الجمهورية العربية السورية

وزارة التَّعليم العالي والبحث العلميّ

جامعة دمشق

كليَّة الطبّ البشريّ

قسم طب الأطفال

دراسة فعالية سلفات المغنيزيوم في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في طب الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا

د. باسل محمد عون

بإشراف

الأستاذ الدّكتور: مطيع الكرم

أستاذ في كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2023 م

شكر وتقدير

الأستاذ الدكتور: مطيع كرم المحترم

المربي الفاضل و الرجل المعطاء الذي لم يتوانى عن تقديم ملاحظاته و مساعدته في إعداد هذا البحث.

أتقدم لحضرتكم بالشكر الجزيل و أتمنى لكم دوام الصحة و العافية.

إهداء

إلى القدوة و المثل الأعلى

المنارة العلميّة و الحياتيّة

والدي الحبيب

إلى القلب الحنون و النهر المعطاء

أمي الحبيبة

إلى روحي و نبضي

زوجتي الغالية

إلى السند و القوّة

أخوتي و أخواتي

إلى رفاق الدرب

أصدقائي

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية 11

الجزء التمهيدي (الإطار العام) 12

- **المقدمة 12**
- **المشكلة البحثية 12**
- **تساؤلات البحث 12**
- **هدف البحث 12**
- **أهمية البحث 13**
- **حدود البحث 13**
- **مناهج البحث و أدواته 13**
- **الدراسات المرجعية 14**
- **مكونات البحث 16**

الجزء الأول: القسم النظري 18

الفصل الأول (مفاهيم – أسس نظرية) 18

1-1- المقدمة 18

1-2- الوبائيات 18

1-3- الدوران الجنيني 19

1-4- المرحلة الانتقالية 21

الفصل الثاني (الآلية الإمراضية) 25

2-1- الفيزيولوجيا المرضية 25

2-2- التصنيف 31

الفصل الثالث (أسس التشخيص) 35

3-1- تمهيد 35

3-2- التشخيص التفريقي 35

3-3- التظاهرات السريرية 35

3-4- الاستقصاءات الشعاعية و المخبرية 36

الفصل الرابع (أسس التدبير الطبي) 37

4-1- تمهيد 37

4-2- المعالجة 38

4-3 الدعم القلبي الدوراني 44

الفصل الخامس (الدراسات المرجعية) 45

5-1- تمهيد 45

2-5- دراسة سويسرية[51](J-F Tulsa, et al 1995) 45

3-5- دراسة سورية [52](Odai Jouni,2006) 45

4-5- دراسة بريطانية [53](Suresh Chandran, et al,2004) 46

Qالجزء الثاني: القسم العملي 47

الفصل الأول: أهداف البحث – تصميم البحث – المواد والطرائق..... 47

1-1- تمهيد 47

1-2- هدف الدراسة 47

1-3- عينة الدراسة 47

1-4- تصميم الدراسة 48

1-5- الطرائق و المواد 48

1-6- الدراسة الإحصائية 49

1-7- الموافقة المستنيرة 50

1-8- الاستمارة المعتمدة في البحث 52

الفصل الثاني (النتائج Results)..... 53

2-1- تمهيد 53

2-2- مقارنات غازات الدم 57

2-3- مقارنات الوضع القلبي الدوراني 62

2-4- مقارنات الضغط الانقباضي في البطين الأيمن 67

2-5- مدة تطبيق الدواء 68

2-6- الإنذار 69

الفصل الثالث (المناقشة Discussion)..... 70

3-1- تمهيد 70

3-2- السمات العامة للعينة 70

3-3- تأثير سلفات المغنيزيوم في غازات الدم الشريانية 71

3-4- تأثير سلفات المغنيزيوم في الوضع القلبي الدوراني..... 72

3-5- تأثير سلفات المغنيزيوم في موجودات الإيكو القلبي (قيم RVSP)..... 73

3-6- المقارنة مع الدراسات المرجعية 73

3-7- موجز 77

الجزء الثالث: الخاتمة Conclusion 78

الاستنتاجات والتوصيات 78

1-1- تمهيد 78

1-2- الاستنتاجات 78

1-3- صعوبات البحث 79

1-4- التوصيات 79

المراجع 80

الملخص باللغة الإنكليزية Abstract 88

فهرس الجداول

رقم الجدول	رقم الصفحة
الجدول رقم (2–1): النسبة المئوية لتوزع الحالات حسب الجنس.	53
الجدول رقم (2–2): المسبة المئوية لتوزع الحالات حسب العمر الحملي.	54
الجدول رقم (2–3): المسبة المئوية لتوزع الحالات حسب نوع الولادة.	55
الجدول رقم (2–4): متوسط العمر عند القبول.	55
الجدول رقم (2–5): متوسط الوزن عند القبول.	56
الجدول رقم (2–6): النسبة المئوية لتوزع الأعراض السريرية في العينة المدروسة.	56
الجدول رقم (2–7): النسبة المئوية للموجودات في صورة الصدر الشعاعية.	57
الجدول رقم (2–8): متوسطات غازات الدم خلال مراحل الدراسة.	58
الجدول رقم (2–9): متوسطات غازات الدم عند القبول و في اليوم الأول.	59
الجدول رقم (2–10): متوسطات غازات الدم عند القبول و في اليوم الثاني.	61
الجدول رقم (2–11): مقارنة الفروق في قيم غازات الدم بين اليومين الأول و الثاني.	63
الجدول رقم (2–12): متوسطات قيم الوضع القلبي الدوراني خلال مراحل الدراسة.	64
الجدول رقم (2–13): مقارنة متوسطات قيم الوضع القلبي الدوراني عند القبول و في اليوم الأول.	65
الجدول رقم (2–14): مقارنة متوسطات قيم الوضع القلبي الدوراني عند القبول و في اليوم الثاني.	66
الجدول رقم (2–15): مقارنة متوسطات قيم الوضع القلبي الدوراني بين اليومين الأول و الثاني.	68
الجدول رقم (2–16): مقارنة قيم RVSP خلال مراحل الدراسة.	69
الجدول رقم (2–17): الإنذار.	70

فهرس الأشكال

رقم الشكل	رقم الصفحة
الشكل رقم (1): الدورة الدموية عند الجنين.	20
الشكل رقم (2): عمل الوسائط الكيماوية الحيوية و علاقتها مع تطور PPHN.	23
الشكل رقم (3): الآليات المشاركة في الفيزيولوجيا المرضية ل PPHN .	26
الشكل رقم (4): وسائط عصبية في PPHN.	27
الشكل رقم (5): أسباب PPHN.	32
الشكل رقم (6): آلية تطور فرط التوتر الرئوي البدئي مجهول السببIdiopathic PPHN.	34
الشكل رقم (7): الخطوات الأساسية في تقديم الدعم الحياتي لولدان PPHN.	39
الشكل رقم (8): تأثير NO الإنشاقي النوعي في الدوران الرئوي.	41
الشكل رقم (9): آلية تأثير سلفات المغنيزيوم في العضلات الملساء والخلايا البطانية.	43

الملخص:

خلفية البحث: ارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر لحديثي الولادة (PPHN) ناتج عن فشل انتقال الدورة الدموية من النمط الجنيني إلى نمط ما بعد الولادة، ويرتبط بمعدل وفيات وإمراضية لدى حديثي الولادة.

الهدف: لا يزال علاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر عند حديثي الولادة مثاراً للجدل، وتمّت تجربة طرق مختلفة للعلاج. وتم إجراء هذه الدراسة لتقييم تأثير سلفات المغنيزيوم (MgSO4) كعلاج لارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر في الأطفال حديثي الولادة (PPHN).

المواد و الطرائق: أجريت هذه الدراسة في مستشفى الأطفال الجامعي، دمشق، الجمهورية العربية السورية من تموز 2020 إلى تموز 2022. دراسة مستقبلية تجريبية عشوائية على 50 طفلاً حديثي الولادة تم قبولهم في شعبة الخديج و الوليد، وجرى تشخيص PPHN بناءً على مخطط صدى القلب لتقييم فعالية MgSO4 بجرعة تحميل 200 ملغ/كغ تم تسريبها خلال 60 دقيقة تليها جرعة صيانة 30 ملغ/كغ/ساعة. ولم يتم إعطاء أي موسعات أخرى للأوعية الدموية، ولم يكن المرضى يعانون من أي تشوهات قلبية أو إصابة رئوية.

وأجريت الدراسة الإحصائية على برنامج SPSS.

النتائج: أظهر 41 من أصل 50 مريضا تحسنًا ملحوظًا في قيم (PH/PO2/HCO3/SPO2) خلال 24 ساعة، وبعد 48 ساعة من بدء العلاج .

كما لوحظ تحسنٌ ملحوظٌ في قيم الضغط الرئوي المقاس عبر الإيكو القلبي خلال 24 ساعة من بدء العلاج وبعد 48 ساعة من المعالجة.

بينما لم تبدِ قيم PCO2 تحسنا ذو قيمة إحصائية.

تراجعت علامات فرط التوتر الرئوي عند 41 حالة بنسبة 82%، وحققت شفاء تاما، بينما حدثت الوفاة عند 9 حالات بنسبة 18%.

الخلاصة: تشير النتائج إلى أن MgSO4 يمكن عدّه علاجًا بديلًا في PPHN عندما لا تتوفر طرق أخرى لأنه علاج فعال غير غازي وآمن ومنخفض التكلفة.

الكلمات المفتاحية: ارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر ، سلفات المغنيزيوم ، حديثي الولادة.

الجزء التمهيدي: (الإطار العام)

- **المقدمة:**

فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة (PPHN)، هو حالة تتصف بارتفاع ملحوظ في التوتر الشرياني الرئوي ناجم عن زيادة في المقاومة الوعائية الرئوية، وعن أذية رد الفعل الوعائي مؤدياً إلى صارفات دموية يمنى–يسرى خارج [1]. وبينت عدد من الدراسات أن التراكيز المصلية العالية من سلفات المغنيزيوم (MgSo4) أحدثت توسعاً وعائياً رئوياً فعالاً جداً[2,3].

هنالك العديد من الدراسات أظهرت أن المغنيزيوم يمكن أن يقي، ويقلل من نقص الأكسجة الناجم عن فرط التوتر الرئوي، ولكن حتى الآن لم تظهر دراسات مقارنة تثبت هذا الدور. وفي الأحوال جميعها يمكن عدّ سلفات المغنيزيوم (MgSo4) أحد البدائل العلاجية المهمة عندما تفشل الوسائل الأخرى[4].

وانطلاقاً من هذه الأسس قررنا دراسة إمكانية تطبيق استخدام سلفات المغنزيوم عمليا في شعبة الخديج والوليد في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وذلك عند حديثي الولادة المصابين بفرط التوتر الرئوي المستمر (PPHN).

- **المشكلة البحثية:**

يعدُّ فرط التوتر الرئوي المستمر شائع الحدوث، ومن الحالات المهددة للحياة في حال تأخر التدبير، أو عدم توفر الإمكانيات لتطبيق ال (ECMO) أو أوكسيد الآزوت الانشاقي (iNo).

- **تساؤلات البحث:**

ما مدى فعالية استخدام سلفات المغنيزيوم في علاج فرط التوتر الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة؟

- **هدف البحث:**

دراسة فعالية سلفات المغنيزيوم في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة.

- **أهمية البحث:**

بيان دور سلفات المغنيزيوم في علاج حالات فرط التوتر الرئوي المستمر، وتحسين معدلات البقيا وإمكانية استخدامه كخيار علاجي ذي تكلفة مقبولة ممكن التطبيق في معظم الدول.

- **حدود البحث:**

كثر انتشار الإصابات الصدرية المرافقة وتعذرت متابعة المرضى بسبب جائحة COVID-19.

- **مناهج البحث وأدواته:**

❖ **تصميم الدراسة:**

دراسة حشدية مستقبلية تجريبية تشمل حديثي الولادة المقبولين في شعبة الخديج والوليد بمشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة من 1-7-2020 حتى 1-7-2022، الذين تم تشخيصهم بفرط التوتر الرئوي المستمر (PPHN).

❖ **مكان الدراسة و زمانها:**

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بدءاً من 1-7-2020 لغاية 1-7-2022.

❖ **عينة الدراسة:**

حديثو الولادة المقبولون في قسم الخديج والوليد، والمشخص لديهم فرط توتر رئوي مستمر (PPHN).

❖ **معايير القبول:**

الأطفال المقبولون في شعبة الخديج والوليد والمشخص لديهم فرط التوتر الرئوي المستمر. تمام الحمل أو قرب تمام الحمل >34 أسبوعاً حتى عمر الشهر.

❖ **معايير الاستبعاد:**

1. وجود تشوهات قلبية مرافقة.
2. وجود حالات رئوية عضوية، قد تكون سبباً في تطور فرط التوتر.
3. تلقي علاجات أخرى.

❖ **الطرائق و المواد:**

صممت استمارة تتضمن البيانات الشخصية (الاسم، العمر الحملي, الجنس, والوزن). وأجريت بعض الاستقصاءات مثل إيكو القلب، وصورة الصدر البسيطة، وتقييم مخبري (غازات الدم الشريانية) عند التشخيص، ثم قررت خطة العلاج.

حددت الاستجابة وأدخلت بيانات المرضى إلى برنامج Excel، ثم عولجت إحصائياً باستخدام برنامج (SPSS).

❖ **المتغيرات و طرائق القياس:**

- ✓ العمر.
- ✓ الجنس .
- ✓ مدة تطبيق الدواء.

- **الدراسات المرجعية :**

دراسة سويسرية (J-F Tulsa, et al, 1995) :

أجريت عام 1995 في وحدة حديثي الولادة التابع لقسم الأطفال في المشفى الجامعي بمدينة لوزان في سويسرا بعنوان (سلفات المغنيزيوم كعلاج بديل وآمن في حالات فرط التوتر الرئوي المستمر الشديد لدى حديثي الولادة)، و طبق فيها سلفات المغنيزيوم بجرعة 200 ملغ/ كغ تسريباً وريدياً خلال 20 دقيقة، ثم المتابعة بجرعة 20-150 ملغ/ كغ/ ساعة.

وخلصت الدراسة إلى أن سلفات المغنيزيوم يمكن أن يلعب دوراً في علاج فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة. وهو علاج غير غازي قصير الأمد ومنخفض التكلفة، ويمكن استخدامه كخط أول في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.

دراسة سورية(Odai Jouni, 2006):

أجريت عام 2006 في مشفى تشرين الجامعي بمدينة اللاذقية في الجمهورية العربية السورية، بعنوان (دور سلفات المغنزيوم في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة). وقد طبق فيها سلفات المغنيزيوم بجرعة 200 مغ/كغ تسريباً وريدياً خلال 60 دقيقة، ثم تليت بجرعة داعمة 20 مغ/كغ/ساعة.

وخلصت الدراسة إلى أن سلفات المغنيزيوم هي موسع وعائي رئوي فعال وآمن، ويمكن استخدامه كخط أول في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.

دراسة بريطانية(Suresh Chandran, et al, 2004):

أجريت في عام 2004 في قسم طب حديثي الولادة في مستشفى هامر سميث (Hammersmith Hospital) بمدينة لندن في المملكة المتحدة بعنوان (استخدام سلفات المغنيزيوم في ارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر الشديد عند حديثي الولادة).

و طبق سلفات المغنيزيوم بجرعة 200 مغ/كغ تسريباً وريدياً خلال 20 دقيقة، ثم المحافظة على مستوى تسريب وريدي مستمر بمعدل 20–150 مغ/كغ/ساعة .

وخلصت الدراسة إلى أن سلفات المغنيزيوم يملك فعالية كموسع للأوعية الرئوية دون آثار جانبية جهازية كبيرة، ويمكن اعتماده كعلاج رخيص وآمن وسهل الإدارة والمراقبة في حالات فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.

- **مكونات البحث:**

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء:

<u>الجزء الأول</u>: هو القسم النظري الذي يتحدث عن الإطار النظري العام لموضوع الدراسة ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكون هذا الجزء من خمسة فصول:

الفصل الأول: مفاهيم و أسس نظرية: يتحدث عن تعريف فرط التوتر الرئوي المستمر ووبائياته والدوران الجنيني والمرحلة الانتقالية.

الفصل الثاني: الآلية الإمراضية: يتحدث عن الفيزيولوجيا المرضية ل PPHN.

الفصل الثالث: أسس التشخيص: يتحدث عن التشخيص التفريقي وطرق تشخيص المرض سريرياً، وشعاعياً، ومخبرياً.

الفصل الرابع: أسس التدبير الطبي: يتحدث عن التدبير الداعم والخيارات العلاجية الدوائية المتاحة لفرط التوتر الرئوي المستمر.

الفصل الخامس: الدراسات المرجعية: يتحدث عن أهم الدراسات العالمية المجراة لدراسة فعالية سلفات المغنيزيوم في علاج فرط التوتر الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة.

<u>الجزء الثاني:</u> يتضمن القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط المتبعة خلال فترة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث. ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:

الفصل الأول: موادالبحث و طرائقه: يتضمن خلفية البحث، سؤال البحث، وهدف البحث، وتصميم الدراسة، وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة، ونموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث: يحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي توصلت إليها الدراسة.

الفصل الثالث: المناقشة: يحوي مراجعة للنتائج التي توصلت إليها الدراسة، ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

<u>الجزء الثالث</u>: الخاتمة conclusion: الاستنتاجات والتوصيات: يحوي هذا الجزء خلاصة ما تم الوصول إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تجرى لاحقا حول هذا الموضوع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: مفاهيم و أسس نظرية:

1-1- مقدمة(تمهيد):

فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة persistent pulmonary hypertension of neonate (PPHN) ، يعدُّ نتيجة لفشل عملية الانتقال الطبيعية للدوران الدموي الرئوي عند الولادة.

وهي متلازمة تتميز باستمرار ارتفاع المقاومة الوعائية الرئوية pulmonary vascular resistance بشكل أساسي، وغالباً ما يترافق مع مقاومة وعائية جهازية طبيعية إلى ناقصة. وما ينتج عنه من نقص أكسجة مقلق labile hypoxemia[5,6] تالية ل:

- نقص جريان الدم الرئوي PBF pulmonary blood flow
- شنت ايمن – ايسر للدم خارج الرئوي R_LS Extra pulmonary right to left shunt عبر أقنية وفتحات جنينية مستمرة:
  - ✓ الفوهة البيضية patent foramen ovale (PFO)
  - ✓ القناة الشريانية السالكة patent ductus arteriosus(PDA)

وهذا الاضطراب هو ما كان يشار إليه سابقاً باستمرار الدوران الجنيني persistent fetal circulation (PFC)[6].

1-2- الوبائيات:

إن معدل حدوث PPHN في الولايات المتحدة الإمريكية بلغ حوالي 0,4-6,8 لكل 1000 ولادة حية[7].

وعلى الرغم من أن فرط التوتر الرئوي المستمر عادة يشخص لدى الولدان تمام الحمل إلا أنه لوحظ زيادة في

انتشاره لدى الخدج حيث إن إحدى الدراسات أشارت إلى معدل وقوع بلغ حوالي 5.4 حالة لكل 1000 ولادة حية بعمر 34–36 أسبوعاً حملياً[8].

وإن تقدم الخيارات العلاجية والتدابير في حالات فرط التوتر الرئوي ساهم في خفض معدل الوفيات حيث إن معدل الوفيات يبلغ حوالي 10% عند الولدان مع حالات متوسطة وشديدة. وترتفع هذه النسبة في حالة ترافقه مع حالة مرضية أخرى كعسر تنسج الرئة والفتق الحجابي االخلقي[9].

كما لوحظ معدل انتشار أعلى ل PPHN لدى الولدان ذوي البشرة السوداء مع ارتفاع في معدل الوفيات لديهم[10]. عوامل الخطورة الوالدية والجنينية المؤهبة ل PPHN:

- الخداجة .
- العرق الأسود.
- العرق الاسباني.[11]
- وليد مع نقص وزن أو زيادة وزن نسبة للسن الحملي.
- سكري حملي والدي.
- تثلث الصبغي 21.[7]

1–3– الدوران الجنيني:

يختلف دوران الجنين (الشكل رقم 1) اختلافاً ملحوظاً عن الدورة الدموية لدى البالغين.

في الجنين لا يحدث تبادل الغازات في الرئتين وإنما في المشيمة لذلك يجب أن تتلقى المشيمة دما غير مؤكسج من الأعضاء الجهازية في الجنين وإعادة تصريفها الوريدي الغني بالأوكسجين الى الدورة الشريانية الجهازية للجنين.

بالإضافة الى ذلك فإن تصميم الجهاز القلبي الوعائي للجنين بحيث يتم توصيل الدم الأكثر إشباعا بالأوكسجين الى عضلة القلب والدماغ.

ويتم تحقيق هذه التكيفات في الجنين عن طريق التدفق التفضيلي للدم المؤكسج بوجود تحويلات داخل القلب وخارجه وبالتالي يمكن تعريف الدوران الجنيني بأنه دوران (يعتمد على التحويلة).

ويصل الدم غير المؤكسج إلى المشيمة عبر الشرايين السرية ويعاد إلى الجنين عبر الوريد السري.

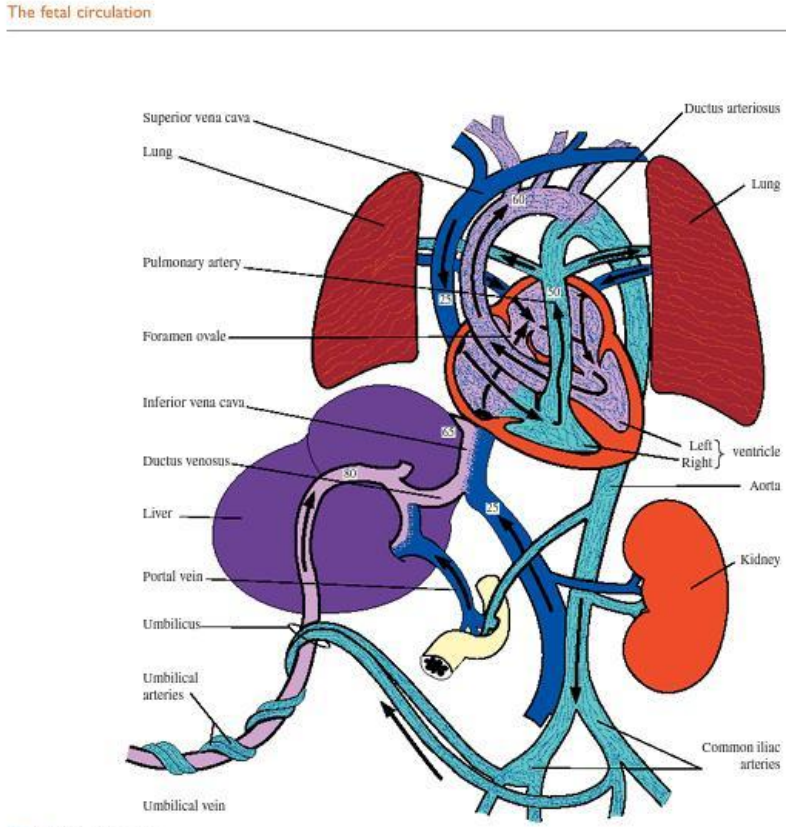
ويبلغ الضغط الجزيئي للأكسجين (po2) في الوريد السري حوالي (4.7) كيلو باسكال وتكون نسبة إشباع الدم بالأوكسجين 80 إلى 90%. يتخطى ما يقارب 50 – 60% من هذا الدفق الوريدي الدورة الدموية الكبدية عبر القناة الوريدية (DV) ليعبر نحو الوريد الأجوف السفلي (IVC). وفي الوريد الأجوف السفلي يميل الدم المؤكسج بشكل أكبر والوارد من القناة الوريدية إلى التدفق بشكل منفصل عن الدم الوريدي الجهازي غير المؤكسج الذي يعود من الأجزاء السفلية من الجسم مع نسبة إشباع (Svo2) حوالي 25–40٪.

عند مكان التقاء الوريد الاجوف السفلي مع الاذين الأيمن يوجد صماماً يدعى صمام أوستاش (Eustatian valve). هذا الصمام يوجه الدم الأكثر احتواء على الاكسجين والذي يتدفق على طول الجانب الظهري من الوريد الاجوف السفلي عبر الثقبة البيضية (PFO) نحو الأذين الأيسر (Left Atrium)LA.

وفي الأذين الأيسر تبلغ نسبة إشباع دم الجنين بالأوكسجين حوالي 65% ويدخل هذا الدم المؤكسج الى البطين الأيسر (left ventricular)LV ويقذف نحو الشريان الأبهر الصاعد حيث أن غالبية الدم المتدفق من البطين الأيسر تتجه نحو الدماغ والدوران التاجي وبهذا يضمن وصول الدم المحمل بأعلى تركيز ممكن من الأوكسجين إلى هذه البنى الحيوية.

بينما الدم غير المؤكسج (Svo2 =25–40%) القادم من الوريد الأجوف العلوي(SVC) والجيوب الإكليلية، بالإضافة الى التدفق الامامي في الوريد الأجوف (يتكون أساساً من العود الوريدي للقسم السفلي بالجسم والدوران الكبدي) ويتم توجيهه من خلال الصمام مثلث الشرف نحو البطين الأيمن RV (Right ventricular) ويقذف نحو الشريان الرئوي(pulmonary artery)PA .

وبسبب المقاومة الوعائية الرئوية المرتفعة فإن حوالي 12% فقط من نتاج البطين الأيمن يصل نحو الدوران الرئوي بينما باقي النتاج حوالي 88 ٪ يمر عبر القناة الشريانية (DA) نحو الابهر النازل ليزود القسم السفلي من الجسم بالدم ويكون نسبيا غير مشبع بالأوكسجين حيث أن الضغط الجزيئي للأوكسجين فيه يبلغ (Po2=2.7).



الشكل رقم (1) يوضح الدورة الدموية عند الجنين

1-4- المرحلة الانتقالية: Transitional Circulation

خلال الولادة ومن بعدها تتطور سلسلة من الأحداث تضمن سلامة الانتقال من الدوران الجنيني إلى الدوران الناضج. وتبدأ هذه المرحلة من لحظة قطع الحبل السري وبدء أول شهيق وتنتهي عادة في الحالة السوية بحدوث المرحلة الثانية من انغلاق القناة الشريانية خلال فترة قد تستمر لأسابيع متعددة بعد الولادة[12]. وفي هذه المرحلة الحرجة، تتطور سلسلة تبدلات هيموديناميكية أساسية في الجهاز القلبي الوعائي هي:

- **زيادة الجريان الرئوي:**

بقطع الحبل السري يحدث أول شهيق ومباشرة يرتفع الجريان الدموي الرئوي حتى ثمانية أضعاف معدل الجريان الرئوي خلال الحياة الجنينية بآلية تعزى إلى:

✓**التهوية:** يبدو أنها مسؤولة عن ثلثي الانخفاض في المقاومة الوعائية الرئوية PVR العالية والازدياد المتزامن في الجريان الرئوي[13].

✓**الاوكسجين:** ارتفاع الضغط الجزيئي للأوكسجين Po2 نتيجة تفعيل التهوية الرئوية له دور أساسي في استمرار انخفاض PVR وارتفاع SVR[13].

✓**وسائط استقلابية كيماوية موضعية في مستوى الأوعية الرئوية القاصية:** و هي ذات دور فعال و أساسي في عملية إعادة هيكلة Reminding السرير الوعائي الرئوي في الأسابيع القليلة التالية للولادة. وهذا يعزز من انخفاض PVR ليصل إلى قيم المقاومة الرئوية في الدوران الناضج خلال الشهر الأول والثاني من الولادة كحد أقصى[14].

- **تبدلات في نموذج الجريان الدموي المركزي:**

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

✓**انغلاق القناة الوريدية DV:** بسبب توقف الجريان الدموي ضمنها(انغلاق وظيفي) بينما الانغلاق التشريحي يتأخر لعدة ساعات وربما أيام لاحقة بعد الولادة، وبالتالي فإن توقف الجريان الدموي ضمن DV بشكل أساسي وربما مشتقات البروستاغلاندين والتنبيه الودي بشكل ثانوي هو المسؤول عن انغلاق DV [12].

✓**انغلاق الفوهة البيضية PFO وظيفيا على الأقل:** مع ازدياد الجريان الرئوي يزداد العود الوريدي الرئوي نحو الأذين الأيسر رافعا الضغط ضمنه ليتجاوز ضغط البطين الأيمن، ما يقطع الشنت الجنيني الأيمن–الأيسر بين الأذينين ومع وجود نسيج Flap قرب الفوهة البيضية يندفع ليغلق الفوهة تشريحيا بشكل لاحق[15].

✓**انغلاق القناة الشريانية PDA:** لا يحدث مباشرة بعد الولادة وإنما يتأخر حتى 12–24 ساعة الأولى مع استمرار شنت صغير لكنه أيسر–أيمن نظراً لانعكاس العلاقة بين SVR و PVR.

لاحقاً يتطور نخر في الطبقة تحت البطانية ثم البطانية تال لنقص ترويتهما ثم تليف الطبقة العضلية ضمن طور إعادة الهيكلة[15].

✓**يصبح البطين الأيسر هو المسيطر:** يعود ذلك بشكل مباشر وأساسي لانعكاس العلاقة بين المقاومتين الجهازية والرئوية. حيث تصبح PVR<SVR وينعكس ذلك على الضغط الانقباضي الأعظمي ضمن كل بطين[12].

الوسائط الكيماوية الحيوية البطانية في المرحلةالانتقالية:

هذه الوسائط تصنف ضمن ثلاثة محاور أساسية بالاعتماد على طريقة عملها وهي :

(cGMP pathway – cAMP pathway – Endothelin–1 pathway)

• سبيل cGMP:

أهم عنصر فعال في هذا السبيل هو أكسيد النيتريك حيث يزداد إفرازه حول الولادة بشكل واضح. وذلك بسبب ارتفاع الأكسجة وازدياد الجريان الرئوي اللذين يعملان على زيادة التعبيرية للخميرة الصانعة ل NO (eNOS)[16].

• سبيل cAMP:

يلعب السبيل الاستقلابي لحمض الأراشيدونيك دورا هاما في توسيع السرير الوعائي الرئوي بعد الولادة إذ يتم استقلاب حمض الأراشيدونيك بفعل السيكلوأوكسجيناز CO1 إلى البروستاغلاندينات PGs التي تقوم بتحويل

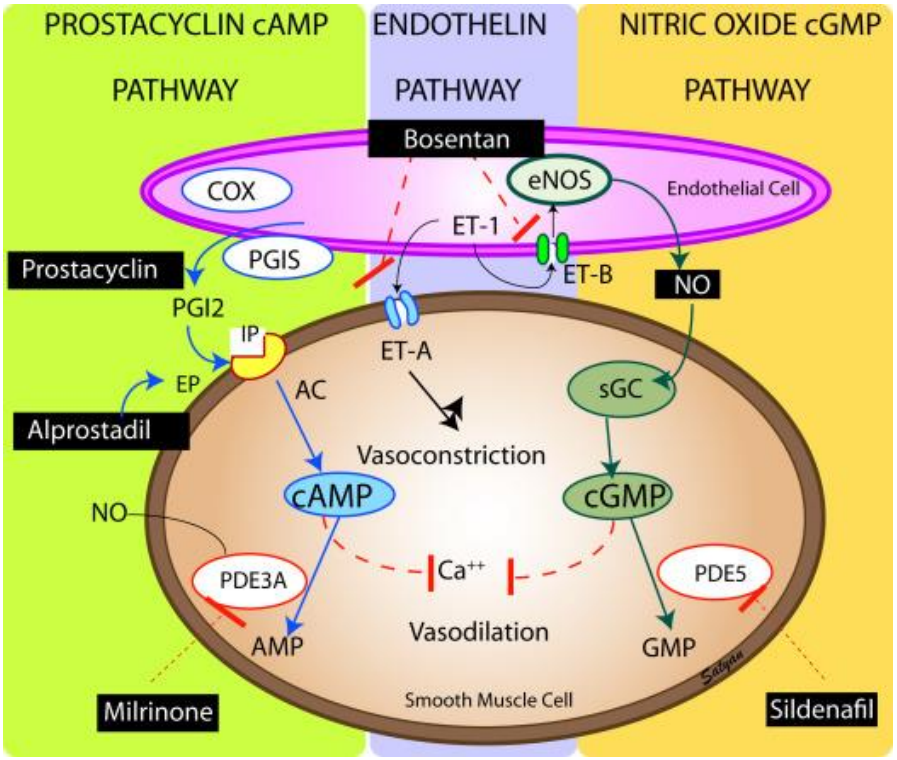
الأدنيل سيكلاز AC إلى أدنيل سيكلاز الحلقي cAMP. والأخير يعمل على خفض تركيز شوارد الكالسيوم البلاسمي منتجاً استرخاءً في الخلية العضلية الملساء في الشرينات الرئوية وموسعاً السرير الوعائي الرئوي[16].

- **سبيل الأندوثيلين-1 ET1:**

الأندوثيلين-1 يصنع في مستوى البطانة الوعائية ويعتبر من أقوى المقبضات الوعائية. ويمارس تأثيره من خلال نوعين من المستقبلات Eta، وETb، بمستوى الخلية العضلية الملساء في السرير الوعائي الرئوي.

والمستقبل ETa ذو دور وسيط مقبض للأوعية، بينما ETb يحرض توسعاً وعائياً في مستوى الأوعية الرئوية البطانية تتواسط ضمن السبيل المحرر ل NO.

كما أن الجين المشفر ل ET-1 تزداد تعبيريته وتراكيزه في مستوى بطانة الشرينات الرئوية عند أجنّة الحملان الذين يعانون من PPHN وبالمقابل تنقص تعبيريته ومستويات مستقبلات نموذج ET.[17,18,19,20]



الشكل رقم (2): عمل الوسائط الكيماوية الحيوية و علاقتها مع تطور PPHN.

الفصل الثاني: الآلية الإمراضية :

2-1- الفيزيولوجيا المرضية:

عندما لا تنخفض مقاومة الأوعية الدموية الرئوية بعد الولادة، قد ينتج عن ذلك فشل تنفسي، ونقص تأكسج الدم أو PPHN.

ويتميز PPHN بزيادة مقاومة الأوعية الدموية الرئوية والتحويل من اليمين إلى اليسار من خلال الثقبة البيضوية، مع أو من دون القناة الشريانية السالكة، ما يتسبب في نقص الأكسجة الشرياني حتى مع وجود FiO2 100٪[21].

وتشمل السمات المميزة الرئيسية لـ PPHN الارتفاع المستمر لـ PVR، والنشاط الوعائي غير الطبيعي، وإعادة التشكيل الهيكلي للسرير الوعائي الرئوي[22].

ويتميز بأنه واحد من ثلاثة أنواع :

(1) عسر تنسج الرئة (على سبيل المثال ، فتق الحجاب الحاجز الخلقي)؛

(2) سوء التكيف في الشرايين الرئوية بسبب أمراض الرئة الخلالية مثل متلازمة استنشاق العقي أو متلازمة الضائقة التنفسية أو الالتهاب الرئوي؛

و(3) سوء التكيف في السرير الوعائي الرئوي، مع نسيج الرئة الطبيعية (مثل الاختناق في الفترة المحيطة بالولادة و PPHN مجهول السبب)[23].

وتم اقتراح عوامل خطر مختلفة، بما في ذلك التعرض داخل الرحم للأدوية غير الستيروئيدية المضادة للالتهابات ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية[24,25].

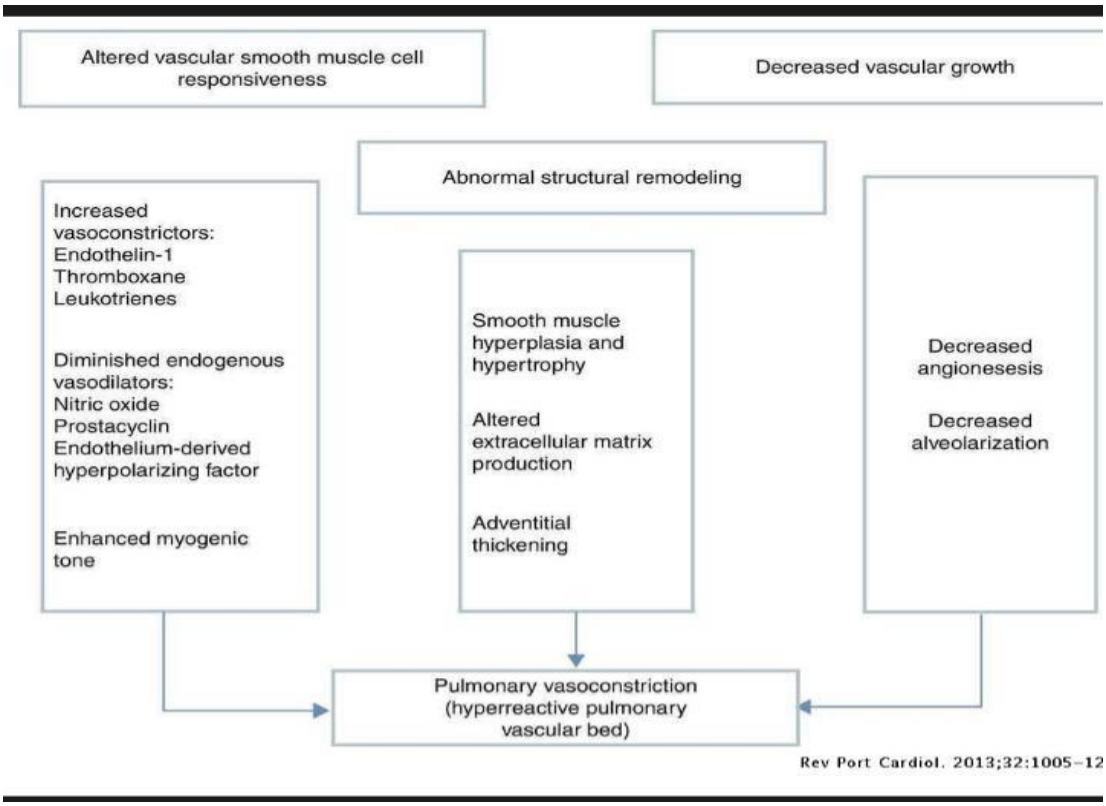
وأمراض الجهاز التنفسي والقلب عند حديثي الولادة التي تسبب نقص الأكسجة في الدم أو الحماض، وقد تؤدي إلى تشنج الأوعية الدموية الرئوية وانخفاض تدفق الدم الرئوي وزيادة عمل البطين الأيمن والتحويل من اليمين إلى اليسار. ويحدث هذا الأخير من خلال القناة الشريانية، والقناة الوريدية، والثقبة البيضوية، ما يحافظ على PVR

عالياً وامتثالًا منخفضاً للرئة، وهذا ما يخلق حلقة مفرغة يؤدي فيها تضيق الأوعية التفاعلي إلى تكثيف التحويلة من اليمين إلى اليسار ومستوى نقص الأكسجة في الدم، وبالتالي منع حدوث انخفاض في قيم PVR ما بعد الولادة[23,26].

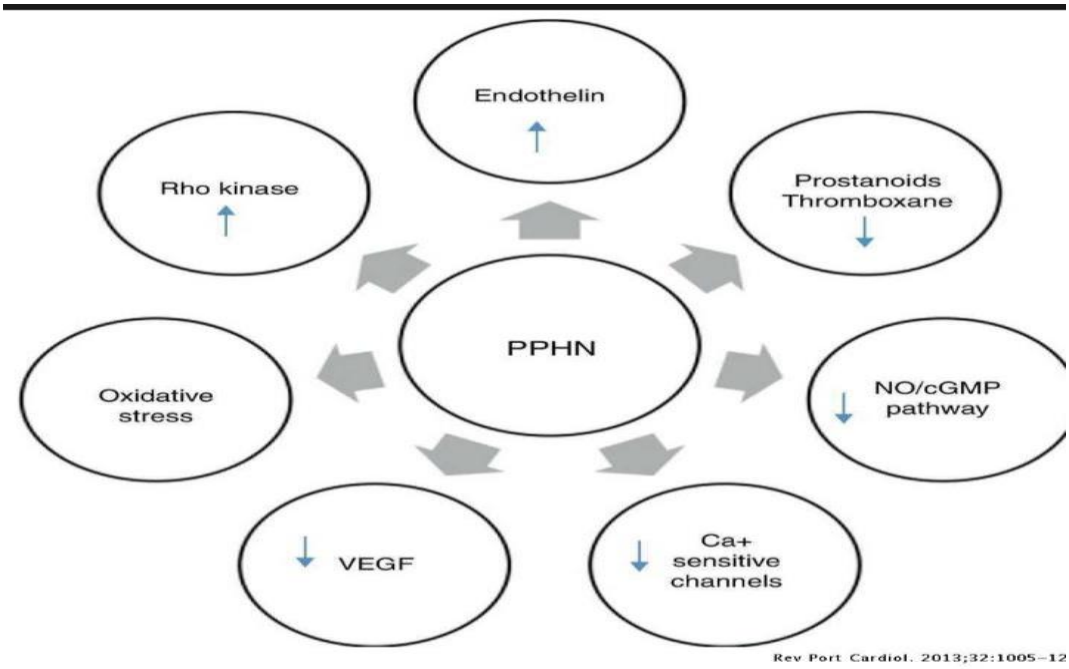
ولوحظ أن العديد من العوامل العصبية الرئوية تتغير في PPHN (الشكلان 3 و 4). وقد يؤدي الانخفاض في التعبير الجيني والبروتيني لـ eNOS إلى الحد من إنتاج NO في الفترة المحيطة بالولادة، وبالتالي المساهمة في الفيزيولوجيا المرضية لـ PPHN [26,27]. مستويات الأندوثيلين في الدوران تكون مرتفعة عند الرضع المصابين بـ PPHN ، بينما تنخفض تراكيز cGMP.

ويؤدي ارتفاع ضغط الدم إلى تقليل تنظيم تعبير عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) في الرئة الناضجة، وقد تُسهم إشارات VEGF الضعيفة في التسبب في PPHN [27].

وتلعب فسفودايستراز (PDEs) دورًا مهمًا في تنظيم cGMP و cyclic adenosine monophosphate (cAMP) في العضلات الملساء الوعائية. وبالتالي، فإن مثبطات PDE مثل السيلدينافيل والميلرينون يتم دراستها في الأساليب العلاجية الجديدة لـ PPHN التي تقاوم العلاج التقليدي بأوكسيد الآزوت الانشاقي (iNO)[28].



الشكل رقم (3).الآليات المشاركة في الفيزيولوجيا المرضية لارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر عند الوليد، الذي يتميز بفاعلية وعائية غير طبيعية، وتكاثر خلوي وإعادة هيكلة الأوعية الدموية. التأثير الكلي هو ضعف توسع الأوعية الرئوي ونقص الأكسجة المركزي الشديد وتحويل الدم خارج الرئة بعيدًا عن الرئة.



الشكل رقم (4): وسائط عصبية في ارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر لحديثي الولادة. العوامل التي تُسهم في التغيرات الفيزيولوجية لـ PPHN تشمل: (1) انخفاض إنتاج مواد موسعة للأوعية، بما في ذلك NO والبروستانويدات ،(2) زيادة إنتاج الأندوثيلين-1 من البطانة الرئوية ، (3) التعرض لتركيزات عالية من الأوكسجين الإضافي، ما يؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي وتفعيل مسارات الإشارات مثل Rho kinase والتعديلات في التعبير عن قنوات البوتاسيوم الحساسة للكالسيوم.

ومتلازمة استنشاق العقي (MAS)، هي السبب الأكثر شيوعًا لـ PPHN، حيث تصيب 25000 – 30000 رضيع مع ما يصل إلى 1000 حالة وفاة سنويًا في الولايات المتحدة[29].

ويحدث الاستنشاق مع أول نفس بعد الولادة أو في الرحم في الحالات الأكثر شدة[30]. تشمل الاضطرابات الشائعة في وظائف الرئة في MAS نقص تأكسج الدم وتضاؤل امتثال الرئة. ويرجع انخفاض الأوكسجين إلى مزيج من عدم تطابق التهوية والتروية، والتحويل داخل الرئة المرتبط بانخماص الرئة القطعي، والتحويل خارج الرئة بسبب PPHN[31].

ومن بين الآليات الفيزيولوجية المرضية لنقص الأكسجة في الدم في MAS انسداد مجرى الهواء الحاد أو اختلال وظيفي أو تعطيل السورفاكتانت بالنسيج الرئوي (بسبب وجود مثبطات السورفاكتانت بالسطح مثل الألبومين، وفسفاتيديل سيرين، وفوسفوليباز A2)، والتهاب الرئة الكيميائي، وما يترتب على ذلك من إطلاق عوامل مضيقة للأوعية (ET–1، TXA و PGE2) والوسائط الالتهابية والتحويل خارج الرئة من اليمين إلى اليسار مؤديا لحدوث PPHN [30].

وبعد ساعات قليلة من شفط العقي، تم العثور على خلايا عدلة وبالعات في الحويصلات الهوائية والنسيج الرئوي. وقد لُوحظ إفراز من السيتوكينات، بما في ذلك عامل نخر الورم ألفا وإنترلوكين 1–بيتا وإنترلوكين–8، والتي يمكن أن تصيب النسيج الرئوي مباشرة، وتؤدي إلى تسريب من الأوعية الدموية مما يسبب التهاب رئوي مع وذمة رئوية[30].

وPPHN مجهول السبب (IPPHN)، هو السبب الثاني الأكثر شيوعًا لـ PPHN وقد يكون موجودًا في الأطفال حديثي الولادة تمام الحمل أو قرب تمام الحمل[28].

وترتبط العديد من الحالات الشديدة بالتعرض المزمن للشدة داخل الرحم، وإعادة الهيكلة استجابة لارتفاع ضغط الدم الشديد، وسماكة جدار الوعاء الدموي، وفرط تنسج العضلات الملساء[28]. وبالتالي، فإن الأوعية الدموية الرئوية لا تتمدد بشكل صحيح استجابة للولادة، ما يؤدي إلى نقص الأكسجة الحاد عند الولادة.

الفيزيولوجيا المرضية لـ IPPHN متعددة العوامل. قد يكون بسبب انقباض القناة الشريانية الجنينية نتيجة التعرض للأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs)، أو الحساسية البيولوجية، أو الجينية، أو أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) مثل الأكسيد الفائق وبيروكسيد الهيدروجين.

وقد يؤدي التعرض لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الرحم خلال الثلث الأخير من الحمل إلى إغلاق القناة الشريانية مع زيادة سريعة في ضغط الشريان الرئوي للجنين، وإعادة هيكلة الأوعية الدموية الرئوية، وفشل لاحق في المرحلة الانتقالية لدى حديثي الولادة.

ويمكن أن يؤدي تثبيط اصطناع البروستاغلاندين عند الولدان إلى تأثيرات فيزيولوجية، بما في ذلك اضطراب دورة النوم، وتغيرات تدفق الدم في الدماغ، وانخفاض وظائف الكلى واضطراب التنظيم الحراري[32].

PGI 2 مهم في التطور الطبيعي للأوعية الدموية الرئوية خلال المرحلة الانتقالية. حيث لوحظ انخفاضا في تعبيرية اصطناع البروستاسكلين (PGIS) ومستقبلات البروستاسكلين IP لدى الولدان المصابين ب PPHN، ما أدى إلى تقليل استجابة توسع الأوعية لمشابهات البروستاسكلين.[28]

PGI2 يزيد cAMP عن طريق تحفيز إنزيم الأدينيلات في العضلات الملساء الوعائية، مما يؤدي إلى توسع الأوعية. لقد ثبت أن PGI2 يملك فعالية على الأقل مشابهة ل iNO في تقليل درجة الحموضة في بعض النماذج الحيوانية والبشر. وعند مشاركته مع الميلرينون، فإنه يقلل PVR بنسبة أكبر حوالي 8٪ مقارنة باستخدام PGI2 وحده[33,34].

ويمكن أن يتداخل عدم تنظيم تعبير phosphodiesterase من النوع 3 (PDE3) ونشاطه مع إشارات cAMP الطبيعية في العضلات الملساء الوعائية الرئوية[28]. بينما لا يتم تغيير مستويات PDE3 الجنينية بواسطة PPHN، يمنع PPHN حدوث الارتفاع الطبيعي في تعبير PDE3 و فعاليته بعد الولادة والتهوية الميكانيكية. ومن المثير للاهتمام، وإن NO يزيد من تعبير PDE3 ونشاطه في هذه الحمول، ما يدل على الطبيعة المترابطة لمسارات cGMP وcAMP في PPHN [34].

ولقد ثبت أن الرضع المصابين بـ PPHN لديهم مستوى منخفض من تعبيرية وفعالية eNOS. و زيادة في إنتاج ROS بسبب عوامل مختلفة تؤدي إلى تضيق الأوعية وزيادة تكاثر العضلات الملساء وخلل في وظيفة eNOS[35].

ويرتبط PPHN بنقص تأكسج الدم الشديد، لذا فإن استخدام تراكيز عالية من الأكسجين (تصل إلى 100٪ أوكسجين)، يعدُّ عادةً علاجاً أولياً عند الرضع المصابين بـ PPHN [36].ومع ذلك، يمكن أن يؤدي استخدام الأوكسجين إلى تفاقم الإجهاد التأكسدي في الأجزاء الخلوية المتعددة للأوعية الدموية المصابة. يقلل فرط الأكسجة من استجابات الأوعية الدموية لأكسيد الآزوت الداخلي والخارجي في كل من الأوعية الدموية الرئوية الطبيعية والمصابة، ما يدل على أن أنواع الأوكسجين التفاعلية يمكن أن تعطل NO أو الإنزيمات المسؤولة عن التوسط في آثارها الوعائية. تتضمن الآليات الأساسية التي تؤدي بواسطتها أنواع الأكسجين التفاعلية إلى تضيق الأوعية الرئوية وتناقص استجابة NO أهدافاً متعددة في المسارات التنظيمية للأوعية الدموية الرئوية، بما في ذلك PDEs.

يؤدي تعرض خلايا العضلات الملساء للشريان الرئوي الجنيني الطبيعي (FPASMC) لفرط الأكسجة لمدة 24 ساعة إلى انخفاض استجابة cGMP لـ NO الخارجي و يزيد من نوع فسفودايستريز 5 (PDE5) mRNA وتعبيرية البروتين، بالإضافة إلى زيادة مستويات الفسفرة ونشاط PDE5.

كما أنه يزيد من الإجهاد التأكسدي داخل FPASMC، وبالتالي قد يكون ROS وسيطًا بين الأكسجين و PDE5. يتم عكس التغييرات في تعبير PDE5 ونشاطه بالإضافة إلى انخفاض استجابة cGMP في فرط التأكسج من خلال المعالجة المسبقة بمضادات الأكسدة الكيميائية ROS N-acetyl-cysteine، مثل الأكسيد الفائق وبيروكسيد الهيدروجين، كافية لزيادة تعبير PDE5 ونشاطه في FPASMC التي قد تعزز تضيق الأوعية، واستجابة ضعيفة لـ NO، وإعادة هيكلة الأوعية الدموية[37].

وتزيد التهوية التي تحتوي على 100٪ من الأوكسجين بشكل كبير من تعبير PDE5 الوعائي الرئوي ونشاطه، ما يثبت أن نشاط PDE5 هو وسيط مهم في استجابة الأوعية الدموية للأوكسجين وفرط الأكسجة [28].

وتظهر حالات PPHN مع تهوية الأكسجين بنسبة 100 ٪ تضيق الأوعية الرئوية وتقليل ارتخاء الأوعية الدموية الرئوية استجابة لـ iNO. تظهر الدراسات الحديثة أن الارتفاع المتزايد في نشاط PDE5 إلى حد ما يتوسط هذه التفاعلات غير الطبيعية[28].

2-2- التصنيف:classification

يصنف PPHN بشكل مميز لأربعة نماذج[5]:

- Maladaptation

وهو الشكل الثانوي لإصابة رئوية برانشيمية كمتلازمة استنشاق العقي Meconium aspiration syndrome(MAS)، وذات الرئة الخلقية Congenital pneumonia .

- Maldevelopment:

وهو ما يعرف بالمجهول السبب Idiopathic، ويكون الخلل في إعادة هيكلة السرير الوعائي الرئوي، ويعرف أيضا بنموذج Black lung.

- Underdevelopment:

نقص تصنع في السرير الوعائي الرئوي كالنموذج المرافق ل congenital diaphragmatic hernia.

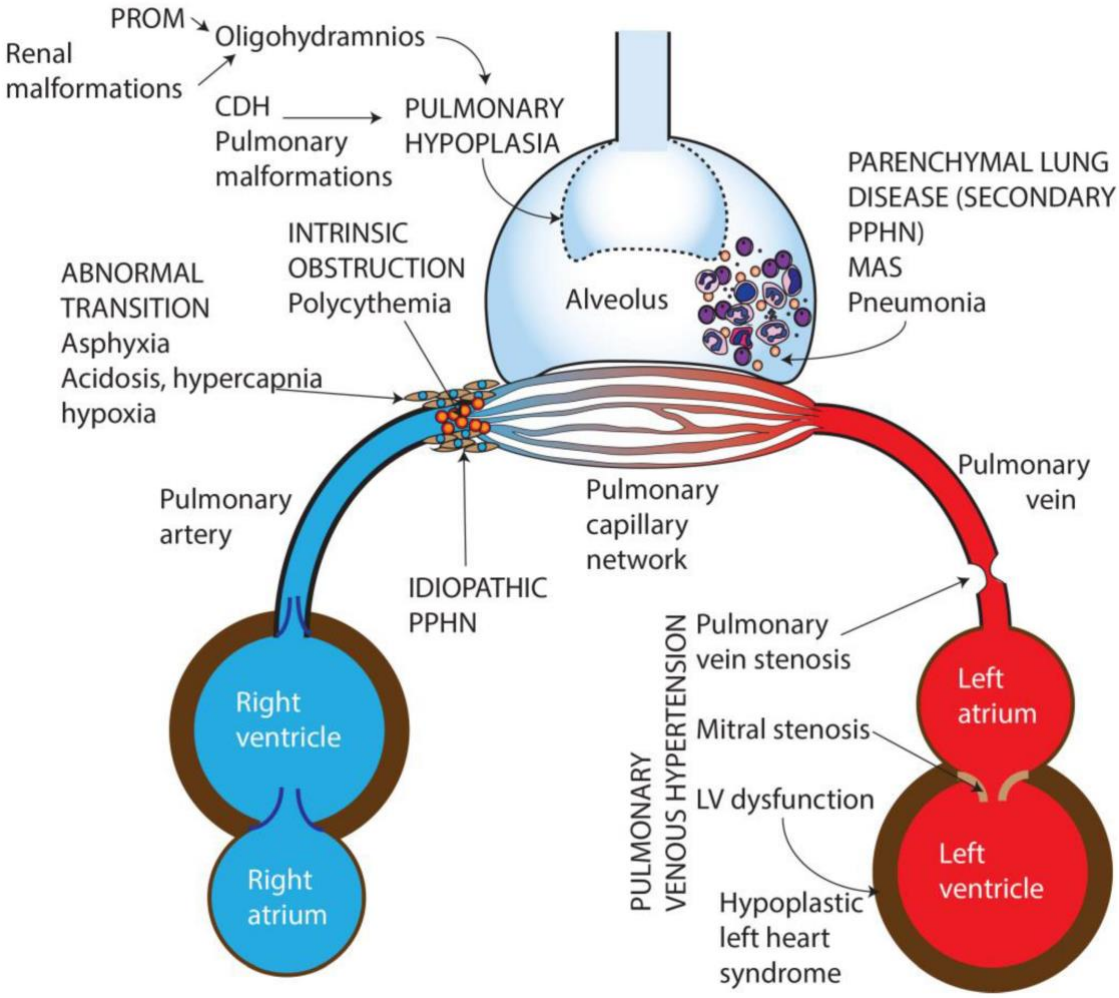
- Intrinsic obstruction:

يشاهد هذا النموذج في متلازمات فرط اللزوجة كإحمرار الدم .

بالإضافة إلى[38]:

Abnormal pulmonary transition

خلل في المرحلة الانتقالية يتبع لحالات وظروف ما حول الولادة كالاختناق الذي يؤدي إلى نقص أكسجة واحتباس Co2 مع حماض استقلابي وما سبق كله وحده قادر على توليد تقبض وعائي رئوي ويحرض الشنت الأيمن–الأيسر داخل الرئة وخارجها وبالتهوية غير الكافية للأسناخ تؤدي إلى تقبض وعائي رئوي بآلية فيزيولوجية.



الشكل رقم (5): يبين أسباب PPHN

- فرط التوتر الرئوي الثانوي:

في الإصابات الصدرية لدينا غالباً نقص في الأكسجة ناجم عن استهلاك السورفاكتانت بالإضافة إلى خلل في نسبة تهوية- تروية والشنت الأيمن-الأيسر داخل الرئة وخارجها ينعكس ذلك بتطور حماضاً تنفسياً واستقلابياً يحرض تقبضاً وعائياً رئوياً ويرفع PVR.

ومن بعض الحالات التي تندرج تحت هذا الصنف:

1- متلازمة استنشاق العقيMAS .

2- انتان الدم، و ذات الرئة.

3- عند الولدان الخدج.

4- الاختناق حول الولادة.

- فرط التوتر الرئوي مجهول السبب أو المرافق لرئة سوداء:

Idiopathic or Black lung PPHN

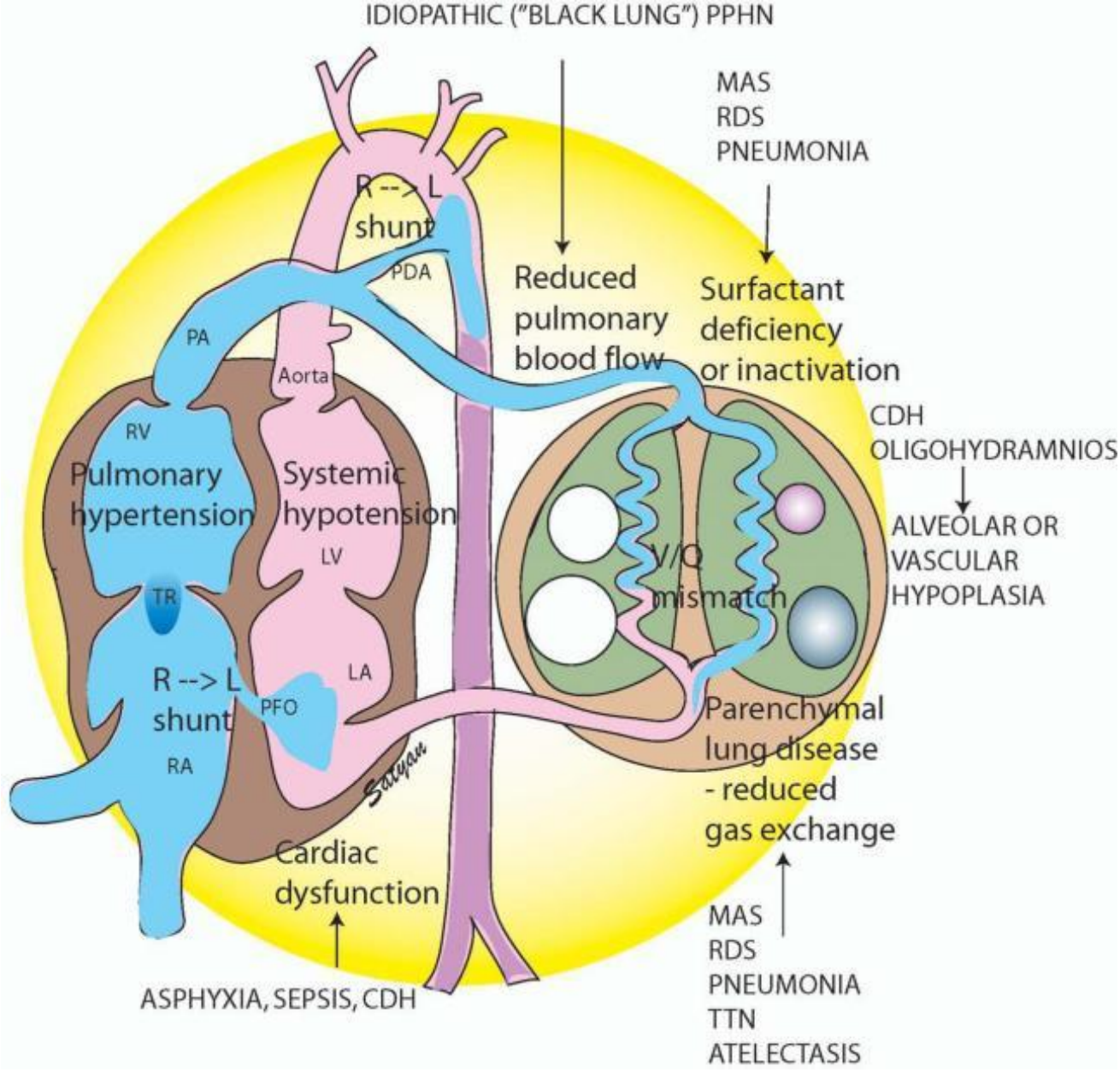
الرئة هنا مكتملة النمو وذات برانشيم سوي لذلك يشار له بالنمط المرافق لرئة سوداء (نظراً للمظهر الشعاعي المميز بنقص تروية الرئتين وسلامة النسيج الرئوي على صورة الصدر البسيطة).

والإصابة هنا ثانوية لعملية إعادة هيكلة الشرينات الرئوية لصالح فرط تصنع وضخامة الطبقة العضلية الملساء في بطانة الشرينات الرئوية مع تماديها ضمن لمعة الشرينات منقصة من سعة السرير الوعائي الرئوي نسبة لسطح الجسم.

والتنمي العضلي السابق في بطانة الشرينات الرئوية يعيق الاستجابة الوعائية الرئوية للموسعات النوعية خاصة ضمن سبيل NO إذ تحد من الانتشار الحر له[38].

ويشاهد أيضا نقص في تعبيرية الأنزيم الصانع لأوكسيد النتريك (eNOs) كتلك المشاهدة أيضا في اضطرابات حلقة البولة الاستقلابية مولدة نقصا في التواجد الحيوي النسيجي ل NO ونقصا في الاستجابة الوعائية للموسعات النوعية[39].

الاستخدام الأمومي لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الثلث الأخير من الحمل يترافق مع تطور PPHN ذي الرئة السوداء مع انغلاق PDA الباكر[40].



الشكل رقم (6): آلية تطور فرط التوتر الرئوي مجهول السبب Idiopathic PPHN

فرط التوتر الرئوي المرافق لنقص التصنع الرئوي :Pulmonary Hypoplasia with PPHN

أهم ما يندرج ضمن هذا النمط الفتق الحجابي الخلقيCongenital Diaphragmatic Hernia CDH.

الفصل الثالث: أسس التشخيص:

3-1- تمهيد:

تتشابه الأعراض السريرية في حالات فرط التوتر الرئوي المستمر PPHN مع العديد من الأمراض، ويعتمد التشخيص بشكل أساسي على ربط التظاهرات السريرية مع الموجودات الشعاعية والمخبرية.

3-2- التشخيص التفريقي:

1) عسرة تصنع الأسناخ Alveolar capillary dysplasia ACD
2) فرط التوتر الرئوي الوريدي pulmonary venous Hypertension

3-3- التظاهرات السريرية:

عادة ما يتطور PPHN عند الولدان تمام الحمل أو قرب تمام الحمل.

ومعظم ولدان PPPHN يتظاهرون خلال أول 24 ساعة بأعراض العسرة التنفسية و علاماتها (تسرع التنفس-السحب الوربي- الطحة) بالإضافة إلى شيوع الزرقة.

وبالفحص السريري بالإضافة إلى علامات العسرة التنفسية والزرقة المركزية قد يلاحظ وجود بقع عقي على الجلد والأظافر موجهة لقصة تألم جنيني.

وبالفحص القلبي قد نشاهد اشتداد الدفعة خلف القص (ضخامة بطين أيمن)، واحتداد الصوت الثاني S2، الصوت الأول S1 عادة سوي، وتسرع قلب منتظم عادة. وقد نسمع نفخة انقباضية شاملة خشنة في الشرسوف أو

الحافة السفلية اليسرى للقص يتماشى مع قصور الصمام مثلث الشرف. وقد نشاهد في الشكل الشديد منه عدم استقرار هيموديناميكي دوراني[12].

3-4- الاستقصاءات الشعاعية و المخبرية:

1. قياس إشباع الدم المحيطي بجهاز قياس الأكسجة النبضي: pulse oximetry assessment

عادة ما يبدي قياس الإشباع الشعري نفص أكسجة هام وغالباً مترافق مع زرقة سريرية Spo2<85%، مع ملاحظة مظهرين واسمين ل PPHN [5,6]:

- نقص الأكسجة المقلقل Labile Hypoxemia.
- الزرقة التناقضية Differential cyanosis.

2. غازات الدم الشريانية Arterial blood gas:

-عينة غازات الدم الشريانية تبدي نقصاً في الضغط الجزيئي للأوكسجين Pao2 عن 100 مم زئبقي، خاصة إذا كانت العينة مأخوذة من بعد القناة.

-الضغط الجزيئي لثنائي أوكسيد الكربون Paco2 سوي في PPHN بغياب إصابة صدرية.

-باهاء الدم يبدي حماضاً استقلابياً وحده، أو مترافقاً مع حماض تنفسي.

3. صورة الصدر البسيطة: Chest X-Ray

- صورة الصدر البسيطة تكون طبيعية عادة، أو تبدي موجودات بالساحتين الرئويتين، في حال وجود إصابة صدرية مرافقة (إصابة البرانشيم الرئوي- فتق حجابي).

- حجم القلب عادة ضمن السوي، أو متضخم قليلاً على حساب الأجواف اليمنى.

- التوعية الرئوية طبيعية إلى ناقصة[6].

4. تصوير القلب بالأمواج الصدوية: Echocardiography

يعدُّ المعيار الذهبي للتشخيص حيث إن التشخيص الأكيد لـ PPHN يوضع بعد إجراء تصوير القلب بالأمواج الصدوية. وهو إجراء أساسي و هام عند كل وليد يعاني من زرقة لا تفسر بالإصابة الصدرية لاستبعاد الآفات القلبية المزرقة بالدرجة الأولى و تحري وجود ارتفاع بالضغط الرئوي وتأكيد تشخيصه و تحري شدة PPHN[41].

وفي حالات PPHN يشاهد[38]:

- غياب أي عيب تشريحي في بنية القلب.
- ضخامة بطين أيمن RVH.
- تسطح أو انحراف الحجاب بين البطينين باتجاه الأيسر ضاغطاً البطين الأيسر.

الفصل الرابع: أسس التدبير الطبي:

4-1- تمهيد:

تعدُّ الملاحظة الباكرة ل PPHN وإصلاح العوامل المفاقمة التي تمنع انخفاض المقاومة الوعائية الرئوية عند الولدان تمام الحمل أو قرب تمام الحمل من الخطوات الأساسية في تدبير القصور التنفسي الدوراني الناجح. لذلك لابد من البدء بالخطوات الأساسية للإنعاش اعتباراً من غرفة الولادة.

وهذه الإجراءات تستند بشكل أساسي على توصيات برنامج الإنعاش عند الولدان والتوجيهات الأساسية من الأكاديمية الإمريكية لطب الأطفال ورابطة القلب الإمريكية The Neonatal Resuscitation program and The American Academy Of Pediatric/American Heart Association Guidelines. ومن خلال مراقبة إشباع الوليد بوضع جهاز قياس الإشباع الشعري النبضي على الطرف العلوي الأيمن (قبل القناة الشريانية

هو الأساسي كونه المسؤول عن إمداد الأعضاء النبيلة كالقلب و الدماغ)، مع المحافظة على الإشباع ضمن الحدود المسموح بها ضمن برنامج الإنعاش[42,43].

أهداف العلاج في PPHN[38]:

- ✓ انعاش و تهوية مناسبة للرئتين.
- ✓ توسيع الأوعية الرئوية (خفض PVR) بشكل نوعي مع الحفاظ على مقاومة وعائية جهازية عالية (رفع SVR أو سوية)، أو خفض النسبة PVR/SVR ، و بالتالي خفض الحمل البعدي علىRV ، والحد من الشنت الأيمن–الأيسر داخل وخارج الرئة مع تحسن النتاج القلبي دون ازدياد استهلاك القلب للأوكسجين.
- ✓ تحسين الأكسجة الدموية.
- ✓ سعة ناقلة للأوكسجين كافية للنسج(أكسجة و تروية كافية).
- ✓ جعل العوامل المؤكسدة والجذور الحرة بمستوى الأنسجة بحدودها الدنيا.

4–2– المعالجة:

❋ **المعالجة الداعمة:** تعدُّ الخط الأول بالعلاج، وخط البداية لأي تدبير تالي و تتضمن ما يأتي:

- الحفاظ على درجة حرارة الجسم مناسبة.
- الحفاظ على مستويات غلوكوز الدم ضمن الحدود السوية.
- إصلاح الاضطرابات في قيم الخضاب.
- ضبط مستويات الشوارد بالدم، خاصة الكالسيوم.
- البدء بالتغذية الوريدية TPN عبر خط وريدي مركزي.
- التهدئة والتسكين مع تجنب الإرخاء، إذ يتهم برفع معدل الوفيات[7].

❋ **التهوية–الأكسجة الكافية:** لضبط التوازن القاعدي–الحامضي في الدم. وتتضمن:

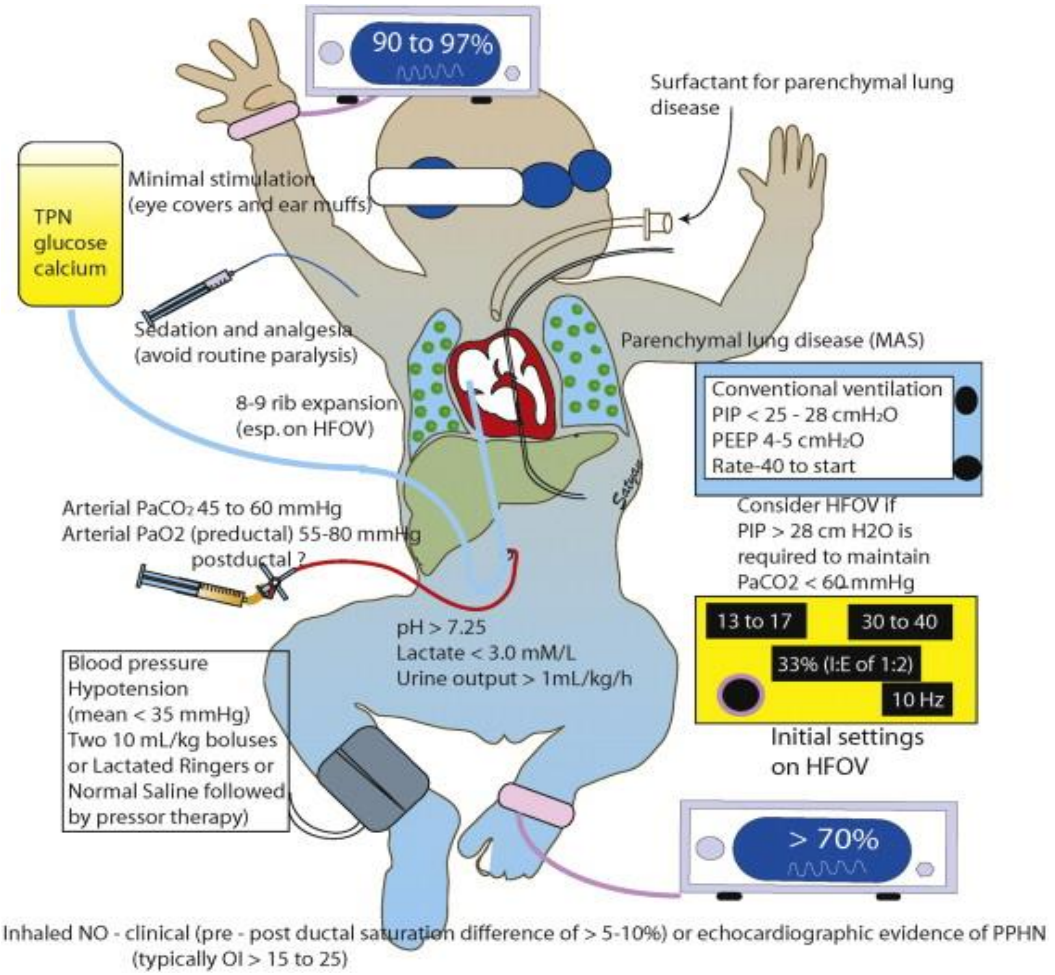
- إنعاش كافي للرئتين لنحصل على سعة وظيفية متبقية كافية FRC.

- الحصول على أكسجة سوية Po2 بحدود 50–60 مم زئبقي.
- إصلاح الحماض.

❋ **التهوية الآلية:**

إن التنبيب الرغامي والتهوية الميكانيكية ضروريان دائماً لحديثي الولادة مع PPHN. و يجب أن يكون الهدف من التهوية الميكانيكية هو الحفاظ على السعة المتبقية الوظيفية الطبيعية (FRC) مع حجم هواء جاري أقل ما يمكن Tidal volume<6cc/kg، ذلك لجعل الأذية الضغطية والحجمية للتهوية الآلية بحدودها الدنيا[44].

و عادة ما يستطب تقنية High Frequency Ventilation (HFV).



الشكل رقم (7) الخطوات الأساسية في تقديم الدعم الحياتي لولدان PPHN.

❋ أوكسيد النتريك الإنشاقي :

أوكسيد النيتريك (NO) هو جزيء مشتق من بطانة الأوعية الدموية ويعدُّ موسعاً سريعاً ذا فعالية عالية للعضلات الملساء الوعائية. ومن الفوائد المهمة ل NO عند الرضع الذين يعانون من PPHN أنه يمكن توصيله من خلال جهاز التنفس الصناعي بسبب وزنه الجزيئي المنخفض. بمجرد دخوله إلى مجرى الدم، يرتبط بشدة بالهيموجلوبين، ما يحد من فعاليته على الأوعية الجهازية، ويزيد من تأثيره الانتقائي على الدوران الدموي الرئوي.

العلاج بـ iNO يستطب عادةً عندما يكون مؤشر الأوكسجين (OI) بين 15 و 25[45].

وفي تجربتين معشاتين كبيرتين، وجد أن استخدام iNO قلل من الحاجة إلى دعم ECMO بحوالي 40٪.وعلى الرغم من أن هذه التجارب أدت إلى موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على استخدام iNO كعلاج لـ PPHN، إلا أن استخدامه لم يقلل من حدوث الوفيات، أو مدة الاستشفاء، أو خطر حدوث تأخر التطور العصبي[7].

ميزات iNo:

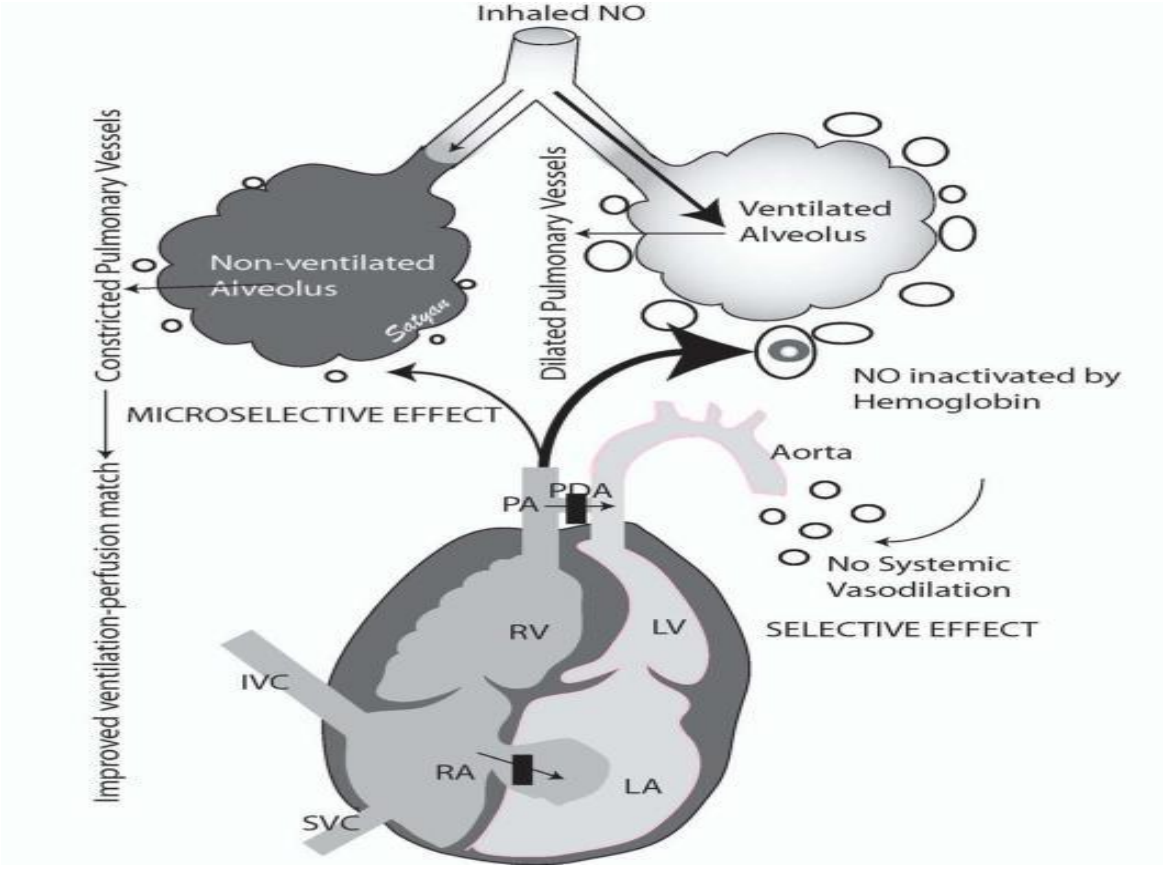
- ✓ موسع انتقائي للأوعية الرئوية
- ✓ نقص الحاجة للأوكسجين

مساوئ iNO:

- يمكن أن يحدث أذية رئوية.
- تثبيط وظيفة الصفيحات، و زيادة زمن النزف.

مضادات الاستطباب:

- أمراض القلب الخلقية التي تتميز بوجود جريان دموي جهازي معتمد على القناة (انقطاع قوس الأبهر، وتضيق الأبهر الحرج، ومتلازمة القلب الأيسر الناقص التنسج).
- سوء وظيفة شديد في البطين الأيسر.



الشكل رقم (8): يوضح تأثير NO الانشاقي النوعي في الدوران الرئوي

➢ الخيارات العلاجية الأخرى:

1) السلدينافيل:

تم إثبات أن السلدينافيل، وهو مثبط PPDE-5، وبالتالي ينقص من استهلاك cGMP منتجاً توسعاً وعائياً رئوياً إذ يقلل بشكل انتقائي من مقاومة الأوعية الدموية الرئوية في كل من النماذج الحيوانية والبشر البالغين. كما تم الإبلاغ عن نجاحها في علاج الرضع المصابين بـ PPHN[46].

وفي بعض المراكز التي لم تتمكن من الوصول إلى iNO و HFV ، لوحظ تحسن كبير في الأكسجة في المجموعة التي تتلقى السلدينافيل[47]. أشارت هذه الدراسة إلى أن السلدينافيل قد يكون خيارًا علاجيًا لـ PPHN. ويشترط قبل إضافته سلامة الوظيفة الكبدية كون استقلابه كبدياً.

2) الميلرينون:

وهو مثبط نوعي لخميرة الفوسفو دي استيراز-3 (PDE-3)، ويعدُّ علاجاً واعداً في PPHN عند الولدان[48].

الاستطبابات:

- وجود سوء وظيفة بأحد البطينين، وهذه الحالة تعدُّ مضاد استطباب ل iNO.

وتشاهد في حالات:

CDH -Sepsis- Asphyxia المترافق مع PPHN.

- بالمشاركة مع iNO للاستفادة من التأثير التآزري.

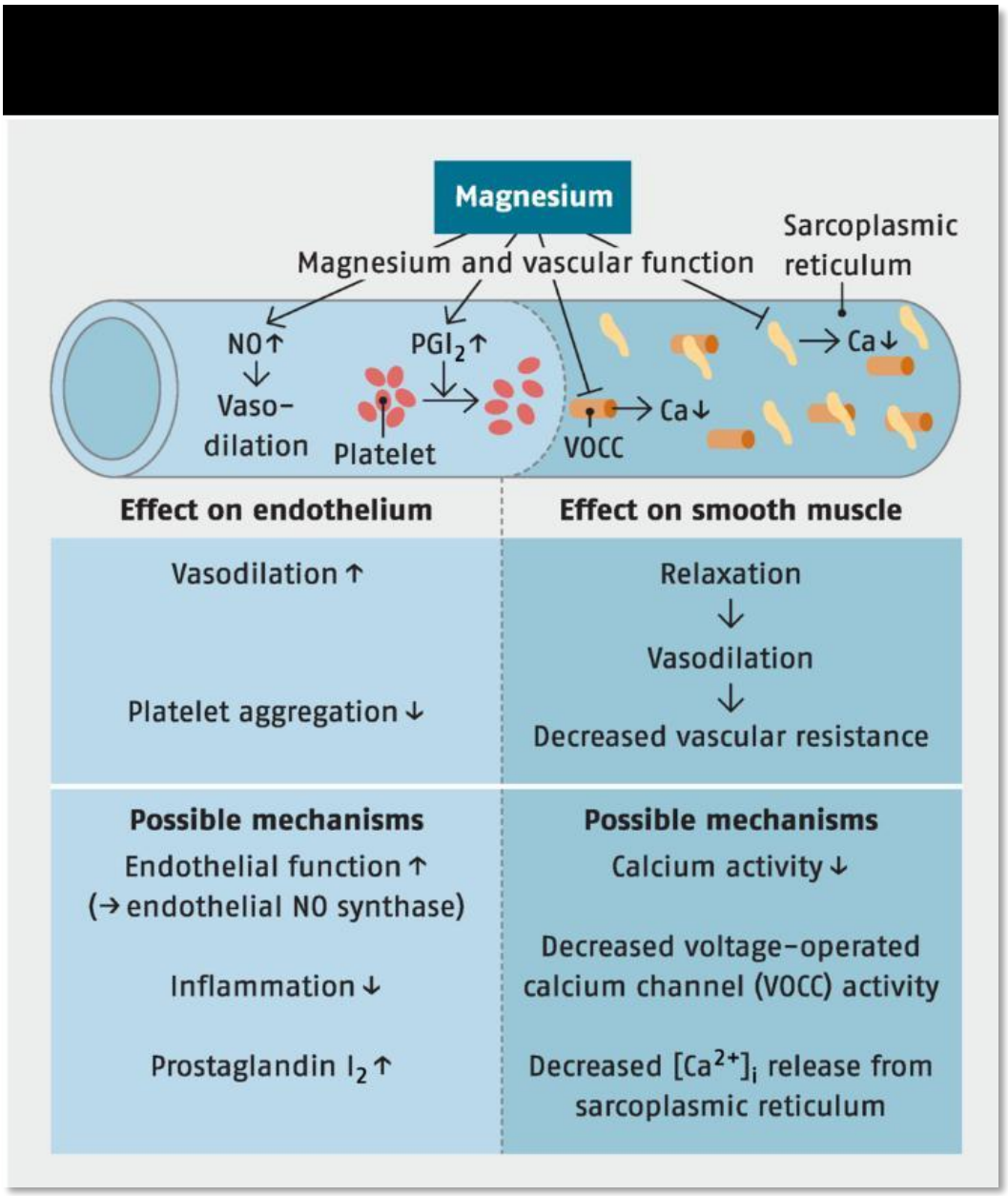
3) سلفات المغنيزيوم :

آلية التأثير:

- ❖ يثبط الجهاز العصبي المركزي، ويمنع الانتقال العصبي العضلي المحيطي، وينتج تأثيرات مضادة للاختلاج؛ يقلل من كمية الأسيتيل كولين التي يتم إطلاقها في اللوحة الطرفية عن طريق النبضات العصبية الحركية.
- ❖ يبطئ معدل تكوين نبضات العقدة الجيبية الأذينية في عضلة القلب ويطيل وقت التوصيل.
- ❖ يعزز حركة الكالسيوم والبوتاسيوم والصوديوم داخل الخلايا وخارجها، ويثبت الأغشية القابلة للإثارة.
- ❖ يعزز الاحتفاظ التناضحي للسوائل في القولون، ما يتسبب في انتفاخ وزيادة النشاط التمعجي، ما يؤدي لاحقًا إلى تفريغ الأمعاء.

ولم يتم وصف آلية عمل كبريتات المغنيسيوم بشكل جيد مثل تلك الخاصة بحاصرات قنوات الكالسيوم، ولكن يبدو أنها تعمل بطريقة مماثلة من خلال الحجب التنافسي لقنوات الكالسيوم داخل الخلايا، ما يقلل من توافر الكالسيوم، وبالتالي تثبيط انقباض العضلات الملساء. بالتالي يمكن الاستفادة من تلك الخاصية في تدبير فرط التوتر الرئوي

المستمر عند حديثي الولادة اعتمادا على تأثيره المرخي للعضلات الملساء من خلال منع دخول الكالسيوم للخلايا وتقليل إطلاق الأستيل كولين في الوصل العصبي العضلي.



الشكل رقم (9) يوضح آلية تأثير سلفات المغنيزيوم في العضلات الملساء و الخلايا البطانية

4-3- الدعم القلبي الدوراني:

يعد الدعم الأمثل للدورة الدموية أمراً مهماً للحفاظ على التروية الكافية وزيادة أكسجة الأنسجة. يجب تجنب التسريب السريع للمحلول الغرواني، أو البلوري، لأنه يؤدي إلى زيادة أخرى في ضغط الأذين الأيمن، ما قد يؤدي إلى تفاقم التحويل من اليمين إلى اليسار على مستوى الثقبة البيضية، ويفاقم سوء وظيفة انقباض البطين الأيمن.

وإن تحقيق دعم في التقلص العضلي القلبي بالدوبامين و/أو الدوبوتامين و/أو الميلرينون مفيد في كثير من الأحيان في الحفاظ على النتاج القلبي الكافي وضغط الدم الطبيعي مع تجنب إعطاء الحجم المفرط.

وعلى الرغم من استخدام الدوبامين بشكل متكرر كعامل خط أول، فإن العوامل الأخرى، مثل الدوبوتامين والميلرينون، تكون مفيدة عندما يكون انقباض عضلة القلب ضعيف[49].

وبالتالي لابد من المحافظة على ضغط جهازي مقبول لمنع الشنت الأيمن-الأيسر ويتم ذلك باستخدام الدواعم القلبية[50]:

1-الدوبامين:

إن الدوبامين يدعم الضغط الجهازي ويزود القلب بحصيل جيد من خلال العمل على مستقبلات ألفا وبيتا وهو غالباً ما يستخدم بجرعة متوسطة 3-5 مكغ/كغ/د ويمكن رفعه حتى 20 مكغ/كغ/د.

2-الدوبوتامين:

يعدُّ الدوبوتامين مقبضاً وعائياً محيطياً جيداً ويفيد خاصة في الصدمة وهبوط الضغط الشرياني مع الانتباه إلى أنه يزيد من المقاومة الوعائية الرئوية خاصة بمعدلات تسريب تزيد عن 15 مكغ/كغ/د.

الفصل الخامس: الدراسات المرجعية:

5-1- تمهيد:

العديد من الدراسات العالمية أجريت لتقييم دور سلفات المغنيزيوم في تدبير حالات فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة. سنلقي الضوء في هذا الفصل على أهم الدراسات العالمية المجراة.

5-2- دراسة سويسرية (J-F Tulsa, et al 1995) :

أجريت عام 1995 في وحدة حديثي الولادة التابع لقسم الأطفال في المشفى الجامعي بمدينة لوزان في سويسرا، أجراها الباحث تولسا و رقاقه[51]، بعنوان (سلفات المغنيزيوم كعلاج بديل وآمن في حالات فرط التوتر الرئوي المستمر الشديد لدى حديثي الولادة) حيث طبق فيها سلفات المغنيزيوم بجرعة 200 ملغ/ كغ تسريباً وريدياً خلال 20 دقيقة، ثم المتابعة بجرعة 20-150 ملغ/كغ/ساعة.

وخلصت الدراسة إلى أن سلفات المغنيزيوم يمكن أن يلعب دوراً في علاج فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة. وهو علاج غير غازي قصير الأمد ومنخفض التكلفة، ويمكن استخدامه كخط أول في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.

5-3- دراسة سورية(Odai Jouni,2006):

أجريت عام 2006 في مشفى تشرين الجامعي بمدينة اللاذقية في الجمهورية العربية السورية، أجراها الدكتور عدي جوني[52]، بعنوان (دور سلفات المغنيزيوم في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة)، وقد طبق فيها سلفات المغنيزيوم بجرعة 200 مغ/كغ تسريباً وريدياً خلال 60 دقيقة، ثم تليت بجرعة داعمة 20 مغ/كغ/ساعة.

وخلصت الدراسة إلى أن سلفات المغنيزيوم هي موسع وعائي رئوي فعال وآمن. ويمكن استخدامه كخط أول في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.

5-4- دراسة بريطانية(Suresh Chandran, et al,2004):

أجريت في عام 2004 في قسم طب حديثي الولادة في مستشفى هامر سميث (Hammersmith Hospital) بمدينة لندن في المملكة المتحدة، أجراها الباحث سوريش شاندران ورفاقه[53]، بعنوان (استخدام سلفات المغنيزيوم في ارتفاع ضغط الدم الرئوي المستمر الشديد عند حديثي الولادة).

حيث طبق سلفات المغنيزيوم بجرعة 200 مغ/كغ تسريباً وريدياً خلال 20 دقيقة، ثم المحافظة على مستوى تسريب وريدي مستمر بمعدل 20-150 مغ/كغ/ساعة.

وخلصت الدراسة إلى أن سلفات المغنيزيوم يملك فعالية كموسع للأوعية الرئوية من دون آثار جانبية جهازية كبيرة، ويمكن اعتماده كعلاج رخيص وآمن وسهل الإدارة والمراقبة في حالات فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث – التصميم – المواد و الطرائق Methods & Materials :

1-1- تمهيد:

فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة (PPHN) هو حالة تتصف بارتفاع ملحوظ في التوتر الرئوي ناجم عن زيادة في المقاومة الوعائية الرئوية[54].

وهنالك العديد من الدراسات التي أظهرت أن المغنيزيوم يمكن أن يقي ويقلل من نقص الأكسجة الناجم عن فرط التوتر الرئوي[53]. وإمكانية عدّ سلفات المغنيزيوم أحد البدائل العلاجية المهمة في حالات (PPHN)[54].

وانطلاقاً من هذه الأسس قررنا دراسة إمكانية تطبيق استخدام سلفات المغنيزيوم عمليا في شعبة الخديج والوليد في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وذلك عند حديثي الولادة المصابين بفرط التوتر الرئوي المستمر (PPHN).

1-2- هدف الدراسة:

دراسة فعالية سلفات المغنيزيوم في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة.

1-3- عينة الدراسة:

حديثو الولادة المقبولين في قسم الخديج والوليد والمشخص لديهم فرط توتر رئوي مستمر (PPHN).

معايير القبول:

الأطفال المقبولون في شعبة الخديج والوليد والمشخص لديهم فرط التوتر الرئوي المستمر.

وتمام الحمل أو قرب تمام الحمل >34 أسبوعاً حتى عمر الشهر.

معايير الاستبعاد:

1-وجود تشوهات قلبية مرافقة.

2-وجود إصابة رئوية عضوية، قد تكون سبباً في تطور فرط التوتر الرئوي.

3-تلقي علاجات أخرى.

1-4- تصميم الدراسة:

دراسة حشدية مستقبلية تجريبية، تشمل حديثي الولادة المقبولين في شعبة الخديج والوليد بمشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة من 1-7-2020 حتى 1-7-2022، الذين تم تشخيصهم بفرط التوتر الرئوي المستمر (PPHN).

مكان الدراسة و زمانها:

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بدءا من 1-7-2020 لغاية 1-7-2022.

1-5- الطرائق و المواد:

صممت استمارة تتضمن البيانات الشخصية (الاسم، العمر الحملي، الجنس، والوزن). أجريت بعض الاستقصاءات مثل إيكو القلب وصورة الصدر البسيطة وتقييم مخبري (غازات الدم الشريانية) عند التشخيص، ثم قررت خطة العلاج.

وطبق سلفات المغنيزيوم وريدياً بجرعة تحميل 200 ملغ/كغ تسريباً وريدياً خلال 60 دقيقة، ثم المتابعة بجرعة 30 ملغ/كغ/ساعة مع مراقبة حثيثة دورانية تنفسية. وتم اعتماد المعايير التالية لإيقاف تسريب سلفات المغنيزيوم:

- غياب علامات الشدة التنفسية.

- معطيات غازات الدم الشرياني طبيعية.
- قيم RVSP ضمن الحدود المقبولة.

وحددت الاستجابة وأدخلت بيانات المرضى إلى برنامج إكسل، ثم عولجت إحصائياً باستخدام برنامج (SPSS).

المتغيرات و طرائق القياس:

- العمر.
- الجنس .
- مدة تطبيق الدواء.

1-6- الدراسة الإحصائية:

ستطبق الاختبارات الإحصائية المناسبة باستخدام برنامج **SPSS** كما يستخدم برنامج **EXCEL** لجمع البيانات التي سيحصل عليها بالطرائق الإحصائية المناسبة ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة انعكاسا جيدا.

وحسبت المتوسطات مع الانحرافات المعيارية، والنسب المئوية، واستخدم اختبار كاي مربع للمتغيرات الرقمية و مان ويتني للمتغيرات الاسمية، مع عد قيمة **P-Value** أقل من 0.05 ذات قيمة إحصائية.

1-7- الموافقة المستنيرة على المشاركة في البحث الذي عنوانه

دراسة فعالية سلفات المغنيزيوم في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة:

أنا الطبيب باسل محمد عون في قسم الأطفال في كلية الطب البشري- جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث، وهو يهدف إلى تطبيق بروتوكول علاجي جديد يتضمن سلفات المغنيزيوم في تدبير حالات فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة. ويتضمن هذا البحث إجراء ما يلي:

- اختيار الولدان المصابين بفرط التوتر الرئوي المستمر.
- إجراء فحص سريري كامل للوليد، مع إجراء تقييم مخبري و شعاعي.
- متابعة الأطفال بعد تطبيق البروتوكول.

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سريّة، ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام من دون ذكر أسماء). كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل تجريبي، أو أي تداخل 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.

<u>المخاطر و الفوائد:</u>

- أثبتت بعض الدراسات دور سلفات المغنيزيوم كعلاج فعال وآمن عند حديثي الولادة، إذ أدى إلى تحسين النتائج من الناحية السريرية و الشعاعية.

- لايزال ثمّة عدم إجماع وقصور في الدراسات السريرية التي تهتم بدور معالجات مثل سلفات المغنيزيوم في تدبير فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.
- ثمّة حاجة لاختبار هذه المعالجة، نظراً لعدم كفاية المعالجات الكلاسيكية، وعدم توافرها الدائم وتكلفتها باهظة الثمن.
- يبقى هذا العلاج في طوره التجريبي البحثي ريثما تتوفر دراسات مستقبلية مقارنة كبيرة، وبهذا تبقى آثاره الجانبية غير معروفة بشكل جيد.

الموافقة على المشاركة:

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

الرقم المتسلسل للطفل المشارك

توقيع ولي الأمر:

التاريخ: / /

ملاحظة:

بالنسبة إلى أهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة و الكتابة، تم شرح هدف البحث لهم، وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

1-8- الاستمارة المعتمدة في البحث:

رقم الاضبارة: تاريخ القبول: العمر الحملي:

القصة الحملية وحول الولادة: القصة العائلية:

العمر عند القبول (بالساعات): الوزن عند القبول:

الأعراض و العلامات السريرية:

الحالة الصدرية:

- زلة تنفسية حسب سلفرمان الإشباع بالأطراف الأربعة: غازات الدم الشعرية:

الحالة الدورانية:

- عدد ضربات القلب: النبض: زمن عود الامتلاء الشعري: الضغط الشرياني:

مخبريا:

PH	PCO2	PO2	HCO3	SPO2

شعاعيا:

CXR تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية

التشخيص: خطة العلاج

المتابعات : غازات الدم – إيكو القلب – الحالة الدورانية

اليوم الأول:

اليوم الثاني:

مدة العلاج:

الإنذار:

الفصل الثاني: النتائج Results :

2-1- تمهيد:

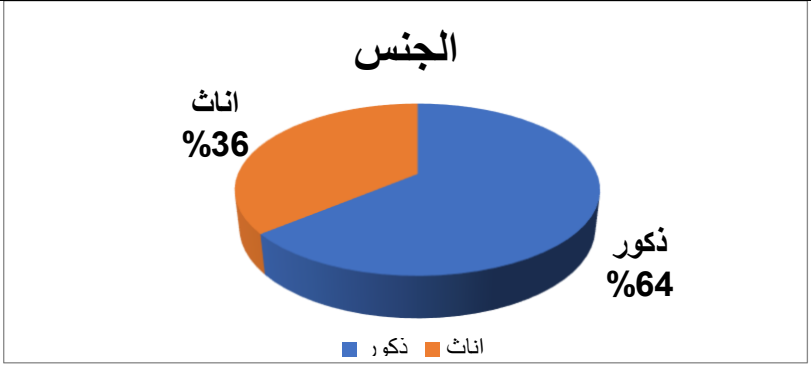
يستعرض هذا الفصل نتائج الدراسة بعد جمع العينات وتطبيق المنهج الإحصائي المناسب. ابتداءً من دراسة السمات العامة للعينة، ودراسة تأثير سلفات المغنيزيوم في الموجودات المخبرية والصدوية المدروسة، حتى الوصول إلى نسبة الفعالية والإنذار.

الوبائيات:

اشتملت العينة على 50 وليداً تمام الحمل، أو قرب تمام الحمل أكبر من 34 أسبوعاً حملياً خلال فترة الدراسة بين عامي 2020 – 2022 ثم تطبيق البروتوكول العلاجي لسلفات المغنزيوم (MgSo4) عليهم في شعبة الخديج والوليد، مع المراقبة السريرية والمخبرية والشعاعية.

- انقسمت العينة إلى 32 ذكراً بنسبة (64%) و 18 أنثى بنسبة (36%)، كما هو موضح في الجدول والمخطط رقم (2-1).

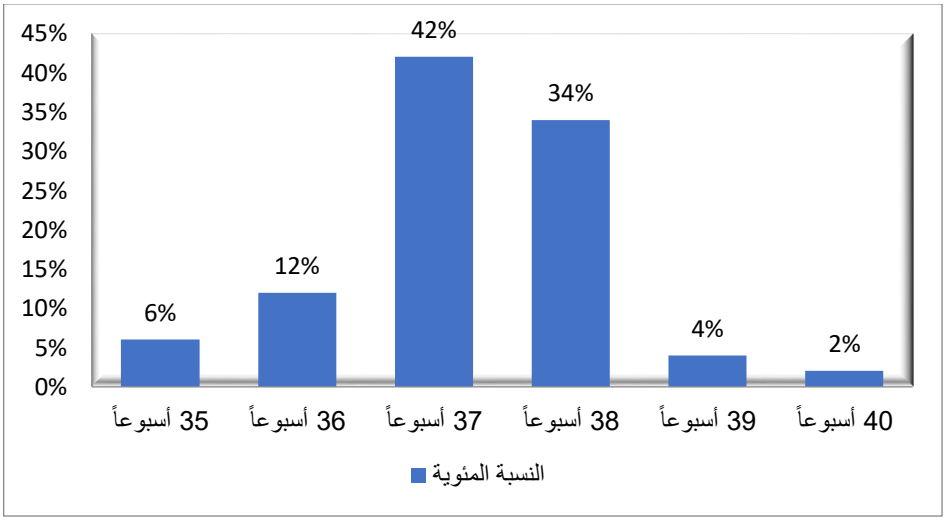
جدول (2-1): النسبة المئوية لتوزع الحالات حسب الجنس		
الجنس	**العدد**	**النسبة المئوية**
ذكور	32	%64
إناث	18	%36
المجموع	50	%100



- توزعت العينة حسب العمر الحملي إلى 3 بنسبة (6%) 35 أسبوعاً حملياً، 6 بنسبة (12%) 36 أسبوعاً حملياً ، 21 بنسبة (42%) 37 أسبوعاً حملياً ، 17 بنسبة (34%) 38 أسبوعاً حملياً ، 2 بنسبة (4%) 39 أسبوعاً حملياً ، ووليداً واحداً بنسبة (2%) 40 أسبوعاً حملياً ، كما هو موضح في جدول رقم (2-2) مخطط رقم (2-2).
- كان متوسط العمر الحملي في العينة 37,24 مع SD=2.91 أسبوعا حمليا.

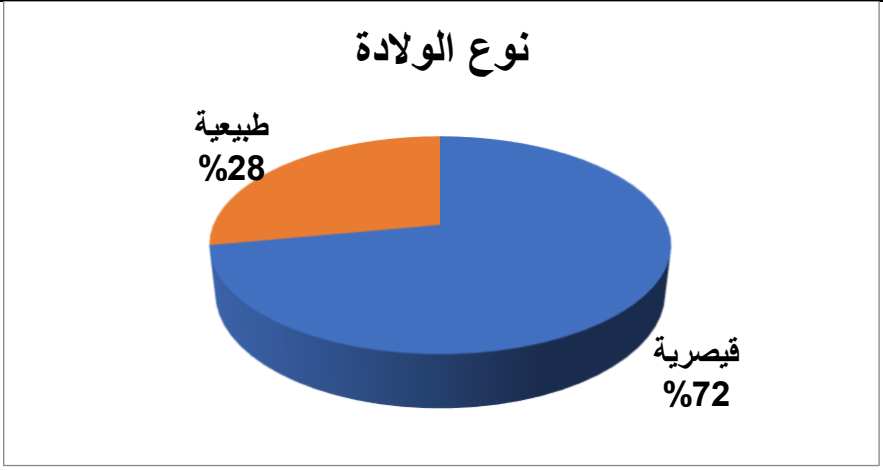
جدول (2-2) النسبة المئوية لتوزع الحالات حسب العمر الحملي

العمر الحملي	العدد	النسبة
35 أسبوعاً	3	%6
36 أسبوعاً	6	%12
37 أسبوعاً	21	%42
38 أسبوعاً	17	%34
39 أسبوعاً	2	%4
40 أسبوعاً	1	%2
المجموع	50	%100



- سيطرت الولادة القيصرية على ولدان العينة بعدد 36 وبنسبة (72%)، في حين بلغت الولادة الطبيعية 14 حالة بنسبة (28%). جدول رقم (2-3) مخطط رقم (2-3).

جدول (2-3): النسبة المئوية لتوزع الحالات حسب نوع الولادة		
نوع الولادة	**العدد**	**النسبة المئوية**
طبيعية	14	%28
قيصرية	36	%72
المجموع	50	%100



- بلغ متوسط العمر عند القبول = 36.3 ساعة، مع انحراف معياري SD=22.3 في حين كان متوسط الوزن عند القبول = 2.9 كغ مع انحراف معياري SD=0.5. كما هو موضح في الجدول رقم (2-4) والجدول رقم (2-5).

جدول (2-4): متوسط العمر عند القبول				
العمر عند القبول	**المتوسط**	**الانحراف المعياري**	**Min**	**Max**
	36.3	22.3	6	76

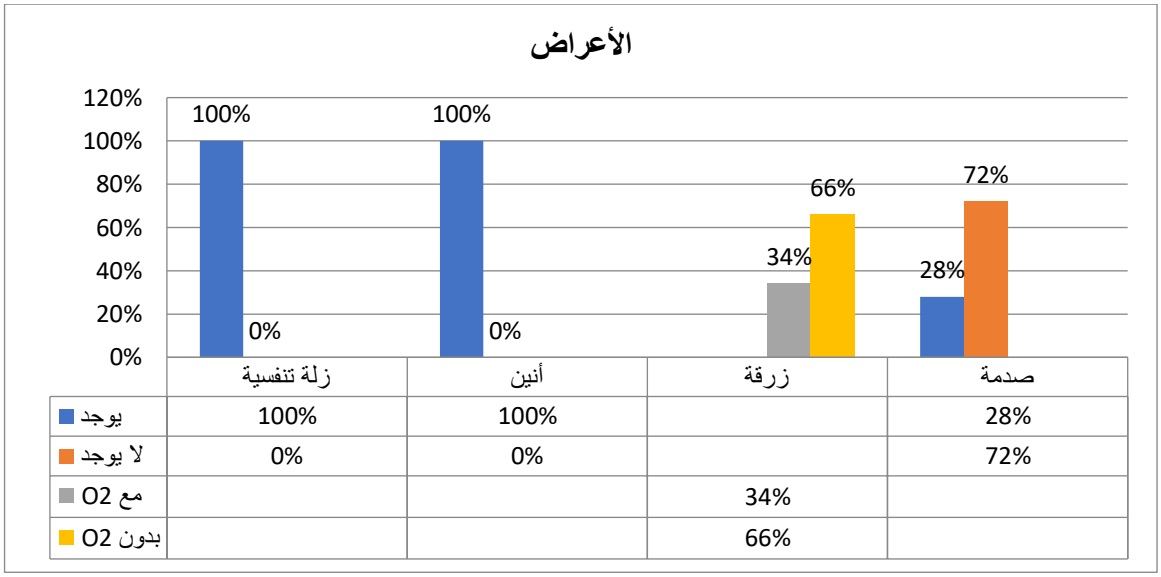
جدول (2-5): متوسط العمر عند القبول				
الوزن عند القبول	**المتوسط**	**الانحراف المعياري**	**Min**	**Max**
	2.9	0.50	2	3.85

الأعراض السريرية :

الولدان جميعهم راجعوا بأعراض تنفسية عبارة عن زلة تنفسية بدرجات متفاوتة، ترافقت مع أنين، في حين كانت الزرقة عند 33 وليداً بنسبة (66%) تتحسن عند وضع الوليد على الأوكسجين، ومعندة على الأوكسجين عند 17 وليداً بنسبة (34%)، وترافقت الأعراض التنفسية مع أعراض دورانية هامة (صدمة معاوضة، أو غير معاوضة) عند 14 وليداً بنسبة (28%).

جدول رقم (2-6) مخطط رقم (2-6)

جدول (2-6): النسبة المئوية لتوزع الأعراض السريرية في العينة المدروسة			
الأعراض		**العدد**	**النسبة**
زلة تنفسية	**يوجد**	50	%100
	لا يوجد	0	%0
أنين	**يوجد**	50	%100
	لا يوجد	0	%0
زرقة	**بدون O2**	33	%66
	مع O2	17	%34
صدمة	**يوجد**	14	%28
	لا يوجد	36	%72

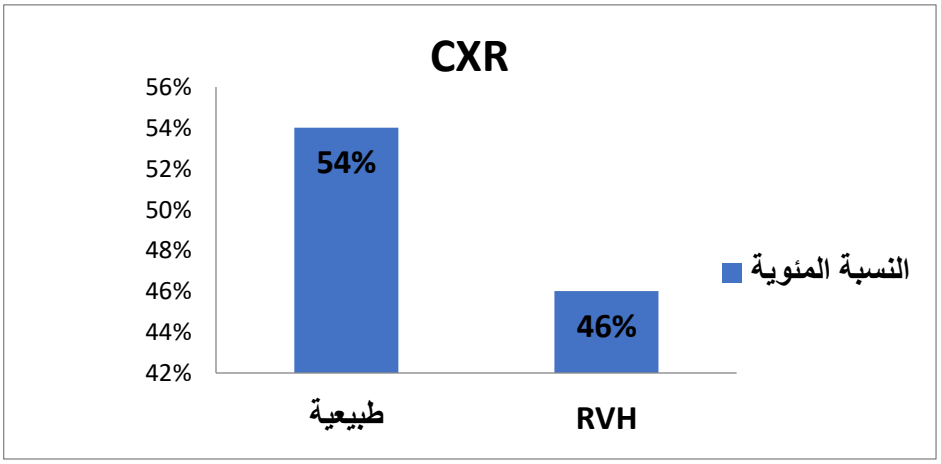


شعاعياً :

صورة الصدر البسيطة:

تم إجراء صورة الصدر البسيطة للولدان جميعهم، وكانت طبيعية عند 27 وليداً بنسبة (54%)، في حين لاحظنا ضخامة بطين أيمن RVH عند 23 وليداً بنسبة (46%)، كما موضح بالجدول رقم (2-7) مخطط رقم (2-7).

جدول(2-7): النسبة المئوية للموجودات في صورة الصدر الشعاعية		
CXR	العدد	النسبة
طبيعية	27	%54
RVH	23	%46
المجموع	50	%100



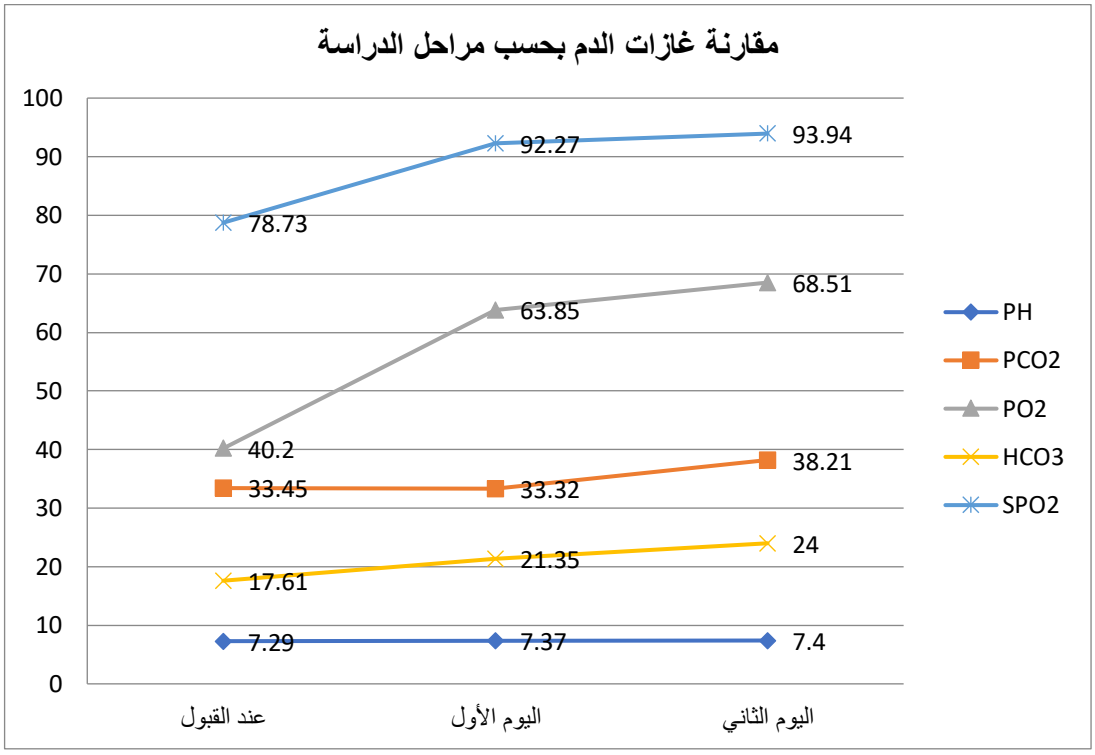
مخبرياً:

2-2- مقارنة غازات الدم:

تمت معايرة غازات الدم الشعرية عند القبول للولدان جميعهم، مع مراقبتها يوميا في أثناء تطبيق البروتوكول العلاجي، ثم مقارنة النتائج.

وتمت مقارنة متوسطات غازات الدم الشعرية من يوم القبول، وخلال يومين. جدول رقم (2-8) مخطط رقم (2-8):

جدول (2-8): متوسطات غازات الدم خلال مراحل الدراسة			
غازات الدم	عند القبول	اليوم الأول	اليوم الثاني
PH	7.29	7.37	7.40
PCO2	33.45	33.32	38.21
PO2	40.2	63.85	68.51
HCO3	17.61	21.35	24
SPO2	78.73	92.27	93.94

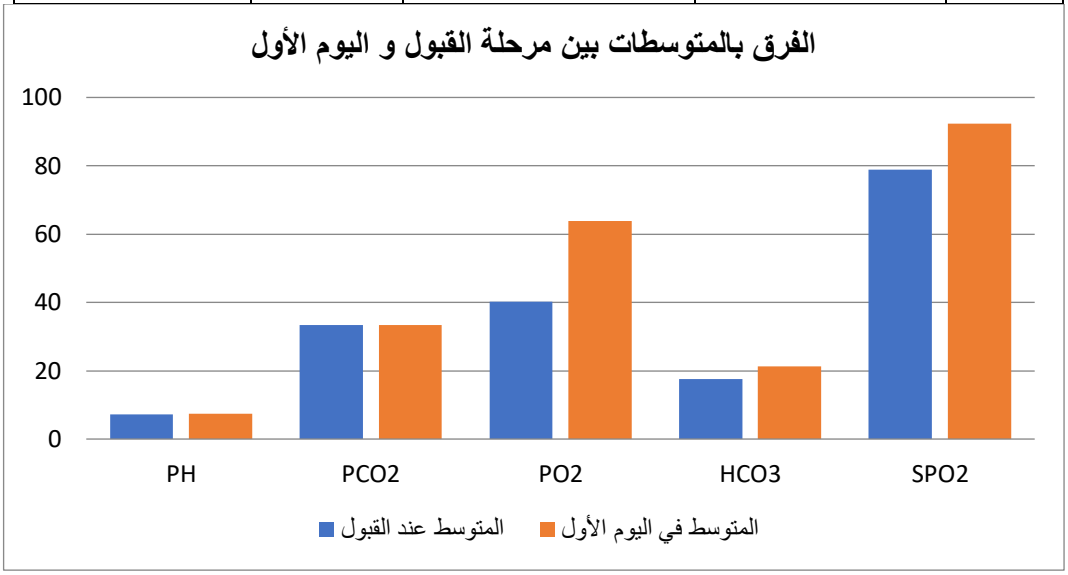


دراسة فروق غازات الدم خلال مراحل الدراسة:

أولا: دراسة فروق غازات الدم بين القبول واليوم الأول:

كما هو موضح في الجدول رقم (2-9) مخطط رقم (2-9).

جدول (2-9): متوسطات غازات الدم عند القبول و في اليوم الأول				
	المتوسط عند القبول	المتوسط في اليوم الأول	P-Value	التفسير
PH	7.29	7.37	0.000	**يوجد فروق معنوية**
PCO2	33.45	33.32	0.948	لا يوجد فروق هامة
PO2	40.2	63.85	0.000	**يوجد فروق معنوية**
HCO3	17.61	21.35	0.000	**يوجد فروق معنوية**
SPO2	78.83	92.27	0.000	**يوجد فروق معنوية**



- 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 و اليوم الأول) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (PCO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.948) **أكبر** من مستوى الدلالة (0.05). أي لا يوجد فروق بين المرحلتين (عند القبول و اليوم الأول).

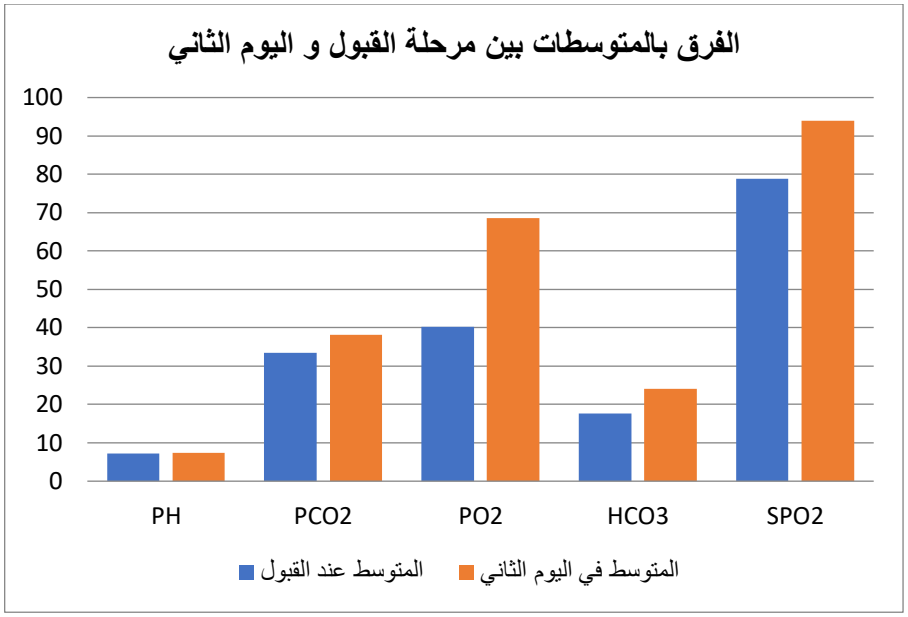
- بدراسة الفروق بقيمة (PO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05). أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول و اليوم الأول) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (HCO3) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.000) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05). أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول و اليوم الأول) 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 و اليوم الأول) واضحة ومعنوية.

ثانيا: دراسة فروق غازات الدم بين القبول واليوم الثاني:

كما هو موضح في الجدول رقم (2-10) مخطط رقم (2-10)

جدول (2-10): متوسطات غازات الدم عند القبول و في اليوم الثاني

	المتوسط عند القبول	المتوسط في اليوم الثاني	P-Value	التفسير
PH	7.29	7.40	0.000	**يوجد فروق معنوية**
PCO2	33.45	38.21	0.420	لا يوجد فروق هامة
PO2	40.2	68.51	0.000	**يوجد فروق معنوية**
HCO3	17.61	24	0.000	**يوجد فروق معنوية**
SPO2	78.83	93.94	0.000	**يوجد فروق معنوية**



- 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 و اليوم الثاني) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (PCO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P–Value=0.420) أكبر من مستوى الدلالة (0.05). أي لا يوجد فروق بين المرحلتين (عند القبول و اليوم 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 و اليوم الثاني) 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 و اليوم الثاني) 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 و اليوم الثاني) واضحة ومعنوية.

<u>ثالثا</u>: مقارنة الفروق بين اليوم الأول والثاني:

تم توضيح الفروق في الجدول رقم (2-11)

جدول (2-11): مقارنة الفروق في قيم غازات الدم بين اليومين الأول و الثاني		
	P-VALUE	
	مقارنة الفرق بين اليوم الأول والثاني	**التفسير**
PH	0.015	**يوجد فروق معنوية**
PCO2	0.119	لا يوجد فروق معنوية
PO2	0.035	**يوجد فروق معنوية**
HCO3	0.004	**يوجد فروق معنوية**
SPO2	0.003	**يوجد فروق معنوية**

عند تطبيق البروتوكول، كان هناك فروق معنوية هامة بين اليومين الأول والثاني في كل من (PH,PO2,HCO3,SPO2)، في حين غابت الفروق في قيمة PCO2.

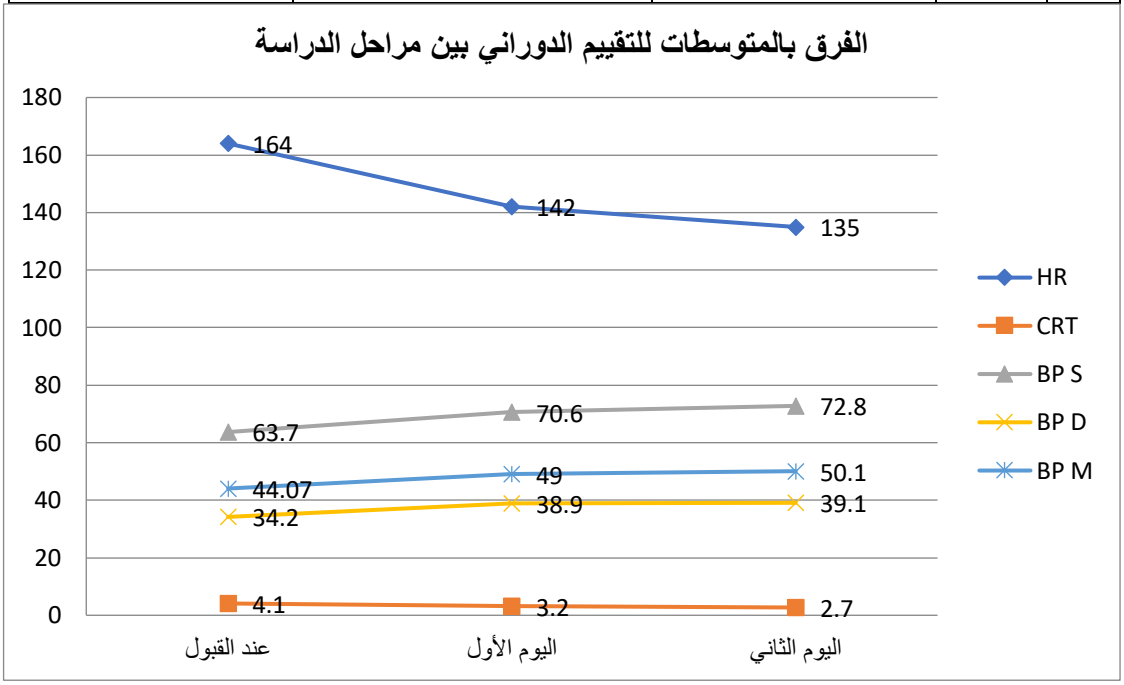
2-3- مقارنات الوضع القلبي الدوراني:

تم فحص جميع الولدان فحصاً قلبياً دورانياً عند القبول وخلال مراحل الدراسة مع أخذ سلسلة قياسات متتابعة لعدد ضربات القلب (HR)، وزمن الامتلاء الشعري (CRT)، والضغط الانقباضي (BP S)، والضغط الانبساطي (BP D)، وحساب الضغط الوسطي (BP M) في كل مرة.

وتمت المقارنة بين قيم متوسطات التقييم الدوراني منذ القبول وخلال مراحل الدراسة.

كما هو موضح في الجدول رقم (2-12) والمخطط رقم (2-12).

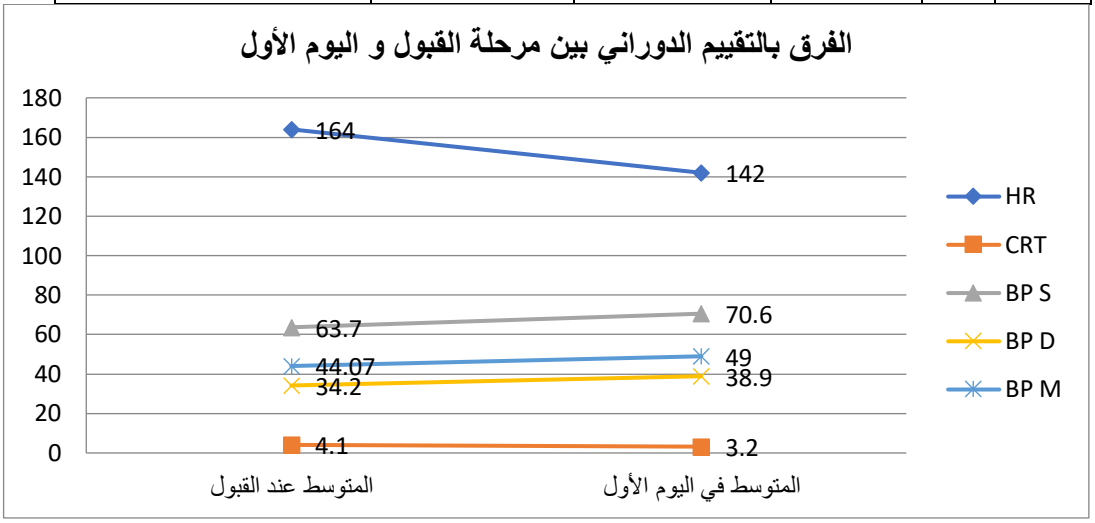
جدول (2-12): متوسطات قيم الوضع القلبي الدوراني خلال مراحل الدراسة			
	عند القبول	اليوم الأول	اليوم الثاني
HR	164	142	135
CRT	4,1	3,2	2,7
BP S	63،7	70،6	72،8
BP D	34،2	38،9	39،1
BP M	44،07	49	50،1



مقارنة التقييم الدوراني بين القبول واليوم الأول :

تمت دراسة الفرق بين متوسطات التقييم الدوراني بين القبول واليوم الأول وحساب P-Value في الجدول رقم (2-13)، والمخطط رقم (2-13).

جدول (2-13): مقارنة متوسطات قيم الوضع القلبي الدوراني عند القبول و في اليوم الأول					
		القبول	اليوم الأول	P-Value	التفسير
HR		164	142	0.000	يوجد فروق معنوية
CRT		4.1	3.2	0.000	يوجد فروق معنوية
BP	S	63.7	70.6	0.004	يوجد فروق معنوية
	D	34.2	38.9	0.003	يوجد فروق معنوية
	M	44.07	49	0.005	يوجد فروق معنوية



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

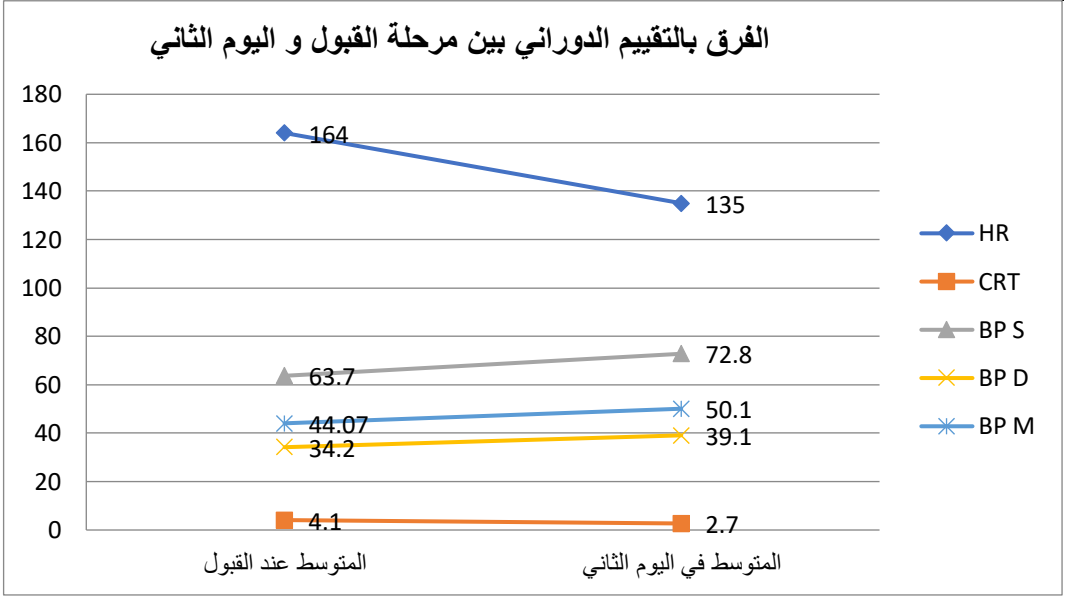
- بدراسة الفروق بقيمة (D) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.003) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05). أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول و اليوم الأول) واضحة ومعنوية.
- بدراسة الفروق بقيمة (M) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية (P-Value=0.005) **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05). أي الفروق بين المرحلتين (عند القبول و اليوم الأول) واضحة ومعنوية.

مقارنة التقييم الدوراني بين القبول واليوم الثاني:

تمت دراسة الفرق بين متوسطات التقييم الدوراني بين القبول واليوم الثاني وحساب P-Value في الجدول رقم (2-14)، والمخطط رقم (2-14).

جدول (2-14): مقارنة متوسطات قيم الوضع القلبي الدوراني عند القبول، و في اليوم الثاني

		القبول	اليوم الثاني	P-Value	التفسير
HR		164	135	0.000	يوجد فروق معنوية
CRT		4.1	2.7	0.000	يوجد فروق معنوية
BP	S	63.7	72.8	0.000	يوجد فروق معنوية
	D	34.2	39.1	0.000	يوجد فروق معنوية
	M	44.07	50.1	0.000	يوجد فروق معنوية



- 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 و اليوم الثاني) 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 و اليوم الثاني) واضحة ومعنوية.

- بدراسة الفروق بقيمة (**S**) 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 و اليوم الثاني) واضحة ومعنوية.

- بدراسة الفروق بقيمة (**D**) 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 و اليوم الثاني) واضحة ومعنوية.

- بدراسة الفروق بقيمة (**M**) 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 و اليوم الثاني) واضحة ومعنوية.

مقارنة الفروق بين اليوم الأول واليوم الثاني:

تمت مقارنة الفروق بين اليوم الأول والثاني، ووضحت النتائج في الجدول رقم (2-15)

جدول (2-15): مقارنة الفروق في قيم التقييم الدوراني بين اليومين الأول والثاني			
	P-Value		
	مقارنة الفرق بين اليوم الأول و الثاني		التفسير
HR	0.004		يوجد فروق معنوية
CRT	0.124		لا يوجد فروق معنوية
BP	0.161	S	لا يوجد فروق معنوية
	0.745	D	لا يوجد فروق معنوية
	0.211	M	لا يوجد فروق معنوية

موجودات الإيكو:

2-4- مقارنات الضغط الانقباضي في البطين الأيمن:

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 60 mmHg مع SD=7,56. مع تطبيق البروتوكول تراجع إلى 54.3mmHg مع SD=7.82 في اليوم الأول ثم إلى 42.15 mmHg مع SD=7.85 في نهاية اليوم الثاني كما هو موضح في الجدول رقم (2-16)، مخطط رقم (2-16).

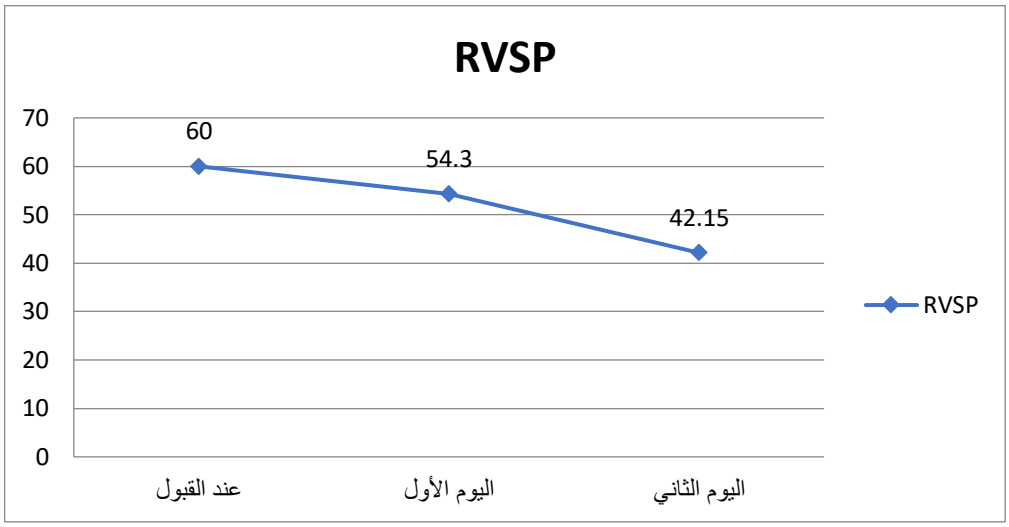
ثم تمت مقارنة قيم **RVSP** بين مختلف مراحل الدراسة :

1- عند القبول واليوم الأول: يوجد فروق هامة بين المرحلتين بقيمة احتمالية **(P-Value=0.000)**.

2- عند القبول واليوم الثاني: يوجد فروق هامة بين المرحلتين بقيمة احتمالية **(P-Value=0.000)**.

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

جدول (2-16): مقارنة قيم RVSP بين مراحل الدراسة					
RVSP	N	Mean	SD	Min	Max
عند القبول	28	60	7,56	55	70
اليوم الأول	28	54,3	7,82	45	65
اليوم الثاني	26	42,15	7,85	35	50



2-5- مدة تطبيق الدواء :

وضع 50 وليدا على البروتوكول العلاجي مع إضافة دواعم قلبية حسب الوضع الدوراني (دوبوتامين). وتم اعتماد المعايير التالية لإيقاف تسريب سلفات المغنزيوم:

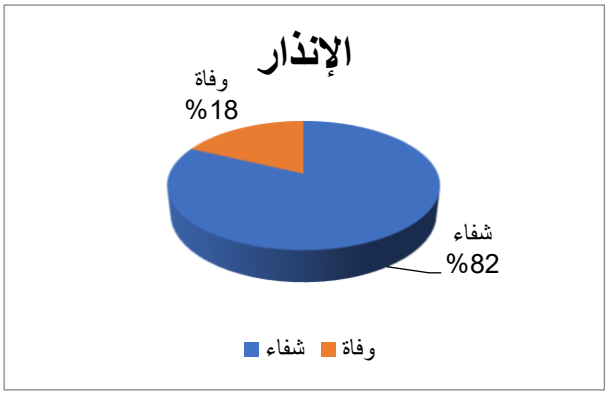
- غياب علامات الشدة التنفسية.
- معطيات غازات الدم الشرياني طبيعية.
- قيم RVSP ضمن الحدود المقبولة.

بلغ متوسط مدة تطبيق الدواء في دراستنا (72) ساعة.

2-6- الإنذار:

تم شفاء 41 وليداً دون اختلاطات في حين كانت الوفاة عند 9 ولدان، ستة ولدان في نهاية اليوم الأول، ووليدان في نهاية اليوم الثاني، ولاحقاً توفي وليد بعد عودة الضغط الرئوي طبيعي، كما موضح ضمن الجدول رقم (2-17)، والمخطط رقم(2-17).

جدول (2-17): الإنذار		
الإنذار	**العدد**	**النسبة المئوية**
شفاء	**41**	**%82**
وفاة	**9**	**%18**
المجموع	**50**	**%100**



الفصل الثالث: المناقشة

3-1- تمهيد:

تم إجراء هذه الدراسة التجريبية العشوائية على حالات فرط التوتر الرئوي المستمر المقبولة في شعبة الخديج والوليد في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة بين 2020-7-1 حتى 2022-7-1، بغية دراسة فعالية سلفات المغنيزيوم في علاج حالات فرط التوتر الرئوي المستمر لدى حديثي الولادة وإمكانية اعتماده كعلاج بديل متوفر ومنخفض التكلفة.

3-2- السمات العامة للعينة:

شملت دراستنا 50 مريضاً بمتوسط عمر حملي (2.91±37.24 أسبوع) ومتوسط وزن ولادة (0.5±2.9 كغ)، بينما كان متوسط العمر عند القبول (22.3±36.3 ساعة).

غالبية العينة كانت من الذكور بنسبة (64%)، بينما بلغت نسبة الإناث (36%). بلغت نسبة الولادة القيصرية ضمن العينة (72%)، بينما بلغت نسبة الولادة الطبيعية (28%).

تم إجراء صورة الصدر البسيطة لكل الولدان، وكانت طبيعية عند (27) وليد بنسبة (54%)، بينما لوحظ ضخامة بطين أيمن واضحة عند (23) وليد بنسبة (46%).

والولدان جميعهم كانوا عرضين. تراوحت الأعراض من العسرة التنفسية بكل مراحلها (تسرع التنفس، السحب الوربي و تحت الأضلاع وفوق وتحت القص، بالإضافة إلى الطحة ونوب توقف التنفس) بحيث تواجدت عند الولدان جميعهم في العينة بنسبة (100%)، مترافقة مع أنين متقطع، أو مستمر بنسبة (100%) بشكل دائم، بينما وجدت الزرقة المستجيبة للأوكسجين عند (33) حالة بنسبة (66%)، والمعندة على الأوكسجين عند (17) حالة بنسبة (34%). أما عدم الاستقرار الهيموديناميكي الدوراني، أو الصدمة فقد وجدت بإحدى مراحلها عند (14) حالة بنسبة (28%)، وغابت عند (36) حالة بنسبة (72%).

3-3- تأثير سلفات المغنزيوم في غازات الدم الشريانية:

تم إجراء غازات الدم الشعرية (لتعذر تقنياً سحب الغازات الشريانية رغم دقتها العالية، خاصةً بحالات معينة كالصدمة) لكل الولدان عند قبولهم وكان متوسط القيم كالآتي:

PH=7,29±0,07 معHCO3=17,61±4,6 وPCO2=33,45±15,35 في حين كانت PO2=40,2±8,50 ونسبة الإشباع SPO2= 78,73±10,70

وتم القيام بمتابعة لغازات الدم الشعرية يومياً أثناء تطبيق البروتوكول لنلاحظ تحسناً مضطرداً في قيم PH(7.37±0.040 ، 7.40±0.05) و HCO3(21.5±2.8 , 24±4.20) و ، PO2(63.85±9.90 68.51±10.30) و SPO2(92.27±2.70 , 93.94±2.30) في اليومين الأول والثاني، في حين PCO2 لم يبدِ هذا التبدل الهام (38.21±5.9 , 33.32±5.3).

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

وبدراسة الفروق بقيم(PH/PO2/HCO3/SPO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين اليوم الأول والثاني نتجت قيمة احتمالية (0.015/0.035/0.004/0.003) P-Value أصغر من مستوى الدلالة (0.05). في كل مرة. أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة، كانت واضحة و معنوية.

وبدراسة الفروق بقيم(PCO2) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين القبول واليوم الأول أو اليوم الثاني في كل مرة نتجت قيمة احتمالية (0.948/0.420) P-Value أكبر من مستوى الدلالة (0.05) في كل مرة. أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة، لم تكن واضحة.

3-4- تأثير سلفات المغنزيوم في التقييم القلبي الدوراني:

تم إجراء تقييم دوراني عند القبول للولدان جميعهم وكان متوسط القيم كالآتي:

(HR=164±10.3/ CRT=4.1±1.2/ BP S=63.7±11.0/ BP D=34.2±7.1/ BP M=44.07±7.80)

وتم القيام بالمتابعة اليومية للتقييم الدوراني مع تطبيق البروتوكول العلاجي بإجراء سلسلة من الفحص القلبي الدوراني لنجد تحسناً هاماً وواضحاً بقيم (HR, CRT, BP S, BP D, BP M) في كل من اليومين الأول والثاني على التوالي :

وبدراسة الفروق بقيم(HR/CRT/BP S/BP D/BP M) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين القبول واليوم الأول أو اليوم الثاني نتجت قيمة احتمالية P-Value (0.000/0.000/0.004/0.003/0.005) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) في كل مرة أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة كانت واضحة ومعنوية.

وبدراسة الفروق بقيم(CRT/BP S/BP D/BP M) بحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين بين اليوم الأول والثاني نتجت قيمة احتمالية (0.124/0.171/0.745/0.211) P-Value أكبر من مستوى الدلالة (0.05) أي أن الفروق بين المرحلتين في كل مرة لم تكن واضحة ومعنوية. بينما القيمة الاحتمالية ل HR كانت (P-Value=0.004) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) أي أن الفروق كانت واضحة ومعنوية.

وعند تطبيق البروتوكول العلاجي فإن الاستقرار الدوراني كان أولى علامات الاستجابة للعلاج، إذ حصلنا على الفروق المعنوية والهامة بين القبول واليوم الأول في حين غابت هذه الفروق المعنوية والهامة بين القبول واليوم الثاني، واستمر التحسن بقيم HR في اليوم الثاني.

3-5- تأثير سلفات المغنزيوم في موجودات الإيكو القلبي (قيم RVSP):

تم إجراء إيكو القلب عند القبول وإجراء قياس لقيم الضغط الرئوي وحساب المتوسط ومقارنته لاحقاً مع المتوسطات بعد تطبيق البروتوكول العلاجي يومياً.

وتمت مقارنة قيم **RVSP** بين القبول مع أحد مراحل الدراسة في (اليوم الأول والثاني) وبحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين في كل مرة نتجت قيمة احتمالية P-Value=0.00 **أصغر** من مستوى الدلالة (0.05). أي يوجد فروق هامة بين القيمتين في كل مرة والتغير باتجاه الانخفاض.

بمقارنة قيم **RVSP** بين اليوم الأول مع الثاني وبحسب اختبار الفروق للمتغير الواحد بمرحلتين نتجت قيمة احتمالية لـ P-Value=0.00 أصغر من مستوى الدلالة (0.05). أي يوجد فروق هامة بين القيمتين والتغير باتجاه الانخفاض.

وضع الولدان جميعهم على البروتوكول العلاجي. وقد بلغت نسبة الشفاء حوالي 82% (41 حالة)، بينما حدثت الوفاة عند 9 ولدان بنسبة 18%.

3-6- المقارنة مع الدراسات المرجعية:

3-6-1- دراسة سويسرية (J-F Tulsa, et al 1995) :

Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn/Switzerland

أجريت عام 1995 في وحدة حديثي الولادة التابع لقسم الأطفال في المشفى الجامعي بمدينة لوزان في سويسرا. ونشرت في مجلة Archives of Disease in Childhood 1995.

وشملت الدراسة 11 وليداً شُخص لديهم فرط توتر رئوي مستمر PPHN. تم تطبيق سلفات المغنيزيوم وريديا بجرعة تحميل 200 ملغ/ كغ تسريبا وريديا خلال 20 دقيقة. ثم المتابعة بجرعة صيانة 20–150 ملغ/ كغ/ ساعة تسريباً وريدياً مستمراً حتى الوصول إلى مستوى مصلي للمغنيزيوم 3.5–5.5 ممول/ لتر.

وانقسمت العينة إلى 7 ذكور و 4 إناث، وكان متوسط العمر الحملي (1.3±36.7 أسبوعاً)، في حين بلغ متوسط العمر عند القبول (12.2±25 ساعة)، وكان متوسط الوزن عند القبول (0.449±2.956 كغ).

ولوحظ من خلال الدراسة وجود تحسن ملحوظ في قيم PO2 بعد تسريب سلفات المغنيزيوم بدلالة إحصائية (P–Value<0.05) بينما لم تبدِ قيم PCO2 و PH أي تحسن، ولم يكن لتغيراتها، أي دلالة إحصائية (P–Value>0.05).

و شفي جميع الأطفال المصابين بنسبة بلغت 100% .

و خلصت الدراسة إلى أن سلفات المغنيزيوم يمكن أن يملك دوراً في علاج حالات فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة. كما أنَّه علاجٌ غير غازي ومنخفض التكلفة.

3–6–2– دراسة سورية (Odai Jouni,2006):

The Role of Magnesium Sulfate in the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension in Newborn Babies/Syria

أجريت عام 2006 في مستشفى تشرين الجامعي بمدينة اللاذقية في الجمهورية العربية السورية. و نشرت في مجلة جامعة تشرين – العلوم الصحية – المجلد (28) العدد (3) عام 2006.

وشملت الدراسة 7 ولدان شخص لديهم فرط توتر رئوي مستمر PPHN. تم تطبيق سلفات المغنيزيوم وريديا بجرعة تحميل 200 ملغ/ كغ تسريباً وريدياً خلال 60 دقيقة، ثم المتابعة بجرعة صيانة 20 ملغ/ كغ/ ساعة تسريباً وريدياً مستمراً.

وكان متوسط العمر الحملي (1.8±37.43 أسبوعاً)، في حين بلغ متوسط العمر عند القبول (9.15±11 ساعة)، وكان متوسط الوزن عند القبول (0.460±2.735 كغ).

ولوحظ من خلال الدراسة وجود تحسن ملحوظ في قيم po2 بعد تسريب سلفات المغنيزيوم بدلالة إحصائية (P-Value<0.05)، مع تحسن ملحوظ في قيم PCO2 بدلالة إحصائية هامة (P-Value<0.05).

وشفيت 6 حالات، في حين حدثت الوفاة عند حالة وحيدة، وبلغت نسبة الشفاء 85%.

وخلصت الدراسة إلى أن سلفات المغنيزيوم موسع وعائي رئوي فعال وآمن، ويمكن استعمالها كخط أول في معالجة فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.

3-6-3- دراسة بريطانية (Suresh Chandran, et al, 2004):

Use of Magnesium Sulphate in Severe Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn/United Kingdom

أجريت في عام 2004 في قسم طب حديثي الولادة في مستشفى هامر سميث (Hammersmith Hospital) بمدينة لندن في المملكة المتحدة. ونشرت في مجلة:

Journal of Tropical Pediatrics, Vol. 50, No. 4

وشملت الدراسة 12 وليداً، شخص لديهم فرط توتر رئوي مستمر PPHN. تم تطبيق سلفات المغنيزيوم وريدياً بجرعة تحميل 200 ملغ/كغ تسريباً وريدياً خلال 20 دقيقة. ثم المتابعة بجرعة صيانة 20-150 ملغ/كغ/ساعة تسريباً وريدياً مستمراً حتى الوصول إلى مستوى مصلي للمغنيزيوم 3.5-5.5 ممول/ لتر.

وانقسمت العينة إلى 9 ذكور و 3 إناث، وكان متوسط العمر الحملي (1.51±38.08 أسبوعا). وبلغ متوسط الوزن عند القبول (0.366±3.299 كغ). ولوحظ من خلال الدراسة وجود تحسن ملحوظ في قيم PO2

بعد تسريب سلفات المغنيزيوم بدلالة إحصائية (P-Value<0.05)، في حين لم تبد قيم PCO2 و PH أي تحسن، ولم يكن لتغيراتها أي دلالة إحصائية (P-Value>0.05).

وشفي 10 أطفال بينما توفي طفلين وبلغت نسبة الشفاء 83 %.

وأظهرت هذه الدراسة فعالية سلفات المغنيزيوم كموسع للأوعية الرئوية دون حدوث تأثيرات جانبية جهازية مهمة. كما أكدت أنه علاج فعال وآمن ومنخفض التكلفة وسهل المراقبة مقارنة بالموسعات الوعائية الأخرى.

جدول رقم (2-18) مقارنة الدراسة الحالية مع الدراسات المرجعية:

	الدراسة الحالية	دراسة سورية (Jouni,2006 Odai)	دراسة سويسرية (J- F Tulsa, et al 1995)	دراسة بريطانية (Chandran, et al, 2004)
حجم العينة	50	7	11	12
ذكور / إناث	18/32	-	4/7	3/9
متوسط العمر الحملي	37.24±2.91 أسبوعاً	37.43±1.8 أسبوعاً	36.7±1.3 أسبوعاً	38.08±1.51 أسبوعاً
متوسط العمر عند القبول	36.3±22.3 ساعة	11±9.15 ساعة	25±12.2 ساعة	لم يذكر
متوسط الوزن عند القبول	2.9±0.5 كغ	2.735±0.460 كغ	2.956±0.449 كغ	3.299±0.336 كغ
البروتوكول العلاجي (تسريب وريدي)	**جرعة تحميل:** 200 ملغ/ كغ خلال 60 دقيقة **جرعة صيانة:** 30 ملغ/ كغ/ ساعة	**جرعة تحميل:** 200 ملغ/ كغ خلال 60 دقيقة **جرعة صيانة:** 20 ملغ/ كغ/ ساعة	**جرعة تحميل:** 200 ملغ/ كغ خلال 20 دقيقة **جرعة صيانة:** 20-150 ملغ/ كغ/ ساعة	**جرعة تحميل:** 200 ملغ/ كغ خلال 20 دقيقة **جرعة صيانة:** 20-150 ملغ/ كغ/ ساعة
متوسط مدة العلاج	72 ساعة	86 ساعة	75 ساعة	150 ساعة

غازات الدم	تحسن في قيم PO2, PH, HCO3 ذو دلالة إحصائية هامة P-Value<0.05 بينما لم تبدِ تغيرات قيم PCO2 أي دلالة إحصائية	تحسن في قيم PO2, PCO2 ذو دلالة إحصائية هامة	تحسن في قيم PO2 ذو دلالة إحصائية هامة بينما لم تبدِ تغيرات قيم PH, PCO2 أي دلالة إحصائية	تحسن في قيم PO2 ذو دلالة إحصائية هامة
الضغط الرئوي RVSP	تحسن في القيم P-Value<0.05	تحسن	تحسن	تحسن
HR	انخفاض ذو دلالة إحصائية هامة P-Value<0.05	لم يذكر	انخفاض ذو دلالة إحصائية هامة P-Value<0.05	لم يذكر
BP	مستقر	مستقر	مستقر	مستقر
نسبة الشفاء	%82	%85	%100	%83

3-7- موجز: من خلال تحليل النتائج ومناقشتها ومقارنتها مع الدراسات المرجعية العالمية يتبين فعالية سلفات المغنيزيوم في علاج حالات فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.

الجزء الثالث: الخاتمة conclusion :

1-1- تمهيد:

يعدُّ فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة حالة شائعة ومهددة للحياة. ونظراً لذلك يصعب إجراء الدراسات الخاضعة للرقابة. وتم إجراء هذه الدراسة التجريبية العشوائية على حالات فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة التي راجعت مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال فترة عامين مع الالتزام بمعايير القبول والاستبعاد. وبغية دراسة فعالية سلفات المغنيزيوم في تدبير فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة عند تطبيقه بجرعة تحميل 200 ملغ/كع تسريباً وريدياً خلال 60 دقيقة، ثم المتابعة بجرعة صيانة 30 ملغ/كغ/ساعة مع متابعة حثيثة سريرية ومخبرية لدى المرضى.

وتم أخذ فكرة إحصائية ومقارنتها مع بعض الدراسات المرجعية، وستتم مناقشة أهم النتائج التي خلصت إليها هذه الدراسة ومقارنتها بالدراسات المرجعية.

1-2- الاستنتاجات:

1- التسريب الوريدي لسلفات المغنزيوم عند حديثي الولادة المصابين بفرط التوتر الرئوي المستمر بجرعة تحميلية 200 ملغ/كغ خلال 60 دقيقة متبوعة بجرعة داعمة 30 ملغ/كغ/سا، يؤدي إلى تحسن ملحوظ في قيم غازات الدم الشريانية، و ذلك بعد 24 ساعة من البدء بالتسريب.

2- التسريب الوريدي لسلفات المغنزيوم عند حديثي الولادة المصابين بفرط التوتر الرئوي المستمر بجرعة تحميلية 200 ملغ/كغ خلال 60 دقيقة متبوعة بجرعة داعمة 30 ملغ/كغ/سا، يؤدي إلى تحسن ملحوظ في قيم RVSP، وذلك بعد 24 ساعة من البدء بالتسريب.

3- تعدُّ المعالجة بسلفات المغنزيوم ناجحة في حالات فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة، فضلاً عن كونها معالجة آمنة ومنخفضة التكلفة.

4- يجب ألَّا نبدأ بالتسريب الوريدي لسلفات المغنيزيوم عند الولدان بحالة فرط التوتر الرئوي المستمر قبل نفي الأسباب القلبية والصدرية، التي يمكن أن تترافق مع هذه الحالة.

1-3- صعوبات البحث:

أجريت الدراسة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق بالفترة الممتدة من 1-7-2020 حتى 1-7-2022، وخلال هذه المدة حدثت ذروة انتشار وباء COVID-19 في البلاد، ما أثر سلباً على عدد المراجعين. بالإضافة إلى نقص عدد أجهزة التسريب الوريدي الآلية .

1-4- التوصيات:

1- ترجيح استخدام سلفات المغنيزيوم كخيار علاجي في حالات فرط التوتر الرئوي المستمر عند حديثي الولادة.

2- توسيع الدراسة حتى تشمل عينات أكبر لتحقيق نتائج أكثر موثوقية.

3- التأكيد على أهمية متابعة التقييم الدوراني والضغط الشرياني لدى تطبيق سلفات المغنيزيوم.

4- إجراء دراسات جديدة حول التأثيرات الجانبية لسلفات المغنيزيوم عند الأطفال على المدى البعيد.

5- التأكيد على أهمية الالتزام بظروف العقامة داخل قسم الحواضن.

المراجع

1. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2006;54(Suppl):S55–6.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med.
3. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH, Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:D117–26.
4. Namasivayam Ambalavanan and Waldemar A. Carol. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Nelson Textbook of Pediatrics 21st Edition. 2019. Part12,101,7.
5. Sharma V, Berkelhamer S, and Lakshminrusimha S, Persistent Pulmonary Hypertension of the newborn, Sharma et al. Maternal Health, Neonatology, and Perinatology (205):4.
6. 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.

7. Fuloria M, Aschner JL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Semin Fetal Neonatal Med. 2017 Aug.22 (4):220-6.

8. Steurer MA, Jellife-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. Pediatr. 2017 Jan.139 (1):e 20161165.

9. Ong MS, Abman S, Austin ED, et al, for the Pediatric Pulmonary Hypertension Network and National Heart, Lung, et al. Racial and ethnic differences in pediatric pulmonary hypertension: an analysis of the Pediatric Pulmonary Hypertension Network Registry. J Pediatr. 2019 Aug.211:63-71.e6.

10. Konduri GG, Vohr B, Robertson C, et al, for the Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. J pediatr. 2007 Mar.150 (3):235-40,240.e1.

11. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Paediatr Respir Rev.2015.5.

12. Artman M, Mahony L, Teitel F. D, (2011), Chapter 3:Perinatal Cardiovascular Physiology, Neonatal Cardiology (second edition) (pp.45-60).[Adobe Digital Edition Version], U.S. ,The McGraw-Hill Companies.

13. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during Neonatal transition. ClinPerinatal. 1999;26:601_19. [PubMed:10494467].

14. Haworth SG, Hislop AA. Adaptation of the pulmonary circulation to extra-uterine life in the pigand its relevance to the human infant. CardiovascularCardiovascular Research. 1981; 15:108_19.[PubMed:726097].

15. Teitel DF, Lwamoto HS, Rudolph AM. Changes in the pulmonary circulation during birth-relatedevents. Pediatr Res. 1990; 27:372_8.[PubMed:2342829].

16. Lakshminrusimha S, Mathew B, and Leach C L, Pharmacologic Strategies in Neonatal Pulmonary Hypertension other than Nitric Oxide, Semin Perinatal.2016 April; 40(3): 160_173. Doi:10.1053/j.semperi.2015.12.004.

17. Perreault T, Coceani F. Endothelin in the Perinatal circulation. Can J Physiol Pharmacol. 2003; 81:644_653. [PubMed:12839275].

18. 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].

19. 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].

20. 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].

21. D.F. Askin. Fetal-to-neonatal transition – what is normal and what is not?. Neonatal Netw, 28 (2009), pp. e33-e40. http://dx.doi.org/10.1891/0730-0832.28.3.e33 | Medline.

22. S.H. Abman. Abnormal vasoreactivity in the pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Rev, 20 (1999), pp. e103-e109. Medline.

23. R.H. Steinhorn. Neonatal pulmonary hypertension. Pediatr Crit Care Med, 11 (2010), pp. S79-S84. http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181c76cdc | Medline.

24. H. Kieler, M. Artama, A. Engeland, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. BMJBMJ, 344 (2012), pp. d8012 Medline.

25. L.J. Van Marter, S. Hernandez-Diaz, M.M. Werler, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics, 131 (2013), pp. 79-87 http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-0496 | Medline.

26. C. Delaney, D.N. Cornfield. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Plump Circ, 2 (2012), pp. 15-20.
http://dx.doi.org/10.4103/2045-8932.94818 | Medline

27. Y. Gao, J.U. Raj. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn.Physiol Rev, 90 (2010), pp. 12911335. http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00032.2009 | Medline.

28. K.N. Farrow, R.H. Steinhorn. Phosphodiesterases: emerging therapeutic targets for neonatal pulmonary hypertension. Handb Exp Pharmacol, 204 (2011), pp. 251-277 http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-17969-3_11 | Medline.

29. M.C. Espinheira, M. Grilo, G. Rocha, et al. Meconium aspiration syndrome – the experience of a tertiary center. evv Port Pneumol, 17 (2011), pp. 71-76 Medline

30. K. Swarnam, A.S. Soraisham, S. Sivanandan. Advances in the management of meconium aspiration syndrome. Int J Pediatr, 2012 (2012), pp. 359571 http://dx.doi.org/10.1155/2012/359571 | Medline

31. P.A. Dargaville.Respiratory support in meconium aspiration syndrome: a practical guide. Int J Pediatr, 2012 (2012), pp. 965159 http://dx.doi.org/10.1155/2012/965159 | Medline

32. J.L. Morris, D.A. Rosen, K.R. Rosen. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in neonates. Paediatr Drugs, 5 (2003), pp. 385-405 Medline.

33. V.H. Kumar, D.D. Swartz, N. Rashid, et al. Prostacyclin and milrinone by aerosolization improve pulmonary hemodynamics in newborn lambs with experimental pulmonary hypertension. J Appl Physiol, 109 (2010), pp. 677-684 http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.01082.2009 | Medline

34. S. Lakshminrusimha, N.F. Porta, K.N. Farrow, et al. Milrinone enhances relaxation to prostacyclin and iloprost in pulmonary arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Crit Care Med, 10 (2009), pp. 106-112. http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181936aee | Medline

35. R.H. Steinhorn. Nitric oxide and beyond: new insights and therapies for pulmonary hypertension. J Perinatol, 28 (2008), pp. S67–S71 http://dx.doi.org/10.1038/jp.2008.158 | Medline

36. A. Greenough, B. Khetriwal. Pulmonary hypertension in the newborn. PaediatrPaediatr Respir Rev, 6 (2005), pp. 111–116 http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2005.03.005 | Medline

37. K.N. Farrow, S. Lakshminrusimha, W.J. Reda, et al. Superoxide dismutase restores eNOS expression and function in resistance pulmonary arteries from neonatal lambs with persistent pulmonary hypertension.

Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 295 (2008), pp. L979–L987

http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.90238.2008 | Medline

38. Mathew B, Lakshminrusimha S, Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, Department of Pediatrics, University at Buffalo, Buffalo,NY 14222, USA; Published:28 July 2017.

39. 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].

40. 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.

41. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Di Salvo G, Badagliacca R, Cirillo AP, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography 2015:32 Suppl 1:S23–37.

42. 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: 16980165].

43. 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].

44. 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.

45. Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension in the newborn. Children (Basel). 2017 Jul 28. 4 (8):63. [Medline].

46. Ahsman MJ, Witjes BC, Wildschut ED, et al. Sildenafil exposure in neonates with pulmonary hypertension after administration via a nasogastric tube. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar. 95(2):F109_14. [Medline].

47. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18. CD005494. [Medline].

48. 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].

49. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015 Nov 24. 132(21):2037_99. [Medline].

50. Drummond WH, Gregory GA, et al. The independent effects of hyperventilation, tolazoline, and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. J Pediatr 1998; 9(4): 603_611.

51. Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, Payot M, Micheli JL, Calame A. Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995 May;72(3):F184-7. doi: 10.1136/fn.72.3.f184. PMID: 7796235; PMCID: PMC2528455.

52. Jouni O, The Role of Magnesium Sulfate in the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension in Newborn Babies. Tishreen University Journal -Medical Sciences Series: Vol. 28 No. 3 (2006)

53. Chandran S, Haqueb ME, Wickramasinghe HT, Wint Z. Use of magnesium sulphate in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Trop Pediatr. 2004 Aug;50(4):219-23. doi: 10.1093/tropej/50.4.219. PMID: 15357561.

54. WU, T.J.; TENG, R.T., Persistent pulmonary hypertension of the new born treated with magnesium sulfate in premature neonates. Pediatrics 1995:3:472-474.

Abstract

Background: Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) result from the failure of the normal fetal-to-neonatal circulatory transition is associated with substantial infant mortality and morbidity.

Objective: Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn remains controversial and various modalities of treatment have been tried. This study was performed to evaluate the effect of magnesium sulphate ($MgSO_4$) as a treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) in full term babies.

Methods: This study was carried out in neonate unit at University Children's Hospital, Damascus, Syrian Arab Republic from July 2020 to July 2022. A non-randomized study on 50 newborns admitted to the Premature and Newborn unit and diagnosed with PPHN based on echocardiogram to evaluate the efficacy of $MgSO_4$ in a loading dose 200 mg/kg was given over a period of 60 minutes, followed by a maintenance dose of 30 mg/kg/hr. No other vasodilators were given. patients did not have any cardiac abnormalities or pulmonary injury. The statistical study was carried out on the SPSS program.

Results: 41 out of 50 patients showed a significant improvement in ($PH/PO_2/HCO_3/SPO_2$) values within 24 hours and 48 hours after starting treatment. A significant improvement in pulmonary pressure values measured by echocardiography was also observed within 24 hours of starting treatment and 48 hours after treatment.

While the PCO_2 values did not show a statistically significant improvement.

Signs of pulmonary hypertension decreased in 41 cases by 82% and made a complete recovery, while death occurred in 9 cases by 18%.

Conclusion: Results suggests that $MgSO_4$ may be considered as an alternative treatment in PPHN when other methods are not available as it is a non aggressive, safe and low-cost treatment.

Keywords: persistent pulmonary hypertension, magnesium sulfate, newborn.

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Pediatrics

Study of the Efficacy of Magnesium Sulfate in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatrics

By:

Dr. Basel Mohammed Aoun

Supervisor:

Prof. Motea AL Karam

Faculty of Medicine

Damascus University

2023