًا مع تركيب المعينات السمعية عند 32.2 شهرًا. فشل العديد من هؤلاء الأطفال في اكتساب الكلام واللغة الجيدة لأن البداية المتأخرة تعني أن الفترة الحرجة لاكتساب الكلام واللغة قد مرت (166).

الهدف الأساسي للتدخل المبكر عند الأطفال الذين يعانون من نقص السمع هو استعادة أو تعزيز مهارات التواصل اللفظي لدى الطفل وتحسين مستوى تطور اللغة، مما يؤثر على السلوك المعرفي والعاطفي والاجتماعي. يتم استخدام نوعين رئيسيين من الأجهزة المساعدة حاليًا لتحسين الإدراك السمعي وهما المعينات السمعية وجهاز القوقعة(163،166،167).

تُستخدم المعينات السمعية لتكثيف الأصوات الواردة بحيث يقع تواترها وشدتها ضمن النطاق المفيد للمريض. بينما يستخدم زرع القوقعة لاستعادة السمع المفيد عند فقدان السمع الشديد إلى العميق حيث لا تسمح المعينات السمعية بالتقدم المقبول في المهارات السمعية واللغة ولا تصل بلمريض لعتبات سمعية سلوكية مناسبة. يتم الحصول على أفضل النتائج لزراعة القوقعة في الحالات الخلقية لفقدان السمع في وقت مبكر من الزرع قبل السنة من العمر, ومن هنا جاءت الجهود العالمية لتأكيد أهمية برامج المسح السمعي الشامل للولدان UNHS. كلما طال تأخير التشخيص والتدخل كانت النتائج أسوأ من حيث مستويات الكلام واللغة والتطور الاجتماعي والعاطفي والإدراكي، بغض النظر عن الأمراض المصاحبة والإعاقات الإضافية (163،166،167)

يُظهر تحليل الفوائد مقارنة مع الكلفة benefit–cost analysis لبرنامج المسح السمعي الشامل للولدان UNHS أنه استثمار مفيد للمجتمع حيث تفوق الفوائد بشكل كبير التكاليف المرتبطة ببرنامج المسح. يوفر التشخيص المبكر تكاليف التدخل المكثف للكلام واللغة وخدمات التعليم الخاص (167،161،151). خلص كيرين Keren وآخرون إلى أن فعالية تكلفة المسح السمعي الشامل لحديثي الولادة أفضل بكثير من عدم إجراء فحص أو فحص انتقائي، نظرًا لأن التعرف المبكر والتدخل في اضطراب السمع يؤدي إلى تحسين المهارات اللغوية وانخفاض التكاليف التعليمية وزيادة الإنتاجية مدى الحياة(169). وجد شرودر Schroeder وآخرون أن متوسط التكلفة المجتمعية societal cost السنوية للأطفال الذين يعانون من ضعف السمع كانت أعلى بثلاث مرات من تكلفة الأطفال الذين يسمعون بشكل طبيعي في سن 7–9 سنوات. كانت شدة نقص السمع مؤشرًا مهمًا للتكاليف المجتمعية، مثل خدمات التعليم الخاص والتكيفات المطلوبة للأطفال ذوي الإعاقات الطبية وفقدان الإنتاجية من قبل الوالدين. وقد قدروا أن المسح السمعي الشامل للولدان UNHS يمكن أن يقلل هذه التكاليف بشكل كبير (170).

يجب التأكيد على أن المسح السمعي يفي بجميع معايير المسح الشامل universal screening. أولاً يعتبر انتشار نقص السمع مرتفعاً، ثانيًا إذا لم يتم تشخيصه مبكرًا وعلاجه بشكل مناسب فسيكون له عواقب وخيمة على الطفل المصاب وأسرته، وأخيراً فإن التقنيات المستخدمة لتشخيص هذه المشكلة غير مكلفة نسبيًا ومتاحة بسهولة ودقيقة وموضوعية وموثوقة (168).

تجدر الإشارة إلى أنه قبل برامج المسح السمعي الشامل كان يتم تشخيص نقص السمع الشديد في سن 2–3 سنوات وغالبًا لا يتم تشخيص نقص السمع الخفيف إلى المتوسط حتى سن 4 سنوات (168). على مر السنين منذ تنفيذ برامج المسح السمعي الشامل للولدان UNHS ، أصبح متوسط عمر الكشف عن نقص السمع أقصر وبالنسبة لمعظم الأطفال أصبح الآن عمر اكتشاف نقص السمع عدة أشهر (164).

خامساً: المحددات Limitations:

لا يحدد المسح السمعي عند حديثي الولادة كل أنواع ضعف السمع عند الرضع، مما يعني أن الأطفال قد يجتازون الفحص على الرغم من تطور نقص سمع متأخر late–onset deafness لديهم. في مثل هذه الحالة غالبًا ما يتأخر التشخيص بسبب الطمأنينة الزائفة من خلال السلبية الكاذبة في الأيام الأولى من الحياة. الأسباب الرئيسية لنقص السمع المتأخر هي عدوى الفيروس المضخم للخلايا، والمتلازمات الوراثية المرتبطة بنقص السمع، والاضطرابات العصبية التنكسية، والرضوض، والتهاب السحايا الجرثومي في فترة حديثي الولادة (160،159،150).

وبالمثل قد لا يتم تشخيص الأطفال المصابين بالاعتلال العصبي السمعي في المرحلة الأولى من المسح. في مثل هذه الحالة يجتاز الطفل اختبار البث الأذني الصوتي، ولكن نجد لديه تخطيط جذع الدماغ غير سوي. إذ لا يتم إحالة هؤلاء الأطفال إلى تخطيط جذع الدماغ ولا يتم تشخيصهم في الوقت المناسب في البلدان التي يعتمد فيها الفحص على اختبار البث الأذني الصوتي OAE فقط إذا لم يكن هناك أي عوامل خطر. ومع ذلك فإن معظم

حالات الاعتلال العصبي السمعي هي من الأطفال حديثي الولادة المصابين بإحدى عوامل الخطر المؤهبة لنقص سمع، ويتم علاجهم في وحدات العناية المركزة لحديثي الولادة، ولذلك من المهم وجود قصة مرضية أو مشعر مخبري مرجعي لتحويل الأطفال المؤهبين لتطور نقص السمع لاختبارات المسح السمعي الشامل لكي لا يتم تأخير تشخيص نقص السمع لديهم (171–173). وكما سبق أن ذكر, فإن العديد من مرضى الاعتلال لديهم سوابق مرضية لارتفاع بيليروبين الدم (90) وهنا تأتي أهمية وجود مشعر مخبري نوعي ليكون مرجعية في تحويل المرضى إلى المسح السمعي الشامل (OAE مع ABR) . و بما أن البيليروبين الكلي يعتبر مشعر غير نوعي لتطور الاعتلال العصبي السمعي (9–10) وأن العامل الأساسي المرتبط بتطور الأذية العصبية هو البيليروبين غير المباشر الذي يعبر بدوره الحاجز الدموي الدماغي ليصيب الخلايا العصبية بلنوى المركزية, فقد يكون قياس البيليروبين غير المباشر مفيداً للتنبؤ باحتمالية الإصابة بالاعتلال العصبي السمعي.

ومن نقاط الضعف المهمة الأخرى في فعالية برامج المسح السمعي الشامل للولدان UNHS هو نسبة المواليد الجدد الذين لم يجتازوا الاختبار الأولي ولكن لم يخضعوا لأي اختبارات أخرى لاحقة رغم فشل اجتياز الاختبار الأولي. في بعض المجتمعات قد يفوت 50% من الأطفال الذين فشلوا في اجتياز المسح السمع الأولي متابعة الاختبارات (172–174). ويبدو أن العامل الأكثر أهمية في ذلك هو الوالدين مثل تأخرهم في المواعيد، وعدم رغبتهم في إجراء التقييمات والتداخلات التالية لفشل اختبار المسح الأولي (160،168) وفي بعض الأحيان ترجع مواقف الوالدين إلى قلقهم بشأن الوصمة المرتبطة بأجهزة السمع، مما يؤدي إلى تأخير استخدام هذه الأجهزة، مما ينقص فعاليتها بشكل كبير عند استخدامها بأعمار أكبر (174،175). كما أن العوامل الاجتماعية والاقتصادية لها تأثير كبير على فعالية برامج المسح السمعي خاصة في البلدان النامية (175)

سادساً: التوصيات Recommendations

التوصيات الرئيسية المتعلقة بالمسح السمعي الشامل التي يتعين تنفيذها هي التالية:

- يجب خفض معدل الإحالة الأولي بشكل كبير ويجب ألا يتجاوز 4٪، كما حددته الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال American Academy of Pediatric واقترحته إرشادات أخرى (164،176)
- يجب خفض المعدل المرتفع للأطفال الذين فقدوا المتابعة بعد فشلهم بالاختبار الأولي. يعد النظام الإداري المخصص ذا أهمية حاسمة لمتابعة كل مولود جديد فشل بالاختبار الأولي، مع ضرورة تذكير الآباء بمواعيد الفحص المستقبلية والتأكيد على الأهمية الكبيرة لاستكمال الفحص (176)
- يجب أن يكون المعيار الذهبي للمسح السمعي الشامل للولدان UNHS هو الفحص على مستوى البلاد، والذي يجب أن يضمن التعاون الوثيق بين وحدات الأمومة ومراكز السمع من أجل تقليل الوقت بين الفحوصات، والتخلص من الاختبارات غير الضرورية وضمان التداخلات المناسبة (176).

- ينبغي اعتبار الجمع بين اختبار البث الأذني الصوتي OAE وتخطيط جذع الدماغ ABR بروتوكولًا قياسيًا في فحص السمع عند الأطفال حديثي الولادة في المستقبل، حيث يعتبر الاختباران سوية أكثر دقة لتشخيص نقص السمع (164،176).
- يمكن لاختبار البث الأذني الصوتي OAE أن يعطي نتيجة سلبية كاذبة pass عند مرضى الاعتلال العصبي السمعي، ولذلك يجب إجراء تخطيط جذع الدماغ ABR ومن هنا ظهرت الحاجة لاختبار يعطي نتائج أفضل لتشخيص الاعتلال العصبي السمعي (176) .

الجزء الثاني الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

تصميم الدراسة:

دراسة حالة شاهد Case Control Study

مجموعة الدراسة:

1- **مجموعة الحالة:** أطفال حديثي الولادة بتمام الحمل ≤ 36 أسبوع مصابون بفرط بيليروبين الدم دون الإصابة بأي عامل خطورة آخر مؤهب لنقص السمع ولادي.
2- **مجموعة الشاهد:** أطفال حديثي الولادة بتمام الحمل ≤ 36 أسبوع غير مصابين بفرط بيليروبين الدم ولا يحملون أي عامل خطورة للإصابة بنقص السمع الولادي.

مكان الدراسة:

- قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحتها – كلية الطب البشري- في مستشفى المواساة الجامعي.
- شعبة حديثي الولادة والخدج والعيادات الخارجية في مشفى الأطفال الجامعي – كلية الطب البشري.

الفترة الزمنية:

الفترة الممتدة ما بين 1-1-2022 و 31-12-2024 .

أهداف الدراسة:

الهدف الرئيسي:

دراسة دور شكل البليروبين المقاس مخبرياً كمشعر للتنبؤ بحدوث الأذية السمعية، وتحديد نوع الأذية السمعية المسببة بفرط البليروبين الولادي وذلك باستخدام الاختبارات السمعية الوظيفية.

الأهداف الفرعية:

- قياس البيليروبين غير المباشر عند الأطفال حديثي الولادة المصابين بفرط بيليروبين الدم.
- قياس البيليروبين غير المباشر عند الأطفال حديثي الولادة في مجموعة الشاهد.
- إجراء مسح سمعي لكلا الأطفال السليمين والمصابين بفرط البليروبين باستخدام البث الصوتي الأذني.
- إجراء تخطيط جذع الدماغ لكافة أفراد العينة من الأطفال.
- دراسة زمن ظهور الموجة الخامسة في اختبار جذع الدماغ ومقارنتها بين مجموعتي البحث.
- دراسة وجود ارتباط بين حدوث الأذية السمعية ونوعها وبين مستوى البليروبين غير المباشر.

معايير الاشتمال في الدراسة:

- ✓ أطفال حديثي الولادة من المرضى المقبولين في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي.
- ✓ يعانون من ارتفاع البيليروبين الكلي للدم.
- ✓ ليس لديهم أي عامل خطورة للإصابة بنقص السمع الولادي وهي:
  - ❖ الانتانات الخلقية (فيروس الحلأ , داء المقوسات , الحصبة الألمانية , الفيروس المضخم للخلايا, السفلس)
  - ❖ قصة عائلية لنقص سمع .

- ❖ استخدام الأم لأدوية سامة للأذن خلال الحمل .
- ❖ نقص الأكسجة حول الولادة.
- ❖ التهاب السحايا.
- ❖ قصور الغدة الدرقية الخلقي.
- ❖ استخدام الأدوية السامة للأذن.
- ❖ التشوهات القحفية.
- ❖ الخداج.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- ☒ رفض الأهل لإجراء الاختبارات السمعية.
- ☒ وجود حالة صحية تمنع الطفل من مراجعة عيادة السمعيات في قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة في مشفى المواساة الجامعي.

خطة البحث:

دراسة حالة شاهد Case Control Study باستخدام الطريقة الملائمة وهي جميع حديثي الولادة المقبولين في شعبة حديثي الولادة و مراجعي العيادة العامة في مشفى الأطفال الجامعي المحققين لمعايير القبول في فئة الشاهد وفئة الحالة، في الفترة الممتدة بين (2022/1/1) حتى (31-12-2024). على أن يتم إجراء تخطيط جذع الدماغ والبث الأذني الصوتي لكافة أفراد العينة, إضافة لبروتوكول الميكروفونية القوقعية عند الأطفال الذين يكتشف لديهم تخطيط جذع دماغ غير سوي , خلال أول 4 أشهر من حياة الطفل وبنفس الأجهزة.

تم إجراء تخطيط جذع الدماغ لدى كافة أفراد العينة باستخدام جهاز vivosonic integrity v500 خلال أول 4 أشهر من الولادة، والطفل بحالة نوم عفوي هادئ، تم توزيع الالكترودات بالشكل العمودي، وتم استخدام شدة 80

ديسبل ثم تخفيف الشدة حتى الوصول للعتبة السمعية، وتم اعتماد دراسة زمن الموجة الخامسة على العتبة 60 ديسيبل باستخدام منبه click، ومعدل 21.1 click/second ، وفلتر (30–3000 HZ) وفي حال عدم ظهور الموجة على أعلى شدة , يعاد التخطيط بتغير المعدل إلى 7.7click/s .

وتم اجراء اختبار الميكروفونية القوقعية (CM) لدى أفراد العينة الذين أبدو تخطيط جذع دماغ غير سوي باستخدام عكس قطبية التنبيه (condensation and rarefaction) وذلك على شدة 80 ديسيل.

كما تم اجراء اختبار البث الأذني الصوتي باستخدام بروتوكول DPOAE مع إعادة كل اختبار إيجابي (refer) مرتين لتأكيده وذلك باستخدام جهاز GSI corti .

التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ تم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصـــنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراســـة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصـــائي باســـتخدام الاختبارات المناســـبة واعتبار قيمة مســـتوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وتمت مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

1- العينة البدئية و النهائية :

شملت العينة الأولية 87 مريضاً، تم استبعاد 26 مريضاً بسبب عدم القدرة على التواصل وعدم استكمال البيانات، فأصبحت العينة النهائية 61 مريضاً.

2- المجموعات:

شملت العينة 61 مريضاً، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** شملت 24 طفلاً (لا يوجد ضمنهم أي مريض مصاب باعتلال عصبي سمعي)
- **مجموعة فرط البيليروبين:** شملت 37 طفلاً (منهم 31 طفل غير مصاب باعتلال عصبي سمعي بنسبة 83.8% من هذه المجموعة، و6 أطفال مصابين باعتلال عصبي سمعي بنسبة 16.2% من هذه المجموعة)

عند إجراء اختبار Fisher Exact Test كانت قيمة P Value = 0.0726 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في التوزع حسب المجموعات.

3- توزع العينة حسب الجنس:

شملت العينة 37 ذكراً بنسبة 60.7٪، و24 أنثى بنسبة 39.3٪، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** شملت 16 ذكراً بنسبة 66.7٪، و8 إناث بنسبة 33.3٪
- **مجموعة فرط البيليروبين:** شملت 21 ذكراً بنسبة 56.8٪، و16 أنثى بنسبة 43.2٪

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة X^2=0.599 وقيمة P Value= 0.438 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث توزع الجنس.

يبين الجدول رقم (5) توزع العينة حسب الجنس مع النسب المئوية، يتضح من الجدول أن أغلب المرضى كانوا ذكوراً

الجدول (5) توزع العينة حسب الجنس

	العينة	الشاهد	فرط البيليروبين
الذكور	37 (60.7%)	16 (66.7%)	21 (56.8%)
الإناث	24 (39.3%)	8 (33.3%)	16 (43.2%)
X^2	0.599		
P Value	0.438		

4- توزع العينة حسب العمر الحملي:

كان متوسط العمر الحملي في العينة 37.27 أسبوع، والانحراف المعياري 0.79، وتراوحت القيم بين 36 – 39 أسبوع، وكان التوزع حسب العمر الحملي كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** كان متوسط العمر الحملي 37.25 أسبوع، والانحراف المعياري 0.59، وتراوحت القيم بين 36 – 38 أسبوع
- **مجموعة فرط البيليروبين:** كان متوسط العمر الحملي 37.29 أسبوع، والانحراف المعياري 0.89، وتراوحت القيم بين 36 – 39 أسبوع

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=0.224 وكانت قيمة P Value = 0.823 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث العمر الحملي.

يبين الجدول (6) توزع العينة حسب العمر الحملي

الجدول (6) توزع العينة حسب العمر الحملي

	الشاهد	فرط البيليروبين
العدد	24	37
المتوسط (أسبوع)	37.25	37.29
الانحراف المعياري	0.59	0.89
المدى (أسبوع)	36 – 38	36 – 39
Student–T Test	0.224	
P Value	0.823	

5- توزع العينة حسب الوزن:

كان متوسط الوزن الحملي في العينة 2731.15 غرام، والانحراف المعياري 434.78، وتراوحت القيم بين 2000 – 3800 غرام ، وكان التوزع حسب الوزن كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** كان متوسط الوزن 2725 غرام، والانحراف المعياري 391.84، وتراوحت القيم بين 2100 – 3300 غرام
- **مجموعة فرط البيليروبين:** كان متوسط الوزن 2735.14 غرام ، والانحراف المعياري 460.44، وتراوحت القيم بين 2000 – 3800 غرام

عند إجراء اختبار Independent Student–T test كانت قيمة T=0.0874 وكانت قيمة P Value = 0.93 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث الوزن.

يبين الجدول (7) توزع العينة حسب الوزن

الجدول (7) توزع العينة حسب الوزن

	الشاهد	فرط البيليروبين
العدد	24	37
المتوسط (غرام)	2725	2735.14
الانحراف المعياري	391.84	460.44
المدى (غرام)	2100 – 3300	2000 – 3800
Student–T Test	0.0874	
P Value	0.93	

6- توزع العينة حسب زمن القبول:

زمن القبول المعتمد في الدراسة هو يوم دخول الطفل للمشفى وقبوله ضمن شعبة حديثي الولادة أو يوم مراجعته للعيادات الخارجية. كان متوسط زمن القبول في العينة 3.9 يوم، والانحراف المعياري 1.37، وتراوحت القيم بين 2 – 7 أيام، وكان التوزع حسب زمن القبول كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** كان متوسط زمن القبول 3.92 يوم، والانحراف المعياري 1.11، وتراوحت القيم بين 2 – 6 أيام.
- **مجموعة فرط البيليروبين:** كان متوسط زمن القبول 3.89 يوم، والانحراف المعياري 1.52، وتراوحت القيم بين 2 – 7 أيام.

عند إجراء اختبار Independent Student–T test كانت قيمة T=0.675 وكانت قيمة P Value = 0.473 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث زمن القبول.

يبين الجدول (8) توزع العينة حسب زمن القبول

الجدول (8) توزع العينة حسب زمن القبول

	الشاهد	فرط البيليروبين
العدد	24	37
المتوسط (يوم)	3.92	3.89
الانحراف المعياري	1.11	1.52
المدى (يوم)	2 – 6	2 – 7
Student–T Test	0.0675	
P Value	0.473	

7- توزع العينة حسب عدد مرات نقل الدم :

تم نقل الدم عند الأطفال المصابين بفرط البيليروبين عندما كانت مستويات البيلروبين الكلي نسبة لعمر الرضيع بحاجة لنقل الدم (كما هو موضح في مخططات العلاج بالملاحق).

كان متوسط عدد مرات نقل الدم في العينة 0.19 مرة، والانحراف المعياري 0.43، وتراوحت القيم بين 0 – 2 مرة، وكان التوزع حسب عدد مرات نقل الدم كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** لم يتم نقل الدم عند أي مريض
- **مجموعة فرط البيليروبين:** تم نقل الدم عند 9 أطفال بنسبة 24.3% تطور لدى 4 أطفال منهم اعتلال عصبي سمعي. كان متوسط عدد مرات نقل الدم 0.34 **مرة**، والانحراف المعياري 0.54، وتراوحت القيم بين 0 – 2 مرة.

عند إجراء اختبار Independent Student–T test كانت قيمة T=3.0516 وكانت قيمة P Value = 0.0036 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث عدد مرات نقل الدم.

يبين الجدول (9) توزع العينة حسب عدد مرات نقل الدم

الجدول (9) توزع العينة حسب عدد مرات نقل الدم

	الشاهد	فرط البيليروبين
المجموعة	24	37
عدد الأطفال الذين أجري لهم نقل الدم	0	9 (24.3%)
المتوسط (مرة)	0	0.34
الانحراف المعياري	0	0.54
المدى (مرة)	0	0 – 2
Student-T Test	3.0516	
P Value	0.0036	

8- توزع العينة حسب البيليروبين:

كان متوسط قيمة البيليروبين الكلي في العينة 18.36 ملغ/دل، والانحراف المعياري 5.05، وتراوحت القيم بين 11.93 – 29.2 ملغ/دل، وكان متوسط قيمة البيليروبين غير المباشر في العينة 16.42 ملغ/دل، والانحراف المعياري 4.91، وتراوحت القيم بين 10.12 – 26.73 ملغ/دل، وكان متوسط قيمة البيليروبين المباشر في العينة 1.94 ملغ/دل، والانحراف المعياري 0.58، وتراوحت القيم بين 0.82 – 3.53 ملغ/دل، وكان التوزع حسب قيمة البيليروبين كالتالي:

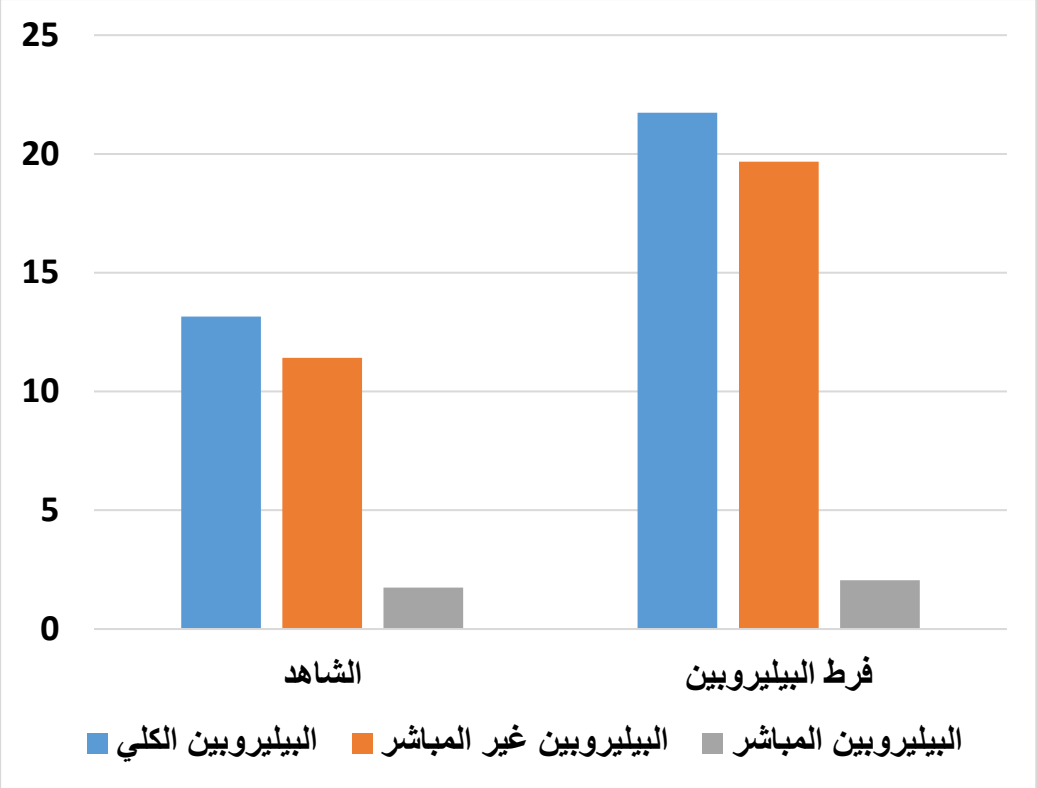
- **مجموعة الشاهد:** كان متوسط قيمة البيليروبين الكلي 13.16 ملغ/دل، والانحراف المعياري 0.88، وتراوحت القيم بين 11.93 – 15.2 ملغ/دل، وكان متوسط قيمة البيليروبين غير المباشر 11.42 ملغ/دل، والانحراف المعياري 0.89، وتراوحت القيم بين 10.12 – 13.52 ملغ/دل، وكان متوسط قيمة البيليروبين المباشر 1.75 ملغ/دل، والانحراف المعياري 0.48، وتراوحت القيم بين 0.84 – 2.51 ملغ/دل

- **مجموعة فرط البيليروبين:** كان متوسط قيمة البيليروبين الكلي 21.73 ملغ/دل، والانحراف المعياري 3.57، وتراوحت القيم بين 14.91 – 29.2 ملغ/دل، وكان متوسط قيمة البيليروبين غير المباشر 19.67 ملغ/دل، والانحراف المعياري 3.55، وتراوحت القيم بين 13.29 – 26.73 ملغ/دل، وكان متوسط قيمة البيليروبين المباشر 2.06 ملغ/دل، والانحراف المعياري 0.61، وتراوحت القيم بين 0.82 – 3.53 ملغ/دل

عند إجراء اختبار Independent Student–T test بالنسبة للبيليروبين الكلي كانت قيمة T=11.333 وكانت قيمة P Value < 0.00001 وبالنسبة للبيليروبين غير المباشر كانت قيمة T=10.996 وكانت قيمة P Value < 0.00001 وبالنسبة للبيليروبين المباشر كانت قيمة T=2.064 وكانت قيمة P Value = 0.0217 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث البيليروبين الكلي والبيليروبين غير المباشر والبيليروبين المباشر

الجدول (10) توزع العينة حسب قيمة البيليروبين

نوع البيليروبين		الشاهد	فرط البيليروبين	Student–T Test	P Value
البيليروبين الكلي	المتوسط (ملغ/دل)	13.16	21.73	11.333	< 0.00001
	الانحراف المعياري	0.88	3.57		
	المدى (ملغ/دل)	11.93 – 15.2	14.91 – 29.2		
البيليروبين غير المباشر	المتوسط (ملغ/دل)	11.42	19.67	10.996	< 0.00001
	الانحراف المعياري	0.89	3.55		
	المدى (ملغ/دل)	10.12 – 13.52	13.29 – 26.73		
البيليروبين المباشر	المتوسط (ملغ/دل)	1.75	2.06	2.064	0.0217
	الانحراف المعياري	0.48	0.61		
	المدى (ملغ/دل)	0.84 – 2.51	0.82 – 3.53		



المخطط البياني (1) توزع العينة حسب قيمة البيليروبين

9- دراسة مستويات البيليروبين بأشكاله المخبرية عند وجود أو غياب الاعتلال العصبي السمعي في مجموعة فرط البيليروبين:

- **وجود اعتلال عصبي سمعي** : كان متوسط البيليروبين الكلي 25.93 ملغ/دل، والانحراف المعياري 2.39، وتراوحت القيم بين 22.7-29.2 ملغ/دل، ومتوسط البيليروبين غير المباشر 23.85 ملغ/دل، والانحراف المعياري 2.22، وتراوحت القيم بين 21.2-26.73 ملغ/دل، ومتوسط البيليروبين المباشر 2.1 ملغ/دل، والانحراف المعياري 0.47، وتراوحت القيم بين 1.29-2.58 ملغ/دل.
- **غياب اعتلال العصب السمعي:** كان متوسط البيليروبين الكلي 20.93 ملغ/دل، والانحراف المعياري 3.22، وتراوحت القيم بين 14.91-26.5 ملغ/دل، ومتوسط البيليروبين غير المباشر 18.87 ملغ/دل،والانحراف المعياري 3.21، وتراوحت القيم بين 13.29-24.48 ملغ/دل، ومتوسط البيليروبين المباشر 2.1 ملغ/دل، والانحراف المعياري 0.64، وتراوحت القيم بين 0.82-3.53 ملغ/دل.

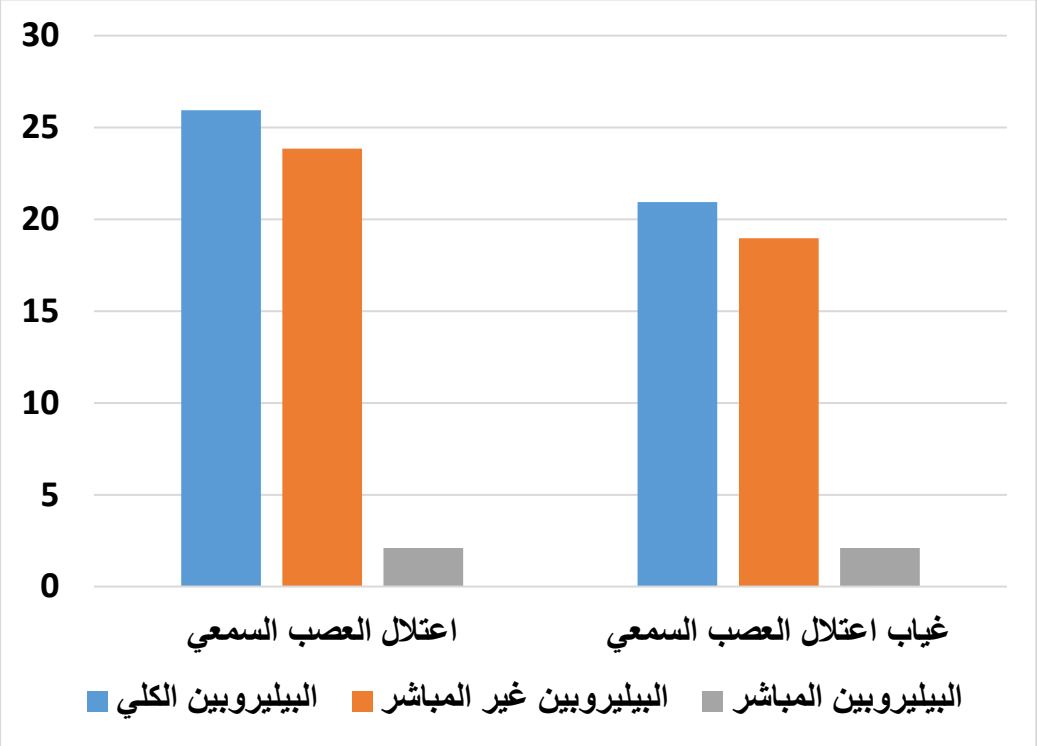
عند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة البيليروبين الكلي بين وجود اعتلال العصب السمعي وغيابه كانت قيمة T = 3.51342 وقيمة P value = 0.001273 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة اعتلال العصب السمعي مع غيابه من حيث البيليروبين الكلي.

عند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة البيليروبين غير المباشر بين وجود اعتلال العصب السمعي وغيابه كانت قيمة T = 3.52136 وقيمة P value = 0.001245 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة اعتلال العصب السمعي مع غيابه من حيث البيليروبين غير المباشر.

عند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة البيليروبين المباشر بين وجود اعتلال العصب السمعي وغيابه كانت قيمة T = 0.07658 وقيمة P value = 0.939404 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة اعتلال العصب السمعي مع غيابه من حيث البيليروبين المباشر

الجدول (11) دراسة مستويات البيليروبين بأشكاله المخبرية عند وجود أو غياب الاعتلال العصبي السمعي في مجموعة فرط البيليروبين:

		وجود الاعتلال العصبي السمعي	غياب الاعتلال العصبي السمعي	Student-T Test	P Value
البيليروبين الكلي	المتوسط (ملغ/دل)	25.93	20.93	3.51342	0.001273
	الانحراف المعياري	2.39	3.22		
	المدى (ملغ/دل)	22.7-29.2	14.91-26.5		
البيليروبين غير المباشر	المتوسط (ملغ/دل)	23.85	18.87	3.52136	0.001245
	الانحراف المعياري	2.22	3.21		
	المدى (ملغ/دل)	21.2-26.73	13.29-24.48		
البيليروبين المباشر	المتوسط (ملغ/دل)	2.1	2.1	0.07658	0.93940
	الانحراف المعياري	0.47	0.64		
	المدى (ملغ/دل)	1.29-2.58	0.82-3.53		



المخطط البياني (2) دراسة مستويات البيليروبين بأشكاله المخبرية عند وجود أو غياب الاعتلال العصبي السمعي في مجموعة فرط البيليروبين:

10- نتائج المسح السمعي عند أفراد العينة :

شملت مجموعة الشاهد 24 طفلاً لا يوجد ضمنهم أي مريض اعتلال عصبي سمعي أو نقص سمع, بينما شملت مجموعة الحالة 37 طفلاً منهم 31 طفل غير مصاب باعتلال عصبي سمعي بنسبة 83.8% , و 6 أطفال مصابين باعتلال عصبي سمعي بنسبة 16.2% من هذه المجموعة.

نتائج اختبار البث الأذني الصوتي OAE:

- **العينة:** نتيجة إيجابية (refer) عند 14 أذن بنسبة 11.5٪ ونتيجة سلبية (pass) عند 108 آذان بنسبة 88.5٪، ونتيجة إيجابية كاذبة (refer مع ABR طبيعي) عند 10 آذان بنسبة 71.4٪ من إجمالي النتيجة الإيجابية، ونتيجة سلبية كاذبة (pass مع ABR شاذ) عند 10 آذان بنسبة 9.25٪ من إجمالي النتيجة السلبية .

- **مجموعة الشاهد** : لم نشاهد نتيجة إيجابية (refer) عند أي أذن، نتيجة سلبية (pass) عند 48 أذن بنسبة 100٪
- **مجموعة فرط البيليروبين:** نتيجة إيجابية (refer) عند 14 أذن بنسبة 18.9٪ ونتيجة سلبية (pass)عند 60 أذن بنسبة 81.1٪ .

اختبار تخطيط جذع الدماغ الكهربائي ABR:

- **مجموعة الشاهد:** طبيعي عند 48 أذن بنسبة 100٪، ولم نشاهد ABR غير سوي عند أي أذن.
- **مجموعة فرط البيليروبين:** طبيعي عند 62 أذن بنسبة 83.8٪، وغياب للموجات عند 12 أذن بنسبة 16.2٪.

الجدول (12) توزع العينة حسب OAE وABR (نتائج المسح السمعي)

		فرط البيليروبين	الشاهد	العينة
اختبار OAE	Pass	60 (81.1%)	48 (100%)	108 (88.5%)
	Refer	14 (18.9%)	0	14 (11.5%)
	إيجابية كاذبة (Refer مع ABR طبيعي)	10 (71.4٪ من إجمالي النتيجة الإيجابية)	0	10
	سلبية كاذبة (Pass مع ABR شاذ)	10 (9.25% من إجمالي النتيجة السلبية)	0	10
اختبار ABR	طبيعي	62 (83.8%)	48 (100%)	110 (90.2%)
	غائب	12 (16.2%)	0	12 (9.8%)

العتبة السمعية (ديسيبل) على تخطيط ABR	**المتوسط**	21.3	كل المجموعة 20	–
	الانحراف المعياري	3.4		–
	المدى	20–30		–

11- دراسة زمن كمون الموجة الخامسة:

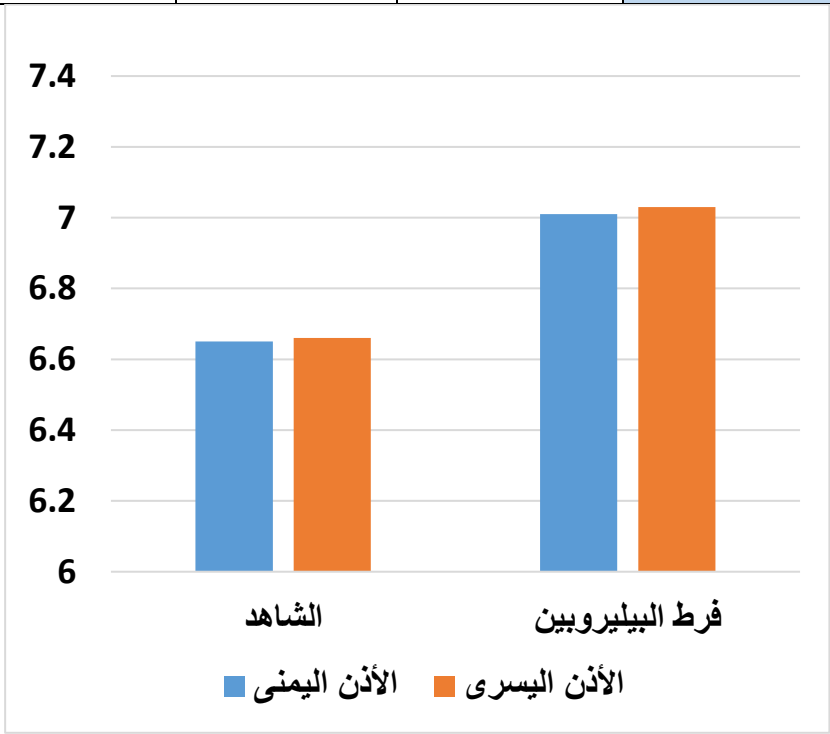
كان متوسط زمن الموجة الخامسة بالأذن اليمنى في العينة 6.85 ميلي ثانية، والانحراف المعياري 0.44، وتراوحت القيم بين 6.18 – 8.13 ميلي ثانية، وكان متوسط زمن الموجة الخامسة بالأذن اليسرى في العينة 6.86 ميلي ثانية، والانحراف المعياري 0.47، وتراوحت القيم بين 6.02 – 8.2 ميلي ثانية، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الشاهد:** كان متوسط زمن الموجة الخامسة بالأذن اليمنى 6.65 ميلي ثانية، والانحراف المعياري 0.25، وتراوحت القيم بين 6.2 – 6.99 ميلي ثانية، وكان متوسط زمن الموجة الخامسة بالأذن اليسرى 6.66 ميلي ثانية، والانحراف المعياري 0.26، وتراوحت القيم بين 6.26 – 7.09 ميلي ثانية
- **مجموعة فرط البيليروبين:** كان متوسط زمن الموجة الخامسة بالأذن اليمنى 7.01 ميلي ثانية، والانحراف المعياري 0.49، وتراوحت القيم بين 6.18 – 8.13 ميلي ثانية، وكان متوسط زمن الموجة الخامسة بالأذن اليسرى 7.03 ميلي ثانية، والانحراف المعياري 0.53، وتراوحت القيم بين 6.02 – 8.2 ميلي ثانية

عند إجراء اختبار Independent Student–T test بالنسبة لزمن الموجة الخامسة بالأذن اليمنى كانت قيمة T=1.462 وكانت قيمة P Value = 0.149 وبالنسبة لزمن الموجة الخامسة بالأذن اليسرى كانت قيمة T=1.446 وكانت قيمة P Value = 0.153 وبالتالي لا يوجد فرق هام بين المجموعتين من حيث زمن الموجة الخامسة بالأذن اليمنى وبالأذن اليسرى.

الجدول (13) توزع العينة حسب زمن كمون الموجة الخامسة

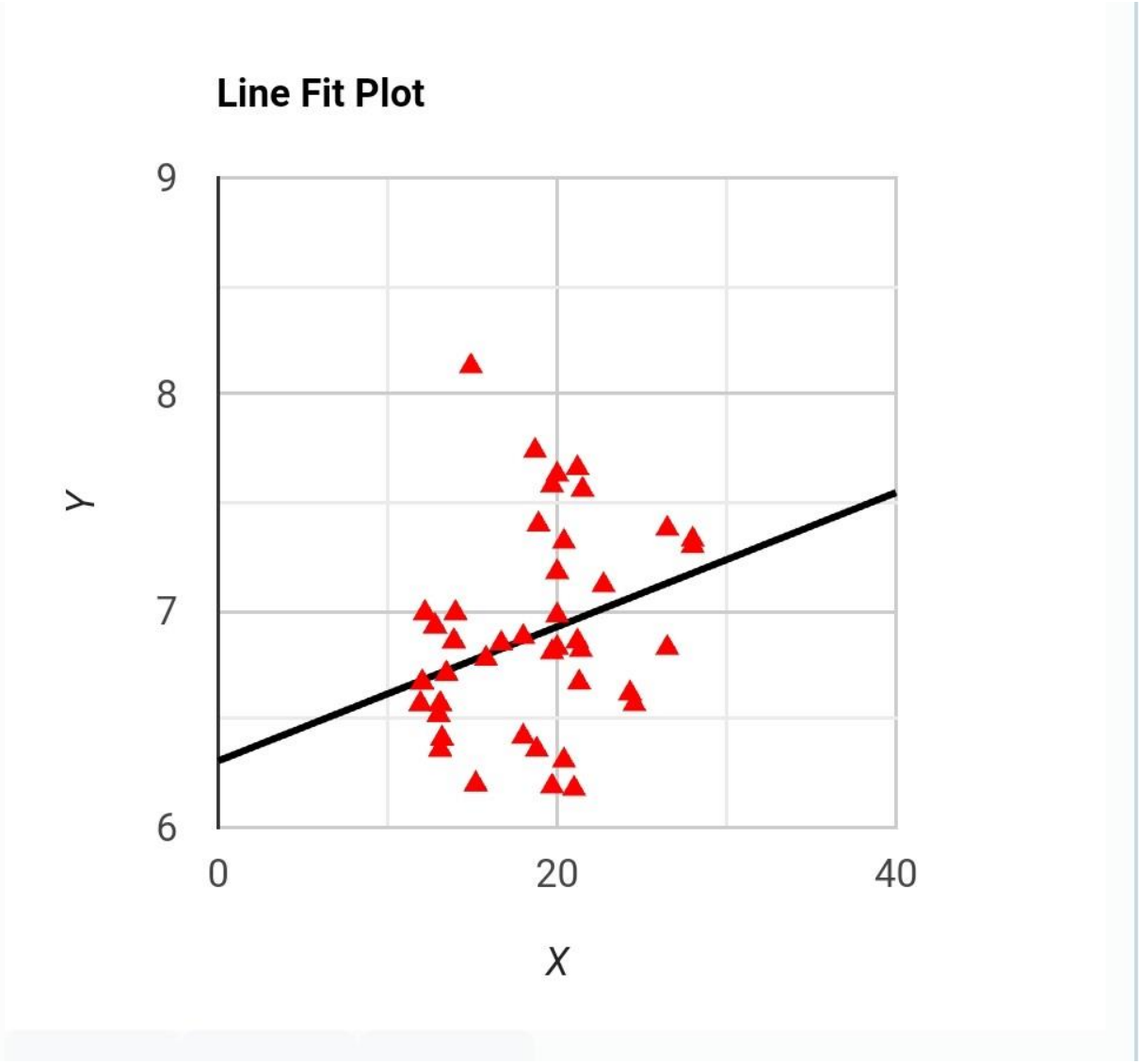
زمن كمون الموجة الخامسة		الشاهد	فرط البيليروبين	Student-T Test	P Value
الأذن اليمنى	المتوسط (ميلي ثانية)	6.65	7.01	1.462	0.149
	الانحراف المعياري	0.25	0.49		
	المدى (ميلي ثانية)	6.2 – 6.99	6.18 – 8.13		
الأذن اليسرى	المتوسط (ميلي ثانية)	6.66	7.03	1.446	0.153
	الانحراف المعياري	0.26	0.53		
	المدى (ميلي ثانية)	6.26 – 7.09	6.02 – 8.2		



المخطط البياني (3) توزع العينة حسب زمن كمون الموجة الخامسة

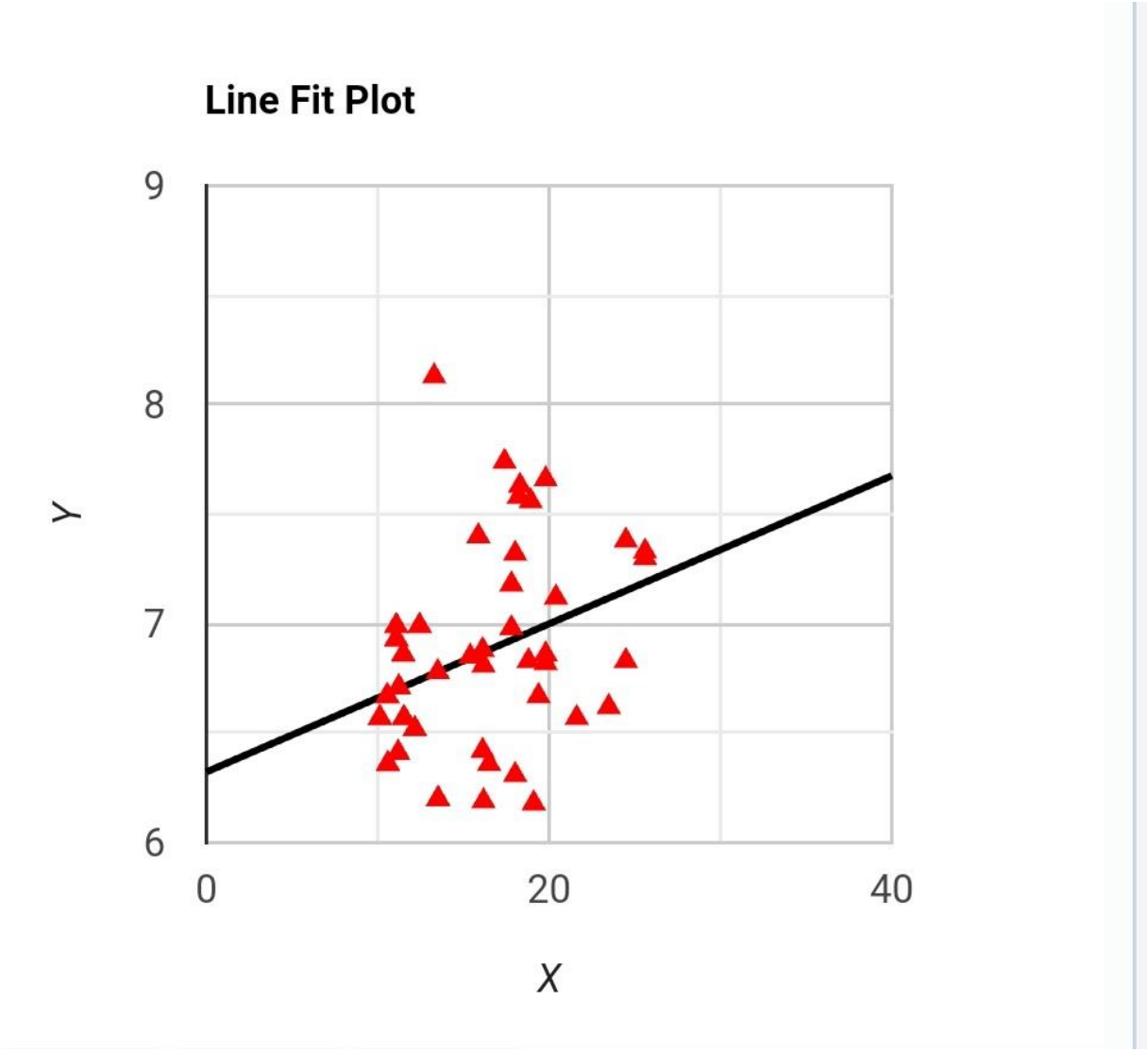
12- دراسة ارتباط البيليروبين مع زمن كمون الموجة الخامسة في كامل العينة:

يوضح المخطط (4) العلاقة بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في العينة، وعند إجراء Pearson Correlation Coeffecient كانت قيمة r=0.3237 وقيمة p= 0.017 وبالتالي يوجد علاقة طردية هامة إحصائياً بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في العينة



المخطط البياني (4) العلاقة بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في كامل العينة

يوضح المخطط (5) العلاقة بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في العينة، وعند إجراء Pearson Correlation Coeffecient كانت قيمة r=0.3433 وقيمة p= 0.011 وبالتالي يوجد علاقة طردية هامة إحصائياً بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في العينة



المخطط البياني (5) العلاقة بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في كامل العينة

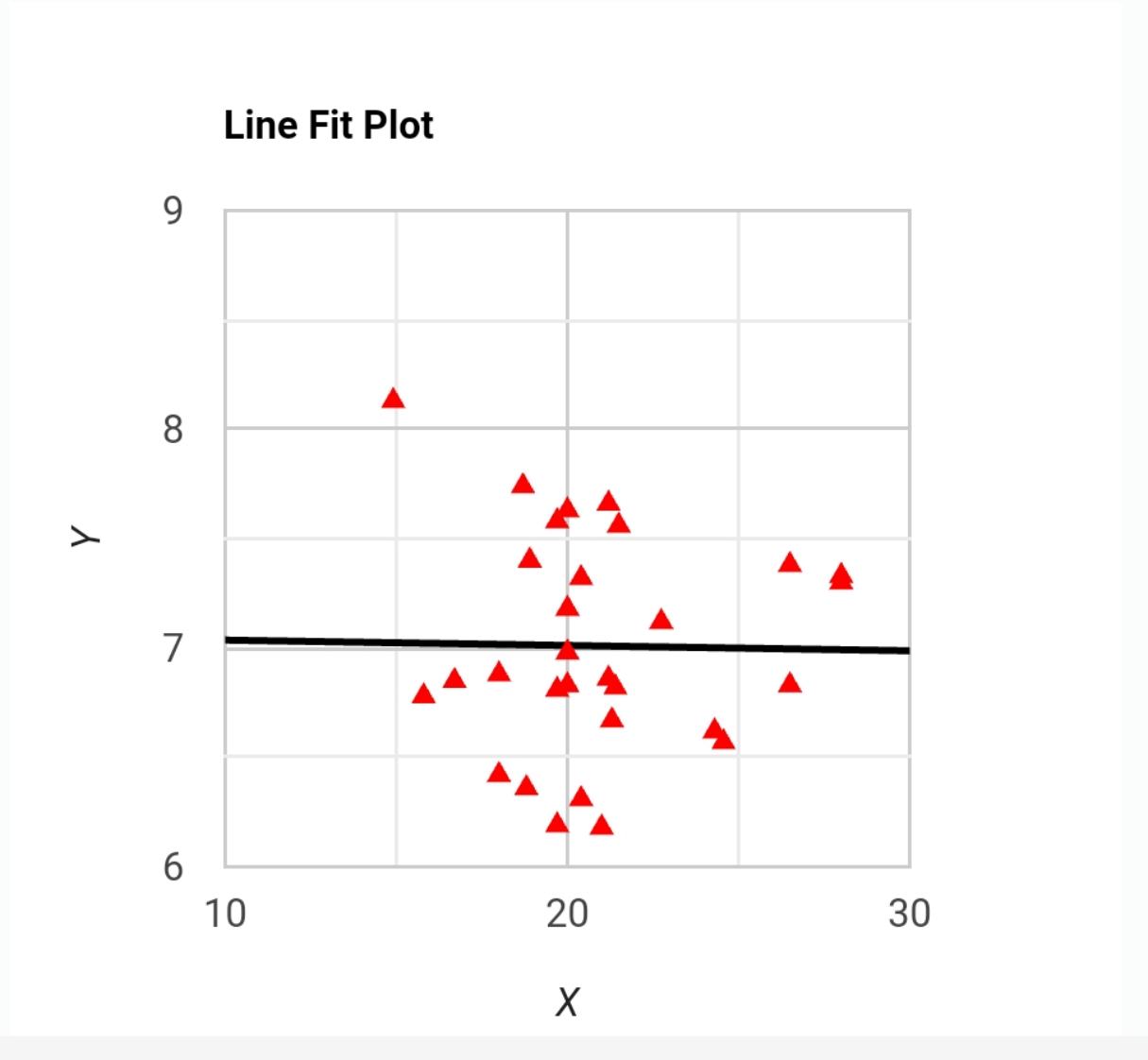
يوضح المخطط (6) العلاقة بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في العينة، وعند إجراء Pearson Correlation Coeffecient كانت قيمة r=−0.07558 وقيمة p= 0.587 وبالتالي لا يوجد علاقة هامة إحصائياً بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في العينة



المخطط البياني (6) العلاقة بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في كامل العينة

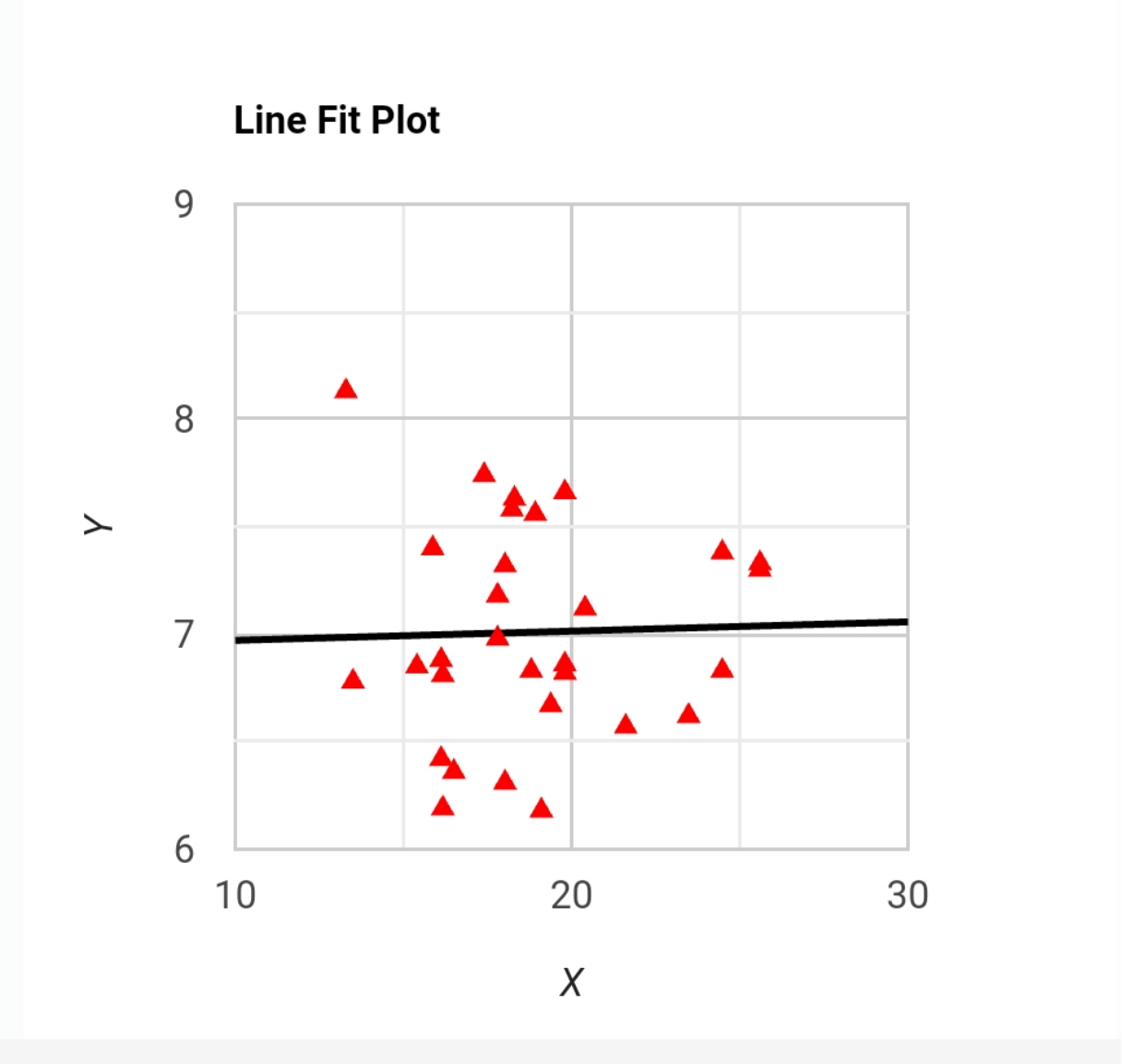
13- دراسة ارتباط البيليروبين مع زمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد:

يوضح المخطط (7) العلاقة بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد، وعند إجراء Pearson Correlation Coeffecient كانت قيمة r=−0.01603 وقيمة p= 0.933 وبالتالي لا يوجد علاقة هامة إحصائياً بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد



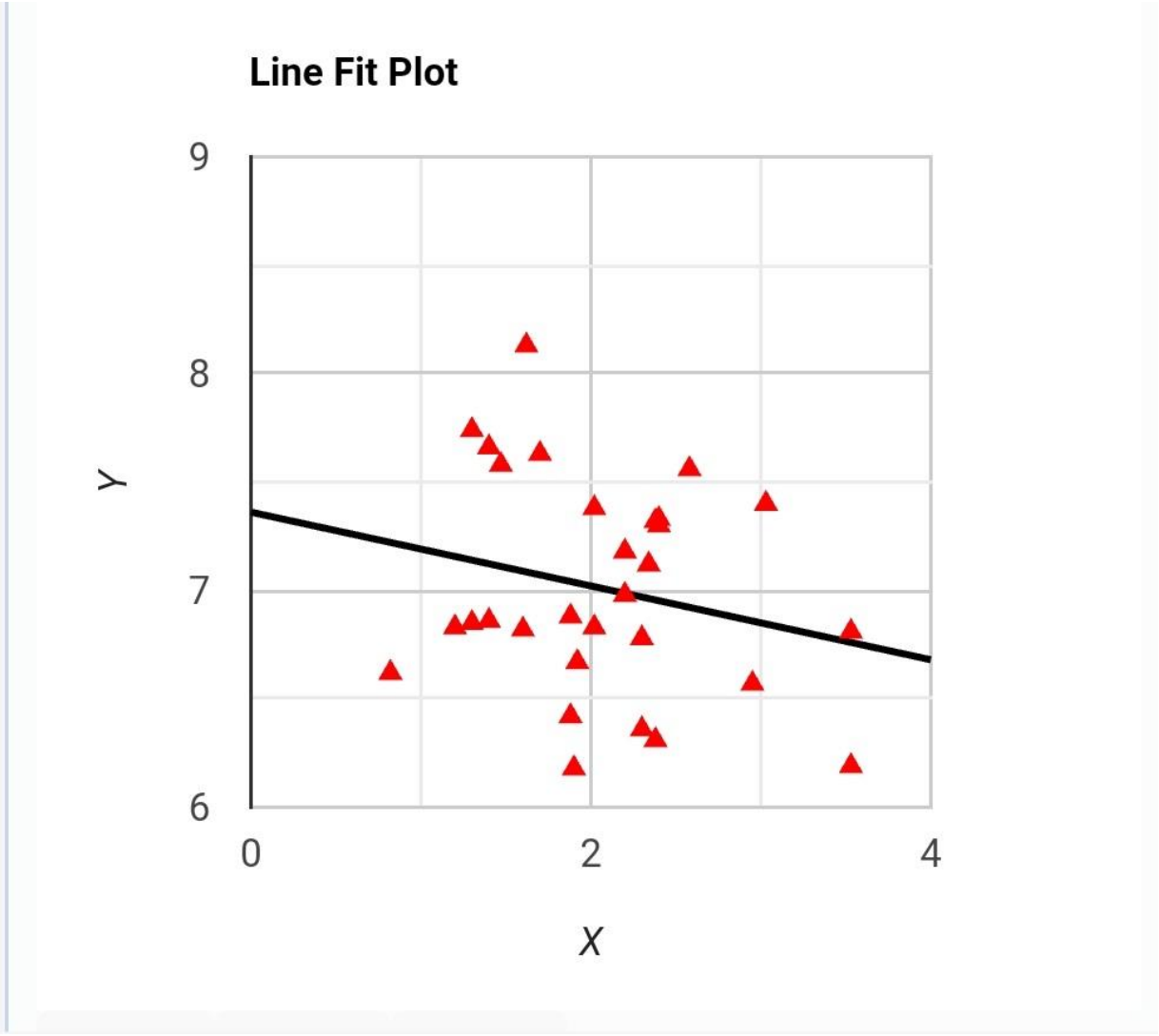
المخطط البياني (7) العلاقة بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد

يوضح المخطط (8) العلاقة بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد، وعند إجراء Pearson Correlation Coeffecient كانت قيمة r=0.02829 وقيمة p= 0.882 وبالتالي لا يوجد علاقة هامة إحصائياً بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد



المخطط البياني (8) العلاقة بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد

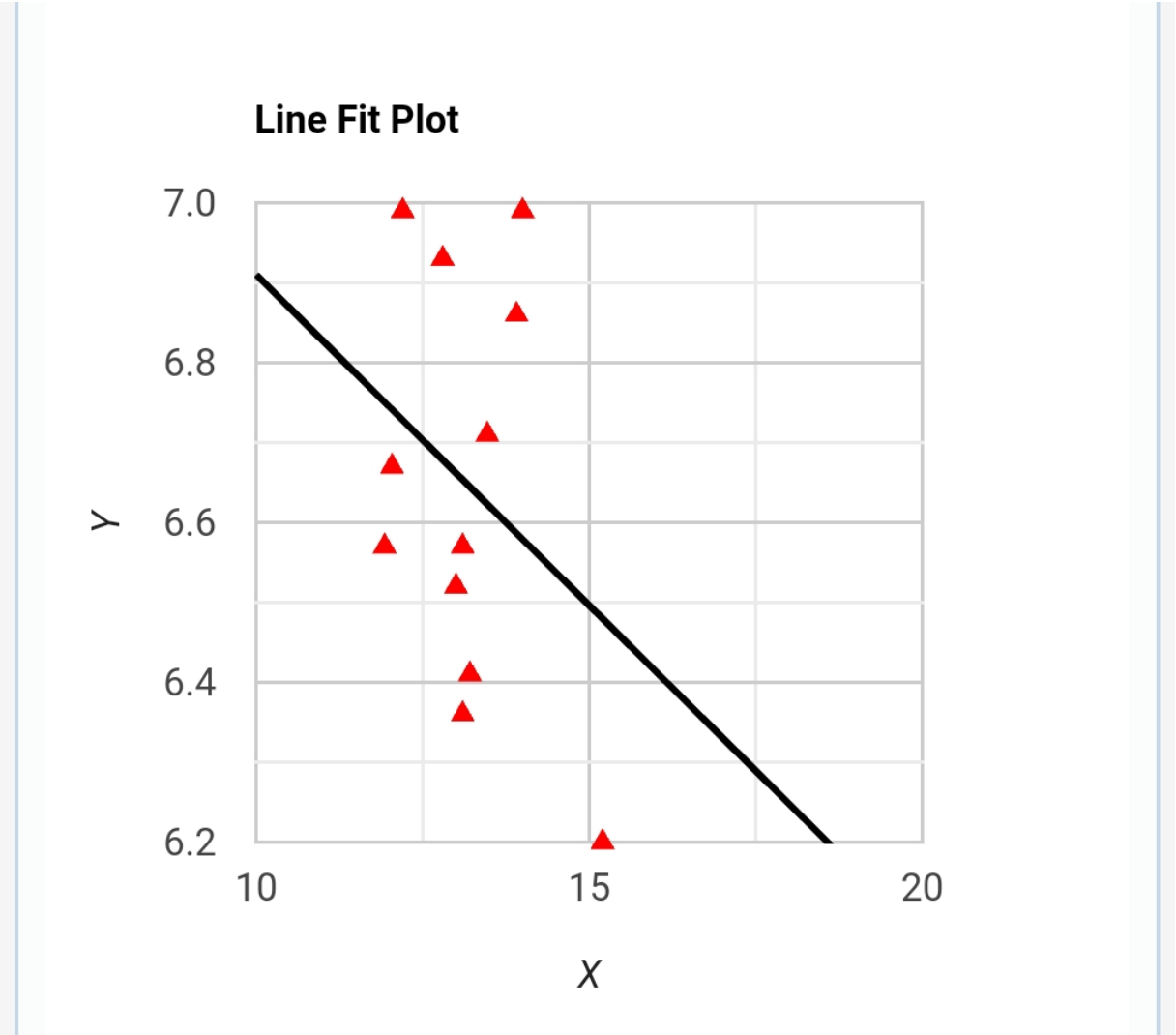
يوضح المخطط (9) العلاقة بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد، وعند إجراء Pearson Correlation Coeffecient كانت قيمة r=−0.2227 وقيمة p= 0.237 وبالتالي لا يوجد علاقة هامة إحصائياً بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد



المخطط البياني (9) العلاقة بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة الشاهد

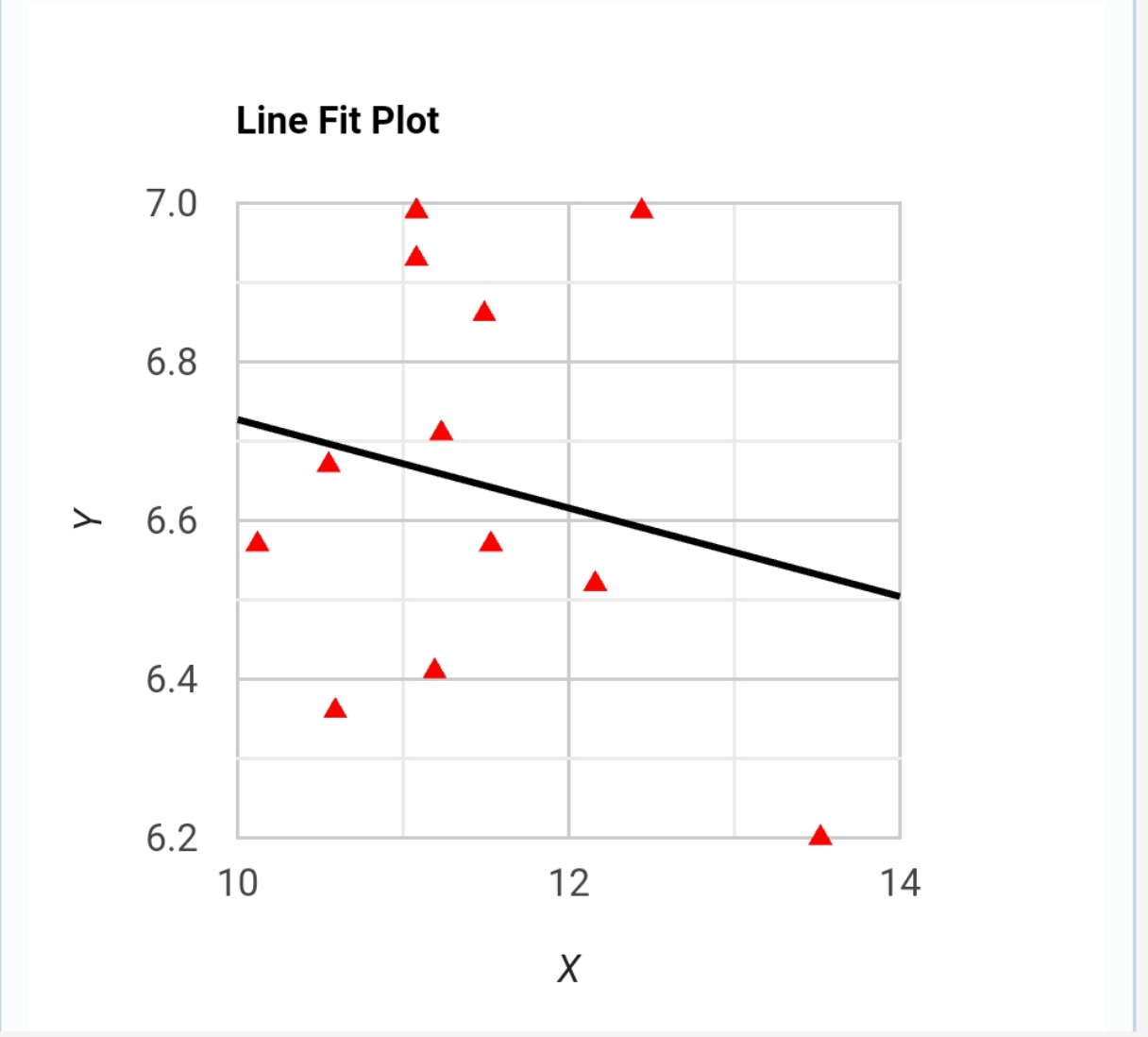
14- دراسة ارتباط البيليروبين مع زمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين:

يوضح المخطط (10) العلاقة بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين، وعند إجراء Pearson Correlation Coeffecient كانت قيمة r=−0.296 وقيمة p= 0.160 وبالتالي لا يوجد علاقة هامة إحصائياً بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين



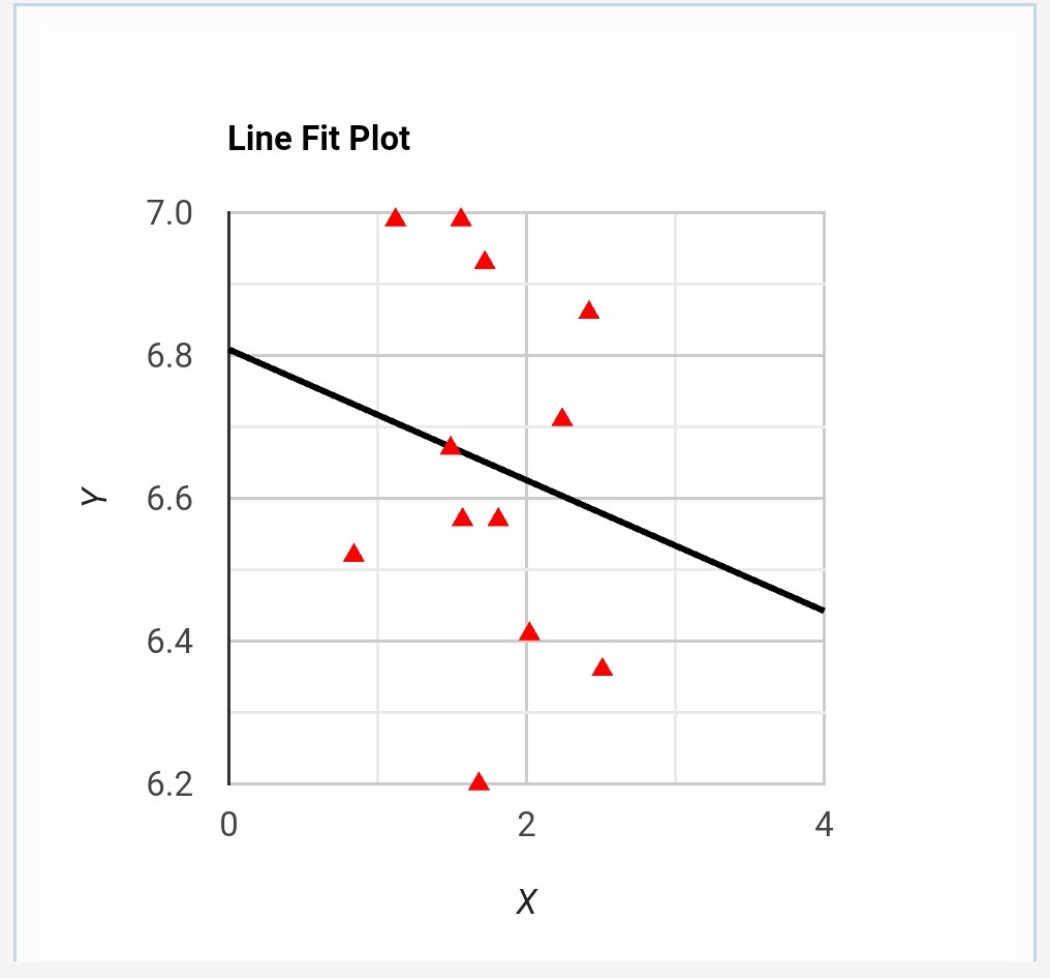
المخطط البياني (10) العلاقة بين البيليروبين الكلي وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين

يوضح المخطط (11) العلاقة بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين، وعند إجراء Pearson Correlaton Coeffecient كانت قيمة r=−0.201 وقيمة p= 0.347 وبالتالي لا يوجد علاقة هامة إحصائياً بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين



المخطط البياني (11) العلاقة بين البيليروبين غير المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين

يوضح المخطط (12) العلاقة بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين، وعند إجراء Pearson Correlation Coeffecient كانت قيمة r=−0.1762 وقيمة p= 0.41 وبالتالي لا يوجد علاقة هامة إحصائياً بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين



المخطط البياني (12) العلاقة بين البيليروبين المباشر وزمن كمون الموجة الخامسة في مجموعة فرط البيليروبين

15- عوامل الخطر لتطور اعتلال عصبي سمعي في مجموعة فرط البيليروبين:

يوضح الجدول (14) عوامل الخطر لتطور اعتلال العصب السمعي في مجموعة فرط البيليروبين، ونلاحظ أن أهم عوامل خطر لتطور اعتلال العصب السمعي في مجموعة فرط البيليروبين هي يوم القبول الأكثر من خمسة أيام (OR=180 وP Value = 0.000232 و RR = 26.57) ثم البيليروبين غير المباشر الأكثر من 20 ملغ/دل (OR=23 وP Value = 0.0032 و RR = 12) ثم وصول البيليروبين لحد تبديل الدم (OR=10 و P Value

0.01 = و 6 = RR). بينما وجدنا أن كلاً من: البيليروبين الكلي الأكثر من 20 ملغ/دل والبيليروبين المباشر الأكثر من 2 ملغ/دل والعمر الحملي 36 أسبوع والجنس الأنثوي والوزن الأقل من 2500 غرام لا تعتبر إحصائياً من عوامل الخطر لتطور اعتلال عصبي سمعي في مجموعة فرط البيليروبين.

الجدول (14) عوامل الخطر لتطور اعتلال عصبي السمعي في مجموعة فرط البيليروبين

المتغير	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval 95% (CI-95%)	Z Score	Probability Value (P Value)	Relative Risk (RR)
العمر الحملي (36 أسبوع)	0.466	[0.048 , 4.584]	0.653	0.256	0.45
الجنس (الإناث)	0.533	[0.085 , 3.351]	0.67	0.251	0.58
الوزن (أقل من 2500غ)	0.583	[0.057 , 5.973]	0.454	0.324	0.6
يوم القبول (أكثر من 5 أيام)	**180**	**[9.834 , 3,294.643]**	**3.501**	**0.000232**	**26.57**
وصول البيليروبين لحد تبديل الدم	**10**	**[1.423 , 70.297]**	**2.314**	**0.01**	**6**
البيليروبين الكلي (أكثر من 20 ملغ/دل)	6	[0.642 , 56.062]	1.571	0.058	4.57
البيليروبين غير المباشر (أكثر من 20 ملغ/دل)	**23**	**[2.401 , 220.335]**	**2.719**	**0.0032**	**12**
البيليروبين المباشر (أكثر من 2 ملغ/دل)	0.75	[0.128 , 4.389]	0.319	0.374	0.894

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

يصيب ارتفاع البيليروبين أكثر من نصف الأطفال حديثي الولادة المولودين في تمام الحمل و80٪ من الأطفال الخدج (177.178). عادة ما تكون الزيادة في مستويات البيليروبين خفيفة ومؤقتة وغير ضارة بالأطفال حديثي الولادة (177). ومع ذلك نظرًا لأنه قابل للذوبان في الدسم، يمكن للمستويات العالية من البيليروبين عبور الحاجز الدموي في الدماغ والتسبب في أذية الجهاز العصبي المركزي.(179،180) كما أن مستويات البيليروبين المرتفعة في المصل لها تأثير سام على الجهاز السمعي، على الرغم من أن العديد من هذه الأذيات قد تكون عكوسة (181). تشير الدراسات إلى أن النوى السمعية في جذع الدماغ، والأكيمة السفلية inferior colliculus، والمعقد الزيتوني العلوي superior olivary complex أكثر عرضة بشكل خاص لتأثيرات البيليروبين، وقد تؤدي أذية هذه البنى إلى فقدان السمع الحسي العصبي (180،182)

إن تخطيط جذع الدماغ السمعي Auditory Brainstem Response (ABR) هو الاختبار الأكثر حساسية لتقييم الآفات خلف القوقعة retrocochlear، وكذلك سلامة المسار السمعي. لكن العلاقة بين مستويات البيليروبين في المصل والتغيرات السمعية غير محددة بشكل جيد (180،182،183). تشير بعض الدراسات إلى وجود تغيرات في تخطيط جذع الدماغ عندما يكون هناك زيادة في مستويات بيليروبين الدم، في حين لم تجد دراسات أخرى هذه النتائج (183). وعلى نفس النحو لم يتم تحديد عتبات البيليروبين في الدم التي تعتبر حاسمة لتطور اضطرابات سمعية. يقترح بعض المؤلفين أن المستويات التي تزيد عن 20 ملغ / ديسيلتر قد تسبب نقص السمع العصبي الحسي (179،181،183،184)، بينما يعتبر البعض الآخر فرط بيليروبين الدم عندما تصل مستويات بيليروبين المصل إلى 17 ملغ / ديسيلتر (180). كما تم وصف اضطرابات سمعية عند الأطفال الخدج بمستويات بيليروبين المصل أقل من العتبات المحددة لتبديل الدم (185).

كانت العلاقة بين الاضطرابات السمعية ومستويات البيليروبين ذات دلالة إحصائية في العديد من الدراسات (179،186،187،188). وفي إحدى الدراسات لوحظ وجود ارتباط إيجابي ضعيف بين مستويات البيليروبين غير المباشر وتخطيط جذع الدماغ (189). بينما في دراسات أخرى لم يتم العثور على أي ارتباط بين مستويات البيليروبين والشذوذ في ABR (190،191). وفي دراستنا ارتبط كل من البيليروبين غير المباشر الأكثر من 20 ملغ/دل ووصول مستوى البيليروبين الكلي لحد الحاجة لتبديل الدم مع خطر حدوث اعتلال عصبي سمعي.

أظهرت الدراسات أن البث الأذني الصوتي OAE وحده ليس كافياً للتقييم السمعي في حالات فرط بيليروبين الدم (181.192). و بذلك يتم تعريف الاعتلال العصبي السمعي بالشذوذات أو غياب الموجات على تخطيط جذع الدماغ السمعي ABR، مع بقاء البث الأذني الصوتي OAE موجودًا (177). تشير هذه البيانات إلى الحاجة إلى ربط كلا الفحصين من أجل تقييم سمعي أكثر شمولاً (181.192). وفي دراستنا أعطى اختبار البث الأذني الصوتي OAE إيجابية كاذبة(Refer معABR طبيعي) عند 10 مرضى (71.4٪ من إجمالي النتيجة الإيجابية)، وأعطى سلبية كاذبة(Pass معABR غير سوي) عند 10 مرضى (9.25% من إجمالي النتيجة السلبية).

لم تتفق الدراسات العالمية على الوقت الأمثل للتقييم السمعي الولدان. بشكل عام نلاحظ أنه لا يوجد توحيد للتقييم السمعي للمواليد الجدد المصابين بفرط بيليروبين الدم، ومن الشائع إجراء الفحوصات في وقت الخروج من المشفى عندما تكون مستويات البيليروبين ضمن المجال الطبيعي. في البرازيل وضعت وزارة الصحة إرشادات لفحص السمع عند الأطفال حديثي الولادة، وقررت أن فرط بيليروبين الدم هو عامل خطر لفقدان السمع، وبالتالي يتطلب اتباع المبادئ التوجيهية لمراقبة تطور السمع لاحقاً. وفيما يتعلق بهذه المبادئ التوجيهية يجب أن يخضع الأطفال حديثي الولادة الذين لديهم مؤشرات خطر نقص السمع للفحص خلال أول 30 يومًا من الحياة، ويفضل استخدام تخطيط جذع الدماغ السمعي ABR، وحتى عندما تكون النتائج طبيعية يحتاج الأطفال إلى الخضوع لمتابعة سمعية في الشهر السابع والشهر الثاني عشر (193).

يزعم بعض الباحثين أن التغييرات السمعية الناتجة عن سمية البيليروبين في الجهاز العصبي المركزي قابلة للعكس قبل أول عامين من العمر (181). في دراسة أخرى لوحظ أن الشذوذات في استجابة العصب السمعي قد تبقى حتى بعد العلاج بالضوء أو تبديل الدم، مما يشير إلى الحاجة إلى المتابعة السمعية لتحديد ما إذا كانت هذه التغييرات عابرة حقًا أم أنها غير عكوسة (179)

كان هناك ارتباط ذو دلالة إحصائية بين التغيرات السمعية ومستويات البيليروبين في معظم الدراسات.(184،183،181،179) ومع ذلك لم تتفق الدراسات فيما يتعلق بهذه العلاقة المباشرة بين التغيرات في تخطيط جذع الدماغ ومستويات البيليروبين. وقد أظهرت بعض الدراسات أن هذه موجودة (184،181،177)، بينما لم تجد دراسات أخرى أن لهذه العلاقة دلالات إحصائية(194،185،180). في كثير من الحالات يكون سبب الاختلاف بالنتائج بين الدراسات العالمية هو الاختلافات في مستويات البيليروبين المحددة على أنها ضرورية لبدء العلاج، وكذلك نوع البيليروبين المستخدم في الفحوصات، حيث قدمت الدراسات اختلافات فيما يتعلق بنوع البيليروبين المستخدم كعلامة لمستويات المادة في الدم. وبالإضافة إلى ذلك لا توجد قيمة محددة لفرط بيليروبين الدم، والقيمة الأكثر استخدامًا كمؤشر على الحاجة إلى العلاج هي البيليروبين الكلي> 20 ملغ / ديسيلتر (177)، ومع ذلك أفادت دراسات أخرى عن تغييرات في نتائج استجابة الجسم القاعدية للأطفال الخدج الذين لم يصلوا إلى عتبات البيليروبين التي تعتبر حاسمة لنقل الدم (178.185). وتشير هذه البيانات إلى ضرورة توحيد قيم ونوع البيليروبين المقاس كمرجع تنبؤي لحدوث أذية سمعية عند الأطفال المصابين بفرط بيليروبين الدم بالإضافة إلى استخدامها كمرجع للإحالة إلى العلاج. كما تبين هذه الدراسات عدم نوعية البيليروبين الكلي المستخدم عادة للتقيم كمشعر نوعي للاعتلال العصبي السمعي. نجد في دراستنا ارتباط كلاً من البيليروبين غير المباشر الأكثر من 20 ملغ/دل ووصول البيليروبين لحد الحاجة لتبديل الدم مع خطر حدوث اعتلال عصبي السمعي, وهذا يدل على إمكانية وجود

مشعر مخبري اكثر نوعية من البيليروبين الكلي. علماً بأن دراستنا شملت جميع الأطفال المقبولين بفرط بيليروبين الدم حسب المخططات العالمية المتبعة (المرفقة بالملاحق) ولم تعتمد فقط على ارتفاع قيم البيليروبين إلى اكثر من 20 مع/دل.

ولا يوجد دليل احصائي واضح في الدراسات العالمية حول تأثير مدة ارتفاع قيم بيليروبين الدم على النوى السمعية, بينما وجدت دراستنا علاقة هامة ما بين يوم قبول الطفل المصاب بارتفاع البيليروبين ومدة بقاء البيليروبين مرتفعاً دون علاج وما بين الآذية السمعية.

كما يجب الإشارة إلى أن مسببات فرط بيليروبين الدم تعتبر وفقًا للعديد من الدراسات متعددة العوامل، وفي الحالات التي يحدث فيها فرط بيليروبين الدم بسبب عدم توافق الأنظمة الدموية ABO أو Rh يكون هناك زيادة في معدل انحلال الدم؛ وبالتالي قد تكون مستويات البيليروبين أعلى من الحالات الأخرى (194). وقد ميزت إحدى الدراسات بين هاتين المجموعتين، حيث أظهرت أن مستويات البيليروبين كانت أقل في المجموعة التي تعاني من اليرقان الفيزيولوجي المتفاقم مقارنة مع مجموعة توافق الأنظمة الدموية ABO (189).ولم نبحث في دراستنا على المسبب البدئي لارتفاع مستويات البيليروبين وتم التركيز على الاختبارات والنتائج السمعية بغض النظر عن العامل المسبب.

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة **<Amin et al>** (9) في أمريكا عام 2017 وشملت 93 رضيع لديهم فرط البيليروبين الشديد (البيليروبين أكثر من 20 ملغ/دل أو الذي يستوفي معايير نقل الدم). كانت نسبة اعتلال العصب السمعي 13٪. ارتبطت ذروة البيليروبين غير المباشر UB (وليس ذروة البيليروبين الكلي TSB أو نسبة البيليروبين إلى الألبومين BAMR) بالسمية السمعية ($P = 0.001$). وجدت هذه الدراسة ارتباط بين فرط بيليروبين الدم غير المقترن UB بالسمية السمعية المزمنة عند الرضع الذين تبلغ أعمارهم ≤ 34 أسبوعًا مع فرط البيليروبين الشديد، بينما لم تجد علاقة بين البيليروبين الكلي TSB أو نسبة البيليروبين إلى الألبومين BAMR مع السمية السمعية المزمنة.

ويمكن المقارنة مع دراسة **<Okhravi et al>** (13) في إيران عام 2014 وشملت 97 رضيع تم تقييمهم بتخطيط جدع الدماغ ABR، وتم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة فرط البيليروبين (البيليروبين أكثر من 18 ملغ/دل) شملت 48 رضيعاً، ومجموعة الشاهد شملت 49 رضيعاً. كان متوسط زمن الكمون للموجات I و III و V أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة فرط بيليروبين الدم مقارنةً بالشاهد ($P < 0.001$). بالإضافة إلى ذلك كان متوسط الفاصل بين الذرى (IPI) interpeak intervals للموجات I–III و I–V و III–V أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة فرط بيليروبين الدم مقارنة بالشاهد ($P < 0.001$). وجدت هذه الدراسة أن فرط بيليروبين الدم المرضي يسبب اضطرابًا حادًا في وظيفة جذع الدماغ؛ لذلك فإن التشخيص المبكر لليرقان عند حديثي الولادة للوقاية من التأثيرات العصبية السامة للبيليروبين أمر ضروري. ونظرًا لعدم إنشاء فحص السمع الوطني عند حديثي الولادة national neonatal hearing screening في إيران بعد توصي الدراسة بإجراء تخطيط جذع الدماغ للكشف عن السمية العصبية للبيليروبين في جميع الحالات المصابة بفرط بيليروبين الدم.

كما يمكن المقارنة مع دراسة **<Mandour et al>** (14) في مصر عام 2020 وشملت 100 رضيع تم تقييمهم بتخطيط جذع الدماغ ABR، وتم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة فرط البيليروبين (البيليروبين أكثر من 17 ملغ/دل وأقل من 30 ملغ/دل) شملت 60 رضيعاً، ومجموعة الشاهد شملت 40 رضيعاً. كان متوسط زمن الاستجابة للموجة الثالثة والخامسة من استجابة جذع الدماغ أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة فرط البيليروبين مقارنة بمجموعة الشاهد (P value < 0.001) في حين لم يظهر متوسط زمن الاستجابة للموجة الأولى فرقًا كبيرًا بين مجموعتي الدراسة (P value > 0.05). كان متوسط زمن الاستجابة بين الموجات I–III و I–V و III–V من استجابة جذع الدماغ أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة فرط البيليروبين مقارنة بمجموعة الشاهد. كان

هناك علاقة عكسية بين العمر والمتغيرات المدروسة. وجدت هذه الدراسة أن فرط بيليروبين الدم له تأثير سلبي على السمع عند حديثي الولادة وهو ما انعكس في معايير تخطيط جذع الدماغ بهذه الدراسة.

الجدول (15) المقارنة مع الدراسات العالمية

المتغير	دراستنا	<Amin et al>[9]	<Okhravi et al>[13]	<Mandour et al>[14]
المكان	سوريا	أمريكا	إيران	مصر
الزمان	2024	2017	2014	2020
العينة	61 رضيع منهم 37 فرط بيليربوين و24 شاهد	93 فرط بيليروبين شديد	97 رضيع منهم 48 فرط بيليربوين و49 شاهد	100 رضيع منهم 60 فرط بيليربوين و40 شاهد
نسبة اعتلال العصب السمعي	16.2%	13%	–	–
مقارنة زمن كمون موجات تخطيط جذع الدماغ	لم تجد دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث زمن كمون الموجة V	–	متوسط زمن الكمون للموجات I و III و V ومتوسط الفاصل بين الذرى للموجات I–III و I–V و III–V أعلى في	متوسط زمن الاستجابة للموجة الثالثة والخامسة ومتوسط زمن الاستجابة بين الموجات I–III و I–V و III–V

			مجموعة فرط البيليروبين	أعلى في مجموعة فرط البيليروبين
عوامل الخطر لتطور اعتلال العصب السمعي	يوم القبول الأكثر من 5 أيام ثم البيليروبين غير المباشر الأكثر من 20 ملغ/دل ثم وصول البيليروبين للحاجة لتبديل الدم	ذروة البيليروبين غير المباشر وليس ذروة البيليروبين الكلي	–	–

خلاصة الدراسات :

فيم يتعلق بنسبة اعتلال العصب السمعي في مجموعة فرط البيليروبين وجدت دراستنا أن اعتلال العصب السمعي موجود عند 16.2% وهو ما يتوافق مع الدراسات العالمية المشابهة حيث في دراسة **<Amin et al>** (9) كانت نسبة اعتلال العصب السمعي في مجموعة فرط البيليروبين 13٪.

عند مقارنة زمن كمون الموجة الخامسة بين المجموعتين لم تجد دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين، بينما في دراسة **<Okhravi et al>** (13) كان متوسط زمن الكمون للموجات I وIII وV أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة فرط بيليروبين الدم مقارنةً بالشاهد. بالإضافة إلى ذلك كان متوسط الفاصل بين الذرى (interpeak intervals) IPI للموجات I–III و I–V و III–V أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة فرط بيليروبين الدم مقارنة بالشاهد، وفي دراسة **<Mandour et al>** (14) كان متوسط زمن الاستجابة للموجة الثالثة والخامسة من استجابة جذع الدماغ أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة فرط البيليروبين مقارنة بمجموعة الشاهد في حين لم يظهر متوسط زمن الاستجابة للموجة الأولى فرقًا كبيرًا بين مجموعتي الدراسة، وكان متوسط زمن الاستجابة بين الموجات I–III و I–V و III–V من استجابة جذع الدماغ أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة فرط البيليروبين مقارنة بمجموعة الشاهد, بينما لم ندرس في بحثنا الفواصل الزمنية بين الموجات واقتصرت على زمن كمون الموجة الخامسة لأهميتها السريرية.

بالنسبة لعوامل الخطر لتطور اعتلال العصب السمعي وجدت دراستنا أن أهم عوامل الخطر هي يوم القبول الأكثر من 5 أيام ثم البيليروبين غير المباشر الأكثر من 20 ملغ/دل ثم وصول البيليروبين للحاجة لتبديل الدم، كما وجدت أن كلاً من: البيليروبين الكلي الأكثر من 20 ملغ/دل، والبيليروبين المباشر الأكثر من 2 ملغ/دل، والعمر الحملي 36 أسبوع، والجنس الأنثوي، والوزن الأقل من 2500 غرام لا تعتبر من عوامل الخطر لتطور اعتلال العصب السمعي في مجموعة فرط البيليروبين. وهو ما يتفق مع الدراسات العالمية المشابهة حيث في دراسة **<Amin et al>**[9] وجدت ارتباط فرط بيليروبين الدم غير المباشر بالسمية السمعية المزمنة عند الرضع، بينما لم تجد علاقة بين البيليروبين الكلي أو نسبة البيليروبين إلى الألبومين مع السمية السمعية المزمنة.

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدت دراستنا أن نسبة الاعتلال العصبي السمعي عند الأطفال المصابين بفرط البيليروبين بلغت 16.2%، ووجدت أن أهم عوامل الخطر لتطور اعتلال عصبي سمعي هي يوم القبول الأكثر من 5 أيام ثم البيليروبين غير المباشر الأكثر من 20 ملغ/دل ثم وصول قيمة البيليروبين الكلي لحد الحاجة لتبديل الدم، بينما وجدت أن كلاً من البيليروبين الكلي الأكثر من 20 ملغ/دل، والبيليروبين المباشر الأكثر من 2 ملغ/دل، والعمر الحملي 36 أسبوع، والجنس الأنثوي، والوزن الأقل من 2500 غرام لا تعتبر من عوامل الخطر لتطور اعتلال عصبي سمعي. وجدت دراستنا فرقاً هام إحصائياً عند مقارنة كل من البيليروبين الكلي والبيليروبين غير المباشر مع وجود أو غياب الاعتلال العصبي السمعي، ولم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة البيليروبين المباشر. وجدت دراستنا علاقة طردية هامة إحصائياً بين البيليروبين الكلي وزمن الموجة الخامسة في العينة، ووجدت أيضاً علاقة طردية هامة إحصائياً بين البيليروبين غير المباشر وزمن الموجة الخامسة في العينة، بينما لم تجد علاقة هامة إحصائياً في مجموعة فرط البيليروبين وفي مجموعة الشاهد كلاً على حدة. عند إجراء اختبار البث الأذني الصوتي كانت نسبة النتيجة الإيجابية الكاذبة (refer مع ABR طبيعي) 71.4٪، ونسبة النتيجة السلبية الكاذبة (pass مع غياب ABR) 9.25%

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء اختبار البيليروبين غير المباشـــر بشـــكل روتيني عند الأطفال المصـــابين بارتفاع بيليروبين الدم وخصوصاً الأطفال المقبولين ضمن وحدات المشافي وفي أقسام العناية.
- ضرورة البدء بعلاج فرط بيليروبين الدم بشكل باكر حسب التوصيات والمخططات العالمية المتبعة.
- إجراء دراسة طولانية لمعرفة تأثير علاج فرط البيليروبين وخفض مستوياته على سير الاعتلال العصبي السمعي.

- ضرورة الالتزام بتوصيات برنامج المسح السمعي الوطني.
- إجراء دراسة تشمل عينة أوسع.

المراجع

1. Diseases of Ear, Nose and Throat & Head and Neck Surgery, 7th Edition, PL Dhingra, Shruti Dhingra and Deeksha Dhingra,,2018 . p:44,45
2. Harlor AD, Bower C, Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening. Pediatrics. 2009 Oct 1;124(4):1252-63.
3. Corujo-Santana C, Falcón-González JC, Borkoski-Barreiro SA, Pérez-Plasencia D, Ramos-Macías Á. The relationship between neonatal hyperbilirubinemia and sensorineural hearing loss. Acta Otorrinolaringologica (English Edition). 2015 Nov 1;66(6):326-31.
4. Vos B, Senterre C, Lagasse R, Levêque A. Newborn hearing screening programme in Belgium: a consensus recommendation on risk factors. BMC pediatrics. 2015 Dec;15(1):1-4.
5. Bielecki I, Horbulewicz A, Wolan T. Risk factors associated with hearing loss in infants: an analysis of 5282 referred neonates. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2011 Jul 1;75(7):925-30.
6. Queensland Clinical Guidelines , Neonatal jaundice .December 2022
7. Bhutani VK, Wong R. Bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). InSeminars in Fetal and Neonatal Medicine 2015 Feb 1 (Vol. 20, No. 1, p. 1). Elsevier.
8. Olds C, Oghalai JS. Bilirubin-induced audiologic injury in preterm infants. Clinics in perinatology. 2016 Jun 1;43(2):313-23.
9. Amin SB, Saluja S, Saili A, Orlando M, Wang H, Laroia N, Agarwal A. Chronic auditory toxicity in late preterm and term infants with significant hyperbilirubinemia. Pediatrics. 2017 Oct 1;140(4).
10. Amin SB, Wang H, Laroia N, Orlando M. Unbound bilirubin and auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. The Journal of pediatrics. 2016 Jun 1;173:84-9
11. Scott-Brown's Otorhinolaryngology head & Neck Surgery, 8th Edition , Vol.2 ,2018, pgs:873-874
12. De Siati RD, Rosenzweig F, Gersdorff G, Gregoire A, Rombaux P, Deggouj N. Auditory neuropathy spectrum disorders: from diagnosis to treatment: literature review and case reports. Journal of clinical medicine. 2020 Apr;9(4):1074.
13. Okhravi T, Eslami ST, Ahmadi AH, Nassirian H, Najibpour R. Evaluation of auditory brain stems evoked response in newborns with pathologic hyperbilirubinemia in Mashhad, Iran. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2015 Feb;17(2).

14. Mandour YM, El Sayed MA, El sayed Morgan A, Bassam R, Fadl H. Audiological assessment of neonatal hyperbilirubinemia. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2020 Aug 1;135:110126.
15. Heine P. A. (2004). Anatomy of the ear. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 34(2), 379–395.
16. Sriperumbudur, K. K., Appali, R., Gummer, A. W., & van Rienen, U. (2020). Neural Tissue Degeneration in Rosenthal's Canal and Its Impact on Electrical Stimulation of the Auditory Nerve by Cochlear Implants: An Image-Based Modeling Study. International journal of molecular sciences, 21(22), 8511.
17. Braga, J., Samir, C., Risser, L., Dumoncel, J., Descouens, D., Thackeray, J. F., Balaresque, P., Oettlé, A., Loubes, J. M., & Fradi, A. (2019). Cochlear shape reveals that the human organ of hearing is sex-typed from birth. Scientific reports, 9(1), 10889.
18. Cummings Otolaryngology–Head And Neck 7th Ed 2021 P2334
19. Mudry A. (2001). The origin of eponyms used in cochlear anatomy. Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 22(2), 258–263.
20. Seikel, J. A., Drumright, D. G., Hudock, D. J. (2023). Anatomy & Physiology for Speech, Language, and Hearing. United States: Plural Publishing, Incorporated.
21. World Health Organization. Primary ear and hearing care training resource. Advanced level. [online], http://www.who.int/pbd/deafness/activities/hearing_care/advanced.pdf (2006).
22. Starr, A., Picton, T. W., Sininger, Y., Hood, L. J.& Berlin, C. I. Auditory neuropathy. *Brain* **119**,741–754 (1996).
23. Zeng, F.-G., Kong, Y.-Y., Michalewski, H. J. & Starr, A. Perceptual consequences of disrupted auditory nerve activity. *J.Neurophysiol.* **93**, 3050–3063 (2005).
24. Moser, T. *et al.* Diagnostik und therapie der auditorischen synaptopathie/neuropathie. *HNO* **54**, 833–841 (in German) (2006).
25. Sutton, G. J. *et al.* Assessment and management of auditory neuropathy/auditory dys-synchrony: a recommended protocol. *Newborn Hearing Screening Programme England)* [online] ,https://www.escholar.manchester.ac.uk/uk-ac-man-scw:1d33279 (2004).
26. Starr, A., Zeng, F. G., Michalewski, H. J. & Moser, T. in *The Senses: A Comprehensive Reference Vol 3.Ch. 23* (eds Basbaum, A. I. *et al.*) 397–412 (Academic Press,2008).

27. Penido, R. C. & Isaac, M. L. Prevalence of auditory neuropathy spectrum disorder in an auditory health care service. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **79**, 429–433 (2013).
28. Rance, G. *et al.* Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear Hear.* **20**, 238–252 (1999).
29. Foerst, A. *et al.* Prevalence of auditory neuropathy/synaptopathy in a population of children with profound hearing loss. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.***70**, 1415–1422 (2006).
30. Rodríguez-Ballesteros, M. *et al.* A multicenter study on the prevalence and spectrum of mutations in the otoferlin gene (*OTOF*) in subjects with nonsyndromic hearing impairment and auditory neuropathy. *Hum. Mutat.* **29**, 823–831 (2008) 41. 11
31. Thirlwall, A. S., Brown, D. J., McMillan, P. M.,Barker, S. E. & Lesperance, M. M. Phenotypic characterization of hereditary hearing impairment linked to DFNA25. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 129,830–835 (2003).
32. Yasunaga, S. *et al.* A mutation in *OTOF*, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat. Genet.* **21**, 363–369 (1999).
33. Varga, R. *et al.* OTOF mutations revealed by genetic analysis of hearing loss families including a potential temperature sensitive auditory neuropathy allele. *J. Med. Genet.* **43**, 576–581 (2006).
34. Marlin, S. *et al.* Temperature-sensitive auditory neuropathy associated with an otoferlin mutation:deafening fever! *Biochem. Biophys. Res. Commun.***394**, 737–742 (2010).
35. Wang, D.-Y. *et al.* Screening mutations of *OTOF* gene in Chinese patients with auditory neuropathy, including a familial case of temperature-sensitive auditory neuropathy. *BMC Med. Genet.* **11**, 79 (2010).
36. Romanos, J. *et al.* Novel *OTOF* mutations in Brazilian patients with auditory neuropathy. *J. Hum. Genet.* **54**, 382–385 (2009).
37. Matsunaga, T. *et al.* A prevalent founder mutation and genotype–phenotype correlations of *OTOF* in Japanese patients with auditory neuropathy. *Clin. Genet.* **82**, 425–432 (2012).
38. McNeil, P. L. & Kirchhausen, T. An emergency response team for membrane repair. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **6**, 499–505 (2005).
39. Liu, J. *et al.* Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat. Genet.* **20**, 31–36 (1998).

40. Bansal, D. *et al.* Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* **423**, 168–172 (2003).
41. Greene, C. C. *et al.* DFNA25, a novel locus for dominant nonsyndromic hereditary hearing impairment, maps to 12q21-24. *Am. J. Hum. Genet.***68**, 254–260 (2001)
42. Seal, R. P. *et al.* Sensorineural deafness and seizures in mice lacking vesicular glutamate transporter 3. *Neuron* **57**, 263–275 (2008)
43. Ruel, J. *et al.* Impairment of *SLC17A8* encoding vesicular glutamate transporter-3, VGLUT3, underlies nonsyndromic deafness DFNA25 and inner hair cell dysfunction in null mice. *Am. J. Hum. Genet.* **83**,278–292 (2008).
44. Obholzer, N. *et al.* Vesicular glutamate transporter 3 is required for synaptic transmission in zebrafish hair cells. *J. Neurosci.* **28**, 2110–2118 (2008).
45. Petek, E. *et al.* Molecular characterization of a 12q22-q24 deletion associated with congenital deafness: confirmation and refinement of the DFNA25 locus. *Am. J. Med. Genet. A* **117A**, 122–126 (2003).
46. Baig, S. M. *et al.* Loss of Cav1.3 (*CACNA1D*) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness. *Nat. Neurosci.* **14**, 77–84 (2011).
47. Platzer, J. *et al.* Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca2+ channels. *Cell* **102**, 89–97 (2000).
48. Yu-Wai-Man, P. *et al.* Multi-system neurological disease is common in patients with *OPA1* mutations. *Brain* **133**, 771–786 (2010).
49. La Morgia, C., Carbonelli, M., Barboni, P., Sadun, A. A. & Carelli, V. Medical management of hereditary optic neuropathies. *Front. Neurol.* **5**, 141 (2014).
50. Alexander, C. *et al. OPA1*, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat. Genet.* **26**,211–215 (2000).
51. Schoen, C. J. *et al.* Increased activity of *Diaphanous homolog 3 (DIAPH3)/diaphanous* causes hearing defects in humans with auditory neuropathy and in *Drosophila*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **107**,13396–13401 (2010).
52. Schoen, C. J., Burmeister, M. & Lesperance, M. M. *Diaphanous homolog 3 (Diap3)* overexpression causes progressive hearing loss and inner hair cell defects in a transgenic mouse model of human deafness.*PLoS ONE* **8**, e56520 (2013).
53. Kirkim, G., Serbetcioglu, B., Erdag, T. K. & Ceryan, K. The frequency of auditory neuropathy detected by universal newborn hearing screening program. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **72**, 1461–1469(2008).

54. Schulman-Galambos, C. & Galambos, R. Brain stem evoked response audiometry in newborn hearing screening. *Arch. Otolaryngol.* **105**, 86–90 (1979).
55. Oh, W. *et al.* Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **112**, 773–779 (2003).
56. Olds, C. & Oghalai, J. S. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **20**, 42–46 (2015).
57. Smith, C. M., Barnes, G. P., Jacobson, C. A. & Oelberg, D. G. Auditory brainstem response detects early bilirubin neurotoxicity at low indirect bilirubin values. *J. Perinatol.* **24**, 730–732 (2004).
58. Amatuzzi, M. G. *et al.* Selective inner hair cell loss in premature infants and cochlea pathological patterns from neonatal intensive care unit autopsies. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **127**, 629–636 (2001).
59. Uziel, A., Marot, M. & Pujol, R. The Gunn rat: an experimental model for central deafness. *Acta Otolaryngol.* **95**, 651–656 (1983).
60. Haustein, M. D. *et al.* Acute hyperbilirubinaemia induces presynaptic neurodegeneration at a central glutamatergic synapse. *J. Physiol.* **588**, 4683–4693 (2010).
61. Spencer, R. F., Shaia, W. T., Gleason, A. T., Sismanis, A. & Shapiro, S. M. Changes in calcium-binding protein expression in the auditory brainstem nuclei of the jaundiced Gunn rat. *Hear. Res.* **171**, 129–141 (2002).
62. Attias, J., Raveh, E., Aizer-Dannon, A.,Bloch-Mimouni, A. & Fattal-Valevski, A. Auditory system dysfunction due to infantile thiamine deficiency:long-term auditory sequelae. *Audiol. Neurootol.* **17**,309–320 (2012).
63. Oishi, K. *et al.* Targeted disruption of *Slc19a2*, the gene encoding the high-affinity thiamin transporter Thtr-1, causes diabetes mellitus, sensorineural deafness and megaloblastosis in mice. *Hum. Mol.Genet.* **11**, 2951–2960 (2002).
64. Liberman, M. C., Tartaglini, E., Fleming, J. C. & Neufeld, E. J. Deletion of *SLC19A2*, the high affinity thiamine transporter, causes selective inner hair cell loss and an auditory neuropathy phenotype. *J. Assoc.Res. Otolaryngol.* **7**, 211–217 (2006).
65. Yang, C.-H., Schrepfer, T. & Schacht, J. Age-related hearing impairment and the triad of acquired hearing loss. *Front. Cell. Neurosci.* **9**, 276 (2015).
66. Henry, W. R. & Mulroy, M. J. Afferent synaptic changes in auditory hair cells during noise-induced temporary threshold shift. *Hear. Res.* **84**, 81–90 (1995).

67. Puel, J. L., Pujol, R., Ladrech, S. & Eybalin, M. α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid electrophysiological and neurotoxic effects in the guinea-pig cochlea. *Neuroscience* **45**, 63–72 (1991).
68. Puel, J. L., Ruel, J., Gervais d'Aldin, C. & Pujol, R. Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss. *Neuroreport* **9**, 2109–2114 (1998).
69. Stamataki, S., Francis, H. W., Lehar, M., May, B. J. & Ryugo, D. K. Synaptic alterations at inner hair cells precede spiral ganglion cell loss in aging C57BL/6J mice. *Hear. Res.* **221**, 104–118 (2006).
70. Kujawa, S. G. & Liberman, M. C. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after 'temporary' noise-induced hearing loss. *J. Neurosci.* **29**, 14077 (2009).
71. Sergeyenko, Y., Lall, K., Liberman, M. C. & Kujawa, S. G. Age-related cochlear synaptopathy: an early-onset contributor to auditory functional decline. *J. Neurosci.* **33**, 13686–13694 (2013).
72. Kujawa, S. G. & Liberman, M. C. Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss. *Hear. Res.* **330**(Pt B), 191–199 (2015).
73. Hakuba, N., Koga, K., Gyo, K., Usami, S. I. & Tanaka, K. Exacerbation of noise-induced hearing loss in mice lacking the glutamate transporter GLAST. *J. Neurosci.* **20**, 8750–8753 (2000).
74. Meyer, A. C. *et al.* Tuning of synapse number, structure and function in the cochlea. *Nat. Neurosci.* **12**,444–453 (2009).
75. Furman, A. C., Kujawa, S. G. & Liberman, M. C. Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. *J. Neurophysiol.* **110**,577–586 (2013).
76. Bourien, J. *et al.* Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. *J. Neurophysiol.* **112**, 1025–1039 (2014).
77. Wan, G., Gómez-Casati, M. E., Gigliello, A. R., Liberman, M. C. & Corfas, G. Neurotrophin-3 regulates ribbon synapse density in the cochlea and induces synapse regeneration after acoustic trauma. *eLIFE* **3**,e03564 (2014).
78. Schaette, R. & McAlpine, D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J. Neurosci.* **31**,13452–13457 (2011).
79. Starr, A. *et al.* Absence of both auditory evoked potentials and auditory percepts dependent on timing cues. *Brain* **114**, 1157–1180 (1991).

80. Starr, A. *et al.* Cochlear receptor (microphonic and summating potentials, otoacoustic emissions) and auditory pathway (auditory brain stem potentials) activity in auditory neuropathy. *Ear Hear.* **22**, 91 (2001).
81. Santarelli, R. *et al.* Abnormal cochlear potentials from deaf patients with mutations in the otoferlin gene. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* **10**, 545–556 (2009).
82. Pauli-Magnus, D. *et al.* Detection and differentiation of sensorineural hearing loss in mice using auditory steady-state responses and transient auditory brainstem responses. *Neuroscience* **149**, 673–684 (2007)
83. Lacas-Gervais, S. *et al.* βIVΣ1 spectrin stabilizes the nodes of Ranvier and axon initial segments. *J. Cell Biol.* **166**, 983–990 (2004)
84. Raza AF, Aryal S, Prabhu P. Indicators for cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder: A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2023 Nov;174:111737.
85. Jeschke, M. & Moser, T. Considering optogenetic stimulation for cochlear implants. *Hear. Res.* **322**,224–234 (2015).
86. Akil, O. *et al.* Restoration of hearing in the VGLUT3 knockout mouse using virally mediated gene therapy. *Neuron* **75**, 283–293 (2012).
87. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [online] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT02132130 (2015).
88. Kamisako, T., Kobayashi, Y., Takeuchi, K., Ishihara, T., Higuchi, K., Tanaka, Y., Gabazza, E. C., & Adachi, Y. (2000). Recent advances in bilirubin metabolism research: the molecular mechanism of hepatocyte bilirubin transport and its clinical relevance. Journal of gastroenterology, 35(9), 659–664.
89. Vítek, L., & Ostrow, J. D. (2009). Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects. Current pharmaceutical design, 15(25), 2869–2883.
90. Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M, et al. Neonatal Jaundice. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/
91. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, et al.; Initial Clinical Testing Evaluation and Risk Assessment for Universal Screening for Hyperbilirubinemia Screening Group. Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. J Pediatr.2013;162(3):477-482.
92. Ahmad M, Rehman A, Adnan M, Surani MK. Acute bilirubin encephalopathy and its associated risk factors in a tertiary care hospital, Pakistan. Pak J Med Sci. 2020 Sep-Oct;36(6):1189-1192.

93. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics.2011;128(4):e925-e931.
94. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF.Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or = 35 weeks' gestation:an update with clarifications. Pediatrics. 2009;124(4):1193-1198
95. Brites D, Fernandes A, Falcão AS, Gordo AC, Silva RFM, Brito MA. Biological risks for neurological abnormalities associated with hyperbilirubinemia. J Perinatol. 2009; 29(Suppl 1):S8–13.
96. Brites D. The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation. Front Pharmacol. 2012; 3:88.
97. Brito MA, Lima S, Fernandes A, et al. Bilirubin injury to neurons: contribution of oxidative stress and rescue by glycoursodeoxycholic acid. Neurotoxicology. 2008; 29:259–69.
98. Fernandes A, Falcão AS, Abranches E, et al. Bilirubin as a determinant for altered neurogenesis,neuritogenesis, and synaptogenesis. Dev Neurobiol. 2009; 69:568–82.
99. Haustein MD, Read DJ, Steinert JR, Pilati N, Dinsdale D, Forsythe ID. Acute hyperbilirubinaemia induces presynaptic neurodegeneration at a central glutamatergic synapse. J Physiol. 2010;588:4683–93. [PubMed: 20937712]
100. Belal AJ. Effect of hyperbilirubinemia on the inner ear in Gunn rats. J Laryngol Otol. 1975;89:259–65.
101. Uziel A, Marot M, Pujol R. The Gunn rat: an experimental model for central deafness. Acta Otolaryngol. 1983; 95:651–6.
102. Matkin N, Carhart R. Auditory profiles associated with Rh incompatibility. Arch Otolaryngol. 1966; 84:502–13.
103. Maricich SM, Xia A, Mathes EL, et al. Atoh1-lineal neurons are required for hearing and for the survival of neurons in the spiral ganglion and brainstem accessory auditory nuclei. J Neurosci. 2009; 29:11123–33.
104. Xia A, Gao SS, Yuan T, et al. Deficient forward transduction and enhanced reverse transduction in the alpha tectorin C1509G human hearing loss mutation. Dis Model Mech. 2010; 3:209–23.
105. Oghalai JS. The cochlear amplifier: augmentation of the traveling wave within the inner ear. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 12:431–8.
106. Oghalai JS. Chlorpromazine inhibits cochlear function in guinea pigs. Hear Res. 2004; 198:59–68.

107. Diamond I, Schmid R. Experimental bilirubin encephalopathy. The mode of entry of bilirubin-14C into the central nervous system. J Clin Invest. 1966; 45:678–89.
108. Rance G. Auditory neuropathy/dys-synchrony and its perceptual consequences. Trends Amplif.2005; 9:1–43.
109. Nickisch A, Massinger C, Ertl-Wagner B, von Voss H. Pedaudiologic findings after severe neonatal hyperbilirubinemia. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009; 266:207–12.
110. Saluja S, Agarwal A, Kler N, Amin S. Auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010; 74:1292–7.
111. Hulzebos CV, van Dommelen P, Verkerk PH, Dijk PH, Van Straaten HLM. Evaluation of treatment thresholds for unconjugated hyperbilirubinemia in preterm infants: effects on serum bilirubin and on hearing loss? PLoS One. 2013; 8:e62858.
112. Martínez-Cruz CF, García Alonso-Themann P, Poblano A, Cedillo-Rodríguez IA. Hearing and neurological impairment in children with history of exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia. Int J Pediatr. 2014; 2014:605828.
113. Ahlfors CE, Parker AE. Unbound bilirubin concentration is associated with abnormal automated auditory brainstem response for jaundiced newborns. Pediatrics. 2008; 121:976–8.
114. Jiang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. Changes in BAER wave amplitudes in relation to total serum bilirubin level in term neonates. Eur J Pediatr. 2009; 168:1243–50.
115. Guo X, Pu X, An T, Li Q, Qiu M. Characteristics of brainstem auditory evoked potential of neonates with mild or moderate hyperbilirubinemia. Neural Regen Res. 2007; 2:660–4.
116. Sharma P, Chhangani N, Meena K. Brainstem evoked response audiometry (BAER) in neonates with hyperbilirubinemia. Indian J Pediatr. 2006; 73:413–16.
117. Wong V, Chen W, Wong K. Short- and long-term outcome of severe neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. J Child Neurol. 2006; 21:309–15.
118. Chen W, Wong V, Wong K. Neurodevelopmental outcome of severe neonatal hemolytic hyperbilirubinemia. J Child Neurol. 2006; 21:474–9
119. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of

gestation [published correction appears in Pediatrics.2004;114(4):1138]. Pediatrics. 2004;114(1):297-316.

120. Ip S, Chung M, Kulig J, et al.; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics. 2004;114(1):e130-e153.
121. Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. J Perinatol.2009;29(9):612-617.
122. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants.Pediatrics. 2008;121(1):e170-e179.
123. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. Arch Dis Child. 2005;90(4):415-421
124. U.S. Preventive Services Task Force. Screening of infants for hyperbilirubinemia to prevent chronic bilirubin encephalopathy: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Pediatrics.2009;124(4):1172-1177.
125. American Academy of Family Physicians. Clinical recommendations:hyperbilirubinemia, infants. http://www.aafp.org/patient-care/clinicalrecommendations/all/hyperbilirubinemia.html. Accessed March 10, 2014.
126. Trikalinos TA, Chung M, Lau J, Ip S. Systematic review of screening for bilirubin encephalopathy in neonates. Pediatrics. 2009;124(4):1162-1171.
127. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and phototherapy use. Pediatrics. 2009;124(4):1031-1039.
128. Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad AA, Fernando A, Shattuck KE. Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. Clin Chem. 2005;51(3):540-544.
129. Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. Pediatrics. 2004;114(4):917-924.
130. Barrington KJ, Sankaran K; Canadian Paediatric Society; Fetus and Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of

hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. http://www.cps.ca/en/documents/position/hyperbilirubinemia-newborn Accessed January 20, 2014.

131. Varvarigou A, Fouzas S, Skylogianni E, Mantagou L, Bougioukou D, Mantagos S. Transcutaneous bilirubin nomogram for prediction of significant neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics. 2009;124(4):1052-1059.
132. Besser I, Perry ZH, Mesner O, Zmora E, Toker A. Yield of recommended blood tests for neonates requiring phototherapy for hyperbilirubinemia.Isr Med Assoc J. 2010;12(4):220-224.
133. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156(7):669-672.
134. Al-Saedi SA. Rebound hyperbilirubinemia in term infants after phototherapy. Saudi Med J. 2002;23(11):1394-1397.
135. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD007969.
136. Akobeng AK. Neonatal jaundice. Clin Evid Concise. 2004;12:84-85.
137. Newman TB, Kuzniewicz MW, Liljestrand P, Wi S, McCulloch C, Escobar GJ. Numbers needed to treat with phototherapy according to American Academy of Pediatrics guidelines. Pediatrics. 2009;123(5):1352-1359.
138. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Källén B. Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(4 pt 2):e733-e739.
139. Dahlquist G, Kallen B. Indications that phototherapy is a risk factor for insulin-dependent diabetes. Diabetes Care. 2003;26(1):247-248.
140. Matichard E, Le Hénanff A, Sanders A, Leguyadec J, Crickx B, Descamps V. Effect of neonatal phototherapy on melanocytic nevus count in children. Arch Dermatol. 2006;142(12):1599-1604.
141. Bauer J, Büttner P, Luther H, Wircker TS, Möhrle M, Garbe C. Blue light phototherapy of neonatal jaundice does not increase the risk for melanocytic nevus development. Arch Dermatol. 2004;140(4):493-494.
142. Kemper K, Forsyth B, McCarthy P. Jaundice, terminating breast-feeding, and the vulnerable child. Pediatrics. 1989;84(5):773-778.
143. Brethauer M, Carey L. Maternal experience with neonatal jaundice.MCN Am J Matern Child Nurs. 2010;35(1):8-14.

144. Usatin D, Liljestrand P, Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Effect of neonatal jaundice and phototherapy on the frequency of first-year outpatient visits. Pediatrics. 2010;125(4):729-734.
145. Downs MP SG. Identification audiometry for neonates: a preliminary report. J Aud Res. 1964;4:69-80.
146. Downs MP, Yoshinaga-Itano C. The efficacy of early identification and intervention for children with hearing impairment. Pediatr Clin North Am. 1999;46:79-87.
147. Northern JL. Marion Downs: Her life and legacy (1914-2014). Int J Audiol.2015;54:289-90.
148. Joint Committee on Infant Hearing. 1994 position statement. ASHA 1994;36:38-41.
149. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, et al. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. Pediatrics. 2014;133:55-62.
150. Coenraad S, Goedegebure A, van Goudoever JB, Hoeve LJ. Risk factors for sensorineural hearing loss in NICU infants compared to normal hearing NICU controls. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74:999-1002.
151. Thompson DC, McPhillips H, David RL, et al. Universal newborn hearing screening:Summary of evidence. JAMA. 2001;286:2000–10.
152. Sokol J, Hyde M. Hearing Screening. Pediatr Rev. 2002;23:155-62.
153. Norton SJ, Gorga MP, Widen JE, et al. Identification of Neonatal Hearing Impairment:Evaluation of Transient Evoked Otoacoustic Emission, Distortion Product Otoacoustic Emission, and Auditory Brain Stem Response Test Performance. Ear Hear.2000;21:508-28.
154. Foust T, Eiserman W, Shisler L, Geroso A. Using otoacoustic emissions to screen young children for hearing loss in primary care settings. Pediatrics. 2013;132:118-23.
155. Janssen T. A review of the effectiveness of otoacoustic emissions for evaluating hearing status after newborn screening. Otol Neurotol. 2013;34:1058-63.
156. Richardson MP, Williamson TJ, Reid A, Tarlow MJ, Rudd PT. Otoacoustic emissions as a screening test for hearing impairment in children recovering from acute bacterial meningitis. Pediatrics. 1998;102:1364-8.
157. White KR, Vohr BR, Maxon AB, Behrens TR, McPherson MG, Mauk GW. Screening all newborns for hearing loss using transient evoked otoacoustic emissions. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1994;29:203-17.

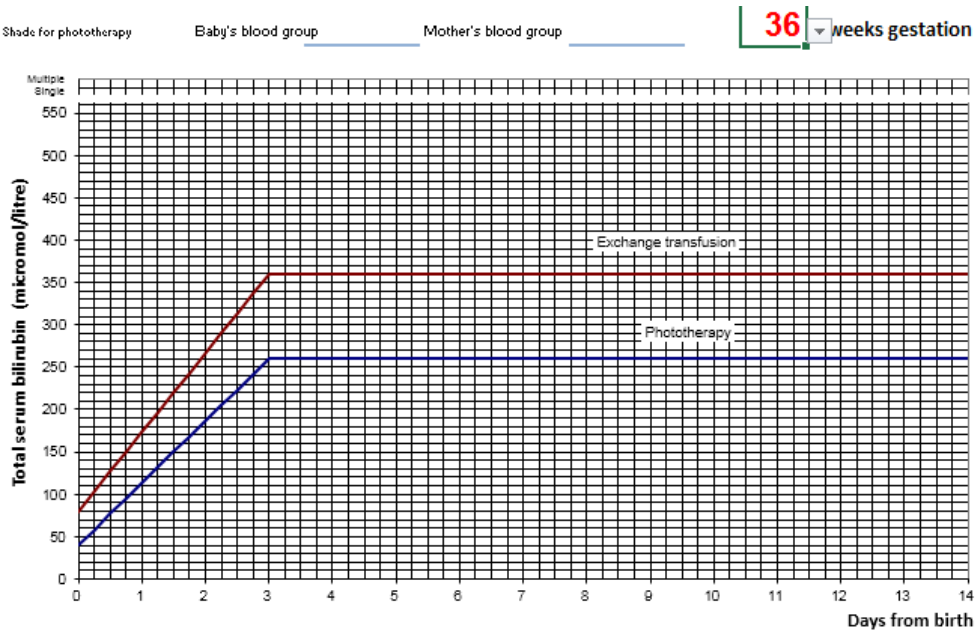
158. Eiserman WD, Hartel DM, Shisler L, Buhrmann J, White KR, Foust T. Using otoacoustic emissions to screen for hearing loss in early childhood care settings. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72:475-82.
159. Wroblewska-Seniuk K, Chojnacka K, Pucher B, Szczapa J, Gadzinowski J, Grzegorowski M. The results of newborn hearing screening by means of transient evoked otoacoustic emissions. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;69:1351-7.
160. Szyfter W, Wrobel M, Radziszewska-Konopka M, Szyfter-Harris J, Karlik M. Polish universal neonatal hearing screening program-4-year experience (2003-2006). Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72:1783-7.
161. Akinpelu OV, Peleva E, Funnell WR, Daniel SJ. Otoacoustic emissions in newborn hearing screening: a systematic review of the effects of different protocols on test outcomes. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78:711-7.
162. Avan P, Buki B, Maat B, Dordain M, Wit HP. Middle ear influence on optoacoustic emissions. I: noninvasive investigation of the human transmission apparatus and comparison with model results. Hear Res. 2000;140:189-201.
163. Chhajed M, Madaan P, Saini L, Kaur S, Udani V. Normative Values for Auditory Brainstem Responses and Wave V Thresholds in Indian Neonates and Infants. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Dec;74(Suppl 3):3658-3661.
164. Hearing JCoI. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. Pediatrics. 2007;120:898-921.
165. Papacharalampous GX, Nikolopoulos TP, Davilis DI, Xenellis IE, Korres SG.Universal newborn hearing screening, a revolutionary diagnosis of deafness: real benefits and limitations. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;268:1399-406.
166. Yoshinaga-Itano C. Early intervention after universal neonatal hearing screening:impact on outcomes. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2003;9:252-66
167. Yoshinaga-Itano C. Levels of evidence: universal newborn hearing screening (UNHS)and early hearing detection and intervention systems (EHDI). J Commun Disord.2004;37:451-65.
168. Nikolopoulos TP. Neonatal hearing screening: what we have achieved and what needs to be improved. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79:635-7.
169. Keren R, Helfand M, Homer C, McPhillips H, Lieu TA. Projected cost-effectiveness of statewide universal newborn hearing screening. Pediatrics. 2002;110:855-64.

170. Schroeder L, Petrou S, Kennedy C, et al. The economic costs of congenital bilateral permanent childhood hearing impairment. Pediatrics. 2006;117:1101-12.
171. Berg AL, Spitzer JB, Towers HM, Bartosiewicz C, Diamond BE. Newborn hearing screening in the NICU: profile of failed auditory brainstem response/passed otoacoustic emission. Pediatrics. 2005;116:933-8.
172. Clemens CJ, Davis SA, Bailey AR. The false-positive in universal newborn hearing screening. Pediatrics. 2000;106:E7
173. Lin HC, Shu MT, Lee KS, Lin HY, Lin G. reducing false positives in newborn hearing screening program: how and why. Otol Neurotol. 2007;28:788-92.
174. Rohlfs AK, Wiesner T, Drews H, et al. Interdisciplinary approach to design, performance, and quality management in a multicenter newborn hearing screening project: introduction, methods, and results of the newborn hearing screening in Hamburg (Part I). Eur J Pediatr. 2010;169:1353-60.
175. Olusanya BO. Neonatal hearing screening and intervention in resource-limited settings: an overview. Arch Dis Child. 2012;97:654-9.
176. Rohlfs AK, Wiesner T, Drews H, et al. Interdisciplinary approach to design, performance, and quality management in a multicenter newborn hearing screening project. Discussion of the results of newborn hearing screening in Hamburg (part II). Eur J Pediatr. 2010; 169:1453-63
177. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. Semin Fetal Neonatal Med. 2015;20(1):42-6.
178. Corujo-Santana C, Falcón-González JC, Borkoski-Barreiro SA, Pérez-Plasencia D, Ramos-Macías Á. The relationship between neonatal hyperbilirubinemia and sensorineural hearing loss. Acta Otorrinolaringol Esp. 2015;66(6):326-31.
179. Okhravi T, Tarvij Eslami S, Hushyar Ahmadi A, Nassirian H, Najibpour R. Evaluation of auditory brain stems evoked response in newborns with pathologic hyperbilirubinemia in Mashhad, iran. iran Red Crescent Med J. 2015;17(2):e18288.
180. Panahi R, Jafari Z, Sheibanizade A, Salehi M, Esteghamati A, Hasani S. The Relationship between the behavioral hearing thresholds and maximum bilirubin levels at birth in children with a history of neonatal hyperbilirubinemia. iran J Otorhinolaryngol. 2013;25(72):127-34.
181. Peyvandi AA, Eftekharian A, Goljanian A, Alani N. The relationship between severe hyperbilirubinemia and abnormal Auditory Brainstem Response in children. int J Pediatr. 2014;2(3.3):5-10.

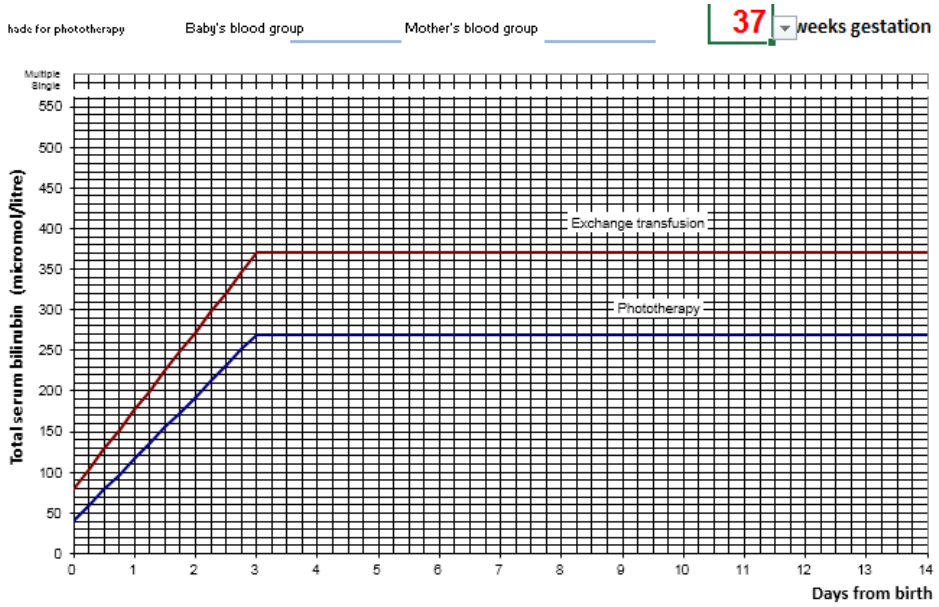
182. Akinpelu Ov, waissbluth S, Daniel SJ. Auditory risk of hyperbilirubinemia in term newborns: a systematic review. int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(6):898-905.
183. Jiang ZD, wilkinson AR. impaired function of the auditory brainstem in term neonates with hyperbilirubinemia. Brain Dev. 2014;36(3):212-8.
184. Martínez-Cruz CF, García Alonso-Themann P, Poblano A, Cedillo-Rodríguez iA. Hearing and neurological impairment in children with history of exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia. int J Pediatr.2014;2014:605828.
185. Hulzebos Cv, van Dommelen P, verkerk PH, Dijk PH, van Straaten HL. Evaluation of treatment thresholds for unconjugated hyperbilirubinemia in preterm infants: effects on serum bilirubin and on hearing loss? PLoS One. 2013;8(5):e62858
186. Agrawal vK, Shukla R, Misra PK, Kapoor RK, Malik GK. Brainstem auditory evoked response in newborns with hyperbilirubinemia. indian Pediatr.1998;35(6):513-8.
187. Gupta AK, Raj H, Anand NK. Auditory brainstem responses (ABR) in neonates with hyperbilirubinemia. indian J Pediatr. 1990;57(5):705-11.
188. Tan KL, Skurr BA, yip yy. Phototherapy and the brain-stem auditory evoked response in neonatal hyperbilirubinemia. J Pediatr. 1992;120(2 Pt 1):306-8
189. Chapchap MJ, Segre CAM. Auditory brainstem responses in term newborns with hyperbilirubinemia. Einstein. 2006;4(3):179-86.
190. Bhandari v, Narang A, Mann SB, Raghunathan M, Bhakoo ON. Brain stem electric response audiometry in neonates with hyperbilirubinemia. indian J Pediatr. 1993;60(3):409-13
191. Martiñón RT, Salazar Gv, Román JG, Carranza RA, Jiménez CU, Corona MAC, et al. Emisiones otoacústicas y potenciales auditivos de tallo cerebral en hiperbilirrubinemia neonatal. An Otorrinolaringol Mex. 2000;45(2):51-6
192. Baradaranfar MH, Atighechi S, Dadgarnia MH, Jafari R, Karimi G, Mollasadeghi A, et al. Hearing status in neonatal hyperbilirubinemia by auditory brain stem evoked response and transient evoked otoacoustic emission. Acta Med iran. 2011;49(2):109-12
193. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes de atenção da triagem auditiva neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [acesso em 2019 Sep 21].
194. Saluja S, Agarwal A, Kler N, Amin S. Auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. int J Pediatr. Otorhinolaryngol. 2010;74(11):1292-7.

الملاحق

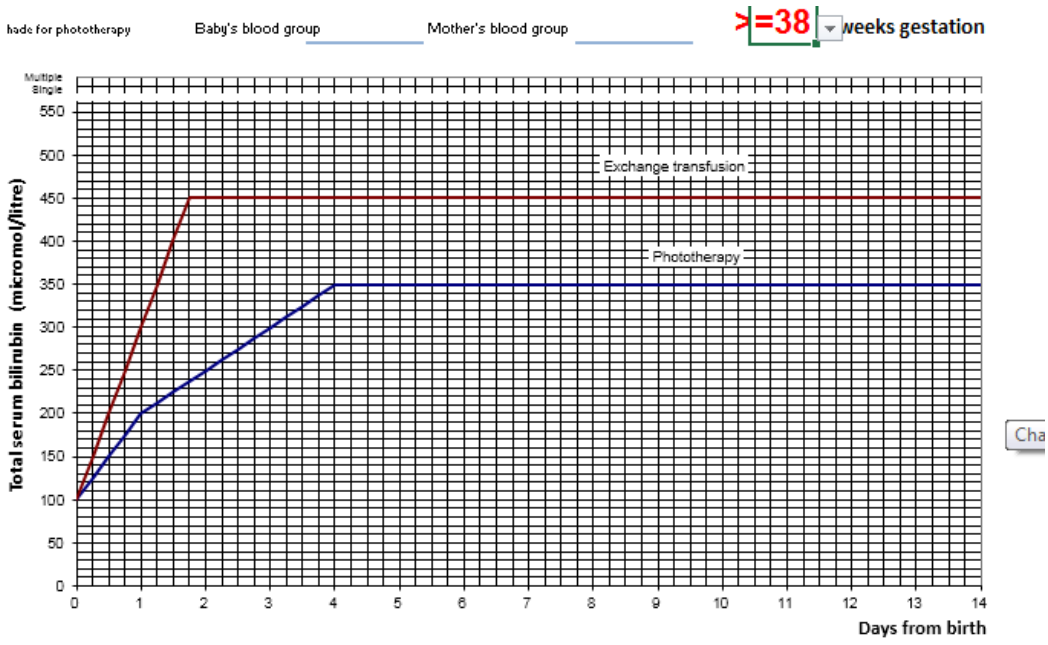
بروتوكول علاج فرط البيليروبين عند الولدان بعمر 36 أسبوع حملي



بروتوكول علاج فرط البيليروبين عند الولدان بعمر 37 أسبوع حملي



بروتوكول علاج فرط البيليروبين عند الولدان بعمر 38 أسبوع حملي أو أكبر



Abstract

Background: Hyperbilirubinemia is a common disorder with serious neurological and auditory sequelae, with no specific laboratory indicator of auditory impairment. Therefore, we need to find a specific laboratory indicator for the most vulnerable children who need a comprehensive auditory evaluation.

Aim: To study the role of indirect bilirubin measured in the laboratory as an indicator of hearing impairment, and to determine the type of hearing impairment induced by congenital hyperbilirubinemia using functional auditory tests.

Materials and Methods: A case control study included 61 children in the period between 1/1/2022 and 31/12/2024. The sample was divided into two groups: 24 children in the control group, and 37 children in the hyperbilirubinemia group. Auditory brainstem response, otoacoustic emission, and cochlear microphony were performed.

Results: The incidence of auditory neuropathy was 16.2% of the hyperbilirubinemia sample, the mean duration of wave V in the right ear in the control sample was 6.65 ms and in the hyperbilirubinemia was 7.01 ms (P value=0.14). The mean duration of wave V in the left ear in the control was 6.66 ms and in the hyperbilirubinemia sample was 7.03 ms (P value=0.15). The risk factors for developing auditory neuropathy were admission day more than 5 days (P Value=0.00), then indirect bilirubin (P Value=0.00), then bilirubin reaching the exchange transfusion threshold (P Value=0.01).

Conclusions: Our study found that the most important risk factors for developing auditory neuropathy were admission day more than 5 days, then indirect bilirubin, then bilirubin reaching the exchange transfusion threshold. Our study did not find a statistically significant difference when comparing wave V between the two groups.

Keywords: Auditory Neuropathy, Indirect Bilirubin, Newborn.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Al-Mouasat University Hospital
Department of ENT

The Role of Indirect Bilirubin Level as a Laboratory Indicator for Auditory Neuropathy Disorder in Newborns

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Otolaryngology

By:

Dr. Ahmad Sharif Gibreal

Supervised By:

Assist. Prof. Dr. Samer Mohammad Mohsen

Assist. Prof. Dr. Muhammed Nader Eid

Academic year:

2025