



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

دور الميلرينون " Milrinone " في تدبير استمرار ارتفاع التوتر  
الرئوي المتوسط الى الشديد عند الولادة تمام الحمل

## **The role of Milrinone in management of moderate to severe persistent pulmonary hypertension of full term newborns**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا ( الماجستير ) في الأمراض القلبية عند الأطفال

بإشراف الأستاذ الدكتور

سمير سرور

برئاسة الأستاذة الدكتورة

لينا خوري

إعداد الدكتورة

عروبة نواف شرف الدين

2020-2019

|    |                                                                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | مقدمة:                                                                                                          |
| 6  | I.نسبة الحدوث وعوامل الخطورة :                                                                                  |
| 7  | II.الفيزيولوجيا المرضية لاستمرار ارتفاع الضغط الرئوي Pathophyiology of PPHN:                                    |
| 7  | 1.الدوران الجنيني Fetal Circulation:                                                                            |
| 7  | A.البطين الأيمن والأيسر ينجزان ذات المهام.....                                                                  |
| 9  | B.بطين وظيفي وحيد قادر على الحفاظ على الاستقرار القلبي الوعائي الهيماديناميكي :                                 |
| 10 | C.البطين الأيمن هو المسيطر.....                                                                                 |
| 11 | E.نموذج جريان الدم يؤثر على تشكل وتطور البنى القلبية الوعائية بشكل تالي الخلل البدني في تكون البنى القلبية..... |
| 12 | 2. المرحلة الانتقالية Transitional Circulation :                                                                |
| 12 | A.ازدياد الجريان الرئوي.....                                                                                    |
| 13 | B.تبدلات في نموذج الجريان الدموي المركزي :                                                                      |
| 14 | 3.الوسائط الكيماوية الحيوية البطانية في المرحلة الانتقالية :                                                    |
| 15 | A.الموسعات الوعائية الرئوية الفعالة ضمن cGMP- Pathway.....                                                      |
| 16 | B.الموسعات الوعائية الرئوية الفعالة من خلال سبيل cAMP -pathway.....                                             |
| 16 | C.الموسعات الوعائية الرئوية الفعالة من خلال سبيل الاندوتلين ET-1 pathway.....                                   |
| 18 | III.التصنيف حسب الفيزيولوجيا المرضية PPNH Pathophysiology:                                                      |
| 18 | IV.التصنيف Classification:                                                                                      |
| 20 | A.فرط التوتر الرئوي الثانوي PPHN Maladaptation /Parenchymal lung diseases reslulting in :                       |
| 20 | 1.متلازمة استنشاق العقي Meconium aspiration syndrome MAS:                                                       |
| 21 | 2.انتان الدم وذات الرئة Sepsis & Pneumonia                                                                      |
| 21 | 3.عند الولدان الخدج Premature Infants                                                                           |
| 23 | B. فرط التوتر الرئوي مجهول السبب أو المرافق لرنه سوداء Maldevolepment/Idiopathic or Black lung PPHN :           |
| 24 | C.فرط التوتر الرئوي المرافق لنقص التنصع الرئوي Underdevoleopment/Pulmonary hypoplasia with PPHN :               |
| 24 | 1.الفتق الحجابي Congenital diaphramatic hernia CDH:                                                             |
| 24 | نقص التنصع الرئوي المرافق لسوء وظيفة الكلية ومتلازمة الشح السائل الامنيوسي:                                     |
| 24 | انبثاق الاغشية الباكر المطول عند الخدج.....                                                                     |
| 25 | V. التشخيص التفريقي:                                                                                            |
| 25 | A. عسرة تنصع الاسناخ Alveolar capillary dyslasia ACD:                                                           |
| 26 | B. فرط التوتر الرئوي الوريدي Pulmonary Venous Hypertension:                                                     |
| 26 | VI. التظاهرات السريرية Clinical Presentation:                                                                   |
| 26 | •الموجودات خلال الحمل :                                                                                         |
| 26 | •الموجودات عند الوليد :                                                                                         |

|    |                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 | VII. الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية : .....                                               |
| 27 | 1. قياس اشباع الدم المحيطي بجهاز قياس الاكسجة النبضي Pulse Oximtry Assessment : .....     |
| 27 | 2. غازات الدم الشريانية Arterial blood gas : .....                                        |
| 27 | 3. اختبار فرط الاكسجة Hperoxia-hyperventilation .....                                     |
| 27 | 4. صورة الصدر البسيطة Chest radiography .....                                             |
| 28 | 5. تصوير القلب بالامواج الصوتية Echocardiography : .....                                  |
| 29 | 6. معايرة B-type natriuretic peptide (BNP) : .....                                        |
| 30 | VIII. تحديد شدة الإصابة ب PPHN : .....                                                    |
| 30 | 1. مشعر الاكسجة IO Oxygenation index : .....                                              |
| 30 | 2. مشعر الاشباع الاكسجيني Oxygen Saturation Index OSI .....                               |
| 31 | 3. مشعر المدروج الأكسجيني السنخي – الشرياني Alveolar-arterial oxygen gradient .....       |
| 31 | 4. مشعر نسبة P/F .....                                                                    |
| 31 | IX. التدبير Management : .....                                                            |
|    | 1) المعالجة الداعمة : .....                                                               |
| 33 | 2) التهوية - الأكسجة الكافية .....                                                        |
| 33 | • إنعاش كافي للرنة lung recruitment .....                                                 |
| 33 | • الأكسجة Oxegenation : .....                                                             |
| 33 | • اصلاح الحمض : .....                                                                     |
| 34 | 3) التهوية الآلية Mechanical ventilation : .....                                          |
| 34 | 4) المعالجة بالسورفاكتانت : .....                                                         |
| 36 | 5) Nitric Oxide iNO) .....                                                                |
| 38 | X. تدبير الحالات المعقدة على غاز الازوت الانشافي Management of iNO-resistant PPHN : ..... |
| 38 | 1) بروستاغلاندين E1 ( Prostaglandin E1 ) : .....                                          |
| 39 | 2) البروستاسيكلين الانشافي Inhaled Prostacyclin ( PGI2 ) : .....                          |
| 39 | 3) مثبطات الفوسفوديستراز Phosphodiesterase Inhibitors( PDE) : .....                       |
| 39 | A. السلدينافيل : .....                                                                    |
| 40 | 2. الميلرينون ( PDE - 3 Inhibitor) : .....                                                |
| 44 | 4) حاصرات مستقبلات الاندوثلين-1 Bosentan ( Endothelin-1 receptor blocker ) : .....        |
| 44 | 5) الستيرونيديات : .....                                                                  |
| 44 | 6) الاكسجة خارج الجسم الغشائية ECMO : .....                                               |
| 44 | XI. تدبير هبوط الضغط الشرياني , دور inotropic : .....                                     |
| 48 | XII. الجديد في تدبير PPHN : .....                                                         |
| 49 | XIII. المتابعة والاذار Follow – up & out come : .....                                     |

|    |                                                                            |
|----|----------------------------------------------------------------------------|
| 51 | أهداف الرسالة :                                                            |
| 51 | تصميم البحث وطرقه:                                                         |
| 51 | مكان وزمان الدراسة :                                                       |
| 51 | مجموعة الدراسة :                                                           |
| 51 | طريقة الدراسة :                                                            |
| 53 | لمحة احصائية:                                                              |
| 54 | الوبائيات :                                                                |
| 57 | الاعراض السريرية :                                                         |
| 58 | صورة الصدر البسيطة:                                                        |
| 58 | مخبريا :                                                                   |
| 58 | التقييم الكلوي ( البولة Urea , الكرياتين Crea ) :                          |
| 59 | التقييم الشاردي و الاستقلابي :                                             |
| 60 | خضاب الدم :                                                                |
| 60 | غازات الدم :                                                               |
| 62 | دراسة فروق الغازات خلال مراحل الدراسة :                                    |
| 62 | أولا دراسة فروق الغازات بين القبول واليوم الاول:                           |
| 63 | ثانيا دراسة فروق الغازات بين القبول واليوم الثاني :                        |
| 65 | ثالثا دراسة فروق الغازات بين القبول واليوم الثالث :                        |
| 66 | رابعا مقارنة الفروق اليوم الاول والثاني مع الثالث :                        |
| 67 | التقييم الدوراني خلال مراحل الدراسة:                                       |
| 69 | مقارنة التقييم الدوراني بين القبول واليوم الاول :                          |
| 70 | مقارنة التقييم الدوراني بين القبول واليوم الثاني :                         |
| 71 | مقارنة التقييم الدوراني بين القبول واليوم الثالث:                          |
| 72 | مقارنة الفروق بين اليوم الاول والثاني مع الثالث :                          |
| 72 | موجودات الايكو:                                                            |
| 72 | البطين الايسر Left Ventriculer LV:                                         |
| 73 | الصمام التاجي Mitral Valve MV :                                            |
| 74 | الصمام الابهرى Arotic Valve AV :                                           |
| 74 | الحجاب بين البطينين Ventriculer Septal VS :                                |
| 75 | البطين الايمن Right Ventriculer RV :                                       |
| 76 | الصمام مثلث الشرف Tricuspid Valve TV :                                     |
| 77 | الصمام الرئوي Pulmonary Valve PV :                                         |
| 77 | الضغط الانقباضي في البطين الايمن Right Ventriculer Systolic Prusure RVSP : |

|     |                                           |
|-----|-------------------------------------------|
| 79  | الجريان الرئوي Pulmonary Blood Flow PBF : |
| 79  | القناة الشريانية PDA :                    |
| 80  | ايكو القلب بعد الايقاف :                  |
| 81  | التدبير :                                 |
| 81  | المقويات :                                |
| 81  | الاكسجين و التهوية الالية :               |
| 82  | الانذار :                                 |
| 82  | التشخيص النهائي :                         |
| 84  | المناقشة :                                |
| 93  | التوصيات :                                |
| 94  | الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث :  |
| 96  | الاستمارة :                               |
| 100 | References :                              |

## القسم النظري

### مقدمة:

استمرار ارتفاع الضغط الرئوي عند الولادة **persistent pulmonary hypertension of newborn, PPHN** يعتبر نتيجة لفشل عملية الانتقال الطبيعية للدوران الدموي الرئوي عند الولادة .

هي متلازمة تتميز باستمرار ارتفاع المقاومة الوعائية الرئوية - **pulmonary vascular resistance** بشكل أساسي ; وغالبا ما يترافق مع مقاومة وعائية جهازية طبيعية الى ناقصة **Systemic vascular resistance - SVR** , وما ينتج عنه من **نقص أكسجة مقلقل Labile hypoxemia** (1)(2) تالية ل :

- نقص الجريان الدم الرئوي **pulmonary blood flow - PBF** .
- شنت أيمن – أيسر للدم خارج رئوي **Extrapulmonary right to left shunt, R-L<sub>s</sub>** عبر أفقية وفتحات جنينية مستمرة :

i. الفوهة البيضية **Patent foramen ovale, PFO**.

و\أو

ii. القناة الشريانية السالكة **Patent ductus arteriosus, PDA** (1)(2).

هذا الاضطراب هو ما كان يشار له سابقا باستمرار الدوران الجنيني **Persistent fetal circulation, PFC** (2).

### I. نسبة الحدوث وعوامل الخطورة :

معدل وقوع سجل ك 1.9 ب 1000 ولادة حية ( 0.4 – 6.8 \ 1000 ولادة حية ) في الولايات المتحدة الأمريكية , بينما بلغت نسبة وقوعه في المملكة المتحدة ( 0.43 – 6 \ 1000 ولادة حية ) مع نسبة وفيات تتراوح بين ( 4 – 33 ) % (3)(4).

في دراسة مسحية بكاليفورنيا بلغت نسبة انتشاره 0,2% عند الولادة  $\leq 34$  اسبوع حملي , وذلك معزولا غير مترافق مع آفة قلبية خلقية , في نفس الدراسة تم تحديد **عوامل الخطورة الوالدية والجنينية** المؤهبة ل PPHN : العمر الحملي بين 34 ل 37 أسبوع حملي , العرق الأسود , ولید مع نقص وزن أو زيادة وزن نسبة لعمره الحملي , سكري حملي والدي , بدانة عند الأم , تقدم العمر الوالدي , في حين العوامل التي توافقت مع خطورة دنيا لتطور PPHN جنس المولد كائنثي , العرق الإسباني Hispanic , تعدد الحمل عند الأم.(5)

في دراسات أخرى أضافت لما سبق قصة ترفع حروري والدي خلال الحمل , أن تكون حاملة GBS في القناة التناسلية (إيجابية زرع المفرزات التناسلية حتى بغياب الأعراض السريرية ) , قصة تعرض لنيكوتين خلال الحمل , قصة دوائية كتناول مضادات الاكتئاب نموذج SSRI<sub>s</sub> أو NSIAD<sub>s</sub> خلال الثلث الأخير

من الحمل , عوامل خطورة اثناء الولادة : ولادة عسيرة مؤلمة , قيصرية , مخاض محرض , التخدير و التسكين العميق للأم . (1) (6)

لدينا في مشفى الأطفال التابع لجامعة دمشق لا توجد دراسية مسحية توضح النسب الحقيقية لمعدلات الوقوع السنوية , ولكنه حسب الممارسة السريرية فيما يبدو فإن النسب تتجاوز المعدلات السابقة بأضعاف مع نسبة مراضة ووفيات عالية .

## II. الفيزيولوجيا المرضية لاستمرار ارتفاع الضغط الرئوي Pathophysiology of PPHN:

بداية لابد من التعرف على فيزيولوجيا الدوران الجنيني والآليات التأقلمية الطبيعية عند الولادة للوصول لحالة الاستقرار الرئوي للجهازى للحياة خارج الرحم .

### 1. الدوران الجنيني Fetal Circulation:

اربع حقائق هامة يختلف فيها الدوران الجنيني عن الدوران الناضج :

A. البطين الأيمن والأيسر ينجزان ذات المهام : نظرا لكون الدورانين الأيمن والأيسر يجريان على التوازي وليس على التسلسل (كما هو الوضع بعد الولادة) .

➤ عند الجنين يوجد قنوات اتصال وعائية مركزية بين الدوران الجهازى والرئوي والمشيمي, وهي :

(1) القناة الوريدية Ductus Venosus : تصل العود الوريدي المشيمي الى العود الوريدي الجهازى .

(2) القناة الشريانية Ductus Arteriosus : تصل الدوران الشرياني الرئوي الى الدوران الشرياني الجهازى .

(3) الشريان السري Umbilical Artery : يصل الدوران الشرياني الجهازى مع الدوران الشرياني المشيمي .

(4) الفوهة البيضية Foramen Ovale : تصل بين قسمة القلب الأيمن والأيسر .

➤ الاتصالات السابقة تجعل البطين الأيمن و الأيسر يتلقيان ذات العود الوريدي (الراجع بشكل فعلي إلى

الأذين الأيمن وعبر الفوهة البيضية نحو الأذين الأيسر) ويضخان ضمن السرير الوعائي نفسه

( بوجود القناة الشريانية مع شنت أيمن – أيسر) وهو ما يختلف بشكل جذري عن الدوران بعد الولادة

حيث البطينان يعملان على التسلسل (العود الوريدي الجهازى يفضي لنتاج القلب الايمن , العود الوريدي الرئوي يفضي لنتاج القلب الأيسر).

➤ لكن وظيفيا فان هاتين الدورتين خلال الحياة الجنينية تعملان على التسلسل بشكل فعال تماما كما

فعاليتها بعد الولادة, حيث نموذج الدوران الجنيني يسمح بانتشار الدم ناقص الأكسجة إلى البطين

الأيمن بشكل حصري تقريبا ومنه الى المشيمة حيث يرد الدم المؤكسج, والدم عالي الأكسجة الى البطين الأيسر ليصار الى الأعضاء النبيلة عالية الإستقلاب (القلب , الدماغ , الغدة الكظرية). (7)

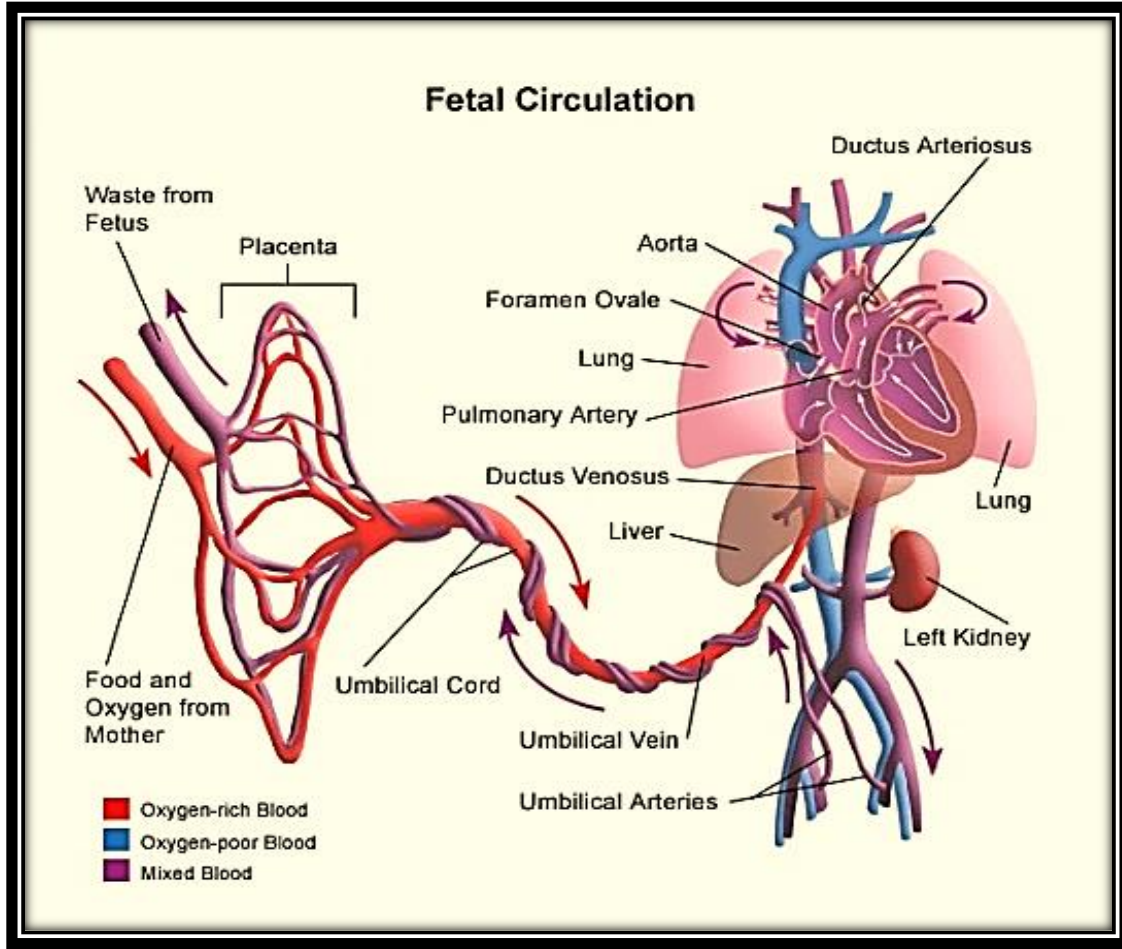
➤ جهاز العود الوريدي المركزى يتألف من :

• الوريد الأجوف العلوي Superior Vena Cava :يعود بالدم الراجع من القسم العلوي للجسم.

• الجيب الأكليلي Coronary Sinus :العود الوريدي القلبي .

- القناة الوريدية Ductus Venosus : تتلقى معظم الجريان الوريدي المشيمي من الوريد السري (عالي الأكسجة).
- الوريد الأجوف السفلي Inferior Vena Cava أسفل مصب الوريد الكبدي : يتلقى العود الوريدي من القسم السفلي للجسم .
- الوريد الكبدي Hepatic Vein : تتلقى العود الوريدي البابي و الدوران الكبدي .
- الأوردة الرئوية Pulmonary Veins : تتلقى العود الوريدي الرئوي.

كما هو موضح في الشكل رقم (1)



الشكل رقم (1) يبين قنوات الاتصال المركزية و جهاز العود الوريدي عند الجنين(7)

➤ تقريبا كل الدم الوريدي الراجع عبر SVC و CS يصل للبطين الأيمن عبر الصمام مثلث الشرف لكون دخولهما للأذين الأيمن أمامي وسفلي , كما يقوم صمام أوستاشي بخلق تيار من كامل العود الوريدي السابق ليعبر الصمام مثلث الشرف, إضافة إلى القرب التشريحي لمصب الجيب الإكليلي من حلقة الصمام مثلث الشرف. هذا العود الوريدي ( الدماغي والقسم العلوي للجسم والعود الإكليلي ) ناقص الأكسجة بشدة, أي أنه القسم الأعظم من الدم ناقص الأكسجة يصل للبطين الأيمن.

➤ في حين يحمل القسم الداني من IVC نموذجا مذهلا لتيارين منفصلين من العود الوريدي قادمين من اتحاد القسم القاصي من IVC و الأوردة الكبدية ( RHV و LHV ) و DV , و ذلك على الرغم من اتصالهم الوحيد والمشارك مع الأذين الأيمن عبر القسم الداني من IVC, حيث أن الدم ناقص الأكسجة القادم من القسم السفلي للجسم /عدا LHV ناقص الأكسجة أيضا/ يسير على الجدار الوحشي للقسم الداني ل IVC منفصلا عن الدم القادم عبر DV, ويبقى هذا الانفصال تاما حتى يصل الأذين الأيمن عند الحافة السفلية لصمام أوستاشي ليقوم الأخير بتوجيه هذا التيار ليعبر صمام مثلث الشرف نحو البطين الأيمن .

➤ في المقابل فإن العود الوريدي القادم عبر DV عالي الأكسجة, كونه قادم من الوريد السري فور دخوله الجيب البابي مع فرع صغير الوريد البابي الأيسر - عالي الأكسجة أيضا - ينضم مع LHV إلى القسم الداني من IVC دون أن تنقص أكسجته لضئالة كمية الدم القادم من LHV. حيث يدخل القسم الداني من IVC على الحافة الأنسية, تماما على الجهة المقابلة للدم القادم من القسم القاصي IVC و RHV, مكونا تيارا من الدم عالي الأكسجة قادم من DV و LHV يتدفق إلى الأذين الأيمن أعلى الحافة العلوية لصمام أوستاشي, ثم مباشرة نحو الفوهة البيضاء PFO, ليصل الأذين الأيسر ثم عبر الصمام التاجي نحو البطين الأيسر .

➤ أخيرا, العود الوريدي الرئوي ( والذي لايعتبر ناقص الأكسجة كما العود الوريدي الجهازى SVC , كون الرئتان غير وظيفيتين بعد في الحياة الجنينية مع فعالية استقلابية منخفضة) يصل مباشرة للأذين الأيسر ومنها عبر الصمام التاجي نحو البطين الأيسر, كمية الدم القادم عبر PV لا تتجاوز 8% من مجمل العود الوريدي, وبالتالي لا تؤثر على إشباع الدم عالي الأكسجة في البطين الأيسر. (7)

**محصلة هذا النموذج من الدوران:** يتلقى البطين الأيمن الدم ناقص الأكسجة من SVC, RHV, Lower body, ويضخ معظمه عبر PDA إلى القسم النازل من الأبهر, في حين يتلقى البطين الأيسر الدم عالي الأكسجة من LHV, DV, ويضخه إلى الأعضاء عالية الاستقلاب ( القلب, الدماغ, الغدة الكظرية), والباقي حوالي 15% يصل للأطراف العلوية, و 23% يصل إلى الأبهر النازل حيث ينضم مع معظم نتاج البطين الأيمن وبالتالي الدورانين على التوازي فيزيائيا وعلى التسلسل فيزيولوجيا.

يتوزع نتاج البطين الأيمن بالاعتماد على نسب ( SVR , PVR, المقاومة الأوعية المشيمية) وبالتالي كمية ضئيلة جدا من مجموع نتاج البطينين (8 - 15 %) تصل للرئتين لارتفاع المقاومة الوعائية الرئوية عند الجنين, في حين يعبر الباقي PDA نحو الأبهر النازل. ولاحقا يصل ثلث الدم في الأبهر النازل إلى القسم السفلي من الجسم, والثلثان المتبقيان إلى الشريانين السريين ليصلا إلى المشيمة حيث الدم المؤكسج. (7)

#### **B. بطين وظيفي وحيد قادر على الحفاظ على الاستقرار القلبي الوعائي الهيماديناميكي :**

المزج المركزي لنتاج البطينين الأيمن والأيسر ينقص من السعة الموصلة للأكسجين للنسج , و هذا القصور ذو فائدة هائلة للجنين المصاب بأفة قلبية خلقية تجعل أحد البطينين غير وظيفي, من حيث أن قنوات الإتصال المركزية (PFO, PDA, DV, UA) تجعل كلا البطينين قادران على الضخ ضمن الأسرة الوعائية الثلاثة (الرئوي, الجهازى, المشيمي) , بناء على ذلك فإنه بطين وحيد وظيفي فعال يعتبر كاف للحفاظ على الاستقرار القلبي الوعائي الهيماديناميكي. (7)

### C. البطين الأيمن هو المسيطر:

في الدوران الناضج البطين الأيسر هو المسيطر على الرغم من كونه يضخ ذات الكمية من الدم التي يضخها البطين الأيمن, وذلك لكونه يضخ ضد مقاومة أعلى ( $SVR > PVR$ ) مما يجعل كتلة البطين الأيسر وتوتر جدرانه تتفوق على الأيمن, كما أن ارتفاع الضغط الانقباضي وانخفاض مطاوعة البطين الأيسر ينعكسان بشكل مباشر على إملاء و إفراغ البطين الأيمن بالطريق الراجع, أكثر بكثير مما يمارسه البطين الأيمن على الأيسر, وهذا ما يقود لاعتبار البطين الأيسر هو المسيطر.

عند الجنين العلاقة بين البطينين مختلفة, الضغط الانقباضي الأعظمي في كلا البطينين متساو كونهما يضخان ضمن السرير الوعائي ذاته (بسبب قنوات الاتصال المركزية), لكنهما لا يضخان ذات الكمية من الدم, حيث يبلغ نتاج البطين الأيمن 55% من نتاج كلا البطينين مما يجعل كتلة البطين الأيمن تتفوق على الأيسر, والتبدلات الانقباضية والانبساطية (الإفراغ والإملاء) للبطين الأيمن هي التي تنعكس على البطين الأيسر (شدوذ العود الوريدي الرئوي التام قد تترافق مع نقص تصنع البطين الأيسر, وضخامة إضافية للبطين الأيمن بشكل تالي لتضييق البرزخ الحرج عند الأجنة), وبالتالي هذا يقودنا لاعتبار البطين الأيمن هو المسيطر خلال الحياة الجنينة ويتحكم باملاء البطين الأيسر. (8) (7)

### D. عوامل متداخلة تجعل PVR عالية وSVR منخفضة:

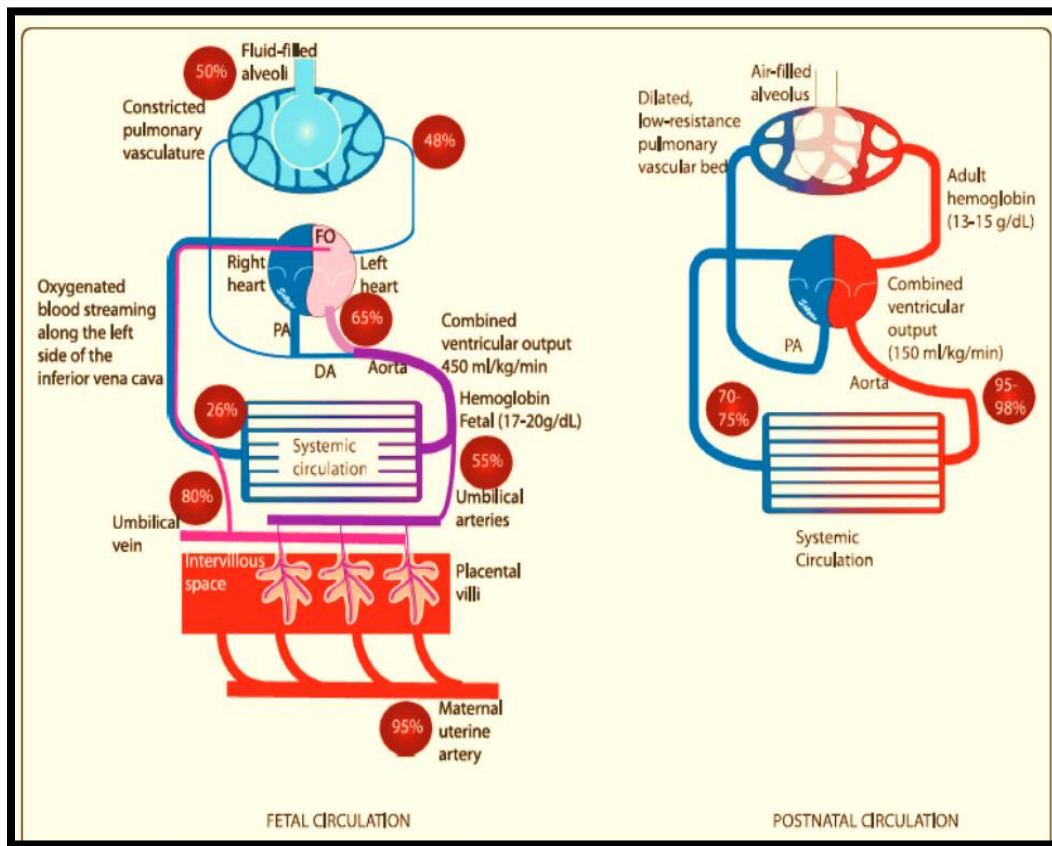
على الرغم من نمو مساحة السرير الوعائي الرئوي نسبة لسطح الجسم مع تقدم العمر الحملي ونمو الرئتين المتزامن معه, ترتفع PVR مع تقدم العمر الحملي عندما تصحح نسبة لسطح الجسم أو الرئتين, مما يقترح ازدياد في المقوية الوعائية الرئوية tone مع تقدم العمر الحملي:

➤ ميكانيكية: صغر لمعة الشريانات الرئوية كون الخلايا البطانية الوعائية cuboidal appearance, بالإضافة لانضغاط الشريانات الوعائية الرئوية الصغيرة بالأسناخ المملوءة بالسائل الرئوي وغياب نظم تمدد الرئتين غير الوظيفيتين. (2)

➤ انخفاض الضغط القسيمي للأكسجين في كل من الأسناخ والشريانات الرئوية: الجنين بحالة من نقص الأكسجة المزمنة الفيزيولوجية (نسبة الى القيم السوية بعد الولادة) بضغط قسيمي للأكسجين mmHg  $PaO_2 \sim 25$  مع أعلى قيمة لأشباع الأكسجيني  $SPO_2 = 85\%$  في الوريد السري, وهي القيم المناسبة لنمو وتمايز سوي لخلايا السرير الوعائي الرئوي, والداعمة أيضا لتشكل وانقسام وعائي رديف سوي, دون أن تعاني أنسجة الجنين من نقص أكسجة, ويتم التحكم بالسعة الناقلة للأكسجين لتكون كافية بآليات أخرى موضحة بالشكل رقم (2) و تتضمن:

- ارتفاع النتاج القلبي عند الأجنة يبلغ مجموع نتاج كلا البطينين  $450 \text{ ml/kg/min}$  مقارنة ب  $150 \text{ ml/kg/min}$  خارج الرحم.
- مستويات الخضاب العالية  $HbF = (17-20) \text{ g/dL}$  مقارنة مع تركيزه الذي ينخفض بعد الولادة تدريجيًا عند الولدان الأسوياء ( $Hg = 13-15 \text{ g/dl}$ ) حيث تعتبر احمرار دم ثانوي.
- خاصية الألفة العالية للأكسجين للخضاب الجنيني F.
- مدروج الأشباع الأكسجيني عبر المشيمة ( $85-55=30\%$ ) ذو قيم قريبة لمدروج الأشباع الأكسجيني عبر الرئتين عند البالغ ( $98-70=28\%$ ) ولكن يصار إليها بقيم أخفض بشكل هام من الضغط الأكسجيني القسيمي ( $PaO_2 \sim 32 \text{ mmHg}$ ) في الوريد السري مقارنة مع الضغط القسيمي للأكسجين في الوريد الرئوي ( $PaO_2 \sim 99\%$ ) مما يحد من سمية الأكسجين. (1) (9)

- **كيمائية وهرمونية :** السيطرة النسبية للعوامل المقبضة الفعالة وعائيا مع الفقر النسبي للموسعات الوعائية, أهم المقبضات الوعائية **الاندوثلين - 1 ( ET-1 )** ومشتقات سبيل حمض الأراشيدونيك **(Leukotrienes & Thromboxane)** مع تراجع نسبي ملحوظ في **nitric oxide (NO)** **(PGI<sub>2</sub>) prostacyclin** , تلعب دور أساسي في المحافظة على PVR عالي عند الأجنة (2) . ويتورط **السيرتونين** برفع المقاومة الوعائية الرئوية, حيث وجدت الدراسات أن استخدام مضادات الاكتئاب فئة مثبطات إعادة قبض السيرتونين SSRIs خلال النصف الثاني من الحمل يزيد من احتمالية تطور PPHN بآلية غير واضحة حتى الآن, ولكن يقال بكونه مقبض وعائي رئوي. (11)(10)
- **انخفاض SVR المشيمي** يحافظ عليه مستويات الأستروجين, والبروستاغلاندينات, و NO المنتجة من قبل المشيمة. (1)



الشكل رقم (2) يبين فروق الاشباع بين الدوران الجنيني والدوران بعد الولادة و آليات المعاوضة (1)

### E. نموذج جريان الدم يؤثر على تشكل وتطور البنى القلبية الوعائية بشكل تالى للخلل البدني في تكون البنى القلبية :

يحدث خلال مرحلة باكرا جدا من التكون الجنيني, وبوجود خلل بدئي تتطور اضطرابات تكوينية لاحقة ثانوية في تشكل وحجم الحجرات القلبية , الأوعية الدموية, الصمامات, بما في ذلك تطور شنت شاذ. هذه التبدلات الثانوية ناتجة عن اضطرابات الجريان الدموي كمية و اتجاها عبر الحجر القلبية و الأوعية الدموية

المصابة أصلاً بخلل بدئي تكوني (في متلازمة نقص تصنيع البطين الأيسر تترافق مع نقص تصنيع الصمام الأبهرى أو الأبهر الصاعد أو القوس الأبهرية) (7).

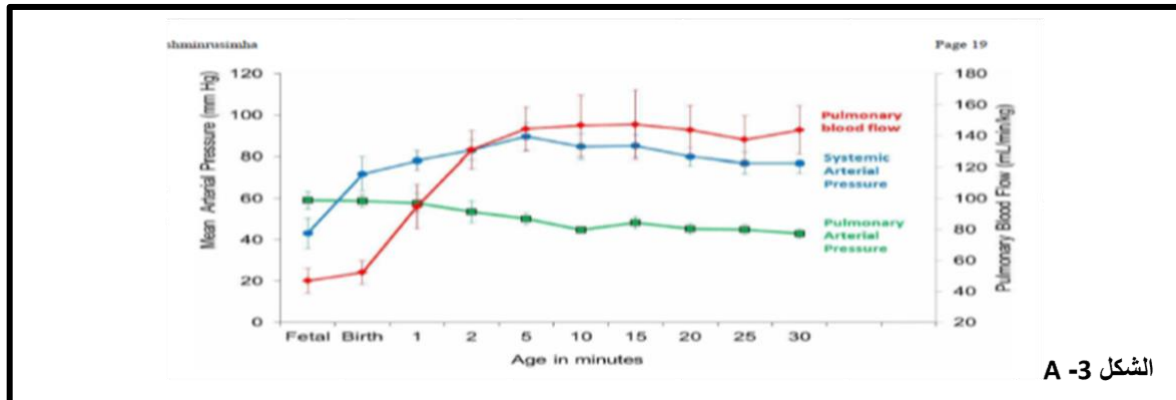
## 2. المرحلة الانتقالية **Transitional Circulation** :

خلال الولادة وما بعدها سلسلة من الأحداث تتطور, تضمن سلامة الانتقال من الدوران الجنيني الى الدوران الناضج, هذه الفترة الحرجة هي ما يسمى بالمرحلة الانتقالية وتبدأ من لحظة قطع الحبل السري وبدأ أول شهيق, وتنتهي عادة في الحالة السوية بحدوث المرحلة الثانية من انغلاق القناة الشريانية, خلال فترة تستمر الأسابيع المتعددة التالية للولادة (7) في هذه المرحلة الحرجة تتطور سلسلة تبدلات هيمادياميكية أساسية في الجهاز القلبي الوعائي هي:

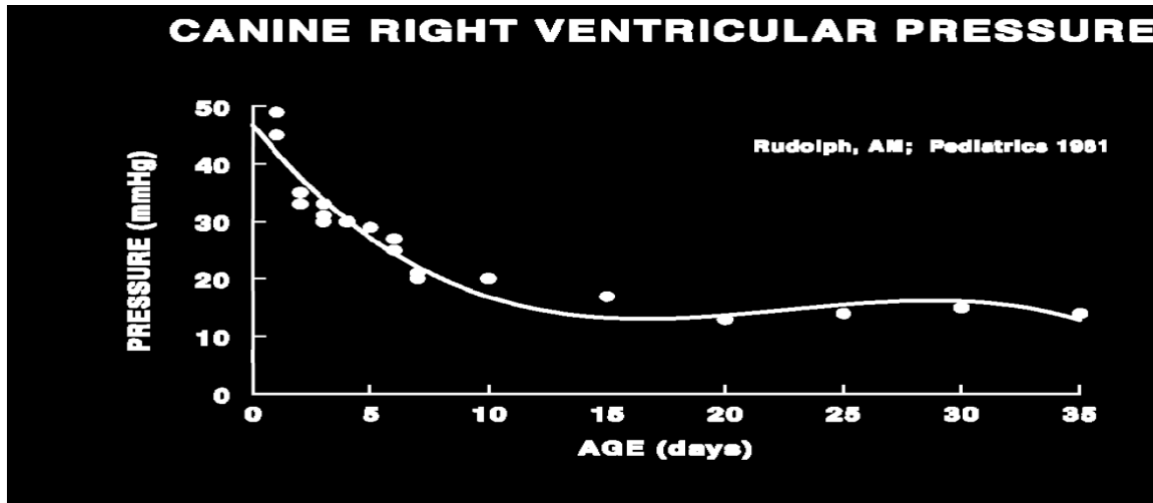
### A. ازدياد الجريان الرئوي :

يقطع الحبل السري يتعرض أول شهيق ومباشرة يرتفع الجريان الرئوي حتى ثمانية أضعاف الجريان الرئوي في المرحلة الجنينية كما هو موضح في الشكل رقم (3), بآلية تعزى بشكل مباشر إلى:

- **التهوية :** التهوية الرئوية حتى بتركيز مخفض من الأكسجين  $Low FiO_2$  يبدو أنها مسؤولة عن ثلثي الانخفاض في المقاومة الوعائية الرئوية PVR العالية والازدياد المتزامن في الجريان الرئوي, يعزى ذلك للدور المباشر للتهوية في خفض من التوتر السحطي عند مستوى الحاجز الوعائي السنخي الهوائي, مما يخفض من ضغط السوائل النسيجية حول الأوعية (1)(12)
- **الأكسجين :** ارتفاع الضغط القسمي للأكسجين  $PaO_2$  نتيجة تفعيل التهوية الرئوية, له دور أساسي في استمرار انخفاض PVR , وارتفاع SVR (1)(12)
- **وسائط استقلابية كيميائية موضعية في مستوى الأوعية الرئوية القاصية :** والتي عادة ما يتعرض انتاجها بفعل تمدد وتقلص الرئتين المتكرر, ذات دور فعال وأساسي ليس فقط في توسيع السرير الوعائي الرئوي بشكل مباشر ورفع الجريان الرئوي, وإنما أيضا في عملية **إعادة هيكلة Remolding** السرير الوعائي الرئوي اعتبارا من الجذع الشرياني الرئوي الرئيسي وصولا إلى الأوعية الرئوية الشريانية, في الأسابيع القليلة التالية للولادة, بخفض نسبة الطبقة العضلية في الأوعية الرئوية القريبة, مع زيادة متزامنة في نسبة الطبقة العضلية في الأوعية الرئوية القاصية, مايعزز من انخفاض PVR ليصل إلى قيم المقاومة الرئوية في الدوران الناضج خلال الشهر الأول والثاني من الولادة كحد أقصى , مع انتقال متزامن في عملية التحكم بالمقوية الوعائية الرئوية الى عناصر استقلابية فعالة وعائيا محلية في مستوى الأوعية الرئوية القاصية. (2)(13)



الشكل 3- A



الشكل B-3

الشكل (3) (A-B) يبين انخفاض RVSP مع ازدياد PBF تالي للولادة (7) (2)

### B. تبدلات في نموذج الجريان الدموي المركزي :

هذه التبدلات هي التي تضمن عملية الانتقال السليمة من عمل البطينين على التوازي إلى عملها على التسلسل بشكل فعال و آمن كما هو في الدوران الناضج.

➤ انغلاق القناة الوريدية DV: قطع المشيمة وربط الحبل السري يترافق مع توقف الجريان الدموي ضمن الوريد السري, وبشكل لاحق وتدرجي يتناقص الجريان الدموي ضمن القناة الوريدية (انغلاق وظيفي), بينما الانغلاق التشريحي يتأخر لعدة ساعات وربما أيام لاحقة للولادة, ونستطيع تحري ذلك بقدرة القطرة السرية في الوصول للأوردة الكبدية عند المولود حديثا, وبالتالي فإن توقف الجريان الدموي ضمن DV بشكل أساسي , و ربما مشتقات البروستاغلاندين والتنبيه الودي بشكل ثانوي, هو المسؤول عن انغلاق DV. (7)

➤ انغلاق الفوهة البيضية PFO وظيفيا على الأقل : مع ازدياد الجريان الرئوي, يزداد العود الوريدي الرئوي نحو الأذين الأيسر رافعا الضغط ضمنه ليتجاوز ضغط الأذين الأيمن , مما يقطع الشنت الجنيني الأيمن الأيسر بين الأذنين ( حوالي ثلث مجمل العود الوريدي الجهازى للأذين الأيمن يصل عبر PFO الى الأذين الأيسر خلال الحياة الجنينية), على أرض الحجاب الأذيني يوجد نسيج flap قرب الفوهة البيضية متبارزا ضمن جوف الأذين الأيسر, مع ارتفاع الضغط ضمنه يندفع flap ليغلق الفوهة تشريحيًا بشكل لاحق. وعادة ما يبقى شنت صغير بين الأذنين أيسر- أيمن متقطع , يصعب تفريقه عن الفوهة بين الأذنين الثانوية الصغيرة, ولايصنف كأفة قلبية خلقية أبدا, وقد ينعكس الشنت ضمنه بشكل عابر في حال ارتفاع الضغط ضمن الأذين الأيمن ( البكاء , السعال ). (7)(14)

➤ انغلاق القناة الشريانية PDA : عكس بقية التبدلات, انغلاق القناة الشريانية لا يحدث بشكل مباشر بعد الولادة وانما يتأخر ل 12 ل 48 ساعة الأولى بالحياة, مع استمرار شنت صغير لكنه أيسر- أيمن (ينعكس الشنت ضمن القناة بداية بعد الولادة ) نظرا لانعكاس العلاقة بين SVR و PVR . هذا الانغلاق محرض بشكل مباشر وأساسي بارتفاع  $PaO_2$  . وخاصة عند الولدان تمام الحمل له دور مقبض وعائي فعال عند مستوى PDA (عكس دوره كموسع وعائي بمستوى الشريانات الرئوية ). العناصر الكيمائية الفعالة وعائيا ذات الدور الهام بخفض PVR كالبراديكنين و كاتكولامينات

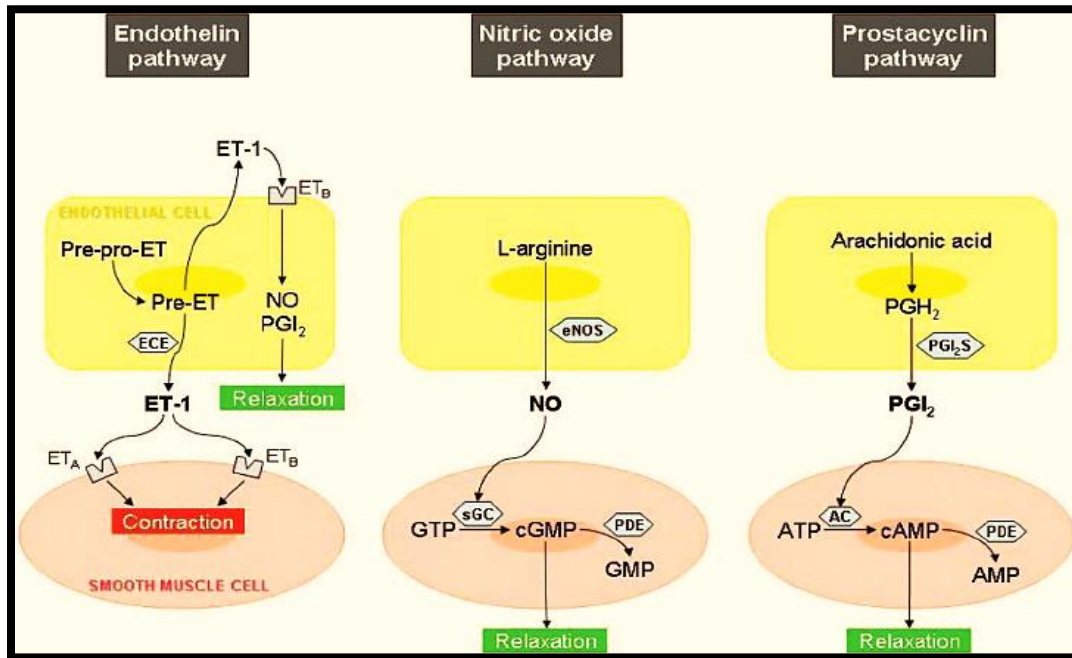
ومشتقات حمض الأرشيدونيك تتداخل معرقلة من انغلاق PDA الفيزيولوجي. أهم عنصر فيها هو بروتاغلاندين  $PGE_1$  – أحد أهم مستقلبات سبيل حمض الأرشيدونيك – الذي يتحكم بمقوية الطبقة العضلية في القناة الشريانية ويحافظ عليها سالكة.

كل ما سبق يصنف ضمن الطور الأول من انغلاق PDA طور التقبض العضلي وهو عكوس, لاحقا يتطور نخر في الطبقة تحت البطانية ثم البطانية تال لنقص ترويتهما, ثم تليف الطبقة العضلية, ضمن طور إعادة الهيكلة, وهو غير عكوس (14).

➤ **يصبح البطين الأيسر هو المسيطر:** بعد أن كانت السيطرة للبطين الأيمن في المرحلة الجنينية, وذلك يعود بشكل مباشر وأساسي لانعكاس العلاقة بين المقاومتين الجهازية والرئوية. بداية بانخفاض PVR وما يرافقها من انخفاض الضغط الانقباضي الأعظمي ضمن البطين الأيمن, وارتفاع المقاومة الوعائية الجهازية SVR المحرض بإزالة المشيمة (السريير الوعائي ذو المقاومة المنخفضة) والمعزز بالاستجابة التقبضية للسريير الوعائي الجهازية ( القلب , الدماغ , ... ) التالية لارتفاع  $PaO_2$ , كل ما سبق يجعل  $SVR > PVR$  وينعكس ذلك على الضغط الانقباضي الأعظمي ضمن كل بطين. (7)

### 3. الوسائط الكيماوية الحيوية البطانية في المرحلة الانتقالية :

البطانة الوعائية الرئوية تفرز مشتقات كيماوية فعالة وعائيا لها دور هام في عملية الانتقال السليمة للحياة خارج الرحم, وفي PPHN الخلل البدئي في وظيفة البطانة الوعائية الرئوية الافرازية , والتي تترجم بخلل التوازن بين الموسعات والمقبضات الوعائية الرئوية حيث ينقص إنتاج الموسعات الوعائية الرئوية ( Prostacyclin & NO ), في حين تزداد المقبضات الوعائية الرئوية ( Endothelin - 1 ), معظم خطط المعالجة الدوائية في PPHN تستند على إعادة هذا التوازن (3). هذه الوسائط تصنف ضمن ثلاث محاور أساسية بالاعتماد على طريقة عملها :  $cGMP$ ,  $cAMP$ ,  $Endothelin-1$ , pathways. الشكل رقم (4)



شكل رقم (4) يبين المحاور الأساسية لعمل الوسائط الكيماوية الحيوية في مستوى البطانة الوعائية الرئوية

## A. الموسعات الوعائية الرئوية الفعالة ضمن cGMP- Pathway :

- أهم عنصر فعال في هذا السبيل **NO** حيث يزداد إفرازه حول الولادة بشكل واضح، ويتورط الأكسجين كمعرض لهذه الزيادة دون وضوح الآلية بشكل تام، ولكن يقال بأن الأكسجين يحرض الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation مطلقا ATP ضمن الكريات الحمر، هذا الأخير يعتبر موسع وعائي بحد ذاته، والقادح لانتاج وإفراز **NO** سواء القاعدي أو المحرض على مستوى البطانة الوعائية الرئوية. يضاف لارتفاع الأكسجة السابق ازدياد الجريان الرئوي بآلية shear stress ليعملان معا على زيادة التعبيرية للخميرة الصانعة **NO (eNOS)**. (12) (3)
- كما أوضحت الدراسات أن تعطيل وظيفة **eNOS** من خلال رفع تراكيز asymmetric dimethyl arginine-(ADMA) أو نقص اصطناع الركائز اللازمة لـ **eNOS** كالأرجينين تؤدي الى تطور تقبض وعائي رئوي.
- ينتشر **NO** بشكل حر من الخلية البطانية نحو الخلية العضلية الملساء في الشريينات الرئوية ليمارس عمله بتواسط جزيئة **sGC soluble guanylate cyclase** , ويفعل المرسل الثاني فائق الأهمية **(cGMP) cyclic guanosine monophosphate** الذي يتلخص دوره بخفض تركيز شوارد الكالسيوم ضمن سيتوبلازما الخلية العضلية الملساء مولدا استرخائها ومحرضا توسعا وعائيا رئويا. يتدرك الأخير بفعل خميرة فوسفودي استراز-5 **phosphodiesterase-5(PDE-5)** لتحوله الى **GMP** غير فعال. (3)
- كما أن ازدياد الجريان الرئوي يمارس تأثيرا يطلق عليه **shear stress** على جدران الأوعية الرئوية محرضا زيادة في التعبيرية الانزيمية لـ **eNOS** المسؤول عن انتاج وإفراز **NO**.
- يعتبر **NO** مرجعا حرا قويا يرتبط بشدة مع الشوارد فائقة الأكسدة ويعطي معقدات سامة مثل Peroxynitrite والتي تعتبر مقبضات وعائية قوية. كما يتحدد التواجد الحيوي الفعال لـ **NO** ضمن النسج بتراكيز المؤكسدات الفائقة الموضعية في الأنسجة. من هنا لا ينصح بتهوية مع تركيز أكسجين 100% لزيادة خطورة تكون هذه المؤكسدات في الخلايا العضلية الملساء للشريينات الرئوية التي تحد من التواجد الحيوي الفعال لـ **NO**, من خلال تثبيط **eNOS**, أكسدة **sGC**, تثبيط انتاج **cGMP**, ومحرضة **PDE5** المثبط لـ **cGMP**. (15)
- كما يعتقد بأن الببتيد المدر الإذيني نموذج **A (ANP) A-type atrial natriuretic peptide** , الببتيد المدر نموذج **B (BNP) B-type atrial natriuretic peptide** , والببتيد المدر نموذج **C (CNP) C-type atrial natriuretic peptide** ذات دور موسع للسريير الوعائي الرئوي من خلال زيادة تركيز **cGMP** ولكن هذه المرة بتواسط **particulate guanylate cyclase (pGC)**, عند ولدان **PPHN** سجلت مستويات عالية لـ **BNP** ولربما كان ذلك مصدرا ثانيا لرفع **cGMP**. (16)
- ضمن هذا المحور تعمل مثبطات **PDE-5** كمركبات السلدينافيل و المعالجة بـ **NO** الانشافي في تدبير **PPHN**.

## B. الموسعات الوعائية الرئوية الفعالة من خلال سبيل cAMP-pathway:

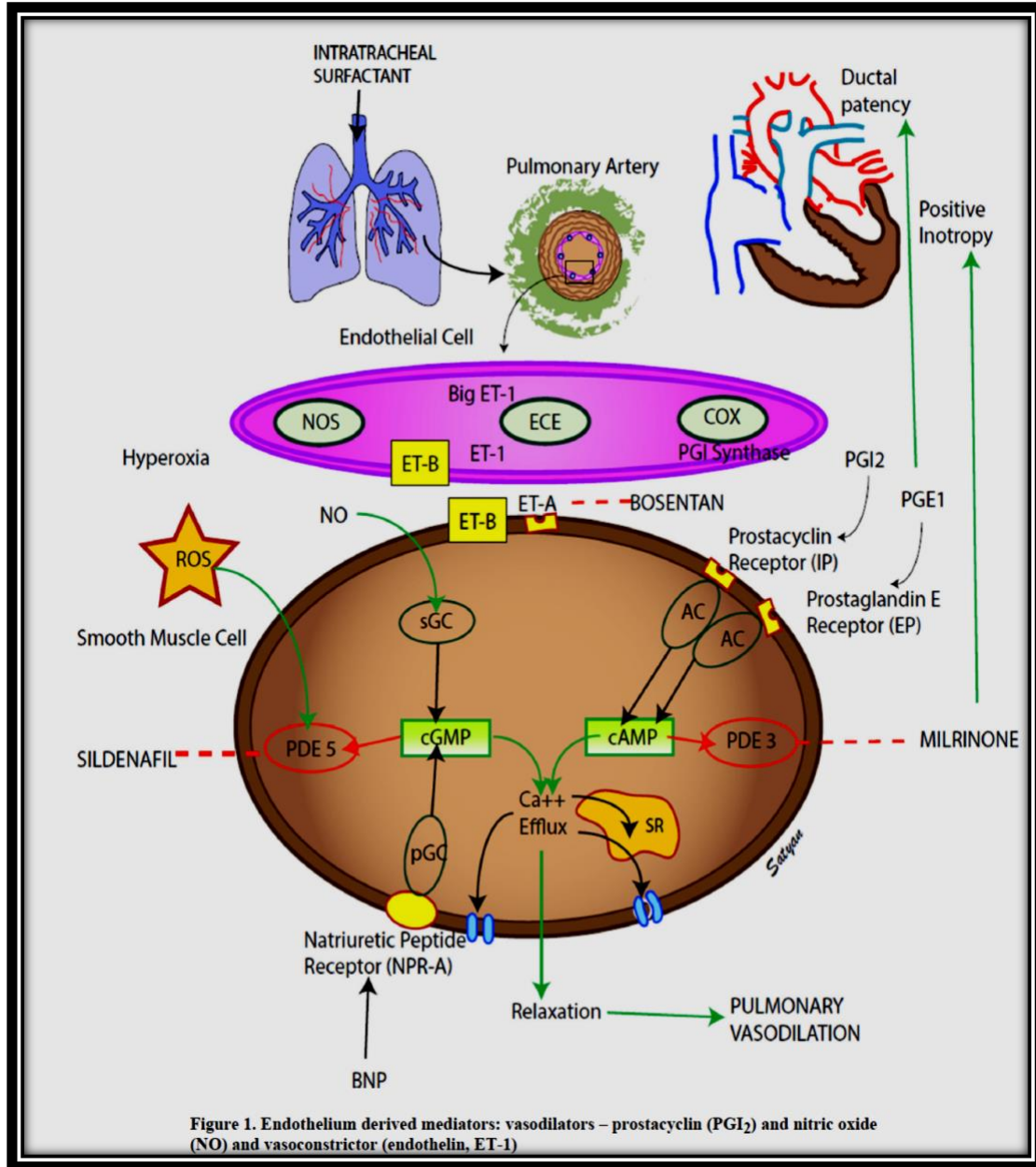
- يلعب السبيل الاستقلابي لحمض الأراشيدونيك دوراً هاماً في توسيع السرير الوعائي الرئوي بعد الولادة, حيث يتم استقلاب حمض الأراشيدونيك بفعل السيكلو أوكسيجناز CO-1 إلى البروستاغلانينات PGS التي تقوم بتحويل الأدينيل سكلاز AC إلى أدينيل سكلاز الحلقي cAMP, والأخير يعمل على خفض تركيز شوارد الكالسيوم البلاسمي منتجا استرخاء في الخلية العضلية الملساء في الشريينات الرئوية وموسعا السرير الوعائي الرئوي (3).
- يستقلب cAMP بفعل الفوسفو دي استراز 3-phosphodiesterase-3 (PDE-3) وإن تثبيط هذا الأنزيم يدخل ضمن الاستراتيجيات معالجة PPHN مثل الميلاينون (18).
- صنفان أساسيان من البروستاغلاندينات يمثلان هدف علاجي في تدبير PPHN : prostaglandin  $E_1(PGE_1)$  &  $I_2(PGI_2)$  أو Prostacyclin الأخير لم يثبت فعاليته عند الولدان مع فرط توتر رئوي وإنما دوره الأساسي عند الأطفال الأكبر والبالغين الذين يعانون من فرط توتر شرياني رئوي. بينما في دراسة على الحملان مع PPHN محرض بربط القناة الشريانية, وجد أن مستويات الأنزيمات الصانعة للبروستاسيكلينات ( $PGI_2$ ) كانت منخفضة دون أن تتبدل مستويات cAMP (17).
- $Alprostadil - prostaglandin E_1(PGE_1)$  المعروف بدوره الأساسي في الحفاظ على بقاء القناة الشريانية مفتوحة في الآفات القلبية المعتمدة على PDA, في دراسة راجعة لولدان PPHN بدون آفة قلبية معتمدة على PDA, وجد أن تسريب  $PGE_1$  أنقص من فترة الاستشفاء, بآلية التوسيع الوعائي الرئوي مباشرة, و الحفاظ على القناة مفتوحة و دورها كصمام أمان خفف من العبء الحجمي والضغطي على البطين الأيمن (19).
- بتثبيط إنتاج البروستاغلاندينات خلال الثلث الأخير من الحمل باستخدام NSAIDs وجد أنه يترافق مع PPHN. مما طرح لاحقا العديد من التساؤلات.

## C. الموسعات الوعائية الرئوية الفعالة من خلال سبيل الاندوثلين ET-1 pathway:

- **الاندوثلين-1** يصنع في مستوى البطانة الوعائية ويعتبر من أقوى المقبضات الوعائية, يمارس تأثيره من خلال نوعين من المستقبلات  $ET_A$ -  $ET_B$  بمستوى الخلية العضلية الملساء في السرير الوعائي الرئوي.
- المستقبل  $ET_A$  ذو دور وسيط مقبض للأوعية, بينما تنبيه  $ET_B$  يحرض توسعا وعائيا في مستوى الأوعية الرئوية البطانية تتواسط ضمن السبيل المحررل NO, الجين المشفر ل ET-1 تزداد تعبيريته و و تراكيته في مستوى بطانة الشريينات الرئوية عند أجنة الحملان الذين يعانون من PPHN, وبالمقابل تنقص تعبيرية ومستويات مستقبلات نموذج  $ET_B$  (20)(21)(22)(23).
- هذا النموذج من PPHN يترافق بشكل مميز بنموذج إعادة هيكلة الشريينات الرئوية ليتطور ضخامة الخلايا العضلية الملساء hypertrophy مع فرط تصنع hyperplasia في الطبقة العضلية من الشريينات القاصية في السرير الوعائي الرئوي, الحصر المزمن لمستقبلات  $ET_A$  خلال الحياة الرحمية بشكل تالي لربط القناة الشريانية عند الحملان يترافق مع انخفاض الضغط الشرياني الرئوي, والحد من تطور فرط التصنع في الطبقة العضلية للشريينات الرئوية القاصية, ينقص من ضخامة البطين الأيمن ويحرض انخفاض PVR عند ولدان الحملان مع PPHN (24).

- كما يلاحظ ارتفاع مستويات ET-1 عند ولدان الفتق الحجابي CDH مع PPHN وقد يكون واسم في لشدة الإصابة ومشعر لسوء الإنذار (25).
- الأدوية الحاصرة لعمل ET-1 مثل Bosentan تعمل بمستوى نوعي المستقبلات (A – B) وقد وجد الحملان المصابين PPHN تسيطر عندهم مستقبلات نموذج المقبض ET-A, في حين تتراجع المستقبلات الوسيطة للتوسع ET-B, وتم ضبط مستويات عالية للاندوثلين-1 ET-1 عند الولدان تمام الحمل مع PPHN (26).

في الشكل التالي رقم(5) نشاهد ملخص عمل الوسائط الكيماوية الحيوية وعلاقتها مع تطور PPHN.



الشكل رقم (5): عمل الوسائط الكيماوية الحيوية وعلاقتها مع تطور PPHN (3)

### III. التصنيف حسب الفيزيولوجيا المرضية PPHN Pathophysiology:

باختصار فشل الانتقال السليم من نموذج الدوران الجنيني السابق وتحقيق الاستقرار في نموذج الدوران الناضج، أي استمرار ارتفاع PVR وانخفاض PBF، يقودان إلى:

- خلل نسبة التهوية – التروية \Ventilation – Pefusion (VQ) mismatch يؤدي إلى شنت أيمن-أيسر رئوي .
- PVR>SVR تؤدي شنت خارج رئوي أيمن – أيسر بمستوى PDA -PFO+.

وهذا يترجم من الناحية السريرية بعرضين واسمين:

- زرقة تناقضية Differential cyanosis: الإشباع  $SpO_2$  بالطرفين السفليين أقل ب (5-10)% من الطرف العلوي الأيمن أو  $PO_2$  بالطرفين السفليين أقل ب (10-20) mmHg من الطرف العلوي الأيمن، وذلك يعود للشنت الأيمن - الأيسر بمستوى PDA، في حين أن الشنت الأيمن - الأيسر بمستوى PFO يؤدي إلى زرقة معممة بدرجة متساوية بين الطرفين العلويين والسفليين.
- نقص اكسجة مقلقلة Labile hypoximia: وتشير إلى تطور تبدلات هامة وواسعة بقيم الإشباع الأكسجيني ناتجة عن تبدلات صغيرة أو حتى بدون تبدلات صريحة بإعدادات التهوية، وتعتبر واسمة ل PPHN، وتعلل بتبدل هام وحاد في الجريان الرئوي وحجم الشنت الأيمن - الأيسر التالي لاختلال التوازن المستجد في العلاقة بين المقاومتين الجهازية والرئوية (1).

### IV. التصنيف Classification:

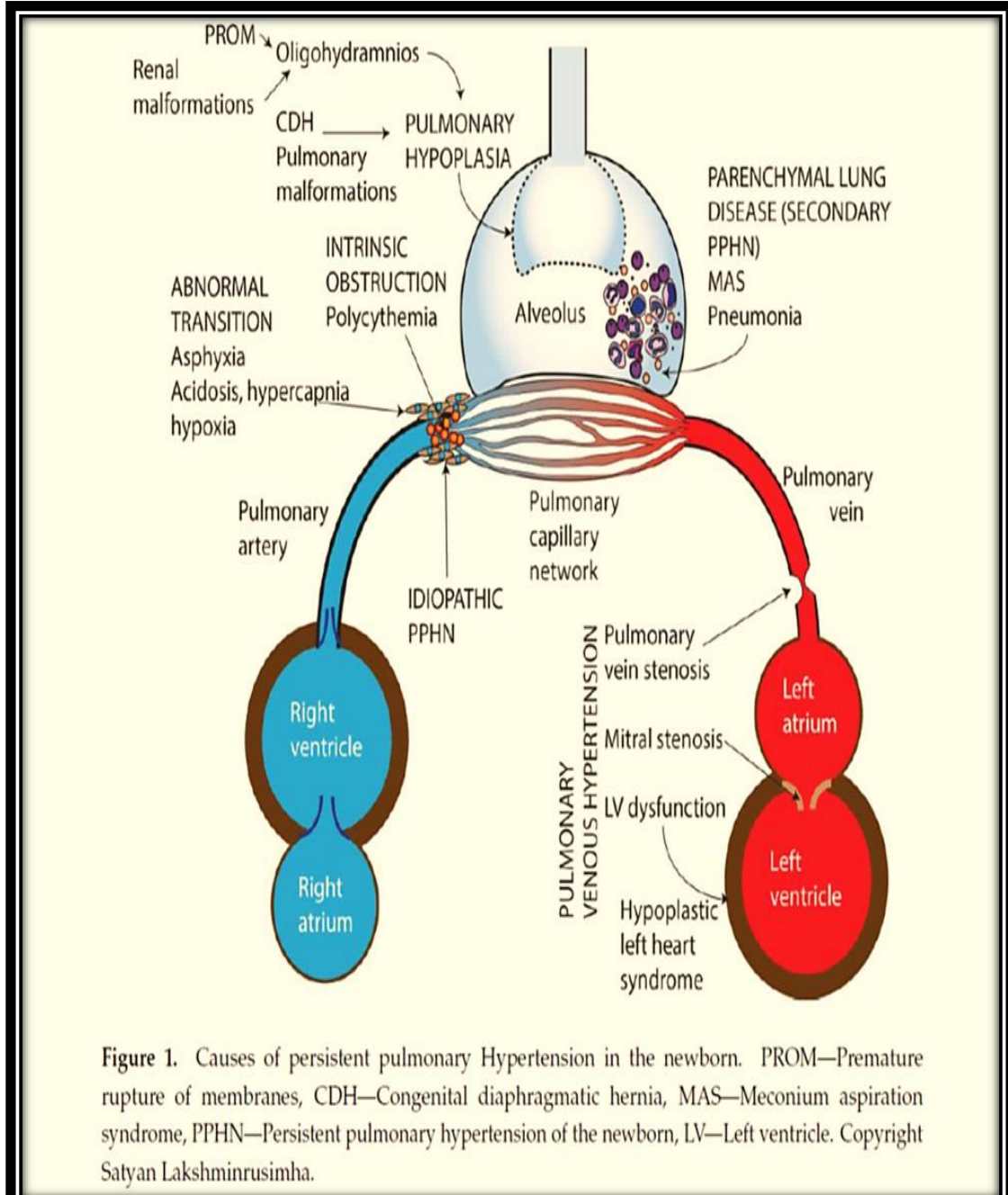
يصنف PPHN بشكل مميز لأربع نماذج (1):

- Maladaptation: وهو الشكل الثانوي لاصابة رئوية برانشيمية، كمتلازمة استنشاق العقى Respiratory distress syndrome RDS، متلازمة العسرة التنفسية Meconium aspiration syndrome MAS، ذات الرئة الخلقية أو المكتسبة Congenital Penumonia CP.
- Maldevelopment: وهو ما يعرف بالمجهول السبب idiopathic البرانشيم الرئوي سليم والخلل في إعادة هيكلة السرير الوعائي الرئوي، يعرف أيضا بنموذج black lung.
- Underdevelopment: نقص تصنع في السرير الوعائي الرئوي كالنموذج المرافق ل Congenital diaphragmatic hernia CDH، وباقي أسباب نقص تصنع الرئة الخلقي (شح السائل الأمنيوسي الثانوي لمتلازمة روتر، الأمراض الكلوية، أي تسريب مزمن بالسائل الأمنيوسي).
- Intrinsic obstruction: يشاهد هذا النموذج في متلازمات فرط اللزوجة كاحمرار الدم تؤدي لانسداد وعائي ورفع PVR.

بالإضافة إلى (39):

- Abnormal pulmonary transition: خلل في المرحلة الانتقالية يتبع لحالات وظروف ماحول الولادة كالاختناق الذي يؤدي نقص الأكسجة واحتباس  $CO_2$  مع حماض

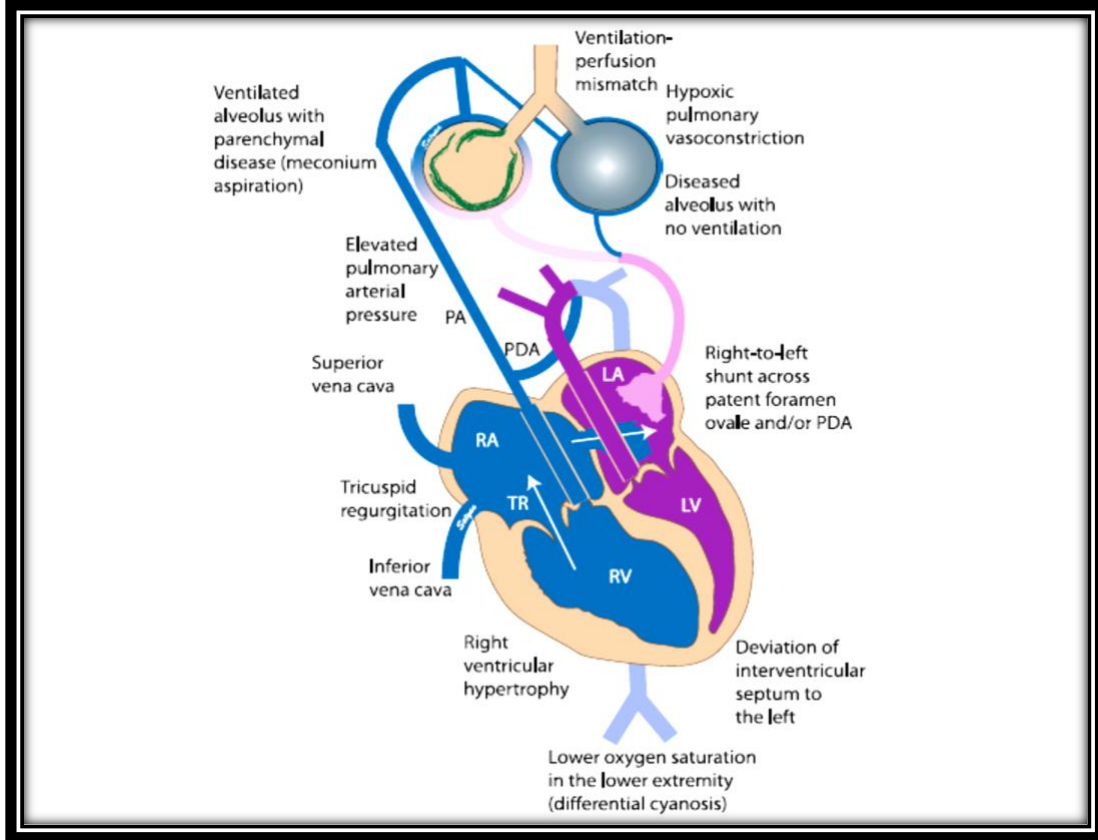
استقلابي، وكل مما سبق لوحده قادر على توليد تقبض وعائي رئوي ويحرض الشنت الایمن-الایسر داخل الرئة وخارجها، وبالتهوية غير الكافية للأستاخ تؤدي الى تقبض وعائي رئوي بألية فيزيائية. الشكل التالي رقم (6) يوضح أسباب ل PPHN وآليتها الإمراضية.



الشكل رقم (6) : يبين اسباب PPHN (39)

## A. فرط التوتر الرئوي الثانوي Maladaptation /Parenchymal lung diseases : resluting in PPHN

في الإصابات الصدرية لدينا غالبا نقص في الأكسجة ناجم عن استهلاك السورفاكتانت, بالإضافة لخلل نسبة تهوية – تروية, و الشنت الأيمن – الأيسر , داخل و خارج الرئة , ينعكس ذلك بتطور حماضا تنفسيا واستقلابيا , يحرض تقبضا وعائيا رئويا ويرفع PVR الشكل رقم (7).



الشكل رقم (7) : الآلية المرضية ل PPHN في الإصابة الصدرية(1)

وفيما يلي بعض الحالات التي تتدرج تحت هذا الصنف:

### 1. متلازمة استنشاق العقي Meconium aspiration syndrome MAS: عند الولادة يترافق مع

قصور تنفسي حاد مع معدل وفيات يصل حتى 10% (27).

- استنشاق العقي يؤدي الى ذات رئة كيميائية وتعطيل السورفاكتانت, كما يسد الطرق الهوائية جزئيا أو كليا مما يقود الى نقص في نسبة تهوية – تروية وتطور شنت أيمن - أيسر داخل الرئة, في حين باقي الفصوص تعاني من فرط التهوية مما يضاعف من نسبة الحيز الميت الفيزيولوجي, ويترجم ذلك بنقص أكسجة شديد مع فرط ثاني أكسيد الكربون, الاضطرابات الإستقلابية السابقة (الحماض الاستقلابي والحماض التنفسي ) تؤدي الى تقبض وعائي رئوي وتطور PPHN. (28)

- العقي مادة كيميائية تنتشر في الأسناخ تثير تفاعلا التهابيا – ذات رئة كيميائية - وتقذح سبيل انتاج السيوتوكينات, كما ترفع من انتاج المقبضات الوعائية الموضعية كالاندوثلين والترومبوكسان A<sub>2</sub> الانجوتنسين 2 والعامل المنشط للصفائح, بالترافق مع خلل بتطور الطبقة العضلية في الشريينات الرئوية مؤديا لفرط نموها (29).
- أثبتت الدراسات البنيوية عند ولدان يعانون من MAS وجود خلل بنيوي وعائي بنقص تعبيرية eNOS في بطانة الوريد السري المزروع والمعزول من ولدان يعانون من المتلازمة MAS والذين طوروا لاحقا PPHN (30).
- يعتبر MAS أشيع أسباب PPHN على الرغم من تراجع نسب وقوعه العالمية في السنوات الاخيرة, ويجب تفريق مايسمى بتعقي السائل الامنيوسي Meconium staining of amniotic fluid MSAF والتي تحدث بنسبة (5-24)% من الحمل الطبيعية, عن MAS التي تتطور بنسبة لا تتجاوز 5% من الولدان الذين يعانون MSAF (2).

## 2. انتان الدم وذات الرئة Sepsis & Pneumonia:

- بذات الآلية السابقة تختلط ذات الرئة بارتفاع PVR وانخفاض SVR بتواسط جملة السايوتوكينات الالتهابية المتحرصة من تفعيل شلال التفاعلات الالتهابية في سياق الانتان, وبوجود إصابة صدرية برانشيئة تقذح جملة من التغيرات الإستقلابية المعززة لاستمرار ارتفاع PVR.
- بعض الولدان المصابين بالانتان يعانون من سوء وظيفة العضلة القلبية بتواسط السيوتوكينات الالتهابية المفعلة, مما يرفع ضغط الأذين الأيسر وبالتالي ارتفاع الضغط الوريدي الرئوي (31).

## 3. عند الولدان الخدج Premature Infants:

- فيما سبق كان يعتبر PPHN نادرا جدا عند الخدج, ومن أمراض الولدان تمام الحمل, حاليا أصبح يشاهده عند الخداج الشديد والذين يعانون من RDS في الأيام الأولى من الحياة (32)(33), في حين أن الخداج الذين يعانون من عسرة تنسج القصبات والرئة BPD يشخص لديهم PPHN لاحقا أثناء اقامتهم بالمشفى بوحدة العناية المركزة للولدان والخدج, أو حتى تطوره لاحقا بعد تخريجهم للمنزل.
- الخدج الذين يعانون من تحدد شديد في النمو أو ولدوا بعد قصة انبثاق أغشية باكر مطولة PPRM, هم الأكثر عرضة للإصابة بأدواء الأوعية الرئوية, مع ارتفاع هام بنسبة المراضة والوفيات (34).
- هذه الفئة عادة فقيرة الاستجابة للموسعات الوعائية الرئوية الانشاقية مثل iNO, ويفسر ذلك بعدم نضج المستقبلات الخاصة به بمستوى الخلية العضلية الملساء للشريينات الرئوية SGC, في حين هناك تحت نوع من الخدج المصابون بشكل مميز ب PPHN مع PROM مديد يبدون نموذجا من PPHN مشابه تماما للولدان تمام الحمل من حيث الاستجابة ل iNO (35)(36).

## 4. الاختناق حول الولادة Asphyxia:

- الإصابة هنا ب PPHN تحدث بآليات متعددة ومتداخلة تقود الى نقص الأكسجة مع تطور القصور التنفسي المختلط ب PPHN.
- ابتداء من نقص الأكسجة الجنينية و الاقفار النسيجي Ischemia المصحوبان بخلل في تنسج السرير الوعائي الرئوي, مروراً بمتلازمة استنشاق العقي MAS, وتطور سوء وظيفة أحد البطينين الأيمن أو الأيسر, الاضطرابات التخثرية, و انتهاءا بالتعرض إلى سمية فرط الأكسجة خلال الانعاش واختلاطات التهوية الآلية المفرطة المترافقة بنقص العود الوريدي الرئوي, كل ماسبق ينتهي بحماض

- في دراسة المعالجة بخفض الحرارة عند ولدان الاختناق حول الولادة، وجد ترافقهم مع PPHN بنسبة 25% عند خفض الحرارة المعتدل ل  $34^{\circ}\text{C}$  لمدة 72 ساعة، مقارنة بمجموعة ولدان مع اختناق فقط (بدون المعالجة بالتبريد) حيث تطور PPHN بنسبة 20% فقط ، في حين كانت الأهبة عالية ل PPHN بنسبة 34% عند خفض الحرارة أقل من  $33^{\circ}\text{C}$  (38).
- يلاحظ هنا زيادة في فعالية PDE-5 ، ويعتبر اضافة مثبطات الخميرة خطوة هامة في التدبير.
- بعض الدراسات تصنف الاختناق ضمن مجموعة خلل بالمرحلة الرئوية الانتقالية بسبب اضطراب عوامل متعددة و عكوسيتها في بعض الأحيان (39).

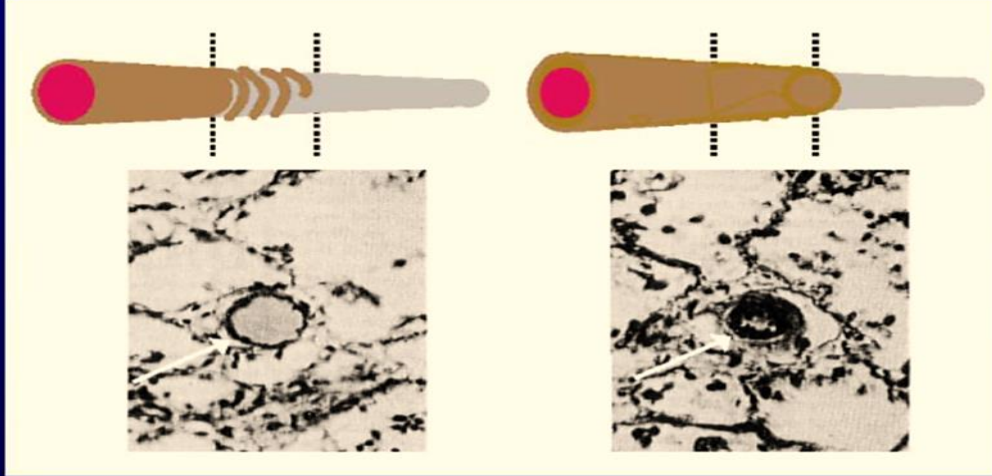


## B. فرط التوتر الرئوي مجهول السبب أو المرافق لرئة سوداء

### : Maldevelopment/Idiopathic or Black lung PPHN

- الرئة هنا مكتملة النمو وذات برانشيم سوي, لذلك يشار له بالنمط المرافق لرئة سوداء (نظرا للمظهر الشعاعي المميز بنقص تروية الرئتين وسلامة النسيج الرئوي على صورة الصدر البسيطة), وإنما الإصابة هنا ثانوية لعملية إعادة هيكلة الشريينات الرئوية لصالح فرط تصنع وضخامة الطبقة العضلية الملساء في بطانة الشريينات الرئوية, مع تماديها ضمن لمعة الشريينات , منقصة من سعة السرير الوعائي الرئوي نسبة لسطح الجسم , التتني العضلي السابق في بطانة الشريينات الرئوية, يعيق الإستجابة الوعائية الرئوية للموسعات النوعية خاصة ضمن سبيل NO حيث تحد من الانتشار الحر له. (39)(40) كما هو موضح في الشكل رقم (9).

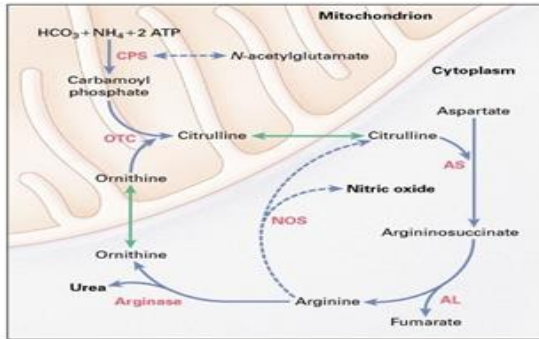
## Vascular Remodeling: Distal Extension of Smooth Muscle



Histology from: Geggel RL Clinics in Perinatology 1984; 11(3):536

الشكل رقم (9) : مقطع في الشريينات الرئوية في PPHN يوضح Remodding (7)

- قد يشاهد نقص في تعبيرية الأنزيم الصانع ل NO (eNOS), تلك المشاهدة أيضا في أمراض اضطرابات حلقة البولة الاستقلابية, مولدة نقصا في التواجد الحيوي النسيجي ل NO الشكل رقم(10), و نقصا في الاستجابة الوعائية للموسعات النوعية. (41)



في الشكل المجاور الشكل رقم (10) : نلاحظ ان اصطناع NO الداخلي يتم اعتبارا من ركيزة الأرجنين (حمض أميني يصطنع اعتبارا من الأرجينوسكسينات ) وبواسطة eNOS (الأنزيم الصانع ل NO) لينطلق NO للنسج الوعائية بالانتشار الحر وبصار الأرجنين الى سيتروولين (حمض أميني آخر) يعود ليتحد مع الاسبارتات معطيا أرجينوسكسينات. في اضطرابات حلقة البولة تضطرب وظيفة أو كمية أحد الأنزيمات السابقة. (41)

- الاستخدام الأمومي لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs في الثلث الأخير من الحمل, يترافق مع تطور PPHN ذو الرئة السوداء مع انغلاق PDA الباكر. (42)
- إغلاق PDA الباكر عند أجنة الحملان بالربط أو التقبض الشديد, يترافق بتطور تبدلات وعائية مشابهة بشدة لتلك التي ترافق PPHN مجهول السبب عند ولدان البشر, حيث أن جريان الدم ضمن القناة المتقبضة يترافق مع تأثير shear stress على البطانة الوعائية ويطلق عملية إعادة الهيكلة, تستخدم هذه التقنية بشكل كبير في التجارب المجراة على الحملان لتحري فائدة الأدوية الحديثة في PPHN. (43)
- بعض الدراسات وجدت نتائج مشابهة في حال استخدام الأم لمضادات الاكتئاب نموذج SSRI ابتداء من الثلث الثاني للحمل, بتطور PPHN نموذج الرئة السوداء عند الأجنة ولكن النتائج غير قاطعة وتحتاج الى مزيدا من الدراسات المستقبلية. (44)
- عادة ما يترافق بنقص أكسجة شديد وتقبض وعائي رئوي هائل.
- حديثا دراسة Byers et. al , وجدت اضطراب جيني في PPHN المجهول السبب , حيث ترافق مع تبدلات في الجينات المشفرة للهرمون المطلق للكورتيكوتروبين (CRHR) cRh-releasing, خلل في المستقبل الهرموني 1- cRh-receptor-1 (CRHR1), والبروتين الرابط للهرمون cRH-binding protein (CRHBP). (45)

## C. فرط التوتر الرئوي المرافق لنقص التصنع الرئوي

### : Underdevelopment/Pulmonary hypoplasia with PPHN

أهم ما يندرج ضمن هذا النمط :

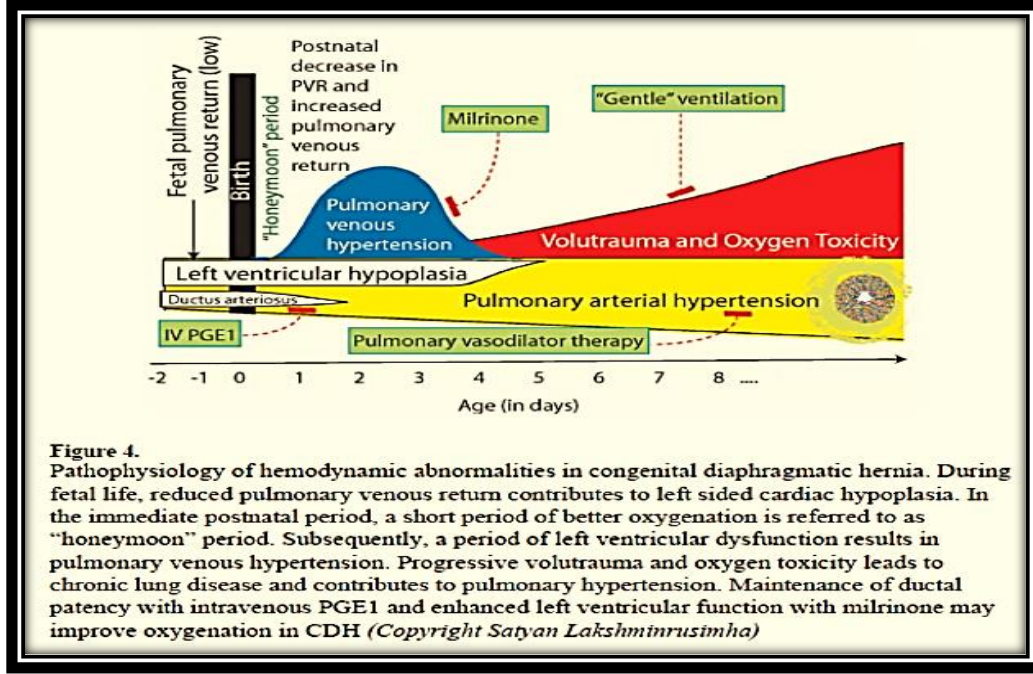
#### 1. الفتق الحجابي Congenital diaphragmatic hernia CDH :

- ناجم عن خلل تطور عضلة الحجاب الحاجز الفاصل بين الصدر و البطن ويعتبر أهم سبب لنقص تصنع الرئة المرافق ل PPHN , هذا الخلل يترافق بانفتاق أحد الأحشاء البطنية ضمن الصدر .
- يتكرر CDH بمعدل 1 من كل ( 2500 - 5000 ) % من الولادات الحية, مع نسبة مراضة ووفيات عالية تصل حتى ( 20-30 ) % , ولعل درجة نقص التصنع الرئوي وشدة PPHN المرافق أهم مشعر انذاري للحياة. (46)
- العيب النسيجي الرئوي في CDH يتمثل في نقص عدد الشريينات الرئوية لكل وحدة حجم رئوية, بالإضافة لفرط تصنع وضخامة الطبقة العضلية muscularization في بطانة الشريينات الرئوية.
- وعادة ما يترافق بخلل في تطور ووظيفة الحجرات القلبية , غالبا ما تصادف فرط تصنع بالبطين الأيمن و سوء وظيفة بطين أيسر وفرط توتر رئوي وريدي وهذا ما يجعل الضغط الرئوي عالي جدا من مصدر شرياني ووريدي معا, غير مستجيب للتدابير الإعتيادية (2).
- على الرغم من تحسن نسبة البقاء في بقية أنواع PPHN كافة , فإن نسبة الوفيات والحاجة للتنوية خارج الغشائية في هذا النمط بقيت مرتفعة بشكل واضح (47). الشكل رقم (11).

#### نقص التصنع الرئوي المرافق لسوء وظيفة الكلية ومتلازمة الشح السائل الامنيوسي: وكذلك الحثل

الصدري قد تترافق مع PPHN نموذج ناقص التطور. (48) (49)

انبثاق الاغشية الباكر المطول عند الخدج : أيضا يتورط برفع الضغط الرئوي ضمن هذه الآلية. (50)



الشكل رقم (11): يوضح الآليات المتورطة في PPHN المرافق ل CDH (2)

## V. التشخيص التفريقي :

و يجب تفريق حالات PPHN عن :

### A. عسرة تنسج الاسناخ Alveolar capillary dyslasia ACD:

- والتي عادة ما تترافق مع سوء توضع \ تراكم للأوردة الرئوية Misalignment of pulmonary veins (ACD/MPV) , وتكون مسؤولة عن تطور قصور تنفسي باكر مع نسبة وفيات تصل حتى 100% (51). وتتداخل سريريا مع تشخيص PPHN ولكنهم لا يبدون اي استجابة للتهوية الآلية مع iNO ويحتاجون لأكسجة الغشائية خارج الجسم ECMO, ويعتبر مرض قاتل إلا أنه مؤخرا سجلت بعض التقارير عن نجاة بعض الولدان الذين تظاهروا باكرا بأعراض قصور نفسي صاعق ناجم عن ACD/MPV , و وصولهم لعمر 7 شهور وهذا ما قدم أملا بإمكانية نجاتهم لفترة أطول (52).
- تم تحديد FOXF1 transcription fator gen أو FOXF1 deletion upstream في 40 % من الحالات, كما أن الكشف المبكر الدموي ممكن ولكن سلبيته لا تنفي (53).
- يبقى الفحص النسيجي لخزعة الرئة هو المعيار الذهبي لوضع التشخيص والتي تبدي نمودجا مميزا جدا لاستمرار تفرع الاوردة الرئوية جنبا الجنب مع الشريانات الدموية القصبية. و هي لا بد منها في حالات القصور التنفسي عند الولدان غير المستجيب ل ECMO, و العلاج النهائي بزرع الرئتين (54).
- و مثله داء الاغشية الهياينية المسبب بطفرة في بروتين السورفاكتانت نموذج B (SP-B) (55), والقصور التنفسي المحدث بسبب عوز بروتين ATP binding cassette member A3 (ABCA3) (56) كلاهما تدخل ضمن التشخيص التفريقي PPHN النادر والشديد غير المستجيب .

## B. فرط التوتر الرئوي الوريدي Pulmonary Venous Hypertension:

- سريريا لا يمكن تفريقه عن فرط التوتر الرئوي الشرياني PPHN, يتظاهران بقصور تنفسي وقلبي صورة الصدر البسيطة تبدي احتقان وعائي رئوي شديد (زيادة الارتسامات الوعائية الرئوية), مع نسيج رئوي محتقن بالسوائل (وذمة رئوة), عادة الرئتان غير متناظرتان بدرجة الاحتقان, مع غياب التناظر بكل رئوة (الاحتقان بالفصوص العلوية اشد من السفلية), مع نقصان في الجريان ضمن الشريان الرئوي الرئيسي والفروع (57).
- يترافق مع الآفات السادة اليسرى: رتق التاجي MA, متلازمة نقص تصنع البطين الأيسر HLHS, تضيق البرزخ الحرج cCOA, شذوذ العود الوريدي الرئوي التام الانسدادي OTAPVC وتضيق الأوردة الرئوية, كلها تتظاهر بدرجات مختلفة من فرط التوتر الرئوي الوريدي.
- سوء وظيفة البطين الأيسر المشاهدة في الاختناق حول الولادة, والفتق الحجابي الخلقي وإنتان الدم, تتوافق أيضا مع فرط توتر رئوي وريدي.
- تشخيصه بإجراء ايكو القلب مع دوبلر وتميز اتجاه جريان الدم عبر الفتحات (PFO, PDA), يعتبر إضافة iNO الانشافي وباقي الموسعات الوعائية الرئوية مضاد استطباب مطلق حيث أنها تزيد من الاحتقان الرئوي وتختلط بوذمة رئوة (58).

## VI. التظاهرات السريرية Clinical Presentation:

عادة ما يتطور عند الولدان تمام أو قرب تمام الحمل, وعلى الرغم من ندرة حدوثه عند الولدان صغيري الوزن نسبة للعمر الحلمي VLBW ( $BW < 1500\text{ g}$ ) فإنه سجلت في دراسات مسحية راجعة متعددة المراكز لبعض الحالات PPHN عند الخداج الشديد ( $Gestational\ age\ GA < 28\ weeks$ ), وخطورة تطوره تزداد كلما نقص العمر الحلمي.

لا يتميز PPHN بتظاهرات واسمة سواء خلال الحمل, كما تم ذكره في دراسة واسعة جدا شملت 385 مولود مع PPHN بمتوسط عمر حملي 39 اسبوع, تلقوا الرعاية المناسبة في National Institute of Child & Human Development (NICHD) Neonatal Research Network (39)

- **الموجودات خلال الحمل:** هي العلامات والأعراض المرافقة لتألم جنيني أو اختناق حول الولادة: اضطراب اصغاء جنيني (اضطراب في عدد ضربات القلب سواء تسارعية أو تباطؤية). بالإضافة إلى تعقي السائل الأمنيوسي, انبثاق اغشية باكر مديد PPRM عند VLBW يعتبر تظاهر شائع ل PPHN على الرغم من ندرته بشكل عام عند الخدج وناقصي وزن الولادة.
- **الموجودات عند الوليد:** معظم ولدان PPHN يتظاهرون خلال أول 24 ساعة بأعراض وعلامات العسرة التنفسية (تسرع التنفس, السحب الوربي, والطحة) بالإضافة لشيوع الزرقة, في دراسة NICHD السابقة حوالي نصف الولدان عانو من تدنى مشعر ابغار, وتقريبا كلهم تلقوا اجراءات إنعاش روتينية من الإمداد بالإكسجين سواء خيمة أوقناع, أو الحاجة لتنبيب رغامي.

بالفحص السريري بالإضافة لعلامات العسرة التنفسية والزرقة المركزية, قد يلاحظ وجود بقع عقي على الجلد والاطافر موحية بقصة تألم جنيني, الفحص القلبي بالخاصة قد نشاهد اشتداد الدفعة خلف القص (ضخامة وسيطرة هامة للبطين الأيمن), احتداد الصوت الثاني  $S_2$  مع انشطار ضيق او حتى غياب الانشطار بالصوت الثاني, بينما الصوت الاول  $S_1$  عادة سوي, تسرع قلب وعادة منتظم, قد

نسمع نفخة انقباضية شاملة خشنة في الشرسوف أو الحافة السفلية اليسرى للقص تتماشى مع قصور الصمام مثلث الشرف (7) و قد نلاحظ في الشكل الشديد منه عدم استقرار هيموديناميكي دوراني (صدمة قلبية في أحد مراحلها) .

## VII. الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية :

### 1. قياس اشباع الدم المحيطي بجهاز قياس الأكسجة النبضي Pulse Oximetry Assessment :

عادة ما يبدي قياس الاشباع الشعري نقص اكسجة هام وغالبا مترافق مع زرقة سريرية اي  $SPO_2 \geq 85\%$  , مع ملاحظة مظهرين واسمين ل PPHN (1)(2) :

- **نقص الأكسجة المقلقل Labile Hypoxemia** , والتي تتعرض بالتبدلات البسيطة بعيارات التهوية, نظرا للتوازن الحرج الهش بين المقاومتين الوعائية والجهازية , مما ينعكس على حجم الشنت الأيمن-الأيسر خارج الرئوي, في حين أن نقص الأكسجة في الآفات القلبية المزركة ثابت fixed .
- **الزرقة التناقضية Differential cyanosis** , والتي تعكس شنتا أيمن-أيسر عبر PDA , مما يخلق مدروجا بالاشباع قبل وبعد القناة, بين الطرف العلوي الأيمن وأحد الطرفين السفليين على الأقل (5-10) % , ولكن بغياب شنت أيمن-أيسر ذو أهمية عبر PDA لا تظهر الزرقة التناقضية , وإنما زرقة معممة بسبب الشنت الأيمن-الأيسر عبر PFO , وبالتالي فإن غياب المدروج قبل وبعد القناة لا ينفى PPHN .

### 2. غازات الدم الشريانية Arterial blood gas :

- عينة غازات الدم الشريانية تبدي نقص في الضغط القسيمي للأكسجين  $PaO_2$  عن 100 mmHg خاصة إذا كانت العينة مأخوذة من بعد القناة .
- الضغط القسيمي لثاني اكسيد الكربون  $PaCO_2$  سوي في PPHN بغياب الإصابة الصدرية.
- فرق في  $PaO_2$  بين عينات الدم الشرياني المأخوذة من الشريان الزندي الأيمن (Pre-ductal sample) , والعينة المأخوذة من الشريان السري (Post-ductal sample) .
- باهء الدم يبدي حماضا استقلابيا لوحده او مترافق مع حماض تنفسي .

### 3. اختبار فرط الأكسجة Hperoxia-hyperventilation :

بأن يعرض الوليد لأكسجين 100% مدة ربع ساعة ثم يقاس بالغازات الشريانية  $PaO_2$  , يبدي  $PaO_2 > 100$  في حالة PPHN , كان يستخدم هذا الاختبار سابقا للتفريق زرقة فرط التوتر الرئوي عن الزرقة الصدرية المنشأ, والزرقة في سياق الآفات القلبية المزركة , حاليا بوجود جهاز تصوير القلب بالامواج الصوتية أصبح جزء من الأدب الطبي, خاصة باتهامه بالإساءة لتدبير PPHN , كونه يعرض الوليد المصاب لمواد مؤكسدة تعطل عمل الموسعات الوعائية الرئوية (سبيل NO كما سبق ذكره)(39)

### 4. صورة الصدر البسيطة Chest radiography :

صورة الصدر البسيطة طبيعية عادة, أو تبدي موجودات بالساحتين الرئويتين في حال وجود إصابة صدرية مرافقة (إصابة البرانشيم الرئوي , فتق حجابي , متلازمات التسريب الهوائي) , حجم القلب عادة ضمن السوي أو متضخم قليلا على حساب الأجواف اليمنى, التوعية الرئوية طبيعية الى ناقصة (2) .

## 5. تصوير القلب بالامواج الصوتية Echocardiography :

التشخيص الاكيد لPPHN يوضع بعد إجراء تصوير القلب بالامواج الصوتية, و هو إجراء أساسي وهام عند كل وليد يعاني من زرقة لانفسر بالاصابة الصدرية, لاستبعاد الآفات القلبية المزركة بالدرجة الاولى, وتحري وجود استمرار ارتفاع بالضغط الرئوي وتأكيده تشخيصه, وتحري شدة PPHN. (59)

في PPHN نشاهد: (39)

- غياب أي عيب تشريحي في بنية القلب .
- ضخامة بطين أيمن RVH .
- تسطح أو انحراف الحجاب بين البطينين باتجاه الأيسر ضاغطة البطين الأيسر .
- بإجراء الدراسة بالدوبلر نشاهد قصور مثلث الشرف بدرجات مختلفة TVR , وبإجراء CW ( Continuous-wave-Doppler) لقياس سرعة الجريان عبر موجة القصور للصمام مثلث الشرف , وباستخدام معادلة بيرنولي Bernoulli equation لتحديد الضغط الانقباضي الأعظمي للبطين الأيمن RVSP بعد إضافة ضغط الاذنين الأيمن , وبغياب وجود آفة سادة لمخرج البطين الأيمن, نستطيع الحصول على الضغط الانقباضي في الشريان الرئوي الرئيسي, الذي يرتفع في PPHN .

$$\text{Peak pressure difference} = 4 \times (\text{peak TV velocity})^2$$

- a. إجراء الدراسة بالدوبلر لتحري وجود الشنت الأيمن – الأيسر أوثنائي الجانب عبر PDA وأو PFO .
- b. يمكن قياس وظيفة البطينين في حال الشك بسوء وظيفة , والتي قد تحدث في سياق PPHN.

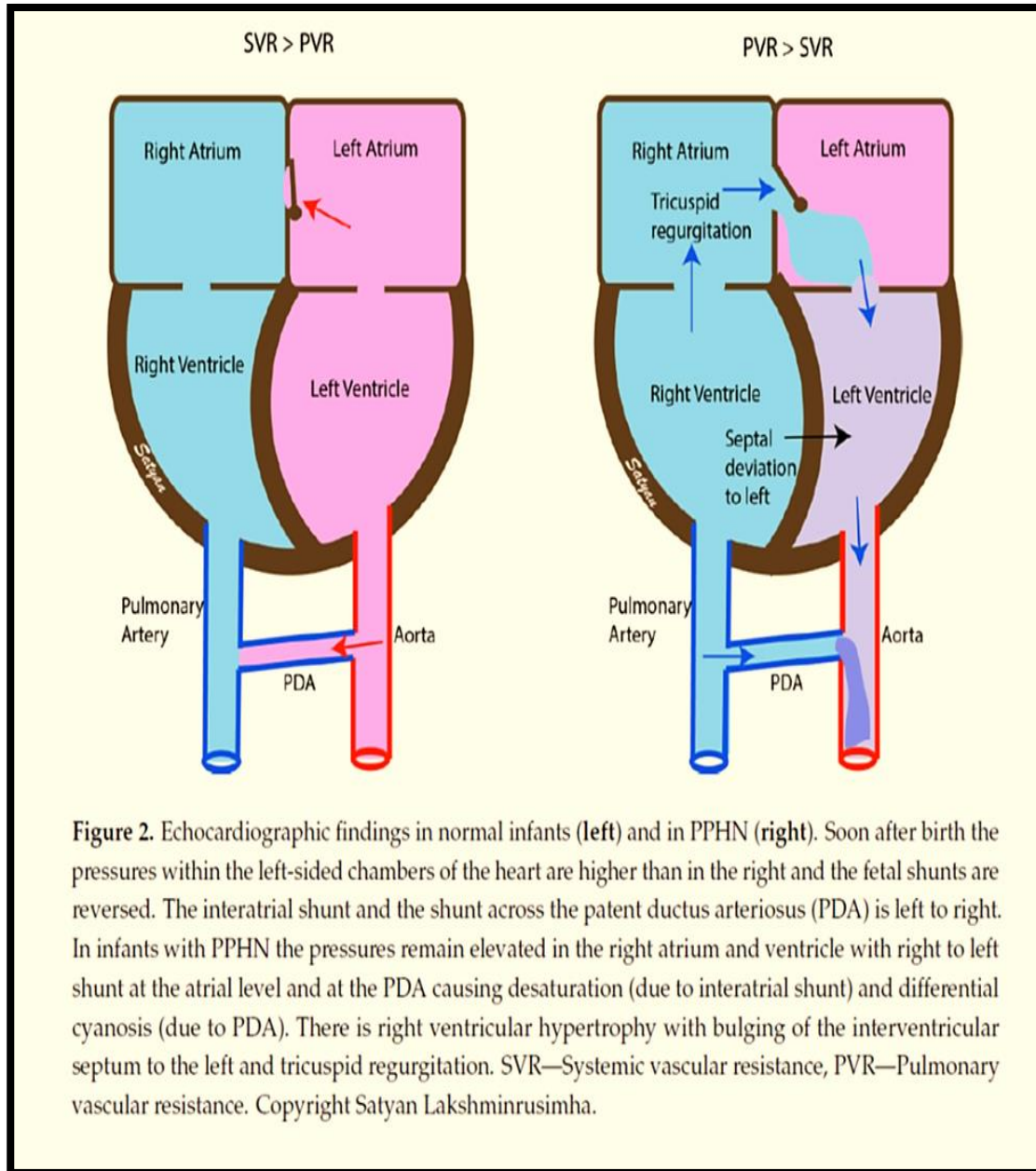
كما يمكننا تحديد شدة PPHN :

بعد حساب الضغط الانقباضي الأعظمي للبطين الأيمن , يقارن بالضغط الشرياني الجهازى الانقباضى BP , بالإضافة لتقدير حجم الشنت بمستوى PFO والأو PDA ,

يمكننا تقدير شدة PPHN كالآتي :

- خفيف إلى متوسط : إذا كان RVSP يتراوح بين النصف الى ثلاث أرباع SBP .
- متوسط إلى شديد : اذا كان RVSP أكثر أو يساوي ثلاث أرباع SBP.
- شديد : إذا كان RVSP أكثر أو يساوي SBP .
- أي دليل يوحى بسوء وظيفة البطين الأيمن يقترح PPHN شديد .
- أي دليل يوحى بسوء وظيفة كلا البطينين يقترح PPHN شديد .

ماسبق تم توضيحه في الشكل رقم (12).



الشكل رقم (12): دور الايكو في تشخيص PPHN وتحديد الشدة (39)

## 6. معايير B-type natriuretic peptide (BNP) :

معايير التركيز البلاسمي للببتيد المدر الأذيني تتناسب مع الموجودات الصدرية للداء البطيني، في دراسة Reynold et al. اقترح معايير BNP كمعيار باكراً ل PPHN بوجود مراضة صدرية بعد استبعاد وجود CDH ، وتوصل لاعتماده كمعيار كيميائي في PPHN لتحديد الاستجابة للمعالجة، والتنبؤ باحتمال حدوث نكس بعد إيقاف العلاج بINO أو البدء بسحب، ولكن حتى الآن مازالت قيمته وفعاليتها العملية في التدبير غير واضحة ، إلا أن بعض المراكز تعتمد المراقبة الشهرية لتركيزه المصلي بالتزامن مع إجراء إيكو قلب . لمسح تطور PPHN عند الخدج المصابين بBPD. (61) (62)

## VIII. تحديد شدة الإصابة ب PPHN :

هناك عدة مشعرات لتحديد شدة الإصابة ب PPHN ومراقبة الاستجابة للتدابير العلاجية :

### 1. مشعر الأكسجة IO Oxygenation index :

المشعر الأكثر استخداما خلال الممارسة السريرية كونه يأخذ العيارات على جهاز التهوية الآلية بعين الاعتبار في حسابه, ويمكن حسابه من خلال المعادلة التالية :

$$OI = MAP \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$$

MAP: mean airway pressure, in cmH2O,

$$MAP = (IP \times IT) + (PEEP \times ET)$$

IP: inspratry pressure , IT:inspratry time .

PEEP : expratry pressure , ET: expratry time .

FiO<sub>2</sub> : The fraction of inspired oxygen .

PaO<sub>2</sub> : partial pressure of oxygen in arterial blood(mmHg) .

وتبعاً لما سبق, يصنف القصور التنفسي بنقص الأكسجة إلى :

- خفيف ( $OI \leq 15$ ) .
- متوسط ( $OI > 15$  to 25 ) .
- شديد ( $OI > 25$  to 40 ) .
- شديد جداً ( $OI > 40$ ) .

من مساوئ مشعر الأكسجة ( يحتاج الى طريق شرياني لمراقبة غازات الدم الشريانية بشكل متواصل, يمكن أن تتأثر قيمه بتغير  $MAP \setminus FiO_2$  ) ونمط التهوية الآلية, قيمه تتغير بتغير مكان سحب العينة الدم الشريانية قبل القناة – من الشريان الزندي مثلاً – أو بعد القناة – من الشريان السري أو الشريان الظنبوبي ( 62).

### 2. مشعر الإشباع الأكسجيني OSI Oxygen Saturation Index :

حديثاً تم اعتماد مشعر الإشباع OSI

$$OSI = MAP \times Fio_2 \times 100 / Preductal SpO_2$$

تم اعتماده في حال عدم توفر خط شرياني لتأمين مستمر لعينة الدم الشريانية للغازات , فهو مشعر غير غازي لتقييم شدة القصور التنفسي وتربطه مع مشعر الأكسجة  $OI \sim 2 \times OSI$

مازال حديثاً ويحتاج الى دراسات أوسع لتقييم فعاليته (63).

### 3. مشعر المدروج الأكسجيني السنخي – الشرياني Alveolar-arterial oxygen gradient : A-aDO<sub>2</sub>

هذا المشعر يقيس مدروج الضغط القسيمي للأكسجين من الأسناخ الى الأبهري .

$$A-aDO_2 = [FiO_2 \times (\text{Barometric pressure} - \text{water vapor pressure}) - PaCO_2 / R] - PaO_2$$

- **Barometric pressure** ضغط الجوي ويساوي 760mmHg عند سطح البحر.
- **water vapor pressure** ضغط عمود الماء في 1 ATM .
- **R** ثابت التنفسي (R=1 في حال كان الوليد موضوع على سوائل وريدية مؤلفة من دكستروز فقط , R=0.8 في حال تغذية وريدية متنوعة ) .
- القيم السوية للمدروج **A-aDO<sub>2</sub>=4-20 mmHg** , وترتفع فوق 600 في حالات القصور التنفسي الشديد .
- من مساوؤه أنه لاياخذ عيارات التهوية الآلية بعين الاعتبار (39)(1) .

### 4. مشعر نسبة P/F

$$P/F \text{ ratio} = PaO_2 / FiO_2$$

**PaO<sub>2</sub>** : الضغط القسيمي للأكسجين في عينة غازات شريانية (mmHg) .

**FiO<sub>2</sub>** : التركيز الجزئي للأكسجين في هواء الشهيق .

وتقدر شدة القصور التنفسي بالاعتماد على النسبة السابقة حسب القيم :

- خفيف من 200 الى  $300 \geq$  .
- متوسط من 100 الى  $200 \geq$  .
- شديد  $100 \geq$  mmHg .

يفضل اعتماد الضغط القسيمي للأكسجين الشرياني من عينة قبل القناة باعتبارها أصدق قيمة كونها ذات القيمة التي تصل الى الدماغ والقلب قبل أن تتأثر بشنت القناة الشريانية . (39)

## IX. التدبير Management :

الملاحظة المبكرة ل PPHN واصلاح العوامل المفاقمة التي تمنع انخفاض المقاومة الوعائية الرئوية عند الولدان تمام أو قرب تمام الحمل , من الخطوات الأساسية في تدبير القصور التنفسي الدوراني الناجح , لذلك لابد من البدء بالخطوات اساسية للإنعاش اعتبارا من غرفة الولادة , هذه الإجراءات تستند بشكل أساسي على توصيات برنامج الإنعاش عند الولدان والتوجيهات الأساسية من الأكاديمية الأمريكية للأطفال / ورابطة القلب الأمريكية

## The Neonatal Resuscitation Program & The American Academy of Pediatrics /American Heart Association guidelines (64)(65)(66). حيث تعتبر مراقبة

إشباع الوليد بوضع جهاز قياس الإشباع الشعري النبضي على طرف العلوي الأيمن ( قبل القناة هو الأساسي كونه المسؤول عن إمداد الأعضاء النبيلة القلب والدماغ ). مع المحافظة على الإشباع ضمن الحدود المسموح فيها ضمن برنامج الانعاش, من حيث أن الإمداد الفائض من الأكسجين تتماشى مع انخفاض سريع في المقاومة الرئوية وارتفاع لاحق بها تالي لتقبض وعائي في الشريانات الرئوية ونقص استجابة لاحقة ل NO الانشافي (67)(68).

في بعض المراكز وبشكل شائع لدينا في الولادات القيصرية أو بوجود مخاض محرض عند تمام أو قرب تمام الحمل مع الإجراءات التخديرية وتسكين الألم, يتطور شكل من العسرة التنفسية العابرة نتيجة التأخر في التأقلم القلبي الرئوي **Delayed cardiorespiratory adaption**, وهو شكل عابر يتراجع مع تقديم الدعم التنفسي اللازم لتهوية مناسبة (مع تجنب الانخماص أو فرط التهوية) هو المفتاح الأساسي في خطوات التدبير ينقص من PVR, وخطورة تطور PPHN.

الاشكال الخفيفة من PPHN مع عسرة تنفسية بسيطة أو حتى بدون أي جهد تنفسي, يمكن كشفها من نوب نقص الأكسجة Labie hypoxemia أو بنقص الإشباع التالي للقناة Diffrentioial cyanosis, من خلال اختبار المسح الوليدي لأمراض القلب الخلقية بجهاز قياس الإشباع النبضي (69), هؤلاء الولدان يتحسنون بشكل تدريجي بتقديم بعض الإجراءات الداعمة, وخاصة الإمداد المناسب للأكسجين والمراقبة الحثيثة بدون أن يحتاجوا عادة لتهوية ميكانيكية داعمة غازية أو غير غازية, مع استبعاد إنتان الدم أو ذات الرئة الخلقية (بوجود أي ارتفاع في PVR مع انخفاض في SVR).

### أهداف العلاج في PPHN: (39)

- إنعاش وتهوية مناسبة للرتين.
- توسيع الأوعية الرئوية (خفض PVR) بشكل نوعي مع الحفاظ على مقاومة وعائية جهازية عالية (رفع SVR أو سوية) أو خفض النسبة PVR/SVR, وبالتالي خفض الحمل البعدي على RV والحد من الشنت الأيمن – الأيسر داخل وخارج الرئة مع تحسن النتاج القلبي دون ازدياد استهلاك القلب للأكسجين.
- تحسين الأكسجة الدموية.
- سعة ناقلية للأكسجين كافية للنسج (أكسجة و تروية كافية).
- جعل العوامل المؤكسدة والجذور الحرة بمستوى الأنسجة بحدودها الدنيا.

### (1) المعالجة الداعمة :

أساسية وخط البداية لأي تدبير تالي وتتضمن النقاط التالية :

- الحفاظ على درجة حرارة الجسم مناسبة.
- ضبط مستويات الشوارد بالدم وخاصة الكالسيوم.
- إصلاح الاضطرابات في الخضاب (احمرار أو فقر دم).
- ضبط مستويات غلوكوز الدم ضمن الحدود السوية.

- البدء بالتغذية الوريدية TPN وخاصة الأحماض الامنية الأساسية مع الإمداد بالوحدات الحرارية الكافية ويفضل عبر خط وريدي مركزي .
- التهدة والتسكين : جعل المنبهات الحسية وخاصة الصوتية والضوئية بعدها الأدنى (تغطية العينين والأذنين) , إلى جانب تهدئة وتسكين كافيين Sedation & Analgsia مع حالات الألم المناسبة كسلفات المورفين و الفنتانيل و البنزوديازيبينات (كالמידازولام) , في حين يوصى بشدة بتجنب الإرخاء Paralysis حيث يتم برفع معدل الوفيات (4), هذه الخطوة أساسية وخاصة بوجود تهوية آلية حيث تقلل من الحاجة لعيارات تهوية عالية .

## (2) التهوية - الأكسجة الكافية :

خطوتان متلازمتان لضبط التوازن القاعدي - الحامضي في الدم ويتضمنان:

- إنعاش كافي للرئة lung recruitment :

عامل أساسي في الفشل للوصول للتهوية والأكسجة المناسبة هو عدم انعاش الرئتين بتقديم IP & PEEP مناسب وكاف , لنحصل على سعة متبقية وظيفية Functional residual capacity FRC كافية , و حركة جيدة لجدار الصدر بأن نعد من (8-9) أوراب خلال الشهيق على CXR الخلفية الأمامية. نقص التهوية أو زيادة التهوية الرئوية ترفع PVR من خلال التأثير الميكانيكي خارج الأسناخ وداخل الأسناخ و الشريينات الرئوية, الانخماصات الرئوية تعزز من الشنت الأيمن-الأيسر داخل الرئة مسببة لنقص الأكسجة وحبس ثاني أكسيد الكربون, وفرط التهوية ينقص العود الوريدي الجهازى مسببا انخفاض الضغط الشرياني الجهازى .

تحريض فرط التهوية وحتى التسريب الوريدي للبىكربونات لرفع باهاء الدم, استراتيجية كانت تستخدم سابقا في خفض PVR , حاليا يجب تجنبها لترافقها مع خلل بالتروية الدماغية وتطور نقص سمع حسي عصبي لاحقا (71)(70), وإن ما حسن الإنذار اللاحق عند ولدان الإصابة الصدرية المترافق مع PPHN هو الحفاظ على مستويات سوية من ( $PCO_2 \sim 45-60 \text{ mmHg}$ ) (73)(72).

- الأكسجة Oxegenation :

الأكسجين الموسع الوعائي القوي يجب الإمداد به لنحصل على أكسجة سوية بحدود ( $PaO_2 \sim 50 - 80 \text{ mmHg}$ ) (74), فرط الأكسجة ( $PaO_2 > 100 \text{ mmHg}$ ) لاتعزز التوسع الوعائي الرئوي, وإنما على العكس تزيد من إنتاج الجذور الحرة وترفع المؤكسدات القوية والتي بدوها تعطل سبيل NO [تعطيل مباشر ل NO الفعال و إنقاص فعالية الانزيم الصانع ل NO (eNOS) و وانقاص فعالية SGC و زيادة فعالية PDE5 (75)], وتزيد من المقوية الوعائية الرئوية (76). القيمة المثالية للإشباع المحيطي عند ولدان PPHN غير معروفة لكن لدينا مجال حوده الدنيا ( $Spo_2 = 92\%$ ), أي قيمة أدنى منه تترافق مع تقبض وعائي رئوي ونقص أكسجة نسيجية , وحدوده العليا ( $Spo_2 = 97\%$ ) وأي قيمة أعلى منها ترفع تراكيز المؤكسدات وتخل بتوازن التوسع الوعائي الرئوي. (77)

- إصلاح الحمض :

يتحرض التقبض الوعائي الرئوي بنقص الأكسجة بوجود الحمض عندما  $PH < 7.25$  رافعا PVR , في حين أن تسريب البىكربونات الوريدي يسيئ الى الإنذار العصبي على المدى البعيد لاضطراب التروية

الدموية الدماغية , تترافق مع ازدياد الحاجة ل ECMO , ويوصى ب  $PH > 7.25$  ويفضل  $PH = (7.30 - 7.40)$  خلال المرحلة الحادة من PPHN (78).

لابد من التاكيد على كفاية وصول الأكسجين للنسج , ومراقبة الأكسجة بإجراء الغازات الشريانية المتكررة و قياس الإشباع بجهاز قياس الاشباع النبضي, حديثا شاع استخدام Near infrared spectroscopy (NIRS) جهاز غير غازي لمراقبة وصول الأكسجين للنسج (اشباع الاكسجيني النسيجي ) في مراقبة مرضى الآفات القلبية الخلقية المصلحة جراحيا بعد الجراحة , ولم يستخدم روتيننا بعد في تدبير مرضى PPHN . ويعتقد بوجود فائدة له بتدبير ولدان PPHN المختلط باعتلال الدماغى بنقص التروية - الأكسجة (2).

### (3) التهوية الآلية Mechanical ventilation :

نظرا للتداخل الواسع بين الإصابات البرانشيمية الرئوية مع الكثير من حالات PPHN , بالإضافة لكون الموسعات الوعائية الرئوية لاتحقق استقرار للتحسن السريري بغياب التهوية الآلية المناسبة, يوصى بتهوية آلية لطيفة مع PEEP مناسب حسب الإصابة البرانشيمية, IP بالحدود الدنيا المناسبة, مع حجم هواء جاري أقل ما يمكن  $[Tidal Volume < 6 \text{ cc/kg}]$  , وذلك لجعل الأذية الضغطية والحجمية للتهوية الآلية بحدودها الدنيا (73) وعادة ما تستطب التهوية بتقنية High frequency ventilation في حال الحاجة لعيارات على جهاز التهوية  $IP > 28 \text{ cmH}_2\text{O}$  أو  $TV > 6 \text{ cc/kg}$  للحفاظ على  $PaCO_2 < 60 \text{ mmHg}$  . من خلال الممارسة السريرية وجد أن المشاركة بالمعالجة بين iNO الإنشافي مع التهوية بالتواترات العالية HFV أحدث تحسنا كبيرا بالاكسجة عند ولدان PPHN مع الإصابة الصدرية المنتشرة [ ARDS/ Pneumonia ] (79).

### (4) المعالجة بالسورفاكتانت :

بوجود إصابة صدرية برانشيمية هامة, النمط الثانوي من PPHN , فإن السورفاكتانت يصبح غير فعالا, وبالتالي المعالجة بالسورفاكتانت تحسن من الأكسجة من خلال تحسين نسبة التهوية / التروية ( V/Q ) منقصا من الشنت الأيمن-الأيسر داخل الرئوي , وخاصة عند مشاركته مع المعالجة الإنشافية ب iNO محسنا من الإنذار ومنقصا من الحاجة ECMO (80). لذلك يوصى بإضافة السورفاكتانت الغني بالبروتين السورفاكتانت - B \ SP-B \ ك calfactant او poractant-a في PPHN الثانوي , في حين السورفاكتانت الصناعي الغني SP- B mimetics يبدو سليما عند الولدان مع قصور تنفسي بينما فعاليته غير واضحة أو مؤكدة بعد, وبقيت فعالية السورفاكتانت في PPHN المترافق مع CDH مثار جدل وينصح بها كجرعة وحيدة في حال وجود دليل سريري أو شعاعي أو كيميائي لعوز السورفاكتانت وتضاف 50% من الجرعة لنقص تصنع الرئة المرافق.

تم توضيح جميع الخطوات السابقة في الشكل رقم (13).

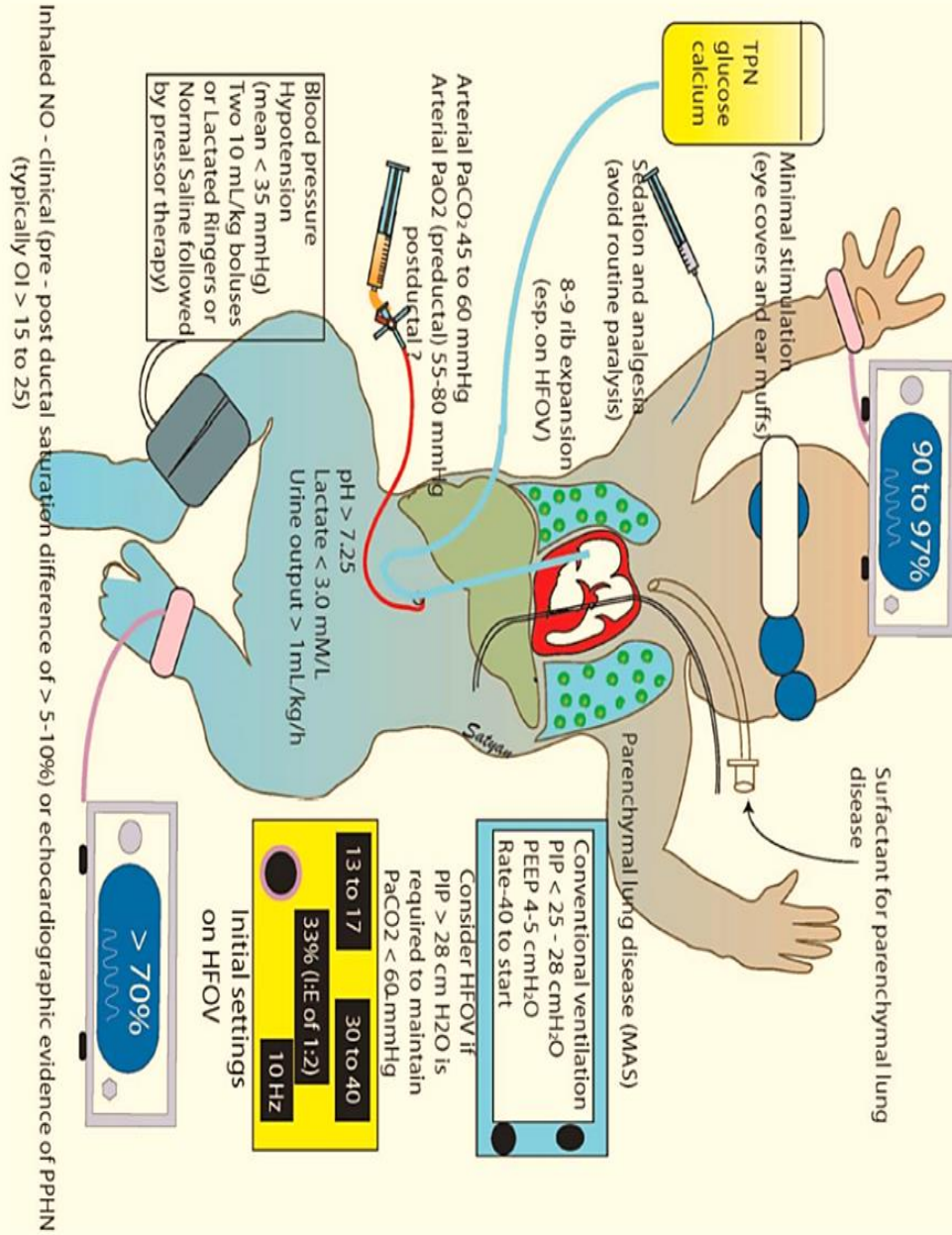
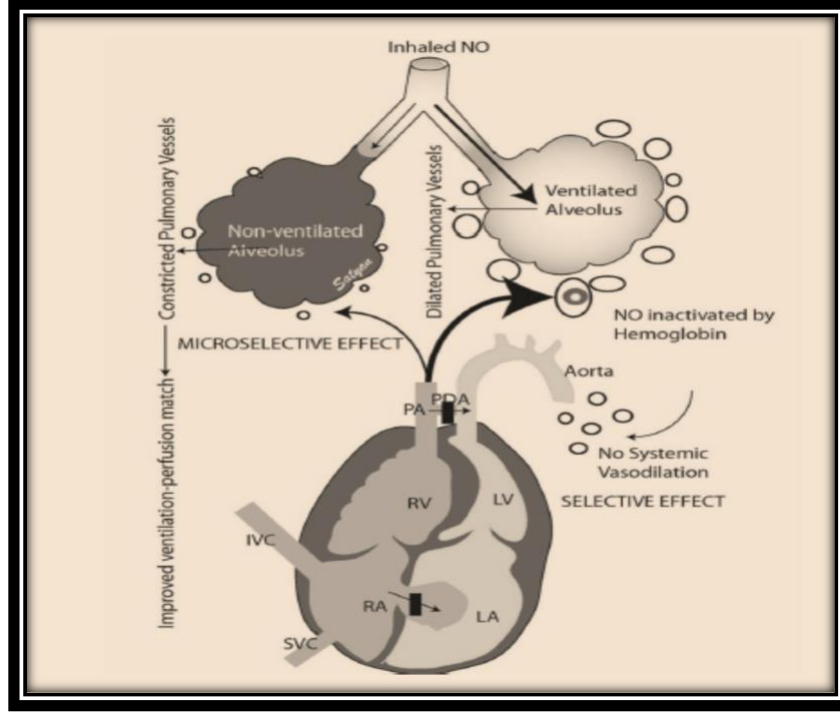


Figure 7.  
Management of PPHN by "gentle ventilation" – see text for details (Copyright Satyan Lakshminrusimha)

الشكل رقم (13): الخطوات الأساسية في تقديم الدعم الحياتي لولدان PPHN (2)

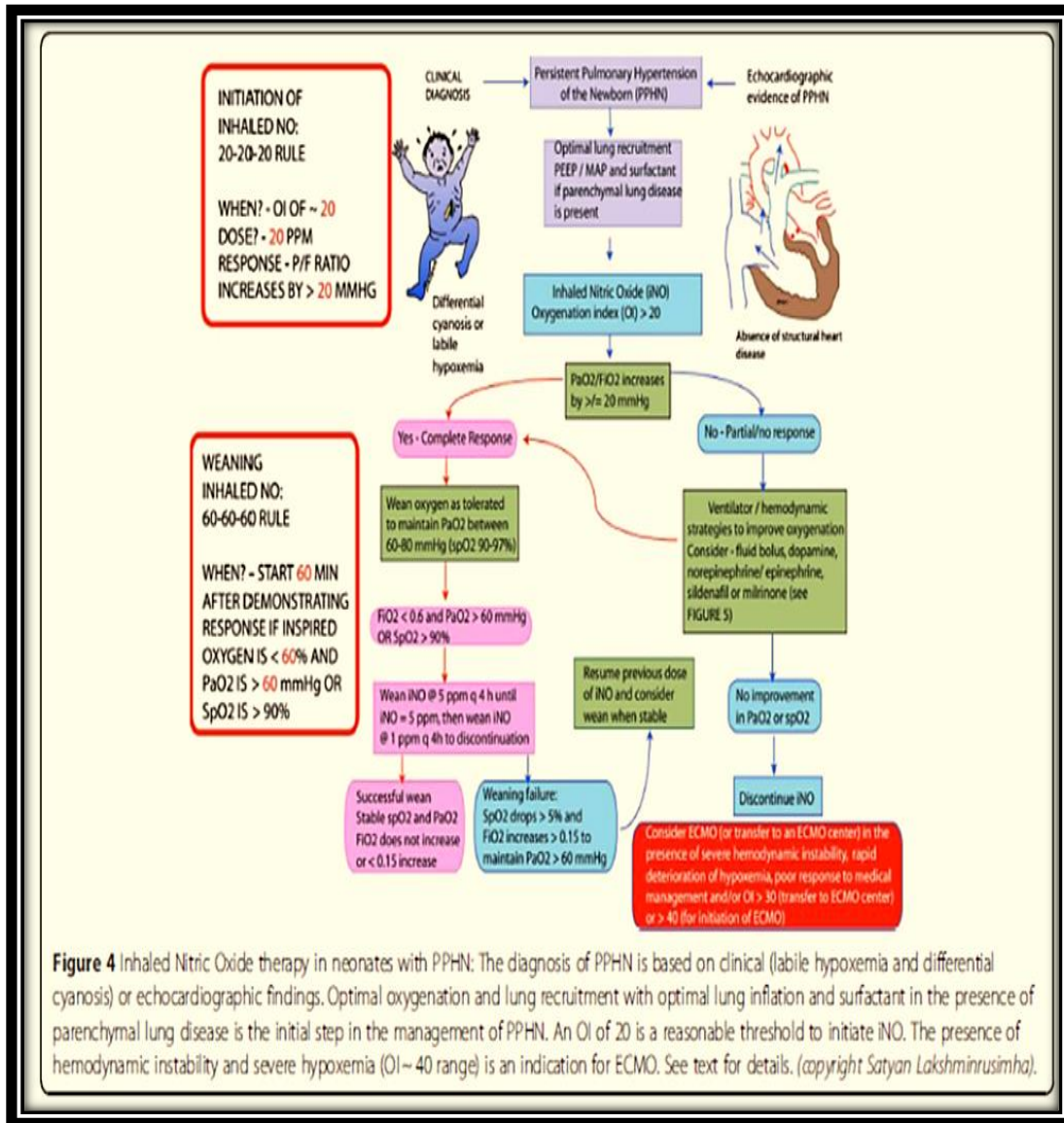


الشكل (14): يوضح تأثير NO الانشاقى النوعي على الدوران الرئوي<sup>(2)</sup>

- الدواء الوحيد المصرح به انشاقيا iNO عند الولادة تمام أو قرب تمام الحمل المصابين ب PPHN عام 1999 ، من قبل United States Food & Drug Administration FDA ، وذلك بعد الدراسة Standard of care after the Neonateal Inhaled Nitric Oxide Study (NINOS) ، انشاق iNO يؤدي الى توسع نوعي بالشريينات الرئوية، كونه ينتشر بشكل حر عبر الأسناخ ليصل إلى الحاجز التنفسي، و ثم يعبر الجانب الوعائي ليلتقط فوراً وبألفة عالية من قبل الهيموغلوبين في الكريات الحمر، ليعطي شكل غير فعال ميتهموغلوبين في الدوران الجهازى، وبالتالي لا ينقص من SVR. iNO يوسع الشريينات الرئوية التي على تماس مباشر من الأسناخ جيدة التهوية وبالتالي يحسن من V/Q وينقص من الشنت الأيمن-الأيسر داخل الرئة. (39)(2) الشكل رقم (14).
- عادة يضاف عند ولدان PPHN مع (25-15) OI > ، بوجود دليل صدوي قلبي على PPHN أو بقيم أعلى لمشعر الأكسجة بوجود أو غياب دليل على شنت أيمن – أيسر<sup>(81)</sup>. ويبدأ بجرعة 20 (ppm parts per million) ، لنحصل على تحسن ب PaO2 بحوالي 20 mmHg بعد 20 دقيقة من الإضافة أو تحسن الإشباع الشعيري أكثر من 5% ، قاعدة العشرينات (20, 20, 20)<sup>(82)</sup> ، وفي حال عدم تطور الإستجابة بعد التهوية الرئوية المناسبة والدعم الدوراني الكافي، يفضل التوقف عن اعطائه للوقاية من الآثار الجانبية للبيروكسي نترات، المؤكسد شديد القوة ، الناتج من التدرك الداخلي ل iNO<sup>(83)</sup>.
- لاحقاً بعد الوصول للاستجابة المناسبة نبدا بالسحب التدريجي 5ppm كل 4 ساعات حتى نصل ل 5ppm نتابع بخفض 1ppm كل 4 ساعات تدريجياً حتى التوقف، خلال السحب إذا هبط الإشباع أكثر من 5% ، أو استمرت الحاجة ل FiO2 > 0.15 للحفاظ على PaO2 ≥ 60 mmHg يعتبر فشل السحب أو Repound ، ويجب العودة لآخر جرعة حققت الاستقرار في الأكسجة. من الجدير

بالذكر التنويه على أهمية مراقبة المستوى المصلي للميتيلهيوموغلوبين و النتروجين دي اوكسيد أثناء iNO (84)

➤ ماسبق تم توضيحي الشكل رقم (15).



الشكل رقم (15): يوضح استطباب وبروتوكول المعالجة بالازوت الانشافي عند ولدان PPHN (39).

➤ دراسات عديدة متعددة المراكز أثبتت قدرة iNO في PPHN في إنقاص الحاجة ل ECMO , منها دراسة عشوائية في 7 مراكز على ولدان تمام حمل يعانون من PPHN , وجدت أن iNO حقق الإستجابة عند 58% من الولدان تمام أو قرب تمام الحمل مع قصور تنفسي بنقص الأكسجة خلال 30-60 دقيقة , في حين أنه لم يخف من نسبة الوفيات بأي دراسة إنما انخفضت نسبة من وضعوا على ECMO (85).

➤ تقريبا هنالك 40% احوالي الثلث \ من ولدان PPHN لا يستجيبون للآزوت الإنشافي أبدا , أو لا يبدون استجابة ثابتة, رغم كل الاجراءات الداعمة الاخرى, وهؤلاء يعد ECMO الخيار العلاجي البديل الأمثل لهم(86)(81).

- بقي أن نؤكد على عدم اضافة الأزوت الإنشافي قبل إجراء ايكو قلب والتأكد من أمرين :
- عدم وجود آفة قلبية خلقية تعتمد على PDA كشتت أيمن-أيسر ( HLHS, cCOA, IAA ).
  - غياب أي سوء في وظيفة البطين الأيسر مرافقة ل PPHN , حيث إضافة iNO يترافق مع خطورة تطور وذمة رئئة.(2)

## X. تدبير الحالات المعقدة على غاز الأزوت الإنشافي - Management of iNO-resistant PPHN :

على الرغم من التهوية والأكسجة والدعم الدوراني الكافي, تقريبا ثلث حالات PPHN قرب أو تمام الحمل يبقون معندين على المعالجة بغاز الأزوت الإنشافي(87) بالإضافة لكون العلاج المديد بالجرعات العالية منه يترافق مع تطور ميثيموغلوبينيميا و أذية الأعضاء بالمؤكسدات القوية مع تدمير الأغشية الخلوية بالببيروكسينترات, و أخيرا فإن غازات الأزوت الإنشافي غير متوافر في معظم البلدان العالم الثالث (لارتفاع تكلفته و الحاجة لمراكز متخصصة).

بالإضافة الى أن نسبة الوفيات في الدراسة **NINOS** عند ولدان PPHN المعالجين ب iNO 14% مقارنة ب 17% عند غير المعالجين, وبشكل عام بقيت نسبة الوفيات لولدان PPHN المعالجين بالأزوت الإنشافي عالية ( 7-9.4 )%, مع استمرار ارتفاع نسبة المراضة عند ولدان PPHN الشديد من خلال مراقبتهم في 24 شهر اللاحق, حيث وجد واحد على الأقل من العقائيل العصبية التطورية بنسبة 34.5% (88).

هنا لابد من إعادة التصوير القلبي بالأمواج الصوتية لتقييم وظيفة البطينين, وشدة PPHN , ونفي بعض أمراض القلب الخلقية المزركة أهمها شذوذ العود الوريدي الرئوي التام TAPVR والذي قد يفوت تشخيصه من أول اجراء للتصوير, ثم معظم المراكز توصي ب ECMO (89).

### الخيارات العلاجية الحديثة والتي معظمها لم تصرح عند الولدان من قبل FDA تتضمن :

(1) بروستاغلاندين E1 ( Prostaglandin E1 ) : البروستاغلاندين الإنشافي (Alprostadi) أصبح مصرح به وشائع الاستخدام في PAH عند البالغين , أما استخدامه عند الولدان مازال قيد التجربة السريرية , في دراسة صغيرة Sood et al. اقترح  $PGE_1$  الإنشافي كدواء آمن وموسع وعائي رئوي نوعي عند الولدان في حالة القصور التنفسي ناقص الأكسجة سواء لوحده او بالتشارك مع iNO, بجرعة  $(150 - 300) \text{ ng/kg/min}$  ممدد بالمحلول الملحي حتى نحصل  $4 \text{ ml/hr}$  ويعطى إرذاذا مستمرا(90). في حين  $PGE_1$  الوريدي ذات استخدام واسع وهام عند الولدان في الحفاظ على PDA مفتوحة بالتسريب الوريدي المستمر في الآفات القلبية المعتمدة على القناة قبيل الجراحة, استخدم في حالات PPHN في سياق CDH مشاركة مع iNO ليحرض التوسع الوعائي الرئوي ويحافظ على PDA مفتوحة مخففا من العبء البعدي على البطين الأيمن, الشكل رقم (11). البروستاغلاندينات تعمل من خلال تحريض تحول الأدينيل سكلاز لأدينيل سكلاز الحلقي ضمن الخلية العضلية الملساء محرضة توسع الأوعية الرئوية (91).

(2) **البروستاسيكلين الانشاقى ( Inhaled Prostacyclin ( PGI<sub>2</sub> )** : إضافة البرستاسيكلين الوريدي يستخدم بشكل روتيني عند البالغين والأطفال الأكبر مع PAH , عند الولدان مع PPHN المعند على iNO , يستخدم انشاقيا بجرعة 50 ng/kg/min , ذات الشكل الوريدي منه المسمى Flolan(Epoprostenol) , يمدد بـ 20 مل من محلوله المرافق (PH=7, Glycine-buffer) وتكرر كال 4 ساعات في حجرة الإرداذ , تأثير الوسط القلوي على الطرق الهوائية عند الولدان PPHN غير مدروس بعد (92). أما إضافته وريديا تؤدي إلى هبوط الضغط الجهازى عند الولدان وتسيئ إلى نسبة V/Q . فعاليتها عند الولدان PPHN بدراسات بسيطة أو حالات مسجلة عند المعندين على غاز الأزوت الانشاقى فقط, والتفسير وراء ذلك أن معظم المعندين لديهم خلل ما في سبيل cGMP ابتداء من eNOS وصولا للشكل الفعال الموسع للأوعية من الغوانين سكلاز , لذلك تبرز فائدة PGI<sub>2</sub> كونه يعمل على محور تفعيل الأدينيل سكلاز الموازي والمفصول عن المحور NO(3).

(3) **مثبطات الفوسفوديستراز ( Phosphodiesterase Inhibitors( PDE** : المونونيكليوتيدات الحلقية cGMP, cAMP تتدرك بواسطة أنزيمات الفوسفوديستراز PDE في الخلية العضلية الملساء والخلية العضلية القلبية, حيث يوجد من الأخيرة ما يقارب 50 نظير أنزيمي Isoenzyme وبتثبيطها ينتج تأثيرا مرخيا وموسعا للأوعية وتأثير Inotropic على العضلة القلبية.

#### A. **السلدينافيل :**

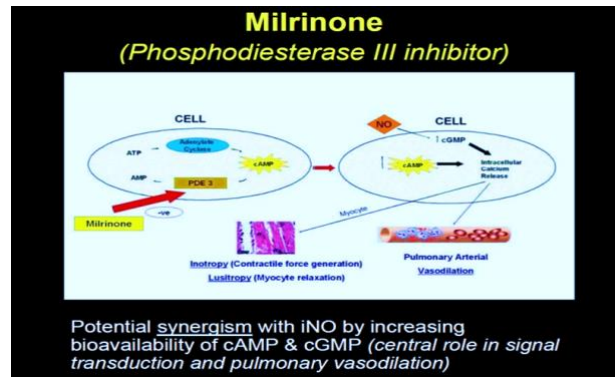
- مثبط نوعي لأنزيم PDE-5 وبالتالي ينقص من استهلاك cGMP منتجا توسعا وعائيا رئويا , وقد بينت الدراسات أن استجابة cGMP لتحريض NO الداخلي المنشأ تكون ناقصة في PPHN و مع زيادة في تصفيته الأنزيمية بواحد على الأقل من أنزيمات الفوسفوديستراز بسبب نقص الأكسجة.(1)(93)
- السلدينافيل متوافر فمويا ووريديا في الولايات المتحدة, ومصرح به من قبل FDA (94) لمعالجة PAH عند البالغين والأطفال الأكبر في الحالات المزمنة حيث أنه يحسن الأكسجة وينقص الوفيات.(95)
- حاليا يستخدم عند الولدان (3):
- a. في المرحلة الحادة من PPHN مشاركة مع iNO , أو الحالات غير المستجيبة ل iNO أو في طور السحب التدريجي ل iNO ليخفف من النكس.
- b. في المرحلة الحادة كخط أول في معالجة PPHN في المراكز التي لا يتوفر فيها iNO أو بوجود مضاد استتباب .
- c. في التدبير المزمن كخط أول في معالجة PPHN للحالات المرافقة ل CDH و BPD .
- لا توجد دراسة عشوائية معتمدة لتقييم دور السلدينافيل عند ولدان PPHN وهو لم يصرح به من قبل FDA للولدان بعد, ولكن بالممارسة السريرية وجد تحسن مهم بالأكسجة وتراجع نسبة الوفيات في مراكز لايتوفر فيها iNO أو ECMO .
- الجرعة المعتمدة وريديا هي تحميل [ 0.42mg/kg/over 3 hours ] يتلوها [ 1.6 mg/kg/day)or 0.07mg/kg/h ] تسريب وريدي مستمر, و يشدد على أهمية التحميل بتسريب بطيء ومراقبة مشددة للضغط الشرياني الجهازى, خوفا من تطور هبوط في الضغط الشرياني الجهازى تالي لتوسع وعائى محيطي وتدهور الحالة مع تطور نزف رئوي لانعكاس

مفاجئ في الشنت عبر PDA, فمويا يضاف بجرعة [ 0,5mg/ kg / 8h ] مع إمكانية رفعها حتى [ 3 - 8mg/kg/6-8 h ]. (39)(3)

■ يشترط قبل إضافته سلامة الوظيفة الكبدية (كون استقلابه كبدي).

## 2. الميلرينون (PDE - 3 Inhibitor) :

- a. المشتق البيبيردينى من الأمرينون ( Bipyridine derivative of amrinone ) , مثبط نوعي لخميرة الفوسفودي استراز - 3 ( PDE-3 ), يعتبر علاج واعد في PPHN عند الولدان (96).
- b. صرح به كخط علاجي أساسي في قصور القلب الاحتقاني المعاوز Decompensated Congestive heart Failure(DCHF) ويريد عام 1980 بسبب تأثيره على القوة الانقباضية الإيجابي **Inotropic** ( يحسن من الوظيفة الانقباضية ), والمحسن من طور استرخاء العضلة القلبية **lusitropic** ( يحسن من الوظيفة الانبساطية ). (97) فمن خلال الممارسة السريرية تم ملاحظة الدور الهام للميلرينون في التطبيق الوريدي الوقائي له بعد العمليات القلبية عند الأطفال
- PRophylactic Interavenous Use of Milrinone After Cardiac OperRation in Pediatrics ( PRIMACORP ), والتي وجد فيها تحسن انخفاض النتاج القلبي عند الأطفال بعد عمليات المجازة ( الوصلة ) القلبية الرئوية. (98)
- c. خميرة PDE-3A مسؤولة عن تدرك c-AMP في الخلية العضلية الملساء في الشريانات الرئوية والخلية العضلية القلبية المخططة, وبتثبيطها النوعي بواسطة الميلرينون, يعمل الأخير كموسع وعائي رئوي ( من خلال تحريض إعادة قيط الكالسيوم للشبكة السيتوبلاسمية الباطنة للخلايا العضلية الملساء في البطانة الرئوية ), وكمنبه للعضلة القلبية غير المعتمد على مستقبلات B<sub>1</sub> الأدرينرجية, يحسن الوظيفة الانقباضية **Inotropic** بشكل مباشر (كون c-AMP يتواسط تدفق الكالسيوم عبر أغشية الألياف العضلية المخططة للقلب), والانبساطية **Lusitropic** بشكل غير مباشر من خلال خفض الحمل البعدي على البطين الأيسر والأيمن, و مباشر كونه يحسن طور انفصال المعقد الاكتين-ميوزين, لذلك يقال بانه ذو تأثير مزدوج Dual يدعى **INODILATOR** كما في الشكل رقم(16). وبالتالي بخفض الحمل البعدي PVR , يحسن من مطاوعة RV والتقلص البطيني مفضيا الى إملاء سوي للبطين الأيسر, أي رفع نتاج القلب بدون زيادة في سرعة القلب أو الإستهلاك الأكسجيني القلبي, مما يحقق الاستقرار الدوراني دون أن يترافق مع النخر الخلوي في الخلايا العضلية القلبية والموت الخلوي المبرمج apoptosis ذلك الذي قد نشاهده في حال اضافة الدوبامين او الادريالين (99).



الشكل رقم (16): يوضح آلية تأثير الميلرينون في الخلية العضلية القلبية والخلية الملساء في الشريانات الرئوية(96)

- d.** في الدراسات المجراة على الحملان يعانون من PPHN (معرض بربط القناة قبل الولادة) وجد أن تطبيق الميلايين وريديا بجرعة تحميل  $10\mu\text{g/kg}$  ثم  $1\mu\text{g/kg/min}$  لمدة ساعة حسن من PVR من  $0.503 \pm 0.06 \text{ mmHg/mL/kg/min}$  الى  $0.383 \pm 0.03 \text{ mmHg/mL/kg/min}$  مع  $(p\text{value} < 0.05)$ , بدون أن تترافق مع نقص هام ب SVR  $(54 \pm 3 \text{ TO } 51 \pm 4) \text{ mmHg}$ , ويعزل رئة حملان يعانون PPHN ومعايرة الأذليل سكلاز الحلقي cAMP, وخميرة الفوسفو دي استراوز 3- الشكل A (الشكل المسيطر من الخميرة في النسيج الوعائي) (PDE-3A), كانت التراكيز مشابهة لحملان مجموعة المقارنة, مقترحة أن فعالية الإنزيم الهدف PDE-3 لم تتغير بوجود تبدلات إعادة البناء في PPHN, في حين أن تعرض الانسجة السابقة لغاز الأزوت والأوكسجين ترافق مع ازدياد تعبيرية الخميرة PDE-3 في VIVO وعلى مستوى الخلية, مما يعزز فعالية الميلايين المثبطة (100).
- e.** في دراسات راجعة في مشفيين في اونتاريو Ontario في كندا, شملت 24 وليد تمام أو قرب تمام حمل حرج يعاني من PPHN لم يستجيبوا على iNO, وبتطبيق الميلايين أبدوا إستجابة علاجية مناسبة, الأولى سجلت من قبل Bassler et al. ل 4 ولدان مع تم تدبيرهم باعطاء ميلريون جرعة تحميل  $50\mu\text{g/kg/30 min}$  مع تسريب متزامن لمحلول ملحي  $15\text{ml/kg}$ , ثم تسريب مستمر للميلايين بمعدل  $0.33\mu\text{g/kg/min}$  كلهم أبدوا تحسنا ثابتا بالأكسجة دون أن يطوروا هبوطا وعائيا جهازيا, اثنان منهم طوروا اختلاطا عصبيا (واحد IVH Intraventricular hemorrhage, الثاني نزف تحت الجافية صغير), واحد من الولدان كان خديجا 26 أسبوع حملي طور IVH ثنائي الجانب مع توسع معتدل بكل البطينات (101). في دراسة أخرى McNamara et al. على 9 ولدان تمام حمل مع PPHN الذين لم يستجيبوا ل iNO وتلقوا وريديا ميلريون, بجرعة بدأت ب  $0.33\mu\text{g/kg/min}$  مع رفع تدريجي حسب الاستجابة السريرية لنصل للجرعة العظمى  $0.99\mu\text{g/kg/min}$ , بدون جرعة تحميل خوفا من تطور هبوط BP, وجد تحسن هام بالأكسجة بعد اضافته وخاصة أول 24 ساعة بدون اختلاط بهبوط الضغط الشرياني, نفس الباحث درس الحرائك الدوائية للميلايين على 11 وليد تمام حمل مع PPHN المعندين على iNO, بجرعة تحميل  $50\mu\text{g/kg/60min}$  ثم البدء بتسريبه الوريدي المستمر  $0.33 \text{ to } 0.99\mu\text{g/kg/min}$  ومراقبة تحسن الاكسجة والنتاج القلبي و هبوط PVR مقاسا بتصوير القلب بالأمواج الصدية وبدون ان يختلط اي منهم ب IVH (102). في دراسة James et al. على سبع خدج مع PPHN معند على iNO عولجوا بتسريب الميلايين الوريدي, وباجراء ايكو قلب بعد ساعة من بدء التسريب, وجد تحسن في نتاج كلا من البطينين الأيمن والأيسر, وانخفاض في الضغط الانقباضي للبطين الأيمن, هذه الموجودات تزامنت مع تحسن الحاجة للأكسجين, وسحب تدريجي ناجح ل iNO خلال 72 ساعة (103). في دراسة Patel على 6 ولدان تمام حمل يعانون CDH وجد تحسن في الوظيفة الإنسبائية للبطين الأيمن والأكسجة بعد تسريب الميلايين الوريدي, كلهم كان قد بدأ بتطبيق السليدينافيل الوريدي أو iNO, 4 منهم خضعوا للعمل الجراحي بعد البدء بتسريب الميلايين, وجد تحسن بمشعر الأكسجة  $\& \text{OI} = 7.9 \pm 6.2 \text{ by } 12\text{-}24 \text{ hours}$  to  $\text{OI} = 10.6 \pm 5.6$  [OI =  $5.1 \pm 2.6$  by 48 – 72 hours] بعد البدء بالتسريب الوريدي للميلايين (104), أصبح الميلايين يستخدم بشكل شائع جدا عند وجود CDH (30% من ولدان CDH في مشفى Children's Hospital Neonatal Database (CHND) و 22% من ولدان تمام أو قرب تمام الحمل مع CDH في Pediatrrix database تلقوا ميلريون (105).

- f. أصبح من المسلم به تقريبا فعالية الميلرينون في تدبير PPHN المقاوم ل iNO مع أو بغياب سوء وظيفة قلبية. بجرعة تحميل 50µg/kg/30-60min ثم تسريب وريدي مستمر بجرعة 0.33µg/kg/min مع رفع تدريجي خلال 72 ساعة حسب الاستجابة السريرية وصولا لجرعة عظمى 0.99µg/kg/min , ويوصى بتجنب التحميل بوجود شك بالاستقرار الدوراني أو عند الخداج, مع التأكيد على المراقبة الشديدة للضغط الشرياني (1)(2)(3)(39).
- g. الحرائك الدوائية للميلرينون : نصف عمره , و التصفية الجسدية الكاملة ( تصفية كلوية بالكامل بدون استقلاب داخل الجسم ) و حجم الانتشار و ثباتية التركيز البلاسمي للميلرينون موضحة بالشكل رقم (17), ذات القيم تم ملاحظتها عند 48 وليد بعد الجراحة القلبية PRIMACORP والتي أوضحت أن التصفية الكلوية للميلرينون عند الولدان 25% من نظيرتها عند الأطفال الأكبر **Lower clearness**, و مع معدل تسريب وريدي ثابت فإن الولدان يحتاجون وقتا أطول ليصل لحالة التركيز البلاسمي الثابت مقارنة بالأطفال الأكبر (بدون جرعة تحميل فإن الولدان يحتاجون 2 ساعة للوصول 50% من حالة التركيز الثابت مقارنة ب 45 دقيقة عند الأطفال الأكبر ) **Higher Volume of distribution**, وتستمر لوقت أطول عند الولدان منه عند الأطفال بمعدل التسريب الوريدي نفسه ( بسبب نقص التصفية الكلوية له عند الولدان ) , هذه الدراسة توضح ضرورة جرعة التحميل عند الولدان لتحقيق التركيز البلاسمي العلاجي بوقت أسرع , والمحافظة اللاحقة على معدل تسريب وريدي بحدوده العلاجية الدنيا بسبب تراكمه الدموي للاحق التالي لنقص تصفيته عند الولدان (3)(96)(106).

**Table 1**

**Pharmacokinetic data on milrinone in adults, children, term and preterm neonates**

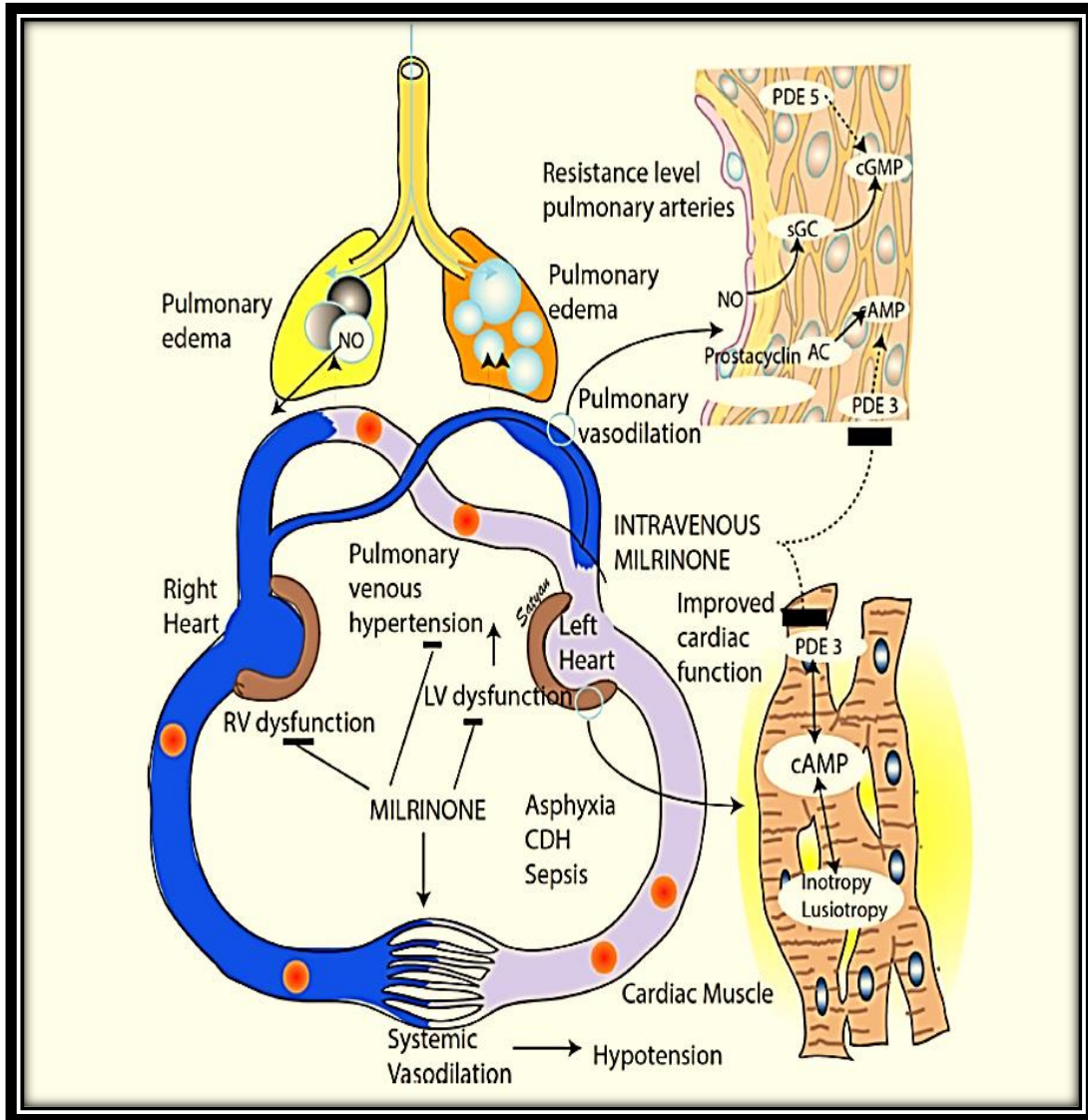
| Study                              | Adult <sup>11</sup>                             | Child <sup>12</sup>                                             | Neonate (post-op CHD) <sup>68</sup>                                                                           | Neonate (PPHN) <sup>113</sup>                               | Preterm neonate <sup>79</sup>                    |
|------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Gestational age/age                | Healthy adult volunteers                        | Pediatric patients                                              | Neonates                                                                                                      | 39.2 ±1.3 weeks<br>14h (10–30h)                             | 26 weeks (23–28)                                 |
| Weight (kg)                        |                                                 | 5.9 ±4 *                                                        |                                                                                                               | 3.481 ± 0.603                                               | 0.85 (0.52–1.26)                                 |
| Half-life (h)                      | 0.8 ± 0.22                                      | 3.7                                                             |                                                                                                               | 4.1 ±1.1                                                    | 10.3                                             |
| Total body clearance (mL/kg/min)   | 6.1 ±1.3                                        | 2.5 to 10.6 (increases with age)                                | 1.64 ±0.37                                                                                                    | 1.83 ±0.17                                                  | 0.64                                             |
| Volume of distribution (L/kg)      | 0.32 ± 0.08                                     | 0.7–0.9                                                         | 0.523 ± 0.028                                                                                                 | 0.56 ±0.19                                                  | 0.576                                            |
| Steady-state concentration (ng/mL) |                                                 |                                                                 |                                                                                                               | 290.9 ±77.7                                                 | 195 (78–257) at 21h after infusion               |
| Dose regimen                       | 12.5 to 75 µg/kg load followed by 0.5 µg/kg/min | 25 to 75 µg/kg load followed by 0.25 to 0.75 µg/kg/min infusion | 25 µg/kg over 60 min followed by a 0.25 µg/kg/min (low dose) or 75 mcg/kg load and 0.75 µg/kg/min (high dose) | 50 mcg/kg load over 1h followed by 0.33 (to 0.99) µg/kg/min | 0.75 mcg/kg/min for 3h followed by 0.2 µg/kg/min |

\* This weight is an approximate value - based on high dose arm in PRIMACORP study

الشكل رقم (17): الحرائك الدوائية للميلرينون عند الولدان مع PPHN ومقارنتها مع الخدج , ولدان بعد الجراحة القلبية, الأطفال الأكبر, والبالغين (3)

## h. المتفق عليه الاستطابات الرئيسية الميثلونون حاليا: (3)

- I. بوجود سوء ذوظيفة أحد البطينين : وخاصة وجود ارتفاع توتر وريدي رئوي \ ارتفاع الضغط ضمن الأذين الأيسر, صدويا نلاحظ شنت أيسر- أيمن بمستوى PFO ( لارتفاع ضغط البطين الأيسر بنهاية الإنسباط = ضغط الأذين الأيسر ) على الرغم من الشنت الأيمن – الأيسر عبر PDA (  $PVR > SVR$  ) , هذه الحالة تعتبر مضاد استطباب ل iNO وعادة تشاهد CDH, Asphyxia, sepsis , المترافق مع PPHN.
- II. بالمشاركة مع iNO للاستفادة من التأثير التآزري وخاصة في حال التعنيد أو النكس عند السحب . ملخص ما سبق في الشكل رقم (18).



الشكل رقم (18): يوضح آلية تأثير الميثلونون في PPHN (3)

#### (4) حاصرات مستقبلات الاندوثلين-1 ( Bosentant ( Endothelin-1 receptor blocker ) :

حاصرات مستقبلات الاندوثلين النوعية  $ET-1_A$  [ بوجود ازدياد تعبيرية الجين المشفر ل-ETA-1 في النسيج الوعائي الرئوي عند الحملان PPHN مع نقص بتعبيرية المستقبل الاندوثلين نموذج ETB-1 ] تعتبر ذات فعالية وتحمل جيد عند البالغين لديهم PAH , افترضت عدة تقارير أن البوسينتانت ( حاصر اندوثلين غير نوعي ل A/B ) ذو فائدة عند PPHN , في دراسة عشوائية حالة شاهد ثنائية التعمية متعددة المراكز بين ولدان PPHN , تم تطبيق Bosentant و Placebo , حيث طبق بجرعة ( 1 - 2/mg/kg/dose bid ) , لم يصف أي فائدة مع iNO عند تمام الحمل ولديهم PPHN في الطور الحاد, ويظن بفعاليتها في تدبير PPHN المزمن المترافق مع BPD او CDH. ذو استقلاب كبدي وطرح عبر الصفراء, لذلك يجب مراقبة خمائر ووظائف الكبد عند تطبيقه, وقد يطور وذمة وعائية , فقر دم , نقص كريات بيض , نقص صفيحات(22)(21) .

Bosentant لم يصرح به بعد لمعالجة PAH عند الاطفال & PPHN عند الولدان(3) .

#### (5) الستيروئيدات :

إضافة الهيدروكورتزون عند أجنة الحملان PPHN بعد الولادة, قد حسن من أكسجتهم لاحقا (107) , وحسن من PPHN المرافق ل MAS حيث أنقص من فترة الحاجة للأكسجين والبقاء بالمشفى, وقد افترض أنه يتداخل مع سبيل ROS مثبطا من إنتاجه و من فعالية الانزيم PDE-5 , ومحسنا من المستويات الخلوية ل cGMP (108), ورغم ذلك لا يوصى أبدا باستخدام الستيروئيدات في تدبير PPHN خاصة في حال الشك بوجود إنتان فيروسي أو جرثومي, وتوصي بعض الممارسات السريرية باضافة جرعة هيدروكورتزون في PPHN المعند على iNO والمترافق بوهط دوراني بعد استبعاد الإنتان , نتج عنه استقرار في الأكسجة والضغط الشرياني.

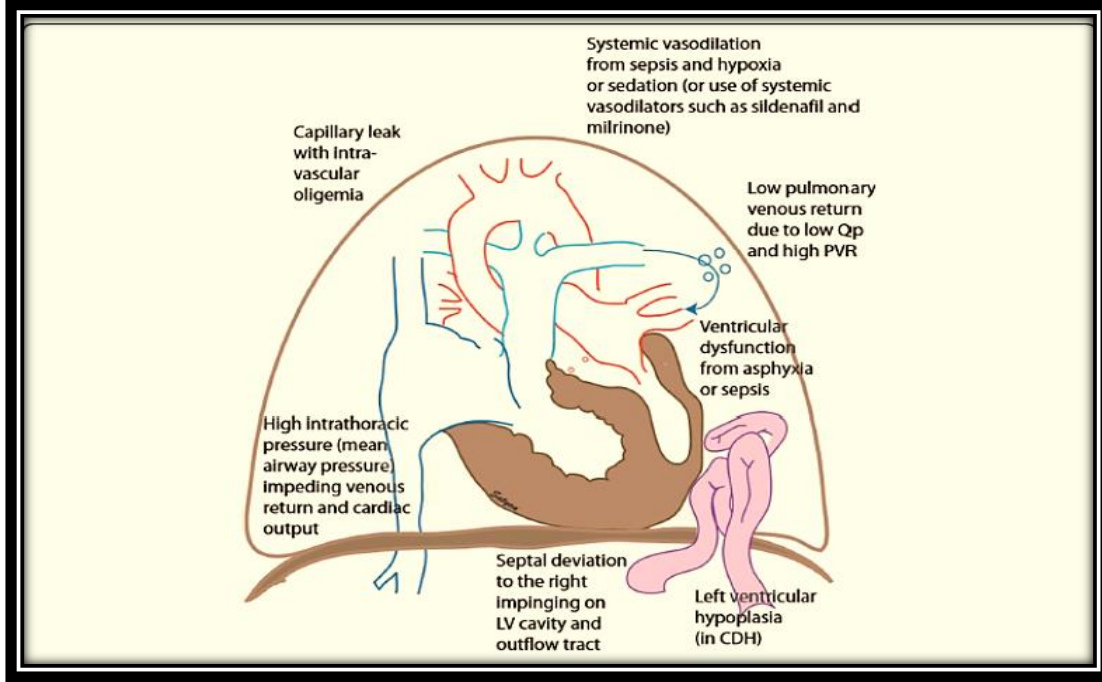
آخر الدراسات تقترح خلل جيني في سبيل الكورتزول مرافق لولدان PPHN , وهذا ما يقدم فهما أوسع لدور الستيروئيدات عند PPHN (2).

#### (6) الأكسجة خارج الجسم الغشائية ECMO :

يقدم ECMO معالجة داعمة تتيح للرئتين والقلب عند ولدان PPHN الفرصة للتعافي, في الآونة الأخيرة مع تحسن كل السبل العلاجية السابقة, انخفضت الحاجة له بشكل هام وخاصة التحسن بالرعاية قبل الولادة , التهوية الآلية بالتواترات العالية و السورفاكتانت والأهم هو iNO , ولكن يبقى هناك ثلث الحالات المعندة للعلاج ب iNO قد تحتاج للأكسجة الغشائية خارج الجسم , نلجأ لها عادة عندما تستمر نقص الأكسجة مع مشعر اكسجة  $OI > 40$  أو  $AaDO_2 > 600$  , بالرغم من كافة التدابير العلاجية لمرضى PPHN مع تهوية آلية و تطبيق iNO , بالإضافة لعدم الاستقرار الدوراني. (2)

### .XI. تدبير هبوط الضغط الشرياني , دور inotropic :

هبوط الضغط الشرياني عند ولدان PPHN يكون إما لنقص SVR أو سوء وظيفة بطين أيسر (سوء وظيفة البطين الأيمن وتطوره لقصور ينتج عن ارتفاع الحمل البعدي PVR عند ولدان PPHN الشديد) ويعتبر تأمين نتاج قلبي كاف , وحجم داخل وعائي مناسب , ودعم الوظيفة الانقباضية البطينية ب Inotropic عوامل أساسية للوصول لسعة جهازية موصلة للأكسجين كافية وتبادل غازي رئوي مناسب , حيث انخفاض الضغط الشرياني يزيد من الشنت الأيمن-الأيسر بمستوى PDA ويعزز من نقص الأكسجة. كما في الشكل رقم (19).

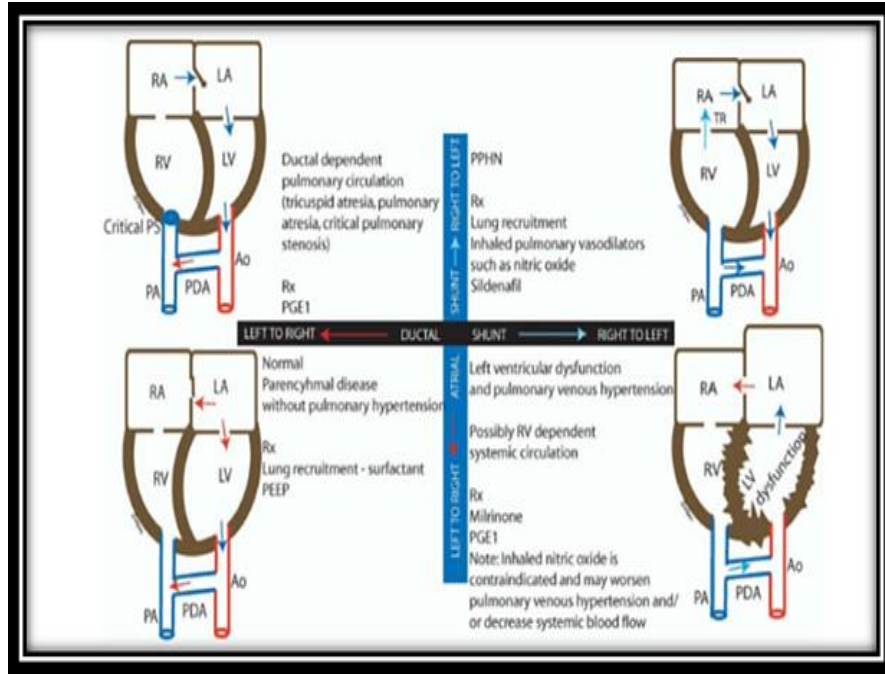


الشكل رقم (19): آليات هبوط الضغط الشرياني عند ولدان PPHN (1)

➤ في تدبير هبوط الضغط الشرياني نبدأ بتسريب محلول ملحي في حال الشك بوجود نقص في الحجم داخل الوعائي, تخفيض MAP بوجود فرط تهوية, وتغطية انتانية واسعة , واجراء ايكو قلب لتحديد جهة الجريان عبر الشنت PDA & PFO, حيث نكون أمام واحد من الإحتمالات الآتية: (39)

- **شنت أيسر - أيمن بمستوى ( PDA & PFO )**: هنا وظيفة البطين الأيسر جيدة &  $PVR < SVR$ , الزرققة المرافقة سببها الشنت داخل الرئة الأيمن-الأيسر , التدبير الأساسي بتحسين التهوية والأكسجة الرئوية (برفع MAP , او تطبيق السورفاكتانت ) , وإضافة مقبضات وعائية محيطية ( دوبامين , نور ادرينالين , إدرينالين , فاسوبرسيين) بعد التأكد من املاء الحيز داخل الوعائي .
- **الشنت أيمن - أيسر بمستوى ( PDA&PFO )**: هنا وظيفة البطين الأيسر غالبا جيدة &  $PVR > SVR$  الزرققة المرافقة سببها الشنت خارج الرئة, والدور الأساسي للموسعات الوعائية الرئوية لخفض المقاومة الرئوية وتحسين الزرققة , والمقبضات الوعائية المحيطية لرفع المقاومة الجهازية وتحسن قيم الضغط الشرياني الى القيم الفيزيولوجية .

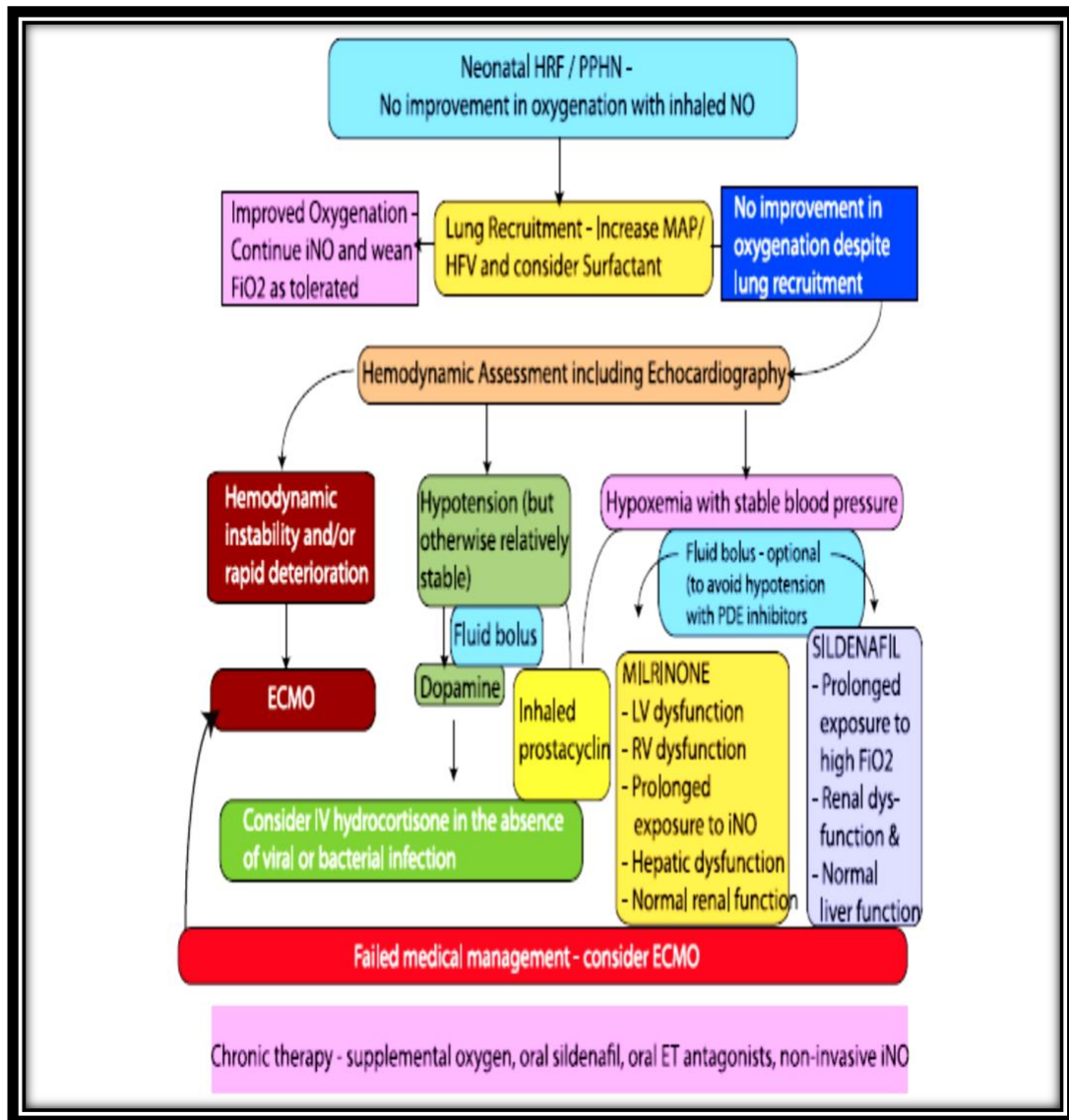
- الشنّت أيسر - أيسر بمستوى PDA (PVR>SVR) , وأيسر - أيسر بمستوى PF0 ( ضغط الأذين الأيسر < ضغط الأذين الأيمن ) : هنا الزرقة سببها الشنّت خارج الرئة و قد تكون زرقة تنافضية, وتترافق مع سوء وظيفة بطين أيسر لارتفاع ضغط الأذين الأيسر وارتفاع الضغط الوريدي الرئوي, هنا إضافة الموسعات الوعائية الرئوية مضاد استقلاب قد يختلط بوزمة رئة, والتدبير الأساسي يعتمد على إضافة الدوبامين أو الأدرينالين أو الفازوبرسين بالتشارك مع الميلريون الخطوة الأساسية بالتدبير, هذه الحالة تشاهد بشكل شائع في PPHN المرافق للإنتان و الإختناق و CDH و في آفات القلب الخلقية المعتمدة على القناة في الدوران الجهازى .
- الشنّت أيسر - أيسر بمستوى PDA ( PVR<SVR) & أيسر بمستوى PFO : هذه الحالة تشاهد في آفات القلب الخلقية السادة اليمنى والمعتمدة على PDA في تروية الرئتين, والتدبير بتسريب بروتستاغلاندين PGE-1 للمحافظة على القناة مفتوحة, وتدبير الوهط الدوراني بالمقبضات الوعائية الجهازية المناسبة وتحسين الأكسجة. الشكل رقم (20).



الشكل رقم (20): دور التصوير بالايكو في تحديد التدبير العلاجي عند ولدان PPHN (2)

➤ رفع قيم الضغط الشرياني لقيم أعلى من القيم الفيزيولوجية غير مستطب<sup>(109)</sup> , في بعض حالات PPHN الشديدي تلعب القناة بشنّتها الأيمن-الأيسر دور صمام أمان تحد من الحمل البعدي الكبير على البطين الأيمن, وتقي من تطور سوء وظيفة RV, و برفع الضغط الشرياني فوق الحدود الفيزيولوجية يعكس الشنّت ضمن القناة ويزيد من العبء البعدي على RV محرضاً تدهوراً سريعاً في وظيفته. وهنا الدور الرئيسي للموسعات الأوعية الرئوية لزيادة الجريان الرئوي, والذي إن واجه SVR أعلى(من خلال منع الشنّت الأيمن-الأيسر عبر PDA المتقبضة, والتقبض الوعائي الرئوي المضاف ) من الحدود الفيزيولوجية ولد سوء بالوظيفة البطانية بآلية shear stress وحرص كنتيجة نهائية PPHN جديد مثار مضاف للسابق الأساسي .

- الدوبامين بجرعة أعلى (10mcg/kg/min) لايعتبر مقبض وعائي جهازي نوعي وقد يحرض تقبضا وعائيا رئويا رافعا PVR عند ولدان PPHN, حيث هنالك زيادة حساسية وعائية رئوية للدوبامين مقارنة مع الولدان الأصحاء بجرعة أعلى من (10mcg/kg/min).
- الدوبتامين يترافق عادة مع هبوط بالضغط الجهازي محرضا زيادة هامة في الشنت اليمين الايسر عبر PDA, كما انه قد يزيد من حاجة العضلة القلبية للاكسجين مما يسيء لوظيفة القلب في PPHN .
- النورادرينالين والفازوبرسين عوامل مقبضة وعائية هامة ,ومع نوعية جيدة ل SVR , لها دور هام في استقرار الضغط الشرياني وتحسين الاكسجة عند PPHN .
- قد يكون للهيدروكورتزون دور هام في تحقيق استقرار الضغط الشرياني الجهازي بوجود PPHN .
- يمكن تلخيص كل خطوات تدبير PPHN المعد على iNO السابقة بالجدول التالي : الشكل رقم (21).



الشكل رقم (21): خطوات تدبير PPHN المعد على iNO (1)

## XII. الجديد في تدبير PPHN (2) (3):

مع ازدياد الفهم للآلية المرضية في PPHN وتطور الوعي حول إمراضيات السرير الوعائي الرئوي بشكل عام, ظهرت علاجات واعدة مازالت قيد التجربة أهمها :

➤ **الستريلين L-citrulline** : Fike et al. أوضح ان هناك اضطراب في سبيل L-citrulline - NO - L-arginine متورط في الآلية الإمراضية لنقص الأكسجة في PPHN, حيث أن نقص الأكسجة يحرض نقص في إنتاج NO بإلغاء تفعيل الأنزيم iNOS المسؤول عن تصنيع NO اعتباراً من ركيزته L-arginine , وعلى الرغم من الدور المحرض للأرجنين عند إضافته في رفع تركيز NO, فإنه يبدو أن الستريلين ذو فعالية أقوى مع تأثيرات جانبية أقل في رفع التركيز البلاسمي للأرجنين, وهذا الدور مثبت عند ولدان الخنازير, ولا يوجد ما يثبت فعاليته وسلامة الإمداد الفموي ب L-citrulline عند ولدان PPHN .

### ➤ منشطات ومحرضات الغوانيل سكلاز المنحل Soluble Guanylate Cyclase

**stimulators & activators** : الإنزيم الهدف لجزء iNO هو SGC , و ظاهرة التعنيد

وتطور التحمل iNO , تترافق مع نقص في إنتاج cGMP ضمن الخلية العضلية الملساء في

الشريينات الرئوية , وقد تم تطوير منشطات معتمدة على SGC - hemo-dependent-SGC/

stimulators ومحرضات غير معتمدة على hemo-independent-SGC-activators

SGC, مثل Riociguat هو منشط تم ترخيصه من قبل FDA لمعالجة بعض أشكال PAH

(CTEPH) عند البالغين , وكذلك Cinaciguat وهو محرض أثبتت فعاليته في التجارب المجراة

على ولدان الحملان مع PPHN نموذج الربط الباكر للقناة. و يبدو أن الأخير علاج واعد في تدبير

PPHN الشديد والمتعرض لنقص أكسجة مديد .

### ➤ **مثبطات Rho-kinase** : تقلص الخلايا العضلية الملساء ينظم بواسطة مستويات الكلس البلاسمي

فيها, مع ارتفاع تركيز شوارد الكلس داخل الخلايا, يتشكل مركب يسمى calcium-

calmodulin (CaM) مفعلاً myosin light – chain kinase (MLCK) و معزراً من

تصنيع الجسور الرابطة المستعرضة ومنتجا تقبضاً عضلياً وعائياً, RhoA [ Small GTP-binding protein]

يزيد من فعالية Rho-kinase (ROCK) مفسفراً MLC منتجا تقبضاً

وعائياً, يعتبر سبيل RhoA-Rho-kinase حلقة الوصل التي تحسس البروتينات التقلصية لشوارد

الكلس البلاسمية, ولها دور حاسم في الاستجابة الوعائية الرئوية التقبضية لنقص الأكسجة. في

PPHN المحرض عند ولدان الحملان بربط القناة خلال الحمل, وجد ازدياد في نشاط ROCK ضمن

الخلية العضلية الملساء الوعائية الرئوية , وعند إضافة مثبطات ROCK مثل Fasudil &

Y27632 ترافق مع ازدياد الجريان الرئوي وانخفاض PVR , ممايقدم خياراً علاجياً واعداً في

PPHN .

### ➤ **PPAR $\gamma$ agonists** : بالإضافة لجهاز ROCK المنظم للتقلص الخلوي , هناك peroxisome

proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) : ينظم عملية التقلص وإعادة البناء في

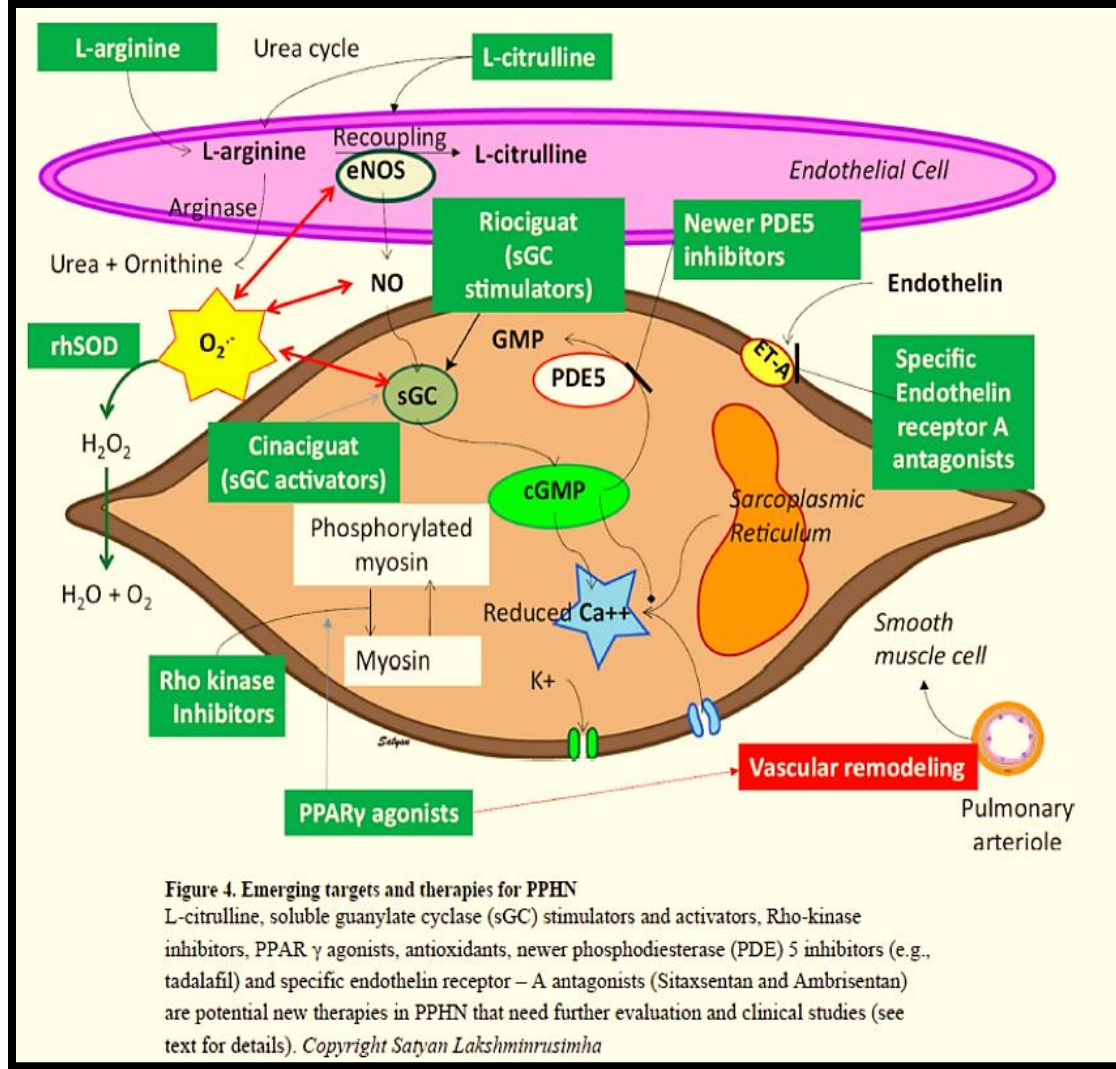
PAH متحكماً بالمقوية العضلية والتكاثر الخلوي, حاصراته تولد توسعاً وعائياً من خلال تثبيط نظام

ROCK , وتقدم علاجاً مستقبلياً واعداً في PPHN .

### ➤ **مضادات الأكسدة Antioxidants** : من خلال الدور الهام للأكسدة في رفع المقاومة الوعائية

الرئوية , تم التوصل للدور الهام ل intratracheal recombinant human superoxide

dismutase ( rhSOD) كانت الجذور الحرة في توسيع الأوعية الرئوية وتحسن الأكسجة والحد من تأثير الشدة التأكسدية عند الحملان مع PPHN .  
 ➤ الشكل التالي رقم (22) يبين مستقبل الحلول العلاجية في PPHN .



الشكل رقم (22): مستقبل الحلول العلاجية في تدبير PPHN (3)

### XIII. المتابعة والانداز Follow – up & out come :

يعتبر PPHN من المتلازمات التي تترافق مع وفيات عالية بنسبة تتراوح بين (4 – 33)% و امراضية طويلة الأمد عالية، وتحتل الاختلالات العصبية التطورية كالشلل الدماغي ، و اضطراب الوظيفة الإدراكية و نقص السمع الحسي العصبي مقدمة الاختلالات، لذلك من الضروري جدا متابعتهم على المدى الطويل بعد التخرج ، في دراسة Konduri et al. العشوائية تضمنت المتابعة طويلة الأمد لمرضى PPHN معالجين بـ iNO ، وجد أن 25% من الولدان عانوا من اضطرابات عصبية تطورية ، 23% قد اختلطوا

باضطرابات سمعية و الاختلاطات على المدى البعيد بعمر المدرسة كانت غير مشجعة<sup>(110)</sup>, Rosenberg et al. سجل من بين 109 وليد عانوا PPHN وتلقوا إما iNO او ECMO , أن الإنذار العصبي التطوري والسلوكي لم يختلف بينهم وبين أولئك الذين لم يعالجوا ب iNO , بالإضافة أن 24% عانوا من مشاكل تنفسية مستمرة , 60% اضطرابات في CXR , 6.4% درجة من نقص السمع الحسي العصبي , 9.2% كان IQ اقل من 70 , 7.4% لديهم IQ بين 70 و 84 (111).

إن وجود الاضطرابات التطورية العصبية غير العكوسة يعكس شدة الإصابة المستبطنة التي مر بها هؤلاء الولدان أكثر من كونه اختلاطا علاجيا ل iNO او ECMO , بكل الاحوال التداخلات العلاجية كقرط التهوية يترافق بشكل مؤكد تقريبا مع نقص سمع حسي عصبي ويجب تجنبه .

لا توجد دراسات قاطعة حول الإختلاطات عند ولدان PPHN ممكن تلقوا علاجا بالميلرينون والموضوع قيد الدراسة بعد. في دراسة راجعة في مشفى في اونتاريو Ontario في كندا, من قبل Bassler et al. ل 4 ولدان PPHN ممن عولجوا بالميلرينون بعد أن طو تعنيد على iNO , اثنان منهم طورا اختلاطا عصبيا ( واحد IVH Intraventricular homorrhage , الثاني نزف تحت الجافية صغير ), واحد من الولدان كان خديجا 26 أسبوع حملي طور IVH ثنائي الجانب مع توسع معتدل بكل البطيئات<sup>(101)</sup>.

## القسم العملي

### أهداف الرسالة :

دراسة فعالية وجدوى تطبيق الميلرين كخط علاجي أساسي في تدبير استمرار ارتفاع التوتر الرئوي المتوسط الى الشديد عند الولدان تمام الحمل مع تحديد المراضة والإنذار .

### تصميم البحث وطرائقه:

#### مكان وزمان الدراسة :

تم انجاز البحث عن طريق دراسة تجريبية مستقبلية للولدان الذين راجعوا مشفى الأطفال الجامعي شعبة اسعاف الحواضن وتم قبولهم في شعبة الحواضن ابتداء من تاريخ 1-2-2019 ولمدة سنة كاملة لاحقة أي حتى تاريخ 1-2-2020.

#### مجموعة الدراسة :

مجموعة الولدان تمام الحمل , المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي - شعبة اسعاف الحواضن خلال الفترة الممتدة بين 1-2-2019 وحتى 1-2-2020 , المشخص لهم استمرار ارتفاع التوتر الرئوي المتوسط للشديد والمقبولين لاحقا في شعبة الحواضن , سيتم استبعاد الحالات خفيفة الشدة , و العيوب القلبية الخلقية عدا ( PFO & PDA ) , و في حال وجود أي تشوه خلقي ( بما في ذلك الفتق الحجابي ) .

#### طريقة الدراسة :

تم اجراء دراسة مستقبلية تجريبية معشاة مضبوطة Randomized Controlled Clinical Trials على الولدان تمام الحمل الذين راجعوا اسعاف الحواضن خلال الفترة الممتدة بين عامي 2019 و 2020 , والذين شخص لديهم استمرار ارتفاع التوتر الرئوي المتوسط إلى شديد بالاعتماد على الموجودات السريرية والمخبرية و تم تأكيد التشخيص بالتصوير الصدوي القلبي بجهاز ( Philips IE33 ) مع استبعاد الحالات خفيفة الشدة , و العيوب القلبية الخلقية عدا ( PFO & PDA ) , و في حال وجود أي تشوه خلقي كبير ماسخ لا يتناسب مع الحياة.

جميع الولدان لديهم أعراض تنفسية مع أو بدون أعراض دورانية, وجميع الحالات مجرى لها تصوير الصدى القلبي قبل بدء العلاج بالميلرينون, وبعد وضع الوليد على البروتكول المتبع في تدبير استمرار فرط التوتر الرئوي المؤلف من سلدينا فيل سلفات بجرعة (1 – 2) مغ/كغ كل 8 ساعات, مشاركا مع الدوبامين .

سيتم تطبيق الميلرينون الوريدي (10 mg/10 ml intervenous milrinone lactate injection) بجرعة (0.3 مغ/كغ / د) بالتزامن مع السلدينا فيل سلفات و الدوبامين (5 – 10 مغ/كغ / د), مع أو بدون أدريالين (1 - 0.1 مغ / كغ / د) حسب استقرار الحالة الدورانية, ثم البدء بالرفع التدريجي للميلرينون كل 12 ساعة ب(0.1 مغ/كغ / د) حتى الوصول للجرعة القصوى (0.9 مغ/كغ / د) بعد 72 ساعة .

سيتم متابعة المرضى سريرياً بإجراء التقييم التنفسي ( سواء احتاج لتهوية آلية أو أكسجين فقط ) , الدوراني (بمراقبة عدد ضربات القلب **Heart Rate HR** , النبض **Pulse**, زمن عود الامتلاء الشعري **Cpillary Refill Time CRT** , الضغط الدموي الشرياني **Blood Prussure BP** الانقباضي **Systolic S** , الانبساطي **Diastolic D** و حساب الوسطي  $(Mean\ M = S + (2 \times D) / 3)$  الضغط يقاس محيطياً بجهاز قياس الضغط الالكتروني بعد نصف ساعة من اضافة الميلرينون ثم كل 6 ساعات على الأقل ( حسب الوضع السريري ) في الأيام التالية ثم حساب متوسطات القيم لكل يوم , ويعرف هبوط الضغط بانخفاض الضغط الوسطي نسبة للعمر الحالي للمريض تقريباً  $(mmHg(S < 72.56 \pm 7.98 / D < 52.86 \pm 7.69 / M < 56.25 \pm 7.33))$  , مخبرياً بمراقبة متكررة لغازات الدم الشعرية , و شعاعياً عبر اجراء سلسلة من التصوير بالصدى القلبي وملاحظة مايلي :

- غياب عيب قلبي بنيوي خلقي.
- شنت أيمن أيسر أو ثنائي الجانب بمستوى الفوهة البيضية PFO و / أو القناة الشريانية PDA .

و / أو

- تسطح أو انحراف الحجاب بين البطينين الى اليسار ضاغطة البطين الأيسر .

و / أو

- ضخامة بطين أيمن RVH .

و / أو

- قصور الصمام مثلث الشرف وتحديد درجته , بإجراء الدراسة بالدوبلر نشاهد قصور مثلث الشرف بدرجات مختلفة **TVR** , وبإجراء **CW** (Continuous-wave-Doppler) لقياس سرعة الجريان عبر موجة القصور للصمام مثلث الشرف , وباستخدام معادلة بيرنولي **Bernoulli equation** لتحديد الضغط الانقباضي الأعظمي للبطين الأيمن **Right Ventricle Systolic RVSP Prussure** بعد إضافة ضغط الاذنين الأيمن ( تقريباً 10 ملم زئبقي عند الولدان), وبغياب وجود آفة سادة لمخرج البطين الأيمن , نستطيع الحصول على الضغط الانقباضي الأعظمي في الشريان الرئوي الذي يرتفع في PPHN .

$$Peak\ pressure\ difference = 4 \times (peak\ TV\ velocity)^2$$

## **تحديد شدة PPHN :**

بعد حساب الضغط الانقباضي الأعظمي للبطين الأيمن , يقارن بالضغط الشرياني الجهازي الانقباضي S, يمكننا تقدير شدة PPHN كالآتي :

- خفيف إلى متوسط : إذا كان RVSP يتراوح بين النصف الى ثلاث أرباع SBP دون أن يساويه, تم استبعادها.
- متوسط إلى شديد : إذا كان RVSP أكبر أو يساوي ثلاث أرباع SBP.
- شديد : إذا كان RVSP أكبر أو يساوي SBP .
- أي دليل يوحى بسوء وظيفة البطين الأيمن يقترح PPHN شديد .
- أي دليل يوحى بسوء وظيفة كلا البطينين يقترح PPHN شديد .

## **لمحة احصائية :**

تشمل هذه الدراسة العملية احصاءات وصفية (شرح وصفي ) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (الجنس – العمر الحولي – القصة العائلية – القصة الحملية – الوزن – طريقة الولادة –....), فيما تحتوي أيضا دراسة احصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات والاختبارات والدلالات الاحصائية , وذلك باستخدام برنامج التحليل الاحصائي (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 قيمة الدلالة /0.05/ فلا يوجد علاقة ( لا يوجد علاقة احصائية معنوية هامة ) , وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة , والفروق الاحصائية واضحة وذات دلالة معنوية .

تم تحليل بيانات الحالة باستخدام الاختبارات التالية :

### **1. Normality Tests:**

وهو اختبار لنتأكد من توزيع العينة المدروسة اذا كان توزيعها طبيعي أو غير طبيعي , وعلى أساس ذلك نقوم باختيار الاختبار المناسب لدراسة الفروق.

### **2. Frequencies:**

أحد خيارات البرامج الاحصائية ليقوم باظهار الأعداد و النسب المئوية المتعلقة بكل متغير بالعينة .

### **3. Descriptive:**

خيار بالبرنامج الاحصائي يعطينا التفاصيل الاحصائية الخاصة بالمتحولات القياسية مثل المتوسط – الانحراف المعياري – القيمة العظمى – القيمة الدنيا - ...

### **4. Paired Samples Teste:**

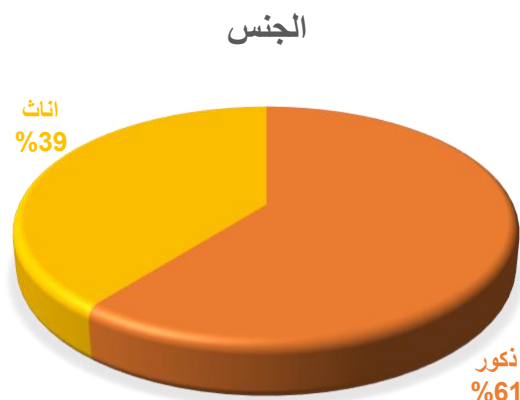
يقارن موجدات العينة المتعلقة بمتغير ما قبل وبعد اجراء معين مطبق على المرضى .

## الوبائيات :

اشتملت العينة على 28 ولید تمام الحمل خلال سنة الدراسة بين عامي 2019 و 2020 , تم تطبيق البروتكول العلاجي للميلرينون عليهم في شعبة الحواضن مع المراقبة السريرية والمخبرية والشعاعية .

■ انقسمت العينة الى 17 ذكور (60.7 % ) , 11 من الاناث بنسبة (39.3 %).

كما هو موضح بالجدول (1) والمخطط (1)



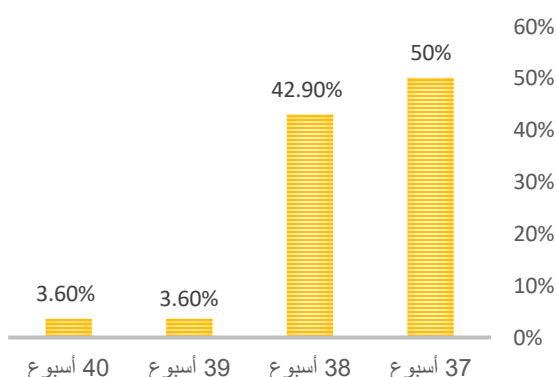
مخطط رقم (1)

| الجنس   | العدد | النسبة المئوية |
|---------|-------|----------------|
| ذكور    | 17    | 60.7%          |
| اناث    | 11    | 39.3%          |
| المجموع | 28    | 100%           |

جدول رقم (1)

- توزعت العينة حسب العمر الحملي الى 14 بنسبة ( 50 % ) تمام 37 اسبوع حملي , 12 بنسبة ( 42.9 % ) تمام 38 اسبوع حملي , في حين كان هنالك ولید واحد ( 3.6 % ) 39 أسبوع حملي , و ولیدا واحدا ( 3.6 % ) 40 أسبوع حملي . جدول رقم (2) , مخطط رقم (2).
- كان متوسط العمر الحملي اجمالا في العينة 37.61 مع  $SD = 2.12$  أسبوعا حمليا.

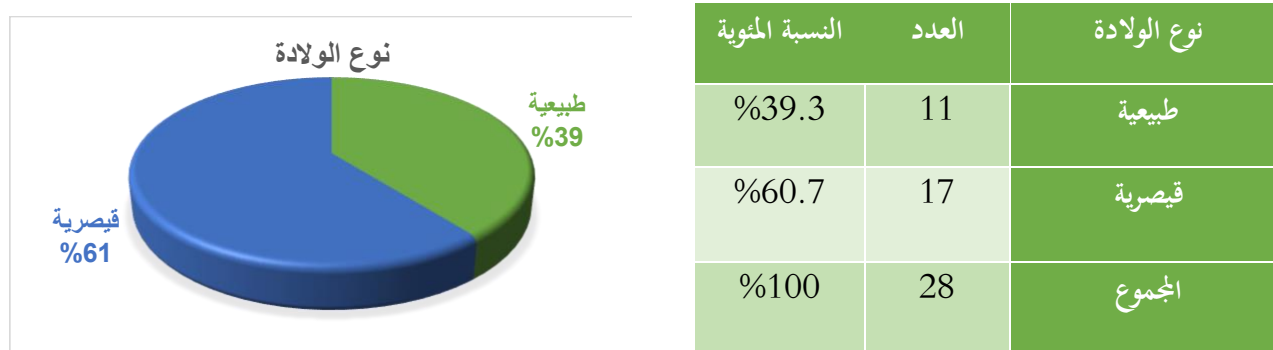
## العمر الحملي



| العمر الحملي | العدد | النسبة المئوية |
|--------------|-------|----------------|
| 37 أسبوع     | 14    | 50%            |
| 38 أسبوع     | 12    | 42.9%          |
| 39 أسبوع     | 1     | 3.6%           |
| 40 أسبوع     | 1     | 3.6%           |
| المجموع      | 28    | 100%           |

جدول ومخطط رقم (2)

- سيطرت الولادة القيصرية على ولدان العينة بعدد 17 ونسبة (60.7 % ) , في حين بلغت الولادة الطبيعية 11 حالة بنسبة (39.3 % ) , جدول ومخطط رقم (3).



جدول ومخطط رقم (3)

- بلغ متوسط العمر عند القبول 47.7 ساعة , مع انحراف معياري  $SD=25.6$  , في حين كان متوسط الوزن 2.86 كغ , مع انحراف معياري  $SD=0.50$  , كما هو موضح في الجدول (4) و (5) على التوالي .

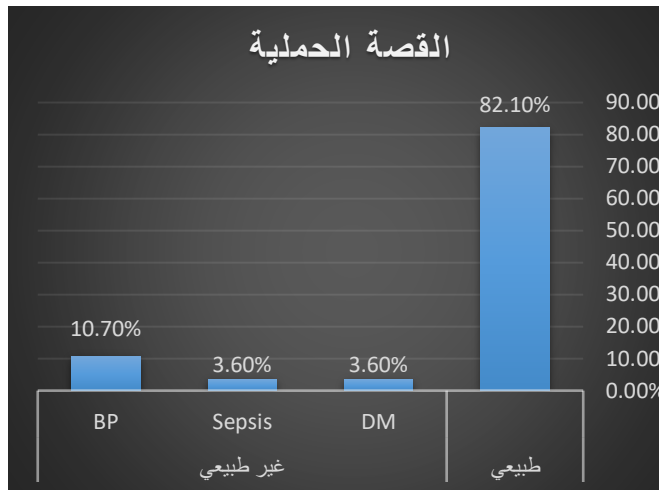
| المتوسط | الانحراف المعياري | Min | Max | العمر عند القبول |
|---------|-------------------|-----|-----|------------------|
| 47.7    | 25.6              | 6   | 96  |                  |

جدول رقم (4)

| المتوسط | الانحراف المعياري | Min | Max | الوزن عند القبول |
|---------|-------------------|-----|-----|------------------|
| 2.86    | 0.5               | 2   | 4   |                  |

جدول رقم (5)

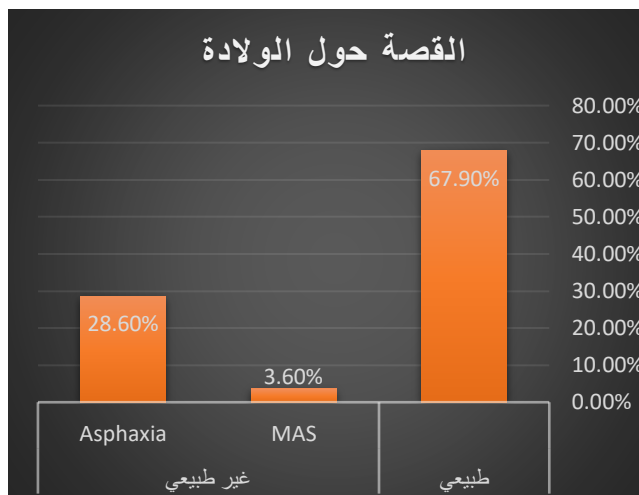
- في القصة الحملية كانت طبيعية عند 23 من الولدان بنسبة (82.1 % ) , في حين كانت القصة غير طبيعية عند 4 ولدان : الأم سكرية عند 1 بنسبة (3.6 % ) , حالة انتانية عند أم واحدة بنسبة (3.6 % ) وقصة ارتفاع ضغط حول الولادة عند 3 أمهات بنسبة (10.7 % ) . كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (6).



| القصة الحملية | العدد | النسبة المئوية |
|---------------|-------|----------------|
| طبيعي         | 23    | 82.1%          |
| غير طبيعي     |       |                |
| DM            | 1     | 3.6%           |
| Sepsis        | 1     | 3.6%           |
| BP            | 3     | 10.7%          |
| المجموع       | 28    | 100%           |

جدول ومخطط رقم (6)

- في القصة حول الولادة كانت طبيعية دون أي اختلالات في 19 حالة أي (67.9 % ) من العينة , قصة اختناق حول الولادة في 8 حالات بنسبة (28.6 % ) في حين كان هناك قصة استنشاق عقي صريح عند وليد واحد بنسبة (3.6 % ). كما هو موضح في الجدول و المخطط رقم (7).



| القصة حول الولادة | العدد | النسبة المئوية |
|-------------------|-------|----------------|
| طبيعي             | 19    | 67.9%          |
| غير طبيعي         |       |                |
| MAS               | 1     | 3.6%           |
| Asphaxia          | 8     | 28.6%          |
| المجموع           | 28    | 100%           |

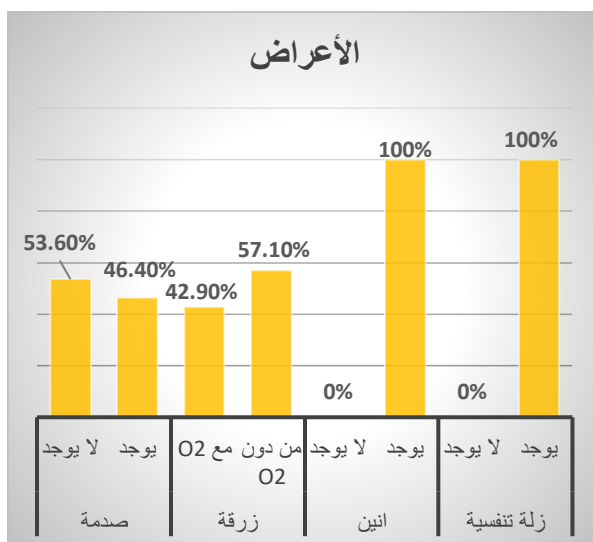
جدول ومخطط رقم (7)

- القصة العائلية المماثلة كانت سلبية عند كل افراد العينة .

## الاعراض السريرية :

كل الولدان راجعوا بأعراض تنفسية عبارة عن زلة تنفسية بدرجات مختلفة ترافقت مع أنين , في حين كانت الزرقة عند 16 وليد بنسبة ( 57.1 % ) تتحسن عند وضع الوليد على أكسجين , ومعددة على الأكسجين عند 12 وليد بنسبة ( 42.9 % ), ترافقت الأعراض التنفسية مع أعراض دورانية هامة (صدمة معاوضة أو غير معاوضة ) عند 13 وليد بنسبة ( 46.4 % ).

كما هو موضح في الجدول رقم (8) , والمخطط رقم (8).



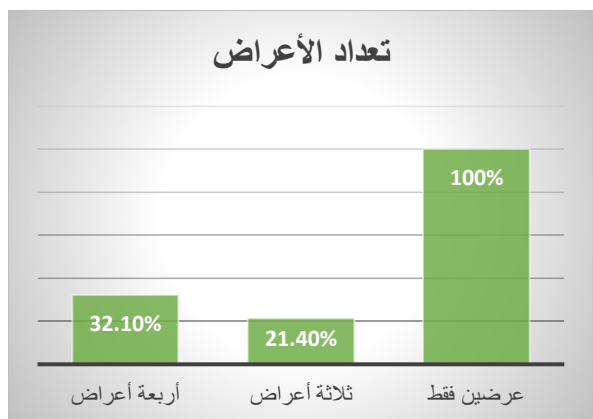
مخطط رقم (8)

| الأعراض           | العدد | النسبة المئوية |
|-------------------|-------|----------------|
| زلة تنفسية        | 28    | 100%           |
| لا يوجد           | 0     | 0%             |
| انين              | 28    | 100%           |
| لا يوجد           | 0     | 0%             |
| زرقة              | 16    | 57.1%          |
| مع O <sub>2</sub> | 12    | 42.9%          |
| صدمة              | 13    | 46.4%          |
| لا يوجد           | 15    | 53.6%          |

جدول رقم (8)

من ناحية ثانية عانى كل فرد من أفراد العينة من عرضين على الأقل, في حين عانى 6 مرضى بنسبة ( 21.4 % ) من ثلاثة أعراض, و 9 مرضى بنسبة ( 32.1 % ) من أربعة أعراض سريرية .

كما هو موضح في الجدول رقم (9) , والمخطط رقم (9).



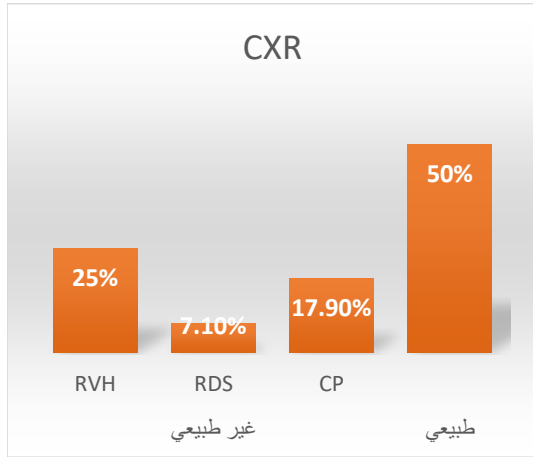
مخطط رقم (9)

| تعداد الأعراض | العدد | النسبة المئوية |
|---------------|-------|----------------|
| عرضين فقط     | 28    | 100%           |
| ثلاثة أعراض   | 6     | 21.4%          |
| أربعة أعراض   | 9     | 32.1%          |

جدول رقم (9)

## صورة الصدر البسيطة:

تم اجراء صورة الصدر البسيطة لكل الولدان وكانت طبيعية عند 14 وليد بنسبة (50 %), في حين لاحظنا ضخامة بطين أبمن RVH عند 7 ولدان بنسبة (25 %), عند 5 من الولدان لديهم موجودات تتماشى مع ذات رئة خلقية CP (17.9 %), و 2 منهم لديهم موجودات تتماشى مع RDS (7.1 %). كما و موضح بالجدول رقم (10) والمخطط رقم (10).



| النسبة المئوية |    | العدد   | CXR       |
|----------------|----|---------|-----------|
| 50%            | 14 | طبيعي   |           |
| 17.9%          | 5  | CP      | غير طبيعي |
| 7.1%           | 2  | RDS     |           |
| 25%            | 7  | RVH     |           |
| 100%           | 28 | المجموع |           |

جدول ومخطط رقم (10)

## مخبريا :

### التقييم الكلوي ( البولة Urea , الكرياتينين Crea ) :

- باعتبار قيم البولة الطبيعية لعمر الوليد تمام الحمل أول اسبوع لاتتجاوز 40 مغ / دل , وجدنا اضطراب قيم البولة عند 7 من الولدان بمتوسط 58 مغ/ دل مع انحراف معياري SD= 13.35 مغ/ دل في حين كانت طبيعية عند 21 وليد بمتوسط 26.90 مغ/دل وانحراف معياري SD=8.31 مغ / دل. كما هو موضح في الجدول رقم (12).

| Max | Min | SD    | Mean  | (n)Urea    |
|-----|-----|-------|-------|------------|
| 40  | 7   | 8.31  | 26.90 | (21)Normal |
| 90  | 48  | 13.35 | 58    | (7)High    |

جدول رقم (11)

- باعتبار قيم الكرياتينين السوية عند ولید تمام الحمل اول اسبوع (  $1 \pm 0.03$  مغ / دل ), فإن قیمه اضطربت عند 10 من الولدان بمتوسط 1.24 مغ / دل وانحراف معیاري  $SD = 0.33$  مغ/ دل , في حين كان ضمن الحدود الطبيعية عند 18 ولید بمتوسط 0.54 مغ / دل وانحراف معیاري  $SD = 0.1$  مغ / دل . كما هو موضح بالجدول رقم (12).

| Max | Min  | SD   | Mean | (n) Crea    |
|-----|------|------|------|-------------|
| 0.8 | 0.2  | 0.1  | 0.54 | (18) Normal |
| 1.9 | 0.95 | 0.33 | 1.24 | (10) High   |

جدول رقم (12)

### التقييم الشاردي و الاستقلابي :

- باعتبار قيم الكلس السوية عند الولید يجب أن تكون  $\leq 8$  مغ / دل , فإن الكلس كان ناقصا عند 5 من الولدان بمتوسط 7.36 مغ/ دل و انحراف معیاري  $SD = 0.52$  مغ/ دل , في حين كان ضمن الحدود السوية عند 23 ولید بمتوسط 9.03 مغ/ دل وانحراف معیاري  $SD = 0.66$  مغ/ دل . كما هو موضح بالجدول رقم (13).

| Max  | Min | SD   | Mean | (n) Ca      |
|------|-----|------|------|-------------|
| 10.6 | 8   | 0.66 | 9.03 | (23) Normal |
| 7.8  | 6.4 | 0.52 | 7.36 | (5) Low     |

جدول رقم (13)

- تمت معايرة شاردي الصوديوم والبوتاسيوم عند كل الولدان, كان متوسط الصوديوم 137.2 مع انحراف معیاري  $SD = 4.1$  ميلي مول/ دل دون وجود أي قيم شاذة, في حين بلغ المتوسط شاردة البوتاسيوم 4.97 ميلي مول / دل مع انحراف معیاري  $SD = 5.75$  ميلي مول/ دل مع ملاحظة حالة واحدة البوتاسيوم وصل فيها ل 7 عند ولید عانى من قصور اعضاء متعدد (قصور كلوي) جدول (14).

| Max | Min | SD   | Mean  | Ions (n) |
|-----|-----|------|-------|----------|
| 142 | 130 | 4.1  | 137.2 | Na (28)  |
| 6.5 | 3.5 | 0.75 | 4.97  | K(27)    |

جدول رقم (14)

- سكر الدم كان ضمن الحدود السوية عند كل الولدان بمتوسط 85.23 مغ/ دل و انحراف معياري  $SD=20.03$  مغ/ دل , في حين كانت  $Min = 55$  و  $Max=130$  .

### خضاب الدم :

تمت معايرة خضاب الدم عند كل الولدان عند القبول , كان ضمن الحدود السوية عند 25 منهم بمتوسط  $Mean=14.7$  مغ/ دل , وانحراف معياري  $SD=1.5$  مغ/ دل و  $Min=12.5$  و  $Max=17$  , في حين عانى وليدان منهم من فقر دم أحدهما كان 7.6 وشخصت الحالة كفقر دم انحلالي , والثانية 11.5 دون أن تشخص , وعانى وليد واحد من احمرار دم بلغ الخضاب 19 .

### غازات الدم :

تمت معايرة غازات الدم الشعيرية عند القبول لكل الولدان , مع مراقبتها يوميا أثناء تطبيق البروتوكول العلاجي , ثم مقارنة النتائج .

- غازات الدم عند القبول جدول رقم 15.

| Max  | Min  | SD   | Mean  | غازات الدم عند القبول |
|------|------|------|-------|-----------------------|
| 7.47 | 7.10 | 0.09 | 7.27  | PH                    |
| 68   | 15   | 14.4 | 34.53 | PCO2                  |
| 55   | 25   | 7.6  | 38.32 | PO2                   |
| 25   | 10   | 4.3  | 17.34 | HCO3                  |
| 85   | 45   | 10.3 | 73.67 | SPO2                  |

جدول رقم (15)

- غازات الدم في اليوم الأول جدول رقم (16).

| Max  | Min  | SD   | Mean  | غازات الدم في اليوم الأول |
|------|------|------|-------|---------------------------|
| 7.45 | 7.21 | 0.05 | 7.36  | PH                        |
| 46   | 23   | 5.9  | 34.42 | PCO2                      |
| 85   | 41   | 9.9  | 60.92 | PO2                       |
| 28   | 13   | 3.6  | 20.86 | HCO3                      |
| 94   | 85   | 2.8  | 91.17 | SPO2                      |

جدول رقم (16)

- غازات الدم في اليوم الثاني , جدول رقم (17).

| Max  | Min  | SD   | Mean  | غازات الدم في اليوم الثاني |
|------|------|------|-------|----------------------------|
| 7.45 | 7.25 | 0.04 | 7.38  | PH                         |
| 45   | 24   | 5.3  | 37.10 | PCO2                       |
| 80   | 44   | 10.1 | 66.14 | PO2                        |
| 28   | 17   | 2.7  | 23    | HCO3                       |
| 98   | 88   | 2.7  | 93.28 | SPO2                       |

جدول رقم (17)

- غازات الدم في اليوم الثالث , جدول رقم (18).

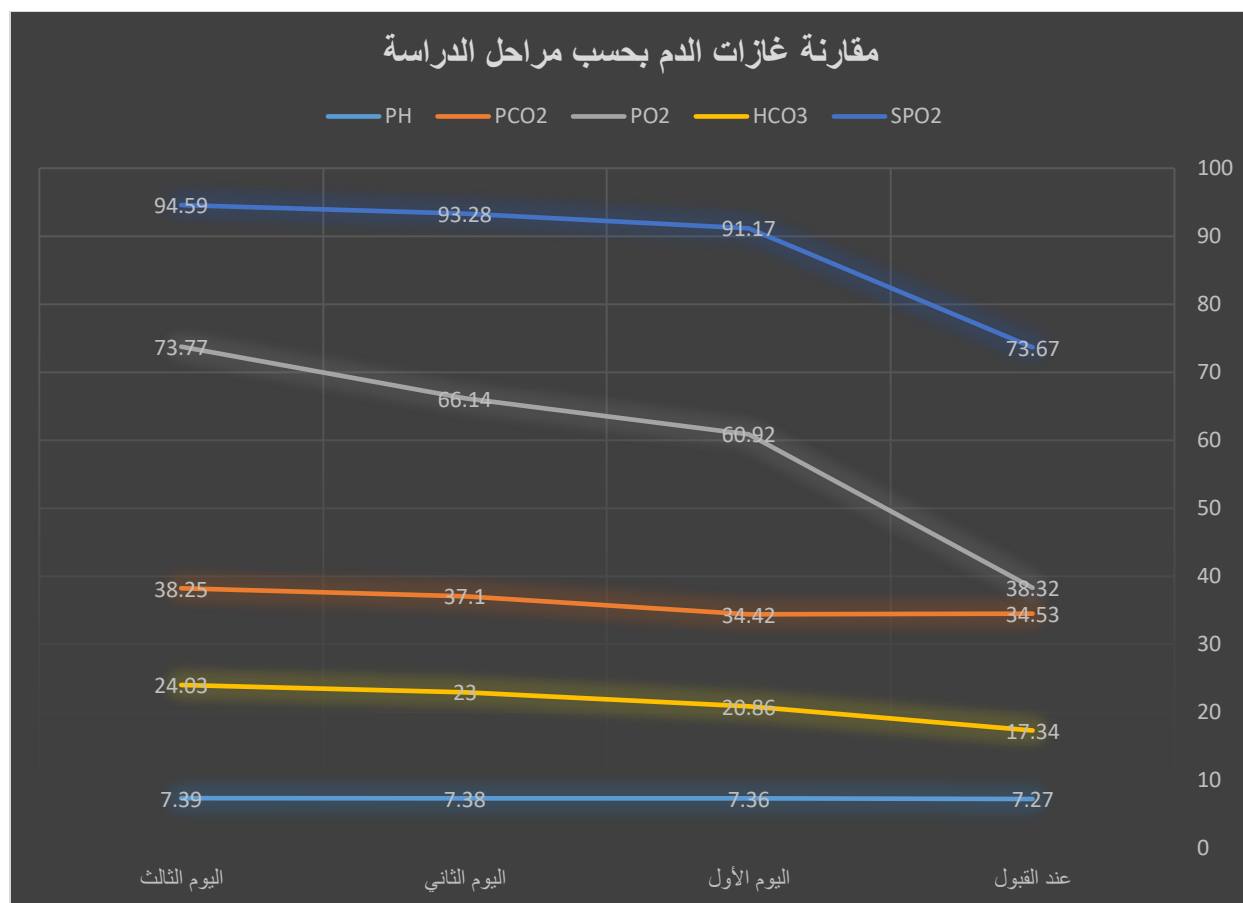
| Max  | Min  | SD   | Mean  | غازات الدم في اليوم الثالث |
|------|------|------|-------|----------------------------|
| 7.55 | 7.13 | 0.07 | 7.39  | PH                         |
| 55   | 25   | 6.3  | 38.25 | PCO2                       |
| 85   | 40   | 10.6 | 73.77 | PO2                        |
| 30   | 13   | 4.1  | 24.03 | HCO3                       |
| 98   | 70   | 5.7  | 94.59 | SPO2                       |

جدول رقم (18)

- تم مقارنة متوسطات غازات الدم من اليوم القبول لليوم الثالث جدول رقم (19), مخطط رقم (19).

| اليوم الثالث | اليوم الثاني | اليوم الأول | عند القبول | غازات الدم حتى اليوم الثالث |
|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------------|
| 7.39         | 7.38         | 7.36        | 7.27       | PH                          |
| 38.25        | 37.10        | 34.42       | 34.53      | PCO2                        |
| 73.77        | 66.14        | 60.92       | 38.32      | PO2                         |
| 24.03        | 23           | 20.86       | 17.34      | HCO3                        |
| 94.59        | 93.28        | 91.17       | 73.67      | SPO2                        |

جدول رقم (19)



مخطط رقم (19)

### دراسة فروق الغازات خلال مراحل الدراسة :

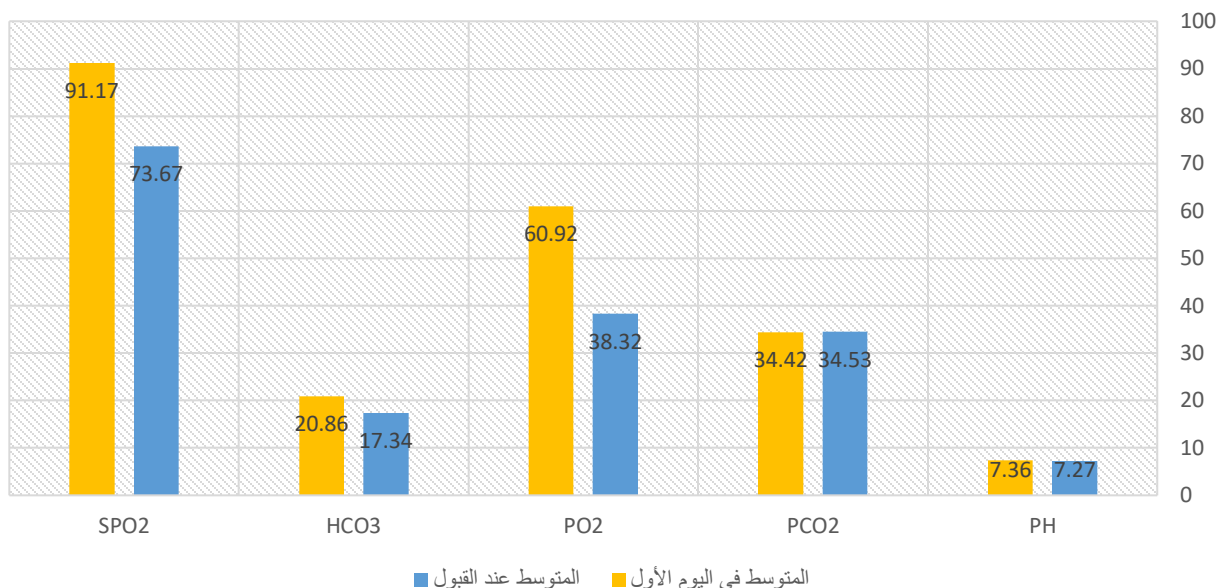
#### أولا دراسة فروق الغازات بين القبول واليوم الاول :

كما هو موضح في الجدول رقم (20), والمخطط رقم (20).

| التفسير           | P-Value | المتوسط في اليوم الأول | المتوسط عند القبول |      |
|-------------------|---------|------------------------|--------------------|------|
| يوجد فروق معنوية  | 0.000   | 7.36                   | 7.27               | PH   |
| لا يوجد فروق هامة | 0.969   | 34.42                  | 34.53              | PCO2 |
| يوجد فروق معنوية  | 0.000   | 60.92                  | 38.32              | PO2  |
| يوجد فروق معنوية  | 0.000   | 20.86                  | 17.34              | HCO3 |
| يوجد فروق معنوية  | 0.000   | 91.17                  | 73.67              | SPO2 |

جدول رقم (20)

### الفرق بالمتوسطات بين مرحلة القبول واليوم الاول



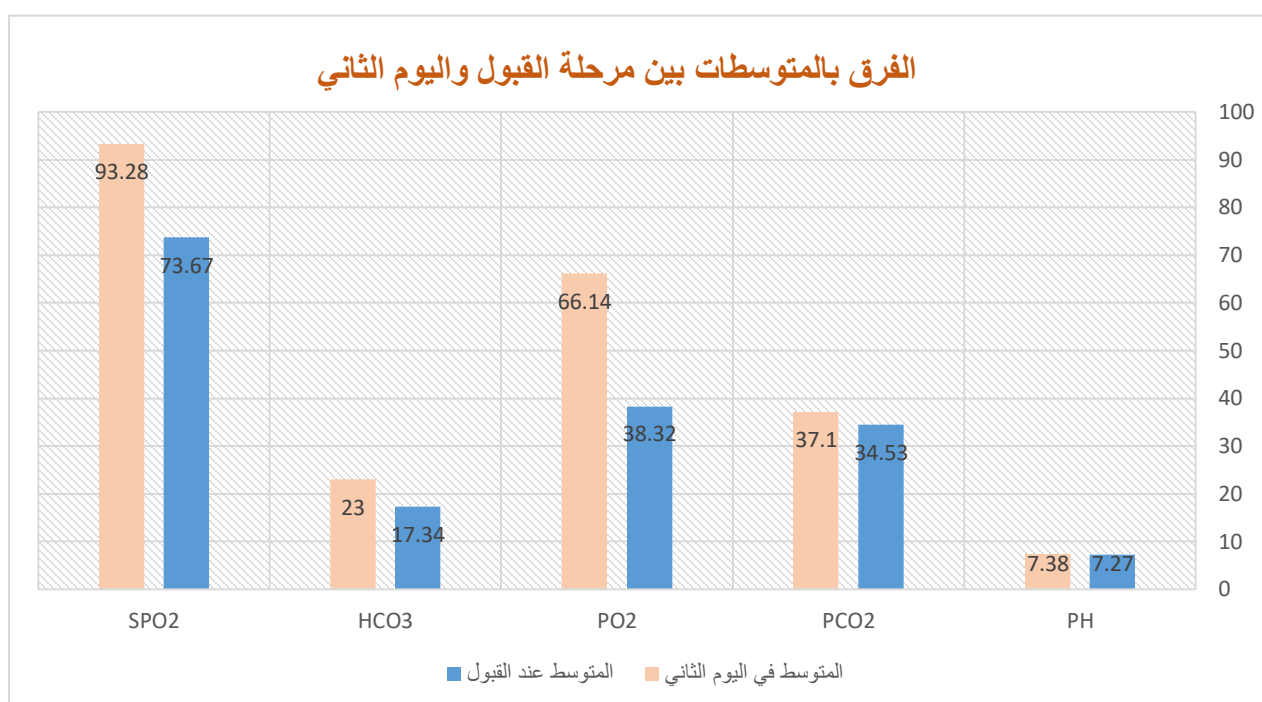
مخطط رقم (20)

- بدراسة الفروق بقيمة (PH) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (PCO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.969) أكبر من مستوى الدلالة (0.05) أي لا يوجد فروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول).
- بدراسة الفروق بقيمة (PO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (HCO3) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول) واضحة ومعنوية.
- دراسة الفروق بقيمة (SPO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول) واضحة ومعنوية.

### ثانيا دراسة فروق الغازات بين القبول واليوم الثاني :

كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (21).

| المتوسط عند القبول | المتوسط في اليوم الثاني | P-Value | التفسير           |
|--------------------|-------------------------|---------|-------------------|
| 7.27               | 7.38                    | 0.000   | يوجد فروق معنوية  |
| 34.53              | 37.10                   | 0.370   | لا يوجد فروق هامة |
| 38.32              | 66.14                   | 0.000   | يوجد فروق معنوية  |
| 17.34              | 23                      | 0.000   | يوجد فروق معنوية  |
| 73.67              | 93.28                   | 0.000   | يوجد فروق معنوية  |
| PH                 |                         |         |                   |
| PCO2               |                         |         |                   |
| PO2                |                         |         |                   |
| HCO3               |                         |         |                   |
| SPO2               |                         |         |                   |

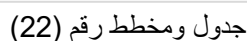


جدول ومخطط رقم (21)

- دراسة الفروق بقيمة (PH) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثاني) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (PCO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.370) **أكبر** من مستوى الدلالة (0.05) أي لا يوجد فروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثاني).
- بدراسة الفروق بقيمة (PO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثاني) واضحة ومعنوية.

- ### ثالثا دراسة فروق الغازات بين القبول واليوم الثالث :

### الفرق بالمتوسطات بين القبول واليوم الثالث



- بدراسة الفروق بقيمة (PH) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (PCO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.181) أكبر من مستوى الدلالة (0.05) أي لا يوجد فروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث).
- بدراسة الفروق بقيمة (PO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (HCO3) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (SPO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث) واضحة ومعنوية.

#### رابعاً مقارنة الفروق اليوم الاول والثاني مع الثاني والثالث :

تم توضيح الفروق في الجدول رقم (23).

| P-Value             |                                       | P-Value             |                                      |      |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|------|
| التفسير             | مقارنة الفرق بين اليوم الثاني والثالث | التفسير             | مقارنة الفرق بين اليوم الأول والثاني |      |
| لا يوجد فروق معنوية | 0.246                                 | يوجد فروق معنوية    | 0.017                                | PH   |
| لا يوجد فروق معنوية | 0.418                                 | لا يوجد فروق معنوية | 0.123                                | PCO2 |
| يوجد فروق معنوية    | 0.002                                 | يوجد فروق معنوية    | 0.040                                | PO2  |
| لا يوجد فروق معنوية | 0.083                                 | يوجد فروق معنوية    | 0.005                                | HCO3 |
| لا يوجد فروق معنوية | 0.206                                 | يوجد فروق معنوية    | 0.004                                | SPO2 |

جدول رقم (23)

عند تطبيق البروتكول كان هنالك فروق معنوية هامة بين اليومين الاول و الثاني في كل من PH, PO2, HCO3, SPO2, في حين غابت هذه الفروق عند المقارنة بين اليومين الثاني والثالث في جميع القياسات المتوسطة ل PH, HCO3, SPO2, واستمرت موجودة كقيمة هامة ل P-Value في PO2 .

## التقييم الدوراني خلال مراحل الدراسة:

تم فحص جميع الولدان فحص قلبي دوراني عند القبول وخلال مراحل الدراسة مع أخذ سلسلة من القياسات المتتالية لعدد ضربات القلب (HR)، زمن عدد الامتلاء الشعري (CRT)، والضغط النقباضي (S)، الانبساطي (D)، وحساب الضغط المتوسطي (M) في كل مرة.

■ التقييم الدوراني عند القبول موضح في الجدول رقم (24).

| Max | Min | SD   | Mean  | الوضع القلبي الدوراني عند القبول |    |
|-----|-----|------|-------|----------------------------------|----|
| 180 | 140 | 11.3 | 164.1 | HR                               |    |
| 6   | 2   | 1.3  | 4.2   | CRT                              |    |
| 85  | 50  | 11   | 63.7  | S                                | BP |
| 45  | 20  | 7.1  | 34.2  | D                                |    |
| 55  | 30  | 7.8  | 44.07 | M                                |    |

جدول رقم (24)

■ التقييم الدوراني في اليوم الأول موضح في الجدول رقم (25).

| Max | Min | SD  | Mean  | الوضع القلبي الدوراني في اليوم الأول |    |
|-----|-----|-----|-------|--------------------------------------|----|
| 170 | 130 | 9.4 | 143.2 | HR                                   |    |
| 5   | 2   | 0.6 | 3.10  | CRT                                  |    |
| 80  | 65  | 5   | 70.6  | S                                    | BP |
| 40  | 30  | 2.4 | 38.9  | D                                    |    |
| 53  | 40  | 3.1 | 49    | M                                    |    |

جدول رقم (25)

■ التقييم الدوراني في اليوم الثاني موضح في الجدول رقم (26).

| Max | Min | SD   | Mean  | الوضع القلبي الدوراني في اليوم الثاني |    |
|-----|-----|------|-------|---------------------------------------|----|
| 180 | 120 | 13.2 | 137.5 | HR                                    |    |
| 5   | 2   | 0.7  | 2.9   | CRT                                   |    |
| 80  | 50  | 7.3  | 72.8  | S                                     | BP |
| 45  | 30  | 3.3  | 39.1  | D                                     |    |
| 57  | 40  | 4.7  | 50.1  | M                                     |    |

جدول رقم (26)

- التقييم الدوراني في اليوم الثالث موضح في الجدول رقم (27).

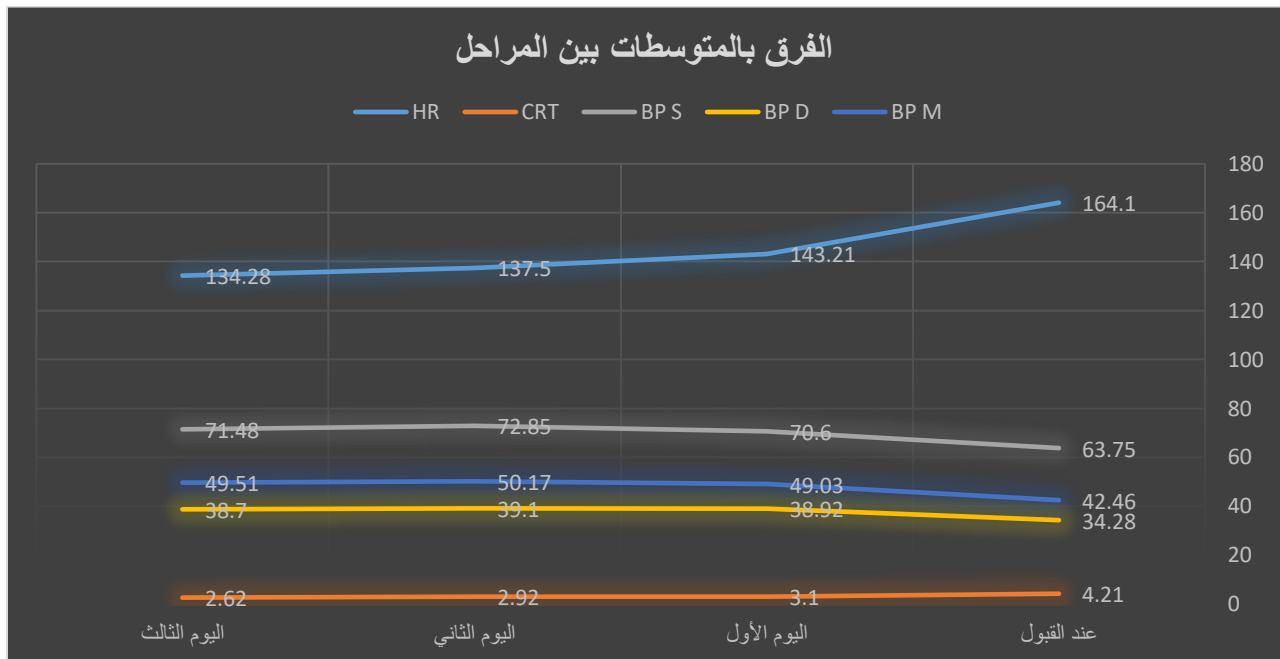
| Max | Min | SD   | Mean  | الوضع القلبي الدوراني في اليوم الثالث |    |
|-----|-----|------|-------|---------------------------------------|----|
| 180 | 120 | 14.5 | 134.2 | HR                                    |    |
| 6   | 2   | 1    | 2.63  | CRT                                   |    |
| 80  | 50  | 8.1  | 71.4  | S                                     | BP |
| 45  | 20  | 5.4  | 38.7  | D                                     |    |
| 55  | 30  | 5.9  | 49.5  | M                                     |    |

جدول رقم (27)

- تمت المقارنة بين قيم متوسطات التقييم الدوراني منذ القبول وخلال مراحل الدراسة كما هو موضح في الجدول رقم (28) والمخطط رقم (28).

| اليوم الثالث | اليوم الثاني | اليوم الأول | عند القبول | الوضع القلبي الدوراني |    |
|--------------|--------------|-------------|------------|-----------------------|----|
| 134.28       | 137.5        | 143.21      | 164.10     | HR                    |    |
| 2.62         | 2.92         | 3.10        | 4.21       | CRT                   |    |
| 71.48        | 72.85        | 70.60       | 63.75      | S                     | BP |
| 38.70        | 39.10        | 38.92       | 34.28      | D                     |    |
| 49.51        | 50.17        | 49.03       | 44.07      | M                     |    |

جدول رقم (28)

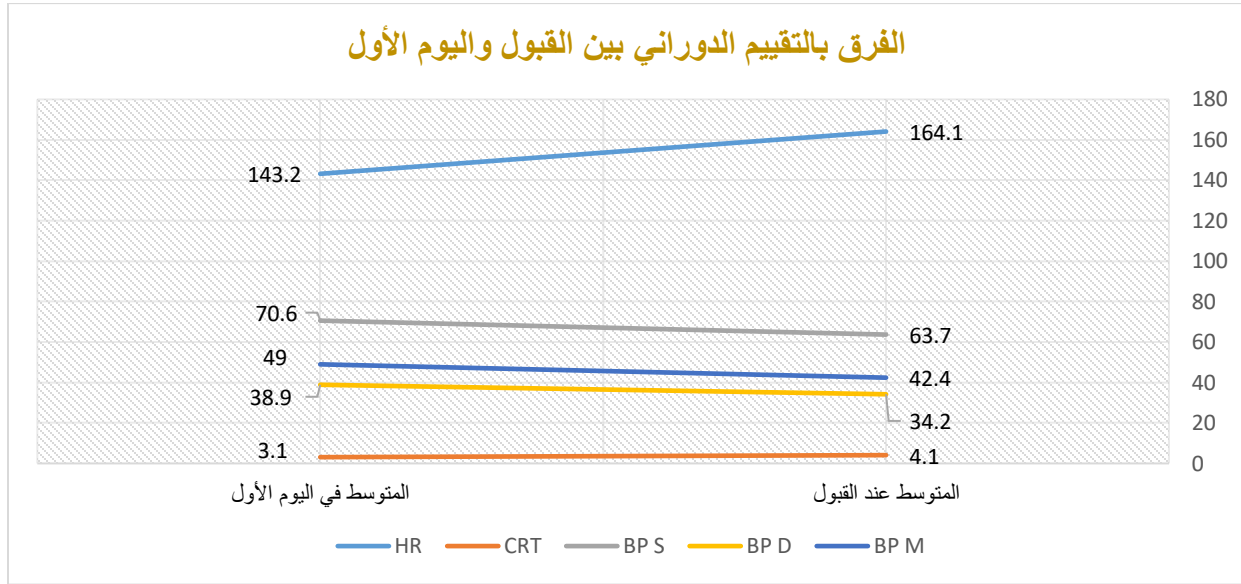


مخطط رقم (28)

### مقارنة التقييم الدوراني بين القبول واليوم الاول :

تم دراسة الفرق بين متوسطات التقييم الدوراني بين القبول واليوم الاول وحساب P-Value في الجدول والمخطط رقم (29).

| التفسير          | P-Value | اليوم الأول | القبول |     |
|------------------|---------|-------------|--------|-----|
| يوجد فروق معنوية | 0.000   | 143.2       | 164.1  | HR  |
| يوجد فروق معنوية | 0.000   | 3.10        | 4.1    | CRT |
| يوجد فروق معنوية | 0.004   | 70.6        | 63.7   | S   |
| يوجد فروق معنوية | 0.002   | 38.9        | 34.2   | D   |
| يوجد فروق معنوية | 0.005   | 49          | 44.07  | M   |
|                  |         |             |        | BP  |



جدول ومخطط رقم (29)

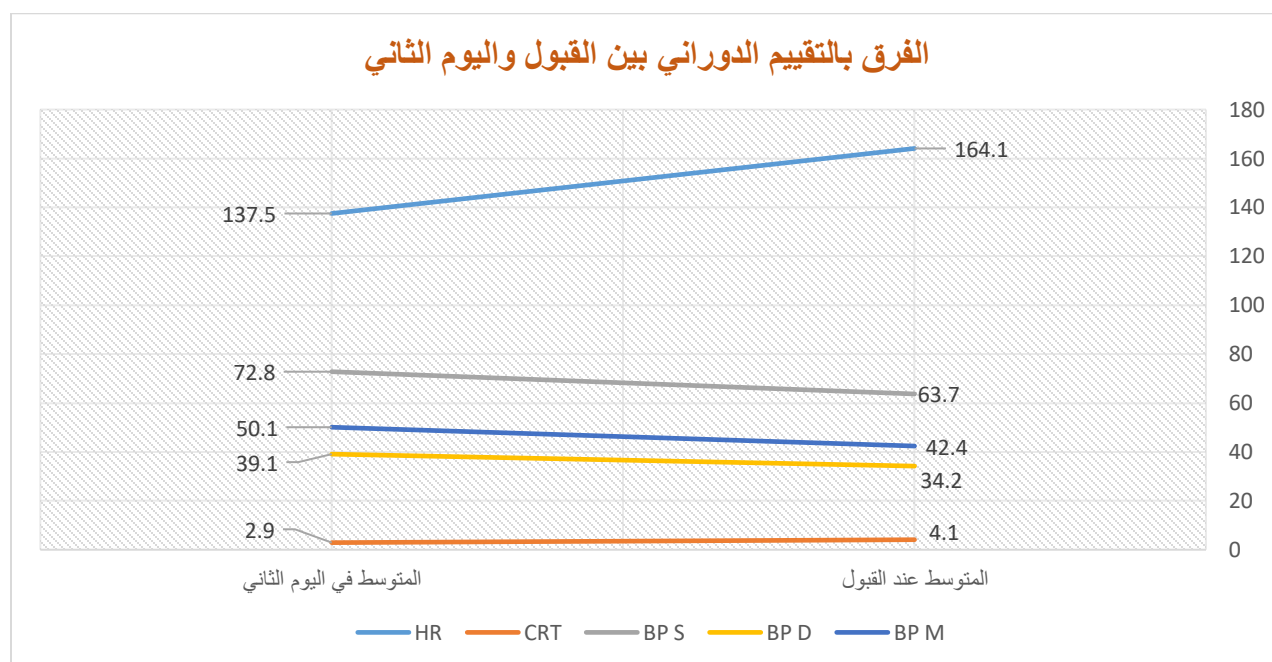
- بدراسة الفرق بقيمة (HR) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفرق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفرق بقيمة (CRT) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفرق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفرق بقيمة (S) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.004) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفرق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول) واضحة ومعنوية.

- بدراسة الفروق بقيمة (D) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.002) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (M) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.005) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الأول) واضحة ومعنوية.

### مقارنة التقييم الدوراني بين القبول واليوم الثاني :

تم دراسة الفرق بين متوسطات التقييم الدوراني بين القبول واليوم الثاني , وحساب P-Value في الجدول والمخطط رقم (30).

| التفسير          | P-Value | الثاني | القبول |     |    |
|------------------|---------|--------|--------|-----|----|
| يوجد فروق معنوية | 0.000   | 137.5  | 164.1  | HR  |    |
| يوجد فروق معنوية | 0.000   | 2.9    | 4.1    | CRT |    |
| يوجد فروق معنوية | 0.000   | 72.8   | 63.7   | S   | BP |
| يوجد فروق معنوية | 0.000   | 39.1   | 34.2   | D   |    |
| يوجد فروق معنوية | 0.000   | 50.1   | 44.07  | M   |    |

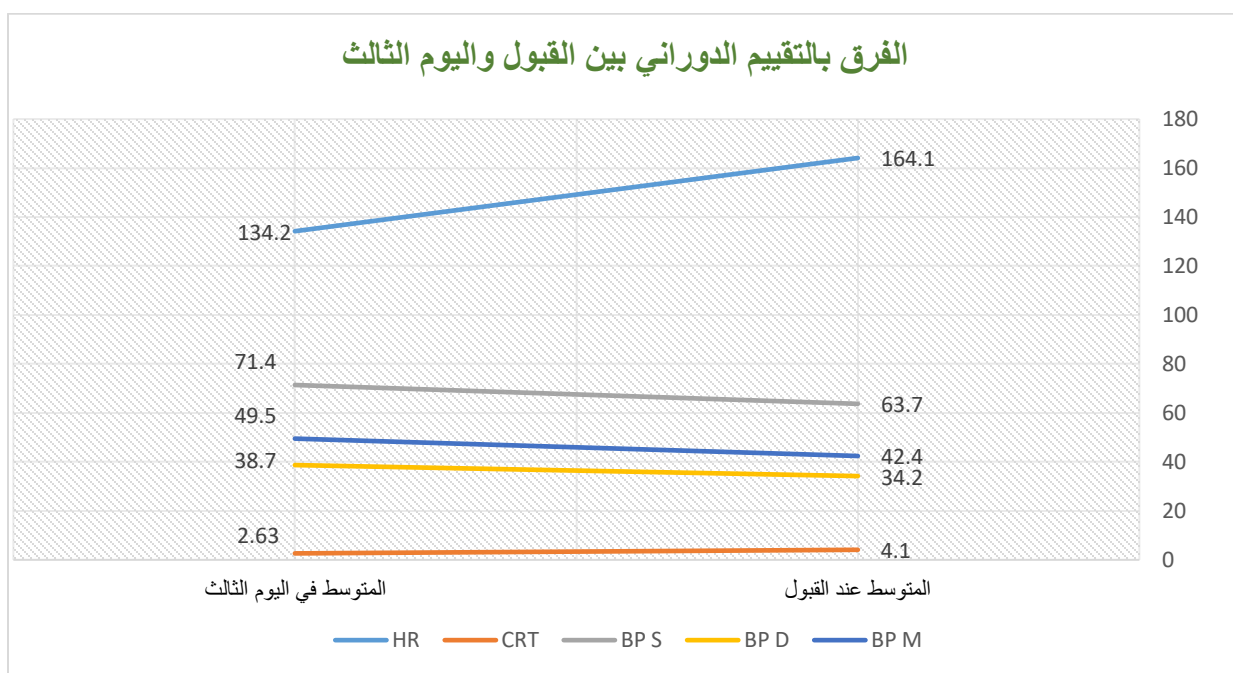


جدول ومخطط رقم (30)

### مقارنة التقييم الدوراني بين القبول واليوم الثالث:

تم دراسة الفرق بين متوسطات التقييم الدوراني بين القبول واليوم الثالث , وحساب P-Value في الجدول والمخطط رقم (31).

| التفسير          | P-Value | اليوم الثالث | القبول |     |
|------------------|---------|--------------|--------|-----|
| يوجد فروق معنوية | 0.000   | 134.2        | 164.1  | HR  |
| يوجد فروق معنوية | 0.000   | 2.63         | 4.1    | CRT |
| يوجد فروق معنوية | 0.001   | 71.4         | 63.7   | S   |
| يوجد فروق معنوية | 0.002   | 38.7         | 34.2   | D   |
| يوجد فروق معنوية | 0.001   | 49.5         | 4.07   | M   |
|                  |         |              |        | BP  |



جدول ومخطط رقم (31)

- بدراسة الفروق بقيمة (HR) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (CRT) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (S) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.001) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث) واضحة ومعنوية.

- بدراسة الفروق بقيمة (D) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.002) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (M) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.001) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05) أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول واليوم الثالث) واضحة ومعنوية.

### مقارنة الفروق بين اليوم الاول والثاني مع الثاني والثالث :

تمت مقارنة الفروق بين اليوم الاول والثاني مع الثاني والثالث ووضحت النتائج في الجداول رقم (32)

| P-Value             |                                       | P-Value             |                                      |     |    |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|-----|----|
| التفسير             | مقارنة الفرق بين اليوم الثاني والثالث | التفسير             | مقارنة الفرق بين اليوم الأول والثاني |     |    |
| لا يوجد فروق معنوية | 0.194                                 | يوجد فروق معنوية    | 0.004                                | HR  |    |
| لا يوجد فروق معنوية | 0.85                                  | لا يوجد فروق معنوية | 0.125                                | CRT |    |
| لا يوجد فروق معنوية | 0.265                                 | لا يوجد فروق معنوية | 0.161                                | S   | BP |
| لا يوجد فروق معنوية | 0.443                                 | لا يوجد فروق معنوية | 0.745                                | D   |    |
| لا يوجد فروق معنوية | 0.334                                 | لا يوجد فروق معنوية | 0.211                                | M   |    |

جدول رقم (32)

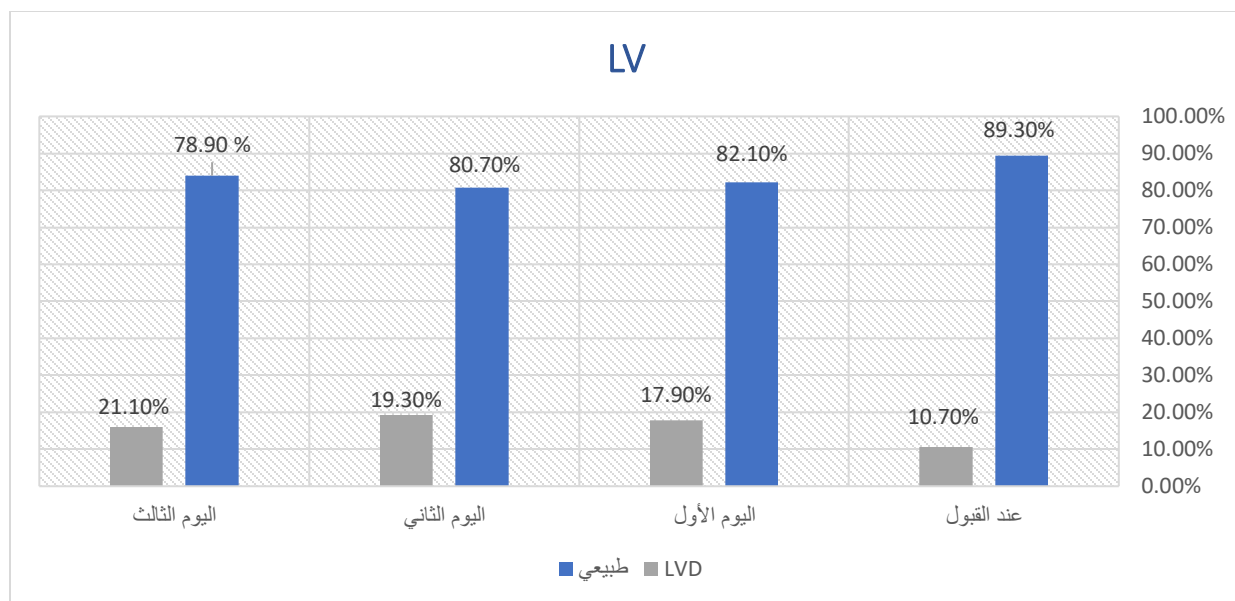
### موجودات الايكو

#### البطين الايسر Left Ventriculer LV:

كان البطين الايسر سوي الحجم والحركة عند 25 من الولدان و متوسع مع سلامة الوظيفة عند 3 ولدان عند القبول, بتطبيق البروتكول أصبح 5 من الولدان يعانون من توسع البطين الأيسر في اليوم الاول والثاني ثم 4 في اليوم الثالث. وضحت النتائج في الجدول رقم (33) والمخطط رقم (33).

| LV    | عند القبول  | اليوم الأول | اليوم الثاني | اليوم الثالث |
|-------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| طبيعي | 25<br>%89.3 | 23<br>%82.1 | 21<br>%80.7  | 15<br>%78.9  |
| LVD   | 3<br>%10.7  | 5<br>%17.9  | 5<br>%19.3   | 4<br>%21.1   |

جدول رقم (33)

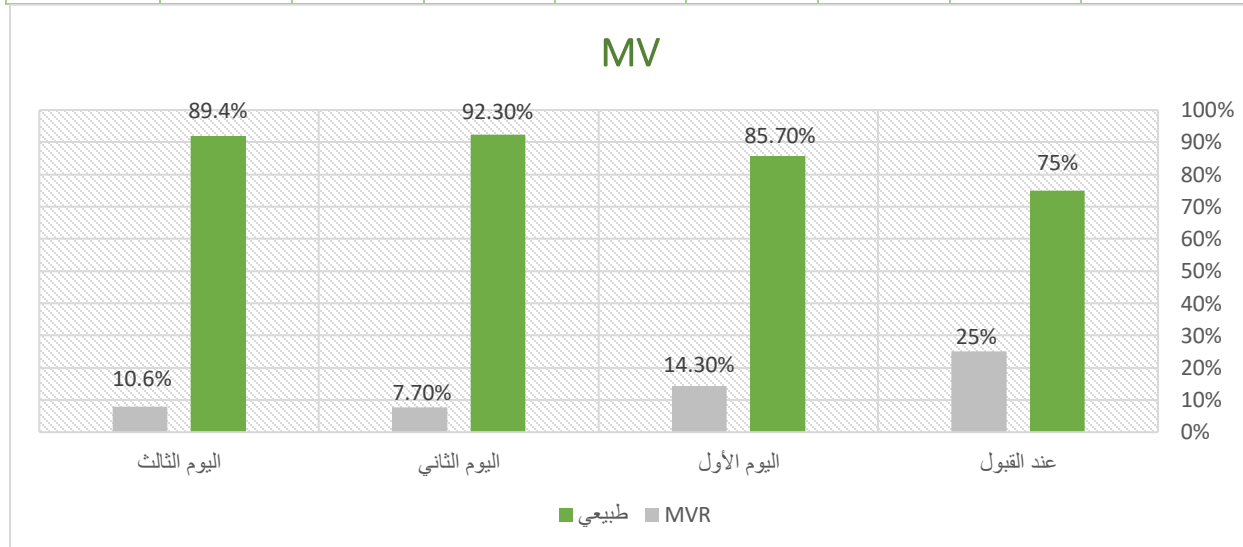


مخطط رقم (33)

### الصمام التاجي Mitral Valve MV :

كان الصمام التاجي سوي عند 21 من الولدان مع قصور تاجي MR عند 7 ولدان عند القبول , وبتطبيق البروتوكول تراجع القصور الى 4 في اليوم الاول ثم 2 في اليوم الثاني والثالث . كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (34).

| MV        | عند القبول | اليوم الأول | اليوم الثاني | اليوم الثالث |
|-----------|------------|-------------|--------------|--------------|
| <b>N</b>  | 21         | 24          | 24           | 17           |
|           | 75%        | 85.7%       | 92.3%        | 89.4%        |
| <b>MR</b> | 7          | 4           | 2            | 2            |
|           | 25%        | 14.3%       | 7.7%         | 10.6%        |

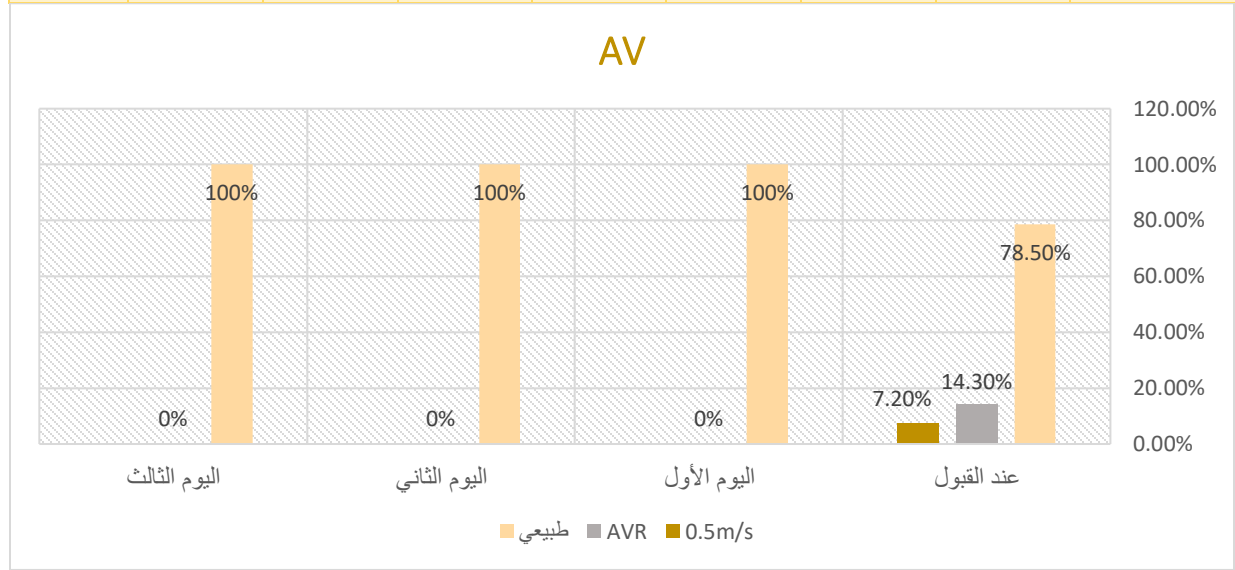


مخطط وجدول رقم (34)

### الصمام الأبهري AV Arotic Valve :

الصمام الأبهري كان سوي عند 22 وليد , قصور ابهري عند 4 , نقص جريان (Blood Flow)  $\leq 0.5m/s$  عند 2 من الولدان عند القبول , عند البدء بالبروتوكول العلاجي اصبح الصمام سوي عند كل الولدان في الايام التالية. كما هو موضح ضمن الجدول والمخطط (35).

| AV                  | عند القبول  | اليوم الأول | اليوم الثاني | اليوم الثالث |
|---------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| N                   | 22<br>%78.5 | 28<br>%100  | 26<br>%100   | 19<br>%100   |
| AVR                 | 4<br>%14.3  | 0<br>%0     | 0<br>%0      | 0<br>%0      |
| BF $\leq$<br>0.5m/s | 2<br>%7.2   |             |              |              |



جدول ومخطط رقم (35)

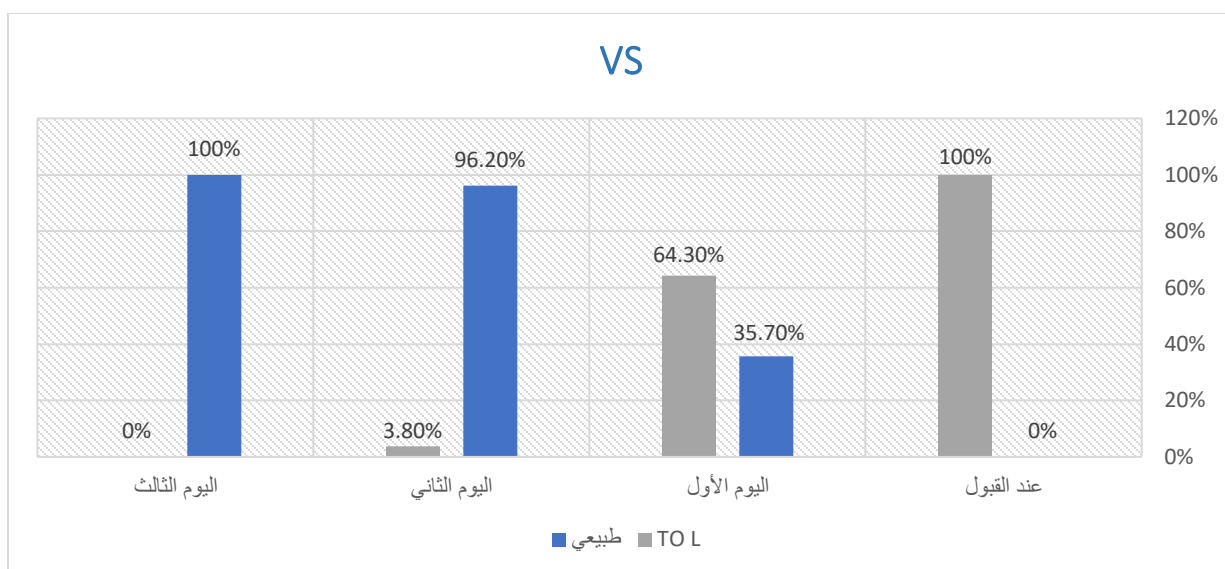
### الحجاب بين البطينين VS Ventricular Septal :

الحجاب بين البطينين كان منزاحا للأيسر ضاغطا البطين الأيسر عند كل الولدان في العينة عند القبول, وبتطبيق البروتوكول العلاجي عاد الى الوضع التشريحي السوي عند 10 منهم وبقي منزاحا للأيسر عند 18 في اليوم الاول , في حين أصبح سويا عند 25 وليد و منزاحا عند وليد واحد في اليوم الثاني ليعود سوي عند كل ولدان اليوم الثالث .

كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (36).

| VS     | عند القبول | اليوم الأول | اليوم الثاني | اليوم الثالث |
|--------|------------|-------------|--------------|--------------|
| N      | 0<br>%0    | 10<br>%35.7 | 25<br>%96.2  | 19<br>%100   |
| to - L | 28<br>%100 | 18<br>%64.3 | 1<br>%3.8    | 0<br>%0      |

جدول رقم (36)

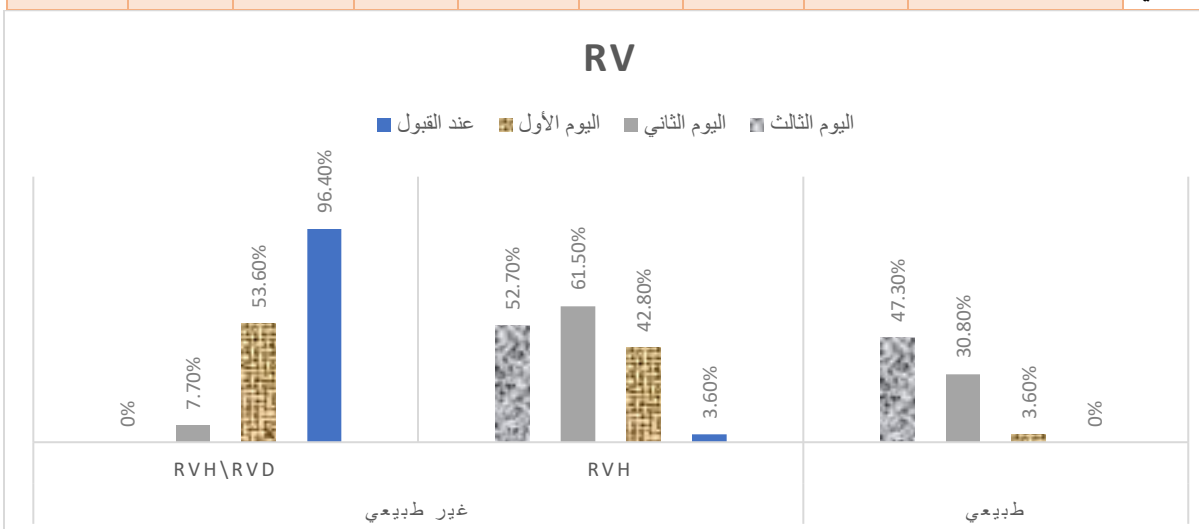


مخطط رقم (37)

### البطين الايمن RV Right Ventricular :

RV كان متضخما عند ولید واحد, متضخما ومتوسعا عند 27 ولید عند القبول , وبتطبيق البروتكول عاد طبيعي تماما N عند ولید واحد, و متضخما RVH فقط عند 12 ولید ومتضخما ومتوسعا RVH\RVVD عند 15 ولید في اليوم الاول , في الثاني عاد N عند 8 , RVH عند 16 ولید , في حين كان 2 فقط RVH\RVVD , في اليوم الثالث عاد N عند 9 ولدان, RVH عند 10 ولدان.جدول ومخطط رقم(38).

| RV        |          | عند القبول |       | اليوم الأول |       | اليوم الثاني |       | اليوم الثالث |       |
|-----------|----------|------------|-------|-------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| N         |          | 0          | 0%    | 1           | 3.6%  | 8            | 30.8% | 9            | 47.3% |
| غير طبيعي | RVH      | 1          | 3.6%  | 12          | 42.8% | 16           | 61.5% | 10           | 52.7% |
|           | RVH\RVVD | 27         | 96.4% | 15          | 53.6% | 2            | 7.7%  | 0            | 0%    |

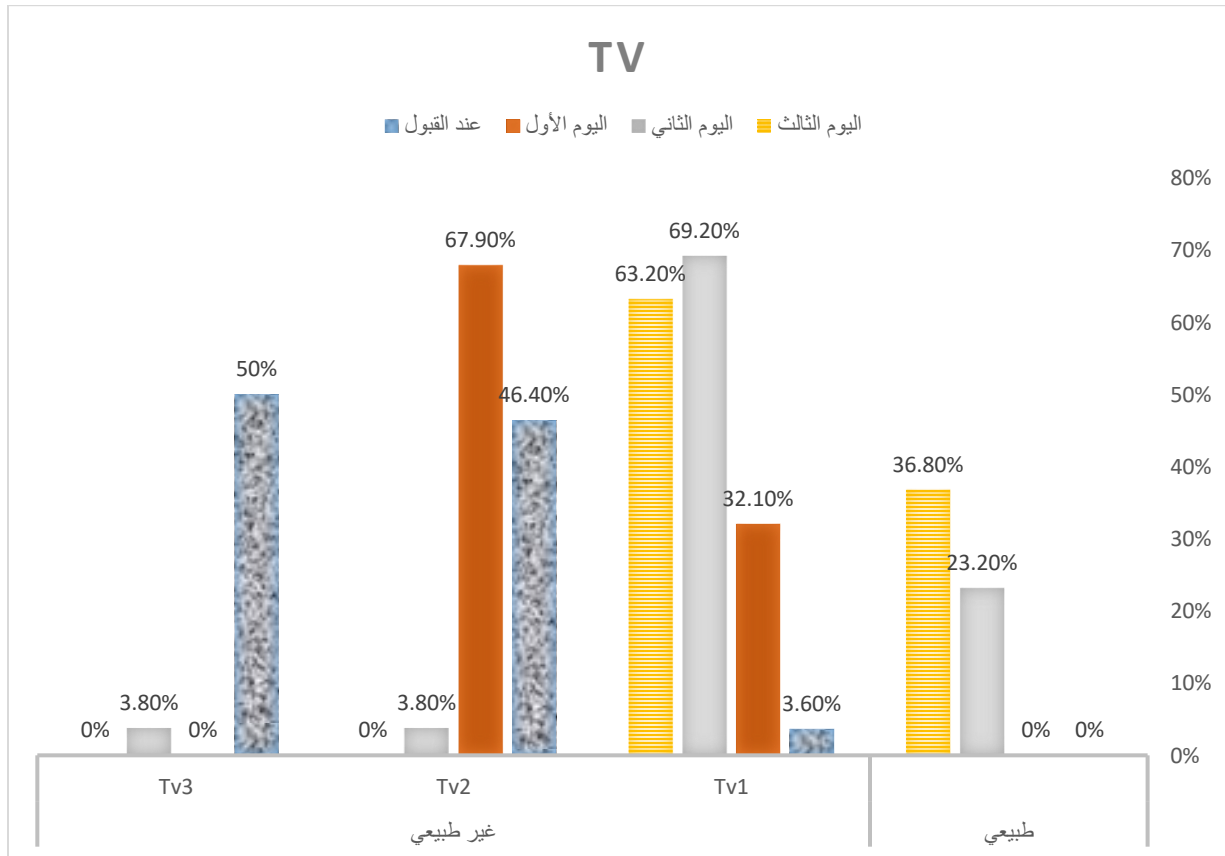


جدول ومخطط رقم (38)

### الصمام مثلث الشرف Tricuspid Valve TV :

بدراسة الصمام ثلاثي الشرف عند القبول كان يوجد قصور TVR Insufficiency(Regurgitation) فيه عند كل الولدان عند القبول بدرجاته المختلفة حيث عانى وليدا واحدا من قصور درجة أولى TVR1 , و 13 وليد من قصور درجة ثانية TVR2 , 14 وليد من قصور درجة ثالثة TVR3 , بتطبيق البروتكول أصبح TVR1 9 ولدان , TVR2 19 وليد في نهاية اليوم الاول , ثم عاد 6 ولدان طبيعى مع TVR1 18 وليد و وليد واحد TVR2 واحدا TVR3 في اليوم الثاني , ليعود طبيعيا عند 7 ولدان و TVR1 عند 12 وليد في نهاية اليوم الثالث . كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (39).

| TV        |      | عند القبول |       | اليوم الأول |       | اليوم الثاني |       | اليوم الثالث |
|-----------|------|------------|-------|-------------|-------|--------------|-------|--------------|
| N         |      | 0          | %0    | 0           | %0    | 6            | %23.2 | 7<br>%36.8   |
| غير طبيعي | TVR1 | 1          | %3.6  | 9           | %32.1 | 18           | %69.2 | 12<br>%63.2  |
|           | TVR2 | 13         | %46.4 | 19          | %67.9 | 1            | %3.8  | 0<br>%0      |
|           | TVR3 | 14         | %50   | 0           | %0    | 1            | %3.8  | 0<br>%0      |

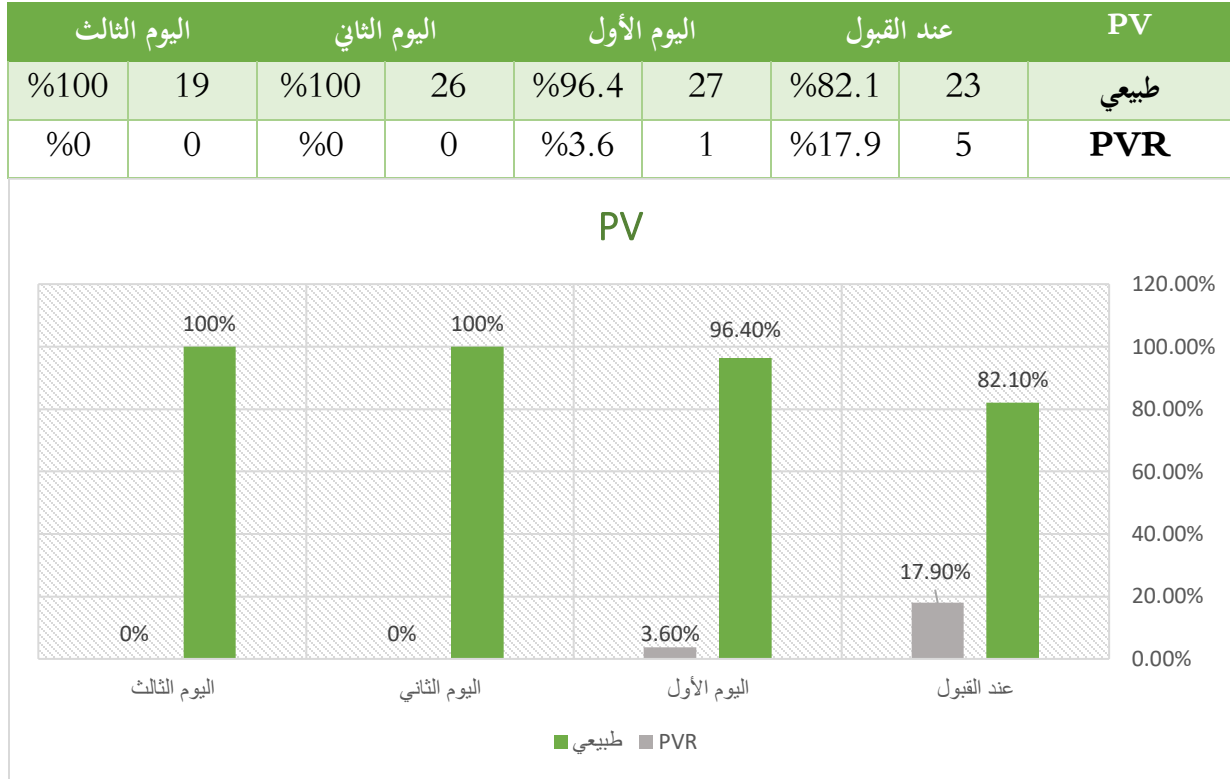


جدول ومخطط رقم (39)

### الصمام الرئوي PV Pulmonary Valve :

عند القبول كان الصمام الرئوي سوي عند 23 وليدولاحظنا قصور (Insufficiency(Regurgitation) PVR عند 5 ولدان , مع تطبيق البروتوكول تراجع PVR الى وليد واحد في نهاية اليوم الاول ومع 27 سوي وعاد طبيعيا عند كل الولدان في نهاية اليوم الثاني والثالث .

كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (40).



### الضغط الانقباضي في البطين الايمن RVSP Right Ventricular Systolic Prusure :

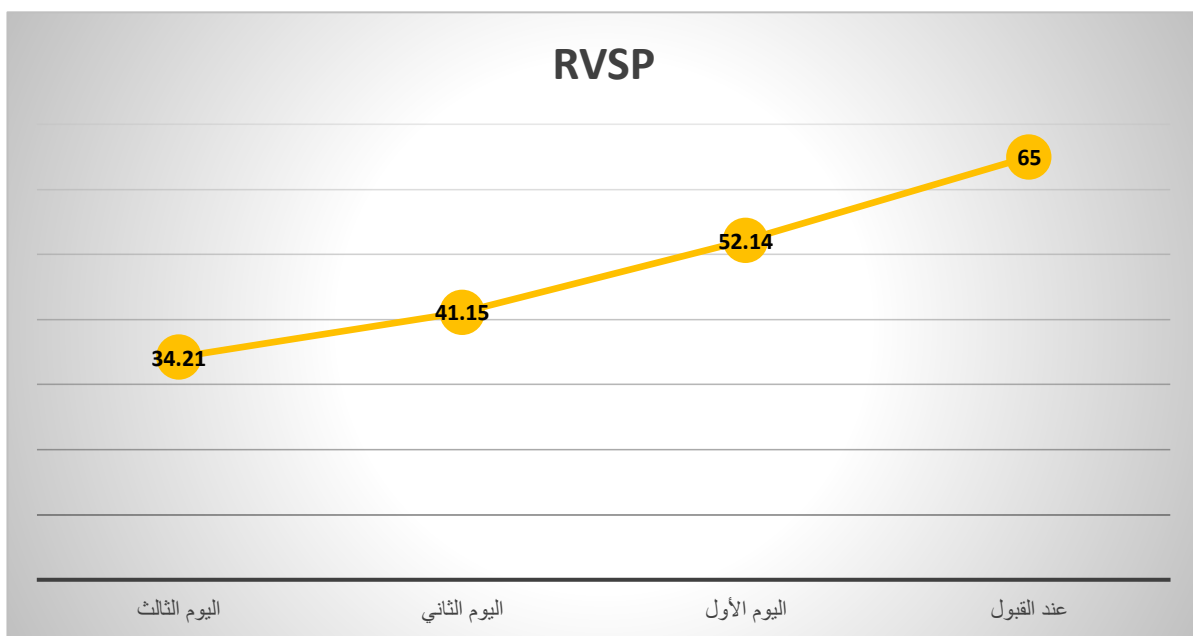
- تم حساب الضغط الانقباضي للبطين الأيمن **RVSP** من خلال دراسة الممال عبر الصمام مثلث الشرف وإضافة 10 mmHg (ضغط الأذينة اليمنى) , كان المتوسط عند القبول 65 mmHg مع  $SD=7.69$  , مع تطبيق البروتوكول تراجع الى 52.14 mmHg مع  $SD=7.98$  في اليوم الاول , ثم الى 41.15 mmHg  $SD=7.91$  في نهاية اليوم الثاني , ثم الى 34.21 mmHg مع  $SD=4.79$  , كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (41).
  - ثم قمنا بمقارنة قيم RVSP بين مختلف مراحل الدراسة :
1. عند القبول واليوم الأول: يوجد فروق هامة بين المرحلتين بقيمة احتمالية ( $P\text{-Value}=0.000$ ).
  2. عند القبول واليوم الثاني: يوجد فروق هامة بين المرحلتين بقيمة احتمالية ( $P\text{-Value}=0.000$ ).

3. عند القبول واليوم الثالث: يوجد فروق معنوية هامة بقيم (RVSP) بين مرحلة القبول واليوم الثالث بقيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة أي يوجد فروق هامة بين القيمتين والتغير باتجاه الانخفاض.

4. بين اليوم الأول والثاني: يوجد فروق هامة بين المرحلتين بقيمة احتمالية (P-Value=0.000)

5. بين اليوم الثاني والثالث: يوجد فروق هامة بين المرحلتين بقيمة احتمالية (P-Value=0.000)

| Max | Min | SD   | Mean  | N  | RVSP         |
|-----|-----|------|-------|----|--------------|
| 75  | 50  | 7.69 | 65    | 28 | عند القبول   |
| 70  | 40  | 7.98 | 52.14 | 28 | اليوم الأول  |
| 50  | 30  | 7.91 | 41.15 | 26 | اليوم الثاني |
| 40  | 30  | 4.79 | 34.21 | 19 | اليوم الثالث |

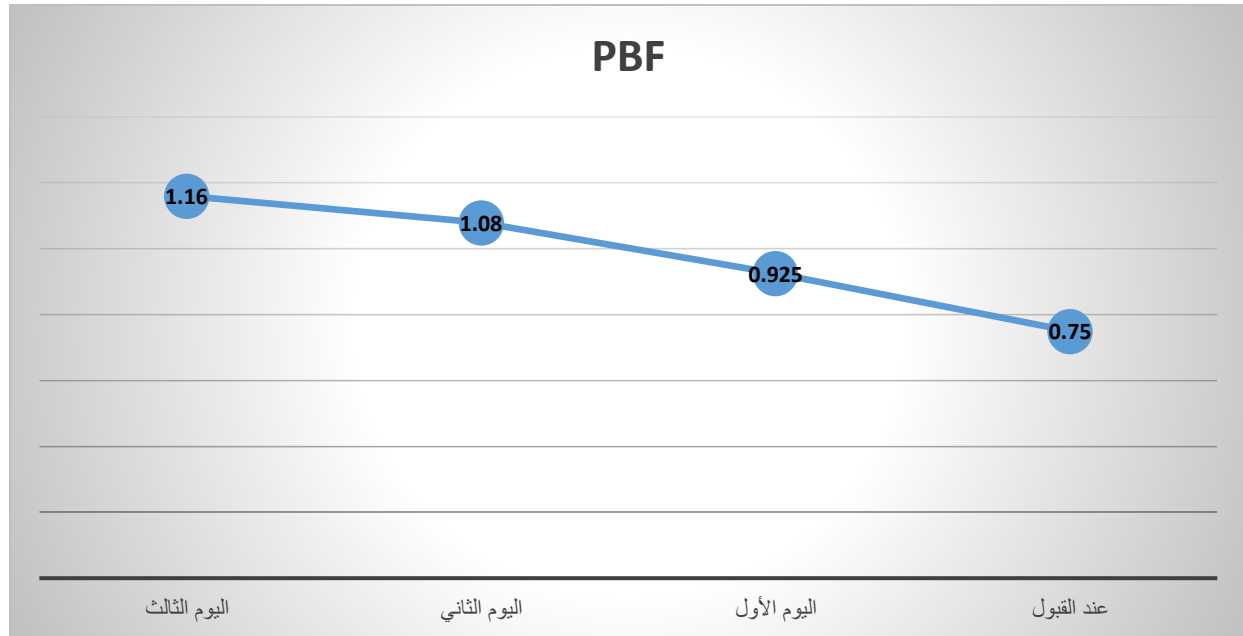


جدول ومخطط رقم (41)

### الجريان الرئوي PBF : Pulmonary Blood Flow

- تم حساب الجريان الرئوي PBF عند القبول لكل ولدان فكان المتوسط 0.75 م/ثا جريان نموذج ارتفاع المقاومة الرئوية , ومع تطبيق البروتوكول تم مراقبة الجريان ليلاحظ تحسنه الى 0.93 م/ثا في اليوم الاول, ثم 1.08 م/ثا و 1.16 م/ثا, مع تبدل نموذج الجريان الى السوي في كل من اليومين الثاني و الثالث على التوالي. كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (41).
- بدراسة المقارنة بين قيم PBF عند القبول واليوم الثالث , كانت (P-Value = 0.000) أصغر من مستوى الدلالة أي يوجد فروق هامة بين القيمتين والتغير باتجاه الارتفاع .

| Max | Min | SD   | Mean  | N  | PBF          |
|-----|-----|------|-------|----|--------------|
| 1   | 0.5 | 0.26 | 0.75  | 28 | عند القبول   |
| 1.2 | 0.6 | 0.18 | 0.925 | 28 | اليوم الأول  |
| 1.2 | 0.7 | 0.15 | 1.08  | 26 | اليوم الثاني |
| 1.3 | 1   | 0.24 | 1.16  | 19 | اليوم الثالث |



جدول ومخطط رقم (41)

### القناة الشريانية PDA :

عند القبول كانت القناة الشريانية مفتوحة عند 18 وليد ( 64.3%) في حين كانت مغلقة عند 10 ولدان, بمتوسط قطر 2.78 ملم وجريان شنت أيسر- أيمن عند 7 منهم (بممال ضغط ضئيل 10.71 ملم زئبقي ) وجريان متعكس أو أيمن- أيسر عند 11 وليد , في نهاية اليوم الاول من تطبيق البروتوكول بقيت مفتوحة عند 15 (53.6%) وليد بمتوسط قطر 2.6 ملم وجريان أيسر- أيمن عند 11 منهم (بمتوسط ممال

18.63 ملم زئبقي) وجريان أيمن - أيسر أو متعاكس عند 4 ولدان . مع نهاية اليوم الثاني بقيت مفتوحة عند 8 ولدان فقط ( 30.8 % ) بمتوسط قطر 3.06 ملم وجريان أيسر- أيمن (بممال ضغط 28.75 ملم زئبقي ) بدون أي شنت متعاكس أو أيمن - أيسر ,وبنهاية اليوم الثالث بقيت مفتوحة عند 7 ولدان بمتوسط قطر 3.28 ملم وجميعها مع شنت أيسر- أيمن بممال ضغط 31.71 ملم زئبقي.

وضح ذلك في الجدولين (42),(43)على التوالي.

| Close |       | Open |       | PDA          |
|-------|-------|------|-------|--------------|
| 10    | %35.7 | 18   | %64.3 | عند القبول   |
| 13    | %46.4 | 15   | %53.6 | اليوم الأول  |
| 18    | %69.2 | 8    | %30.8 | اليوم الثاني |
| 12    | %63.2 | 7    | %36.8 | اليوم الثالث |

جدول رقم (42)

| الشنت متعاكس أو<br>R-L | الشنت & الممال<br>L-R | Max | Min | المتوسط<br>(القطر) | N  | PDA          |
|------------------------|-----------------------|-----|-----|--------------------|----|--------------|
| 11                     | (10.71)7              | 5   | 2   | 2.78               | 18 | عند القبول   |
| 4                      | (18.63)11             | 5   | 1.5 | 2.6                | 15 | اليوم الأول  |
| 0                      | (28.75)8              | 5   | 2   | 3.06               | 8  | اليوم الثاني |
| 0                      | (31.71)7              | 5   | 2   | 3.28               | 7  | اليوم الثالث |

جدول رقم (43)

#### ايكو القلب بعد الإيقاف :

تراجع الضغط الرئوي عند 25 وليد (89.29%) بحيث كان الايكو طبيعيا عند 20 وليد ( 80 % ) , بينما كان هنالك 4 حالات ( 16 %) مع استمرار القناة الشريانية سالكة , وحالة واحدة (4%) تضيق الشريان الرئوي المحيطي PLPS مع ممال ضغط 30 ملم زئبقي. في حين توفي 3 ولدان أثناء العلاج (10.71%) دون استجابة للعلاج.

وضحت النتائج بالجدول رقم (44)

| ايكو القلب بعد الإيقاف | N  | النسبة المئوية | متوسط القطر | متوسط الممال |
|------------------------|----|----------------|-------------|--------------|
| طبيعي                  | 20 | %80            | -           | -            |
| PDA                    | 4  | %16            | 3.75        | 32.5         |
| PLPS                   | 1  | %4             | -           | 30           |

جدول رقم (44)

## التدبير :

### المقويات :

وضع كل الولدان على البروتكول العلاجي (دوبامين , سلدانافيل سلفات ) , مع اضافة ادرينالين عند 12 ولید ( 43 % ) حسب الوضع الدوراني , تم البدء بالميلرينون عند كل الولدان حسب البروتكول العلاجي والرفع التدريجي , في نهاية اليوم الاول توفي وليدان وتابع 26 ولید البروتكول , في نهاية اليوم الثاني حقق 6 من الولدان معايير الشفاء السريري والمخبري والصدوي حيث تم البدء بالخفض التدريجي للميلرينون قبل الوصوع للجرعة العظمى خلال 24 ساعة اللاحقة وباعادة الايكو بعد الايقاف بقي سويا . وتابع 19 ولید البروتكول العلاجي لليوم الثالث .

متوسط المدة الزمنية للمقويات كانت 4.7 يوم مع انحراف معياري SD=1.3 Day. موضح جدول رقم (45)

جرعة الدوبامين ( 5 - 10 ) مكغ/كغ/د.

الادرينالين ( 0.1-1 ) مكغ/كغ/د.

| Max    | Min    | الانحراف المعياري | المتوسط | مدة المقويات (باليوم) |
|--------|--------|-------------------|---------|-----------------------|
| 8 أيام | 3 أيام | 1.3 يوم           | 4.7 يوم |                       |

جدول رقم (45)

### الاكسجين و التهوية الالية :

احتاج 13 ولید لتهوية ميكانيكية ( 46.4 % ) في حين بقي 15 ولید ( 53.6 % ) على أكسجين فقط مع قناع أو خيمة .

متوسط الفترة الزمنية للاكسجين 7.18 يوم . موضحة بالجدول رقم (46).

| Max    | Min    | الانحراف المعياري | المتوسط  | مدة الأكسجين (باليوم) |
|--------|--------|-------------------|----------|-----------------------|
| 15 يوم | 3 أيام | 2.6 يوم           | 7.18 يوم |                       |

جدول رقم (46)

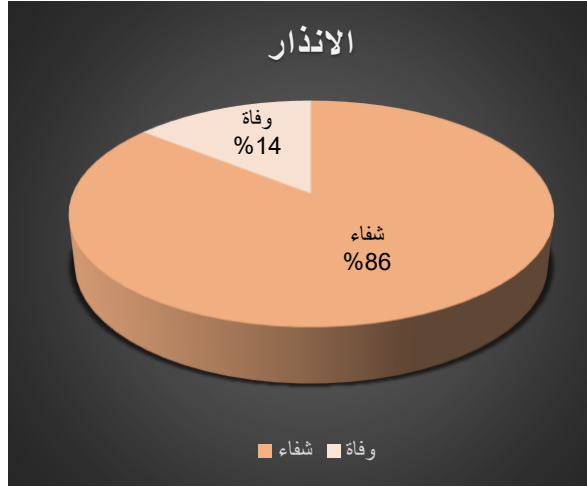
متوسط عيارات التهوية الالية و مدتها موضحة بجدول رقم (47).

| Max     | Min    | الانحراف المعياري | المتوسط | التهوية الآلية              |
|---------|--------|-------------------|---------|-----------------------------|
| 10 أيام | 3 أيام | 2.5 يوم           | 6.5 يوم | مدة التهوية الآلية (باليوم) |
| 30      | 12     | 5.7               | 21.7    | IP                          |
| 8       | 4      | 1.14              | 6.15    | PEEP                        |

جدول رقم (47)

## الانذار:

تم شفاء 24 وليد دون اختلاطات في حين الوفاة كانت عند 4 ولدان اثنان في نهاية اليوم الاول , واحد في نهاية اليوم الثاني ولاحقا توفي وليد بعد عودة الضغط الرئوي طبيعي, و موضح ضمن جدول رقم (48).



| الانذار | العدد | النسبة المئوية |
|---------|-------|----------------|
| شفاء    | 24    | 85.7%          |
| وفاة    | 4     | 14.3%          |
| المجموع | 28    | 100%           |

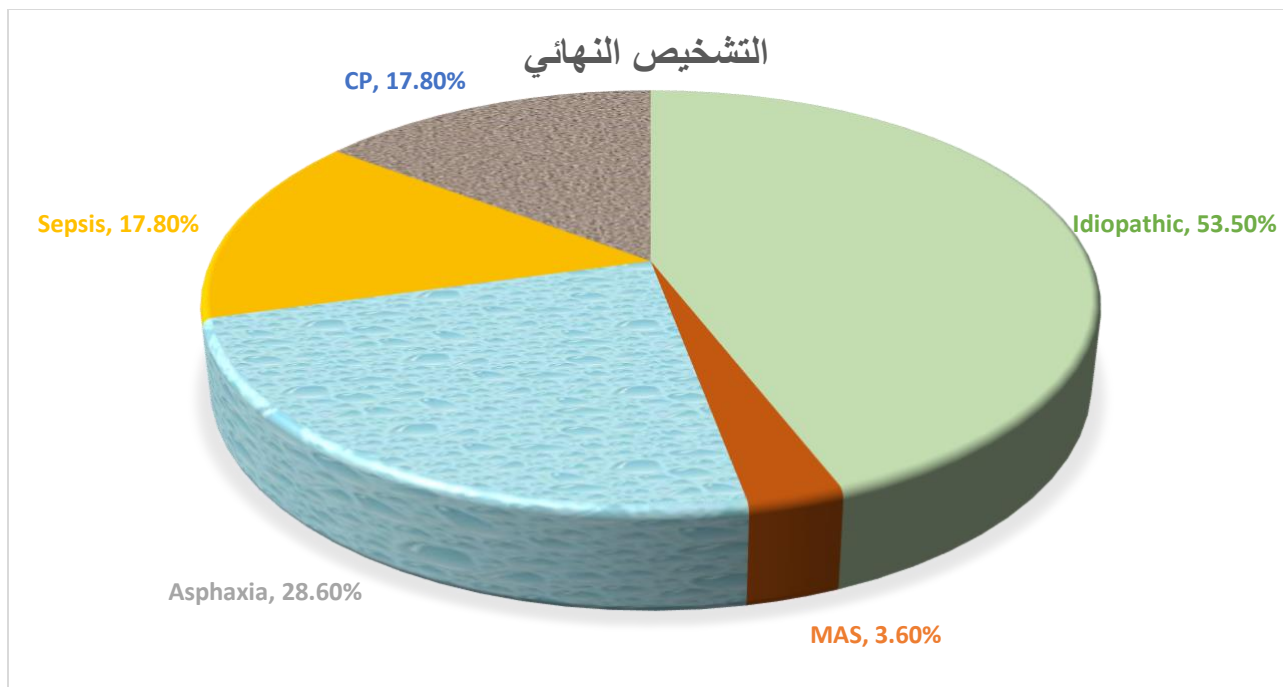
جدول ومخطط رقم (48)

## التشخيص النهائي :

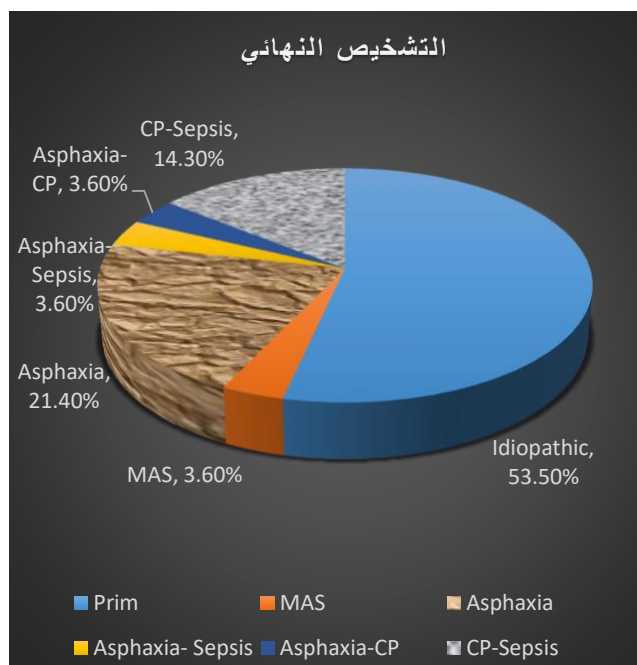
مع وضع التشخيص النهائي كان هنالك 15 وليد عانو من PPHN-idiopathic بنسبة (53.3%) وتوزعت باقي الحالات ل حالة MAS (3.6%), 8 حالات Asphaxia بنسبة (28.6%), 5 حالات Sepsis (17.8%), 5 حالات ذات رئة خلقية CP بنسبة (17.8%). كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (49). مع ملاحظة وجود تداخل بين التشخيص Overlape , كما هو موضح بالجدول والمخطط رقم (50).

| التشخيص النهائي | العدد | النسبة المئوية |
|-----------------|-------|----------------|
| Idiopathic      | 15    | 53.5%          |
| MAS             | 1     | 3.6%           |
| Asphaxia        | 8     | 28.6%          |
| Sepsis          | 5     | 17.8%          |
| CP              | 5     | 17.8%          |

جدول رقم (49)



مخطط رقم (49)



| التشخيص النهائي  | العدد | النسبة المئوية |
|------------------|-------|----------------|
| Idiopathic       | 15    | %53.5          |
| MAS              | 1     | %3.6           |
| Asphaxia         | 6     | %21.4          |
| Asphaxia- Sepsis | 1     | %3.6           |
| Asphaxia-CP      | 1     | %3.6           |
| CP-Sepsis        | 4     | %14.3          |
| المجموع          | 28    | %100           |

جدول ومخطط رقم (50)

## المناقشة :

- في هذه الدراسة التجريبية المعشاة المضبوطة تم متابعة الولدان في شعبتي الحواضن واسعاف الحواضن في مشفى الاطفال الجامعي التابع لجامعة دمشق بين عامي 2019 و 2020 , والذين عانوا من استمرار ارتفاع التوتر الرئوي المتوسط للشديد وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة من ذوي الولدان .
- جميع الولدان كانوا تمام حمل بمتوسط عمر حملي  $2.12 \pm 37.61$  اسبوع حملي , و وزن  $0.50 \pm 2.86$  كغ عند القبول مع نسبة الذكور 61% للاناث 39% (ثلاث أخماس العينة ذكور) , كان متوسط العمر بالساعات عند القبول  $25.6 \pm 47.7$  ساعة و الولادة عند 61% قيصرية (39% ولادة طبيعية) مع قصة حملية طبيعية عند 82% (23 وليد) في حين كان في القصة ارتفاع توتر شرياني عند الام في 10.7% (3 حالات) وسكري حملي عند 3.7% (حالة واحدة) وقصة انتان والدي بولي تناسلي 3.7% (حالة واحدة) , بينما القصة حول الولادة كانت طبيعية عند 68% (19 حالة) واختلطت باختناق عند 28.6% (8 حالات) وقصة صريحة لاستنشاق العقي عند 3.6% (حالة واحدة) , وبقيت القصة العائلية المشابهة سلبية عند كل الولدان .
- كل الولدان كانوا عرضيين بعرضين عاقل, وثلاثة أعراض عند 21% (6 حالات) و أربعة أعراض عند 32% (9 ولدان) . تراوحت الأعراض من العسرة التنفسية بكل مراحلها (تسرع التنفس , السحب الوربي وتحت الاضلاع و فوق و تحت القص بالإضافة الى الطحة ونوب توقف النفس) بحيث تواجدت عند كل الولدان في العينة 100% , مترافقة مع أنين متقطع أو مستمر 100% بشكل دائم , بينما تواجدت الزرقة المستجيبة للاكسجين عند 57% (16 حالة) والمعدنة على الاكسجين عند 43% (12 حالة) , أما عدم الاستقرار الهيموديناميكي الدوراني أو الصدمة فقد تواجدت بأحدى مراحلها عند 46% (13 حالة) وغابت عند 54% (15 حالة) .
- أجري لكل الولدان صورة صدر بسيطة كخطوة أولى في مقارنة ووضع التشخيص السببي للعسرة التنفسية الحادة عند الولدان وكانت طبيعية عند 50% من الحالات (14 حالة) , في حين كانت ضخامة البطين الأيمن واضحة في 25% (7 حالات) وذات رئة خلفية CP في 18% (5 حالات) وأخيرا كان هنالك حالتان من متلازمة الضائقة التنفسية الحادة RDS بنسبة 7% .
- تم اجراء تقييم مخبري شامل لكل ولادان العينة , حيث كان متوسط الصوديوم  $4.1 \pm 137.2$  ميلي مول / دل ضمن الحدود السوية عند كل أفراد العينة , في حين كان البوتاسيوم  $0.75 \pm 4.97$  ميلي مول / دل عن 27 فردا من العينة مع وجود قيمة 7.12 ميلي مول / دل عند وليد عانى من PPHN مع قصور أعضاء متعدد (قصور كلوي) , وبمعايرة الكلس كان ضمن الحدود السوية عند 23 وليدا بمتوسط  $0.66 \pm 9.03$  مغ / دل وكان ناقصا عند 5 ولدان بمتوسط  $0.52 \pm 7.36$  مغ / دل حيث تم البدء بالإصلاح الفوري لنقص الكلس بالتزامن مع إضافة المقويات القلبية باعتبار أن إضافة مقويات Inotropic مع كلس متدني يعتبر عديم الفائدة فلا بد من الإصلاح ومراقبة عودة الكلس الى الحد السوي .
- تم اجراء تقييم كلوي بالمعايرة المصلية للبوله والكرياتين قبل اضافة الميلرينون ذو الطرح الكلوي مع مراقبته في حال وجود أي اضطراب في الوظيفة الكلوية قبل البدء بالرفع التدريجي للميلرينون حسب البروتوكول. كانت البولاه طبيعية عند 21 وليد بمتوسط  $8.31 \pm 26.90$  مغ / دل , ومرتفعة عند 7 ولدان بمتوسط  $31.35 \pm 58.00$  مغ / دل حيث بلغت 90 مغ / دل كاقصى قيمة . في حين كان الكرياتين

- طبيعي عند 18 وليد بمتوسط  $0.10 \pm 0.54$  مغ/ دل و عال عند 10 ولدان بمتوسط  $0.33 \pm 1.24$  مغ / دل مع أقصى قيمة وصلت ل 1.9 مغ/ دل, و تم ملاحظة مايلي:
- وليدان ممن عانوا قصورا كلويا لم يستجيبوا للعلاج الدوائي واستمر تدني الوظيفة الكلوية وتوفيا بنهاية اليوم الاول .
  - كل الولدان الذين اضطربت الوظيفة الكلوية لديهم كان لديهم صدمة مع انخفاض الضغط الشرياني وبناء على ذلك اعتبر القصور الكلوي قبل كلوي تحسن باضافة الدواعم .
  - حالتان ارتفع الكرياتين فقط دون ارتفاع البولة, دون تفسير سببي واضح والذي تراجع لاحقا وعاد سويا مما قد يطرح الخطأ بالمعايرة المخبرية للكرياتين أو البولة .
  - تمت معايرة سكر الدم وكان ضمن الحدود السوية عند كل الولدان بمتوسط  $20.03 \pm 85.23$  مغ / دل, مع إجراء سلسلة من القياسات المتتالية للسكر لضمان بقاءه ضمن الحدود السوية وبالتالي ضمان العمل السوي للمقويات بمستوى العضلة القلبية بالخاصة .
  - تم معايرة خضاب الدم عند القبول لدى كل الولدان لدوره الهام في تحسين السعة الناقلة للاكسجين لمستوى النسيج من جهة وكونه في حال اضطرابه ارتفاعا (احمرار الدم ) أو انخفاضا (فقر الدم الانحلالي ) يدخل ضمن التشخيص السببي لارتفاع الضغط الرئوي . كان الخضاب ضمن الحدود الطبيعية لعمر الوليد عند 25 وليد بمتوسط  $1.5 \pm 14.7$  مغ/ دل .
  - كان هنالك وليدان مع نقص الخضاب أحدهما كان فقر دم انحلالي بتناثر الزمر الفرعية ايجابي الكومبس بشدة حيث كان الخضاب 7.7 مغ/ دل , والآخر
  - كان الخضاب 11 مغ / دل .
  - حالة واحدة تعاني من احمرار دم مع قيمة خضاب 19 مغ/ دل تحسنت على الاماهة الوريدية المناسبة فقط .
  - تم اجراء غازات الدم الشعرية ( لتعذر تقنيا القيام بسحب الغازات الشريانية رغم دقتها العالية وخاصة بحالات معينة كالصدمة ) لكل الولدان عند قبولهم باسعاف الحواضن وكان  $PH = 7.27 \pm 0.09$  مع  $HCO_3 = 17.34 \pm 4.30$  و  $PCO_2 = 34.53 \pm 14.40$  في حين كانت الأكسجة  $PO_2 = 38.32 \pm 7.60$  والإشباع  $SPO_2 = 73.67 \pm 10.30$  :
  - كان هنالك 14 حالة تعاني من حماض ( 12 استقلابي , 2 تنفسي , 2 مشترك تنفسي واستقلابي ) حيث بلغت أدنى قيمة ل  $PH = 7.10$  , الحالات التي عانت من حماض مشترك هي التي توفت لاحقا دون اي استجابة للمعالجة .
  - كل الحالات التي عانت حماضا تنفسيا ( حيث بلغت أعلى قيمة ل  $PCO_2 = 68$  ) كان هنالك إصابة صدرية مرافقة ( MAS, RDS, CP ) .
  - كل الحالات عانت نقص أكسجة هام عند القبول حيث بلغت أعلى قيمة ل  $SPO_2 = 85$  و  $PO_2 = 55$  .
  - كل الحالات عانت من ميل للحماض بقيمة  $PH$  حدية 7.27 أو على الأقل على الحد الأدنى للطبيعي عند القبول.
  - تم القيام بمتابعة لغازات الدم الشعرية يوميا أثناء تطبيق البروتوكول لنلاحظ تحسن مطرد في قيم  $PH$  (  $7.36 \pm 0.05$  /  $7.38 \pm 0.04$  /  $7.39 \pm 0.07$  ) و  $HCO_3$  (  $20.86 \pm 3.60$  /  $22.03 \pm 4.10$  /  $23.0 \pm 2.7$  ) و  $PO_2$  (  $60.92 \pm 9.90$  /  $66.14 \pm 10.10$  /  $73.77 \pm 10.30$  ) و  $SPO_2$  (  $91.17 \pm 2.81$  /  $93.28 \pm 2.70$  /  $94.59 \pm 5.70$  ) في كل من اليوم

الأول والثاني والثالث على التوالي , في حين PCO2 لم يبدي هذا التبدل الهام ( $34.42 \pm 5.90$  /  $37.1 \pm 5.3$  /  $38.25 \pm 6.30$ ):

➤ بدراسة الفروق بقيم ( PH/ PO2/HCO3/SPO2 ) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين القبول واليوم الأول أو اليوم الثاني أو اليوم الثالث في كل مرة نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة كانت واضحة ومعنوية .

➤ بدراسة الفروق بقيم ( PH/PO2/HCO3/SPO2 ) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين اليوم الأول والثاني نتجت قيمة احتمالية ل ( 0.017 / 0.040 / P-Value ( 0.005/ 0.004 ) أصغر من مستوى الدلالة (P-Value=0.05) في كل مرة أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة كانت واضحة ومعنوية .

➤ بدراسة الفروق بقيم ( PH/PO2/HCO3/SPO2 ) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين اليوم الثاني و الثالث نتجت قيمة احتمالية ل P-Value ( 0.246/0.002/0.083/0.206) أكبر من مستوى الدلالة (P-Value=0.05) في كل مرة عدا PO2 أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة لم تكن واضحة ومعنوية ماعدا PO2 كانت واضحة ومعنوية .

➤ بدراسة فروق قيم PCO2 بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين القبول واليوم الأول أو اليوم الثاني أو اليوم الثالث في كل مرة نتجت قيمة احتمالية P-Value ( 0.969/0.370/0.181) أكبر من مستوى الدلالة (P-Value=0.000) أي أن الفروق في كل مرة لم تكن واضحة ومعنوية .

➤ أدنى قيمة ل PH ( 7.21 ) و PO2 ( 41 ) و HCO3 ( 13 ) في نهاية اليوم الأول هما الحالتان لم تستجيبا للتدبير العلاجي و توفيتا في نهاية اليوم الأول . أما ثاني يوم بلغت أدنى قيمة ل PH ( 7.25 ) و PO2 ( 44 ) و HCO3 ( 17 ) هي حالة من PPHN البدئي توفت في نهاية اليوم الثاني , و ثالث يوم كانت أدنى قيمة ل ( PH = 7.13 ) و ( PO2 = 40 ) و ( HCO3 = 13 ) و ( SPO2=70 ) وهي حالة من PPHN البدئي استجابت للعلاج وتحسنت ثم دخلت بصدمة انتانية بعد عودة ايكو القلب سوي و توفيت لاحقا.

■ تم إجراء تقييم دوراني عند القبول لكل الولدان بإسعاف الحواضن فكان  $HR=164.1 \pm 11.3$  و  $CRT=4.2 \pm 1.3$  و  $S = 63.7 \pm 11.0$  و  $D = 34.2 \pm 7.1$  و  $M = 44.07 \pm 7.80$  / ونلاحظ مايلي:

➤ كل الولدان لديهم تسرع قلب عند القبول مع تطاول زمن عود الامتلاء الشعري.  
➤ 13 وليد كان لديهم أعراض صدمة قلبية عند القبول بأدنى قيمة للضغط ( 30 / 20 / 50 ) ملم زئبقي.

■ تم القيام بالمتابعة اليومية للتقييم الدوراني مع تطبيق البروتوكول العلاجي بإجراء سلسلة من الفحص القلبي الدوراني لنجد تحسن هام وواضح بقيم  $HR$  (  $137.5 \pm 13.2$  /  $143.2 \pm 9.4$  ) وضربة \ دقيقة و  $CRT$  (  $2.6 \pm 0.1$  /  $2.9 \pm 0.7$  /  $3.1 \pm 0.6$  ) ثانية و  $S$  (  $70.6 \pm 5.0$  /  $72.8 \pm 7.3$  /  $71.5 \pm 8.1$  ) ملم زئبقي و  $D$  (  $38.9 \pm 2.4$  /  $39.1 \pm 3.3$  /  $38.7 \pm 5.4$  ) ملم زئبقي و  $M$  (  $49.0 \pm 3.1$  /  $50.2 \pm 4.7$  /  $49.5 \pm 5.9$  ) ملم زئبقي في كل من الأيام الأول والثاني والثالث على التوالي:

- بدراسة الفروق بقيم (HR, CRT, S, D, M) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين القبول واليوم الأول أو اليوم الثاني أو اليوم الثالث في كل مرة نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) أصغر من مستوى الدلالة (P-Value=0.05) أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة كانت واضحة ومعنوية .
- بدراسة الفروق بقيم (HR, CRT, S, D, M) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين اليوم الأول والثاني نتجت قيمة احتمالية ل P-Value (0.004/0.125/0.161/0.745/0.211) أكبر من مستوى الدلالة (P-Value=0.05) في كل مرة ماعدا HR أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة لم تكن واضحة ومعنوية ماعدا HR كانت واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيم (HR, CRT, S, D, M) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين اليوم الثاني والثالث نتجت قيمة احتمالية ل P-Value (0.194/0.850/0.265/0.443/0.334) أكبر من مستوى الدلالة (P-Value=0.05) في كل مرة أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة لم تكن واضحة ومعنوية.
- عند تطبيق البروتوكول فإن الاستقرار الدوراني كان أولى علامات الاستجابة للعلاج, حيث حصلنا على الفروق المعنوية و الهامة بين القبول واليوم الأول , في حين غابت هذه الفروق المعنوية الهامة بين القبول وبقية الايام , و استمر التحسن ب HR لليوم الثاني.
- تم إجراء ايكو قلب عند القبول وإجراء قياسات متعددة ومقارنتها لاحقاً مع القياسات المتوافقة بعد تطبيق البروتوكول العلاجي يومياً وبعد إيقاف العلاج .
- بتقييم البطين الأيسر كان متوسع عند 3 ولدان (11 %) وطبيعي الحجم والوظيفة لكن مضغوط بضخامة البطين الأيمن بدرجة ما عند 25 (89 %) دون وجود أي سوء بالوظيفة أوتشوه خلقي, مع تطبيق البروتوكول أصبح متوسع عند 5 ولدان (18 %), ثم 5 (19 %) ثم 4 ولدان (16 %) في الأيام الأولى والثاني والثالث على التوالي :
- الحالات الثلاث التي كان لديها توسع بطين أيسر عند القبول كان يوجد في القصة حول الولادة قصة اختناق صريح Asphaxia , بالإضافة لوجود قصة فقر دم انحلاي هام (HG=7) عند إحداها ممايفسر التوسع الملاحظ في أبعاد البطين الأيسر دون ملاحظة سوء بالوظيفة .
- توسع البطين الأيسر للحالات المضافة في الايام اللاحقة ترافق مع وجود PDA مع شنت فعال وهام أيسر- أيمن .
- اثنان من الحالات التي كان عندها توسع بطين أيسر عند القبول والتي ترافقت مع قصور تاجي توفت في نهاية اليوم الأول .
- الصمام التاجي كان سوي عند 21 وليد (75 %) وقاصراً عند 7 ولدان (25 %) عند القبول . في الأيام المتتالية تراجع القصور الى 4 حالات (14 %) في اليوم الأول ثم 2 حالة (8 %) في اليومين الثاني والثالث .
- عند القبول الحالات التي عانت قصوراً تاجياً هي ذاتها التي تعرضت لاختناق حول الولادة باليتين توسع البطين الأيسر وبالتالي توسع حلقة الصمام ( بالنسبة لمن ترافق منها LVD ) أو سوء وظيفة الجهاز الصمامي تالي لقصة الإقفار ونقص الأكسجة ماحول الولادة .
- الحالات التي عانت لاحقاً قصوراً تاجياً , كلها ترافقت مع PDA ذات شنت فعال أيمن أيسر.

- الصمام الأبهرى كان قاصرا عند 4 ولدان (14 %) حالات الاختناق حول الولادة , و نقص جريان أقل من 0.5 م/ثا ( في سياق الصدمة ) عند ولیدان (7 %) وسوي عند 22 وليد (79 %) في القبول وعاد طبيعيا عند كل الولدان في الايام التالية مع تطبيق البروتكول .
- الحجاب البطيني VS كان منزاحا للايسر ضاغطا البطين الايسر عند كل الولدان عند القبول , و مع تطبيق البروتكول عاد الى الوضع التشريحي السوي عند 10 ولدان (36 %) في نهاية اليوم الاول ثم 25 (96 %) وليد في نهاية اليوم الثاني ثم عند كل أفراد العينة في نهاية اليوم الثالث (100 %).
- البطين الأيمن كان متضخما ومتوسعا / RVD+RVD عند 27 وليدا (96 %) ومتضخما فقط RVH عند ولیدا واحدا (4 %) دون أن يكون سويا أبدا عند القبول , وباعتبار أن RVH يعتبر من الموجودات الصدية الطبيعية في أول اسبوع من مرحلة الوليد, يمكننا القول أنه مع تطبيق البروتكول فإن البطين الايمن عاد سويا بالنسبة للعمر ( N+RVH ) عند 13 وليد (47 %) و (RVD+RVH) عند 15 وليد (54 %) في نهاية اليوم الأول , ثم عاد سويا للعمر (N+RVH) عند 24 وليد (93 %) في نهاية اليوم الثاني, ليعود سويا للعمر بين ضخامة خفيفة الى طبيعي عند 19 وليد (100 %) بنهاية اليوم الثالث .
- الصمام مثلث الشرف لم يكن سوي أبدا عند اي وليد عند القبول , كان هنالك قصور باحد دراجاته (TV1,TV2,TV3) وفق مايلي (1, 13, 14) وليدا وحسب النسب (50 %, 46 %, 4 %) ومع تطبيق البروتكول تحسنت الوظيفة الصمامية وفق (TV1,TV2,TV3) على الترتيب (9, 19, 0) وليدا حسب النسب (0%, 68%, 32 %) مع نهاية اليوم الاول , ثم عاد سويا عند 6 ولدان (23 %) مع بقاء قصور وفق مايلي (TV1,TV2,TV3) على الترتيب (18,1,1) حسب النسب (4%, 69%, 69%) (4%) في نهاية اليوم الثاني , ولاحقا عاد سويا عند 7 ولدان (37 %) مع بقاء قصور درجة اولي متقطع بدون ممال ضغط هام ( والذي يعتبر قصور فيزيولوجي ) عند 12 وليد (63 %) مع نهاية تطبيق البروتكول .
- الصمام الرئوي كان سويا عند 23 وليد (82 %) وقاصرا TVR عند 5 ولدان (18 %) عند القبول , ومع تطبيق البروتكول العلاجي عاد طبيعيا عند 27 وليد (96 %) وبقي قاصرا عند وليد واحد فقط (4 %) في نهاية اليوم الاول , ثم عاد سويا عند كل الولدان مع نهاية اليومين الثاني والثالث.
- الضغط الانقباضي للبطين الأيمن RVSP (تم الوصول له قياس الممال عبر TV وإضافة 10 ) فكان عند القبول  $65.00 \pm 7.69$  ملم زئبقي , وبتطبيق البروتكول وجدنا تحسن مطرد بقيمه عبر الأيام الثلاثة للدراسة حيث تراجع إلى  $52.14 \pm 7.98$  ملم زئبقي ثم  $41.15 \pm 7.91$  ملم زئبقي ثم  $34.21 \pm 4.79$  ملم زئبقي .
- كان المشعر مباشر لقياس المقاومة الوعائية الرئوية صدويا هو قياس الضغط الانقباضي للبطين الايمن RVSP عبر دراسة الممال عبر موجة قصور TV دون أن تغفل الموجات الغير مباشرة المترافقة مع ارتفاع المقاومة الرئوية من (RVH/RVH+RVD/TVR/ VS to R) حسب ما تم اصطلاحه مع بداية البحث وبناء على ماسبق فان قيمة RVSP بحدود 41 ملم زئبقي قد تعتبر سوية عند وليد مع باقي موجودات غير مباشرة سوية لارتفاع المقاومة الرئوية .
- في نهاية اليوم الثاني كان هنالك 6 حالات حققت شفاء صدويا من خلال المشعرات المباشرة والغير مباشرة لارتفاع المقاومة الرئوية بالاضافة للشفاء السريري والمخبري وتم ايقاف البروتكول العلاجي في نهاية اليوم الثاني دون أن نصل للجرعة العظمى للميلينون .

- قمنا بمقارنة قيم RVSP بين القبول مع أحد مراحل الدراسة في (اليوم الاول والثاني والثالث ) وبحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين في كل مرة نتجت قيمة احتمالية ل  $P\text{-Value}=0.00$  أصغر من مستوى الدلالة أي يوجد فروق هامة بين القيمتين في كل مرة والتغير باتجاه الانخفاض.
- بمقارنة قيم RVSP بين اليوم الأول مع الثاني و الثاني مع الثالث وبحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين في كل مرة نتجت قيمة احتمالية ل  $P\text{-Value}=0.00$  أصغر من مستوى الدلالة أي يوجد فروق هامة بين القيمتين في كل مرة والتغير باتجاه الانخفاض.
- تم قياس الجريان الرئوي لكل الولدان عند القبول حيث كان ناقصا بمتوسط وبلغ  $0.75 \pm 0.26$  م/ثا نموذج ارتفاع المقاومة ومع تطبيق البروتكول تحسن هام في الجريان الرئوي الى  $0.93 \pm 0.18$  م/ثا , ثم  $1.08 \pm 0.15$  م/ثا ثم  $1.16 \pm 0.24$  م/ثا خلال مراحل الدراسة ليعود طبيعيا مع نموذج جريان سوي , وعند دراسة الفروق بين القبول و أحد المراحل الدراسة في (اليوم الاول , والثاني , والثالث ) وبحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين في كل مرة نتجت قيمة احتمالية ل  $P\text{-Value}=0.00$  أصغر من مستوى الدلالة أي يوجد فروق هامة بين القيمتين في كل مرة والتغير باتجاه الانخفاض.
- بدراسة PDA عند القبول كانت مغلقة 10 ولدان (36% ) ومفتوحة عند 18 وليد (64% ) بمتوسط قطر 2.8 ملم و( شنت متعكس / أيمن - أيسر ) عند 11 وليد أو( شنت أيسر - أيمن ) عند 7 ولدان بممال 10.7 ملم زئبقي (وهو ممال منخفض يتماشى مع ارتفاع مقاومة رئوية) وبتطبيق البروتكول خلال اليوم الاول بقيت مفتوحة عند 15 وليد (54%) بمتوسط قطر 2.6 ملم و(شنت أيمن - أيسر أو متعكس ) عند 4 ولدان و( شنت أيسر - أيمن ) عند 11 وليد بممال ضغط 19 ملم زئبقي (تحسن الممال يتماشى مع انخفاض المقاومة الرئوية) , في اليوم الثاني بقيت مفتوحة عند 8 ولدان (31%) بمتوسط قطر 3.1 ملم و (شنت أيسر - أيمن ) بممال 29 ملم زئبقي , ليستمر التحسن بالممال في اليوم الثالث ويصل ل 32 ملم زئبقي مع شنت (أيسر - أيمن) مع متوسط قطر 3.3 ملم ل PDA بقيت فتوحة وفعالة عند 7 ولدان وضعوا على كورس من البروفين او السيتامول بهدف الاغلاق ونجحت عند 3 منهم وبقيت مفتوحة عند 4 ليراجعوا بعمر 3 شهور للمراقبة .
  - كانت PFO مفتوحة عند 27 وليد عند القبول بمتوسط قطر 3.2 ملم , أغلقت خلال تطبيق البروتكول ليتراجع الى كونها مفتوحة عند 22 وليد في اليوم الاول بمتوسط 3 ملم ثم 11 وليد بمتوسط 3 ملم ثم 7 ولدان بمتوسط 3.3 ملم بنهاية اليوم الثالث .ويمكننا اعتبار الانغلاق العفوي الذي حدث في PFO نتيجة لتحسن الضغوط ضمن الاذنين وتراجع المقاومة الوعائية الرئوية .
  - مع اعادة ايكو القلب بنهاية العلاج عاد سويا تماما عند 20 وليد ( 80%) سواء بتطبيق كورس علاجي كامل 3 ايام او 2 يوم (6 حالات) في حين بقي هنالك PDA فعالة مع شنت أيسر ايمن بمتوسط قطر 3.6 ملم ومتوسط ممال 33 ملم زئبقي , وحالة واحدة من تضيق الفروع الوريد الرئوي المحيطي بممال 30 ملم زئبقي , وضعوا على معالجة دوائية محافظة مع مراقبة لعمر 3 شهور .
  - وضع كل الولدان على البروتكول العلاجي (دوبامين , سلدانافيل سلفات ) , مع اضافة ادرينالين عند 12 وليد ( 43% ) حسب الوضع الدوراني, تم البدء بالميلرينون عند كل الولدان حسب البروتكول العلاجي والرفع التدريجي , في نهاية اليوم الاول توفي وليدان وتابع 26 وليد البروتكول , في نهاية اليوم الثاني حقق 6 من الولدان معايير الشفاء السريري والمخبري والصدوي حيث تم البدء بالخفض

التدريجي للميلرينون قبل الوصول للجرعة العظمى خلال 24 ساعة اللاحقة وباعادة الايكو بعد الايقاف بقي سويا. وتابع 19 وليد البروتكول العلاجي لليوم الثالث.

- متوسط المدة الزمنية للمقويات كانت  $4.7 \pm 1.3$  يوم , مع أدنى فترة زمنية هي 3 أيام (وهؤلاء الذين احتاجوا ل 48 ساعة فقط من الميلرينون) .
- احتاج 13 وليد (46.4%) ل تهوية آلية continuous positive pressure ventilation مع متوسط IP  $21.7 \pm 5.7$  و PEEP  $6.15 \pm 1.14$  ومتوسط المدة الزمنية للتهوية  $6.5 \pm 2.5$  يوم , في حين احتاجت إجمالي العينة لأكسجين بمتوسط المدة الزمنية  $7.18 \pm 2.6$  يوم .
- توفي ولیدان في نهاية اليوم الأول من تطبيق البروتكول وهما مريضان عانيا من اختناق حول الولادة وراجعا بصدمة وحماض شديد وضعا على التهوية الالية ودخلا بقصور اعضاء متعدد , في حين توفي في نهاية اليوم الثاني وليد ابدأ في اليوم الاول استجابة واستقرارا نسبيا وتدهور في نهاية اليوم الثاني وتطور بقصور اعضاء متعدد . و وصل 25 وليد للتعافي الكامل المخبري والشعاعي والسريري في نهاية اليوم الثالث (89,29%), ليدخل لاحقا وليد منهم بصدمة انتانية مع قصور اعضاء متعدد ويتوفي ليبلغ اجمالي الوفيات 4 (14%) في حين خرج للمنزل 24 وليد (86%) .
- تصدر فرط التوتر الرئوي مجهول السبب الأول كتشخيص نهائي بين أفراد العينة بنسبة 54% (15 وليد), تلاه الاختناق حول الولادة 29% (8 ولدان) ثم انتان الدم دون توضيح وانتان دم مع توضيح صدري (ذات رئة خلقية) بنسبة 18% (5 ولدان لكل منهم) ليكون الانتان بشكل عام بالمرتبة الثانية بنسبة 36% (10 ولدان) ثم MAS بنسبة 4% (وليد واحد). مع ملاحظة تداخل هام بين التشخيص الثانوية .
- دراسات المقارنة عالميا:

1. في دراسة كندية ل Patric J. McNamara MB, Firdous Laique MB, Sataprn , Muanq-In MB, et I. بعنوان الميلرينون يحسن من أكسجة الولدان المصابين باستمرار ارتفاع الضغط الرئوي عند الوليد عام 2016, في فرع علم الوليد التابع لقسم الاطفال في مستشفى Hospital for Sick Children التابع ل جامعة تورونتو Toronto, أنتاريو Ontario, كندا (112) قام بدراسة 9 من الولدان تمام الحمل بمتوسط عمر حملي  $39.25 \pm 2.76$  اسبوع مع متوسط وزن  $3.67 \pm 0.65$  كغ و  $28.1 \pm 5.9$  OI تلقوا علاجا بالميلرينون تسريبا وريديا على مدار 72 ساعة حسب بروتكول مشابه لبروتكول دراستنا بجرعة مبدئية 0.33 مكغ / كغ/د مع رفع تدريجي حتى الجرعة العظمى 0.99 مكغ/ كغ/ د بدون جرعة تحميل , بوشر بالعلاج عند عمر 21 ساعة ( مجال 18 ل 49 ) ساعة للولدان السابقين الذين ابدوا استجابة ضعيفة للعلاج بغاز الازوت الانشافي .
- الآلية المرضية ل PPHN كانت MAS (عدد= 5), Asphyxia (عدد= 1), Diabetic cardiomyopathy (عدد= 1), Idiopathic -PPHN (عدد= 1), eptsis (عدد= 1) موضوعين على تهوية آلية High Frequency (5\9) والباقي على التهوية بالضغط الايجابي المتقطع .

➤ كل الولدان كان القلب لديهم سوي تشريحيًا مؤكد بالايكو القلبي , مع مشعر مباشر او غير مباشر لارتفاع الضغط الرئوي نسبة للجهاز مع شنت ايمن – ايسر داخل القلب .

➤ وجد تحسن بمشعرات الأكسجة بعد اضافة الميلرينون (  $P\text{-Value} < 0.001$  ) , وخاصة اول 24 ساعة من الاضافة (  $P\text{-Value} < 0.001$  ) , بدون تبدل بنمط التهوية الآلية او اضافة السورفكتانت خلال هذه الفترة. مع متوسط (  $MAP = 17.1 \pm 3.1$  ) قبل وبعد التطبيق .

➤ لم يلاحظ تحسن ب PH و  $PCO_2$  بعد اضافة الميلرينون (عكس دراستنا).

➤ تحسن هام ومعنوي ب HR (  $179 \pm 15.2$  vs  $149.6 \pm 22.4$ ,  $P\text{-Value} < 0.001$  ).

➤ لم يطورو هبوط بالضغط الشرياني أو احتاجو دواعم قلبية اضافية ( Inotropic ) على العكس تماما أبدو تحسنا واضحا في الضغط الشرياني ( S, D, M ) مع (  $P\text{-Value} < 0.05$  ) .

➤ الفترة المتوسطة للحاجة للدواعم القلبية 2.1 يوم مع مجال ( 1 – 4 يوم ) و الفترة المتوسطة للتهوية الآلية ( 73 ساعة ) مع مجال ( 36 – 240 ساعة ) , والفترة المتوسطة للحاجة للاكسجين ( 118 ساعة ) مع مجال ( 70 ل 336 ) ساعة .

2. في دراسة Patrick j. McNamara; Sandesh P. Shivananda; Mohit Sahani; et al. بعنوان الدراسة الدوائية للميلرينون عند الولدان مع استمرار ارتفاع الضغط الرئوي الوليدي مع استجابة غير جيدة لتطبيق الازت الانشافي , نشرت في Pediatric Critical Care Medicine في (102) 2013, في هذه الدراسة 11 وليد تمام حمل مع PPHN مع متوسط عمر حملي 1.3  $\pm 39.2$  اسبوع , متوسط وزن  $3.481 \pm 0.603$  كغ عولجوا بالميلرينون الوريدي ضمن بروتكول مشابه لنا مع اضافة جرعة تحميل خلال اول ساعة 50 مكغ / كغ / ساعة ثم جرعة صيانة خلال 72 ساعة لاحقة :

➤ وجد تحسن في الأكسجة  $PaO_2$  مع (  $P = 0.002$  ) , وانخفاض مستمر في  $FIO_2$  حيث  $P < 0.001$  و  $OI$  مع  $P < 0.001$  و  $MAP$  مع  $P < 0.001$  و جرعة  $NO$   $P < 0.001$  .

➤ انخفاض عابر في الضغط الانقباضي  $P < 0.001$  بعد جرعة التحميل مع تحسن هام وواضح في Base Deficit مع  $P < 0.001$  , ولاكتات المصل  $P = 0.04$  , مع ميل لخفض المقويات.

➤ مع اجراء سلسلة من التصوير الصدوي للقلب وجد تحسن تسلسلي بضغط الرئوي الشرياني (الضغط الانقباضي للبطين الايمن RVSP ) و نتاج كل من البطين الايمن واليسر مع انخفاض هام بالشنت المتعكس او الايمن - اليسر داخل القلب  $P < 0.05$  .

3. في دراسة ايطالية (113) ChrysSoula Tzialla, Rosa Maria Cerbo, Gianfranco Perotti, et al. سجلت حالة سريرية ل PPHN معند على المعالجة التقليدية بالازوت الانشافي لوليد 38 اسبوع حملي مع وزن 3680 غ مع عسرة تنفسية متروية بعد الولادة أكد تشخيص PPHN باجراء تصويرا صدويا للقلب وتبين  $RVSP = 64$  ملم زئبقي, مع شنت متعكس عبر PFO و PDA مع وظيفة جيدة لكلا البطينين مع اشباع شرياني  $SaPO_2 = 77\%$  و  $PO_2 = 22.3$  مع اكسجين  $FiO_2 = 100\%$  و  $HR = 165$  bpm و  $BP (86/41/57)$  , وضع على جهاز الهوية الآلية مع البدء بالدواعم القلبية دوبامين و الازوت الانشافي دون تحسن ملحوظ بمشعر الأكسجة وتدهور دوراني , وباعادة الايكو تبين ارتفاع  $RVSP = 87$  ملم زئبقي , وهنا تم البدء بالتسريب الوريدي المستمر للميلرينون مع رفع تدريجي , لينخفض  $RVSP = 37$  ملم زئبقي و مع تحسن الأكسجة خلال اول ساعتين من التسريب , ولوحظ خلال تسريب ميلرينون تطور وهط

دوراني معند على الدوبامين بجرعته العظمى 15مكغ/ كغ/ د ومستجيب على الادرينالين 0.1 مكغ/ كغ/ د .

4. في الدراسات المجراة على الحيوانات : في نموذج PPHN عند الحملان (والمعرض بربط القناة الشريانية قبل الولادة ) تم تطبيق الميلرينون وريديا بجرعة تحميل 10 مكغ/ كغ/ دقيقة ثم جرعة صيانة 1 مكغ/ كغ/ دقيقة لمدة ساعة خفض من المقاومة الوعائية الرئوية من  $0.503 \pm 0.060$  ملم زئبقي/ ميلي ليتر / كغ/ دقيقة الى  $0.383 \pm 0.030$  ميلي متر زئبقي / ميلي لتر/ كغ/ دقيقة دون ان يتوافق مع هبوط بالضغط الشرياني واضح او معتبر (  $M=54 \pm 3$  to  $51 \pm 4$  ) ملي متر زئبقي.<sup>(3)</sup> ■ محددات الدراسة :

- a. تم تطبيق الميلرينون (تفعيل محور cAMP ) بالتزامن مع التدابير المتبعة في قسم الحواضن لمعالجة PPHN , اي مع الاستمرار بتطبيق السلدينافيل الفموي ( تفعيل محور cGMP ) , وبالتالي لم يتمكن من اختبار تأثير الميلرينون وحيدا , لذلك لابد من دراسات أخرى بتصاميم تضمن اختبار فعالية الميلرينون معزولا أو مشاركا ( ميلرينون مقارنة مع الدواء الغفل Placebo أو بدون معالجة – ميلرينون مقارنة مع iNO - ميلرينون مشاركا مع iNO مقارنة مع iNO معزولا ) .
- b. اختبار الميلرينون تم عند الولدان تمام الحمل فقط , و مازال هنالك حاجة لاختبار فعاليته عند الخدج مقارنة مع تمام الحمل .
- c. تم استثناء PPHN المرافق ل CDH من الدراسة نظرا لخصوصية الإصابة بالفتق الحجابي من حيث إنذار النضج الرئوي والخطة العلاجية المضافة من تطبيق السورفاكتانت و الاجراء الجراحي , وبالتالي , لابد من اختبار فعالية الميلرينون عندهم ومقارنتها مع حالات PPHN لأسباب أخرى.
- d. لم يتمكن من تحميل الميلرينون وريديا بسبب ظروف الدراسة (المباشرة بالعلاج فور اجراء الايكو القلبي في معظم الأحيان بإسعاف الحواضن ) لذلك لابد من اختبار فعالية جرعة تحميل للميلرينون قبل المباشرة بالبروتكول ومقارنتها مع بروتكول هذه الدراسة .
- e. التكلفة المادية الباهظة للميلرينون .

## التوصيات:

يمكننا التوصل من خلال دراستنا السابقة إلى :

1. الدور الفعال للتسريب الوريدي للميلرينون في تدبير PPHN المتوسط للشديد من خلال تحسين الأكسجة , والتقييم الدوراني و الموجودات الصدوية خلال 72 ساعة من بدء العلاج حسب بروتكول الدراسة .
2. ذروة التحسن أول 24 ل 48 ساعة من البروتكول العلاجي , وبعدها يعاد التقييم السريري و الدوراني والصدوي وحسبها يوقف العلاج بتطور استجابة كاملة أو يتابع العلاج بوجود استجابة جزئية.
3. لا يتورط الميلرينون باحداث وهط دوراني عند ولدان PPHN المتوسط الى الشديد حتى الغير مستقرين دورانيا عند التسريب الوريدي المستمر بغياب جرعة التحميل وإنما العكس هو الصحيح.
4. حسن الميلرينون من انذار PPHN المتوسط والشديد ( المجهول السبب بالخاصة ) من خلال خفض نسبة الوفيات والمراضة والحاجة للمقويات والحاجة للتهوية الآلية والحاجة للاكسجين لدى الولدان تمام الحمل .
5. لابد من المتابعة الدورانية والوظائف الكلوية بحذر عند مرضى PPHN الشديد أثناء تطبيق الميلرينون الوريدي (كون الوهط الدوراني والقصور الكلوي من طبيعة PPHN اكثر من كونهما اختلاطا لتسريب الميلرينون ) .
6. الانتان هو السبب الثاني ل PPHN المتوسط للشديد لدينا , خلافا لمعظم دول العالم ( MAS ), ويسيء لانذاره . ومحاربة الانتان في شعبة الحواضن جزء من خطة تدبير PPHN الفعالة و المجدية.
7. لايمكن من خلال دراستنا الحكم على الاختلاطات بعيدة المدى للميلرينون في تدبير PPHN , لذلك نقترح مستقبلا اجراء دراسات مستقبلية لمتابعة الاختلاطات بعيدة المدى للميلرينون وخاصة العقابيل العصبية لشيوعها أساسا في PPHN المتوسط للشديد .



## الموافقة المستتيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه دور الميلرينون في تدبير استمرار ارتفاع التوتر الرئوي المتوسط إلى الشديد عند الولدان تمام الحمل

أنا الطيبية عروبة نواف شرف الدين في قسم الأطفال في كلية الطب البشري- جامعة دمشق،  
أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى تطبيق بروتكول علاجي جديد يتضمن الميلرينون في تدبير فرط التوتر  
الرئوي عند الولدان تمام الحمل ويتضمن هذا البحث إجراء مايلي:

- 1- اختيار الولدان المصابين بارتفاع توتر رئوي متوسط لشديد .
- 2- إجراء فحص سريري كامل للوليد، مع إجراء تقييم مخبري وشعاعي .
- 3- متابعة الأطفال بعد تطبيق البروتكول مع المعالجة المتبعة سابقا في تدبير ارتفاع الضغط الرئوي  
عند الولدان في قسم الحواضن .

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين  
والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة  
الطفل تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.  
كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن  
رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.  
وعليه المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم  
الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه  
الاستمارة مشكوراً.

### المخاطر والفوائد:

- أثبتت بعض الدراسات دور الميلرينون كعلاج فعال وآمن عند الولدان حيث أدى الى تحسين النتائج  
من الناحية السريرية والشعاعية
- لا يزال ثمة عدم إجماع وقصور في الدراسات السريرية التي تهتم بدور معالجات مثل الميلرينون  
في مرض استمرار ارتفاع التوتر الرئوي المتوسط للشديد.

- ثمة حاجة لاختبار هذه المعالجة والمعالجات الأخرى نظراً لعدم كفايات المعالجات الكلاسيكية والمعالجات المعتمدة في تدبير الحالات الشديدة والمعددة.
- يبقى هذا العلاج في طوره التجريبيّ والبحثي ريثما تتوفر دراسات مستقبلية مقارنة كبيرة، وبهذا تبقى آثاره الجانبية غير معرفة بشكل جيد

### الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدركك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلل للطفل المشارك

توقيع ولي الأمر:

التاريخ: / /

**ملاحظة:** بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

## الاستمارة :

رقم الاضبارة  
العمر الحملي  
القصة الحملية وحول الولادة  
العمر عند القبول (بالساعات )  
الاعراض والعلامات السريرية

تاريخ القبول

القصة العائلية

الوزن

الحالة الصدرية

زلة تنفسية حسب سفرمان

الاشباع بالاطراف الاربعة

غازات الدم الشعرية

الحالة الدورانية

النبض

عدد ضربات القلب

زمن عود الاملاء الشعري وخط البرودة

الضغط

اصوات القلب او نفخات

مخبريا

| CPK | mg | CRP | HCO3 | PH | PLT | HG | WBC | سكر | CA | K | NA |
|-----|----|-----|------|----|-----|----|-----|-----|----|---|----|
|     |    |     |      |    |     |    |     |     |    |   |    |

اشعة

CXR

تخطيط القلب بالصدى

القبول (اليوم صفر)

اليوم الاول

اليوم الثاني

اليوم الثالث

ECG

التشخيص

خطة العلاج

مدة العلاج

المتابعات

غازات الدم

الحالة الدورانية

مدة الحاجة لمقويات قلبية

مدة الحاجة لأكسجين

فترة التهوية الالية ان وجدت

الانذار

## Abbreviations

|                           |                                                              |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>A-a DO<sub>2</sub></b> | Alveolar – arterial Oxygen gradient                          |
| <b>ACD/MPV</b>            | Alveolar capillary dysplasia/misalignment of pulmonary veins |
| <b>ADMA</b>               | A symmetric dimethyl arginine                                |
| <b>ANP-A/B/C</b>          | Atrial natriuretic peptide – A/B/C                           |
| <b>ATP</b>                | Adenosine triphosphate                                       |
| <b>BP (S - D - M)</b>     | Blood pressure ( Systolic – diastolic – mean )               |
| <b>BPD</b>                | Bronchopulmonary dysplasia                                   |
| <b>cAMP</b>               | Cyclic adenosine monophosphate                               |
| <b>cCOA</b>               | Critical Aortic coarctation                                  |
| <b>CDH</b>                | Congenital diaphragmatic hernia                              |
| <b>cGMP</b>               | Cyclic guanosine monophosphate                               |
| <b>CRHR-1</b>             | Corticotropin-releasing hormone receptor - 1                 |
| <b>CRHRBP</b>             | Corticotropin-releasing hormone receptor binding protein     |
| <b>CRT</b>                | Capillary refill time                                        |
| <b>CW</b>                 | Continuous wave                                              |
| <b>DV</b>                 | Ductal vein                                                  |
| <b>ET</b>                 | Expiratory time                                              |
| <b>ET-1</b>               | Endothelin-1                                                 |
| <b>eNOS</b>               | Nitric oxide synthase enzymes                                |
| <b>HV</b>                 | Hepatic vein                                                 |
| <b>IP</b>                 | Inspiratory pressure                                         |
| <b>IT</b>                 | Inspiratory time                                             |
| <b>IVH</b>                | Intraventricular hemorrhage                                  |
| <b>IVC</b>                | Inferior vena cava                                           |
| <b>LHV</b>                | Left hepatic vein                                            |
| <b>MAP</b>                | Mean airway pressure                                         |
| <b>MAS</b>                | Meconium aspiration syndrome                                 |
| <b>MASF</b>               | Meconium staining of amniotic fluid                          |
| <b>NO</b>                 | Nitric oxide                                                 |
| <b>NSAIDs</b>             | Non steroidal inflammatory drugs                             |
| <b>OI</b>                 | Oxygenation index                                            |
| <b>oTAPVR</b>             | Obstructive total anomalous pulmonary venous return          |
| <b>OSI</b>                | Oxygen saturation index                                      |
| <b>PaO<sub>2</sub></b>    | Partial pressure of oxygen                                   |
| <b>PBF</b>                | Pulmonary blood flow                                         |

|              |                                              |
|--------------|----------------------------------------------|
| <b>PDA</b>   | Patent ductus arteriosus                     |
| <b>PDE-3</b> | Phosphodiesterase-3                          |
| <b>PDE-5</b> | Phosphodiesterase-5                          |
| <b>PEEP</b>  | Expiratory pressure                          |
| <b>PFC</b>   | Persistent fetal circulation                 |
| <b>PFO</b>   | Patent foramen ovale                         |
| <b>pGC</b>   | Particulate granule cyclase                  |
| <b>PGE1</b>  | Prostaglandin E1                             |
| <b>PGI2</b>  | Prostaglandin T2 (Prostacyclin)              |
| <b>PPHN</b>  | Persistent pulmonary hypertension of newborn |
| <b>PPROM</b> | Preterm Premature rupture of membranes       |
| <b>PROM</b>  | Premature rupture of membranes               |
| <b>PVs</b>   | Pulmonary veins                              |
| <b>PVR</b>   | Pulmonary vascular resistance                |
| <b>RDS</b>   | Respiratory distress syndrome                |
| <b>RHV</b>   | Right hepatic vein                           |
| <b>sGC</b>   | Soluble granule cyclase                      |
| <b>SSRIs</b> | Selective serotonin reuptake inhibitors      |
| <b>SVC</b>   | Superior vena cava                           |
| <b>SVR</b>   | Systemic vascular resistance                 |
| <b>TAPVC</b> | Total anomalous pulmonary venous return      |
| <b>UA</b>    | Umbilical artery                             |
| <b>V/Q</b>   | Ventilation – Perfusion mismatch             |

## References:

1. Sharma V, Berkelhamer S, and Lakshminrusimha S, Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, Sharma et al. *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology* (205):4.
2. Nair J, Lakshminrusimha S, Update on PPHN: Mechanisms and Treatment, *Semin Perinatol.* 2014 March ; 38(2): 78–91. Doi:10.1053/j.semperi. 2013.11.004.
3. Lakshminrusimha S, Mathew B, and Leach C L, Pharmacologic Strategies in Neonatal Pulmonary Hypertension other than Nitric Oxide, *Semin Perinatol.* 2016 April ; 40(3): 160–173. doi:10.1053/j.semperi.2015.12.004.
4. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000; 105:14–20. [PubMed: 10617698]
5. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev.* 2015
6. Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106:169–77. [PubMed: 23582679].
7. Artman M, Mahony L, Teitel F. D, (2011), Chapter 3: Perinatal Cardiovascular Physiology, *Neonatal Cardiology (second edition)* (pp. 45 -60 ).[ Adobe Digital Editions version ], U.S. ,The McGraw-Hill Companies.
8. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.* 1996;94:1068–73.
9. Gebb SA, Jones PL. Hypoxia and lung branching morphogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2003;543:117–25.
10. Delaney C, Gien J, Grover TR, Roe G, Abman SH. Pulmonary vascular effects of serotonin and selective serotonin reuptake inhibitors in the late-gestation ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;301:L937-44.

11. Delaney C, Gien J, Roe G, Isenberg N, Kailey J, Abman SH. Serotonin contributes to high pulmonary vascular tone in a sheep model of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;304:L894-901.
12. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. *ClinPerinatol*. 1999; 26:601–19. [PubMed: 10494467]
13. Haworth SG, Hislop AA. Adaptation of the pulmonary circulation to extra-uterine life in the pig and its relevance to the human infant. *Cardiovascular Research*. 1981; 15:108–19. [PubMed: 7260976].
14. Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Changes in the pulmonary circulation during birth-related events. *Pediatr Res*. 1990; 27:372–8. [PubMed: 2342829]
15. Farrow KN, Lee KJ, Perez M, et al. Brief Hyperoxia Increases Mitochondrial Oxidation and Increases Pde5 Activity in Fetal Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *Antioxidants & redox signaling*. 2012
16. Baptista MJ, Correia-Pinto J, Rocha G, Guimaraes H, Areias JC. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2005; 115:1111. author reply 1112. [PubMed: 15805406]
17. Chen B, Lakshminrusimha S, Czech L, et al. Regulation of Phosphodiesterase 3 in the Pulmonary Arteries During the Perinatal Period in Sheep. *Pediatric research*. 2009
18. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. *Biology of the neonate*. 2006; 89:1–5. [PubMed: 16155380]
19. Gupta N, Kamlin CO, Cheung M, Stewart M, Patel N. Prostaglandin E1 use during neonatal transfer: potential beneficial role in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2013; 98:F186–F188. [PubMed: 23235993]
20. Perreault T, Coceani F. Endothelin in the perinatal circulation. *Can J Physiol Pharmacol*. 2003; 81:644–653. [PubMed: 12839275]
21. Ivy DD, Kinsella JP, Abman SH. Physiologic characterization of endothelin A and B receptor activity in the ovine fetal pulmonary circulation. *The Journal of clinical investigation*. 1994; 93:2141–2148. [PubMed: 8182146]

22. Ivy DD, Le Cras TD, Horan MP, Abman SH. Chronic intrauterine pulmonary hypertension increases preproendothelin-1 and decreases endothelin B receptor mRNA expression in the ovine fetal lung. *Chest*. 1998; 114:65S. [PubMed: 9676634]
23. Gien J, Tseng N, Seedorf G, Roe G, Abman SH. Endothelin-1 impairs angiogenesis in vitro through Rho-kinase activation after chronic intrauterine pulmonary hypertension in fetal sheep. *Pediatric research*. 2013; 73:252–262. [PubMed: 23202724]
24. Wild LM, Nickerson PA, Morin FC 3rd. Ligating the ductus arteriosus before birth remodels the pulmonary vasculature of the lamb. *Pediatric research*. 1989; 25:251–257. [PubMed: 2704591]
25. Keller RL, Tacy TA, Hendricks-Munoz K, et al. Congenital diaphragmatic hernia: endothelin-1, pulmonary hypertension, and disease severity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010; 182:555–561. [PubMed: 20413632]
26. Kumar P, Kazzi NJ, Shankaran S. Plasma immunoreactive endothelin-1 concentrations in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *American journal of perinatology*. 1996; 13:335–341. [PubMed: 8865978]
27. Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol*. 2002;99:731–9.
28. Murphy JD, Vawter GF, Reid LM. Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. *J Pediatr*. 1984;104:758–62.
29. Soukka H, Jalonen J, Kero P, Kaapa P. Endothelin-1, atrial natriuretic peptide and pathophysiology of pulmonary hypertension in porcine meconium aspiration. *Acta Paediatr*. 1998;87:424–8.
30. Villanueva ME, Zaher FM, Svinarich DM, Konduri GG. Decreased gene expression of endothelial nitric oxide synthase in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res*. 1998;44:338–43.
31. Sehgal A, Athikarissamy SE, Adamopoulos M. Global myocardial function is compromised in infants with pulmonary hypertension. *Acta Paediatr*. 2012;101:410–3.
32. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med*. 2005;353:13–22.

33. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin 3rd FC, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol.* 2007;27:214–9.
34. Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2013;33:553–7.
35. Kumar, V.H.; Hutchison, A.A.; Lakshminrusimha, S.; Morin, F.C., 3rd; Wynn, R.J.; Ryan, R.M. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J. Perinatol.* 2007, 27, 214–219. [CrossRef] [PubMed]
36. Chock, V.Y.; Van Meurs, K.P.; Hintz, S.R.; Ehrenkranz, R.A.; Lemons, J.A.; Kendrick, D.E.; Stevenson, D.K.; Network, N.N.R. Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnios, and pulmonary hypoplasia. *Am. J. Perinatol.* 2009, 26, 317–322. [CrossRef] [PubMed]
37. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr.* 2011;158:e19–24. [PubMed: 21238701]
38. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161:951–8. [PubMed: 17909138]
39. Mathew B, Lakshminrusimha S, Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, Department of Pediatrics, University at Buffalo, Buffalo, NY 14222, USA; Published: 28 July 2017.
40. Steinhorn RH, Morin 3rd FC, Russell JA. The adventitia may be a barrier specific to nitric oxide in rabbit pulmonary artery. *J Clin Invest.* 1994;94:1883–8.
41. Pearson, D.L.; Dawling, S.; Walsh, W.F.; Haines, J.L.; Christman, B.W.; Bazyk, A.; Scott, N.; Summar, M.L. Neonatal pulmonary hypertension–urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 1832–1838. [CrossRef] [PubMed]
42. Levin DL, Mills LJ, Parkey M, Garriott J, Campbell W. Constriction of the fetal ductus arteriosus after administration of indomethacin to the pregnant ewe. *J Pediatr.* 1979;94:647–50.

43. Wild LM, Nickerson PA, Morin 3rd FC. Ligating the ductus arteriosus before birth remodels the pulmonary vasculature of the lamb. *Pediatr Res.* 1989;25:251–7.
44. Chambers, C.D.; Hernandez-Diaz, S.; Van Marter, L.J.; Werler, M.M.; Louik, C.; Jones, K.L.; Mitchell, A.A. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 579–587. [CrossRef] [PubMed]
45. Byers HM, Dagle JM, Klein JM, Ryckman KK, McDonald EL, Murray JC, et al. Variations in CRHR1 are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res.* 2012; 71:162–7. [PubMed: 22258127]
46. Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg.* 2000;35:1187–97.
47. Schachtner SK, Wang Y, Scott Baldwin H. Qualitative and quantitative analysis of embryonic pulmonary vessel formation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;22:157–65.
48. Gunthard J, Fliegel C, Ohnacker H, Rutishauser M, Buhler E. Lung hypoplasia and severe pulmonary hypertension in an infant with double heterozygosity for spondyloepiphyseal dysplasia congenita and achondroplasia. *Clin Genet.* 1995;48:35–40.
49. Semidotskaia Zh D, Bil'chenko OS, Andon'eva NM, Geletko MO. Association of mucopolysaccharidosis with primary pulmonary hypertension and renal hypoplasia. *Klin Med (Mosk).* 1985;63:126–7.
50. Chock VY, Van Meurs KP, Hintz SR, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Kendrick DE, et al. Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnios, and pulmonary hypoplasia. *Am J Perinatol.* 2009;26:317–22.
51. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1120–8.
52. Ahmed S, Ackerman V, Faught P, Langston C. Profound hypoxemia and pulmonary hypertension in a 7-month-old infant: late presentation of alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:e43–6.
53. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, Storer M, Xia Z, Bejjani BA, et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and

- inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations. *Am J Hum Genet.* 2009;84:780–91.
54. Singh SA, Ibrahim T, Clark DJ, Taylor RS, George DH. Persistent pulmonary hypertension of newborn due to congenital capillary alveolar dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40:349–53. [PubMed: 15957181]
  55. Hamvas A, Cole FS, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology.* 2007;91:311–7. [PubMed: 17575475]
  56. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med.* 2004; 350:1296–303. [PubMed: 15044640].
  57. Holcomb, R.G.; Tyson, R.W.; Ivy, D.D.; Abman, S.H.; Kinsella, J.P. Congenital pulmonary venous stenosis presenting as persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr. Pulmonol.* 1999, 28, 301–306. [CrossRef]
  58. Baird, J.S.; Havalad, V.; Aponte-Patel, L.; Ravindranath, T.M.; October, T.W.; Starc, T.J.; Smerling, A.J. Nitric oxide-associated pulmonary edema in children with pulmonary venous hypertension. *Pediatr. Cardiol.* 2012, 34, 817–825. [CrossRef] [PubMed]
  59. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Di Salvo G, Badagliacca R, Cirillo AP, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography.* 2015;32 Suppl 1:S23–37.
  60. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2004; 114:1297–304. [PubMed: 15520111]
  61. Vijlbrieff DC, Benders MJ, Kemperman H, van Bel F, de Vries WB. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2012; 160:111–5 e1. [PubMed: 21839472].
  62. Golombek SG, Young JN. Efficacy of inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure in term and late preterm infants by baseline severity of illness: a pooled analysis of three clinical trials. *Clin Ther.* 2010;32:939–48.
  63. Thomas NJ, Shaffer ML, Willson DF, Shih MC, Curley MA. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:12–7.

64. Kattwinkel, J. Textbook of Neonatal Resuscitation. 6th. American Academy of Pediatrics; ElkGrove Village IL: 2011. 6 ed
65. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122:S909–19. [PubMed: 20956231]
66. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations *Circulation*. 2010; 122:S516–38. [PubMed: 20956259]
67. Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, Ma CX, Wynn KA, Ryan RM, et al. Oxygenconcentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. *Pediatr Res*. 2009; 66:539–44. [PubMed: 19680165]
68. Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, Ryan RM, Gugino SF, Morin FC 3rd, et al. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. *Pediatr Res*. 2006; 59:137–41. [PubMed: 16326983]
69. Manja V, Mathew B, Carrion V, Lakshminrusimha S. Critical congenital heart disease screening by pulse oximetry in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2015;35(1):67–71.
70. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. *Pediatrics*. 1988;81:657–61.
71. Hendricks-Munoz KD, Walton JP. Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. *Pediatrics*. 1988;81:650–6.
72. Dworetz AR, Moya FR, Sabo B, Dworetz AR, Moya FR, Sabo B, et al. Survival of infants with persistent pulmonary hypertension without extracorporeal membrane oxygenation.[comment]. *Pediatrics*. 1989;84:1–6.
73. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics*. 1985;76:488–94.

74. Rudolph, A.M.; Yuan, S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and h<sup>+</sup> ion concentration changes. *J. Clin. Invest.* 1966, 45, 399–411. [CrossRef] [PubMed]
75. Lakshminrusimha, S.; Russell, J.A.; Steinhorn, R.H.; Swartz, D.D.; Ryan, R.M.; Gugino, S.F.; Wynn, K.A.; Kumar, V.H.; Mathew, B.; Kirmani, K.; et al. Pulmonary hemodynamics in neonatal lambs resuscitated with 21%, 50%, and 100% oxygen. *Pediatr. Res.* 2007, 62, 313–318. [CrossRef] [PubMed]
76. Lakshminrusimha, S.; Russell, J.A.; Steinhorn, R.H.; Ryan, R.M.; Gugino, S.F.; Morin, F.C., 3rd; Swartz, D.D.; Kumar, V.H. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. *Pediatr. Res.* 2006, 59, 137–141. [CrossRef] [PubMed]
77. Lakshminrusimha, S.; Russell, J.A.; Wedgwood, S.; Gugino, S.F.; Kazzaz, J.A.; Davis, J.M.; Steinhorn, R.H. Superoxide dismutase improves oxygenation and reduces oxidation in neonatal pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006, 174, 1370–1377. [CrossRef] [PubMed]
78. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr.* 1995;126:853–64.
79. Kinsella JP, Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: Nitric Oxide Study Group. *Chest.* 1998;114:100S.
80. Konduri, G.G.; Sokol, G.M.; Van Meurs, K.P.; Singer, J.; Ambalavanan, N.; Lee, T.; Solimano, A. Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. *J. Perinatol.* 2013, 33, 944–949. [CrossRef] [PubMed]
81. Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonaryhypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56:579–600. [PubMed: 19501693]
82. Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics.* 2004;113:559–64.

83. Thelitz, S.; Bekker, J.M.; Ovadia, B.; Stuart, R.B.; Johengen, M.J.; Black, S.M.; Fineman, J.R. Inhaled nitric oxide decreases pulmonary soluble guanylate cyclase protein levels in 1-month-old lambs. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004, 127, 1285–1292. [CrossRef] [PubMed]
84. Sharma, V.; Berkelhamer, S.K.; Lakshminrusimha, S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Matern. Health Neonatol. Perinatol.* 2015, 1, 1–18. [CrossRef] [PubMed]
85. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med.* 2000; 342:469–74. [PubMed: 10675427]
86. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000399. [PubMed: 10796358].
87. Roberts Jr JD, Fineman JR, Morin 3rd FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:605–10.
88. NINOS. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group [erratum appears in *N Engl J Med* 1997 Aug 7;337(6):434]. *N Engl J Med.* 1997;336:597–604.
89. Lakshminrusimha S, Wynn RJ, Youssfi M, Pabalan MJ, Bommaraju M, Kirmani K, et al. Use of CT angiography in the diagnosis of total anomalous venous return. *J Perinatol.* 2009;29:458–61.
90. Sood BG, Keszler M, Garg M, Klein JM, Ohls R, Ambalavanan N, et al. Inhaled PGE1 in neonates with hypoxemic respiratory failure: two pilot feasibility randomized clinical trials. *Trials.* 2014;15:486.
91. Shiyanagi S, Okazaki T, Shoji H, Shimizu T, Tanaka T, Takeda S, et al. Management of pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia: nitric oxide with prostaglandin-E1 versus nitric oxide alone. *Pediatr Surg Int.* 2008;24:1101–4.
92. Kelly LK, Porta NF, Goodman DM, Carroll CL, Steinhorn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 2002;141:830–2.

93. Steinhorn RH, Russell JA, Morin 3rd FC. Disruption of cGMP production in pulmonary arteries isolated from fetal lambs with pulmonary hypertension. *Am J Physiol.* 1995;268:H1483–9.
94. Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al. Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013; 187:572–575. [PubMed: 23220921]
95. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2014; 129:1914–1923. [PubMed: 24637559]
96. Giaccone A, Zuppa F. A, Sood B, et al. Milrinone pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates with persistent pulmonary hypertension of newborn, *Am j. Perinatol.* 2017 Jul; 34(8): 749-758.[PMCID:PMC6342009].
97. Opie LH. “Inodilators”. *Lancet.* 1986; 1:1336. [PubMed: 2872466].
98. Hoffman TM, Wemovsky G, Atz AM, et al. Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. *Prophylactic Intravenous Use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics.* *American heart journal.* 2002; 143:15–21. [PubMed: 11773907].
99. Lakshminrusimha, S.; Steinhorn, RH. *eNeonatal Review.* Vol. 7. Baltimore, MD: Hopkins CME; 2009. Phosphodiesterase Inhibitors in the Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN).
100. Rashid N, Morin FC 3rd, Swartz DD, et al. Effects of prostacyclin and milrinone on pulmonary hemodynamics in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension induced by ductal ligation. *Pediatric research.* 2006; 60:624–629. [PubMed: 16988189].
101. Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010:CD007802. [PubMed: 21069698]
102. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of Milrinone in Neonates with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Suboptimal Response to Inhaled Nitric Oxide\*. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of*

- Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2012.
103. James AT, Bee C, Corcoran JD, McNamara PJ, Franklin O, El-Khuffash AF. Treatment of premature infants with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction with milrinone: a case series. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2015; 35:268–273. [PubMed: 25429380].
  104. Giaccone A, Kirpalani H. Judgment often impossible without randomized trials. Commentary on N. Patel: use of milrinone to treat cardiac dysfunction in infants with pulmonary hypertension secondary to congenital diaphragmatic hernia: a review of six patients. *Neonatology*. 2012; 102:130–136. [PubMed: 22710735] *Neonatology*. 2012; 102:137–138. [PubMed: 22710761]
  105. Grover TR, Murthy K, Brozanski B, et al. Short-Term Outcomes and Medical and Surgical Interventions in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *American journal of perinatology*. 2015
  106. Bailey JM, Miller BE, Lu W, Tosone SR, Kanter KR, Tarn VK. The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1999; 90:1012–1018. [PubMed: 10201672].
  107. Perez M, akshminrusimha S, Wedgwood S, Czech L, Gugino SF, Russell JA, et al. Hydrocortisone Normalizes Oxygenation and cGMP Regulation in Lambs with Persistent
  108. Tripathi S, Saili A. The effect of steroids on the clinical course and outcome of neonates with meconium aspiration syndrome. *J Trop Pediatr*. 2007; 53:8–12. [PubMed: 16705003]
  109. Lakshminrusimha, S.; Keszler, M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neoreviews* 2015, 16, e680–e692. [CrossRef] [PubMed]
  110. Robertson CM, Tyebkhan JM, Hagler ME, Cheung PY, Peliowski A, Etches PC. Late-onset, progressive sensorineural hearing loss after severe neonatal respiratory failure. *Otol Neurotol*. 2002; 23:353–6. [PubMed: 11981395]
  111. Rosenberg AA, Lee NR, Vaver KN, Werner D, Fashaw L, Hale K, et al. School-age outcomes of newborns treated for persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol*. 2010;30:127–34.
  112. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension

of the newborn. Journal of critical care. 2006; 21:217–222. [PubMed: 16769471]

113. Tzialla C, Cerbo RM, Perotti G, Stronati M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to inhaled nitric oxide treated with milrinone: a case report. Turk J Pediatr 2010; 52: 78-80.