



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق _ كلية الطب البشري
قسم الأطفال

دراسة تأثير الهيدروكورتيزون على استمرار فرط التوتر الرئوي عند
حديثي الولادة

*Study of Effect of Hydrocortisone on Neonatal Persistent Pulmonary
Hypertension*

إعداد

طالبة الدراسات العليا: إباء حمادي

رئيسة قسم الأطفال
الأستاذة الدكتورة لينا خوري

إشراف
الأستاذ الدكتور محمد نادر عيد

شكر وعرفان:

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على سيد المرسلين وعلى آله وصحبه
أجمعين..

إلى أساتدتي الأفاضل وأخص بالشكر الأستاذ الدكتور نادر عيد على تكرمه بإشرافه
العلمي على هذا البحث . كل الشكر لملاحظاتك القيمة وتوجيهاتك السديدة
ومعاملتك الكريمة جزاك الله خير الجزاء..

إهداء:

إلى الحُضن الدافئ إلى وطني الكبير...
إلى من فتحت عيني على نور وجهها...
إلى منتهى الرحمة والعطاء وخزائن الدفء والصفاء..
إلى من أرضيت عني الله إذ أرضيتها...
إلى أعظم ما في الوجود...

أمي الحبيبة

إلى صاحب القلب الكبير والعقل المنير
إلى الذي أنار دربي وأفنى عمره في سبيل نجاحي
إلى من أفتخر وأعتز بوجوده في حياتي
أطال الله في عمرك ..

والدي الغالي

إلى من تفرح الروح لذكراهم وتسرع العين لرؤياهم

إلى الشموع التي تنير لي حياتي

إلى روعي النابضة بالحياة

أخوتي

إلى أصدقاء الزمان إلى نعيم الحياة

إلى طمأنينة القلب وكل السلام

إلى جوهر الحياة...إلى شفاء الروح

أصدقائي الأوفياء

الفهرس

الدراسة النظرية

المقدمة.....	٥
لمحة عن الدوران الجنيني.....	٥
الفيزيولوجيا.....	٦
الأسباب.....	٩
التظاهرات السريرية.....	١١
التشخيص.....	١١
التدبير.....	١٥
الهيدروكورتيزون.....	١٩

الدراسة العملية

أهداف الدراسة.....	٢٣
تصميم الدراسة.....	٢٣
مكان وزمان الدراسة.....	٢٣
وسائل الدراسة.....	٢٣
العينة المدروسة.....	٢٣
طريقة الدراسة.....	٢٥
الجداول والمخططات.....	٢٨
المناقشة.....	٣٧
التوصيات.....	٣٩
الملخص.....	٤٠
المراجع.....	٤١

فرط التوتر الرئوي

أولاً: الدراسة النظرية:

i. المقدمة:

فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة:

Persistent Pulmonary Hypertension :PPHN

هو حالة حرجة ناجمة عن الفشل في عملية التأقلم القلبي الرئوي الطبيعي بعد الولادة، وهو السبب الأساسي للقصور التنفسي عند الولدان وسبب هام جدا للمراضة والوفيات، وهو متلازمة معقدة تتسم بتأخر الانخفاض الطبيعي للمقاومة الوعائية الرئوية PVR، والتي قد تتجاوز المقاومة الوعائية الجهازية SVR، مما يسبب شنت أيمن أيسر خارج رئوي (عبر منافذ الدوران الجنيني)، مما يؤدي إلى نقص أكسجة شديد ربما لا يستجيب للدعم التنفسي.

وبشكل تقليدي يعرف فرط توتر الشريان الرئوي بأنه ارتفاع الضغط الوسطي للشريان الرئوي لأكثر من ٢٠ ملم زئبقي أو ارتفاع ضغطه الانقباضي لأكثر من ٣٠ ممز (حيث يتراوح الضغط الانقباضي للشريان الرئوي ما بين ١٨-٢٥ ملم ز أما الضغط الوسطي له فيتراوح بين ١٢-١٦ ملم ز^(١) وتقدر معدلات الإصابة ٢ / ١٠٠ ولادة، و٢٠٪ من الخداج المصابين بال (RDS Respiratory Distress Syndrome).

ii. لمحة عن الدوران الجنيني:

ينطلق الدم المشبع بالأوكسجين والعناصر الغذائية من المشيمة باتجاه الجنين عن طريق الوريد السري فالقناة الوريدية فالأجوف السفلي فالأذينة اليمنى، قسم من الدم في الأذينة اليمنى يمر إلى البطين الأيمن ثم الشريان الرئوي حيث يدخل

عبر الشرايين الرئوية لتروية الرئتين (٥-١٠٪ من نتاج القلب) والقسم الباقي يمر عبر القناة الشريانية إلى الأبهـر. أما القسم الأكبر من الدم الوارد للأذينة اليمنى فيمر عبر الثقبة البيضية إلى الأذينة اليسرى فالبطين الأيسر فالأبهـر. هذا وإن الدم الوارد من رأس الجنين يصل عن طريق الأجوف العلوي إلى الأذينة اليمنى ومنها إلى البطين الأيمن فالشريان الرئوي فالقناة الشريانية فالأبهـر حيث يلتقي بالدم القادم من البطين الأيسر بعد تفرع الشرايين المغذية للرأس والدماغ ويمر هذا الخليط من الدم في الأبهـر حيث يوزع على باقي أعضاء الجنين ومن ثم يمر الدم إلى المشيمة والتي يتم فيها المبادلات الغازية في المرحلة الجنينية.

تتغذى أعضاء الجنين إذاً بدم خليط (شرياني وريدي) عدا الرأس والدماغ حيث يكون الدم شريانياً نسبياً (محملاً بكمية أكبر من الأوكسجين). (٢،٣)

يعمل تدرج الضغط على دفع تدفق الدم في الجهاز القلبي الوعائي للجنين بعيداً عن الدورة الدموية الرئوية منخفضة التدفق عالية المقاومة نحو الدورة الدموية الجهازية والمشيمة ذات التدفق العالي و المقاومة المنخفضة ما يؤدي إلى شنت أيمن أيسر فيزيولوجي عبر قناة الأبهـر النازل.

يتم الحفاظ على المقاومة الوعائية الرئوية

Pulmonary Vascular Resistance: PVR عالية في الجنين من خلال مجموعة من العوامل التشريحية والفيزيائية والكيميائية :

حيث يلعب انضغاط الأوعية الدموية الرئوية نتيجة امتلاء الحويصلات الهوائية بالسوائل، ونقص تمدد الرئتين، بالإضافة إلى تضيق الأوعية الدموية بسبب التكوين النسيجي للخلايا البطانية و نقص الأكسجة بسبب انخفاض التوتر الشرياني وضغط الأوكسجين السنخي. دوراً في الحفاظ على PVR المرتفع في الجنين. (٤،٥)

يساهم الوسيط اندوتيلين ومستقلبات حمض الأراشيدونيك (مثل الليكوترئين والترومبوكسان) ونقص الموسعات الرئوية (مثل أوكسيد النتريك NO

(Nitric Oxide) ووبروستاسيكلين PGI₂) في ارتفاع ال PVR.^(٦)

ويتم الحفاظ على انخفاض المقاومة الوعائية الجهازية في الجنين بسبب وجود مستويات عالية من هرمون الاستروجين والبروستاغلاندين وأوكسيد النترريك NO والتي تنتج عبر المشيمة.^(٧،٨)

بعد الولادة مباشرة وبعد أن يطلق الوليد صرخته الأولى (التي تعد التنفس الأول) تنفتح الرئتان و يرتشف السائل الذي يملأ الحويصلات ويحل محله الهواء و تتوسع الأوعية الرئوية و بالتالي تنخفض مقاومة الأوعية الرئوية و يزداد جريان الدم الرئوي ، حيث تتولى الرئتان عملية التبادل الغازي و يزداد الجريان الرئوي ٨ أضعاف،^(٩) هذا بالتزامن مع ارتفاع الضغط الجهازى الناجم عن زوال المشيمة و ربط السرر ، وبالتالي تحدث تعديلات كبيرة بهدف تأمين تبادل غازي في الرئتين وهنا يمر الجنين بمرحلة مؤقتة هي عبارة عن مظاهر مشتركة بين النموذجين الدورانيين (الجنيني والكهلي) وذلك عندما يحدث هبوط مترقى في المقاومة الوعائية الرئوية PVR مترافقة مع ارتفاع المقاومة الوعائية الجهازية

SVR: Systemic Vascular Resistance

أما الدوران المتبادل بين المشيمة والجنين فيتوقف بمجرد ربط الأوعية السرية بعد الولادة حيث تتليف هذه الأوعية وتنسد ثم تسقط السرر خلال الأسبوع الأول من العمر أما القناة الشريانية فأنها تتقلص وتغلق وظيفياً خلال الأسبوع الأول من العمر في معظم الولدان ويتم انغلاقها التشريحي في نهاية الشهر الثاني (٩٠٪ من الحالات) أما الثقبه البيضية فتغلق وظيفياً بصورة مبكرة أما انغلاقها التشريحي فيتأخر جداً، إذ وجد أنه في السنة الخامسة من العمر تكون مفتوحة في ٥٠٪ من الأطفال^(١٠،١١)

إلا أن هذه التغيرات الحاصلة تعتمد على عوامل عديدة :

❖ عوامل تسهم في زيادة المقاومة الوعائية الجهازية SVR:

تتضمن إزالة المشيمة، ارتفاع الكاتيكلولامينات المترافقة مع الولادة والبيئة الباردة خارج الرحم

❖ عوامل تعزز انخفاض المقاومة الوعائية الرئوية PVR :

- (١) تمدد الرئة للحجم الطبيعي الذي ستبقى عليه.
- (٢) وجود تهوية وأكسجة سنخية كافية.
- (٣) تصفية السائل الرئوي الجنيني من الأسناخ.

❖ بالإضافة إلى ما سبق يوجد عوامل موسعة للأوعية الرئوية وعوامل

مقبضة نسردها فيما يلي:

✓ العوامل الموسعة للأوعية الرئوية:

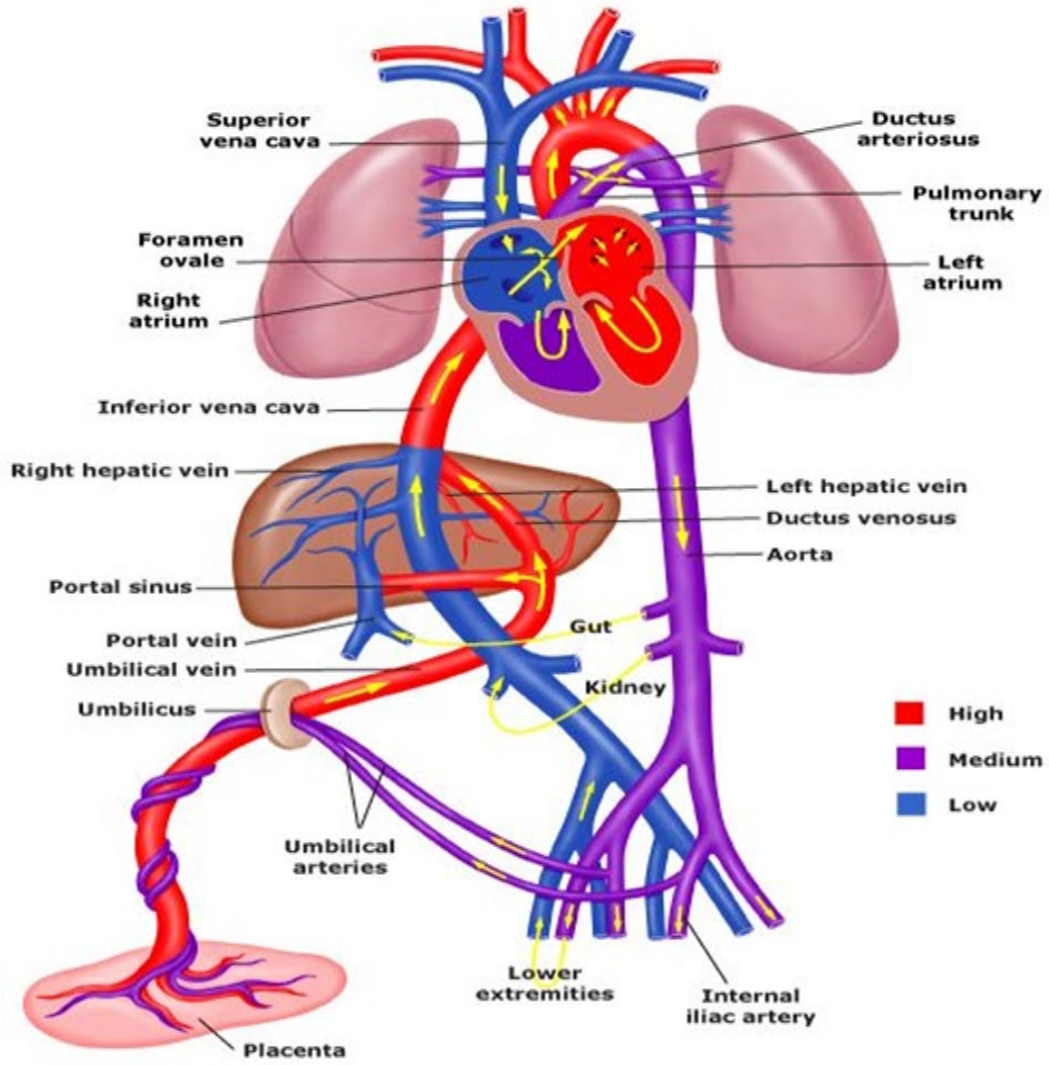
البراديكين – البروستاغلاندين – البروستاسيكلين – NO

✓ العوامل المقبضة للأوعية الرئوية:

بروموكسان – ترومبوكسان – العامل المنخر للورم TNF – العامل المفعّل للصفائح PAF – الليكوترين.

إن الظروف التي تعرقل انخفاض نسبة المقاومة الوعائية

الرئوية / المقاومة الوعائية الجهازية ستؤدي إلى بقاء الدوران الجنيني وفرط التوتر الرئوي PPHN. (١٣،١٢)



مخطط (١) يمثل الدوران الجنيني^(٩)

iii. الأسباب:

حاليا يصنف ال PPHN من حيث السبب إلى المجموعات التالية :

١-تقبض وعائي رئوي (وهو ما يسمى بفرط التوتر الرئوي الثانوي):

مثل نقص الحرارة ،نقص سكر الدم .و لكن غالبا يحدث نتيجة إِمراضية معينة مثل: نقص الأكسجة السخية التالي لأمراض البارانشيم الرئوي مثل متلازمة استنشاق العقوي MAS

(Meconium Aspiration Syndrome)، RDS متلازمة العسرة التنفسية، ذات الرئة، الزلة العابرة TTN، والأمراض التي تسبب عوز سورفكتانت. ونقص التهوية التالي لأسباب عصبية مثل ASPHYXIA، لأن اضطراب نسبة التهوية / التروية تؤدي لنقص أكسجة وبالتالي تقبض وعائي كما أن العملية الالتهابية وتعطيل السورفكتانت يسبب تثخن بالعضلات الملس وانطلاق مقبضات وعائية ونقص الموسعات الرئوية بالإضافة لهبوط المقاومة الوعائية الجهازية.^(١٤)

٢-نقص تصنع بالسرير الوعائي:

مثل الفتق الحجابي الخلقي أو تشوهات خلقية بالرئة مثل التشوه الغداني الكيسي.أو متلازمة بوتر (نقص مزمن في السائل الأمنيوسي)،أيضا انبثاق الأغشية الباكر PROM (Premature Rupture Of Membrane).^(١٥،١٤)

٣-مجهول السبب:

وهو يشكل ١٠٪ من حالات ال PPHN نتيجة فشل الاسترخاء الوعائي الرئوي بعد الولادة دون وجود مرض رئوي، وهنا صورة الصدر تبدي فرط وضاحة وتسمى BLACK PPHN.

ومن أحد أسبابه الانغلاق المبكر للقناة الشريانية في الرحم الذي يحدث بعد تناول الأسبرين وال NSAIDS وال SSRI خلال الثلث الأخير للحمل (١٦)

أيضا اتهمت العوامل الوراثية بأنها قد تزيد للاستعداد لفرط التوتر الرئوي حيث وجد أن لدى الولدان المرضى مستوى منخفض من الأرجينين وال NO, وخلل بالشكل الجيني لل Carbamyl Phosphate Synthetase وأيضا طفرة في جين ABCA3 وهذا يسبب نقص في تصنيع ال Endothelial NO Synthetase (١٧،١٦) ولكن الموضوع بحاجة لدراسات أقوى لإثبات ذلك. كما أن الدراسات الحديثة ربطت بين الولدان المصابين باضطرابات حلقة البولة مع PPHN .

٤- الخداج:

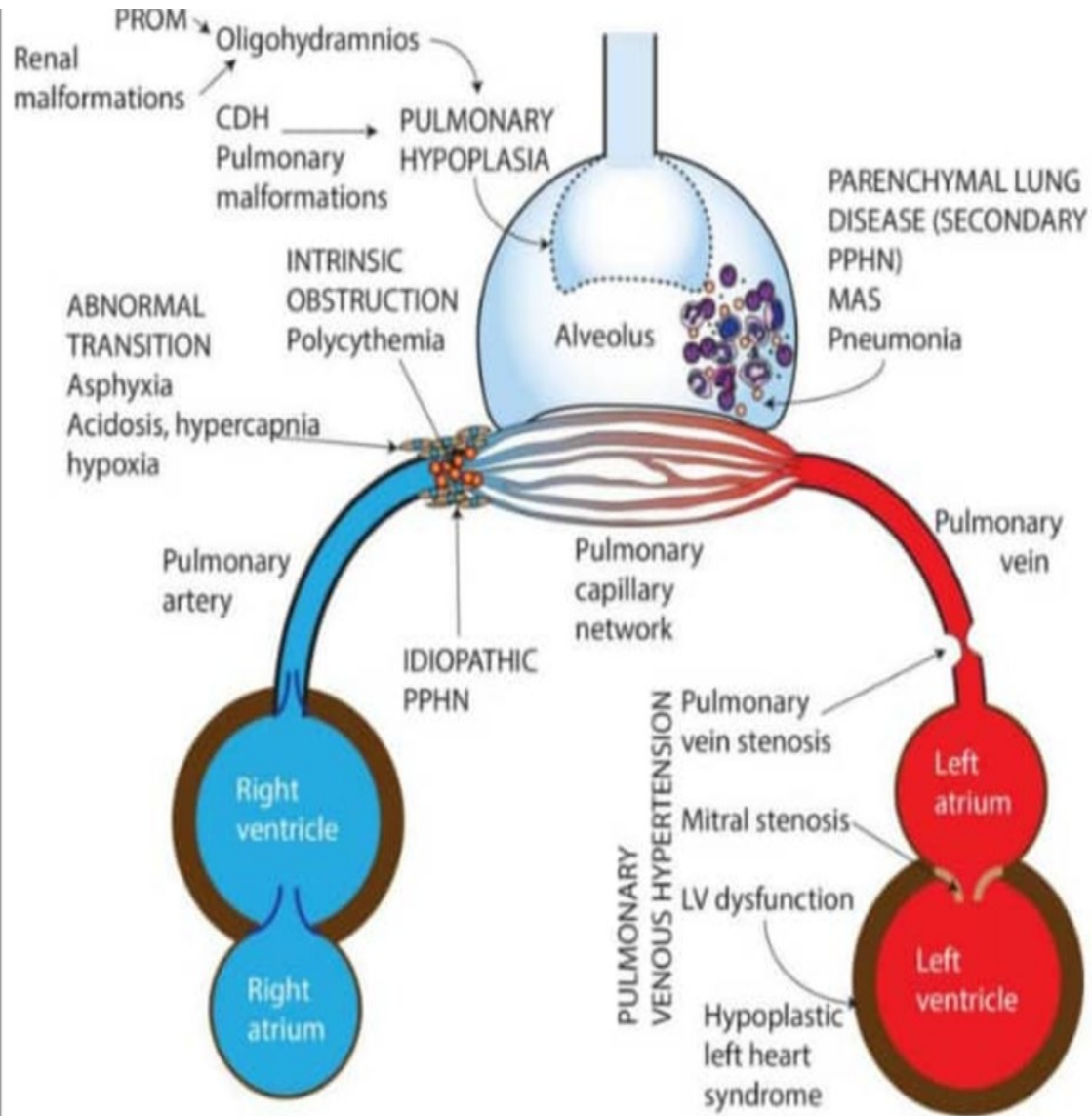
بسبب ارتفاع المقاومة الوعائية الرئوية وعادة يكونون في المراحل الأولى من الإصابة بال RDS وهم أقل استجابة للموسعات الوعائية الرئوية. (١٧)

٥- ارتفاع الضغط الوريدي الرئوي:

مثل آفات القلب الأيسر السادة مثل نقص تصنع البطين الأيسر، تضيق التاجي الشديد، تضيق برزخ الأبهر. **وهنا يجب الانتباه أن إعطاء ال NO مضاد استطب** لأنه يزيد الودمة الرئوية مما يفاقم نقص الأكسجة. (١٨) كما أن سوء الوظيفة القلبية التالي لنقص الأكسجة حول الولادة أو الإنتان تترافق مع ارتفاع الضغط الوريدي الرئوي.

٦- انسداد داخل الأوعية:

نتيجة فرط اللزوجة مثل احمرار الدم.



مخطط (٢) ترسمي يوضح المجموعات السببية لفرط التوتر الرئوي^(١٣)

iv. التظاهرات السريرية:

غير نوعية وتتمثل بعسرة تنفسية تتفاوت شدتها و قد تصل للقصور التنفسي، نقص أكسجة، زرقة متغايرة (تباين إشباع الأوكسجين SO_2 أكثر من ١٠٪ بين ما قبل القناة الشريانية وبعدها) ، ^(١٩،١٨) لذلك أمام وليد بتمام الحمل أو لديه قصة حمل مديد مع وجود زرقة وزلة تنفسية (عادة خفيفة والسحب غير شديد) لابد من نفي فرط توتر رئوي، هذا وإن الفحص السريري لا يساعد في التشخيص عادة، قد يكون لدى هؤلاء الولدان نبضان أمام القلب مع صوت ثانٍ مشدّد ومنقسم بشكل خفيف ضيق. وقد تسمع أحياناً نفخة انقباضية خشنة تترافق مع قصور مثلث الشرف أسفل الحافة اليسرى للقص. ^(٢٠)

v. التشخيص:

❖ صورة الصدر:

تساعد في تشخيص الأمراض المرافقة للـ PPHN مثل الأمراض البرانشيمية الرئوية - الريح الصدرية - الفتق الحجابي الخلقي
حجم القلب يكون عادة سوي أو متضخم بشكل خفيف جريان الدم الرئوي قد يبدو طبيعياً أو ناقصاً

❖ غازات الدم الشريانية:

✓ سوف تظهر هذه الغازات نقصاً في ضغط الأوكسجين الجزئي
($paO_2 > 100$ ملم ز) مع أكسجين معطى للوليد ١٠٠٪) وبخلاف الآفات المزركة فإن العديد من ولدان PPHN يكون لديهم على الأقل قيمة واحدة لـ paO_2 أكثر من ١٠٠ ملم ز وذلك في بداية PPHN ...

✓ يكون $paCO_2$ طبيعياً في PPHN إذا لم يكن هناك أمراضاً مرافقة

✓ يمكن أن يتم الكشف عن وجود شنت أيمن أيسر عبر القناة الشريانية من خلال الاختلاف في ضغط الأكسجين الجزئي بين الدم قبل وبعد القناة حيث يتم أخذ العينة من الشريان العضدي الأيمن بالنسبة للدم قبل القناة ومن الشريان السري للدم بعد القناة.

ملاحظة: يمكن أن يتجاوز الفرق بإشباع الدم الشرياني للأكسجين بين الطرفين العلوي الأيمن والسفلي الأيمن أربع أضعاف تقريباً لكن من الهام الانتباه إلى أن عدم وجود اختلاف في غازات الدم قبل وبعد القناة لا ينفي وجود PPHN فقد يكون الشنت من الأيمن إلى الأيسر وبشكل بارز من خلال الثقبة البيضية أكثر من القناة الشريانية. (٢٠)

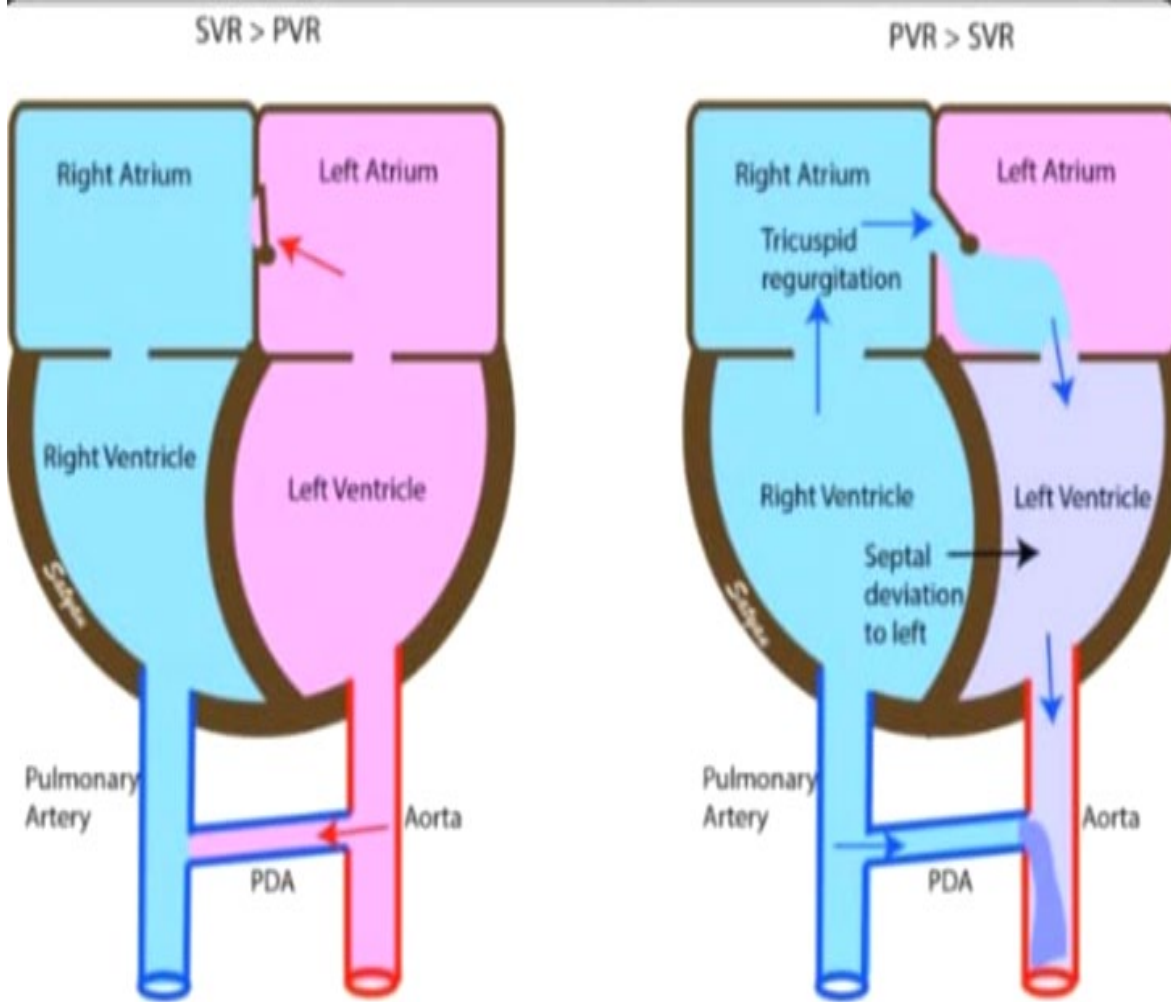
❖ تخطيط القلب الكهربائي:

قد يكون طبيعياً بالنسبة للعمر وأحياناً نجد علامات تخطيطية لضامة البطين الأيمن أو علامات لاحتشاء العضلة القلبية مثل ارتفاع ST التي قد تكون موجودة في الولدان الذين لديهم قصة تأذي ما حول الولادة. (٢٠،١٩)

❖ إيكو القلب:

هو الذي يؤكد التشخيص فهو أساسي عند كل وليد لديه نقص أكسجة شديد ومعدن لنفي أفات القلب الولادية ولتحري وظيفة العضلة القلبية.

وفي حال PPHN نجد توسع في أجواف القلب اليمنى مع قصور صمام مثلث الشرف مع تسطح أو انحراف الحجاب بين البطينين نحو الأيسر كما يمكن مشاهدة الشنت من الأيمن إلى الأيسر عبر PFO (Patent Foramen) أو PDA (Patent Ductus Arteriosus) مع إمكانية قياس الضغط الأعظمي للبطين الأيمن.^(٢١)



مخطط (٣) يوضح موجودات إيكو القلب في فرط التوتر الرئوي^(٢١)

V/تقييم شدة القصور التنفسي والاستجابة للعلاج :

١. المدروج السنخي الشرياني A-aDO₂ :

وهو يقيم مدروج الضغط الجزئي للأوكسجين السنخي نسبة للضغط الجزئي للأوكسجين في الشريان الأبهر وهو يقاس بالمعادلة التالية:

$$A-aDO_2 = [FiO_2 * (BP - WVP) - PaCO_2 / R] - PaO_2$$

BP: Barometric Pressure=760mm Hg

WVP: water vapor pressure=47mm Hg

R ثابت تنفسي ويعادل ١ عند الرضع

القيمة الطبيعية (٤-٢٠) ممز

A-aDO₂ قد تصل أكثر من ٦٠ مم ز في الحالات الشديدة من نقص الأكسجة.^(٢٠)

٢. مؤشر الأكسجة OI: Oxygenation Index

$$OI = (FiO_2 * MAP * 100) / PaO_2$$

MAP: Mean Air way Pressure حيث

ويعتبر نقص الأكسجة خفيف إذا كان مؤشر الأكسجة أقل من ١٠

و متوسط إذا كانت القيمة بين (١٥-٢٥)

وشديد بحال كانت القيمة بين (٢٥-٤٠)

و شديد جداً عندما تكون القيمة < ٤٠ وهنا نسبة الوفيات عالية جداً. ^(٢١)

٣. نسبة PaO₂ / FiO₂ :

ويكون نقص الأكسجة خفيف إذا كانت القيمة أكبر من ٢٠٠ ممز

ومتوسط عندما تكون النسبة بين (١٠٠-٢٠٠) ممز

وشديد عندما تكون النسبة أقل من ١٠٠ ممز ^(٢١)

٤. مشعر إشباع الأوكسجين (OSI) Oxygenation Saturation Index:

وهو مشعر يمكن حسابه بطريقة غير غازية دون الحاجة لغازات الدم ويحسب بالمعادلة التالية:

$$(OSI = (MAP * Fio_2 * 100) / (SO_2 (Pre ductal))$$

ملاحظة: $OI = OSI * 2$

ملاحظة: عند حساب مشعرات الأكسجة وللحصول على أدق النتائج يجب الاعتماد على غازات الدم الشريانية قبل القناة.^(٢٠)

VII_ التدبير:

هدف المعالجة الأساسي هو تحقيق تجديد مثالي للرئة وتوسع وعائي رئوي وتحسين الأكسجة مع تقليل الأذية الناجمة عن الأكسجة قدر الإمكان

١- **علاج داعم:** أكسجة جيدة، تغذية جيدة، الحفاظ على حرارة الجسم، السكر، تصحيح اضطرابات الكلس، تصحيح الحمض والقلاء يفضل الحفاظ على PH بين (٧,٢٥ - ٧,٤٠) وتجنب القلاء التنفسي لما له من تأثير على التطور الروحي الحركي لاحقا ووجد أنه قد يسبب صمم حسي عصبي، يفضل الحفاظ على Paco2 بين (٤٠ - ٥٥) ممز. ^(٢٠,١٩)

التسكين الجيد والتهديئة لأن تفعيل الكاتيكولامينات يفعل مستقبلات a مما يسبب تقبض وعائي ويرفع ال PVR عادة يستخدم الفنتانيل بجرعة ١-٤ مكغ / كغ / سا، سلفات المورفين ٠,٥ - ١,٠ مغ / كغ / ساعة، ونادرا ماتحتاج مرخيات عضلية ^(١٩)

٢- **تجديد الرئة:** بما أن الأمراض الرئوية سبب شائع لفشل الاستجابة الدوائية فالانخمصات تزيد الشنت أيمن أيسر داخل الرئة وتزيد نقص الأكسجة وفرط

CO₂ لذلك من المهم تجنيد الرئة المثالي باستعمال PEEP لتحقيق تمدد الرئة المثالي وتحسين السعة الحياتية المتبقية علما أن فرط تمدد الرئة يضعف العود الوريدي ويسبب هبوط ضغط جهاززي^(١٧،١٦)

٣-أوكسجين: وهو موسع وعائي قوي، يجب تحقيق أكسجة طبيعية دون الإفراط باستخدامه دون استطباب لأن زيادة Pao₂ < ١٠٠ ملم زئبق من الأذية الرئوية بسبب تشكل الجذور الحرة ويزيد تقبض الأوعية الرئوية، يفضل الحفاظ على sato₂ بين ٩٢٪ و ٩٧٪، وال PaO₂ بين (٥٠-٨٠) ممز

٤- أوكسيد النتريك إنشاقى: NO: Nitric Oxide

وهو موسع وعائي قوي ينتج من البطانة الوعائية الرئوية ويزداد بسرعة بعد الولادة وهو يحرض أنزيم Soluble Guanulate Cyclase ليحول Guanosin Triphosphate إلى Cyclic Guanosine Mono Phosphate وهذا يؤدي إلى نقص تدفق الكالسيوم وبالتالي استرخاء العضلات الملساء وهو ينظم عبر PDE 5 (Phospho Di Esterase) وفي الدوران يرتبط بالهيموغلوبين ويعطل ،لذلك عندما يعطى إنشاقى لايسبب تأثير جهاززي ولايسبب هبوط ضغط. يعطى عبر نظام HFOV جرعة ١ - ٢٠ جزء بالمليون^(٢١،١٨) ويسبب توسع وعائي رئوي انتقائي ويقلل الحاجة للإيكمو .

الاختلاط الأخطر ؛الميتهموغلوبينيما (وهي نادرة بهذه الجرعة)، لذلك يجب مراقبة الميتهموغلوبين بعد ٢٤ ساعة من التطبيق ،فإذا وصل الخضاب الميتهموغلوبين أكبر من ٧٪ تخفض الجرعة .^(٢١) وهنا الاختلاط الأخطر هو عودة نقص الأكسجة وخاصة عند إيقاف العلاج فجأة لذلك يجب سحبه تدريجيا (نصف الجرعة) كل ١٢ - ٢٤ ساعة حتى نصل لجرعة ١ PPM عند Fio₂ 50٪

وهو يستطب عندما يكون مشعر الأكسجة $SpO_2 < 95\%$ ^(١٨) ولكن للأسف غير متوفر لدينا .

٥- المقويات القلبية: الحفاظ على الاستقرار الدوراني باستخدام الدواعم القلبية ويجب تجنب فرط الحمل من السوائل.

عند وجود هبوط ضغط دون سوء وظيفة قلبية فالخيار المثالي هو الدوبامين والنورابينفرين ، وبحال وجود هبوط ضغط مع سوء وظيفة قلبية فالخيار هو الأدرينالين أو مشاركة الدوبامين مع الميليرينون، وبحال استقرار الضغط الشرياني مع سوء وظيفة قلبية فالخيار الأفضل هو الميليرينون .^(١٩)

ملاحظة: استعمال الدوبوتامين غالبا يفاقم هبوط الضغط الشرياني ويزيد استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين وبالتالي يسيء للوظيفة القلبية.

٦- التهوية الآلية حسب الاستطباب: وأفضل نظام هو HFOV ^(١٩،١٨)

High Frequency Oscillary Ventilation

ويجب الحفاظ على CO_2 40 - 45

PH 7,30 - 7,40, مع ملاحظة بغياب وجود مرض رئوي الاستراتيجية هي

رفع عدد حركات التنفس RR وضغط منخفض وتقليل زمن الشهيق لنقل الضغط داخل الصدر

٧- الأكسجة الغشائية خارج الجسم ECMO

Extra Corporal Membrane:

٣٠٪ من الولدان المصابين بفرط توتر رئوي شديد لا تستجيب على

التدابير الأساسية ويحتاجون ال ECMO وهي تستطب بحال $SpO_2 < 90\%$

وهنا تكون نسبة الوفيات عالية جدا وتصل حتى ٦٠-٨٠٪. ^(٢١،١٥)

٨- السورفاكتنت: قد يحدث تعطيل للسورفاكتانت عند مرضى استنشاق

العقي، ذات الرئة، الإنتان لذلك إعطاء السورفاكتانت مفيد في تحسين الأكسجة عند هؤلاء المرضى وبالتالي يقلل الشنت داخل الرئوي.

٩- البروستاغلاندين: وهو علاج أساسي لفرط التوتر الرئوي عند البالغين، لكن الدراسات محدودة عند الولدان.

وهو يفعل ال *adenylate cyclase* فيسبب زيادة مستوى ال *CAMP* ويسبب استرخاء العضلات الملس وتوسع وعائي رئوي وجهازي^(١٥) لذلك قد يسبب هبوط ضغط ويفاقم الوضع لذلك يفضل استخدامه إنشاقى، وهو غير متوفر لدينا.

١٠- سلفات المغنيزيوم: حيث بينت الدراسات أن التراكيز المصلية العالية من سلفات المغنيزيوم أحدثت توسعا وعائيا رئويا فعلا جدا حيث يساهم بتحرير العديد من البروستاغلاندينات الموسعة الوعائية، و يستخدم بجرعة تحميل ٢٠٠ مغ / كغ خلال ساعة ويتبع بجرعة داعمة تسريب مستمر ٢٠ مغ / كغ / ساعة،^(١٦) والدراسات أثبتت فعاليته، لكن قد يسبب هبوط ضغط جهاززي لذلك يحتاج لمراقبة مستمرة.

١١- السيلدينافيل : وهو الدواء الأكثر استخداما لدينا، وهو مثبط لل *PDE5* (المسؤول عن تحطيم ال *CGMP*) وبالتالي يؤدي إلى زيادة مستوى *CGMP* وبالتالي إحداث توسع وعائي، وهو يستخدم وريدي فموي إنشاقى يمتص بسرعة والتركيز الأعظمي بعد نصف ساعة إلى ساعتين ويستقلب بشكل كبدي. نصف العمر ٤ ساعات وقد تم تجريبه قبل الولادة بإعطائه للحامل بجنين مصاب بفتق حجابي خلقي ووجد أن له نفس التأثير بخفض ال *PDE5* وبالتالي زيادة *CGMP* وأنقص ضخامة البطين الأيمن.^(١٧،١٨) وهو أكثر فعالية من سلفات المغنيزيوم.

يعطى بجرعة ٠,٥ - ٢مغ / كغ. مدة العلاج مختلف عليها ولكن الدراسات تشير إلى إيقافه بعد التحسن الواضح، قد يؤدي إلى هبوط ضغط جهازي لذلك يجب مراقبة الضغط بشكل مستمر أثناء العلاج.

يذكر أن هناك موسعات رئوية أخرى حديثة قيد الدراسة (أدينوزين، Bosentan)

١٢- الميليبرينون: وهو مثبط PDEA ويعزز فعالية الـ CAMP ويسبب توسع

وعائي ويحسن القلوصية القلبية، يعطى بجرعة ٥٠مغ / كغ / د خلال ٣٠ دقيقة ويتبع بجرعة ٣,٠مغ / كغ / د تسريب مستمر ويمكن أن ترفع إلى ١مغ / كغ / د مع مراقبة مستمرة للضغط الشرياني .

١٣- الهيدروكورتيزون: وهو موضوع دراستنا، وهو دواء شائع الاستخدام في

وحدة العناية المشددة لحديثي الولادة نظرا لخصائصه المضادة للالتهاب بالإضافة لاستطباته الشائعة في عسر تصنع القصبات والرئة BPD (Broncho Pulmonary Dysplasia) وعند الفطام عن المنفسة وقصور الكظر والصدمة الدورانية حاليا قيد الدراسة ولكن لم يستخدم بشكل روتيني بعد في علاج فرط التوتر الرئوي ، لكنه حاليا قيد الدراسة ،وهو ستيروئيد قشري خفيف وله فعالية متوسطة مضادة للالتهاب ويحصر الآلية الالتهابية ويثبط العدلات والفيبروبلاست ويخفف نفوذية الأوعية

الحיוية ٩٦٪ بالشكل الفموي وهو قصير مدة التأثير (٨ - ١٢) ساعة و٩٠٪ يرتبط بالبروتين ويطرح بالبول بشكل أساسي ،هناك دراسات حديثة وجدت إن للهيدروكورتيزون دور في إنقاص الاعتماد على الأوكسجين وخاصة عند الولدان المصابين بمتلازمة استنشاق العقي^(١٣)، كما أنه يقلل من العملية الالتهابية وبالتالي يحصر انطلاق المقبضات الوعائية ،ويساهم باستقرار الضغط الشرياني (الاستقرار الدوراني) وينقص الشنت الأيمن الأيسر وبالتالي تحسين الأكسجة وتحسين تروية الشرايين التاجية مما يساهم بتحسين عمل الوظيفة القلبية، أيضا في دراسة على الحيوانات وجد زيادة

في تعبير البروتين المثبط (Inhibitory K Protein) هو منظم هام لفعالية عامل نسخ Nuclear Factor (NFKB) حيث يثبط فعاليته) وهو بدوره يؤدي إلى تثبيط ال PDE5 مما يؤدي إلى زيادة مستوى CGMP (Cyclic Guanosine Mono Phosphate) ، وإنقاص مستوى الجذور الحرة الناجمة عن العلاج بالأوكسجين ROS: Reactive Oxygen Species⁽¹⁴⁻²¹⁾ عبر زيادة تعبير البروتين ECSOD:Extra Cellular Super Oxid Dismutase، ومع ذلك لا تزال الفعالية غير واضحة تماما.

الآثار الجانبية:

فرط سكر الدم، بيلة سكرية، عدم تحمل الغلوكوز،
ارتفاع الضغط الشرياني، وذمات، حالة هدم بروتيني
تثبط المحور النخامي، تثبيط النمو، نقص تمعدن العظم،
نقص البوتاسيوم، نقص الصوديوم، قلاء استقلابي، تناذر كوشينغ،
قرحة هضمية، نزف هضمي، انثقاب بالسبيل الهضمي، التهاب كولون نخري
توهج بالوجه، تسرع القلب، هياج، نقص تمعدن العظام
حساسية للضياء، التهاب جلد، ضمور جلد
تثبط مناعي، زيادة نسبة الإنتانات وخاصة الفطرية، فرط كريات بيض،
زيادة خطر الشلل الدماغي والعقابيل العصبية، ساد. (١٨،١٧)

الجرعة: تختلف حسب الاستطباب عادة:

في المتلازمة الكظرية التناسلية: ١٠-٢٠ مغ / م^٢

وجرعة الشدة ٣٠-٥٠ مغ / م^٢ / يوم

في عسر تصنع القصبات والرئة ٥ مغ / كغ / يوم

لرفع الضغط بالصدمة المعندة امغ / كغ ٣* باليوم الأول ثم ٠,٥ مغ / كغ ٢*

ثم ٠,٢٥ مغ / كغ / يوم

في فرط التوتر الرئوي استخدم بدراسة Yehet^(٢١) بجرعة ١٠مغ / كغ / ٢* / يوم
لمدة يومين،

في دراسة Lakshminrusimha S4، Malik A3، Alsaleem M1,2⁽²⁰⁾

Kumar VH5 استخدمت جرعة ٣-٤ مغ / كغ / يوم

وفي دراسة Tripathi^(٢٢) استخدم المتيل بريدينزلون بجرعة ٠,٥ مغ / كغ ٢* / يوم

في دراستنا الجرعة التي اعتمدت ٤ مغ / كغ / يوم

المخطط التالي(٤) يمثل آليات العلاج^(١٨) التي ذكرت سابقا:

حيث نلاحظ الموسعات الوعائية المشتقة من البطانة:

بروستاسيكلين PGI_2 ، NO، والمقبضات الوعائية (الإندوتيلين-1-ET)

الأنزيمات سيكلوأوكسجيناز COX وال Prostacyclin Synthase (PGIS)

تساهم بتصنيع البروستاسيكلين وهو بدوره عبر مستقبله IP

يحفز (AC) Adenylate Cyclase لإنتاج CAMP.

CAMP يتحطم عبر PDE3A وهنا دور الميليرينون في تثبيطه.

الإندوتيلين مقبض وعائي فعال جدا ويعمل عبر مستقبله ET-A

receptor ويزيد تركيز الكالسيوم، المستقبل الثاني ET-B receptor يحفز

إطلاق ال NO.

Endothelial Nitric Oxide Synthase (ENOS) تساهم بإنتاج ال NO

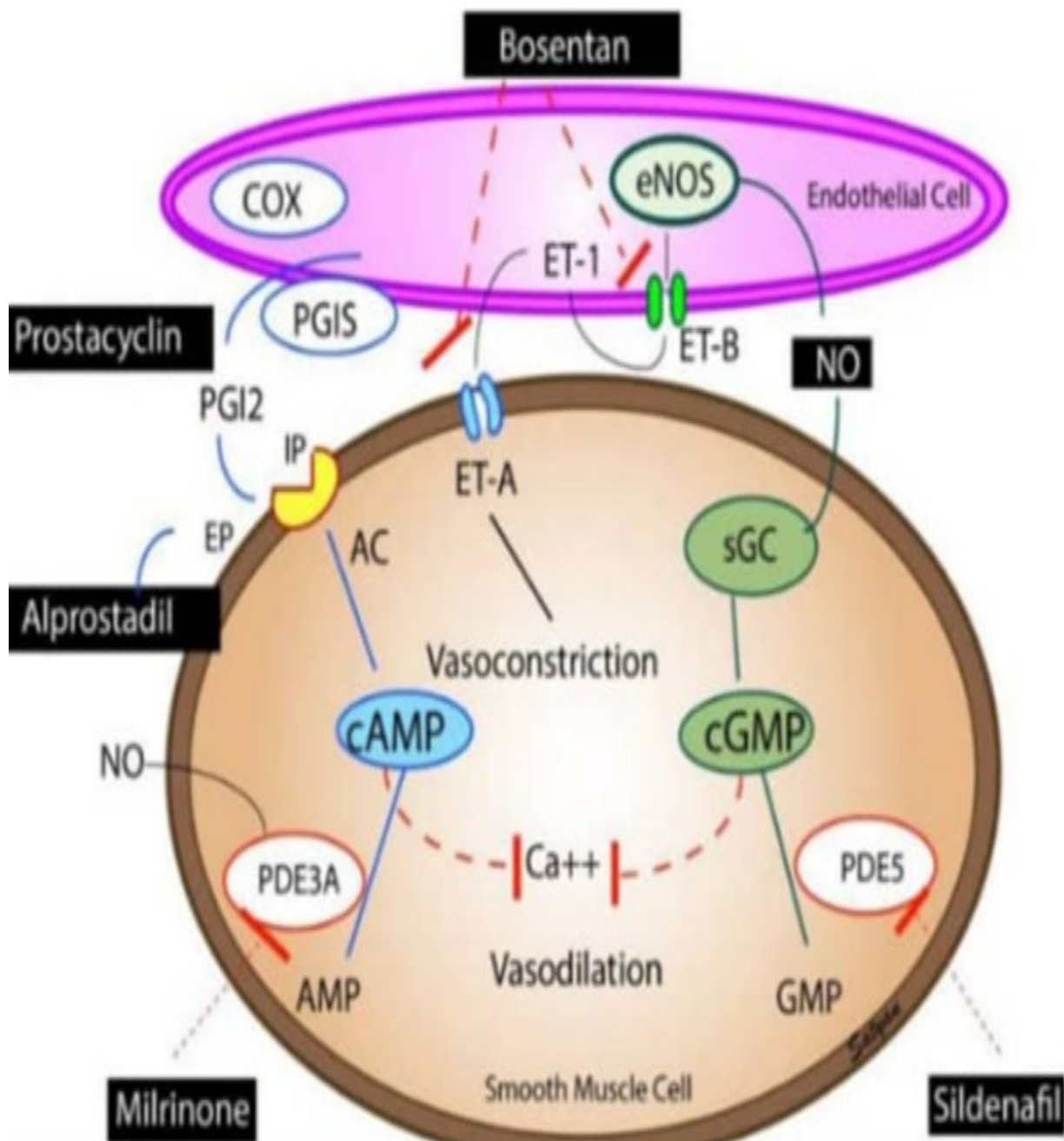
الذي ينتشر من الخلايا البطانية إلى الخلايا العضلية الملساء ويحفز Soluble

Guanylate Cyclase (SGC) لإنتاج CGMP وهو يحطم عبر PDE5 وهنا

يبرز دور كل من السيدينافيل والهيدروكورتيزون في زيادة مستوى CGMP

والذي بدوره ينقص مستوى الكالسيوم الخلوي مايسبب استرخاء العضلات الملس

وبالتالي توسع وعائي.^(١٨-٢٠)



Hydrocortisone

مخطط (٤) يمثل آليات العلاج في PPHN^(١٨)

ثانياً: الدراسة العملية:

١. أهداف الدراسة: تحديد فيما إذا كانت المعالجة بالهيدروكورتيزون:

تخفض نسبة الوفيات وتحسن الإنذار والبقيا وتقليل الاعتماد على الأوكسجين وبالتالي تخفيف الأذية الناجمة عن العلاج به، والحاجة للتهوية الآلية وتقليل مدة الاستشفاء، وبالتالي إمكانية استخدام هذا الدواء ضمن خطة التدبير وخاصة أنه متوفر لدينا وغير مكلف.

٢. تصميم الدراسة: دراسة مستقبلية وصفية

٣. مكان وزمان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ابتداءً من تاريخ

٢٠١٨ / ١ / ١ حتى ٢٠١٩ / ١ / ١

٤. وسائل الدراسة: ملفات المرضى حيث تم ملء البيانات المطلوبة لكل مريض

وفق استبيان مخصص للدراسة سيعرض لاحقاً.

٥. العينة المدروسة:

معايير الاشتمال: جميع الولدان المقبولين في وحدة العناية المشددة لحديثي الولادة في مشفى الأطفال والمشخص لهم فرط توتر رئوي شديد والذين لم يستجيبوا على المعالجة الأساسية المطبقة في مشفانا (الأكسجة، القلونة عند اللزوم، الدوبامين، السيلدينافيل)،

معايير الاستبعاد:

الولدان المصابين بتشوهات خلقية (قلبية، فتق حجابي خلقي، رتق المري) الولدان الذين توفوا خلال أول ٢٤ ساعة الخداج، الإنتان، الريح الصدرية، النزف الهضمي

❖ الخصائص السريرية للمرضى:

- ✓ عدد الولدان الذين طبقوا معايير الدراسة ١٢٠ طفل
- ✓ ٨٠ طفل احتاجوا تهوية آلية حسب الاستطباب وهؤلاء الأطفال تم دراسة مشعر الأكسجة لديهم قبل وأثناء وبعد العلاج بالإضافة لدراسة المتغيرات الأخرى كباقي الولدان
- ✓ كان متوسط عمر الحمل عند مرضى الدراسة ٣٨,٤ - ١,٨ أسبوع حملي
- ✓ تمت الولادة القيصرية في ١٠٢ مريض بنسبة ٨٥٪ والولادة الطبيعية في ١٨ مريض بنسبة ١٥٪
- ✓ متوسط وزن الولادة ٣٧٠٠ غ
- ✓ متوسط العمر عند القبول ٣٠ ساعة
- ✓ متوسط العمر عند تطبيق الدواء ٧٨ ساعة
- ✓ الجنس: ٥٩ ذكور بنسبة ٤٩,٢٪ , ٦١ إناث بنسبة ٥٠,٨٪
- ❖ تراوحت الحالة العامة عند القبول من دون الوسط إلى سيئة حيث لوحظت الزرقة الشاملة مع علامات العسرة التنفسية عند جميع الولدان والتي وصلت للقصور التنفسي والحاجة للتهوية الآلية عند ٨٠ طفل بنسبة ٦٦٪
- ❖ أجريت صورة صدر شعاعية لكل طفل من أطفال الدراسة وذلك فور قبوله في إسعاف الحواضن .
- ❖ تمت معايرة غازات الدم الشعيرية (لصعوبة معايرة الغازات الشريانية والتي تتطلب إجراء غازي كقثطرة الشريان السري أو الشريان العضدي وما يؤدي إلى اختلاطات كثيرة، بالإضافة لحجم العينة الكبير نسبيا) عند جميع أطفال الدراسة وذلك قبل تطبيق الهيدروكورتيزون وبعد ١٢ ساعة من تطبيقه ثم بعد ٢٤ ساعة ومن ثم بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج.
- ❖ تم حساب مشعرات الأكسجة، قياس الضغط الشرياني، معدل الوفيات، مدة الاستشفاء والتهوية الآلية، ودراسة الآثار الجانبية المحتملة.

وبما أن العينة المأخوذة شعرية فهي تمثل قيم (بعد القناة) وهذا يؤدي حتماً إلى انخفاض قيمة الـ PaO_2 والنسبة P/F وارتفاع الـ Ol وبالتالي يقلل من دقة النتائج.

❖ تم دراسة القلب والضغط الرئوي بواسطة الإيكو دوبلر للقلب لجميع أطفال الدراسة وذلك عند القبول وقبل البدء بالعلاج وبعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج.

٦. طريقة الدراسة:

تم أخذ موافقة الأهل على المشاركة بهذا البحث بعد شرح مضمون وأهداف البحث

وفق نموذج مخصص، ثم بعد الموافقة، تم البدء بالهيدروكورتيزون الوريدي لجميع الولدان المصابين بفرط التوتر الرئوي الشديد والذين لم يستجيبوا على المعالجة الأساسية لفرط التوتر الرئوي (بشرط عدم وجود مضاد استطباب). تم البدء بجرعة ٤مغ / كغ تتبع ب ١مغ / كغ * ٤ لمدة يومين وتم حساب الـ BP، وقياس الـ Ol (لولدان التهوية الآلية) والنسبة P/F و المشعر السنخي الشعري قبل تطبيق الهيدروكورتيزون ثم بعد ١٢ ساعة، ٢٤ ساعة، ثم بعد ٢٤ ساعة من انتهاء المعالجة.

تم جمع البيانات وفق الاستبيان التالي:

اسم الطفل	تاريخ الولادة	العمر الحولي	تاريخ القبول	رقم الإضبارة

BP	
عند القبول	
بعد ١٢ ساعة من تطبيق الدواء	
بعد ٢٤ ساعة من تطبيق الدواء	
بعد ٢٤ ساعة من انتهاء المعالجة	

إيكو القلب:

غازات الدم	PH	PaO2	SO2	PCO2
قبل التطبيق				
بعد ١٢ ساعة من تطبيق الدواء				
بعد ٢٤ ساعة من تطبيق الدواء				
بعد ٢٤ ساعة من انتهاء الدواء				

هل احتاج تهوية آلية : نعم ☐ لا ☐

بالنسبة للولدان الذين احتاجوا لتهوية آلية:

	FiO2	PaO2	IP	PeeP	RR	IT
قبل						
بعد						
بعد						
بعد						

تاريخ الفطام:

المصير	نجاة	وفاة
تاريخ التخريج		
تاريخ الوفاة		

تم إجراء إحصاءات وصفية (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (BP-OI-Pao2 / FIO2) - نتيجة ايكو القلب - الوفاة او الحياة للمريض - متوسط مدة الاستشفاء - متوسط مدة التهوية الآلية - المشعر السنخي الشعري) و إجراء دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.25).

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى الدلالة / 0.05 / حتى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى الدلالة / 0.05 / فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية.

تم تحليل بيانات الحالة باستخدام الاختبارات التالية:

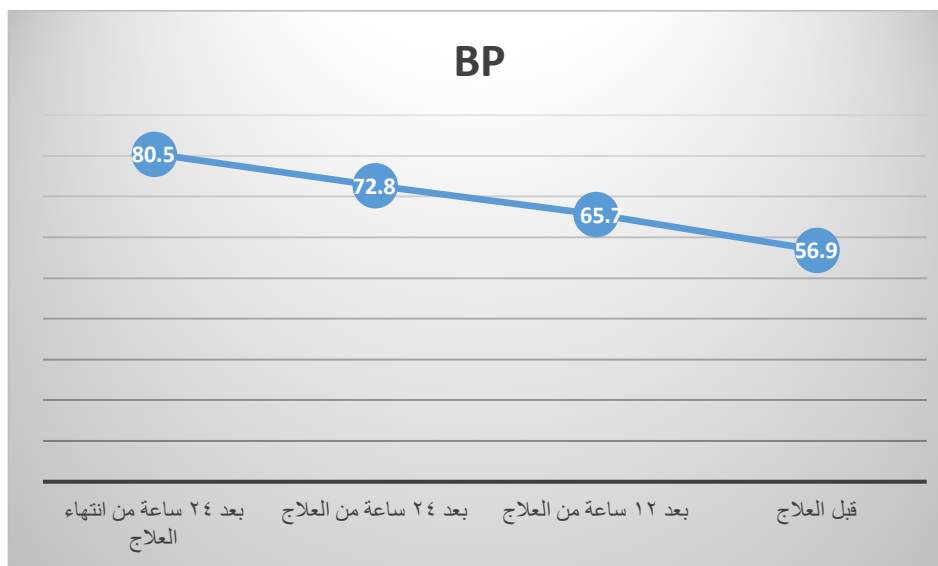
١. Normality Tests
٢. Frequencies
٣. Descriptive
٤. Mann Whitney
٥. Wilcoxon Signed Ranks Test

وتم وضع النتائج بجدول ، ولكل جدول وصفي هنالك مخطط بياني يشرح ويختصر الجدول الذي يسبقه

جدول (١) يبين متوسطات قيمة (BP) بحسب مراحل العلاج (١٢٠ مريض).

BP	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
قبل العلاج	٥٦,٩	١١,٥	٢٣	٨٠
بعد ١٢ ساعة من العلاج	٦٥,٧	١٠,٤	٤٠	٩٠
بعد ٢٤ ساعة من العلاج	٧٢,٨	١٠,٢	٤٦	٩٩
بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج	٨٠,٥	١٢,٤	٤٠	٩٩

أي نجد ارتفاع في قيم الضغط الشرياني خلال وبعد تطبيق العلاج



مخطط ٥ يمثل تحسن متوسط الضغط خلال مراحل العلاج

جدول (٢) يبيّن المقارنة بقيم (BP) قبل العلاج وبعد العلاج (ثلاث مراحل).

BP	قيمة Z	P-Value	النتيجة	الشرح
قبل العلاج	بعد ١٢ ساعة من العلاج	-	٨,٦٦	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
قبل العلاج	بعد ٢٤ ساعة من العلاج	-	٨,٨٠	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
قبل العلاج	بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج	-	٩,١٣	يوجد فروق هامة بين المرحلتين

أي أن الفروق بمستوى الضغط الشرياني أكبر من مستوى الدلالة

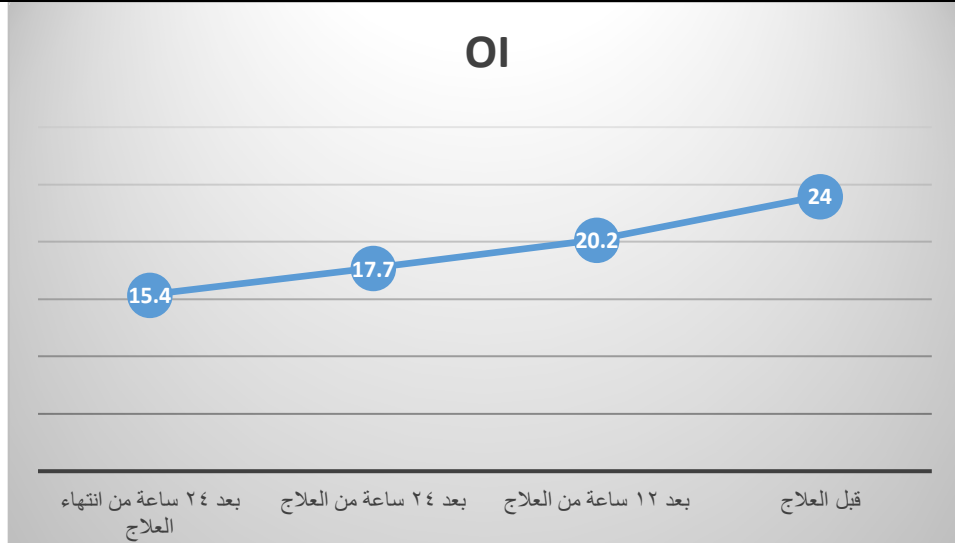
وبالتالي له قيمة إحصائية هامة

جدول (٣) يبين متوسطات قيمة (OI) بحسب مراحل العلاج (٨٠ مريض).

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	OI
٤٢	١٢	٧,٧	٢٤	قبل العلاج
٤٠	١٠	٧,٢	٢٠,٢	بعد ١٢ ساعة من العلاج
٤٣	٨	٧,٨	١٧,٧	بعد ٢٤ ساعة من العلاج
٤٠	٦	٨,٨	١٥,٤	بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج

الجدول التالي رقم (٤) يوضح المقارنة بين (O) قبل العلاج و(O) بعد العلاج ب ١٢ ساعة وبعد العلاج ب ٢٤ ساعة وبعد انتهاء العلاج ب ٢٤ ساعة.

OI	قيمة Z	P-Value	النتيجة	الشرح
قبل العلاج	٧,٧٨	٠,٠٠٠	إيجابية	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
بعد ١٢ ساعة من العلاج	-			
قبل العلاج	٧,٣٦	٠,٠٠٠	إيجابية	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
بعد ٢٤ ساعة من العلاج	-			
قبل العلاج	٧,٣٨	٠,٠٠٠	إيجابية	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج	-			

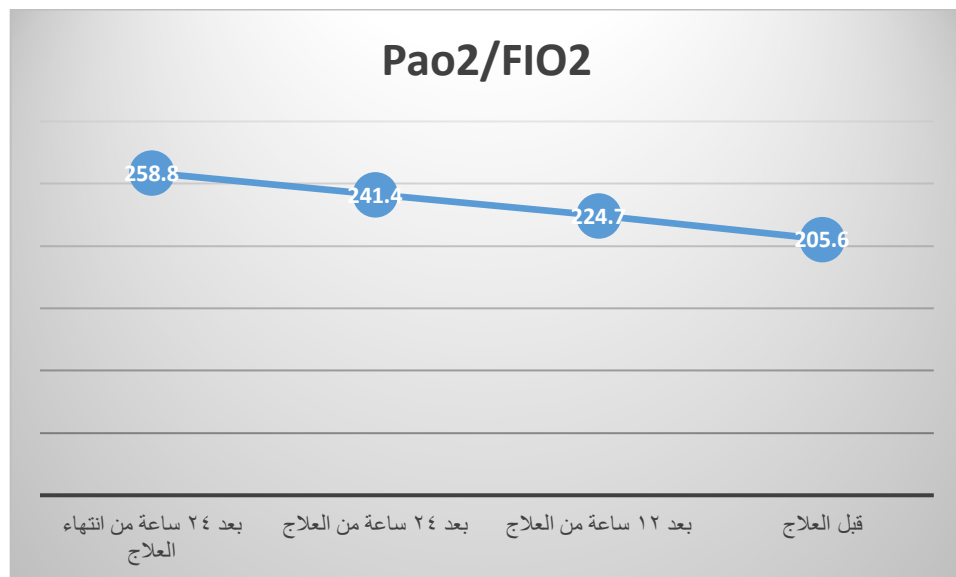


مخطط ٦ يمثل انخفاض قيم مشعر الأكسجة خلال مراحل العلاج

جدول (٥) يبين متوسطات قيمة (Pao2 / FIO2) بحسب مراحل العلاج (١٢٠ مريض).

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	Pao2/FIO2
٣٠٠	٥٥	٦٥,٥	٢٠٥,٦	قبل العلاج
٣١٠	٧٠	٦١,٦	٢٢٤,٧	بعد ١٢ ساعة من العلاج
٣٤٠	٦٨	٦٣,٧	٢٤١,٤	بعد ٢٤ ساعة من العلاج
٣٥٠	٧٠	٦٧,٤	٢٥٨,٨	بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج

أي يلاحظ ارتفاع في النسبة خلال وبعد العلاج



مخطط (٧) يمثل ارتفاع النسبة P/F خلال مراحل العلاج

جدول رقم ٦ مقارنة النسبة P / F قبل وبعد العلاج

Pao2 / FIO2		قيمة Z	P-Value	النتيجة	الشرح
قبل العلاج	بعد ١٢ ساعة من العلاج	- ٨,٧٤	٠,٠٠٠	إيجابية	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
قبل العلاج	بعد ٢٤ ساعة من العلاج	- ٨,٧٥	٠,٠٠٠	إيجابية	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
قبل العلاج	بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج	- ٩,٠٩	٠,٠٠٠	إيجابية	يوجد فروق هامة بين المرحلتين

أي أن لارتفاع النسبة P / F دلالة إحصائية هامة

جدول (٧) يبين علاقة BP و P / F بالمرحلة الأربعة.

علاقة		المرحلة	P-Value	النتيجة	قيمة العلاقة	قوة العلاقة
BP	P / F	قبل العلاج	٠,٧٠٤	لا يوجد ارتباط	-	-
BP	P / F	بعد ١٢ ساعة من العلاج	٠,٠٤٣	يوجد ارتباط	٠,١٨٥	ضعيفة
BP	P / F	بعد ٢٤ ساعة من العلاج	٠,٠٠٠	يوجد ارتباط	٠,٣٦٦	متوسطة
BP	P / F	بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج	٠,٠٠٠	يوجد ارتباط	٠,٤٧٧	متوسطة

نتيجة الجدول السابق هو عدم وجود ارتباط بين (P / F و BP) في مرحلة ما قبل العلاج ذلك لأن القيمة الاحتمالية سلبية، أما بقية المراحل فكان الارتباط موجود وإيجابي ولكن كان الاختلاف بقوة العلاقات حيث توزعت بين متوسط وضعيف.

جدول (٨) متوسط مدة الاستشفاء لدى مرضى العينة.

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	مدة الاستشفاء (باليوم)
٣٤	٤	٥,٦٧	١٠,٤	

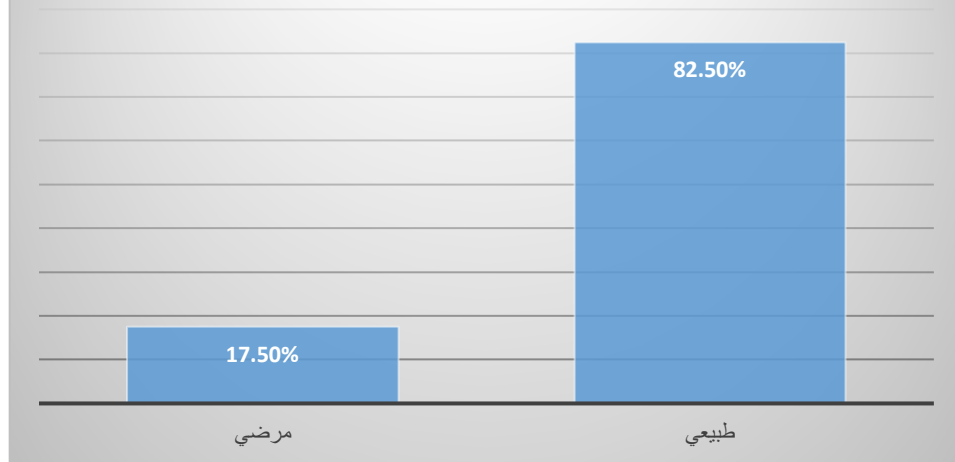
جدول (٩) متوسط مدة التهوية الآلية لدى مرضى العينة.

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	مدة التهوية الآلية (باليوم)
٢٥	١	٤,٩	٥,٧	

جدول (١٠) يبين توزيع العينة بحسب نتيجة ايكو القلب بعد تطبيق العلاج.

نتيجة ايكو القلب بعد تطبيق العلاج	العدد	النسبة المئوية
طبيعي	٩٩	٨٢,٥٪
مرضي	٢١	١٧,٥٪
المجموع	١٢٠	١٠٠٪

نتيجة ايكو القلب بعد تطبيق العلاج

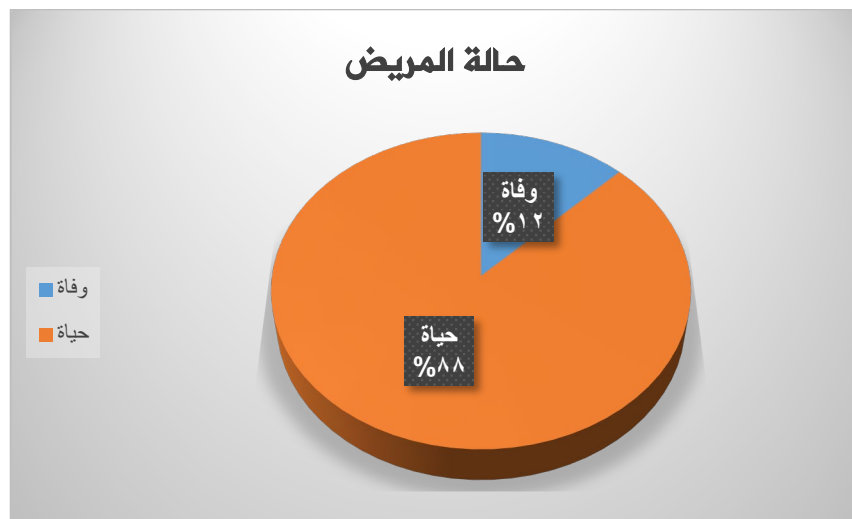


مخطط (٧) نتيجة إيكو القلب بعد العلاج

جدول (١١) يبين توزيع العينة بحسب حالة المريض من حيث الوفاة.

حالة المريض	العدد	النسبة المئوية
وفاة	١٥	١٢,٥%
حياة	١٠٥	٨٧,٥%
المجموع	١٢٠	١٠٠%

حالة المريض



مخطط (٨) يمثل نسبة الوفيات والبقيا

وكانت أسباب الوفاة المحتملة :

صدمة إنتانية	٦مرضى بنسبة ٥٪
صدمة قلبية	٩مرضى بنسبة ٧,٥٪

جدول (١٢) يبين متوسطات قيمة المشعر السنخي الشرياني بحسب مراحل العلاج (١٢٠ مريض).

المشعر السنخي الشرياني	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
قبل العلاج	٢٤٦,٦	٧٠,٩١	١٠٠	٤٤٠
بعد ١٢ ساعة من العلاج	١٧٦,٤	٧٥,٩	٣٩	٤٥٠
بعد ٢٤ ساعة من العلاج	١٢٤,١	٧٨,٢٩	١٢	٤٠٠
بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج	٨٨,٦	٨٥,٤	٧	٣٩٠

أي يلاحظ انخفاض قيم المشعر السنخي الشرياني خلال وبعد العلاج

جدول ١٣) يبين المقارنة بقيم (المشعر السنخي الشرياني) قبل وبعد العلاج

المشعر السنخي الشرياني	قيمة Z	P-Value	النتيجة	الشرح
قبل العلاج	-	٠,٠٠٠	إيجابية	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
بعد ١٢ ساعة من العلاج	٩,١٦			
قبل العلاج	-	٠,٠٠٠	إيجابية	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
بعد ٢٤ ساعة من العلاج	٩,٢٨			
قبل العلاج	-	٠,٠٠٠	إيجابية	يوجد فروق هامة بين المرحلتين
بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج	٩,٣٤			

أي أن لانخفاض قيم المشعر السنخي الشرياني دلالة إحصائية هامة

جدول ١٤ لدراسة الآثار الجانبية المحتملة للهيدروكورتيزون

الآثار الجانبية المحتمل	عدد الولدان	النسبة
إقياء طحلي	٥	٤٪
فرط سكر الدم	٢	١,٦٪
الانتان	١٢	١٠٪
اضطرابات شاردية	١٥	١٢,٥٪
قلاء استقلابي	٢٢	١٨,٣٪

المناقشة

✓ وجدنا ارتفاع في قيم الضغط الشرياني حيث كانت القيمة ٥٦,٩ ملم ز

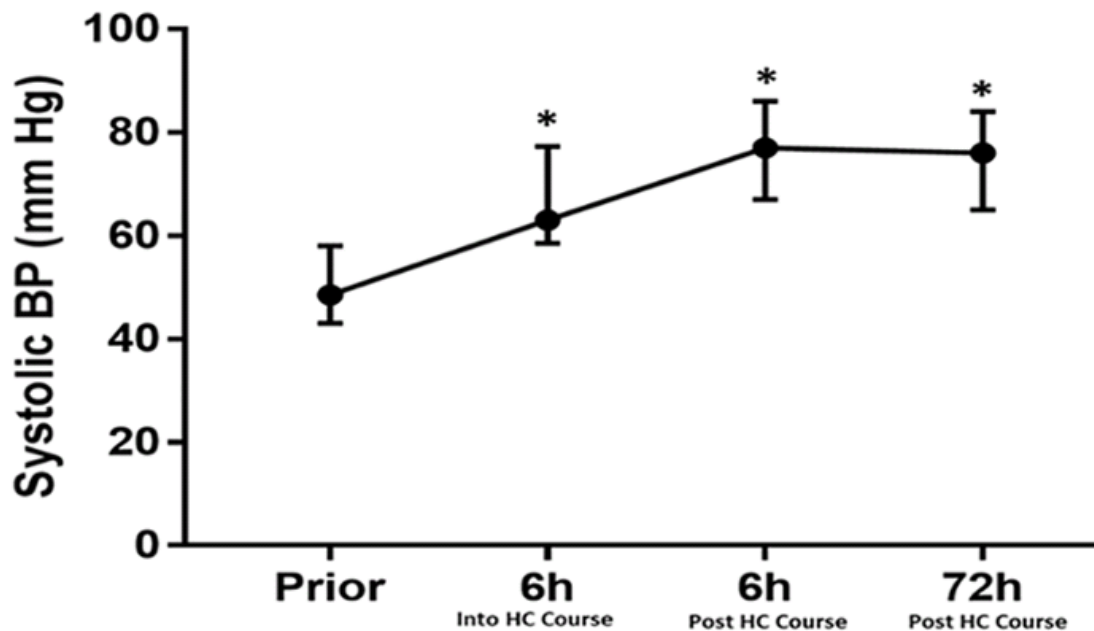
عند القبول وبعد ١٢ ساعة ٦٥,٧ ملم ز ($P \text{ value} > 0.05$) وبعد ٢٤

ساعة من العلاج ٧٢,٨ ملم ($P \text{ value} = 0.000$) واستمرت أيضا بالارتفاع

حتى بعد ٢٤ ساعة من انتهاء العلاج وهذا يتوافق مع دراسة

Lakshminrusimha S4, Malik A3, Alsaleem M1,2 (20)

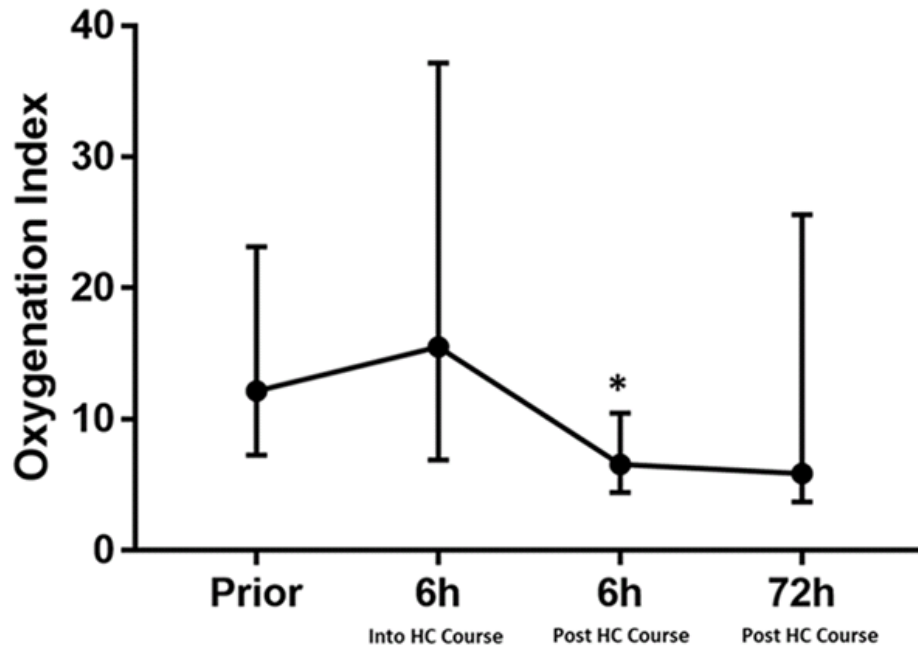
Kumar VH5



مخطط ٩ يمثل تأثير الهيدروكورتيزون على الضغط الشرياني خلال مراحل

العلاج في دراسة المقارنة (20) Alsaleem

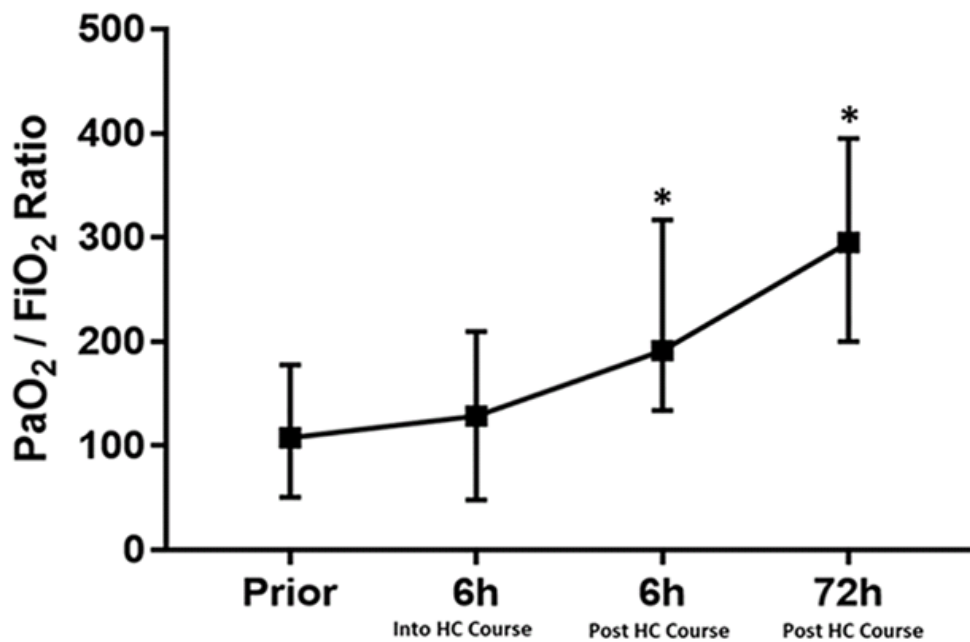
✓ وجدنا انخفاض قيم مشعر الأكسجة حيث كانت قبل العلاج ٢٤ وبعد ١٢ ساعة من العلاج ٢٠,٢ (P value = ٠.٠٠٠) وبعد ٢٤ ساعة من العلاج ١٧,٧ (Pvalue = ٠.٠٠٠) وبعد ٢٤ ساعة من انتهاء المعالجة ١٥,٤ (Pvalue = ٠.٠٠٠) وهذا يتوافق مع دراسة المقارنة^(٢٠)



مخطط ١٠ يمثل تأثير العلاج بالهيدروكورتيزون على مشعر الأكسجة خلال مراحل العلاج في دراسة المقارنة^(٢٠) Alsaleem

✓ وبالمقابل غير متوافقة مع دراسة⁽²³⁾ (Yeh T, Srinivasan G, Harris V, Pildes) التي وجدت عدم تحسن بالأكسجة عند تطبيق جرعة هيدروكورتيزون ١٠ مغ / كغ* ٢ ل ٤ جرعات حيث درست مدة الاعتماد على الأوكسجين في مجموعة العلاج ٦٨,٩ ساعة بينما في المجموعة التي تلقت Placebo ٣٦ ساعة

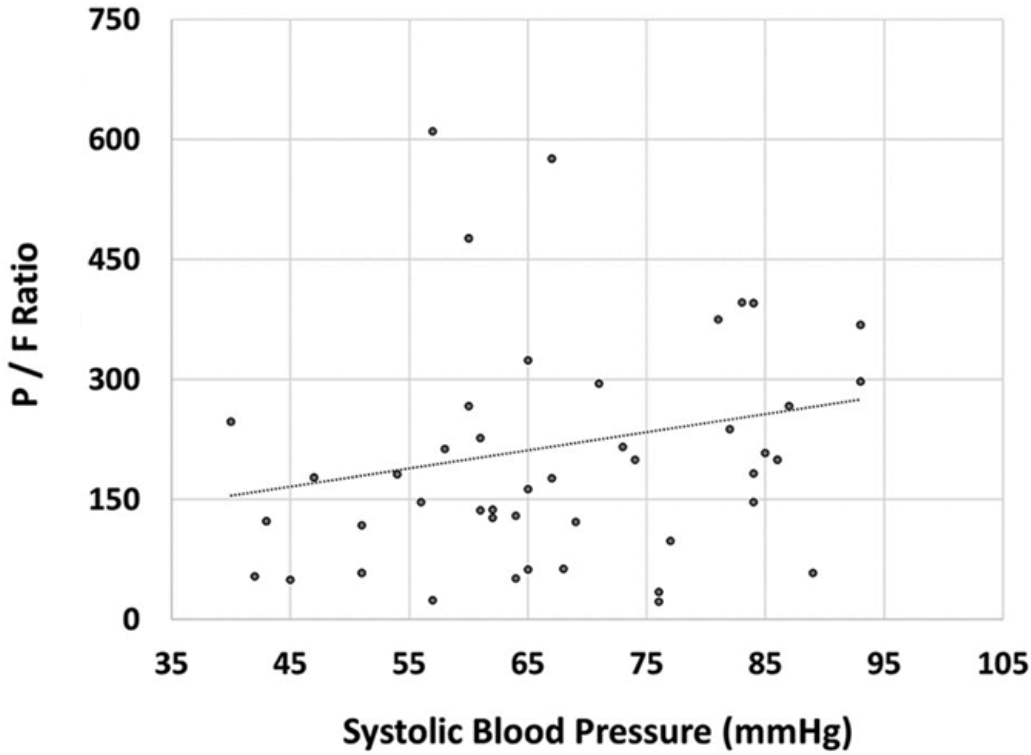
✓ وجدنا ارتفاع النسبة P / F حيث كانت قبل العلاج ٢٥٠,٦ وبعد ١٢ ساعة من العلاج ٢٢٤,٧ ($P \text{ value} = ٠,٠٠٠$) وبعد ٢٤ ساعة من العلاج ٢٤١,٤ ($P \text{ value}$) وبعد ٢٤ ساعة من انتهاء المعالجة ٢٥٨,٨ ($P \text{ value} = ٠,٠٠٠$) وهذا يتوافق مع دراسة المقارنة^(٢٠) Alsaleem



مخطط ١١ يمثل تأثير الهيدروكورتيزون على النسبة P / F خلال مراحل العلاج في دراسة المقارنة^(٢٠)

✓ وجدنا انخفاض متوسط قيمة المشعر السنخي الشعري حيث كانت قبل العلاج ٢٤٦,٦ وبعد ١٢ ساعة من العلاج ١٧٦,٤ ($P \text{ value} = ٠,٠٠٠$) وبعد ٢٤ ساعة من العلاج ١٢٤ ($P \text{ value} = ٠,٠٠٠$) وبعد ٢٤ ساعة من انتهاء المعالجة ٨٨ ($P \text{ value} = ٠,٠٠٠$) وهذا لم تتم دراسته في دراسة المقارنة^(٢٠) بينما لا يتوافق مع دراسة المقارنة Yehet^{٢١} التي وجدت عدم تفاوت بقيم المشعر السنخي الشعري بين مجموعة العلاج والشاهد.

✓ وجدنا عدم وجود ارتباط بين (BP و P / F) في مرحلة قبل العلاج أما بقية المراحل فالارتباط موجود و إيجابي ولكن كان الاختلاف بقوة العلاقات حيث توزعت بين متوسط وضعيف وهذا يتوافق مع دراسة المقارنة^(٢٠).



مخطط ١٢ يمثل العلاقة بين Bp والنسبة P / F في دراسة المقارنة^(٢٠)

✓ وجدنا أن متوسط مدة الاستشفاء ١٠,٤ يوم علماً أن متوسط مدة الاستشفاء لجميع قبولات شعبة الخديج والوليد في سنة ٢٠١٩ (١٩ يوم) في دراسة Tripathy 2006 (دراسة حشدية)^(١٣) درس متوسط مدة الاستشفاء كان ١٣ يوم بالمقابل متوسط الاستشفاء لدى مجموعة الشاهد ٢٠ يوم

✓ وجدنا أن متوسط مدة التهوية الآلية ٥,٧ يوم (وهي لم تدرس في دراسة المقارنة)^(٢٠)

✓ وجدنا تحسن في إيكو القلب لدى ٩٩ وليد بنسبة ٨٢,٥ ٪ وبقاء موجودات مرضية في ٢١ وليد بنسبة ١٧,٥ ٪ (وهذا لم تتم دراسته في دراسة المقارنة)

✓ بلغ عدد الوفيات ١٥ طفل بنسبة ١٢,٥ ٪ بينهم (٦ طفل وفاة بسبب صدمة انتانية و ٩ ولدان كان سبب الوفاة قصور قلبي أدى لقصور أعضاء متعدد) , عدد الأطفال الناجين ١٠٥ بنسبة ٨٧,٥ ٪ (وهذا لم تتم دراسته في دراسة المقارنة)

✓ درست الآثار الجانبية للهيدروكورتيزون (لم تدرس في دراسات المقارنة) وجدنا نزف هضمي (إقياء طحلي) عند ٥ ولدان بنسبة ٤ ٪ (حيث تم إيقاف العلاج واتخاذ التدبير المناسب) و ٢ ولدان بنسبة ١,٦ ٪ تطور لديهم فرط سكر الدم (تم إجراء التدبير المناسب) والإنتان لدى ١٢ طفل بنسبة ١٠ ٪، (ملاحظة في دراسة Tripathy^(١٣) لم تلاحظ زيادة في معدل الإنتان بين مجموعة الشاهد ومجموعة العلاج. ملاحظة تطور اضطرابات شاردية عند ١٥ طفل بنسبة ١٢,٥ ٪ والقلاء الاستقلابي عند ٢٢ طفل بنسبة ١٨,٣ ٪.

المخلص:

فرط التوتر الرئوي يعد سبب أساسي لنقص الأكسجة والقصور التنفسي والمراضة والوفيات عند الولدان بتمام الحمل وقرب تمام الحمل.

بالنسبة لنا هذه الدراسة الأولى لتقييم الهيدروكورتيزون الوريدي لدى الولدان المصابين بـ PPHN حيث وجد له تأثير هام في تحسين الأكسجة وهبوط الضغط المعند (٢٠-١٨)

الستيروئيدات في دراستنا ترفع الـ BP وبالتالي تقلل الشنت الأيمن أيسر وهذا بدوره يساهم بتحسين الأكسجة، إن إيقاف الدوبامين التالي للعلاج بالهيدروكورتيزون يلعب دوراً في زيادة الجريان الرئوي وتحسين الأكسجة حيث أن الدوبامين مقبض وعائي غير انتقائي فهو يزيد الضغط الجهازى والرئوي وبالتالي يسبب لفرط التوتر الرئوي.

بالنتيجة النهائية وجدت استجابة سريرية لدى الولدان المصابين بفرط التوتر الرئوي عند تطبيق الهيدروكورتيزون تم دراستها عبر: BP، OI، P / F، إيكو القلب خلال وبعد العلاج ما يشكل دواء واعد في تدبير وعلاج فرط التوتر الرئوي والموضوع بحاجة إلى دراسات أوسع .

التوصيات

١. تطبيق الهيدروكورتيزون عند الولادة المصابين بفرط التوتر الرئوي (بشرط عدم وجود مضاد استطباب)، بالإضافة إلى التدابير المعتادة فهو يعتبر علاج ناجح وآمن
٢. يجب ألا نبدأ بالهيدروكورتيزون قبل نفي التشوهات القلبية الرئوية والتي لا تستجيب على هذا العلاج ، بالإضافة إلى نفي الإنتان
٣. مراقبة الولادة أثناء تطبيق الدواء (مراقبة الآثار الجانبية)
٤. يعتبر مشعر الأكسجة والمدرج السنخي الشرياني مؤشرات مهمة لمتابعة الحالة التنفسية عند الولادة المصابين بفرط التوتر الرئوي ويفضل دراستها للمراقبة
٥. يفضل أخذ غازات دم شريانية (قبل القناة) للحصول على قيم أدق (للأسف في دراستنا اعتمدت قيم غازات شعرية مما يضعف من الدراسة)
٦. استخدام المقويات حسب الاستطباب مع الانتباه أنها قد تسيئ إلى فرط التوتر الرئوي.
٧. الأوكسجين دواء وليس هواء ويجب عدم الإفراط باستخدامه دون استطباب ويفضل الحفاظ على $sato_2$ بين ٩٢٪ و ٩٧٪.
٨. يفضل إجراء دراسات أوسع لإثبات فعالية الدواء مع معايرة كورتيزول الدم قبل التطبيق.

1. Levin DL, Heymann MA, Kitterman JA, Gregory GA, Phibbs RH, Rudolph AM. Persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. J Pediatr. **1976**, **89**:626–630. [PubMed] [Google Scholar]
2. Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension in the newborn. Children (Basel). **2017**, **4**:63. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. NeoReviews. **2015**, **16**:e680–e692. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. Pediatr Crit Care Med. **2010**, **11**:S79–S84. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Teixeira–Mendonca C, Henriques–Coelho T. Pathophysiology of pulmonary hypertension in newborns: therapeutic indications. Rev Port Cardiol. **2013**, **32**: 1005–1012. [PubMed] [Google Scholar]
6. .Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. Semin Perinatol. **2014**, **38**:78–91. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. .Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. **2012**, **97**:F223–F228. [PubMed] [Google Scholar]
8. Lazar DA, Cass DL, Olutoye OO, et al. The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a decade of experience. J Surg Res. **2012**, **177**: 263–267. [PubMed] [Google Scholar]
9. Van Berkel S, Binkhorst M, Van Heijst A, Liem D. Adapted ECMO entry criteria for newborns with persistent pulmonary hypertension (PPHN) following treatment with inhaled nitric oxide (INO) and /or high–frequency oscillatory ventilation (HFOV). Pediatr Res. **2011**, **70**:744. [Google Scholar]
10. Seri I. Hydrocortisone is effective in treatment of vasopressor–resistant hypotension in very low birth weight neonates. J Pediatr. **2006**, **149**:422–423. [PubMed] [Google Scholar]
11. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. **2011**, **12**:CD003662. [PubMed] [Google Scholar]

12. Abraham E, Evans T. Corticosteroids and septic shock. JAMA. **2002**;288:886–887. [PubMed] [Google Scholar]
13. Tripathi S, Saili A. The effect of steroids on the clinical course and outcome of neonates with meconium aspiration syndrome. J Trop Pediatr. **2006**;53:8–12. [PubMed] [Google Scholar]
14. [Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, et al. Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. **2012**;302:L595–L603. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Jone P–N, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. Front Pediatr. **2014**;2:124–124. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive–inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. Pediatr Crit Care Med. **2014**;15:529–537. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Pulmonary effects of neonatal hydrocortisone treatment in ventilator–dependent preterm infants. Int J Pediatr. **2011**;2011:783893. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Altit G, Vigny–Pau M, Barrington K, Dorval VG, Lapointe A. Corticosteroid therapy in neonatal septic shock–do we prevent death? Am J Perinatol. **2018**;35: 146–151. [PubMed] [Google Scholar]
19. Watterberg KL. Hydrocortisone dosing for hypotension in newborn infants: less is more. J Pediatr. **2016**;174:23–26.e21. [PubMed] [Google Scholar]
20. Hydrocortisone Improves Oxygenation Index and Systolic Blood Pressure in Term Infants With Persistent Pulmonary Hypertension. Alsaleem M1,2, Malik A3, Lakshminrusimha S4, Kumar VH5
- 21– Yeh T, Srinivasan G, Harris V, Pildes R. Hydrocortisone therapy in meconium aspiration syndrome: a controlled study. J Pediatr. **1977**;90:140–143. [PubMed] [Google Scholar]