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

مقارنة بين تأثير الأسيتامينوفين الفموي والإيبوبروفين الفموي في إغلاق القناة الشريانية السالكة لدى الخدج

رسالة علمية مقدمة لنيل درجة الماجستير في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا
فرح محمد أنور عبد النبي

إشراف
الأستاذ الدكتور محمد نادر عيد

رئيس القسم
الأستاذ الدكتور سمير بقلة

2022–2023 م


رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي انعمت علي وعلى والدي

شكر وإهداء

ولربما ظننتُ كثيراً أن ذلك الطريق الشاق الذي سلكتُه لن ينتهي... ولكن لا بد أن يكون لكل بداية نهاية.. فما الحياة إلا مراحل...

فلك الحمد ربي أن يسرت لي البدايات.. وأكملت لي النهايات وبلغتني الغايات..
لم يكن ما وصلت إليه.. وما انتهى ذلك الدرب.. وختم هذا الجهد وتم كل هذا السعي إلا بعونك وكرمك وفضلك...

ولا يسعني هنا.. إلا أن أتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى كادر مشفى الأطفال الجامعي وإلى كل من علمني حرفاً بصدق وإخلاص من زملاء وأطباء وأساتذة...

وأخص بالشكر الأستاذ والمعلم الفاضل.. صاحب اليد الممتدة
دائماً إلى الخير والمشرف على إعداد هذا العمل
الأستاذ الدكتور محمد نادر عيد
رئيس شعبة الخديج والوليد في مشفى الأطفال الجامعي
حفظك الله وأدام عطاءك وأمدك بالعون والقوة



والشكر من بعد موصول إلى الأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة التحكيم الكرام **الأستاذ الدكتور مطيع كرم** و**الأستاذ الدكتور سمير سرور** وذلك لثقتهم وملاحظاتهم القيمة التي أغنت هذا البحث ورممت ثغراته.

إلى ذلك النور الذي يضيء عتمتي عندما تُطفئني الأيام والظروف.. إلى تلك الغيمة التي تظلني وتسقيني دون انتظار ردي لجميلها..
إلى الأيادي التي تمد لي العون عندما أتعثر.. وتدفعني لمقاومة كل الأشياء التي تستدعي السقوط... إلى من هم حصنٌ لي.. ألجأ إليهم عندما أثقل بالهموم
إلى من هم السند والداعم الأكبر...

أبي وأمي أطال الله بعمركما وأمدكما بالصحة والعافية
أخواتي وزهراتي أدامكنّ الله لي في كل وقت

إلى كل شخص دعمني وآمن بي وهون عليّ ثقل الأيام...
إلى الأطفال الذين نُقشت وجوههم في ذاكرتي.. وحُفرت ابتساماتهم في قلبي..
إلى كل من ساهمت بعد فضل الله في شفائهم.. إلى من اختارهم الله ليكونوا عصافير الجنة
إلى الإنجازات الصغيرة قبل الكبيرة والتي شهدتها كل زاوية من زوايا هذه المشفى..
إلى الهزائم التي لم أستطع أن أتجنبها.. إلى العثرات التي أوقعتني مراراً...
إلى كل من جعلوني أقوى وبهم امتلكت القدرة على الاستمرار حتى النهاية
إلى من أحبوني فأحببت نفسي...

أهدي إليكم جميعاً هذا الجهد المتواضع..
سائلة الله العليّ القدير أن ينفع به.. إنه سميع مجيب

فهرس المحتويات (CONTENTS):

العنوان	الصفحة
• **الملخص**	1
• **الجزء التمهيدي (الإطار العام)**	2
- أولاً: المقدمة	3
- ثانياً: الإشكالية والتساؤلات البحثية	3
- ثالثاً: هدف البحث وأهميته	3
- رابعاً: مناهج البحث وأدواته	4
- خامساً: مكونات البحث	5
- سادساً: الدراسات العالمية المرجعية	6
• **الجزء الأول (أدبيات البحث – المراجعة النظرية)**	7
- **الفصل الأول: المقدمة (Introduction)**	8
- **الفصل الثاني: القناة الشريانية السالكة لدى الخدج (Patent ductus arteriosus in preterm neonates)**	9
1. مصطلحات وتعاريف (Terminology and definitions)	9
• القناة الشريانية	9
• القناة الشريانية السالكة	9
• تصنيف القناة الشريانية السالكة	10
• الخداج	11
• المولودون ناقصو وزن الولادة	12
2. الوبائيات (Epidemiology)	13
3. الآلية الإمراضية (Pathogenesis)	14
• البنية النسيجية للقناة الشريانية	14
• الدور الفيزيولوجي للقناة الشريانية خلال الحياة الرحمية	14
• آليات انغلاق القناة الشريانية	15

العنوان	الصفحة
• العوامل المؤهبة لبقاء القناة الشريانية سالكة	17
• التأثير المرضي للتحويلة عبر القناة الشريانية السالكة	18
• المضاعفات السريرية للقناة الشريانية السالكة عند الخدج	20
4. الأعراض والعلامات السريرية (Symptoms and clinical signs)	21
5. التشخيص (Diagnosis)	23
6. التدبير العلاجي (Treatment)	26
• المعالجة الداعمة	26
• المعالجة الدوائية	26
• المعالجة الجراحية	27
- الفصل الثالث: المقاربة العلاجية الدوائية (Pharmacotherapeutic approach)	28
• الإندوميتاسين Indomethacin	28
• الإيبوبروفين Ibuprofen	30
• الأسيتامينوفين Acetaminophen	31
• الجزء الثاني (منهج البحث – الدراسة العملية)	35
- الفصل الأول: مواد وطرائق البحث (Materials and Methods)	36
1. تصميم البحث	36
2. مكان البحث وزمانه	36
3. جمهرة البحث	36
4. عينة البحث	37
5. طريقة البحث	37
6. الدراسة الإحصائية	38
7. الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة	38
- الفصل الثاني: النتائج (Results)	39
▪ الدراسة الإحصائية	40
1. توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس	40
2. توزع أفراد عينة الدراسة حسب نمط الولادة	41

العنوان	الصفحة
3. توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر الحملي	42
4. توزع أفراد عينة الدراسة حسب وزن الولادة	43
5. توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر عند التشخيص	44
6. توزع أفراد عينة الدراسة حسب حجم القناة	45
7. توزع أفراد عينة الدراسة حسب الإصغائيات القلبية	46
8. توزع أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة تطبيق العلاج الدوائي	47
9. توزع أفراد عينة الدراسة حسب مدة تطبيق العلاج الدوائي	48
10. توزع أفراد عينة الدراسة حسب التأثيرات الجانبية والتقييم المخبري (قبل العلاج وبعده)	49
– حسب التأثيرات الجانبية لكل من القناة الشريانية السالكة والعلاج الدوائي	49
– حسب التقييم المخبري (قبل تطبيق العلاج وبعده)	50
- **الفصل الثالث: المناقشة (Discussion)**	51
- **الدراسات العالمية المرجعية**	55
- **محددات الدراسة وصعوباتها**	60
- **الفصل الرابع: الاستنتاجات (Conclusions)**	61
- **الفصل الخامس: المقترحات والتوصيات (Suggestions & Recommendations)**	62
• **المراجع (References)**	63
• **الملاحق (Appendices)**	70
• **Abstract**	73

قائمة الأشكال (LIST of FIGURES):

الشكل	الصفحة
الشكل رقم (1): الدوران الدموي الجنيني	9
الشكل رقم (2): القناة الشريانية السالكة	10
الشكل رقم (3): تصنيف القناة الشريانية السالكة بحسب تصنيف كريتشنكو	11
الشكل رقم (4): تصنيف الخدج بحسب العمر الحملي	12
الشكل رقم (5): تصنيف المولودين ناقصي وزن الولادة	12
الشكل رقم (6): البنية النسيجية للقناة الشريانية	14
الشكل رقم (7): آلية انغلاق القناة الشريانية	15
الشكل رقم (8): انغلاق القناة الشريانية	18
الشكل رقم (9): صورة صدر لوليد لديه قناة شريانية سالكة	24
الشكل رقم (10): تحويلة يُسرى-يُمنى / تحويلة يُمنى-يُسرى	25
الشكل رقم (11): استقلاب حمض الأراشيدونيك (تصنيع البروستاغلاندينات)	34

قائمة الجداول (LIST of TABLES):

الجدول	الصفحة
الجدول رقم (1): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العلاج الدوائي	39
الجدول رقم (2): توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس	40
الجدول رقم (3): توزع أفراد عينة الدراسة حسب نمط الولادة	41
الجدول رقم (4): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر الحملي	42
الجدول رقم (5): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر الحملي	42
الجدول رقم (6): توزع أفراد عينة الدراسة حسب وزن الولادة	43
الجدول رقم (7): توزع أفراد عينة الدراسة حسب وزن الولادة	43
الجدول رقم (8): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر عند التشخيص	44
الجدول رقم (9): توزع أفراد عينة الدراسة حسب حجم القناة	45
الجدول رقم (10): توزع أفراد عينة الدراسة حسب حجم القناة	45
الجدول رقم (11): توزع أفراد عينة الدراسة حسب الإصغائيات القلبية	46
الجدول رقم (12): توزع أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة تطبيق العلاج الدوائي	47
الجدول رقم (13): توزع أفراد عينة الدراسة حسب مدة تطبيق العلاج الدوائي	48
الجدول رقم (14): توزع أفراد عينة الدراسة حسب التأثيرات الجانبية	49
الجدول رقم (15): توزع أفراد عينة الدراسة حسب التقييم المخبري	50
الجدول رقم (16): مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية	59

قائمة المخططات (LIST of CHARTS):

المخطط	الصفحة
المخطط رقم (1): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العلاج الدوائي	39
المخطط رقم (2): توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس	40
المخطط رقم (3): توزع أفراد عينة الدراسة حسب نمط الولادة	41
المخطط رقم (4): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر عند التشخيص	44
المخطط رقم (5): توزع أفراد عينة الدراسة حسب الإصغائيات القلبية	46
المخطط رقم (6): توزع أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة العلاج الدوائي	53
المخطط رقم (7): توزع أفراد عينة الدراسة حسب التأثيرات الجانبية	54

قائمة الاختصارات (LIST of ABBREVIATIONS):

ALT (GPT)	Alanine aminotransferase	**NEC**	Necrotizing enterocolitis
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase	**NSAIDs**	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
BPD	Bronchopulmonary dysplasia	**LBW**	Low birth weight
BNP	Brain type natriuretic peptide	**PDA**	Patent ductus arteriosus
CBC	Complete blood count	**PEEP**	Positive end-expiratory pressure
COX	Cyclooxygenase	**PGE**	Prostaglandin E
CO_2	Carbon dioxide	**PGI**	Prostaglandin I
CRP	C-Reactive Protein	**PLT**	Platelet count
DA	Ductus arteriosus	**PT**	Prothrombin time
ELBW	Extremely low birth weight	**PVL**	Periventricular leukomalacia
HB	Hemoglobin	**RDS**	Respiratory distress syndrome
hsPDA	Hemodynamically significant patent ductus arteriosus	**ROP**	Retinopathy of prematurity
I.V	Intravenous	**TAPVR**	Total anomalous pulmonary venous return
IVH	Intraventricular hemorrhage	**TGA**	Transposition of the great vessels
LA	Left atrium	**VLBW**	Very low birth weight
LV	Left ventricle	**WBC**	White blood count

الملخص

خلفية البحث: تعد القناة الشريانية السالكة سبباً شائعاً للمراضة عند الخدج وذلك في حال عدم انغلاقها بشكل عفوي، حيث يتلقى معظمهم علاجاً طبياً أو جراحياً من أجل إغلاقها على اعتبارها تسبب اضطراباً هيموديناميكياً وعواقب مهمة عديدة، وبالرغم من أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كالإندوميتاسين والإيبوبروفين تعد الخيار الأول في إغلاق القناة السالكة لكن من الممكن أن تتسبب في حدوث تأثيرات جانبية خطيرة، لذلك اقتُرح الأسيتامينوفين بوصفه بديلاً علاجياً في إغلاق القناة الشريانية السالكة، وقد نُشرت عدة دراسات حول ذلك.

هدف البحث: تأتي أهمية هذا البحث من كونه يقارن بين تأثير كل من الأسيتامينوفين الفموي والإيبوبروفين الفموي في إغلاق القناة الشريانية السالكة عند الخدج، وذلك نظراً لعدم توفر المعالجة الدوائية المتمثلة بالإندوميتاسين والإيبوبروفين الوريدي في بلدنا، بالإضافة إلى أن الطريق الفموي مفضل على الطريق الوريدي في المعالجة، مما يساعد على التوصل للعلاج الطبي والتدبير السليم للقناة الشريانية السالكة بهدف تقليل نسبة المراضة والوفيات لدى الخدج.

المواد والطرائق: أُجريت دراسة تجريبية مضبوطة عشوائية شملت جميع الخدج المقبولين في وحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال فترة القبول ابتداءً من 2021/5/1 ولغاية 2022/4/30 الذين شُخص لديهم بقاء القناة الشريانية سالكة، حيث قُسموا لمجموعتين طُبق الأسيتامينوفين الفموي في المجموعة الأولى، والإيبوبروفين الفموي في المجموعة الثانية، وقورنت المجموعتان من حيث النتائج.

النتائج العملية: يفيد تطبيق الأسيتامينوفين الفموي في علاج القناة الشريانية السالكة عند الخدج وبنسبة نجاح عالية، حيث استطاع أن يحقق نسبة نجاح علاج بلغت (92.30%) مقابل نسبة نجاح العلاج بالإيبوبروفين الفموي التي بلغت (88.46%).

الخلاصة: يمكن إغلاق القناة الشريانية السالكة عند الخدج بواسطة الأسيتامينوفين الفموي، ومن ثم يمكن استخدامه في العلاج لكونه أكثر أماناً من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ولا سيما في حال وجود مضاد استطباب لاستخدام الإيبوبروفين.

الكلمات المفتاحية: القناة الشريانية السالكة، الخدج، الأسيتامينوفين، الإندوميتاسين، الإيبوبروفين، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

الجزء التمهيدي

(الإطار العام)

أولاً: المقدمة:

تعد القناة الشريانية السالكة سبباً شائعاً للمراضة والوفيات عند الخدج حيث يتلقى معظمهم علاجاً طبياً أو جراحياً من أجل إغلاقها، ففي حال بقائها سالكة سيؤدي ذلك لعدة اضطرابات هيموديناميكية عند حديثي الولادة ولا سيما الخدج.

وإن العلاجات المستخدمة حالياً في إغلاقها تشمل إما العلاج الطبي الدوائي بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (كالإندوميتاسين أو الإيبوبروفين)، وإما العلاج الجراحي عبر ربط القناة، وهذا ما يجب تجنبه إن أمكن بسبب المضاعفات الخطيرة المرافقة له.

وظهرت أيضاً دراسات عديدة حول تطبيق الأسيتامينوفين بوصفه علاجاً دوائياً لإغلاق القناة، حيث طُبق لأول مرة عام 2011 ومنذ ذلك الوقت نُشرت عدة أبحاث عالمية لإثبات تأثيره، ولكن تلك الدراسات ليست كافية حتى الآن لاعتماده رسمياً وعالمياً علاجاً أساسياً للقناة الشريانية السالكة.

ثانياً: الإشكالية والتساؤلات البحثية:

نظراً للآثار الجانبية العديدة المترتبة على بقاء القناة الشريانية سالكة عند الخدج، ومع وجود العديد من مضادات الاستطباب للإيبوبروفين الفموي وعدم توفر الشكل الوريدي منه ومن الإندوميتاسين في بلدنا، كان لا بد من إجراء أبحاث ودراسات حول دواء بديل آمن وفعّال واعتماده خياراً بديلاً حالياً، ودواءً أساسياً في المعالجة مباشرةً في المستقبل القريب.

ومن هنا أُجريت دراسة لدينا حول تأثير تطبيق الأسيتامينوفين الفموي ومقارنة تأثيره بتأثير الإيبوبروفين الفموي في إغلاق القناة الشريانية السالكة عند الخدج، مما يساعد في إثبات قدرة الأسيتامينوفين على إغلاق القناة، ومن ثم إمكانية استخدامه في العلاج لكونه أكثر أماناً من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ولا سيما في حال وجود مضاد استطباب لها.

ثالثاً: هدف البحث وأهميته:

تأتي أهمية هذا البحث من كونه يقارن تأثير كل من الأسيتامينوفين الفموي والإيبوبروفين الفموي في إغلاق القناة

الشريانية السالكة عند الخدج، مما يساعد في التوصل إلى العلاج الطبي والتدبير السليم للقناة الشريانية السالكة بهدف تقليل نسبة المراضة والوفيات لدى الخدج.

رابعاً: مناهج البحث وأدواته:

1. تصميم البحث:

دراسة تجريبية مضبوطة عشوائية (Randomized Controlled Trial RCT) شملت جميع الخدج المقبولين في وحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال فترة القبول ابتداءً من 2021/5/1 ولغاية 2022/4/30 الذين شُخص لديهم بقاء القناة الشريانية سالكة، حيث قُسموا لمجموعتين: المجموعة الأولى طُبق فيها الأسيتامينوفين (فموياً) بجرعة 15 ملغ/كغ/6 ساعات لمدة 3 أيام متتالية، والمجموعة الثانية طُبق فيها الإيبوبروفين (فموياً) 10 ملغ/كغ كجرعة أولى ثم 5 ملغ/كغ كجرعة ثانية وثالثة بعد 24 و48 ساعة على التوالي، وقورنت المجموعتان من حيث النتائج.

- **<u>معايير الإدخال:</u>**

1. الخداج (الولادة بعمر أقل من 37 أسبوعاً حملياً).
2. العمر من 1 حتى 28 يوماً بعد الولادة.
3. وجود قناة شريانية سالكة فعالة مثبتة بتصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية.
4. أخذ الموافقة المستنيرة من أهل أو أوصياء الطفل المريض.

- **<u>معايير الاستبعاد:</u>**

1. التشوهات الخلقية.
2. الآفات القلبية المعتمدة على بقاء القناة الشريانية مفتوحة.
3. فرط التوتر الرئوي الهام.
4. إنتان الدم المثبت بالتحاليل وزرع الدم.
5. نزوف الجملة العصبية المركزية (نزف داخل البطينات درجة ثالثة أو رابعة).

6. النزوف الحادة (نزف هضمي – نزف رئوي – نزف بولي ...).

7. تعداد الصفيحات <50 ألف/ملم^3.

8. التهاب الكولون النخري أو أي انثقاب على مستوى الأنبوب الهضمي.

9. القصور الكلوي الحاد: إما ارتفاع كرياتينين المصل أكثر من 1.8 ملغ/دل أو صبيب بولي أقل من 1 مل/كغ/ساعة.

10. القصور الكبدي الحاد: ارتفاع خمائر الكبد أكثر من ضعفي القيم الطبيعية (على اعتبار القيم الطبيعية: ألانين ترانسفيراز 6–50 وحدة دولية/ل وأسبارتات ترانسفيراز 35–140 وحدة دولية/ل).

2. طريقة البحث:

فُحص الخدج جميعهم للتأكد من أهليتهم للدخول في الدراسة مع متابعتهم سريرياً ومخبرياً وشعاعياً كلٌّ حسب حالته، وذلك بعد إعلام ذوي الأطفال بهدف الدراسة وأخذ موافقتهم المكتوبة على المشاركة. وقد جُمعت البيانات في استمارة خاصة بكل مريض مقبول وفق المعايير المذكورة سابقاً، ومن ثم عولجت البيانات باستخدام برنامج Microsoft Excel 2021 وأُجريت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS 2023 إصدار رقم (26)، وأخيراً عُرضت في جداول ومخططات إيضاحية ملائمة، ونوقشت النتائج مع مقارنتها بنتائج الدراسات العالمية.

خامساً: مكونات البحث:

- الجزء الأول: هو القسم النظري ويتضمن المراجعة النظرية لموضوع البحث، ويتحدث عن القناة الشريانية السالكة (التعريف، الوبائيات، الآلية الإمراضية، الأعراض والعلامات السريرية، التشخيص، التدبير العلاجي)، ثم عن الإيبوبروفين والأسيتامينوفين (آلية عمل الدواء، الحركية الدوائية، الجرعة الدوائية، مضادات الاستطباب، التأثيرات الجانبية)، وذلك ليكون لدى القارئ الإلمام الوافي بمعظم أدبيات البحث.

- الجزء الثاني: هو القسم العملي ويتضمن منهج البحث وإجراءاته، والدراسة العملية المتبعة إلى الوصول للنتائج النهائية للبحث. ويشمل الفصول الآتية:

– مواد البحث وطرائقه: تتضمن تصميم البحث، مكان البحث وزمانه، عينة البحث، طريقة البحث، الدراسة الإحصائية المتبعة، والاعتبارات الأخلاقية للبحث والموافقة المستنيرة.

– نتائج البحث: تتضمن نتائج الدراسة الإحصائية الوصفية والتحليلية.

– المناقشة: تتضمن استعراض النتائج التي توصلنا إليها، إضافة إلى محددات الدراسة وصعوباتها، ومقارنة نتائج دراستنا بنتائج الدراسات العالمية المشابهة.

– الاستنتاجات: تتضمن تلخيص نتائج البحث والاستنتاجات المستقاة منها.

– المقترحات والتوصيات: تتضمن التوصيات المستقبلية والمقترحة على ضوء نتائج دراستنا والمعوقات التي واجهتنا.

سادساً: الدراسات العالمية المرجعية:

1. دراسة Dan Dang et al في الصين عام 2013 [57]: دراسة تجريبية مضبوطة عشوائية شملت 160 خديجاً شُخص لديهم قناة شريانية سالكة بعمر ≥34 أسبوعاً حملياً في مستشفى جامعة جيلين وذلك خلال المدة من تاريخ 21 أيار 2012 حتى 30 آذار 2013.
2. دراسة Manar Al-lawama et al في الأردن عام 2018 [58]: دراسة تجريبية متوازية شملت 22 خديجاً شُخص لديهم قناة شريانية سالكة بعمر ≥32 أسبوعاً حملياً أو وزن ≥1500 غ في مستشفى الجامعة الأردنية في عمان وذلك خلال المدة من تاريخ آذار 2015 حتى تشرين الأول 2016.
3. دراسة Mehdi Ghaderian et al في إيران عام 2019 [59]: دراسة تجريبية مضبوطة عشوائية شملت 40 خديجاً شُخص لديهم قناة شريانية سالكة بعمر ≥32 أسبوعاً حملياً أو وزن ≥1500 غ في مستشفيات جامعة أصفهان وذلك خلال المدة من تاريخ كانون الثاني 2017 حتى تشرين الأول 2017.
4. دراسة Syeda Nausheen et al في الإمارات عام 2022 [60]: دراسة حشدية شملت 55 خديجاً شُخص لديهم قناة شريانية سالكة بعمر ≥35 أسبوعاً حملياً أو وزن ≥2000 غ في مستشفى جليلة في دبي وذلك خلال المدة من تاريخ آب 2014 حتى آب 2019.

الجزء الأول

(أدبيات البحث – المراجعة النظرية)

الفصل الأول – المقدمة (INTRODUCTION):

تكون القناة الشريانية سالكة بشكل طبيعي أثناء الحياة الرحمية، وهي تلعب دوراً مهماً في الدوران الجنيني حيث تصل بين الشريان الرئوي والشريان الأبهر، وبذلك تكون مسؤولة عن 55–60% من نتاج البطين الأيمن أي ما يعادل ثلثي النتاج القلبي المشترك [1]، ويُحافظ على القناة سالكة عبر إنتاجها المستمر للبروستاغلاندينات، ولكن قد يحدث انغلاق مبكر للقناة داخل الرحم سواء بشكل عفوي أو محرض باستخدام مثبطات إنتاج البروستاغلاندينات مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، مما يسبب زيادة في مرور الدم باتجاه الرئتين ومن ثم حدوث قصور في البطين الأيمن، وزيادة خطر الولادة المبكرة والحاجة للتهوية الآلية بعد الولادة [2,3].

بالمقابل إن بقاء القناة الشريانية سالكة فيما بعد الولادة يعد سبباً شائعاً للمراضة والوفيات عند الخدج، حيث يؤدي لعدة اضطرابات هيموديناميكية، وذلك بسبب تحويل جزء من جريان الدم عبر الشريان الأبهر نحو الشريان الرئوي نتيجة فرق الضغط بين الشريانين (تحويلة يُسرى يُمنى) وهو عكس ما يحدث أثناء الحياة الرحمية [7].
مما يؤدي لعدة اختلاطات خطيرة، أهمها: انخفاض في الضغط الجهازي، قصور البطين الأيسر، النزف الرئوي، النزف الدموي داخل البطينات الدماغية (IVH)، القصور الكلوي، التهاب الأمعاء والكولون المنخر (NEC)، أو الموت في بعض الحالات الشديدة [4,5].

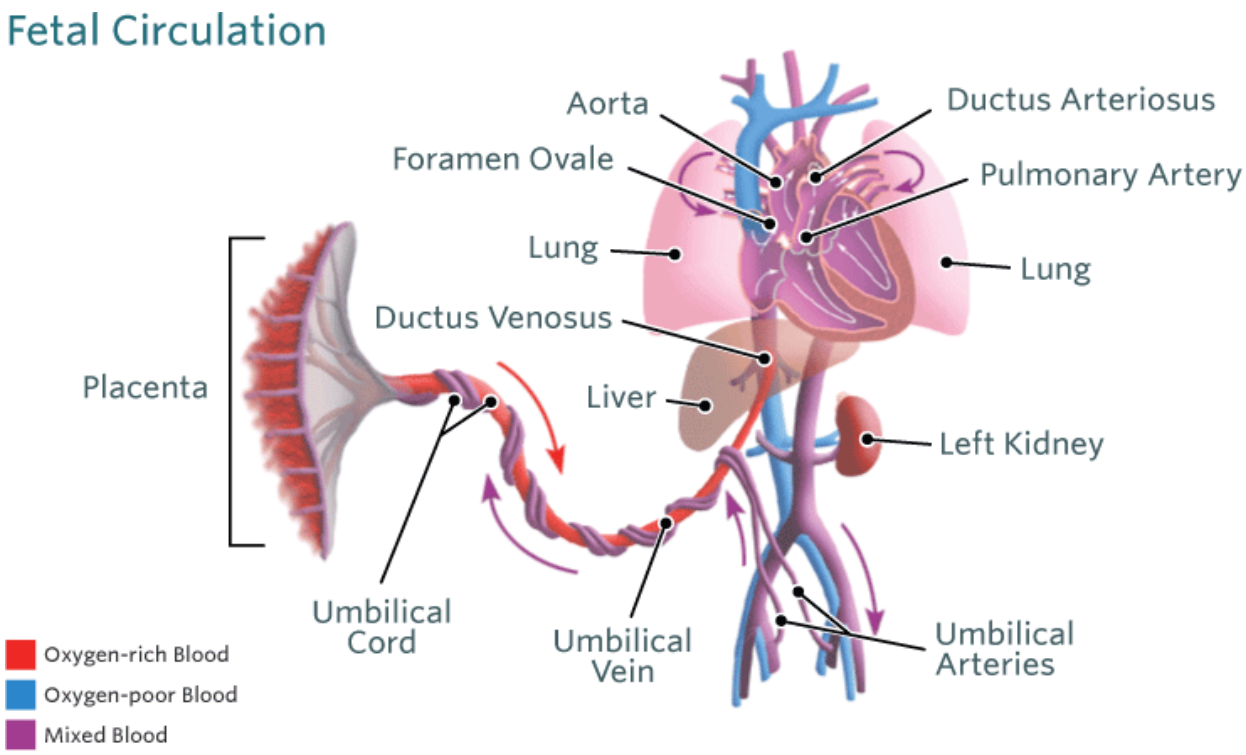
ومن ثم نجد أنه من الضروري أن يتم التشخيص المبكر حتى نتمكن من تقديم العلاج أبكر ما يمكن لتُغلق القناة مما يقي من حدوث أي من الاختلاطات السابقة، وغالباً ما يُتخذ قرار العلاج بناءً على المعايير السريرية والعلامات الحيوية والتصوير الشعاعي [5].

وإن العلاجات المستخدمة تشمل إما العلاج الدوائي بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كالإندوميتاسين الذي كان يعد سابقاً الدواء المفضل، ولكنه لم يعد كذلك بسبب كثرة تأثيراته الجانبية وخطورتها، واستُبدل بالإيبوبروفين حيث وجد أنه يملك نفس الفعالية مع تأثيرات جانبية أقل، ثم استُخدم الأسيتامينوفين في السنوات الأخيرة حيث وجد أنه أكثر أماناً ويملك أيضاً فعالية علاجية جيدة [5,7]، وإما العلاج الجراحي عبر ربط القناة وهذا ما يجب تجنبه إن أمكن بسبب المضاعفات الخطيرة المرافقة له [7].

لذلك نجد أنه يجب أن تتم الموازنة بين فوائد العلاج سواء كان دوائياً أو جراحياً وبين التأثيرات الجانبية المحتملة، علماً أنه ما زالت هناك خلافات حول التدبير الأفضل لمعالجة القناة الشريانية السالكة [7].

1. مصطلحات وتعاريف (TERMINOLOGY and DEFINITIONS):

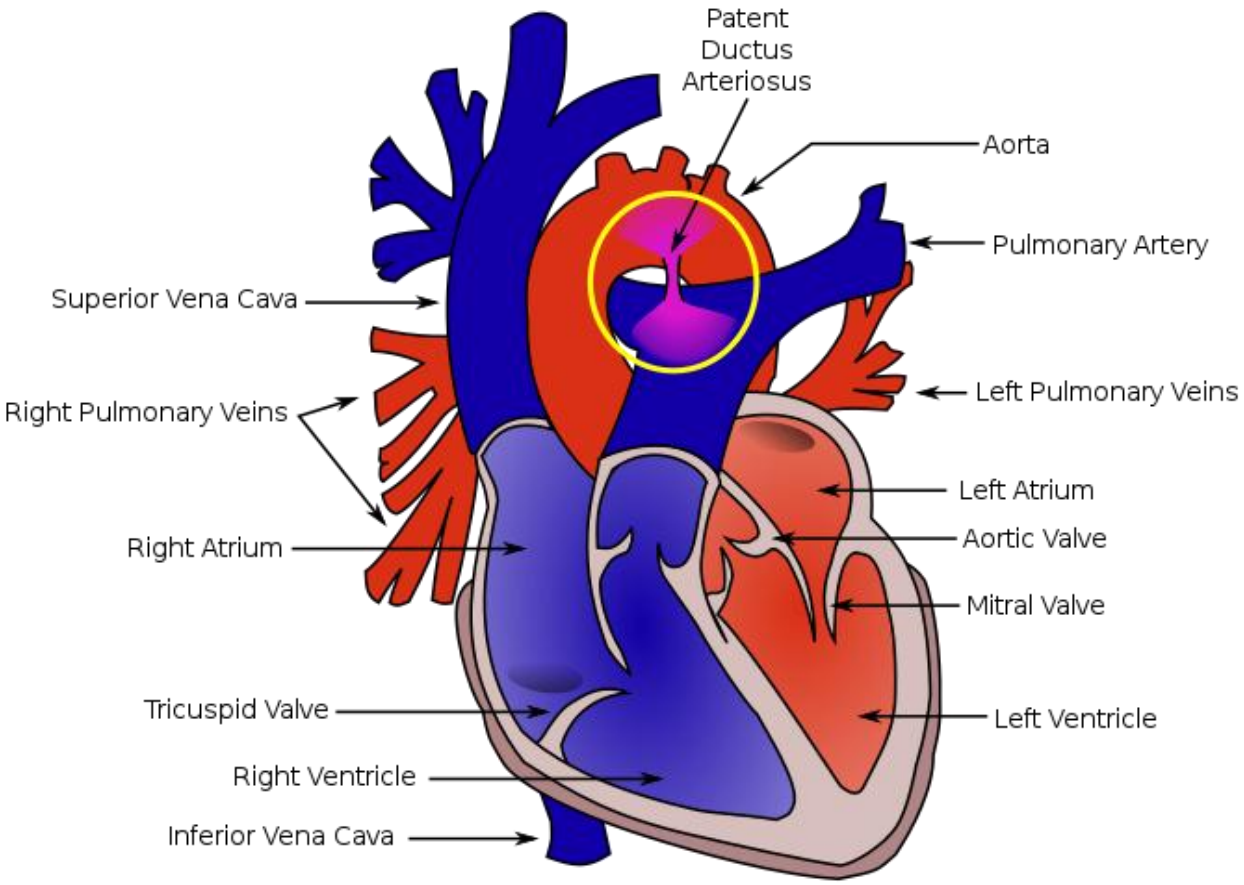
• **القناة الشريانية Ductus arteriosus:** هي اتصال وعائي جنيني يوجد بشكل طبيعي عند كل أجنة الثدييات، تتوضع عادة في الجانب الأيسر لتصل الفرع الرئوي الأيسر مع الشريان الأبهر النازل على بعد حوالي 5 إلى 10 ملم بعد منشأ الشريان تحت الترقوة، ويختلف طولها ولكن قطرها قد يقارب 10 ملم عند الجنين بفترة تمام الحمل بما يساوي تقريباً قطر الأبهر النازل [6,10]. (**الشكل رقم 1**)



الشكل رقم (1)

الدوران الدموي الجنيني

• **القناة الشريانية السالكة Patent Ductus arteriosus:** هي بقاء الاتصال بين الشريان الرئوي والشريان الأبهر النازل بسبب فشل انغلاق القناة الوظيفي بعد 48 ساعة من الولادة أو فشل انغلاقها التشريحي بعمر 3 أسابيع [8]. (**الشكل رقم 2**)



الشكل رقم (2)

القناة الشريانية السالكة

• تصنيف القناة الشريانية السالكة Classification of PDA:

قد تأخذ القناة الشريانية عدة أشكال بحسب تصنيف كريتشنكو Krichenko [9]: **(الشكل رقم 3)**

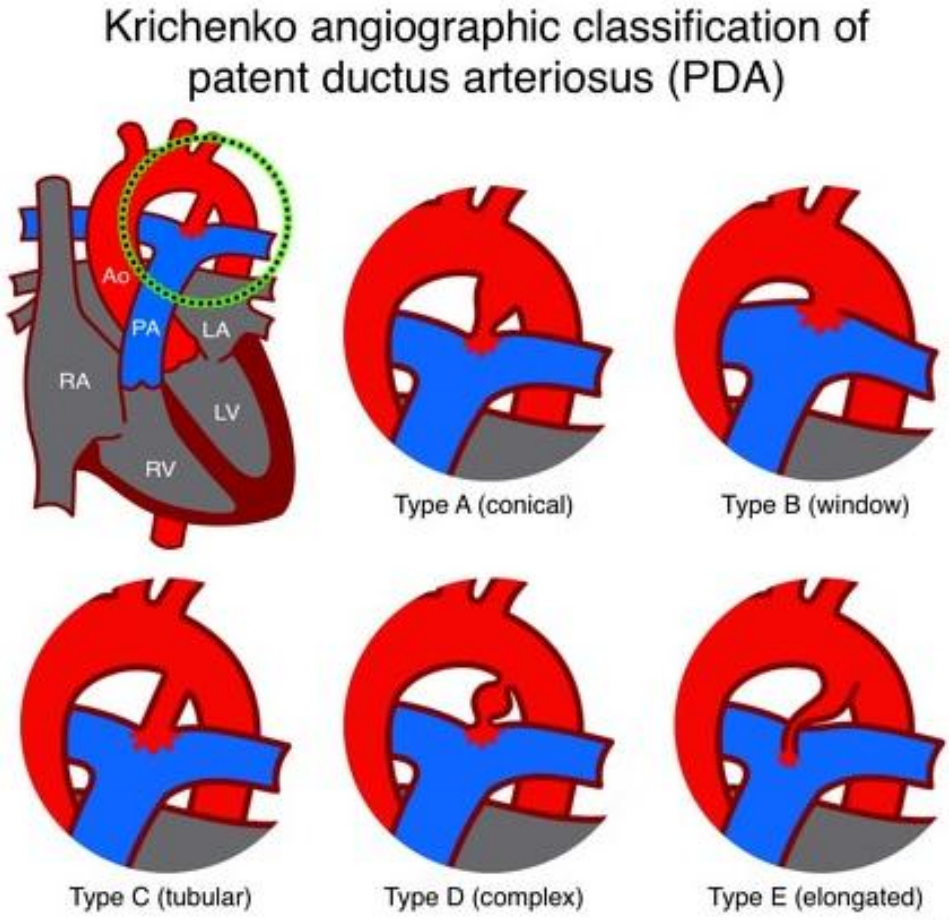
– النمط A: مخروطي الشكل Conical حيث يكون الجزء الأضيق من القناة الشريانية قريب من الشريان الرئوي.

– النمط B: بشكل نافذة Window.

– النمط C: أنبوبي الشكل دون تضيقات Tubular.

– النمط D: أنبوبي الشكل مع عدة تضيقات Complex.

– النمط E: شاذ الشكل Elongated حيث يكون متطاولاً ومخروطياً مع عدة تضيقات.



الشكل رقم (3)

تصنيف القناة الشريانية السالكة بحسب تصنيف كريتشنكو

• **الخداج Preterm:** هو كل مولود لم يتم الأسبوع 37 من الحمل وبناءً على العمر الحملي يُصنف الخداج في عدة مستويات [7]: **(الشكل رقم 4)**

- خداج متأخر Late preterm: بين $36^{6/7}$ و34 أسبوعاً حملياً.
- خداج متوسط Moderately preterm: بين 33 و32 أسبوعاً حملياً.
- خداج شديد Very preterm: بين 31 و28 أسبوعاً حملياً.
- خداج مفرط Extremely preterm: أقل من 28 أسبوعاً حملياً.



الشكل رقم (4)

تصنيف الخدج بحسب العمر الحملي

- **المولودون ناقصو وزن الولادة Low birth weight neonates:**

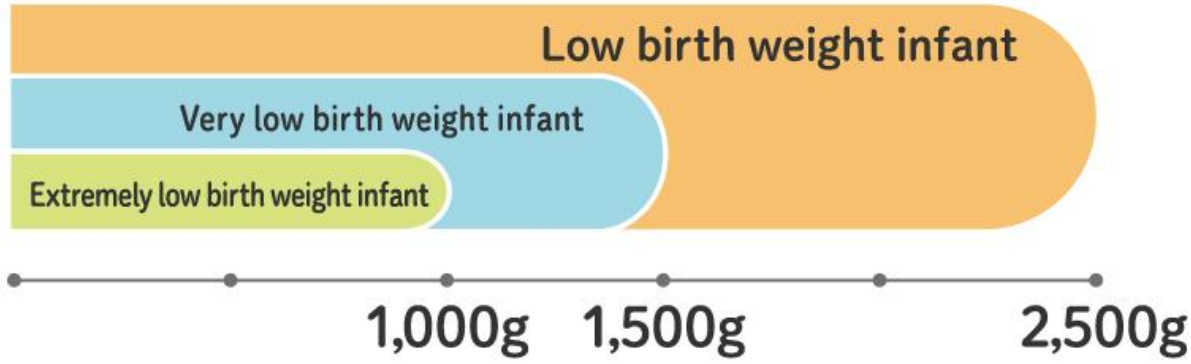
تصنف المواليد حسب وزن الولادة إلى [7]: (**الشكل رقم 5**)

– ناقص وزن الولادة Low birth weight (LBW): كل مولود وزنه أقل من 2500غ.

– ناقص وزن الولادة بشكل شديد Very low birth weight (VLBW): كل مولود وزنه بين 1000–1500غ.

– ناقص وزن الولادة بشكل مفرط Extremely low birth weight (ELBW): كل مولود وزنه أقل من 1000غ.

وعموماً نجد أن هناك نوعاً من التوافق بين العمر الحملي والوزن عند الولادة، لكن ليس بالضرورة أن يكون كل مولود ناقص وزن الولادة خديجاً، حيث إن ثلثي ناقصي وزن الولادة فقط هم من الخدج.



الشكل رقم (5)

تصنيف المولودين ناقصي وزن الولادة

2. الوبائيات (EPIDEMIOLOGY):

ازدادت نسبة بقاء القناة الشريانية السالكة خلال العقدين الأخيرين بسبب تحسن نسبة البقيا عند الخدج، حيث تتراوح نسبة بقاء القناة الشريانية المعزولة عند الولدان بتمام الحمل حوالي 2000/1 من كل ولادة، بينما تكون النسبة عند الخدج حوالي 1000/8، وإن هذه النسبة عند الخدج تعتمد كثيراً على وزن الولادة بالإضافة للحالة التنفسية للوليد، حيث وجد أن نسبة بقاء القناة سالكة تبلغ حوالي (55%) خلال أول 24 ساعة من الولادة وتصل إلى (57%) لكل 100000 ولادة حية وذلك إذا ما أُجري مسح الولدان خلال الأسبوع الثاني بعد الولادة، حيث إن (أكثر من 60%) يحتاجون علاجاً سواء دوائياً أو جراحياً وذلك بعمر أصغر من 28 أسبوعاً حملياً [11].

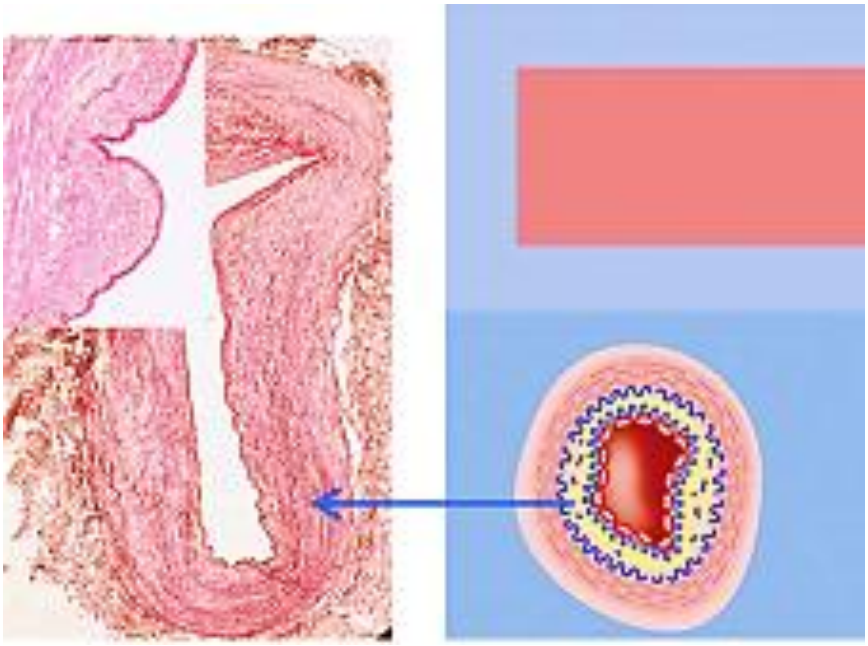
عموماً ومن خلال الدراسات العالمية وجد أن نسبة إصابة الإناث مقابل الذكور هي 1:2 [7]، بالإضافة إلى أن نسبة بقاء القناة سالكة تتناسب عكسياً مع وزن الولادة والعمر الحملي، حيث إن نسبة بقائها سالكة إلى اليوم الرابع بعد الولادة تبلغ (10%) عند المولودين بعمر 30 أسبوعاً حملياً فما فوق، و(80%) عند المولودين بعمر 25–28 أسبوعاً حملياً، و(90%) عند المولودين بعمر 24 أسبوعاً حملياً.
بينما تنخفض هذه النسب في اليوم السابع لتصل إلى (2%)، (65%) و(87%) في الأعمار السابقة بنفس الترتيب [16] ، ويمكن القول أن القناة الشريانية تميل للبقاء بنسبة (65%) بعمر أصغر من 30 أسبوعاً حملياً وبوزن أقل من 1000غ [7].

بينما وجد أن القناة تميل للانغلاق العفوي عند المولودين بعمر أكبر من 28 أسبوعاً حملياً بنسبة (73%)، ومن هم بوزن أكثر من 1000غ بنسبة (94%)، والمولودين بعمر 26–28 أسبوعاً حملياً والذين لا يعانون من أي مشاكل تنفسية بنسبة (93%) [10].
وإن معدل الإغلاق القناة العفوي المتأخر عند الولدان الأقل وزناً والأصغر عمراً والذين يعانون من مشاكل تنفسية غير معروف تحديداً، وذلك بسبب الانتشار الواسع للعلاجات المستخدمة بشكل مبكر بهدف إغلاق القناة عند هذه المجموعة من الولدان، وذلك للوقاية من حدوث أية اختلاطات بسبب بقاء القناة سالكة، في الوقت نفسه أظهرت بعض الدراسات التي استخدمت الدواء الغفل تواتراً مهماً للانغلاق العفوي للقناة عند هؤلاء الولدان [16].

3. الآلية الإمراضية (PATHOGENESIS):

• البنية النسيجية للقناة الشريانية Histological structure of PDA:

البنية المجهرية لتركيب القناة الشريانية تختلف عن تلك التي في الأوعية المجاورة من الجذع الرئوي والأبهر، بالرغم من أن ثخانة الجدار متشابهة فيما بينها، إلا أن الطبقة المتوسطة من الأبهر والرئوي تتكون من طبقات من ألياف مرنة مصطفة دائرياً، بينما تتكون الطبقة المتوسطة للقناة الشريانية من عضلات ملساء تتوضع بشكل حلزوني في الجدار مع كمية من حمض الهيالورنيك، كما أن الطبقة البطانية للقناة الشريانية تحتوي كمية أكبر من المواد المخاطية في المنطقة تحت البطانية كما تحتوي أوعية دموية صغيرة [17,18]. **(الشكل رقم 6)**



الشكل رقم (6)
البنية النسيجية للقناة الشريانية

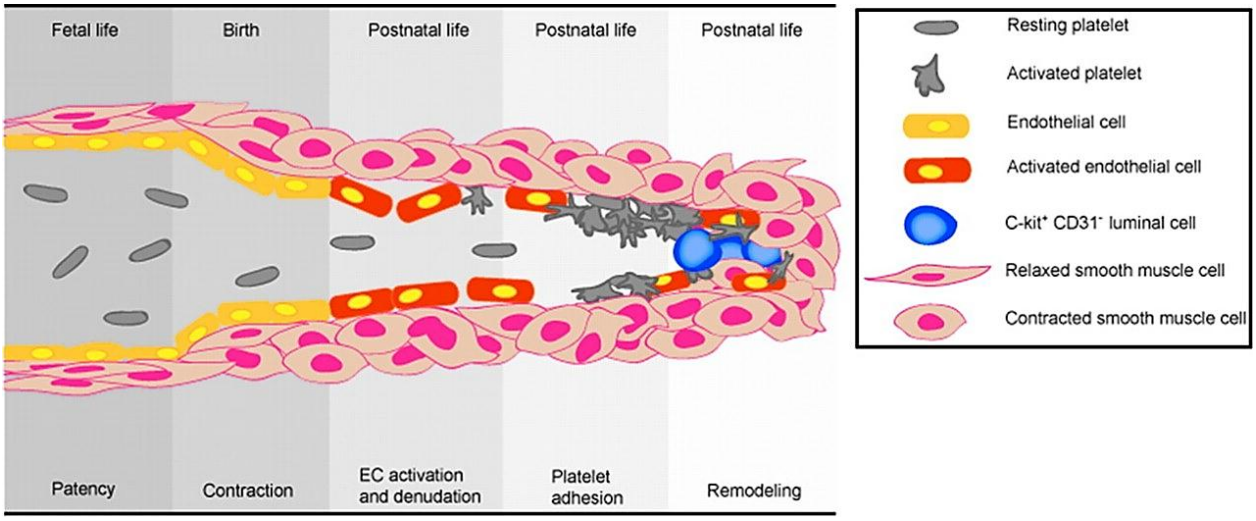
• الدور الفيزيولوجي للقناة الشريانية خلال الحياة الرحمية Physiological role of PDA:

بحلول الأسبوع السادس الحملي تصبح القناة الشريانية قادرة على تحمل معظم النتاج القلبي، حيث يشكل نتاج البطين الأيمن حوالي ثلثي النتاج القلبي المشترك خلال الحياة الرحمية، وفقط 6–8% من نتاج البطين الأيمن يمر باتجاه الرئتين (بسبب المقاومة الوعائية الرئوية العالية خلال الحياة الرحمية)، بينما يمر باقي نتاج البطين الأيمن عبر القناة الشريانية، ومن ثم يمر ما يعادل 55–60% من نتاج البطينين المشترك عبر القناة الشريانية من الأيمن إلى الأيسر باتجاه الأبهر والمشيمة ذات المقاومة الوعائية الأقل نسبياً [1].

• **آليات انغلاق القناة الشريانية Mechanism close of ductus arteriosus** [11]:

إن انغلاق القناة بعد الولادة يحدث على مرحلتين: المرحلة الأولى خلال أول 12 ساعة، وهي مرحلة الانغلاق الفيزيولوجي وتعتمد على تقبض العضلات الملساء الموجودة في جدران القناة الشريانية مما يسبب تقاصر القناة وزيادة ثخانة الجدار وتبارز ثنيات الطبقة البطانية باتجاه اللمعة، أما المرحلة الثانية تستغرق حوالي 2-3 أسابيع حيث يحدث فيها تثني البطانة مع تجزؤ في الصفيحة المرنة وتكاثر في المنطقة تحت البطانية ونزف ونخر فيها، بالإضافة إلى تزايد نمو الثنيات ضمن البطانة وتشكيل نسيج ضام بشكل مستمر واستبدال الألياف العضلية بنسيج ليفي، نتيجة لذلك تُغلق اللمعة نهائياً متحولةً إلى الرباط الشرياني. **(الشكل رقم 7)**

إن الآلية الدقيقة المسؤولة عن انغلاق القناة الشريانية البدئي غير معروفة بالضبط، فهناك عوامل عديدة مجتمعة (جزيئية وفيزيولوجية وبنيوية) تتداخل مع بعضها فيما يتعلق بهذا المجال: كالعمر الحملي والنضج عند الوليد، الضغط الجزئي للأوكسجين، المقاومة الوعائية، مستويات البروستاغلاندين، مستويات البراديكنين والأستيل كولين.



الشكل رقم (7)

آلية انغلاق القناة الشريانية

وسنتطرق لأهم العوامل:

– **تأثير الأوكسجين:** إن الزيادة في تركيز الأوكسجين بعد الولادة (من 25 ملم.ز خلال الحياة الرحمية إلى 50 ملم.ز بعد الولادة بسبب تأثير توسع الرئتين وزيادة التهوية) يعد المحرض الأقوى الذي يؤدي إلى تقبض العضلات الملساء للقناة مما يسبب انغلاقها، حيث يفعل الأوكسجين السيتوكروم P450 الذي بدوره يؤدي إلى زيادة مستويات الأندوتيلين 1 الذي يعد مقبضاً وعائياً، كما أن استجابة القناة الشريانية للأوكسجين تتعلق أساساً بالعمر الحملي والنضج عند الوليد حيث تكون استجابة نسيج القناة للأوكسجين عند الخدج أقل مما هي عليه في تمام الحمل، وربما يكون السبب نقص نضج العضلات الملساء في جدار القناة عند الخدج [12,13].

– **تأثير البروستاغلاندينات:** هي مركبات كيميائية تصنع في الجسم ناتجة عن استقلاب حمض الأراشيدونيك بواسطة أنزيم السيكلوأوكسجيناز (COX) ولها دور مهم في العملية الالتهابية، ويعد عاملاً أساسياً في بقاء القناة الشريانية سالكة عند الجنين، حيث تبين أن الحقن الخارجي للبروستاغلاندينات (PGE1, PGE2, PGI2) يسبب توسعاً مهماً في شرائط القناة الشريانية وحلقاتها عند أجنة الثدييات خلال الحمل، كما أن حقن مثبطات البروستاغلاندينات (مثل NSAIDs) سواء في الزجاج أو في أجنة الثدييات الحية بتمام الحمل يسبب تقبض القناة الشريانية.

إن مستويات البروستاغلاندينات في المصل منخفضة جداً عند البالغين، بينما تكون بمستويات عالية عند الأجنة بسبب إنتاجها المستمر من المشيمة من جهة ونقص تخربها في الرئتين الناتج عن نقص الجريان الرئوي من جهة أخرى، ويعد البروستاغلاندين (PGE2) ذا فعالية موسعة للقناة تعادل ثلاثة أضعاف الفعالية الموسعة للبروستاغلاندين (PGI2).

وبشكل مشابه للأوكسجين فإن تأثير البروستاغلاندينات –كما هو الحال بالنسبة لتأثير مثبطات البروستاغلاندينات– يتعلق أساساً بالعمر الحملي والنضج عند الوليد.

حيث تبين أن الفعالية الموسعة للقناة بواسطة البروستاغلاندينات (PGE2, PGI2) تكون أكبر عند الخدج مما هي عليه عند وليد تمام الحمل، كما أن الاستجابة لمثبطات البروستاغلاندينات (مثل NSAIDs) تكون أكبر عند الخدج مما هي عليه عند وليد تمام الحمل، وإن نقص مستويات البروستاغلاندينات بعد الولادة بسبب زوال مصدرها الأساسي والذي هو المشيمة من جهة وزيادة تخربها في الرئتين الناتج عن زيادة جريان الدم للرئتين من جهة أخرى، يعد عاملاً مهماً في تقبض القناة الشريانية [14].

– **المقاومة الوعائية:** إن انخفاض الضغط الدموي داخل القناة نتيجة انخفاض المقاومة الوعائية الرئوية من جهة، وارتفاع الضغط الجهازي من جهة أخرى، له دور أيضاً في تقبض القناة الشريانية [12].

– **تأثير الستيروئيدات:** إن للكورتيزول دوراً في إنقاص حساسية القناة الشريانية للمواد الموسعة كالبروستاغلاندينات وبالمقابل يقوم بزيادة حساسيتها للأكسجين، ومن ثم له دور مساعد بإغلاق القناة السالكة، وهذا ما يفسر تناقص نسبة بقاء القناة الشريانية سالكة عند الخدج وذلك بعد تحضير الأمهات بالستيروئيدات السكرية قبل الولادة [15].

• العوامل المؤهبة لبقاء القناة الشريانية سالكة Predisposing factors for PDA:

إن التغيرات النسيجية في القناة الشريانية بعد مرحلة الانغلاق والانقباض الأولي تحدث بسرعة عند الولدان في تمام الحمل، مما يمنع لاحقاً عودة الانفتاح العفوي للقناة، بينما تكون عودة الانفتاح عند الخدج ممكنة، فمن الممكن أن تحدث عفوياً أو حتى بعد تطبيق العلاج الدوائي.

وإن معدل انفتاح القناة يتناسب عكساً مع العمر الحملي للمولود، حيث يبدو أن عودة الانفتاح تعود لنفس الأسباب الموجودة عند الخدج والتي تمنع استجابة القناة أو تُضعف استجابتها للعوامل المطلقة لعملية الانقباض الأولي للقناة. **(الشكل رقم 8)**

وعموماً إن العوامل المؤهبة لبقاء القناة الشريانية سالكة تتمثل بالآتي [7,10,18,19]:

> الخداج.

> عدم إعطاء الستيروئيدات للأم قبل الولادة.

> الاستخدام الوقائي للسورفاكتانت عند الخدج.

> وجود الإنتان.

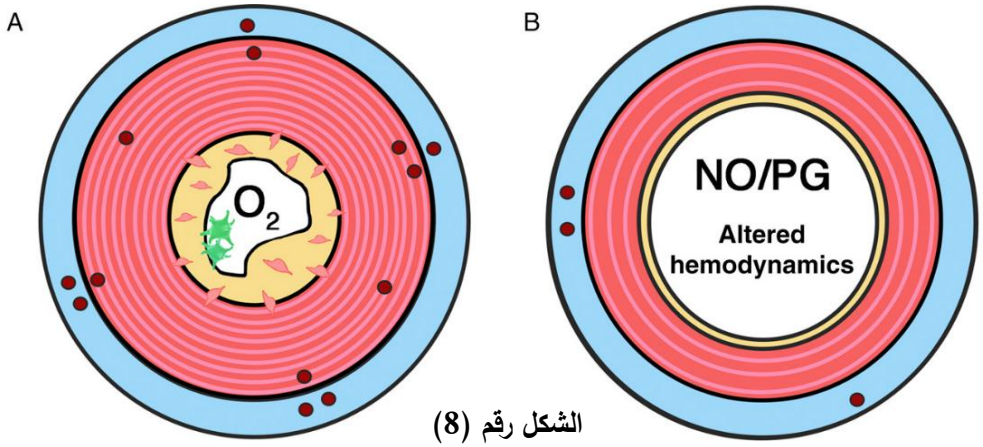
> فرط الحمل وزيادة الوارد من السوائل لدى الولدان.

> حدوث نقص الأكسجة حول الولادة: عادةً ما يحدث في هذه الحالة تأخر بشكل طبيعي في حدوث الانغلاق العفوي للقناة، لذلك يمكن مع الوقت حدوث الانغلاق دون معالجة.

> ولدان الأمهات اللواتي يسكنّ في أماكن مرتفعة عن مستوى سطح البحر.

> المتلازمات الخلقية مثل: تثلث الصبغي 13 – تثلث الصبغي 18 – الحصبة الألمانية الخلقية.

> أمراض القلب الخلقية مثل: TGA – TAPVR.



الشكل رقم (8)

انغلاق القناة الشريانية

• التأثير المرضي للتحويلة عبر القناة الشريانية السالكة Pathological effect of shunt blood flow through PDA:

قد توجد تحويلة ذات أهمية من الناحية السريرية عبر القناة الشريانية السالكة، وقد تكون تحويلة ثنائية الاتجاه أو يُسرى ـ يُمنى أو بالعكس، وإن أهمية التحويلة وفعاليتها عبر القناة تعتمدان على ثلاثة عوامل: طول القناة وقطرها الذي يلعب دوراً في مقاومة الجريان الدموي – فرق الضغط بين الشريان الرئوي والأبهر – المقاومة الوعائية الرئوية [7].

وبشكل طبيعي بعد الولادة ترتفع المقاومة الوعائية الجهازية بينما تنخفض المقاومة الوعائية الرئوية مما يؤدي إلى اتجاه الدم عبر القناة من الأيسر إلى الأيمن أي من الأبهر إلى الشريان الرئوي، ومن ثم تسبب تحويلة يُسرى ـ يُمنى، وفي حال كانت القناة الشريانية صغيرة يكون الضغط في الشريان الرئوي والبطين الأيمن والأذينة اليمنى طبيعياً، ومن ثم تكون التحويلة عبرها قليلة بسبب مقاومة الجريان الناجمة عن صغر المقطع العرضي للقناة، وهذا عكس ما نجده بوجود قناة شريانية كبيرة حيث قد يرتفع ضغط الشريان الرئوي للمستويات الجهازية خلال الانقباض والانبساط، ولذلك فإن المرضى الذين لديهم قناة شريانية سالكة كبيرة هم على خطر كبير لتطور المرض الوعائي الرئوي إذا تُرِكوا بدون علاج.

ومن ثم نجد أن التحويلة عبر القناة الشريانية السالكة تعتمد على درجة المقاومة الوعائية الرئوية التي تعد هنا العامل الأساسي المحدد للتحويلة عبرها، وذلك لكون المقاومة الوعائية الرئوية هي المتغير الأساسي بعد الولادة بينما تعد المقاومة الوعائية الجهازية ثابتة، وهذا الأمر يحمل أهميته القصوى خلال أول شهرين بعد الولادة حين يكون انخفاض المقاومة الوعائية الرئوية حدثاً طبيعياً [23].

مما سبق نجد أن العوامل الأساسية التي تحدد مدى تأثير القناة الشريانية هي جهة التحويلة وحجمها، وقدرة الوليد على تحمل الحمل الحجمي الزائد الناجم عن التحويلة عبر القناة، فعند وجود تحويلة يُسرى ـ يُمنى سيسبب الجريان عبر القناة زيادة في نتاج البطين الأيسر، وإن زيادة العود الوريدي الرئوي الناجم عن القناة يسبب أيضاً زيادة حجم نهاية الانبساط للبطين الأيسر، ومن ثم زيادة حجم الضربة حسب ما هو معروف من قانون فرانك ستارلينغ، وإن زيادة ضغط نهاية الانبساط للبطين الأيسر والزيادة الثانوية في ضغط الأذينة اليسرى ستؤديان إلى ظهور علامات زيادة حجم الأذينة اليسرى، ومن ثم حدوث وذمة رئوية مع قصور في البطين الأيسر [24].

هناك عدة آليات معاوضة في الجسم تساعد في تحسين الأداء القلبي والحفاظ على نتاج القلب طبيعياً بوجود القناة، حيث إنه بالإضافة لزيادة حجم الضربة بحسب قانون فرانك، يتحرض الجهاز الودي مسبباً ضخامة في العضلة القلبية فتحريض الجهاز الودي يسبب تحريضاً موضعياً مباشراً للألياف العصبية في العضلة القلبية، بالإضافة إلى زيادة تحرر الكاتيكولامينات في الدم مفرزةً من الغدة الكظرية.

وإن هذه العوامل مجتمعة تسبب زيادة تقلص العضلة القلبية وقوتها وهي المسؤولة عن تسرع القلب والتعرق المشاهد عند مرضى قصور القلب، ولكن هذه الآليات تكون ناضجة عند الأطفال الأكبر وعند البالغين، بينما تكون غير مكتملة بالشكل المطلوب عند حديثي الولادة وبشكل أقل من ذلك أيضاً عند الخدج، ومن ثم يكون التعصيب والتحريض الودي للعضلة القلبية أقل عند الخدج كما أن استجابة العضلة القلبية للتوسع عند الخدج تكون أقل فعالية، وبنية العضلة القلبية للخدج تختلف عما هي عند تمام الحمل حيث تحتوي نسبة عناصر تقلصية أقل، إضافة لذلك فإن مستويات الكالسيوم في الدم عند الخدج تكون أقل من الطبيعي، وهذا بحد ذاته يؤثر أيضاً على وظيفة العضلة القلبية [25].

مما سبق نستنتج أن واحداً من هذه العوامل أو جميعها يجعل مطاوعة قلب الخديج للتأثير الهيموديناميكي للقناة أقل ومن ثم يطور قصوراً قلبياً أبكر من الولدان في تمام الحمل .

ثمة نقطة أخرى مهمة يجب أخذها بعين الاعتبار بما يخص التروية القلبية بوجود القناة الشريانية، فكما هو معروف يحدث جريان الدم عبر الدوران الإكليلي خلال فترة الانبساط ويعتمد بشكل أساسي على فرق الضغط الجهازي الأبهري الانبساطي والضغط الانبساطي داخل القلب [26].

وبوجود القناة الشريانية الكبيرة يهرب الدم خلال الانبساط عبر القناة، ومن ثم ينخفض الضغط الانبساطي داخل الأبهر، كما أن القناة تسبب ارتفاع ضغط نهاية الانبساط كما ذكر سابقاً، وإن تسرع القلب ينقص من زمن الانبساط، ومن ثم إن هذه العوامل الثلاثة المذكورة ستسبب نقصاً بالتروية القلبية نسبياً بحال بقاء القناة الشريانية سالكة.

إن تروية نسيج القلب –كما هو الحال لباقي النسج– تعتمد على الجريان بالأوعية الإكليلة وفي الوقت نفسه على محتوى الدم الشرياني من الأوكسجين الذي يتعلق بدوره بنسبة الخضاب، وكما هو معروف فإن خضاب الدم عند الخدج يكون أقل بشكل فيزيولوجي أو ينخفض بسبب سحب الدم المتكرر في وحدات العناية المشددة الخاصة بالخديج والوليد، مما سيلعب دوراً أيضاً بنقص التروية العضلة القلبية بوجود القناة. كما أن وجود الخضاب الجنيني يلعب دوراً في هذه المرحلة العمرية لكون ألفة الخضاب الجنيني لمركب 2–3 دي فوسفوغليسرات قليلة مما ينجم عنه تحرر الأوكسجين المرتبط بالخضاب بشكل أقل تجاه النسج بما فيها نسيج العضلة القلبية [27].

مما سبق نجد أن هناك عدة عوامل تتشارك فيما بينها وتؤثر على الدوران القلبي، ومن ثم تسهم في حدوث عدة مضاعفات سريرية عند الولدان، ولا سيما عند الخدج وسنتطرق بالتفصيل لهذه المضاعفات وتأثيراتها المختلفة على أجهزة الجسم.

• المضاعفات السريرية للقناة الشريانية السالكة عند الخدج Clinical complications of PDA:

وجدنا مما سبق أن التحويلة عبر القناة تكون غالباً عند الخدج يُسرى ـ يُمنى، مما يسبب زيادة توعية الرئتين ونقصاً في التروية الجهازية، وإن زيادة الجريان الرئوي في بعض الأحيان قد تقارب ثلاثة أضعاف الجريان الجهازي، لذلك إن التأثيرات الفيزيولوجية والمضاعفات السريرية تعتمد على حجم القناة واستجابة القلب والرئة والأعضاء الأخرى لهذه التحويلة [28].

– **التأثيرات على الرئتين:** إن زيادة جريان الدم عبر القناة تسبب زيادة الضغط السكوني في الرئتين وزيادة رشح السوائل عبر السرير الوعائي الدقيق للرئتين، مما يسبب نقصاً في التهوية والمطاوعة الرئوية، ومن ثم حدوث وذمة رئوية ونزف رئوي وعسر تصنع قصبي مع زيادة الحاجة للتهوية الآلية [29].

– **التأثير على الجريان الدموي الجهازي والدماغي:** بالرغم من أن القناة تسبب زيادة نتاج القلب إلا أن الجريان الدموي ينقص بعد منطقة القناة وذلك بسبب هروب الدم من الدوران الجهازي باتجاه الرئوي، وهذا يؤدي إلى نقص تروية وأكسجة الأعضاء الحيوية ولا سيما عندما تكون القناة الشريانية متوسطة أو كبيرة، ويعد نقص الجريان الدموي الدماغي والأكسجة الدماغية من التأثيرات التي تحدث وتؤدي إلى زيادة نسبة حدوث النزف الدموي داخل البطينات عند الخدج (IVH)، كما أن النقص الحاصل في الجريان عبر الأبهر النازل يؤثر على تروية الأحشاء وأكسجتها مما يزيد من خطر حدوث التهاب الأمعاء والكولون المنخر عند الخدج (NEC) [30].

4. الأعراض والعلامات السريرية (SYMPTOMS and CLINICAL SIGNS):

تظهر أعراض وعلامات القناة الشريانية الفعالة هيموديناميكياً عند الخدج بين اليوم الثاني للرابع بعد الولادة، وإن استخدام السورفكتانت يؤدي إلى ظهور العلامات بوقت أبكر لكونه يسبب نقص المقاومة الوعائية الرئوية بشكل أبكر [31,32]، بينما يتطور قصور القلب لاحقاً حيث نادراً ما يحدث في الأسبوع الأول.

ليس هناك موجودات نوعية خاصة بالقناة الشريانية حيث يمكن أن تشاهد هذه العلامات مع آفات قلبية أخرى، ومن أهم هذه العلامات التي نجدها عند معظم الخدج [7,33]:

1. النفخة القلبية: عادة ما تكون القناة الشريانية صامتة سريرياً (أي لا توجد نفخة) خلال الأيام الثلاثة الأولى بعد الولادة، ولكن عند سماع النفخة تكون عادة في كامل المنطقة البركية ولكن أشد ما تسمع في البؤرة تحت الترقوة اليسرى والحافة العلوية اليسرى للقص، وبما أن المقاومة الوعائية الرئوية ما تزال مرتفعة نسبياً في المرحلة بعد الولادة فإن الضغط الأبهري يكون أعلى من الرئوي خلال الانقباض، ولكن لا يكون كذلك خلال الانبساط ومن ثم فإن نفخة القناة تكون انقباضية بشكل مبدئي،

ومع انخفاض المقاومة الوعائية والضغط الرئوي فإن الضغط الأبهري يصبح أعلى سواء خلال الانقباض أو الانبساط مما يجعل مرور الدم عبر القناة متاحاً خلال مرحلتي الانقباض والانبساط، ومن ثم تصبح النفخة انقباضة وانبساطية أي شاملة ميكانيكية اللحن.

2. الفعالية العالية والثابتة لدفعة البطين الأيسر.
3. النبض المحيطي القافز.
4. وجود علامة شعاعية تدل على الضخامة القلبية مع زيادة وضوح الارتسامات الوعائية على الصورة الشعاعية البسيطة.
5. زيادة ضغط النبض لأكثر من 25 ملم.ز، أو أن يكون الفرق بين الضغط الانقباضي والانبساطي أكثر من نصف قيمة الضغط الانقباضي.
6. الضخامة الكبدية.
7. موجودات غير قلبية تتضمن: العسرة التنفسية، توقف التنفس، احتباس CO_2 مع زيادة الحاجة للتهوية الآلية.

ومن الاختلاطات الشائعة التي تحدث عند الخدج عموماً والتي تزداد نسبة حدوثها عند وجود قناة شريانية سالكة [5,8]:

1. الوذمة الرئوية.
2. النزف الرئوي.
3. عسرة التصنع القصبي الرئوي (BPD).
4. متلازمة العسرة التنفسية (RDS).
5. التهاب الأمعاء والكولون النخري (NEC).
6. النزف الدموي داخل البطينات الدماغية (IVH).
7. تلين المادة البيضاء حول البطينات (PVL).
8. اعتلال الشبكية عند الخدج (ROP).
9. قصور القلب.
10. قصور الكلية.

11. زيادة الحاجة للأوكسجين والتهوية الداعمة مع إطالة مدة الاستشفاء.
12. الموت.

5. التشخيص (DIAGNOSIS):

يعتمد تشخيص القناة الشريانية السالكة عادةً على الموجودات السريرية المميزة والموجهة، ويمكن استخدام وسائل استقصاء مساعدة متعددة، ولكن يبقى تأكيد التشخيص عبر استخدام تصوير صدى القلب الملون. وهناك العديد من المعايير الصدوية لدراسة القناة وفعاليتها حُددت وطُورت سابقاً، ولا يزال مجال التطور والاكتشاف قائماً حتى الآن، وهناك الكثير من الدراسات التي أجريت في هذا المجال بهدف إيجاد مشعر دقيق أكثر ما يمكن مما يساعد في تحديد التدبير.

ومن الوسائل المستخدمة:

– **صورة الصدر الشعاعية:** قد تفيد في التشخيص والتقييم ولكن تعد ذات حساسية ونوعية منخفضة، وفي حال كانت القناة الشريانية متوسطة أو كبيرة عندها قد تبدي ضخامة في حجم القلب وزيادة في الارتسامات الوعائية الرئوية الناجمة عن زيادة الجريان الرئوي بسبب التحويلة الموجودة عبر القناة [34]. **(الشكل رقم 9)**

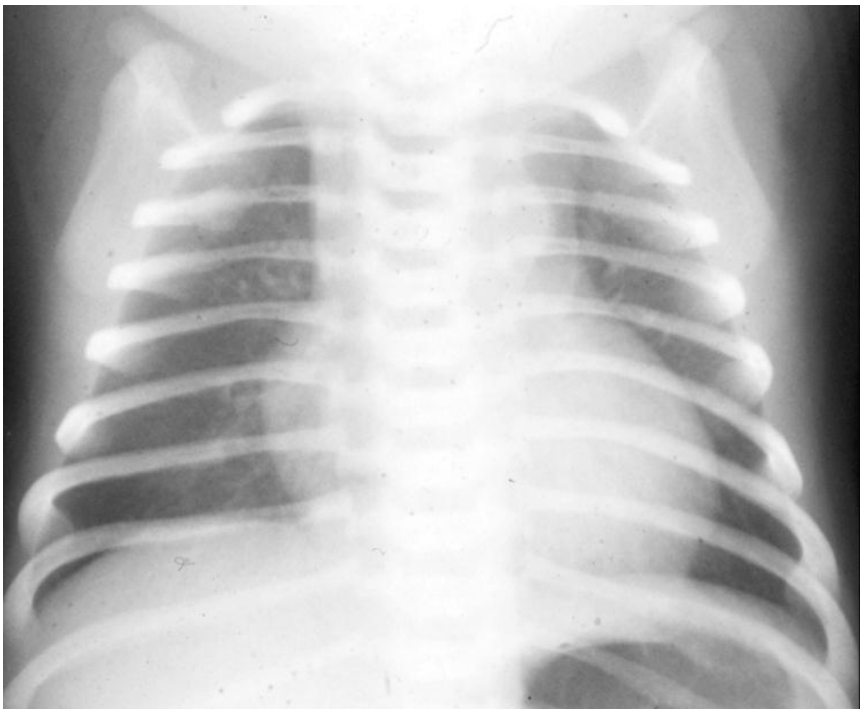
– **تخطيط القلب الكهربائي:** لا يبدي أهمية أو فائدة في تشخيص أو تدبير القناة الشريانية السالكة ولا سيما في المرحلة الباكرة، ولكن مع وجود تحويلة كبيرة مستمرة عندها تظهر علامات ضخامة الأذينة اليسرى وضخامة البطين الأيسر على التخطيط [34].

– **صدى القلب بالأمواج فوق الصوتية بالدوبلر الملون:** يلعب الدور الأكبر في تشخيص وتقييم وتدبير القناة الشريانية السالكة، واستبعاد الآفات القلبية الخلقية الأخرى، حيث يسمح بتأكيد بقاء القناة الشريانية وتقييم أبعادها واتجاه جريان الدم وحجمه عبر القناة الشريانية، ومن ثم يعطي معلومات مهمة جداً عن فعالية القناة وبالنتيجة حاجتها للتدبير [7].

– **القثطرة القلبية والتصوير الوعائي:** لا تستخدم عادةً بوصفها إجراءً تشخيصياً روتيني في حال بقاء القناة الشريانية سالكة، وذلك بسبب إمكانية الحصول على معظم المعلومات المهمة والتي نحتاجها للتدبير عن

طريق تصوير صدى القلب بالأمواج فوق الصوتية [7].

– **الموجودات المخبرية:** من خلال الدراسات الحديثة وجد ارتفاع مستوى الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم النمط B (BNP) عند الخدج مع وجود قناة شريانية سالكة، فهو هرمون ببتيدي ينتجه القلب عند حدوث تضخم به أو ضغط في جدرانه، وتبين أن انغلاق القناة يسبب تراجع مستوياته سريعاً، وبناءً على ذلك فإن مستوى (BNP) قد يكون مساعداً في مسح الخدج وتقييمه عند الاشتباه بوجود تحويلة فعالة عبر القناة [35–38].



الشكل رقم (9)

صورة صدر شعاعية تبدي ضخامة في ظل القلب

لوليد لديه قناة شريانية سالكة

• **التقييم النوعي للقناة الشريانية** [39]:

هناك العديد من النقاط والمعايير التي تجب مراعاتها عند تقييم القناة الشريانية، ويجب الأخذ بعين الاعتبار الصعوبات والتحديات التي يمكن مواجهتها، فقد تكون الولدان صغيرة جداً أو بحالة هياج أو بسرعة قلب عالية أو بنافذة صدوية سيئة، ولا سيما عند وجود إصابة صدرية والحاجة للتهوية الآلية.

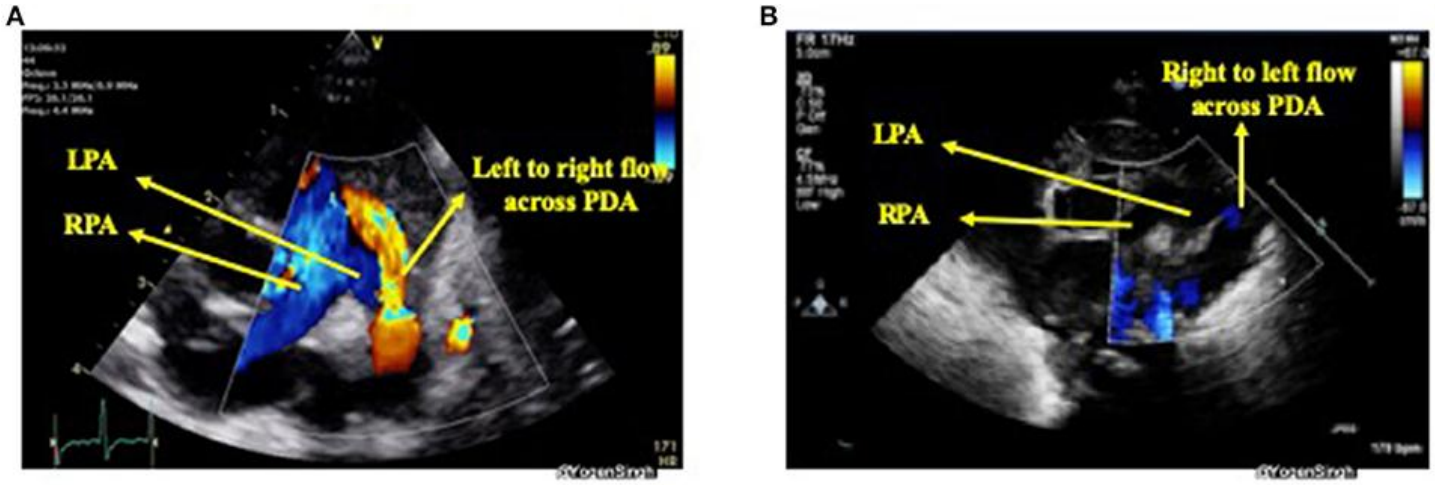
ومن المهم عند التقييم الصدوي للقناة الشريانية ولا سيما عند الخدج معرفة كل مما يلي:

– استمرار بقاء القناة.

– حجم القناة: حيث تعد صغيرة في حال كان قطرها أقل من 1.5 ملم، ومتوسطة بين 1.5 حتى 3 ملم، وكبيرة في حال كان قطرها أكبر من 3 ملم.

– تحديد اتجاه التحويلة عبر القناة: حيث يمكن أن تكون ثنائية الاتجاه أو يُمنى ـ يُسرى أو بالعكس، ويُحدد ذلك باستخدام الدوبلر الملون. **(الشكل رقم 10)**

– الفعالية الهيموديناميكية للقناة: لا يوجد تعريف سريري واضح للقناة الشريانية الفعالة هيموديناميكياً hsPDA، ويعتمد ذلك على السريريات والموجودات الصدوية، وقد ذكرت إحدى الدراسات أن القناة الشريانية الفعالة تكون عندما تترافق علامات القناة الشريانية مع وجود إما نزف رئوي أو ضخامة قلبية مع وذمة رئة، بالإضافة لوجود قصور تنفسي مع أو دون هبوط الضغط الشرياني [40].



الشكل رقم (10)

(A) تحويلة يُسرى-يُمنى (تبدو باللون الأحمر) – (B) تحويلة يُمنى-يُسرى (تبدو باللون الأزرق)

6. التدبير العلاجي (TREATMENT):

إن الهدف من علاج القناة الشريانية السالكة هو تحويلها من قناة مهمة ديناميكياً إلى قناة غير مهمة، لأن إغلاقها بشكل كامل قد يستغرق أسابيع وأشهر [8]، وأظهرت الدراسات أنه مع مرور الوقت حوالي 90% من الخدج يحدث لديهم انغلاق بشكل عفوي [7]، لكن يتوجب التداخل بالعلاج أبكر ما يمكن خوفاً من حدوث أي من اختلاطات بقاء القناة.

وهناك ثلاث مقاربات علاجية: المعالجة الداعمة والمعالجة الدوائية والمعالجة الجراحية [7].

• **المعالجة الداعمة** [7,8]:

يجب أن نبدأ بالمعالجة الداعمة التي تتضمن:

1. المحافظة على بيئة حرارة معتدلة مع أكسجة كافية مما يخفف الحمل على البطين الأيسر.
2. زيادة ضغط نهاية الزفير PEEP أكثر من 5 ملم.ز، وزمن شهيق قصير حوالي 0.35 ثانية، مما يزيد من التبادل الغازي ويخفف من التحويلة ويزيد من فعالية الدوران الجهازي.
3. الحفاظ على قيم الخضاب أكثر من 10 غرام/دل (قيمة هيماتوكريت 35–40%).
4. المدرات: تستخدم في حال وذمة الرئة وزيادة الحاجة للتهوية الآلية، وإن استخدام مدرات العروة (لازيكس) هو موضع جدل مع إمكانية استخدام المدرات التيازيدية [41]، لكون مدرات العروة تحرض تصنيع البروستاغلاندينات من الكلية التي تسهم في بقاء القناة الشريانية مفتوحة [42].
5. ضبط السوائل: يجب تحديد الوارد من السوائل في حال وجود وذمة الرئة والعسرة التنفسية، حيث يفضل البدء بمقدار 70 مل/كغ مع زيادة 20 مل/كغ كل يوم حتى الوصول لمقدار 110–130 مل/كغ [43].
6. التغذية: يجب الاستمرار بالتغذية حتى لا يتأثر نمو الخديج [44].

• **المعالجة الدوائية:** من استطبابات العلاج الدوائي [8]:

× الخدج بعمر أصغر من 34 أسبوع حملي مع قناة شريانية فعالة هيموديناميكياً.

× الولدان مع تهوية آلية داعمة وعلامات حيوية مهمة (كالقصور القلبي أو الصدمة).

× قناة شريانية سالكة غير فعالة وأصبحت فعالة هيموديناميكياً.

وهناك ثلاث مقاربات علاجية دوائية [7]:

– الإغلاق الوقائي قبل بدء علامات الـ PDA: يتضمن إعطاء الدواء خلال 12–24 ساعة قبل تطور أعراض القناة الشريانية عند المرضى عاليي الخطورة، والهدف منه تقليل فرص حدوث النزف داخل البطينات وبقاء القناة الشريانية، وإن العلاج الوقائي حديثاً لم يعد منصوحاً به، خوفاً من تعرض الخدج الذين ليس لديهم قناة شريانية فعالة للتأثيرات الجانبية للأدوية [45,46].

– إغلاق الـ PDA غير العرضية لكنها مكتشفة سريرياً: يتضمن البدء بالعلاج مع المسح الصدوي قبل تطور الأعراض، حيث وجد أنه ينقص من بقاء القناة الشريانية العرضية والحاجة للأوكسجين، كما ينقص من معدل النزف الرئوي عند الولدان ناقصي وزن الولادة، من دون التأثير على معدل الوفيات [47].

– إغلاق الـ PDA العرضية: يتضمن المعالجة الباكرة خلال (2–5 أيام) والمتأخرة خلال (10–14 يوم)، وقد دعمت الدراسات التداخل المبكر لكونه يقلل من التهوية الآلية وعسر التصنع القصبي الرئوي [34].

• **المعالجة الجراحية** [49]:

يستطب الإغلاق الجراحي بالربط أو عن طريق القثطرة القلبية، وذلك في حال فشل العلاج الدوائي أو وجود مضاد استطباب، وبالرغم من أنه يتميز بمعدل إغلاق عالٍ 98–100% ومعدل وفيات منخفض جداً حتى عند الولدان ناقصي الوزن بشكل مفرط، لكنه يؤدي لعدد كبير من الاختلاطات التالية للجراحة، لذلك هناك توجه حديث لإجرائه بالاستعانة بتقنية الفيديو لمعدل أقل بالنسبة للاختلاطات والغزو الجراحي.

ومن هذه الاختلاطات [7]:

1. متلازمة هورنر (الشلل الودي العصبي).
2. أذية العصب الحنجري الراجع.
3. انصباب الجنب الكيلوسي.
4. ارتفاع التوتر الشرياني العابر.
5. الريح الصدرية.
6. النزف من مكان العمل الجراحي.

من الأدوية المستخدمة في إغلاق القناة الشريانية السالكة:

- **الإندوميتاسين Indomethacin**

هو من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs ويستخدم عادة خافضاً للحرارة ومسكناً للألم، واكتُشف عام 1963 وأُثبت استخدامه في الولايات المتحدة عن طريق منظمة الغذاء والدواء U.S FDA) (Food and Drug Administration، ولكن أدى التوسع في استخدام مضادات الالتهاب غير السيتروئيدية إلى زيادة التعرض للأعراض الجانبية لهذه الأدوية الآمنة نسبياً، وتظهر هذه الأعراض الجانبية أكثر في المعدة أو الكلية.

- **آلية عمل الدواء** [8,52]:

هو مثبط غير انتقائي لأنزيمات السيكلوأوكسيجيناز (COX 1, COX 2) وهي أنزيمات تساعد على تصنيع البروستاغلاندينات المشتقة من حمض الأراشيدونيك، ومن ثم له دور في إيقاف تصنيعها مما يساعد على إغلاق القناة الشريانية السالكة. (**الشكل رقم 11**)

- **الحركية الدوائية** [52]:

يُمتص جيداً حيث يصل التركيز المصلي الأعظمي للدواء بعد التناول الفموي بحوالي 4–6 ساعات إلى نسبة 99% منه مرتبطاً ببروتينات البلازما، ويُستقلب في الكبد ويُطرح في البول والبراز، عمره النصفي 4.5 ساعة ويكون أطول من ذلك عند الولدان.

- **الجرعة الدوائية** [7,8]:

يعطى بالتسريب الوريدي لكل جرعة خلال 30 دقيقة على الأقل، كالآتي:

× بعمر أقل من 48 ساعة: يعطى 0.2 ملغ/كغ كجرعة أولى ثم 0.1 ملغ/كغ كجرعة ثانية وثالثة بفاصل 12–24 ساعة على التوالي.

× بعمر أكثر من 48 ساعة: يعطى 0.2 ملغ/كغ بثلاث جرعات ولثلاثة أيام وذلك بجرعات يومية

بفاصل 12–24 ساعة.

- **الفعالية الدوائية** [45]:

تتراوح نسبة الانغلاق بعد الشوط الأول 70–80% وإن نسبة عودة الانفتاح حوالي 20–30% ولكن معظم هؤلاء المرضى لا يحتاجون علاجاً، بينما تكون النسبة بعد الشوط الثاني والثالث 40%، وتبلغ نسبة الانغلاق بعد العلاج التراكمي بالإندوميتاسين بثلاث جرعات يومية 90%، ولكن بالمقابل يزداد خطر تلين المادة البيضاء حول البطينات لذلك غالباً ما يُحول المريض للعلاج الجراحي للقناة بعد فشل الشوط الثاني.

- **مضادات الاستطباب** [7,8]:

1. إنتان الدم المثبت أو المشتبه به.
2. نقص الصفيحات (عدد الصفيحات أقل من 50 ألف/ملم^3).
3. الاضطرابات النزفية الحادة (النزف الهضمي – النزف الدماغي).
4. شح البول (الحصيل البولي أقل من 1 مل/كغ/سا).
5. ارتفاع مستوى كرياتينين المصل (أكثر من 1.8 ملغ/دل).
6. التهاب الكولون النخري.
7. انثقاب الأمعاء المعزول.
8. الآفات القلبية المعتمدة على القناة الشريانية.

- **التأثيرات الجانبية** [7]:

1. اضطراب كلوي عابر مع شح بولي ونقص في التصفية الكلوية للكرياتينين.
2. نزف هضمي مع انثقاب أمعاء.
3. نزف دماغي داخل البطينات.
4. ارتفاع مستوى بيلروبين الدم ومن ثم زيادة حدوث اليرقان النووي.

لذلك حالياً لا ينصح باستخدامه بسبب تأثيراته الجانبية وخطورتها ووجود بدائل أكثر أماناً وفعالية منه.

- **المراقبة أثناء العلاج** [8]:

يجب مراقبة كل من:

1. كرياتينين المصل (حيث لا يتجاوز 1.8 ملغ/دل).
2. الصبيب البولي (حيث يبقى أكثر من 1 مل/كغ/سا).
3. تعداد الصفيحات (حيث يبقى أكثر من 50 ألف/ملم^3).
4. التحمل الهضمي أثناء الإرضاع.
5. إيكو القلب في اليوم الثالث من الشوط العلاجي.

وعند وجود اضطراب في أي مما سبق يجب إيقاف العلاج مباشرة.

- **الإيبوبروفين Ibuprofen**

هو أيضاً من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ويستخدم أيضاً خافضاً للحرارة ومسكناً للألم، رُخص للاستعمال بوصفة طبية عام 1969، وفي السنوات اللاحقة أدى تقبله الجيد وتجربته الجيدة إلى انتشاره بشكل واسع بوصفه مسكناً للألم حتى بدون وصفة طبية.

- **آلية عمل الدواء** [8,53]:

له فعالية مشابهة لفعالية الإندوميتاسين حيث يعمل بوصفه مثبطاً غير انتقائي لأنزيمات السيكلوأوكسيجيناز (COX 1, COX 2)، ولذلك له دور في إيقاف تصنيعها مما يساعد على إغلاق القناة الشريانية السالكة. (**الشكل رقم 11**)

- **الحركية الدوائية** [53]:

هو سريع الامتصاص حيث يصل التركيز المصلي الأعظمي للدواء بعد التناول الفموي بحوالي 1-2 ساعة إلى نسبة 99% منه مرتبطاً ببروتينات البلازما، وتُستقلب الغالبية العظمى من الإيبوبروفين في الكبد ويُطرح 50-60% في البول والباقي في البراز خلال 24 ساعة، عمره النصفي 35-51 ساعة في اليوم الثالث من العمر، و20-33 ساعة في اليوم الخامس، و1.6 ساعة عند الأطفال بعمر 3 أشهر حتى عمر السنة.

- **الجرعة الدوائية** [8,49]:

يعطى فموياً أو وريدياً بجرعة 10 ملغ/كغ كجرعة أولى ثم 5 ملغ/كغ كجرعة ثانية وثالثة بعد 24-48 ساعة على التوالي وذلك بعمر أقل من 70 ساعة، وبجرعات 7/7/14 ملغ/كغ متتالية كالسابق بعمر 70-108 ساعة، وبجرعات 9/9/18 ملغ/كغ بعمر 108-180 ساعة.

- **الفعالية الدوائية** [50]:

إن الجرعات العالية من الإيبوبروفين يُنصح بها بعمر أكبر من 70 ساعة وذلك بسبب تحسن التصفية الكلوية مع ازدياد العمر، وهناك دراسات وجدت أن استخدام الجرعات العالية منه منذ البداية تكون ذات فعالية أكبر مع نسبة مشابهة للتأثيرات الجانبية، لكن لا تزال الجرعة 5/5/10 ملغ/كغ هي المستخدمة ضمن الممارسة السريرية عموماً، ومن الممكن إعادة الشوط في حال فشل الشوط الأول من العلاج.

- **مضادات الاستطباب** [7]:

مشابهة لمضادات استطباب الإندوميتاسين.

- **التأثيرات الجانبية** [7]:

مشابهة للتأثيرات التالية لاستخدام الإندوميتاسين، لكن بالمقارنة معه وجد أن التأثيرات الجانبية للإيبوبروفين ولا سيما الكلوية تكون أقل حدوثاً، مع خطورة أقل لتطور التهاب الكولون النخري.

- **المراقبة أثناء العلاج** [8]:

مشابهة لما نراقبه أثناء العلاج بالإندوميتاسين.

- **الأسيتامينوفين Acetaminophen**

يدعى بالباراسيتامول وهو مسكن ألم وخافض حرارة واسع الاستخدام، صُنع لأول مرة عام 1877 وهو أكثر الأدوية استخداماً للألم والحمى، ومدرج في قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية، ومتاح غالباً في الصيدليات بدون وصفة طبية، وعلى المدى القصير يعد الباراسيتامول آمناً وفعالاً وتأثيراته

الجانبية غير شائعة، ويعد أكثر أماناً من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الاستخدام طويل المدى، ويُستخدم عموماً لعلاج الحمى والصداع والألم الخفيف، ويكون مفيداً أيضاً في الآلام الشديدة الأخرى بالتشارك مع مضادات الالتهاب غير السيتروئيدية أو مع المسكنات الأفيونية، وعلى الرغم من أنه آمن في حدود الجرعات الموصى بها، إلا أن الجرعات المفرطة قد تسبب تسمماً كبدياً.

وقد ظهرت أول دراسة لتطبيقه في إغلاق القناة الشريانية السالكة عند الولدان عام 2011 حيث جُرب على 5 ولدان في الأرض المحتلة (دراسة Hammerman et al) وأُغلقت القناة لديهم بنسبة 100% [56]، ومنذ ذلك الوقت أُجريت عدة دراسات ووجد أن للشكل الفموي والوريدي تأثيراً فعالاً في إغلاقها، ولكن حتى الآن لم يتمكن من أخذ موافقة منظمة الغذاء والدواء FDA بتطبيقه في إغلاق القناة السالكة بشكل أساسي، ولكن مع ذلك استُخدم في ذلك كثيراً [55].

- **آلية عمل الدواء** [8,54]:

لا تزال الآلية التي يقلل بها الباراسيتامول الحمى والألم موضع نقاش، وسبب هذا الجدل يرجع بصورة كبيرة إلى تشابه كلٍ من الباراسيتامول ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في منع إنتاج البروستاغلاندينات المسببة للالتهاب، ولكن على عكس مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فإن الباراسيتامول لا يمتلك كثيراً من الصفات المضادة للالتهاب، وكذلك فإن الباراسيتامول لا يمنع المركبات الثرومبوكسانية التي تسبب تجلط الدم.

وقد أظهرت الدراسات أن الباراسيتامول له دور بتثبيط أنزيم البيروكسيداز وهو أنزيم يعمل أيضاً على اصطناع البروستاغلاندينات، ومن ثم له دور في إيقاف تصنيعها مما يساعد على إغلاق القناة الشريانية السالكة. **(الشكل رقم 11)**

- **الحركية الدوائية** [54]:

يُمتص الباراسيتامول بصورة سريعة وكاملة عند تعاطيه عن طريق الفم، ويصل إلى أعلى مستوياته في البلازما خلال 30–60 دقيقة، وينتشر سريعاً في جميع أنسجة الجسم، وعمره النصفي ساعتان تقريباً عند الأطفال و4 ساعات عند الرضع، و7 ساعات عند حديثي الولادة، ويُستقلب بشكل أساسي في الكبد، وتُطرح مستقلباته في البول عن طريق الكلية.

- **الجرعة الدوائية** [8]:

يعطى فموياً أو وريدياً بجرعة 15 ملغ/كغ كل 6 ساعات لمدة 3 أيام متتالية، ويمكن إعادة الشوط.

- **الفعالية الدوائية** [51]:

يمكن استخدامه عند الولدان غير المستجيبين للعلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو عند وجود مضاد استطباب لاستخدامها، وإن نسبة الانغلاق تصل حتى 90% ونسبة عودة انفتاح القناة تصل حتى 30%، بينما أظهرت الدراسات تشابه الشكل الوريدي والفموي من ناحية الفعالية والتأثيرات الجانبية.

- **مضادات الاستطباب** [51]:

لا توجد مضادات استطباب واضحة تمنع من استخدامه، باستثناء تليف الكبد أو وجود الآفات القلبية المعتمدة على القناة الشريانية.

- **التأثيرات الجانبية** [51]:

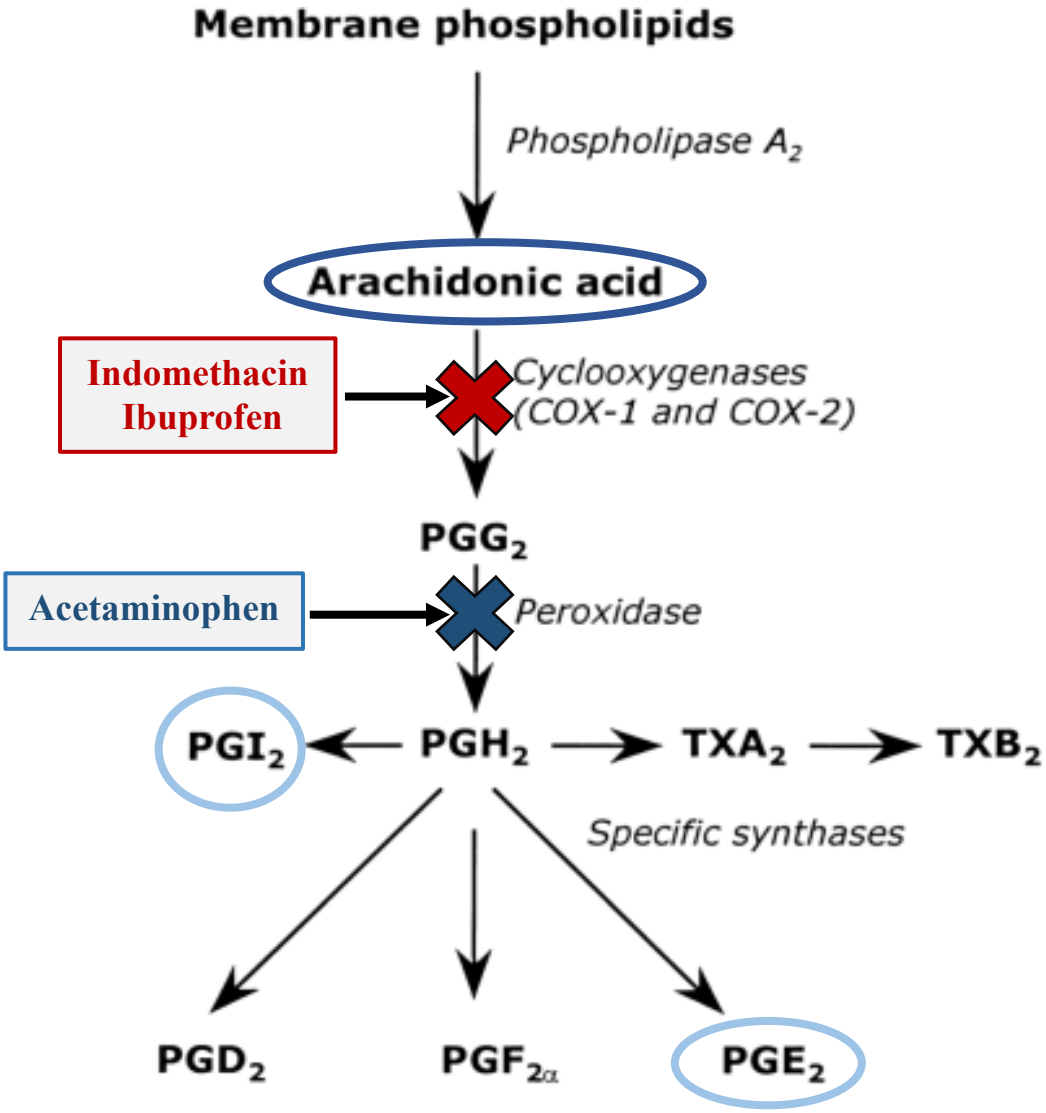
لا يوجد له تأثيرات جانبية مهمة ويعد دواء آمناً نسبياً، ولكن تناوله بجرعات مرتفعة أو سمية قد يؤدي لارتفاع خمائر الكبد وربما حدوث قصور خلية كبدية، وأظهرت بعض الدراسات على الحيوانات تأثيرات سلبية على نمو الدماغ مع خطر زيادة حدوث التوحد.

- **المراقبة أثناء العلاج** [8]:

تجب مراقبة كل من:

1. نسبة الأسيتامينوفين في المصل باليوم الثالث للشوط العلاجي الأول وباليوم السادس للشوط العلاجي الثاني (حيث لا تتجاوز 15-25 ملغ/ل).
2. إيكو القلب باليوم الثالث من الشوط العلاجي.

وعند وجود اضطراب في أي مما سبق يجب إيقاف العلاج مباشرة.



الشكل رقم (11)

استقلاب حمض الأراشيدونيك (تصنيع البروستاغلاندينات)

الجزء الثاني

(منهج البحث – الدراسة العملية)

الفصل الأول – مواد وطرائق البحث (MATERIALS AND METHODS):

1. تصميم البحث:

عبارة عن دراسة تجريبية مضبوطة عشوائية (Randomized Controlled Trial RCT).

2. مكان البحث وزمانه:

وحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، في الفترة الممتدة من بداية شهر أيار لعام 2021 حتى نهاية شهر نيسان لعام 2022.

3. جمهرة البحث:

الخدج المقبولون في وحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة في مستشفى الأطفال الجامعي، والذين شُخص لديهم بقاء القناة الشريانية سالكة، مع مراعاة معايير الإدخال والاستبعاد الآتية:

- **معايير الإدخال:**

1. الخداج (الولادة بعمر أقل من 37 أسبوع حملي).
2. العمر من 1 حتى 28 يوماً بعد الولادة.
3. وجود قناة شريانية سالكة فعالة مثبتة بتصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية.
4. أخذ الموافقة المستنيرة لأوصياء الطفل المريض أو أهله.

- **معايير الاستبعاد:**

1. التشوهات الخلقية.
2. الآفات القلبية المعتمدة على بقاء القناة الشريانية مفتوحة.
3. فرط التوتر الرئوي الهام.
4. إنتان الدم المثبت بالتحاليل وزرع الدم.
5. نزوف الجملة العصبية المركزية (نزف داخل البطينات درجة ثالثة أو رابعة).
6. النزوف الحادة (نزف هضمي – نزف رئوي – نزف بولي ...).

7. تعداد الصفيحات <50 ألف/ملم^3.

8. التهاب الكولون النخري أو أي انثقاب على مستوى الأنبوب الهضمي.

9. القصور الكلوي الحاد: إما ارتفاع كرياتينين المصل أكثر من 1.8 ملغ/دل أو صبيب بولي أقل من 1 مل/كغ/ساعة.

10. القصور الكبدي الحاد: ارتفاع خمائر الكبد أكثر من ضعفي القيم الطبيعية (على اعتبار القيم الطبيعية: ألانين ترانسفيراز 6–50 وحدة دولية/ل وأسبارتات ترانسفيراز 35–140 وحدة دولية/ل).

4. عينة البحث:

شمل التحليل النهائي 52 خديجاً شُخص لديهم بقاء القناة الشريانية سالكة، حيث قُسموا بشكل عشوائي مضبوط لمجموعتين وقورنتا من حيث النتائج.

– المجموعة الأولى: ضمت 26 خديجاً طُبق لديهم الأسيتامينوفين (فموياً) بجرعة 15 ملغ/كغ/6 ساعات لمدة 3 أيام متتالية.

– المجموعة الثانية: ضمت 26 خديجاً طُبق لديهم الإيبوبروفين (فموياً) 10 ملغ/كغ كجرعة أولى ثم 5 ملغ/كغ كجرعة ثانية وثالثة بعد 24 و48 ساعة على التوالي.

5. طريقة البحث:

فُحص الخدج جميعهم للتأكد من أهليتهم للدخول في الدراسة مع متابعتهم سريرياً ومخبرياً وشعاعياً كل حسب حالته، وذلك بعد إعلام ذوي الأطفال بهدف الدراسة وأخذ موافقتهم المكتوبة على المشاركة. وجُمعت البيانات في استمارة خاصة بكل مريض مقبول وفق المعايير المذكورة سابقاً /ملحق رقم (1)/.

حُدد الوارد من السوائل حيث كان البدء بمقدار 70 مل/كغ مع زيادة 20 مل/كغ كل يوم حتى الوصول لمقدار 110–130 مل/كغ، مع تطبيق الدواء المحدد بحسب المجموعات السابقة لمرة واحدة مع مراقبة النتيجة ثم إعادة الدواء نفسه وبنفس الجرعات لمرة ثانية عند فشل الشوط الأول، وفي حال فشل الشوط الأول والثاني طُبق شوط ثالث إضافي وأخير من الدواء الآخر مع مراقبة النتيجة، وفي حال فشل الأشواط الثلاثة السابقة أُجريت استشارة جراحية.

وتضمنت الدراسة المخبرية لدى كافة الخدج المشمولين في البحث كلاً مما يلي:

التعداد العام والصيغة (WBC) – خضاب الدم وتعداد الصفيحات (PLT–HB) – البروتين التفاعلي الارتكاسي (CRP) – زرع الدم – وظائف الكبد: خمائر الكبد (GOT–GPT)، زمن البروترومبين (PT)، وسكر الدم – وظائف الكلية (CREAT–UREA).

أما الدراسة الشعاعية فقد تضمنت: إيكو قلب شامل – إيكو دماغ.

حيث أُجريت كل من الدراسة المخبرية والشعاعية قبل البدء بالعلاج مع المراقبة أثناء العلاج ومن ثم بعد الانتهاء منه.

6. الدراسة الإحصائية:

تمت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS (Statistical Package for Social Sciences) إصدار رقم (26)، بعد معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft Excel 2021.

وقد شملت الدراسة إحصائيات وصفية للمتغيرات تضمنت حساب التكرار، والنسب المئوية، والمتوسط، والوسيط والانحراف المعياري. كما أُجريت دراسة تحليلية للعلاقة بين المتغيرات مع المقارنة فيما بينها، بالإضافة للمقارنة مع الدراسات العالمية.

واستُخدمت عدة اختبارات حيث احتُسب الاختلاف في تكرار المتغيرات الاسمية بواسطة اختبار مربع كاي (Chi–Square Test)، وقورنت المتوسطات الحسابية للمتغيرات المستمرة باستخدام اختبار (Independent Sample T Test)، مع اعتبار الفروق الإحصائية ذات قيمة ودلالة مهمة إحصائياً عندما تكون قيمة $p\text{–value}<0.05$، وأخيراً عُرضت وفق جداول ومخططات إيضاحية ملائمة.

7. الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة:

نفذت الدراسة من دون التسبب بأية أذية للمرضى المشمولين في الدراسة، مع سرية جمع المعلومات وأخذ الموافقة المكتوبة على المشاركة. /ملحق رقم (2)/

وبالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، شُرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

الفصل الثاني – النتائج (RESULTS):

شملت الدراسة النهائية (52) خديجاً من الولدان المقبولين في وحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة من بداية شهر أيار لعام 2021 وحتى نهاية شهر نيسان لعام 2022، وقد حققوا معايير الإدخال وتمكنا من متابعتهم حتى الحصول على النتيجة النهائية بانغلاق القناة أو بقائها سالكة بعد تطبيق العلاج.

وقُسم الخدج عشوائياً إلى مجموعتين:

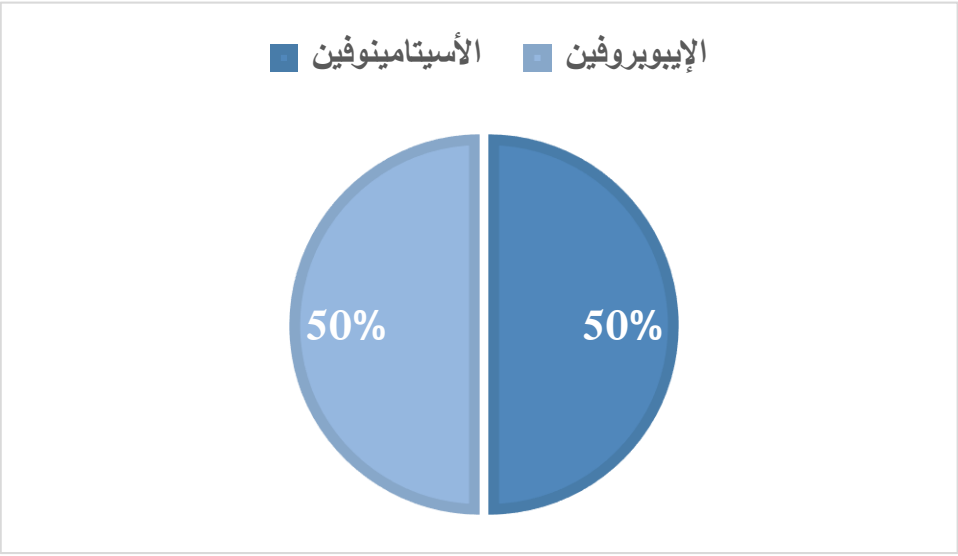
– المجموعة الأولى: ضمت 26 خديجاً طُبق لديهم الأسيتامينوفين (فموياً) بجرعة 15 ملغ/كغ/6 ساعات لمدة 3 أيام متتالية.

– المجموعة الثانية: ضمت 26 خديجاً طُبق لديهم الإيبوبروفين (فموياً) 10 ملغ/كغ كجرعة أولى ثم 5 ملغ/كغ كجرعة ثانية وثالثة بعد 24 و48 ساعة على التوالي.

ويوضح الجدول والمخطط التاليان ذلك بالتفصيل:

المجموعة	العدد	النسبة المئوية
مجموعة الأسيتاميتوفين	26	%50
مجموعة الإيبوبروفين	26	%50
العدد الكلي	52	%100

الجدول رقم (1)



المخطط رقم (1): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العلاج

- **الدراسة الإحصائية:**

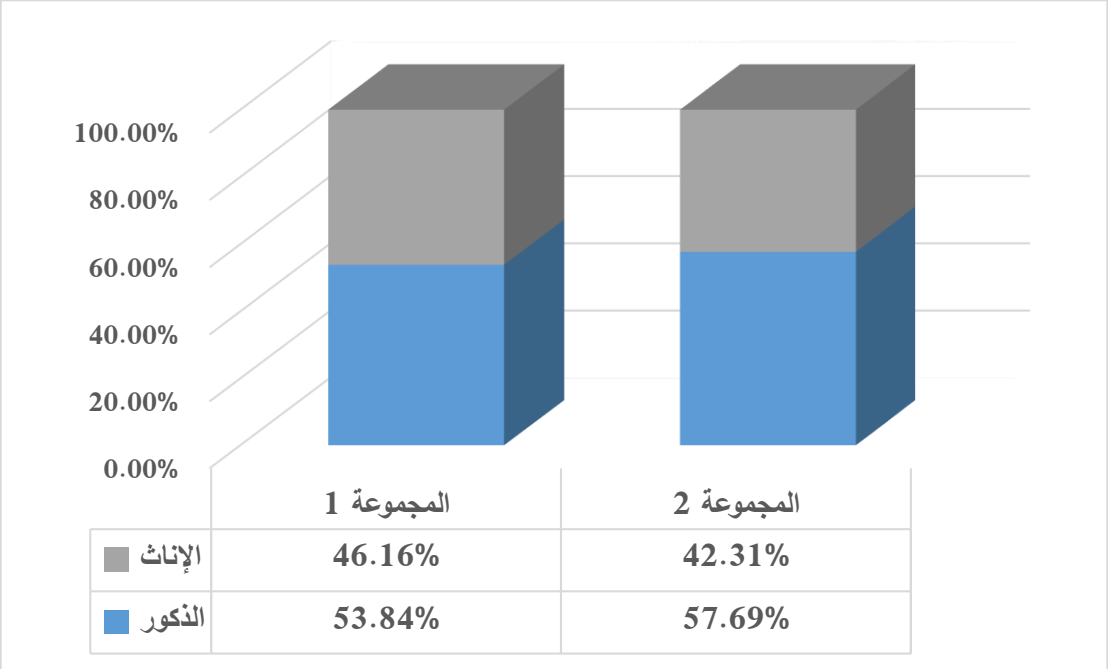
1. <u>توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس:</u>

بلغ عدد الذكور المرضى الكلي 29 بنسبة 55.76% وعدد الإناث المرضى الكلي 23 بنسبة 44.24%، حيث بلغ في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) عدد الذكور 14 بنسبة 53.84% وعدد الإناث 12 بنسبة 46.16%، أما في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) فقد بلغ عدد الذكور 15 بنسبة 57.69% وعدد الإناث 11 بنسبة 42.31%، ولاحظنا زيادة في الحدوث عند الذكور وذلك عكس ما هو مذكور في الدراسات العالمية (نسبة إصابة الإناث بالنسبة للذكور 1:2)، قد يكون ذلك بسبب صغر حجم العينة، وقد أشارت نتيجة اختبار Chi-Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

ويوضح الجدول والمخطط التاليان ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس						
الجنس	**المجموعة 1**		**المجموعة 2**		**المجموع**		**P-Value**
ذكور	14	%53.84	15	%57.69	29	%55.76	0.780
إناث	12	%46.16	11	%42.31	23	%44.24	
المجموع الكلي	26	%100	26	%100	52	%100	

الجدول رقم (2)



المخطط رقم (2): توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس

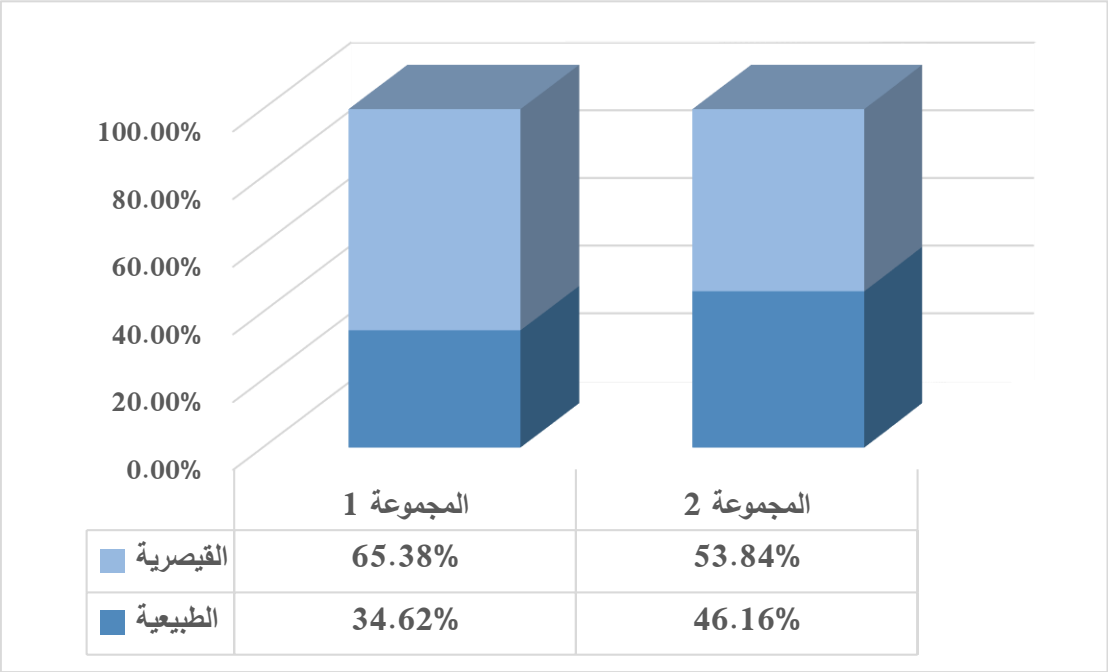
2. توزع أفراد عينة الدراسة حسب نمط الولادة:

بلغ عدد المرضى الكلي الذين كانت ولادتهم طبيعية 21 بنسبة 40.39% وعدد المرضى الكلي الذين كانت ولادتهم قيصرية 31 بنسبة 59.61%، حيث بلغ في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) عدد من كانت ولادتهم طبيعية 9 بنسبة 34.62% وعدد من كانت ولادتهم قيصرية 17 بنسبة 65.38%، أما في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) فقد بلغ عدد من كانت ولادتهم طبيعية 12 بنسبة 46.16% وعدد من كانت ولادتهم قيصرية 14 بنسبة 53.84%، لاحظنا أن نسبة القيصرية بكلتي المجموعتين هي الأعلى وهذا ما يوافق زيادة نسبة بقاء القناة الشريانية سالكة في الولادات القيصرية، وقد أشارت نتيجة اختبار Chi-Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

ويوضح الجدول والمخطط التاليان ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب نمط الولادة						
نمط الولادة	**المجموعة 1**		**المجموعة 2**		**المجموع**		**P-Value**
طبيعية	9	%34.62	12	%46.16	21	%40.39	0.396
قيصرية	17	%65.38	14	%53.84	31	%59.61	
المجموع الكلي	26	%100	26	%100	52	%100	

الجدول رقم (3)



المخطط رقم (3): توزع أفراد عينة الدراسة حسب نمط الولادة

3. توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر الحملي:

بلغ العمر الحملي الوسطي في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) 33.5 أسبوعاً حملياً ضمن مجال (31–36) مع انحراف معياري قدره 2.5 أسبوعاً، وبلغ العمر الحملي الوسطي في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) 33 أسبوعاً حملياً ضمن مجال (30–36) مع انحراف معياري قدره 3 أسابيع، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات (p-value >0.05).

وصُنفت الأعمار الحملية ضمن مجالات بما يتوافق مع درجة الخداج كالآتي: خداج مفرط (<28 أسبوع حملي) – خداج شديد (28–31 أسبوع حملي) – خداج متأخر (33–36 أسبوع حملي)،

وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين مجالات الأعمار الحملية (p-value >0.05).

ويوضح الجدولان التاليان ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر الحملي			
	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
العمر الحملي الوسطي	33.5 أسبوعاً	33 أسبوعاً	0.571
الانحراف المعياري	2.5 أسبوعاً	3 أسابيع	
المجال	(31–36) أسبوعاً	(30–36) أسبوعاً	

الجدول رقم (4)

توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر الحملي			
العمر الحملي	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
28>	–	–	0.638
28–31	(%7.7) 2	(%11.54) 3	
32–36	(%92.30) 24	(%88.46) 23	

الجدول رقم (5)

4. توزع أفراد عينة الدراسة حسب وزن الولادة:

بلغ وزن الولادة الوسطي في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) 1675 غ ضمن مجال (2200-1150) مع انحراف معياري قدره 525 غ، وبلغ وزن الولادة الوسطي في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) 1750 غ ضمن مجال (2400-1100) مع انحراف معياري قدره 650 غ، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات (p-value >0.05).

وصُنفت أوزان الولادة ضمن مجالات بما يتوافق مع نقص وزن الولادة كالآتي: ناقص وزن الولادة بشكل مفرط (<1000 غ) – ناقص وزن الولادة بشكل شديد (1000-1500 غ) – ناقص وزن الولادة (1500-2500 غ)، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين مجالات أوزان الولادة (p-value >0.05).

ويوضح الجدولان التاليان ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب وزن الولادة			
	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
وزن الولادة الوسطي	1675 غ	1750 غ	0.462
الانحراف المعياري	525 غ	650 غ	
المجال	(2200-1150) غ	(2400-1100) غ	

الجدول رقم (6)

توزع أفراد عينة الدراسة حسب وزن الولادة			
وزن الولادة	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
1000>	-	-	0.222
1500-1000	(%19.24) 5	(%7.7) 2	
2500-1500	(%80.76) 21	(%92.30) 24	

الجدول رقم (7)

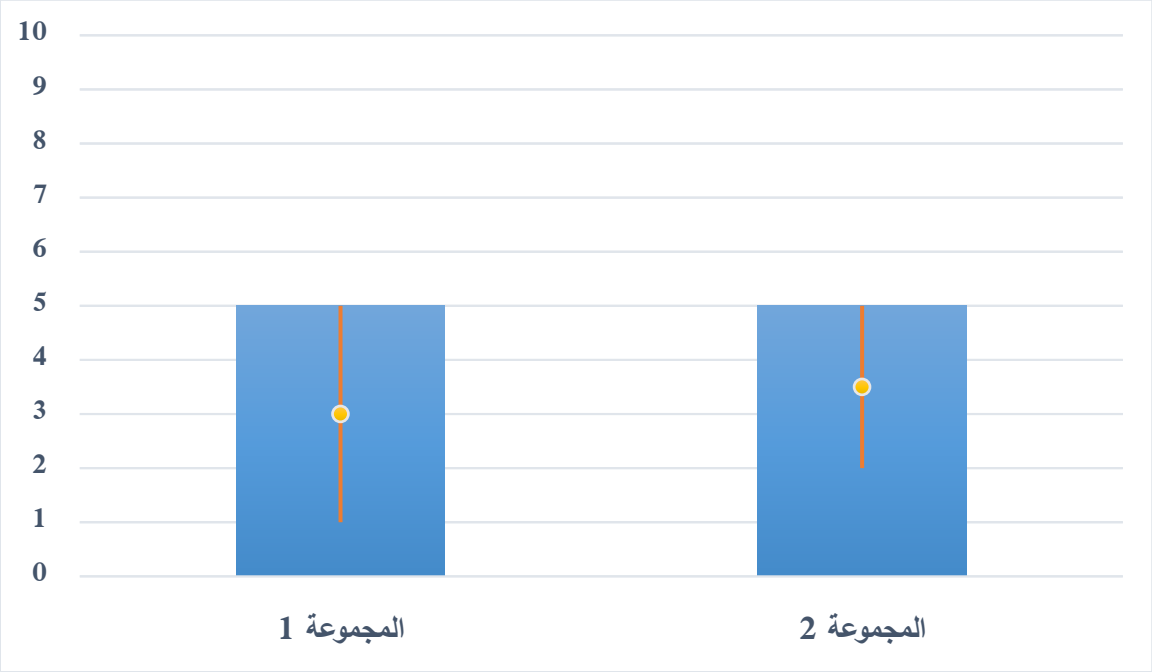
5. توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر عند التشخيص:

بلغ العمر الوسطي عند التشخيص في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) 3 أيام ضمن مجال (1-5) مع انحراف معياري قدره يومان، وبلغ العمر الوسطي عند التشخيص في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) 3.5 أيام ضمن مجال (2-5) مع انحراف معياري قدره 1.5 يوماً، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات (p-value >0.05).

ويوضح الجدول والمخطط التاليان ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر عند التشخيص			
	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
العمر الوسطي	3 أيام	3.5 يوماً	0.417
الانحراف المعياري	2 يومان	1.5 يوماً	
المجال	(1-5) يوماً	(2-5) يوماً	

الجدول رقم (8)



المخطط رقم (4): توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر عند التشخيص

6. توزع أفراد عينة الدراسة حسب حجم القناة:

بلغ قطر القناة الوسطي بحسب الدراسة الصدوية في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) 2.75 ملم ضمن مجال (2–3.5) مع انحراف معياري قدره 0.75 ملم، وبلغ قطر القناة الوسطي في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) 2 ملم ضمن مجال (1.5–3.5) مع انحراف معياري قدره 1 ملم، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات (p-value >0.05).

وصُنفت أقطار القناة ضمن مجالات بما يتوافق مع حجم القناة كالآتي: صغيرة (<1.5 ملم) – متوسطة (1.5–3 ملم) – كبيرة (>3 ملم)، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين مجالات أقطار القناة (p-value >0.05).

ويوضح الجدولان التاليان ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب حجم القناة			
	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
القطر الوسطي	2.75 ملم	2.5 ملم	0.373
الانحراف المعياري	0.75 ملم	1 ملم	
المجال	(2–3.5) ملم	(1.5–3.5) ملم	

الجدول رقم (9)

توزع أفراد عينة الدراسة حسب حجم القناة			
قطر القناة	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
1.5>	–	–	0.442
1.5–3	(%80.76) 21	(%88.46) 23	
3<	(%19.24) 5	(%11.54) 3	

الجدول رقم (10)

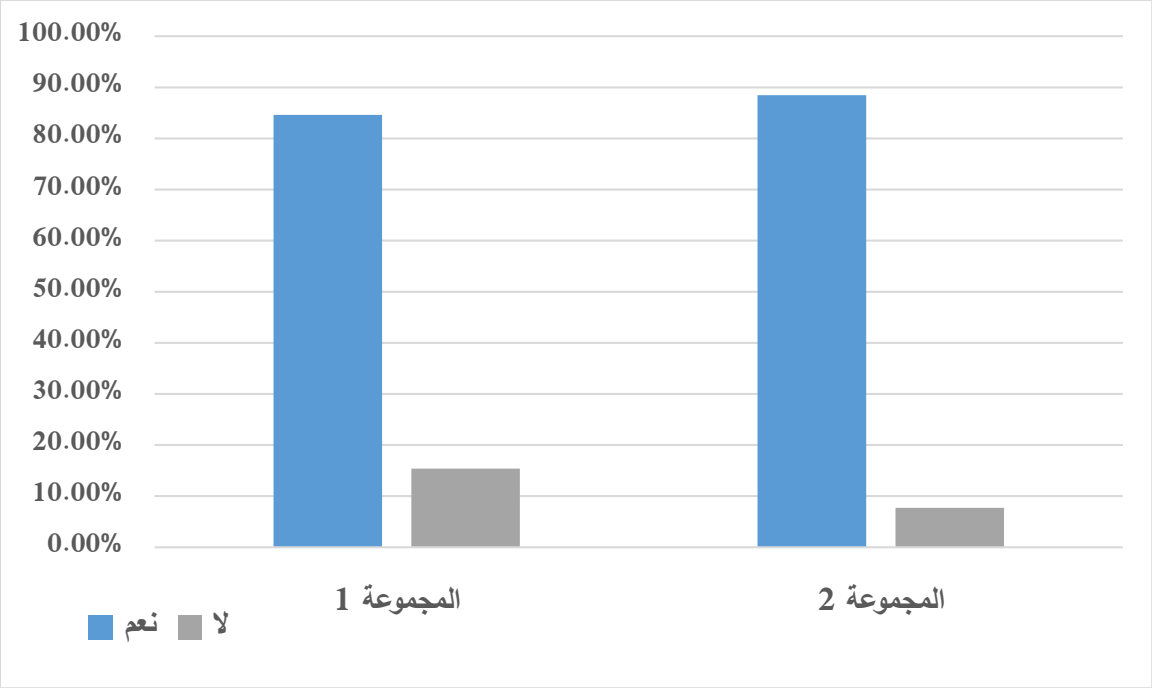
7. توزع أفراد عينة الدراسة حسب الإصغائيات القلبية:

بلغ عدد المرضى الذين كانت النفخة القلبية مسموعة لديهم بشكل واضح في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) 22 بنسبة 84.61%، أما في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) 24 بنسبة 88.46%، وقد أشارت نتيجة اختبار Chi-Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

ويوضح الجدول والمخطط التاليان ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب الإصغائيات القلبية			
سماع النفخة القلبية	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
نعم	22 (84.61%)	23 (88.46%)	0.638
لا	4 (15.38%)	3 (11.53%)	

الجدول رقم (11)



المخطط رقم (5): توزع أفراد عينة الدراسة حسب الإصغائيات القلبية

8. توزع أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة تطبيق العلاج الدوائي (المقارنة بين تأثير الأسيتامينوفين والإيبوبروفين):

حدث انغلاق القناة في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) عند 24 طفلاً بنسبة 92.30% حيث أُغلقت القناة عند 10 أطفال بنسبة 38.46% من خلال تطبيق شوط علاجي واحد، وأُغلقت القناة عند 14 طفل بنسبة 53.84% من خلال تطبيق شوطين علاجيين، بينما فشل العلاج بإغلاق القناة عند طفلين بنسبة 7.7% حتى بعد تطبيق الشوطين، وقبل إجراء الاستشارة الجراحية لهؤلاء الأطفال طُبق شوط علاجي ثالث أخير من الدواء الآخر (الإيبوبروفين) وقد أُغلقت عند طفل واحد منهم بنسبة 50%.

بينما حدث انغلاق القناة في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) عند 23 طفلاً بنسبة 88.46% حيث أُغلقت القناة عند 12 طفلاً بنسبة 46.16% من خلال تطبيق شوط علاجي واحد، وأُغلقت القناة عند 11 أطفال بنسبة 42.30% من خلال تطبيق شوطين علاجيين، بينما فشل العلاج بإغلاق القناة عند 3 أطفال بنسبة 11.53% حتى بعد تطبيق الشوطين، وقبل إجراء الاستشارة الجراحية لهؤلاء الطفلين طُبق شوط علاجي ثالث أخير من الدواء الآخر (الأسيتامينوفين) وقد فشل إغلاق القناة لديهم بنسبة 0%.

وقد أشارت نتيجة اختبار Chi-Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

ويوضح الجدول التالي ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة تطبيق العلاج الدوائي			
	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
الشوط الأول	10 (38.46%)	12 (46.16%)	0.454
الشوط الثاني	14 (53.84%)	11 (42.30%)	0.440
نجاح إغلاق القناة	24 (92.30%)	23 (88.46%)	0.638
فشل إغلاق القناة	2 (7.7%)	3 (11.53%)	
الشوط الثالث	0 (0%)	1 (50%)	0.211

الجدول رقم (12)

9. توزع أفراد عينة الدراسة حسب مدة تطبيق العلاج الدوائي (المقارنة بين تأثير الأسيتامينوفين والإيبوبروفين):

حدث انغلاق القناة في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) عند 10 أطفال بنسبة 38.46% بعد تطبيق شوط علاجي واحد (3 أيام) وأُغلقت القناة عند 14 طفلاً بنسبة 53.84% من خلال تطبيق شوطين علاجيين (6 أيام)، وأُغلقت القناة عند طفل واحد بنسبة 50% من خلال تطبيق شوط علاجي ثالث إضافي (3 أيام) من الدواء الآخر (الإيبوبروفين).

بينما حدث انغلاق القناة في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) عند 12 طفلاً بنسبة 46.16% من خلال تطبيق شوط علاجي واحد (3 أيام) وأُغلقت القناة عند 11 طفلاً بنسبة 42.30% من خلال تطبيق شوطين علاجيين (6 أيام)، ولم يحدث أي إغلاق للقناة لدى باقي الأطفال من خلال تطبيق شوط علاجي ثالث إضافي من الدواء الآخر (الأسيتامينوفين).

وقد أشارت نتيجة اختبار Chi-Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

ويوضح الجدول التالي ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب مدة تطبيق العلاج الدوائي			
المدة	المجموعة 1 (26)	المجموعة 2 (26)	P-Value
3 أيام	10 (38.46%)	12 (46.16%)	0.454
6 أيام	14 (53.84%)	11 (42.30%)	0.440
3 أيام (إضافية)	0 (0%)	1 (50%)	0.211

الجدول رقم (13)

10. توزع أفراد عينة الدراسة حسب التأثيرات الجانبية والتقييم المخبري (قبل العلاج وبعده):

- **حسب التأثيرات الجانبية لكل من القناة الشريانية السالكة والعلاج الدوائي:**

في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) تطور لدى طفل واحد بنسبة 3.84% تأثيرات رئوية (نزف رئوي). بينما في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) تطور لدى 4 أطفال بنسبة 15.38% تأثيرات كلوية (شح بولي مع ارتفاع في أرقام البولة والكرياتينين)، وتطور لدى 3 أطفال بنسبة 11.53% تأثيرات هضمية (عدم تحمل هضمي–التهاب كولون نخري).

وقد حدثت تلك التأثيرات بعد الانتهاء من تطبيق العلاج، وأشارت نتيجة اختبار Chi–Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p–value >0.05).

ويوضح الجدول التالي ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب التأثيرات الجانبية			
التأثيرات الجانبية	**المجموعة 1 (26)**	**المجموعة 2 (26)**	**P–Value**
الكلوية (شح بولي)	–	4 (15.38%)	0.512
الهضمية (عدم تحمل هضمي–نزف هضمي–التهاب كولون نخري)	–	3 (11.53%)	0.600
الرئوية (نزف رئوي)	1 (3.84%)	–	0.357
العصبية (نزف داخل البطينات)	–	–	–

الجدول رقم (14)

• **حسب التقييم المخبري (قبل تطبيق العلاج وبعده):**

في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) لم يكن هناك أية تغيرات مهمة في التقييم المخبري (الخضاب، الصفيحات، الكرياتينين، البولة، خمائر الكبد، زمن البروترومبين وسكر الدم)، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات (p-value >0.05).

أما في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) فكانت هناك تغيرات ملحوظة في التقييم المخبري (ارتفاع واضح في البولة والكرياتينين)، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات (p-value <0.05)، بالمقابل لم يكن هناك أية تغيرات مهمة في (الخضاب، الصفيحات، خمائر الكبد، زمن البروترومبين وسكر الدم)، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات (p-value >0.05).

ويوضح الجدول التالي ذلك بالتفصيل:

توزع أفراد عينة الدراسة حسب التقييم المخبري (قبل وبعد العلاج)

التقييم المخبري	المجموعة 1 (26)		P	المجموعة 2 (26)		P
	قبل	بعد		قبل	بعد	
HB	16.54±2.17	16.38±2.11	0.692	17.10±2.32	17.05±2.30	0.522
PLT	240±55	230±50	0.380	260±60	230±50	0.271
CREAT	0.79±0.17	0.76±0.23	0.560	0.85±0.35	0.92±0.54	0.005
UREA	19.85±8.37	15.34±10.23	0.766	17.97±6.68	30.74±8.59	<0.0001
GPT	35.14±10.63	36.28±10.75	0.419	29.54±11.39	31.51±10.94	0.272
GOT	49.28±11.35	45.74±9.38	0.409	46.17±9.27	47.17±7.85	0.528
PT	91±3	88±5	0.211	90±5	88±7	0.353
Glucose	120±25	110±20	0.231	110±40	115±30	0.435

Normal Values for Preterm:

Hb= 13.4-15 g/dl Plt= 180-350 10^3 mm^3 Creat=0.3-1.0 mg/dl Urea= 3-25 mg/dl

Gpt= 6-50 U/L Got= 35-140 U/L Pt= 60-100% Glucose= 20-60 mg/dl

الجدول رقم (15)

الفصل الثالث – المناقشة (DISCUSSION):

تعد القناة الشريانية السالكة سبباً شائعاً للمراضة والوفيات عند الخدج حيث يتلقى معظمهم علاجاً طبياً أو جراحياً من أجل إغلاقها، ففي حال بقائها سالكة سيؤدي ذلك لعدة اضطرابات هيموديناميكية عند حديثي الولادة ولا سيما الخدج.

ونظراً للآثار الجانبية العديدة المترتبة على بقاء القناة الشريانية سالكة عند الخدج، ومع وجود العديد من مضادات الاستطباب للإيبوبروفين الفموي وعدم توفر الشكل الوريدي منه ومن الإندوميتاسين في بلدنا، كان لا بد من إجراء أبحاث ودراسات حول دواء بديل آمن وفعّال واعتماده خياراً بديلاً حالياً، ودواءً أساسياً في المعالجة بشكل مباشر في المستقبل القريب.

شملت الدراسة النهائية (52) خديجاً، وقد حققوا معايير الإدخال وتمكنا من متابعتهم حتى الحصول على النتيجة النهائية بانغلاق القناة أو بقائها سالكة بعد تطبيق العلاج، وقُسم الخدج بشكل عشوائي إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى: ضمت (26) خديجاً طُبق لديهم الأسيتامينوفين (فموياً) بجرعة (15 ملغ/كغ/6 ساعات) لمدة 3 أيام متتالية.
- المجموعة الثانية: ضمت 26 خديجاً طُبق لديهم الإيبوبروفين (فموياً) (10 ملغ/كغ) كجرعة أولى ثم (5 ملغ/كغ) كجرعة ثانية وثالثة بعد 24 و48 ساعة على التوالي.

فُحص الخدج جميعهم للتأكد من أهليتهم للدخول في الدراسة مع متابعتهم سريرياً ومخبرياً وشعاعياً كل حسب حالته، وحُدد الوارد من السوائل حيث كان البدء بمقدار (70 مل/كغ) مع زيادة (20 مل/كغ) كل يوم حتى الوصول لمقدار (110–130 مل/كغ)، مع تطبيق الدواء المحدد بحسب المجموعات السابقة لمرة واحدة ومراقبة النتيجة ثم إعادة نفس الدواء وبنفس الجرعات لمرة ثانية عند فشل الشوط الأول، وفي حال فشل الشوط الأول والثاني طُبق شوط ثالث إضافي وأخير من الدواء الآخر مع مراقبة النتيجة، وفي حال فشل الأشواط الثلاثة السابقة أُجريت استشارة جراحية.

بلغ عدد الذكور المرضى الكلي في دراستنا (29) بنسبة (55.76%) وعدد الإناث المرضى الكلي (23) بنسبة (44.24%)، لاحظنا زيادة في الحدوث عند الذكور وذلك عكس ما هو مذكور في الدراسات العالمية (نسبة إصابة الإناث بالنسبة للذكور 1:2)، وقد يكون ذلك بسبب صغر حجم العينة، وقد أشارت نتيجة اختبار Chi–Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p–value >0.05).

وقد بلغ عدد المرضى الكلي الذين كانت ولادتهم طبيعية (21) بنسبة (40.39%) وعدد المرضى الكلي الذين كانت ولادتهم قيصرية (31) بنسبة (59.61%)، لاحظنا أن نسبة القيصرية بكلا المجموعتين هي الأعلى وهذا ما يوافق زيادة نسبة بقاء القناة الشريانية سالكة في الولادات القيصرية، وقد أشارت نتيجة اختبار Chi-Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

بلغ العمر الحملي الوسطي في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) (33.5±2.5 أسبوعاً حملياً) حيث كانت الأغلبية خداجاً متأخراً (32-36 أسبوعاً حملياً) بنسبة (92.30%)، وبلغ العمر الحملي الوسطي في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) (33±3 أسبوعاً حملياً) حيث كانت الأغلبية أيضاً خداجاً متأخراً (32-36 أسبوعاً حملياً) بنسبة (88.46%)، وقد لاحظنا عدم وجود خداج مفرط (<28 أسبوعاً حملياً) مع وجود نسبة قليلة من الخداج الشديد (28-31 أسبوعاً حملياً)، وذلك يفسر بتعرض معظم الخدج المقبولين في المستشفى إلى المضاعفات المختلفة التالية للولادة المبكرة ومن بينها الوفاة، وقد أشارت نتيجة اختبار T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات في المجموعتين (p-value >0.05).

بالمقابل بلغ وزن الولادة الوسطي في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) (1675±525 غ) حيث كانت الأغلبية خداجاً ناقصي وزن الولادة (1500-2500 غ) بنسبة (80.76%)، وبلغ وزن الولادة الوسطي في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) (1750±650 غ) حيث كانت الأغلبية خداجاً ناقصي وزن الولادة (1500-2500 غ) بنسبة (92.30%)، وهنا وجدنا توافقاً بين العمر الحملي الوسطي السابق ووزن الولادة الوسطي عند أغلبية الخدج، وقد أشارت نتيجة اختبار T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات في المجموعتين (p-value >0.05).

بلغ العمر الوسطي عند التشخيص في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) (3±2 أيام)، وبلغ العمر الوسطي عند التشخيص في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) (3.5±1.5 أيام)، وهنا وجدنا أن القناة الشريانية قد شُخصت بواسطة الأمواج فوق الصوتية أبكر ما يمكن، وقد أشارت نتيجة اختبار T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات في المجموعتين (p-value >0.05).

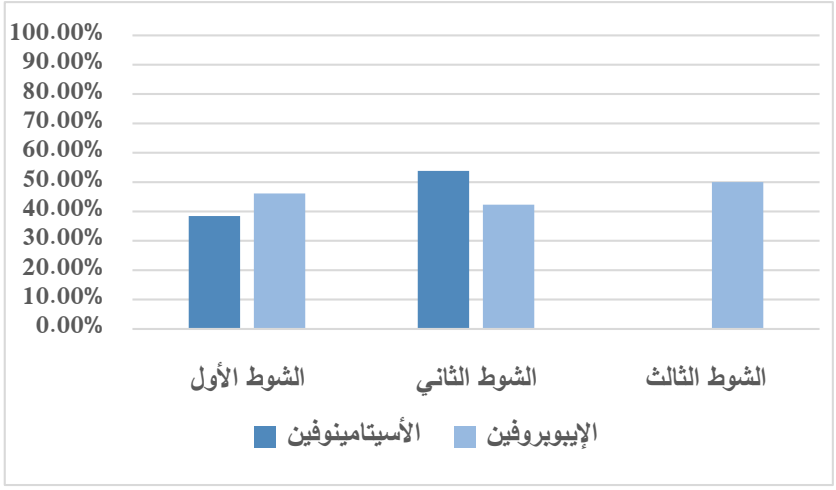
بلغ قطر القناة الوسطي بحسب الدراسة الصدوية في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) (2.75±0.75 ملم) حيث كانت الأغلبية متوسطة الحجم (1.5-3 ملم) بنسبة (80.76%)، وبلغ قطر القناة الوسطي في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) (2.5±1 ملم) حيث كانت الأغلبية أيضاً متوسطة الحجم (1.5-3 ملم) بنسبة

(88.46%)، وقد أشارت نتيجة اختبار T Test إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات في المجموعتين (p-value >0.05).

وقد كانت النفخة القلبية مسموعة لديهم بشكل واضح في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) بنسبة (84.61%)، أما في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) فنسبتها (88.46%)، ويمكن تفسير سبب عدم سماع النفخة في النسبة القليلة المتبقية بحجم القناة الكبير (<3 ملم)، وقد أشارت نتيجة اختبار Chi-Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

نتيجة تطبيق العلاج الدوائي: حدث انغلاق القناة في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) بنسبة (92.30%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (38.46%) من خلال تطبيق شوط علاجي واحد (3 أيام) وأُغلقت القناة بنسبة (53.84%) من خلال تطبيق شوطين علاجيين (6 أيام) بينما فشل العلاج بإغلاق القناة بنسبة (7.7%) حتى بعد تطبيق الشوطين. بينما حدث انغلاق القناة في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) بنسبة (88.46%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (46.16%) من خلال تطبيق شوط علاجي واحد (3 أيام) وأُغلقت القناة بنسبة (42.30%) من خلال تطبيق شوطيين علاجيين (6 أيام) بينما فشل العلاج بإغلاق القناة بنسبة (11.53%) حتى بعد تطبيق الشوطين، وأُغلقت القناة بنسبة (50%) من خلال تطبيق شوط علاجي إضافي ثالث (3 أيام) من (الإيبوبروفين) لمن فشل لديهم العلاج في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين).

وقد لاحظنا أن نسبة النجاح كانت أعلى بالأسيتامينوفين بالرغم من أن النسب كانت متقاربة بالمجموعتين، بالإضافة إلى أن نسبة نجاح تطبيق شوطين من الأسيتامينوفين كانت أعلى بمقدار مرة ونصف تقريباً من تطبيق شوط واحد، وقد أشارت نتيجة اختبار Chi-Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).



المخطط رقم (6): توزع أفراد عينة الدراسة حسب نتيجة العلاج الدوائي

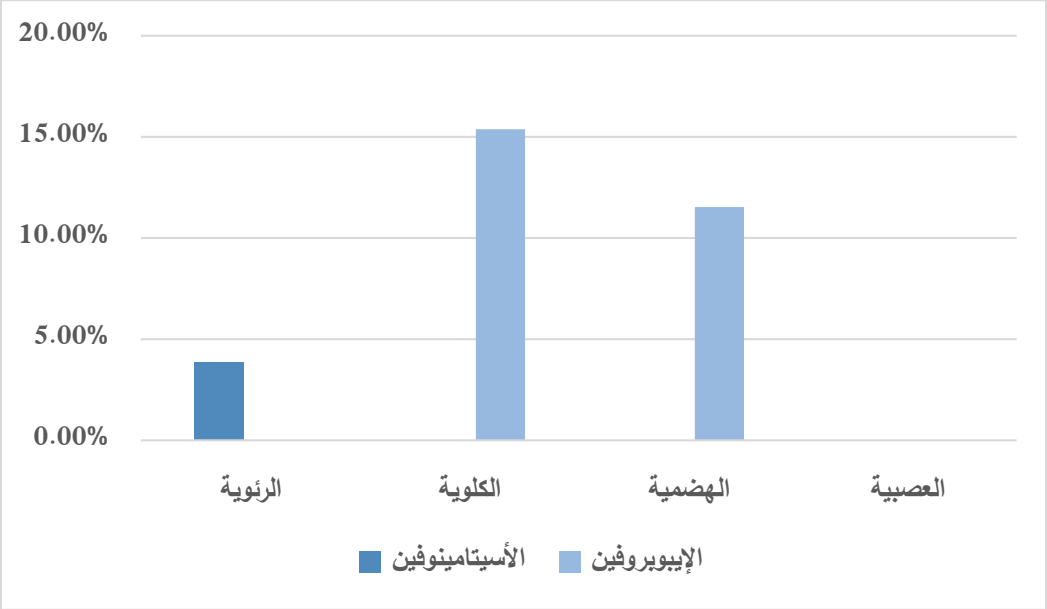
التأثيرات الجانبية لكل من القناة الشريانية السالكة والعلاج الدوائي:

في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) تطورت تأثيرات رئوية (نزف رئوي) بنسبة (3.84%) وقد حدثت بتأثير القناة الشريانية السالكة حيث كانت ذات حجم كبير، بينما في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) تطورت تأثيرات كلوية (شح بولي مع ارتفاع في أرقام البولة والكرياتينين) بنسبة (15.38%)، وتأثيرات هضمية (عدم تحمل هضمي–التهاب كولون نخري) بنسبة (11.53%).

وقد لاحظنا أن التأثيرات الجانبية ولا سيما الكلوية والهضمية كانت أقل وحتى شبه معدومة في دراستنا عند تطبيق الأسيتامينوفين وهذا ما يشير إلى أنه أكثر أماناً من الإيبوبروفين، وقد أشارت نتيجة اختبار Chi–Square إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p–value >0.05).

التقييم المخبري (قبل وبعد تطبيق العلاج):

في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) لم يكن هناك أية تغيرات مهمة في التقييم المخبري، أما في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) فقد كانت هناك تغيرات ملحوظة في التقييم المخبري (ارتفاع واضح في البولة والكرياتينين)، وقد أشارت نتيجة اختبار Independent Sample T Test إلى وجود فارق إحصائي مهم بين المتوسطات (p–value <0.05)، ومن ثم نلاحظ أن التأثيرات الكلوية بما فيها (الشح البولي وارتفاع أرقام البولة والكرياتينين) تكون أكثر حدوثاً عند تطبيق الإيبوبروفين.



المخطط رقم (7): توزع أفراد عينة الدراسة حسب التأثيرات الجانبية

وبالعودة لبعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا والمنشورة حتى الآن:

- دراسة Dan Dang et al في الصين عام 2013 [57]:

Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial

دراسة تجريبية مضبوطة عشوائية شملت 160 خديجاً شُخص لديهم قناة شريانية سالكة بعمر ≤34 أسبوعاً حملياً في مستشفى جامعة جيلين وذلك خلال المدة من تاريخ 21 أيار 2012 حتى 30 آذار 2013.

قُسمت العينات إلى مجموعتين:

- مجموعة أولى: 80 خديجاً طُبق لديهم أسيتامينوفين فموي بجرعة 15 ملغ/كغ كل 6 ساعات لمدة 3 أيام.
- مجموعة ثانية: 80 خديجاً طُبق لديهم إيبوبروفين فموي بثلاث جرعات 5/5/10 ملغ/كغ بفاصل 24 ساعة بين الجرعة والأخرى.

وقد طُبق الدواء المحدد بحسب المجموعات السابقة لمرة واحدة مع مراقبة النتيجة ثم أُعيد نفس الدواء وبنفس الجرعات لمرة ثانية عند فشل الشوط الأول.

وقد أظهرت النتائج فعالية عالية للأسيتامينوفين تشابه فعالية الإيبوبروفين، حيث كانت كالآتي:

حدث انغلاق القناة الشريانية في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) بنسبة (81%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (56%) من خلال تطبيق شوط واحد وأُغلقت بنسبة (25%) بعد شوطين.

بينما حدث انغلاق القناة الشريانية في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) بنسبة (79%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (48%) من خلال تطبيق شوط واحد وأُغلقت بنسبة (31%) بعد شوطين.

وقد أشارت الدراسة الإحصائية إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

وأظهرت الدراسة من حيث التأثيرات الجانبية ارتفاعاً في نسبة الإصابة الكلوية والهضمية، بالإضافة إلى فرط في بيلروبين الدم في مجموعة الإيبوبروفين، وقد أشارت الدراسة الإحصائية إلى وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value <0.05).

- دراسة Manar Al-Iawama et al في الأردن عام 2018 [58]:

Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus

دراسة تجريبية متوازية شملت 22 خديجاً شُخص لديهم قناة شريانية سالكة بعمر ≥32 أسبوعاً حملياً أو وزن ≥1500 غ في مستشفى الجامعة الأردنية في عمان وذلك خلال المدة من تاريخ آذار 2015 حتى تشرين الأول 2016.

قُسمت العينات إلى مجموعتين:

- مجموعة أولى: 13 خديجاً طُبق لديهم أسيتامينوفين فموي بجرعة 10 ملغ/كغ كل 6 ساعات لمدة 3 أيام.
- مجموعة ثانية: 9 خدج طُبق لديهم إيبوبروفين فموي بثلاث جرعات 10/10/10 ملغ/كغ بفاصل 24 ساعة بين الجرعة والأخرى.

حُدد الوارد من السوائل حيث كان البدء بمقدار 80 مل/كغ مع زيادة 20 مل/كغ كل يوم حتى الوصول لمقدار 120 مل/كغ، مع تطبيق الدواء المحدد بحسب المجموعات السابقة لمرة واحدة مع مراقبة النتيجة ثم إعادة نفس الدواء وبنفس الجرعات لمرة ثانية عند فشل الشوط الأول، وفي حال فشل الشوط الأول والثاني طُبق شوط ثالث إضافي وأخير من الدواء الآخر مع مراقبة النتيجة، وفي حال فشل الأشواط الثلاثة السابقة أُجريت استشارة جراحية.

وقد أظهرت النتائج فعالية عالية للأسيتامينوفين تشابه فعالية الإيبوبروفين، حيث كانت كالآتي:

حدث انغلاق القناة الشريانية في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) بنسبة (92%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (69%) من خلال تطبيق شوط واحد وأُغلقت بنسبة (23%) بعد شوطين.

بينما حدث انغلاق القناة الشريانية في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) بنسبة (89%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (78%) من خلال تطبيق شوط واحد وأُغلقت بنسبة (11%) بعد شوطين.

وقد أشارت الدراسة الإحصائية إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

وأظهرت الدراسة تشابهاً في المجموعتين من حيث التأثيرات الجانبية، وقد أشارت الدراسة الإحصائية إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p-value >0.05).

- دراسة Mehdi Ghaderian et al في إيران عام 2019 [59]:

Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates

دراسة تجريبية مضبوطة عشوائية شملت 40 خديجاً شُخص لديهم قناة شريانية سالكة بعمر ≥32 أسبوعاً حملياً أو وزن ≥1500 غ في مستشفيات جامعة أصفهان وذلك خلال المدة من تاريخ كانون الثاني 2017 حتى تشرين الأول 2017.

قُسمت العينات إلى مجموعتين:

– مجموعة أولى: 20 خديجاً طُبق لديهم أسيتامينوفين فموي بجرعة 15 ملغ/كغ كل 6 ساعات وبثمان جرعات.

– مجموعة ثانية: 20 خديجاً طُبق لديهم إيبوبروفين فموي بثلاث جرعات 5/5/10 ملغ/كغ بفاصل 24 ساعة بين الجرعة والأخرى.

طُبق الدواء المحدد بحسب المجموعات السابقة لمرة واحدة مع مراقبة النتيجة ثم أُعيد نفس الدواء وبنفس الجرعات لمرة ثانية عند فشل الشوط الأول، وفي حال فشل الشوط الأول والثاني طُبق شوط ثالث وممكن رابع أيضاً من الدواء الآخر مع مراقبة النتيجة، وفي حال فشل الأشواط الأربعة السابقة أُجريت استشارة جراحية.

وقد أظهرت النتائج فعالية عالية للأسيتامينوفين تشابه فعالية الإيبوبروفين، حيث كانت كالآتي:

حدث انغلاق القناة الشريانية في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) بنسبة (90%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (70%) من خلال تطبيق شوط واحد وأُغلقت بنسبة (20%) بعد شوطين.

بينما حدث انغلاق القناة الشريانية في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) بنسبة (85%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (65%) من خلال تطبيق شوط واحد وأُغلقت بنسبة (20%) بعد شوطين.

وقد أشارت الدراسة الإحصائية إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p–value >0.05).

- دراسة Syeda Nausheen et al في الإمارات عام 2022 [60]:

Paracetamol Versus Ibuprofen in the Mangement of Patent Ductus Arteriosus in Preterm in Dubai Hospital - A Retrospective study

دراسة حشدية شملت 55 خديجاً شُخص لديهم قناة شريانية سالكة بعمر ≤35 أسبوعاً حملياً أو وزن ≤2000 غ في مستشفى جليلة في دبي وذلك خلال المدة من تاريخ آب 2014 حتى آب 2019.

قُسم العينات إلى مجموعتين:

- مجموعة أولى: 32 خديجاً طُبق لديهم أسيتامينوفين فموي بجرعة 15 ملغ/كغ كل 6 ساعات لمدة 3 أيام.
- مجموعة ثانية: 23 خديجاً طُبق لديهم إيبوبروفين فموي بثلاث جرعات 5/5/10 ملغ/كغ بفاصل 24 ساعة بين الجرعة والأخرى.

طُبق الدواء المحدد بحسب المجموعات السابقة لمرة واحدة مع مراقبة النتيجة ثم أُعيد نفس الدواء وبنفس الجرعات لمرة ثانية عند فشل الشوط الأول، وفي حال فشل الشوط الأول والثاني طُبق شوط ثالث إضافي وأخير من الدواء الآخر مع مراقبة النتيجة، وفي حال فشل الأشواط الثلاثة السابقة أُجريت استشارة جراحية.

وقد أظهرت النتائج فعالية عالية للأسيتامينوفين تشابه فعالية الإيبوبروفين، حيث كانت كالآتي:

حدث انغلاق القناة الشريانية في المجموعة الأولى (الأسيتامينوفين) بنسبة (72%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (60%) من خلال تطبيق شوط واحد وأُغلقت بنسبة (12%) بعد شوطين.

بينما حدث انغلاق القناة الشريانية في المجموعة الثانية (الإيبوبروفين) بنسبة (62%) حيث أُغلقت القناة بنسبة (40%) من خلال تطبيق شوط واحد وأُغلقت بنسبة (22%) بعد شوطين.

وقد أشارت الدراسة الإحصائية إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p–value >0.05).

وأظهرت الدراسة تشابهاً في المجموعتين من حيث التأثيرات الجانبية، وقد أشارت الدراسة الإحصائية إلى عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين (p–value >0.05).

Study	China 2013	Jordan 2018	Iran 2019	Emarat 2022	Syria 2023
Method	RCT	RCT	RCT	Cohort	RCT
Sample Size	80/80	13/9	20/20	32/23	26/26
Gestational age (wks)	≤34	≤32	≤32	≤35	<37
Birth weight (gr)	-	≤1500	≤1500	<2000	-
Acetaminophen dose	15mg/kg, Q6 h × 3d	10mg/kg, Q6 h × 3d	15mg/kg, Q6 h × 8 dose	15mg/kg, Q6 h × 3d	15mg/kg, Q6 h × 3d
Ibuprofen dose	first dose 10mg/kg, 24h later 5mg/kg, Qd × 2d	first dose 10mg/kg, 24h later 10mg/kg, Qd × 2d	first dose 10mg/kg, 24h later 5mg/kg, Qd × 2d	first dose 10mg/kg, 24h later 5mg/kg, Qd × 2d	first dose 10mg/kg, 24h later 5mg/kg, Qd × 2d
Primary closure	56% vs 48%	69% vs 78%	70% vs 65%	60% vs 40%	38% vs 46%
Secondary closure	25% vs 31%	23% vs 11%	20% vs 20%	12% vs 22%	54% vs 42%
Overall closure	81% vs 79%	92% vs 89%	90% vs 85%	72% vs 62%	92% vs 88%

الجدول رقم (16): مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية

وبالمقارنة مع الدراسات العالمية نلاحظ أن قيم الجرعة الدوائية كانت متساوية في كل الدراسات سواء جرعة الأسيتامينوفين أو الإيبوبروفين، فيما عدا الدراسة الأردنية التي استخدمت جرعة أسيتامينوفين أقل، وجرعة إيبوبروفين ثابتة لثلاثة أيام متتالية، بالإضافة إلى أن الجرعات في كل الدراسات كانت فموية.

وقد وجدنا أن دراستنا تدعم نتائج الدراسات العالمية السابقة، والتي تبين جميعها أن لتطبيق الأسيتامينوفين الفموي فعالية عالية مشابهة لفعالية تطبيق الإيبوبروفين الفموي في إغلاق القناة الشريانية السالكة، بالإضافة إلى أن التأثيرات الجانبية كانت متشابهة في الدراسات العالمية بين الدوائين دون أن يكون هناك أي فارق إحصائي مهم، لذلك يمكننا اعتبار الأسيتامينوفين آمناً وفعالاً كخط أول في العلاج.

- **محددات الدراسة وصعوباتها:**

– يحد حجم العينة الصغير في كل مجموعة علاجية من قوتها الإحصائية.

– لم يكن وقت المتابعة طويلاً بدرجة كافية لدراسة التأثيرات الجانبية طويلة الأمد بدقة وذلك لكل من بقاء القناة الشريانية سالكة والأدوية المستخدمة في علاجها، مما قد يؤثر على فائدة دراستنا في التوصل إلى استنتاجات قيمة بشأن إيجابيات الأساليب العلاجية المتبعة وسلبياتها.

الفصل الرابع – الاستنتاجات (CONCLUSIONS):

وفي ضوء دراستنا يمكننا أن نستنتج ما يلي:

- لدى كل من الأسيتامينوفين الفموي والإيبوبروفين الفموي نسبة نجاح عالية في علاج القناة الشريانية السالكة عند الخدج، ومن ثم يمكننا الاعتماد على الشكل الفموي للأدوية السابقة بشكل أساسي في العلاج، مما يساعدنا على تخفيف التكلفة المادية من جهة، ولعدم توفر الشكل الوريدي من الإيبوبروفين في بلدنا من جهة أخرى.

- يفيد تطبيق الأسيتامينوفين الفموي في علاج القناة الشريانية السالكة عند الخدج وبنسبة نجاح عالية تقارب نسبة نجاح الإيبوبروفين الفموي.

- تطبيق الأسيتامينوفين الفموي بشكل متواصل لمدة 6 أيام يعطي نتيجة أفضل من تطبيقه لمدة 3 أيام، ولكننا بحاجة دراسات إضافية لتأكيد ذلك.

- التأثيرات الجانبية لتطبيق الأسيتامينوفين الفموي أقل من تأثيرات الإيبوبروفين الفموي مما يمكننا من اعتباره أكثر أماناً من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، ومن ثم يمكننا الاعتماد عليه في العلاج ولا سيما في حال وجود مضاد استطباب للإيبوبروفين.

- التأثيرات الجانبية الكلوية تكون أكثر حدوثاً عند تطبيق الإيبوبروفين الفموي لذلك تجب مراقبة الوظائف الكلوية بشكل حثيث عند تطبيقه.

الفصل الخامس – المقترحات والتوصيات

(SUGGESTIONS & RECOMMENDATIONS):

- التقييم الصدوي للقناة الشريانية لجميع الخدج أول 72 ساعة والأفضل خلال 24 ساعة، وذلك بغية وضع التشخيص أبكر ما يمكن وتقديم العلاج المناسب.

- إمكانية قياس التركيز المصلي لكل من الأسيتامينوفين والإيبوبروفين مستقبلاً وذلك أثناء فترة تطبيق العلاج الدوائي مما يساعد على تحديد العلاقة بين التركيز الدوائي ونجاح العلاج أو فشله.

- إمكانية قياس تركيز البروستاغلاندينات في كل من البلازما والبول أثناء فترة تطبيق العلاج الدوائي مما يساعد على تحديد العلاقة بين تركيزها ونجاح العلاج أو فشله.

- إجراء أبحاث مقارنة تطبيق الشكل الفموي بالوريدي في كل من العلاجات السابقة (الأسيتامينوفين والإيبوبروفين) في إغلاق القناة الشريانية السالكة، لكون دراستنا ألقت الضوء على الشكل الفموي فقط.

- إجراء أبحاث ودراسات أخرى أشمل على عينات أكبر ومرحلة زمنية أطول، ومن ثم التمكن من دراسة التأثيرات الجانبية طويلة الأمد لكل من الأدوية السابقة بشكل أدق، مما يساعدنا على التوصل للعلاج الطبي والتدبير الأمثل للقناة الشريانية السالكة بهدف تقليل نسبة المراضة والوفيات لدى الخدج.

- إجراء أبحاث ودراسات أخرى مع تعدد المراكز والباحثين مما يزيد من موضوعية النتائج.

المراجع (REFERENCES):

1. Heymann M, Rudolph A, Abraham M. Control of the ductus arteriosus. Physiological reviews, 1975, 55.1: 62-78.

2. Koren, Gideon, *et al*. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, 2006, 40.5: 824-829.

3. Stika, Catherine S, *et al*. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2002, 187.3: 653-660.

4. Hermes-Desantis ER, Clyman RI, *et al*. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and mangement. *Journal of Perinatology*, 2006; S14-S18.

5. Godin R, Pharm BS, Rodriguez J, *et al*. Oral Versus Intravenous Medications for Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021; Vol.26 No.3.

6. Rudolph, Abraham M, Heymann, Michael A, Spitznas, Ursula. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *American Journal of Cardiology*, 1972, 30.5: 514-525.

7. Kliegman R, ST Geme J, Blum N, *et al*. Patent Ductus Arteriosus. *Nelson TEXTBOOK OF PEDIATRICS*, edition 21; 122.5-4037.

8. Neonatal Operational Delivery Network (2022-24) patent ductus arteriosus. *Neonatal guidelines*, west midlands (309).

9. Krichenko A, Benson L, Burrows P, Moes C, McLaughlin P, Freedom R: Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol* 1989, 63:877-879

10. Gomella T, Eyal F, Bany-Mohammed F. Patent Ductus Arteriosus. *GOMELLA'S NEONATOLOGY*, LANGE, eighth edition (1059).

11. Hamrick S, Sallmon H, Rose A, Porras D, *et al*. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *American Academy of Pediatrics*, 2020;peds.2020-1209.

12. McMurphy DM, Heymann MA, Rudolph AM, *et al.* Developmental changes in constriction of the ductus arteriosus: Responses to oxygen and vasoactive substances in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb. *Pediatr Res* 1972; p.700" 6:231_238.

13. PubMed Abstract Coceani F: Control of the ductus arteriosus: a new function for cytochrome P450, endothelin and nitric oxide. *Biochem Pharmacol 1994*, 48:1315-1318.

14. Clyman RI. Ontogeny of the ductus arteriosus response to prostaglandins and inhibitors of their synthesis. *Semin Perinatol* 1980;4:115_124.

15. Waffarn F, Siassi B, Cabal L, Schmidt PL: Effect of antenatal glucocorticoids on am clinical closure of the ductus arteriosus. J Dis Child 137:336-338, 1983.

16. Benitz WE and Committee on Fetus and Newborn. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics,* 2016;137(1):e20153730.

17. Fay, Fredric S, Cooke P.H. Guinea pig ductus arteriosus. II. Irreversible closure after birth. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1972, 222.4: 841-849.

18. Gittenberger-de Groot AC, van Ertbruggen I, Moulaert AJ, Harinck E. The ductus arteriosus in the preterm infant: histologic and clinical observations. *J Pediatr*, 1980 Jan;96(1):88–93.

19. Baylen BG, Ogata H, Oguchi K, *et al*. The contractility and performance of the pre-term left ventricle before and after early patent ductus arteriosus occlusion in surfactant-treated lambs. *Pediatr Res,* 1985;19:1053_1058.

20. Waffarn F, Siassi B, Cabal L, Schmidt PL: Effect of antenatal glucocorticoids on Am clinical closure of the ductus arteriosus. *J Dis Child*, 137:336-338, 1983.

21. Clyman RI. Developmental physiology of the ductus arteriosus. In: Long W, ed. Fetal and Neonatal Cardiology. Philadelphia: WB Saunders,1990:64_75.

22. Moss AJ, Emmanouilides GC, Adams FH, *et al*. Response of ductus arteriosus and pulmonary and systemic arterial pressure to changes in oxygen environment in newborn infants. *Pediatrics*, 1964;33:937_944.

23. Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiological Considerations, 3rd Edition. Chicago, II:*Year Book Medical*,1974.

24. Rudolph, Abraham M, *et al*. Patent ductus arteriosus: A clinical and hemodynamic study of 23 patients in the first year of life. *Pediatrics*, 1958, 22.5: 892-904.

25. Tsang, Reginald C, *et al*. Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity: The role of gestation, hyperphosphatemia, hypomagnesemia, urinary calcium loss, and parathormone responsiveness. *The Journal of pediatrics*, 1973, 82.3: 423-429.

26. Hoffman JIE, Buckberg GD. Regional myocardial ischemia: causes, prediction, and prevention. *Vasc Surg.* 1974; *8*: 115–13.

27. Delivoria-Papadopoulos, Maria; Roncevic, Nevenka P; Oski, Frank A. Postnatal changes in oxygen transport of term, premature, and sick infants: the role of red cell 2,3-diphosphoglycerate and adult hemoglobin. *Pediatric Research*, 1971, 5.6: 235-245.

28. Vick GW 3rd, Satterwhite C, Cassady G, *et al*. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. *J Pediatr,* 1982; 101:264.

29. Alpan G, Scheerer R, Bland R, Clyman R. Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. *Pediatr Res,* 1991; 30:616.

30. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, *et al*. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med,* 1989; 320:1511.

31. Seppänen M, Kääpä P, Kero P. Acute effects of synthetic surfactant replacement on pulmonary blood flow in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*, 1994;11:382.

32. Kääpä P, Seppänen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:115.

33. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, *et al*. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983; 71:364.

34. KÖKSAL, Nilgün; AYGÜN, Canan; URAS, Nurdan. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 2018, 53.Suppl 1: S76.

35. DA Graca, Ralph L, *et al*. Longitudinal changes of brain-type natriuretic peptide in preterm neonates. *Pediatrics*, 2006, 117.6: 2183-2189.

36. Yoshibayashi, Muneo, *et al*. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *European journal of endocrinology*, 1995, 133.2: 207-209.

37. Sanjeev, S., Pettersen, M., Lua, J. *et al.* Role of Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Screening for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *J Perinatol* 25, 709–713 (2005).

38. Eerola, Anneli, *et al*. The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function: a prospective study using two-and three-dimensional echocardiography and measurements of serum natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, 47.5: 1060-1066.

39. Romaine Arlettaz. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Front. *Pediatr*., 21 June 2017.

40. Y.Chock V, Punn R, Oza A, *et al*. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Premature Infants with a Patent Ductus Arteriosus. *Pediatr Res*. 2014 April ; 75(4): 570–575. doi:10.1038/pr.2013.253.

41. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J,* Med 1983;308:743.

42. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, *et al*. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2013;98:F505-F510

43. Bell, Edward F, and Michael J Acarregui. "Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2014,12 (2014): CD000503. doi:10.1002/14651858.

44. Clyman, Ronald, *et al*. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *The Journal of pediatrics*, 2013, 163.2: 406-411. e4.

45. Schmidt, Barbara, *et al*. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344.26: 1966-1972.

46. Ohlsson, Arne; WALIA, Rajneesh; Shah, Sachin S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 9.

47. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, *et al.* A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus.*Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2014;99:F99-F104.

48. Mosalli, Rafat; Alfaleh, Khalid. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, 1.

49. Hirt, Déborah, *et al*. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *British journal of clinical pharmacology*, 2008, 65.5: 629-636.

50. Dani C, *et al*. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study.*Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 91.4: 590-596.

51. Oncel, Mehmet Yekta, *et al*. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics*, 2014, 164.3: 510-514. e1.

52. Indomethcin. *MEDSCAPE REFERENCE*, Indocin-tivorbex-indomethacin-343290.

53. Ibuprofen. *MEDSCAPE REFERENCE*, advil-motrin-ibuprofen-343289.

54. Acetaminophen. *MEDSCAPE REFERENCE*, tylenol-acetaminophen-343346.

55. Marica L. Buck, PharmD, FCCP, FPPAG, BCPPS. Update on the use of Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus Closure. *Pediatric Pharmacotherapy*, University of Virginia Children's Hospital; Volume 24- May 2018.

56. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovtich E, *et al*. Ductal Closure With Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment. *American Academy of Pediatrics.* 10.1542/peds.2011-0359.

57. Dang D, Wang D, Zhang C, *et al*. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. *PLOS ONE*. 2013- Volume 8- Issue 11.

58. Al-lawama M, Alammori I, Abdelghani T, *et al*. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Journal of International Medical Research* 2018; 46:811-818.

59. Ghaderian M, Barekatain B, Dardashty A, *et al*. Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Journal of Research in Medical Sciences* 2019; 10.4103.

60. Nausheen S, Hussein F. Paracetamol Versus Ibuprofen in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm in Dubai Hospital. *Journal of MAR Pediatrics* 2022; Volume 2 Issue 5.

الملاحق (APPENDICES):

ملحق رقم (1): استمارة البحث:

استمارة البحث

رقم الاستمارة		الاسم
الجنس	○ ذكر	○ أنثى
وزن الولادة	العمر الحملي	العمر الزمني
ظروف الولادة	○ طبيعية	○ قيصرية

التقييم المخبري (قبل وبعد العلاج)										
UREA	CREAT	Glucose	PT	GOT	GPT	Blood culture	CRP	PLT	HB	WBC

استقصاء وجود القناة الشريانية السالكة		دراسة صدوية للدماغ (قبل العلاج وبعده)
الدراسة الصدوية (حجم القناة)	الإصغائيات القلبية (سماع النفخة القلبية)	
	○ نعم ○ لا	

الدواء المستخدم	
○ الأسيتامينوفين الفموي	○ الإيبوبروفين الفموي

المتابعة بعد العلاج		
انغلاق القناة بعد العلاج	مدة العلاج (عدد الأشواط)	التأثيرات الجانبية
○ نعم ○ لا		

ملحق رقم (2): نموذج الموافقة المستنيرة للمشاركين بالدراسة:

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

الموافقة المستنيرة على البحث

عنوان البحث:

مقارنة بين تأثير الأسيتامينوفين الفموي والإيبوبروفين الفموي في إغلاق القناة الشريانية السالكة لدى الخدج.

أنا الطبيبة فرح محمد أنور عبد النبي في قسم الأطفال في كلية الطب البشري – جامعة دمشق.
أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى مقارنة تأثير كل من الأسيتامينوفين الفموي والإيبوبروفين الفموي في إغلاق القناة الشريانية السالكة عند الخدج، مما يساعد على التوصل للعلاج الطبي والتدبير السليم للقناة الشريانية السالكة بهدف تقليل نسبة المراضة والوفيات لدى الخدج.

ويتضمن هذا البحث إجراء ما يلي:

1. أخذ القصة المرضية المفصلة.
2. إجراء الفحص السريري الكامل للطفل.
3. إجراء الفحوص المخبرية والاستقصاءات الشعاعية المشخصة.

أتوجه إليكم أهل الطفل وأؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات هامة حول موضوع البحث، وأؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز أسماء الأطفال المشاركين (أي إعطاؤهم أرقام دون ذكر الأسماء).

كذلك أتعهد بعدم إعطاء أي دواء تجريبي من شأنه أن يؤذي المريض، أو إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل. وأشير إلى أن الأطفال المشاركين لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال الطفل حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية بإشراك طفلكم في الدراسة أو عدمه، ويحق لكم أيضاً الانسحاب متى شئتم.

من يرغب بإشراك طفله في البحث فليسجل مشكوراً اسم طفله مع التوقيع كولي للأمر أسفل هذه الاستمارة.

الفوائد المتوقعة من البحث: التوصل للعلاج الطبي والتدبير الأمثل للقناة الشريانية السالكة بهدف تقليل نسبة المراضة والوفيات لدى الخدج.

المخاطر المتوقعة من البحث: تطور اختلاطات نتيجة التأثيرات الجانبية للأدوية المستخدمة.

التعويضات في حال حدوث مخاطر: في حال حدوث أي اختلاط ستتكفل المشفى بمتابعة ومعالجة المريض حتى التحسن.

الموافقة على المشاركة:

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

الرقم المتسلسل للطفل المشارك:

توقيع ولي الأمر: التاريخ: / /

ملاحظة: بالنسبة لأولياء الأمور الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، سيتم شرح هدف البحث لهم وأخذ موافقتهم شفهياً بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

Abstract

Background: Patent ductus arteriosus is a common cause of morbidity in preterm infants, if it does not close spontaneously, and most of them receive medical or surgical treatment to close it, as it causes hemodynamic disturbance and many important consequences. Although NSAIDs such as indomethacin and ibuprofen are the first choice in closure of the patent ductus arteriosus, but it can cause serious side effects, so acetaminophen has been suggested as a therapeutic alternative in the closure of the patent ductus arteriosus and several studies have been published on this.

Objective: The importance of this research comes from the fact that it compares the effect of both oral acetaminophen and oral ibuprofen in closing the patent ductus arteriosus in preterm infants, due to the lack of drug treatment represented by indomethacin and intravenous ibuprofen in our country. In addition to the fact that the oral route is preferred over the intravenous route in treatment this helps to achieve medical treatment and proper management of patent ductus arteriosus in order to reduce morbidity and mortality in preterm infants.

Methods: Randomized controlled trial was conducted including all preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit at the University Children's Hospital in Damascus during the admission period from 1/5/2021 to 30/4/2022 and who were diagnosed with patent ductus arteriosus. For two groups, oral acetaminophen was applied in the first group, and oral ibuprofen in the second group, and the two groups were compared in terms of results.

Results: The application of oral acetaminophen is useful in treating patent ductus arteriosus in preterm infants with a high success rate, as it was able to achieve a treatment success rate of 92.30% compared to the success rate of oral ibuprofen, which amounted to 88.46%.

Conclusion: Patent ductus arteriosus in preterm infants can be treated with oral acetaminophen and therefore it can be used in treatment because it is safer than NSAIDs, especially if there is contraindication to the use of ibuprofen.

Key words: patent ductus arteriosus, acetaminophen, indomethacin, ibuprofen, NSAIDs.

Syrian Arab Republic
Ministry of High Education
and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pediatrics

Comparison Between Effect of Oral Acetaminophen and Oral Ibuprofen on Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates

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

By

Farah M.Anwar Abdulnabi

Supervisor

Prof. Dr. Mohammad Nader Eid

Head of the department

Prof. Dr. Sameer Baqleh

2022-2023