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

دراسة تأثير المعالجة الوقائية بالفلوكونازول في الوقاية من الإنتانات الفطرية عند الولدان الخدج

رسالة علمية مقدمة لنيل درجة الماجستير في طب أمراض الخديج والوليد

إعداد طالبة الدراسات العليا

بشرى جهاد سلوم

إشراف

الأستاذ الدكتور مطيع كرم

كلية الطب البشري–جامعة دمشق

2023

كلمة شكر وتقدير

الحمدلله أولاً ودائماً وأبداً، الحمدلله الذي وفقني ورعاني طيلة مشوار الأعوام الخمسة في مشفى الأطفال الجامعي، وأسأله دوام الرعاية والتوفيق في قادم الأيام.

أتقدم بالشكر والامتنان لجميع أساتذتي الأطباء أصحاب الفضل خلال سنوات الاختصاص في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور مطيع كرم الذي تفضل بالإشراف على هذا البحث، وعلى ما بذله من جهد وما قدمه من نصح وإرشاد فكان لي المرشد والموجه، ممَا كان له الأثر الكبير في إنجاز هذا البحث على هذه الصورة، فجزاه الله عني خير العلم، مع خالص الشكر والتقدير ومع تمنياتي بدوام الصحة والعافية.

كما أتقدم بخالص شكري وتقديري إلى **الأستاذ الدكتور نادر عيد** رئيس شعبة الخديج والوليد في مشفى الأطفال على حسن المتابعة والتوجيه وتقديم العون والمساعدة طوال فترة الاختصاص، والذي تفضَل مشكوراً بالمشاركة قي لجنة الحكم على هذا البحث، وما قدمته من نصائح وملاحظات، لك مني كل الشكر والتقدير والاحترام.

كما أتقدم بجزيل الشكر إلى **الأستاذة الدكتورة غروب الخير** التي شرفتني بتقييم البحث من خلال المشاركة في لجنة الحكم وما قدمته من ملاحظات عملية وتوجيهات أسهمت في إثراء هذه الرسالة وإغناء قيمتها، لك مني كل الشكر والاحترام والتقدير.

ولا أودّ أن أنسى زميلاتي وزملائي الأطباء طلاب الدراسات العليا وكافة الكادر التمريضي والخدمي في المشفى عامةً وفي شعبة الخديج والوليد خاصةً، الذين كانوا الجنود المجهولين وراء إنجاز هذا البحث.

إهداء

إلى قطعة من قلبي تجوب السماء، قديسي، إلى من بفضله وصلت لما أنا عليه، لمن حنَ له القلب وهو تحت التراب رحمة الله عليه وألف سلام.....

أبي

إلى من جنتي عند قدميها، إلى من هي لي في الحياة ....حياة.

أمي

إلى ضحكات قلبي، إلى من تقاسمت معهم أيام السعادة والشقاء، إلى من كانوا دائماً يدفعونني إلى الأمام .....

أخوتي

إلى عائلتي الثانية ومن كانت وستبقى أجمل أقداري ..

وئام

فهرس المحتويات (CONTENTS):

العنوان	الصفحة
• **الملخص**	1
• **الجزء التمهيدي (الإطار العام)**	2
أولاً-المقدمة	3
ثانياً-الإشكاليات والتساؤلات البحثية	3
ثالثاً- هدف البحث وأهميته	4
ربعاً-حدود البحث	4
خامساً-مناهج البحث وأدواته	5
سادساً- مكونات البحث	6
سابعاً- الدراسات العالمية المرجعية	7
❑ **الجزء الأول(أدبيات البحث-المراجعة النظرية)**	9
- **المقدمة (Introduction)**	10
- **الخداج Prematurity**	11
• تعاريف و مصطلحات	11
• تصنيف الخدج Preterm classification	11
• مميزات الطفل الخديج	12
- **المناعة عند الوليد Neonatal Immunity**	14
• المناعة الخلطية Humoral Immunity	14
• المناعة الخلوية Cellular immunity	15
- **إنتان الوليد Neonatal_sepsis**	17
• إنتان الدم الباكر	17
• إنتان الدم المتأخر	17
- **الإنتان الفطري عند الوليد**	18
• العوامل المؤهبة للإنتان الفطري	18
- **طرق انتقال العدوى**	22
• آلية العدوى الفطرية عند الخدج	22

فهرس المحتويات (CONTENTS):

العنوان	الصفحة
- **الوبائيات Epidemiology**	24
- **أنواع الفطور الممرضة Organisms**	24
- **الأعراض السريرية والتشخيص التفريقي**	26
• الأعراض السريرية	26
• التشخيص التفريقي	28
- **التظاهرات السريرية_Clinical Manifestations**	28
- **التشخيص Diagnosis**	31
- **العلاج Treatment**	34
• **العلاج المضاد للفطريات**	36
- **الوقاية Prevention**	41
- **المراضة والوفيات**	43
• المراضة Morbidity	43
• الوفيات Mortality	44
❑ **الجزء الثاني (منهج البحث وإجراءاته-الدراسة العملية)**	45
-الفصل الأول-مواد وطرائق البحث (Materials and Methods)	46
1.تصميم البحث	46
2.مكان وزمان البحث	46
3.جمهرة البحث	46
4.عينة البحث	46
5.طريقة البحث	47
6.الدراسة الإحصائية	47
7.الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة	48
-الفصل الثاني-النتائج(Results)	48
❑ **لدراسة الإحصائية الوصفية**	49
1. توزع أفراد العينة حسب تطبيق فلوكونازول	49
2. توزع أفراد العينة حسب الجنس	49

فهرس المحتويات (CONTENTS):

العنوان	الصفحة
3. توزع أفراد العينة حسب طريقة الولادة	50
4. توزع أفراد العينة حسب وزن الولادة	51
5. توزع أفراد العينة حسب العمر الحملي	52
6. توزع أفراد العينة حسب الحاجة لتهوية آلية	53
7. توزع أفراد العينة حسب الحاجة لTPN	53
8. توزع أفراد العينة حسب استخدام CV\UVC	54
9. توزع أفراد العينة حسب استخدام الصادات	54
10. توزع أفراد العينة حسب تطبيق الستيروئيدات	54
11. توزع أفراد العينة حسب الحاجة لعمل جراحي	55
12. توزع أفراد العينة حسب العدوى الفطرية	55
13. توزع أفراد العينة حسب مدة الاستشفاء	56
14. توزع العقابيل لدى أفراد العينة	57
❑ **الدراسة الإحصائية الاستدلالية:**	58
1. دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة من حيث العمر الحملي	58
2. دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة من حيث الحاجة للتهوية الآلية	59
3. دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة من حيث الحاجة ل TPN	60
4. دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة من حيث تطبيق الستيروئيدات	60
5. دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة من حيث استخدام CV\UVC	61
6. دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة من حيث العدوى الفطرية	62
7. دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة من حيث توقيت العدوى الفطرية	63
8. دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة من حيث مدة الاستشفاء	64
9. دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة من حيث حدوث العقابيل	65
10. دراسة الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية حسب فئات الوزن	66
11. دراسة الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية حسب فئات العمر الحملي	69
12. دراسة العلاقة بين العدوى الفطرية وظهور عقابيل	73

فهرس المحتويات (CONTENTS):

العنوان	الصفحة
13. دراسة العلاقة بين العدوى الفطرية وظهور عقابيل حسب فئات الوزن	74
14. دراسة العلاقة بين العدوى الفطرية وظهور عقابيل حسب فئات العمر الحملي	77
15. التأثيرات الجانبية للفلوكونازول	81
-الفصل الثالث-المناقشة(Discussion)	82
• المقارنة مع الدراسات العالمية	86
▪ محددات وصعوبات الدراسة	90
الفصل الرابع-الاستنتاجات (CONCLUSIONS)	90
- الفصل الخامس-المقترحات والتوصيات (Suggestions and Recommendations)	91
• **المراجع(References)**	92
• **الملاحق(Appendices)**	99
• **Abstract**	101

قائمة الجداول (LIST of TABLES) :

العنوان	الصفحة
جدول (1): تصنيف الأطفال الخدج	12
جدول (2): توزع العينة حسب تطبيق الفلوكونازول.	49
جدول (3): توزع العينة حسب فئات وزن الولادة.	51
جدول (4): توزع العينة حسب العمر الحملي	52
جدول (5): توزع العينة حسب الحاجة لاستخدامCV|UVC.	54
جدول (6): توزع العينة حسب استخدام الصادات	54
جدول (7): توزع العدوى الفطرية حسب وقت ظهورها	56
جدول (8): توزع العينة حسب مدة الاستشفاء	56
جدول (9): أنماط االعقابيل وتوزعها لدى أفراد العينة	57
جدول (10): الفرق بين المحموعتين من حيث العمر الحملي	58
جدول (11): الفرق بين المجموعتين حسب الحاجة للتهوية الآلية	59
جدول (12): الفرق بين المجموعتين من حيث الحاجة للTPN	60
جدول (13): الفرق بين المجموعتين حسب تطبيق الستيروئيدات	60
جدول (14): الفرق بين المجموعتين حسب استخدام ال CV\UVC	61
جدول (15): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية	62
جدول (16): الفرق بين المجموعتين حسب توقيت حدوث العدوى الفطرية	63
جدول (17): الفرق بين المجموعتين حسب مدة الاستشفاء	64
جدول (18): الفرق بين المجموعتين حسب حدوث العقابيل	65
جدول (19): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج VLBW	66
جدول (20): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج LBW	67
جدول (21): ملخص الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عندLBW+ VLBW	68
جدول (22): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج very preterm	69
جدول (23): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عندModerately preterm	70
جدول (24): نسبة العدوى الفطرية بين المجموعتين حسب فئات العمر الحملي	72
جدول (25): العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل	73
جدول (26): العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل عند VLBW	74

قائمة الجداول (LIST of TABLES) :

العنوان	الصفحة
جدول (27): العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل عند LBW	75
جدول (28): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل حسب فئات الوزن	76
جدول (29): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند very preterm	77
جدول (30): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند Moderately preterm	78
جدول (31): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند Late preterm	79
جدول (32): ملخص علاقة العقابيل بالعدوى الفطرية حسب العمر الحملي	80
جدول (33): الفرق بين المجموعتين من حيث ارتفاع خمائر الكبد والبيلروبين	81
جدول (34): مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية السابقة	89

قائمة الأشكال (LIST of FIGURES):

العنوان	الصفحة
شكل (1): الاستجابة المناعة الخلوية والخلطية لدى الوليد	16
شكل (2): توقيت الإنتان الفطري والجرثومي لدى VLBW	18
شكل (3): عوامل الخطر لخمج المبيضات لدى الخدج	21
شكل (4): الآلية الإمراضية في العدوى الفطرية لدى الوليد	23
شكل (5): Invasive candidiasis infection	31
شكل (6): خوارزمية علاج إنتان المبيضات	35
شكل (7): مقاربة ICI لدى الوليد	40
شكل (8): آلية تأثير مضادات الفطور	41
شكل (9): NDI لدى الخدج بوزن < 1000 غ مع إنتان الدم والمقارنة بمجموعة بلا إنتان	44
شكل رقم (10): توزع العينة حسب مدة الاستشفاء	56
شكل رقم (11): توزع المجوعتين حسب العمر الحملي	58

قائمة المخططات (LIST of CHARTS) :

العنوان	الصفحة
مخطط (1): نسبة الوفيات المترافق مع ICI لدى الخدج ELBW	44
مخطط (2): توزع العينة حسب الجنس بين المجموعتين	49
مخطط (3): توزع العينة حسب طريقة الولادة بين المجموعتين.	50
مخطط (4): توزع العينة حسب الوزن	51
مخطط (5): توزع العينة حسب العمر الحملي	52
مخطط (6): توزع العينة حسب الحاجة للتهوية الآلية	53
مخطط (7): توزع العينة حسب الحاجة لTPN	53
مخطط (8): توزع العينة حسب تطبيق ستيروئيدات.	54
مخطط (9): توزع العينة حسب الحاجة لعمل جراحي.	55
مخطط (10): توزع العدوى الفطرية حسب وقت ظهورها	56
مخطط (11): أنماط االعقابيل وتوزعها	57
مخطط (12): الفرق بين المجموعتين حسب الحاجة للتهوية الآلية	59
مخطط (13): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية	62
مخطط (14): الفرق بين المجموعتين حسب توقيت حدوث العدوى الفطرية	63
مخطط (15): الفرق بين المجموعتين حسب حدوث العقابيل	65
مخطط (16): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج VLBW	66
مخطط (17): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج LBW	67
مخطط (18): ملخص الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند LBW وVLBW	68
مخطط (19): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج very preterm	69
مخطط (20): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند Moderately preterm.	70
مخطط (21): الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج late preterm.	71
مخطط (22): نسبة العدوى الفطرية بين المجموعتين حسب فئات العمر الحملي	72
مخطط (23): العلاقة بين العدوى الفطرية وتطور العقابيل	73
مخطط (24): العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل عند VLBW	74
مخطط (25): العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل عند LBW	75
مخطط (26): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل حسب فئات الوزن	76

قائمة المخططات (LIST of CHARTS) :

العنوان	الصفحة
مخطط (27): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند very preterm	77
مخطط (28): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند Moderately preterm.	78
مخطط (29): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند Late preterm	79
مخطط (30): ملخص علاقة العقابيل بالعدوى الفطرية حسب العمر الحملي	80

قائمة الاختصارات (LIST of ABBREVIATIONS):

LBW	Low birth weight
VLBW	Very low birth weight
ELBW	Extremly low birth weight
TPN	Total parenteral nutrition
NPO	Nil per os
NEC	Necrotising enterocolitis
PVL	Periventricular leukomalacia
NICU	Neonatal intensive care unit
ICI	Invasive candida infection
PCR	Polymerase chain reaction
CRP	C-reactive protein
CSF	Cerebrospinal fluid
CP	Cerebral palsy
RNA	Ribonucleic acid
DNA	Deoxy Ribonucleic acid
E.Coli	Escherichia coli
GBS	Group B streptococcus
IgA	Immunoglobulin A
IgM	Immunoglobulin M
IgG	Immunoglobulin G
NDI	Neurodevelopmental impairment
ANC	Absolute neutrophil count
BDG	Beta-D-glucan
PPIs	Proton pump inhibitors
CFU	colony-forming units

الملخص

المقدمة: على الرغم من تحسن استراتيجيات العناية المركزة بحديثي الولادة، والمعالجة الفعالة المضادة للفطور، ما يزال الإنتان الفطري بازدياد ويسبب مراضة ووفيات عالية بين الأطفال الخدج، خاصة صغيري وزن الولادة الشديد. هذه الفئة عالية الخطورة يمكن أن تستفيد استفادة كبيرة من الإجراءات الوقائية.

تشكل الوقاية من العدوى الفطرية عند حديثي الولادة غير الناضجين أهمية كبيرة. أظهرت العديد من الدراسات السابقة أن للفلوكونازول الوقائي أثر إيجابي في منع العدوى الفطرية لدى الولدان الخدج.

الأهداف: تهدف هذه الدراسة لتقييم مدى فعالية وأمان استخدام الفلوكونازول في الوقاية من الإنتانات الفطرية الغازية لدى الأطفال الخدج.

الطرائق: لقد أجرينا دراسة مستقبلية معشاة محكومة بالشاهد في وحدة العناية المركزة الخاصة بحديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، ولمدة عام واحد (بدءاً من شهر حزيران 2020). ضمت هذه الدراسة 232 طفل خديج، قُسموا عشوائياً بالأيام الخمسة الأولى من الحياة لتلقي إما فلوكونازول وقائي وريدياً بجرعة 6 مغ اكغ مرتين أسبوعياً، أو تلقي الدواء الغفل (محلول ملحي)، حتى التخريج ،الوفاة، أو الحاجة للمعالجة بمضادات الفطور الجهازية بسبب تطور إنتان فطري غازي. أخذنا زروعات أسبوعية من كافة المرضى.

النتائج: كان معدل الإنتان الفطري عبر العزل الإيجابي للفطور من الدم، البول، أو السائل الدماغي الشوكي أقل لدى مجموعة الفلوكونازول منها لدى مجموعة الشاهد (22.4% مقابل 77.6%، p–value=0.00<0.05). كانت نسبة الوفيات والمراضة أقل بصورة واضحة لدى مجموعة الفلوكونازول منها لدى مجموعة الشاهد (25.9% مقابل 39.7%، p value= 0.025<0.05) . لم توثق أي تأثيرات جانبية للمعالجة بالفلوكونازول.

الاستنتاج: التقديم الوقائي للفلوكونازول لدى الخدج يقلل من حدوث الإنتانات الفطرية وكذلك يقلل المراضة والوفيات المرتبطة بها.

الكلمات المفتاحية: إنتان فطري، فلوكونازول وقائي، ولدان خدج.

الجزء التمهيدي
(الإطار العام)

أولاً–المقدمة:

تُعدُ الإنتانات الفطرية سبب هام للممراضة والوفيات عند الأطفال الخداج، إذ تعد من أهم اختلاطات العناية المركزة الخاصة بحديثي الولادة، ويرتبط حدوثها بمجموعة من العوامل أهمها الخداجة بالإضافة لقلة نضج الجهاز المناعي لدى حديثي الولادة وكثرة الإجراءات والتداخلات الغازية منها التنبيب الرغامي، القثاطر الوريدية المركزية، استعمال الصادات واسعة الطيف، استخدام الستيروئيدات بعد الولادة، واستخدام التغذية الوريدية TPN كلها تعتبر عوامل خطر للاستعمار الفطري.

تترافق الإنتانات الفطرية مع نسبة وفيات عالية، وقد تصل نسبة الوفيات ممن لديهم إنتان غازي بالمبيضات البيض ICI لحوالي 30%.

من هنا تبرز أهمية اتخاذ إجراءات وقائية للحد أو التقليل من حدوث الإنتانات الفطرية الغازية لديهم وبالتالي التخفيف من العقابيل والوفيات الناتجة عنها.

ثانياً– الإشكالية والتساؤلات البحثية:

على الرغم من المعالجة الفعالة والمتطورة بمضادات الفطور، فإنه ما يزال معدل الإنتان الفطري الجهازي بازدياد لدى الخدج بوحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة Nicu، إذ يشكل الإنتان الفطري 6% من إنتان الدم المتأخر لدى الخدج، والذي يتظاهر بأعراض وعلامات مخاتلة، ومعظم الإنتانات الفطرية عند الأطفال الخداج نتيجة سلالة المبيضات، إذ تُعدٌ عضويات متعايشة تستعمر سطح الجلد والأغشية المخاطية وتلتصق بسطوح القثاطر؛ تشكل المبيضات البيض تشكل 90% منها.

يُعدّ الخدج ذوو خطورة عالية لتطور الإنتان الفطري بسبب قلة نضج الجهاز المناعي لديهم، هشاشة الجلد والأغشية المخاطية، والذي يعتبر عامل الحماية الأول ضد استعمار العضويات و طول فترة الاستشفاء لديهم وما قد يحتاجونه خلال هذه الفترة من معالجات وإجراءات غازية طويلة الأمد داخل الNicu ، كالقثاطر الوعائية المركزية، التهوية الآلية،الاستخدام طويل الأمد للتغذية الوريدية، الصادات واسعة الطيف والحمية المطلقة عبر الفم لمدّة طويلة.

من المعروف أن الإنتان الفطري قد أسهم بازدياد معدل الوفيات بين الخدج، وقد وصلت نسبة الوفيات ممن لديهم إنتان غازي بالمبيضات البيض حوالي 30%، خاصة ممن أوزانهم أقل من1500 غرام، ناهيك عن تطور عقابيل مثل اضطراب التطور العصبي و تلين المادة البيضاء حول البطينات و اعتلال الشبكية عند الخدج.

إن تفادي هذه العقابيل و تخفيف معدل الوفيات بات هاجساً ذا أهمية كبيرة في وحدات العناية المركزة الخاصة بحديثي الولادة حول العالم خاصة الخدج، والذي دفع للقيام بأبحاث عديدة حول تطبيق معالجات قد تستخدم للحد أو التقليل من حدوث الإنتانات الفطرية الغازية. وبناءً عليه قمنا بتقديم الفلوكونازول وقائياً لدى الأطفال الخدج الذي قد يكون ذا فائدة في الوقاية من حدوث الإنتانات الفطرية لديهم.

ثالثاً–هدف البحث وأهميته:

يهدف هذا البحث لتحديد مدى فعالية دواء الفلوكونازول المضاد الفطري عندما يُطبّق وريدياً بشكل وقائي لدى الأطفال الخدج المقبولين في وحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة في تقليل معدل حدوث الإنتانات الفطرية لديهم و من ثم دراسة تأثيره في تقليل معدل الوفيات و المراضة المرتبطة بالإنتان الفطري.

رابعاً–حدود البحث:

1.لا يتوفر تنميط للفطور لتحديد أنواعها في مشفى الأطفال الجامعي.

2. حدوث الوفاة لدى بعض الخدج خاصة ELBW بسبب تدهور الوضع السريري لهم قبل إتمام مدّة الدراسة ومن ثم لم يتُدرس مدى فعالية الفلوكونازول لدى هذه المجموعة.

3. استُبعِد بعض الخدج من الدراسة بسبب قبولهم لدينا بعمر > 5 أيام نتيجة تحويلها من مشافي ومراكز صحية أخرى مما أثر على حجم جمهرة البحث والعينة المدروسة.

4. لا توجد قدرة على متابعة الخدج بعد التخريج على المدى البعيد لرصد العقابيل طويلة الأمد لديهم كصعوبات التعلم و التطور العصبي.

خامساً–مناهج البحث وأدواته:

1. تصميم البحث:

عبارة عن دراسة حشدية مستقبلية محكومة بالشاهد. في وحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة، مشفى الأطفال الجامعي بدمشق. بمدة عام من بداية شهر حزيران لعام 2020 وحتى إتمام الدراسة نهاية شهر أيار لعام 2021.

ويشمل جميع الأطفال الخدج (عمر حملي أقل من 37 أسبوع) من كلا الجنسين المقبولين بشعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال بعمر عند القبول أقل من 120 ساعة مع مراعاة معايير قبول واستبعاد محددة.

معايير القبول:

1. العمر عند البدء بالدراسة أقل من 120 ساعة.
2. سن الحمل للطفل أقل من 37 أسبوع حملي .
3. لا توجد تشوهات كبرى غير متوافقة مع الحياة لدى الطفل الخديج .
4. لا يوجد إنتان دم فطري مثبت بالزرع لدى الطفل الخديج قبل البدء بالدراسة.
5. أخذ الموافقة المستنيرة لأهل أو أوصياء الطفل المريض.

- معايير الاستبعاد:

1. العمر عند البدء بالدراسة أكثر من 120 ساعة.
2. سن الحمل للطفل أكثر من 37 أسبوع حملي .
3. وجود تشوهات كبرى غير متوافقة مع الحياة لدى الطفل الخديج.
4. وجود إنتان دم فطري مثبت بالزرع لدى الطفل الخديج قبل البدء بالدراسة .
5. رفض الأهل توقيع استمارة الموافقة على الدراسة.

2. طريقة البحث: شملت الدراسة الأطفال الخدج المقبولين في شعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي وقُسمت عينة الدراسة تقسيماً عشوائياً لمجموعتين (المجموعة الأولى تم تطبيق دواء الفلوكونازول وقائياً لهم وريدياً، والمجموعة الثانية لم يطبق لهم الفلوكونازول). طُبّق دواء الفلوكونازول بجرعة 6 مغ اكغ

مرتين أسبوعياً منذ الأيام الخمس الأولى من الحياة وطوال فترة الاستشفاء بغياب الإنتان الفطري المثبت بالزرع . تم متابعة الأطفال في عينة الدراسة سريرياً ومخبرياً وشعاعياً وذلك بعد إعلام ذوي الأطفال حول هدف الدراسة وأخذ موافقتهم المكتوبة على المشاركة.

أُخذت زروعات دم للطفل عند القبول ثم أسبوعياً طوال فترة الاستشفاء ،بالإضافة لأخذ زروعات بول و سائل دماغي شوكي بحال تطور تظاهرات إنتان دم سريرية ومخبرية لدى الطفل ، وزرع للمفرزات القصبية بحال وجود تنبيب أنفي رغامي، فضلاً عن تقييم كبدي طوال مدّة تطبيق الفلوكونازول. وتم مقارنة معدل حدوث الإنتانات الفطرية بين المجموعتين والاختلاطات بحال حدوثها. وقد سجلت النتائج على استمارات خاصة بالدراسة. عُولجت البيانات باستخدام برنامج Microsoft– Excel 2019 ، ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS إصدار رقم (25). وأخيراً تم عرضها وفق جداول ومخططات إيضاحية ملائمة، ومناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

سادساً–مكونات البحث:

- الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتضمن المراجعة النظرية لموضوع البحث .ويتحدث عن الطفل الخديج (التعاريف، والتصنيف، مميزات الطفل الخديج ومناعته) ، ثم عن الإنتان الفطري لدى الوليد (العوامل المؤهبة، آلية العدوى، أنواع الفطور، الوبائيات، الأعراض، طرق التشخيص، العلاج، المراضة والوفيات وطرق الوقاية) ، وذلك ليكون لدى القارئ الإلمام الوافي لمعظم أدبيات البحث.
- الجزء الثاني: وهو القسم العملي ويتضمن منهج البحث وإجراءاته، والدراسة العملية المتبعة للوصول للنتائج النهائية للبحث. ويشمل الفصول الآتية:

–مواد وطرائق البحث: وتتضمن تصميم البحث، مكان وزمان البحث، عينة البحث، طريقة البحث، الدراسة الإحصائية المتبعة، والاعتبارات الأخلاقية للبحث والموافقة المستنيرة.

–نتائج البحث: وتتضمن نتائج الدراسة الإحصائية الوصفية والتحليلية.

–المناقشة: وتتضمن استعراض النتائج التي توصلنا إليها، إضافة لمحددات وصعوبات الدراسة، ومقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

–الاستنتاجات: وتتضمن تلخيص لنتائج البحث والاستنتاجات المستقاة منها.

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

سابعاً–الدراسات العالمية المرجعية:

1. الفلوكونازول الوقائي ضد الاستعمار الفطري والإنتان الفطري الغازي لدى الخدج صغيري وزن الولادة الشديد(Dr. Tushar B Parikh. 2007): [87]

أجراها Dr. Tushar B Parikh سنة 2007 ، في الهند – جامعة مومباي. ضمت الدراسة 120 خديج بوزن أقل من 1500 غرام تم تقسيمهم لمجموعتين:

المجموعة الأولى ضمت 60 خديج، تم تطبيق الفلوكونازول منذ الأيام ال3 الأولى من حياة الخديج، بجرعة 3 مغ\كغ\يوم والمجموعة الثانية تم تطبيق Placebo (محلول ملحي). أُخذت زروعات أسبوعية من سوائل الجسم و مسحات من الجلد والأغشية المخاطية، تم رصد الإنتانات الفطرية والاستعمار الفطري الحاصل لدى المجموعتين.

2. الاستعمال الوقائي للفلوكونازول لدى الأطفال شديدي الخداجة (Deshuang Zhang .2021): [88]

أجراها Deshuang Zhang , سنة 2021 في الصين.

ضمت الدراسة 196 خديج من فئة VLBW تم تقسيمهم عشوائياً لمجموعتين، المجموعة الأولى(113 طفل) تم تطبيق الفلوكونازول لديهم، ومقارنة النتائج مع المجموعة الثانية مجموعة الشاهد (83 طفل) لم يتم تطبيق الفلوكونازول وقائياً لهم. أُخذت زروعات دم أسبوعياً ومقارنة حدوث الإنتانات الفطرية بين المجموعتين.

3. الفلوكونازول الوقائي لدى الخدج VLBW المقبولين في NICU (Harita Kirpal. 2015): [89]

أجراها Harita Kirpal عام 2015 في Fernandez Hospital في الهند. ضمت الدراسة 75 طفل خديج من الفئة VLBW (38 طفل تم تطبيق الفلوكونازول لهم بجرعة 6مغ\كغ\يوم خلال أول 72ساعة من الحياة ومجموعة الشاهد 37 طفل لم تأخذ فلوكونازول. تم أخذ مسحات وزروعات دم، بول، سائل دماغي شوكي و زرع قصبات عند

الأطفال على التهوية الآلية أسبوعياً، مع معايرة دورية لخمائر الكبد و البيلروبين، تم مقارنة حدوث الإنتانات الفطرية بين المجموعتين.

4. الفلوكونازول الوقائي ضد الاستعمار الفطري والإنتان الفطري الغازي لدى الأطفال الخدج (kaufman. 2001) : [79]

أجراها kaufman عام2001 ،جامعة Virginia، مدة الدراسة 30 شهر، ضمت 100 خديج بوزن < 1000 غرام، 50 خديج أخذوا فلوكونازول بجرعة 3مغ\كغ مدة 6 أسابيع و 50 خديج مجموعة الشاهد لم تأخذ الفلوكونازول، تم تقسيمهم عشوائياً، أُخذت زروعات دم أسبوعياً ومقارنة حدوث الإنتانات الفطرية بين المجموعتين.

الجزء الأول

(أدبيات البحث–المراجعة النظرية)

❖ المقدمة-(INTRODUCTION):

ترافقت التطورات الكبيرة التي حصلت في العقدين الأخيرين في مجال العناية الوليدية، التي أدت إلى ارتفاع معدل البقيا عند الخدج مع ارتفاع ملحوظ في معدلات حدوث الإنتان الفطري المكتسب، حيث بلغت نسبة الإنتانات الفطرية عند الخداج مع وزن ولادة أقل من 1500 غرام (4-3)%، و(16-4)% لدى الخدج بوزن ولادة أقل من 1000 غرام [1,2]. إذ يُعدّ الإنتان الفطري من أهم اختلاطات العناية المركزة الخاصة بحديثي الولادة، ويرتبط حدوثه بمجموعة من العوامل أهمها الخِداج بالإضافة لقلة نضج الجهاز المناعي لدى حديثي الولادة وكثرة الإجراءات والتداخلات الغازية كالتنبيب الرغامي، القثاطر الوريدية المركزية، استعمال الصادات واسعة الطيف، استخدام الستيروئيدات بعد الولادة، واستخدام التغذية الوريدية TPN كلها تعتبر عوامل خطر للاستعمار الفطري [3,4,5].

تشكل سلالة المبيضات النسبة الأكبر من الإنتان الفطري الغازي وتعتبر واحدة من أهم أسباب الوفيات والمراضة عند حديثي الولادة؛ حيث تصل نسبة الوفيات ممن لديهم إنتان غازي بالمبيضات حوالي 30% [6,7]. لاسيما عند الأطفال الخداج الذين وزنهم عند الولادة أقل من 1000غ [8].

يؤثر الإنتان الفطري على كل أعضاء الجسم وخاصة القلب، السبيل البولي والهضمي، شبكية العين والجهاز العصبي المركزي [5]. مما يؤهب لحدوث بعض الاختلاطات، مثل اضطراب التطور العصبي، تلين المادة البيضاء حول البطينات، اعتلال الشبكية عند الخدج، التهاب الكولون النخري والداء الرئوي المزمن [9].

بناءً على ما سبق، فإن تجنب تلك الاختلاطات المترافقة مع الإنتان الفطري بات يشكل أهمية رئيسية، وهناك العديد من الأبحاث الجارية حالياً حول معالجات وقائية، ومنها الفلوكونازول الوريدي لمنع تطور إنتانات فطرية لدى الولدان في وحدات العناية المركزة للولدان حول العالم [10].

فكان تقديمه تقديماً وقائياً للأطفال الخدج ناقصي وزن الولادة الشديد ذو فائدة كبيرة أُثبتت في تقليل معدل حدوث الإنتانات الفطرية بالعديد من الدراسات دون ترافقه مع حدوث تأثيرات غير مرغوبة أو تطور أنماط من المبيضات البيض المقاومة عند عالي الخطورة [11,12]. ويعد الفلوكونازول مضاد فطري من عائلة الآزولات، وهو دواء

ممتاز للوقاية؛ بسبب نصف عمره الطويل، تركيزه المرتفع بالأنسجة، قلة إلفته للدهون وانخفاض ارتباطه ببروتينات البلازما.

لحظنا ازدياداً ملحوظاً في تواتر حدوث إنتان الدم الفطري المكتسب بالسنوات الأخيرة في شعبة أمراض الوليد في مشفى الأطفال بدمشق، ومن هنا قررنا القيام بهذه الدراسة، التي تهدف إلى دراسة فعالية الفلوكونازول الوريدي في منع الإنتان الفطري الغازي وما يترتب عليه من اختلاطات لدى الأطفال الخدج في وحدة العناية المركزة الخاصة بحديثي الولادة.

❖ الخِدَاج (Prematurity):

تُعدّ الخداجة عامل هام للمراضة والوفيات خاصة لدى الخداج الشديد جداً (عمر حملي< 28 أسبوع) [13].

1. تعاريف عامة :

- الطفل الخديج (Preterm infant):

هو الوليد الحي قبل الأسبوع الحملي 37 أي أقل من 259 يوم حملي اعتباراً من أول يوم لآخر دورة طمثية [13].

-سن الحمل (Gestational Age):

عدد الأسابيع الكاملة التي انقضت ابتداءً من أول يوم لآخر دورة طمثية وحتى الولادة [13].

2. تصنيف الخدج Preterm classification :

تصنيف الخدج حسب الأسابيع الحملية وقت الولادة:

- الخداج المتأخر (late Preterm): يكون ما بين الأسبوع الحملي 37-34 من الحمل.
- الخداج المعتدل (Moderately Preterm): يكون ما بين الأسبوع الحملي 34-32 من الحمل.
- شديد الخداج (Very Preterm): عندما تحدث الولادة بين الأسبوع الحملي 28-32.
- الخداج الشديد جداً (Extremely Preterm): عندما تحدث الولادة بعمر حملي أقل من 28 أسبوع.

تصنيف الخدج حسب وزن الولادة BW classification:

- ناقص وزن الولادة الشديد جداً ELBW (Extremely low birthweight) : وزن الولادة للطفل الخديج أقل من 1000 غ.
- ناقص وزن الولادة الشديد VLBW (Very low birthweight) : وزن الولادة أقل من 1500 غ.
- ناقص وزن الولادة LBW (Low birthweight) : وزن الولادة أقل من 2500 غ.

جدول (1): تصنيف الأطفال الخدج [14].

	Birth weight
Low birth weight (LBW)	<2500 g
Very low birth weight (VLBW)	<1500 g
Extremely low birth weight (ELBW)	<1000 g
	Gestational age
Term	≥37 weeks
Late preterm	34 weeks to <37 weeks
Moderate preterm	32 weeks to <34 weeks
Very preterm	<32 weeks
Extremely preterm	<28 weeks

❖ أهم مميزات الطفل الخديج:

○ الجلد والأغشية المخاطية:

يعدّان الخط الأول في الدفاع ضد العوامل الممرضة، فالجلد الناضج يقي ويؤخر دخولها للجسم. فخلال الثلث الحملي الأخير، تنتج الغدد الزهيمة للجنين مادة دهنية تدعى الطلاء الدهني vernix caseosa، والتي ترطب الجلد، تحافظ على درجة الPH، وتحفظ حرارة الجسم بالإضافة لاحتوائها على ببتيدات وبروتينات فعالة ضد العضويات الممرضة، والخديج غالباً لا يملك طلاء دهني لأن إنتاجه يبدأ خلال الثلث الحملي الأخير [15].

الطفل الخديج يمتلك طبقات من الطبقة القرنية أقل بكثير مما يمتلكه وليد تمام حمل، ونضج الطبقة القرنية يحدث بتسارع أقل مما هو لدى الطفل تمام الحمل حيث يستغرق لدى الخديج 14–10 يوم [16] .

- **القلب والدوران:**

الضغط الرئوي لدى الطفل الخديج أعلى منه لدى تمام الحمل بسبب زيادة مقاومة الأوعية الرئوية، والضغط الجهازي منخفض نسبياً لديهم، وكذلك فإن القناة الشريانية لا تغلق جيداً وعرضة لإعادة فتحها مرة أخرى سامحة بالشنت بين الدوران الرئوي والجهازي [17].

تُعدّ جدر الشعيرات الدموية هشة وضعيفة لدى الأطفال الخدج، تلك الهشاشة بالتشارك مع نقص عوامل التخثر بدم الطفل الخديج يؤهب لسهولة التكدم والنزف، وخاصة النزف ضمن البطينات الدماغية.

- **السبيل التنفسي:**

التجويف الأنفي والسبيل التنفسي ضيق لدى الخديج والقفص الصدري طري مما يزيد المقاومة لدخول الهواء للرئتين لديه [18].

إنتاج السورفاكتانت منخفض مما يجعل الأسناخ الرئوية منخمصة والتبادل الغازي غير فعال.

منعكس السعال والآلية المنظمة لمعدل وعمق التنفس عبر تنبيه مركز التنفس في جذع الدماغ غير متطور بشكل جيد لدى الخديج، كل ما سبق يجعل الخديج عرضة للداء الرئوي المزمن، نوب توقف التنفس، متلازمة العسرة التنفسية ونقص الأكسجة [18].

- **الجهاز الهضمي:**

لدى الخديج ضعف بتناسق حركات المص والبلع والتي تبدأ عادةً بالأسبوع الحملي 34 وتصبح فعالة بشكل تام حوالي الأسبوع الحملي 37–36 [19].

قلة السطح المخاطي في أمعاء الخديج وقلة نضج الأمعاء يقلل السطح اللازم للهضم والامتصاص ويجعل الخديج على خطر زائد لالتهاب الأمعاء والكولون النخري، الوظيفة الكبدية ذات فعالية أقل في اقتران البيلروبين مما يزيد اليرقان لدى الخديج، نقص مخازن الغليكوجين بالكبد يحدد إنتاج السكر استجابة لنقص سكر الدم، وكذلك فإن عدم نضج الأنزيمات الكبدية يؤثر على استقلاب العديد من الأدوية [20].

- **الكلية:**

تتقص قدرة الكلية على طرح السوائل الزائدة بالجسم مما يؤهب لتشكل الوذمات وتتقص القدرة على حبس الصوديوم، الحماض الاستقلابي ينتج بسبب خسارة زائدة للبيكربونات بالبول وعدم القدرة على إفراز شوارد هيدروجين كافية بالبول، بالإضافة إلى أن الكلية غير الناضجة ذات قدرة متدنية على طرح بعض الأدوية السمية بسرعة [21].

- **الجملة العصبية:**

هشاشة الشبكة الوعائية في الطبقة تحت البطانة العصبية وتأرجح ضغط التروية الدماغي ومستويات الCo_2 يؤهب الخديج للنزف ضمن البطينات وتطور تلين المادة البيضاء حول البطينات(PVL) [22].

❖ المناعة عند الوليد Neonatal Immunity:

- **المناعة المكتسبة Adaptive Immunity:**

الغلوبولينات المناعية Immunoglobulin:

إن مستوى الغلوبولينات بالمصل لدى الجنين داخل الرحم تبقى متدنية (أقل من 100مغ\دل) حتى الأسبوع 18– 20من الحمل.

معظم مستويات الغلوبولينات الموجودة لدى الوليد هي من نمط الIgG الذي يعبر المشيمة بالثلث الأخير من الحمل، أما الغلوبولينات IgM–IgA–IgD–IgE لا تعبر المشيمة، والطفل الخديج لديه مستويات منخفضة من الIgG بسبب نقص الفترة الزمنية اللازمة لعبوره خلال الحمل وقلة مستويات إنتاجه، مما يضعف فعالية البلعمة تجاه معظم العضويات [23].

هناك نقص بتوافر الخلايا المنتجة للغلوبولين المناعي IgA في أمعاء الرضع حتى ما بعد الشهر الأول من الحياة، وهذا أوضح عند الخدج مما يجعلهم على خطر عالي لالتهاب الأمعاء والكولون النخري بسبب نقص الIgA [23].

- **المناعة الفطرية innate immunity:**

تتضمن المكونات الخلوية للجهاز المناعي اللمفاويات (خاصة العدلات Neutrophils)، وحيدات النوى، البالعات Macrophages، الخلايا التغصنَية Dendritic (Dcs) والخلايا القاتلة [23].

الوظائف المتنوعة لهذه الخلايا تتضمن البلعمة، تقديم المستضد والسمية الخلوية cytotoxicity. ومعظمها تكون متدنية عند حديثي الولادة [23]:

✓ الخلية التائية T cell:

إن استجابة الخلايا التائية عند الوليد تمام الحمل أو الخديج تكون ضعيفة بالمقارنة مع البالغين وهذا يتظاهر بتناقص إنتاج اللمفوكينات الخاصة وبتناقص مستقبلات الخلايا التائية [23].

✓ الخلايا القاتلة Natural Killer:

يكون العدد الإجمالي لهذه الخلايا عند الوليد طبيعياً، ولكن وظيفتها تكون أقل مما عليه عند البالغين، يزيد الانترلوكين2 من الوظيفة السامة لهذه الخلايا لتصبح مقاربة لما عليه عند الكبار، ولكن هذا التأثير قد يكون غير نوعي علماً أن هذه الخلايا تشكل حوالي 15% من اللمفاويات عند الكبار وهي خلية كبيرة الحجم وحبيبية وعلى سطحها مستضدات مشابهة ل T Cell [23].

✓ وحيدات النوى Monocyte :

تكون وحيدات النوى عند الوليد طبيعية من حيث العدد ووظيفة الابتلاع والقتل الجرثومي وتقديم المستضدات، ولكن هناك نقص في وظيفة الانجذاب الكيماوي مما يسبب تناقص تحرر هذه الخلايا إلى مواقع الالتهاب. هناك معلومات قليلة متوفرة عن البالعات الموجودة في النسج عند الوليد، ولكن يبدو أن هناك نقص في إنتاج السيتوكينات من الخلايا التائية مما يؤدي إلى نقص وظيفة البالعات ولكن هذا يحتاج إلى دارسات أعمق [23].

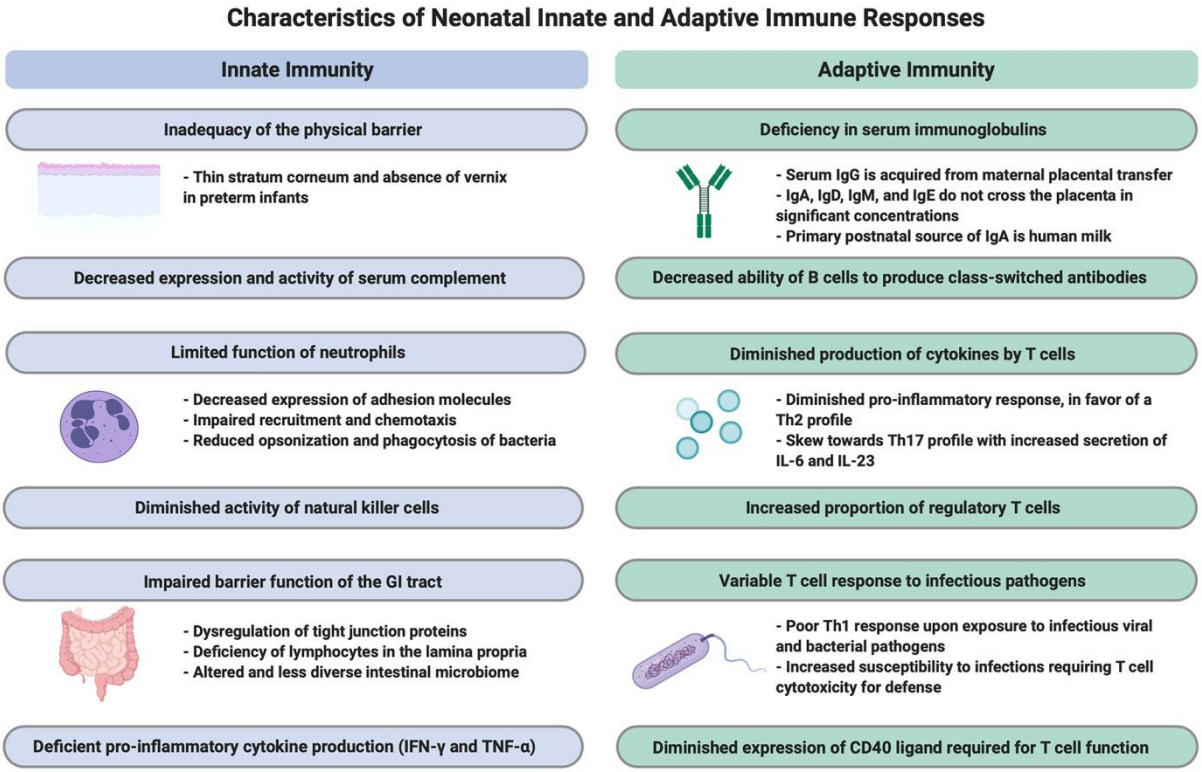
✓ كثيرات النوى Neutrophils:

الخلل الأكثر وضوحاً في وظيفة العدلات عند الوليد هو نقص في العدلات، ونقص قدرتها على الهجرة إلى مواقع الالتهاب [23].

✓ وسائط الالتهاب Mediators of inflammation:

يكون سبيل المتممة قليل الفعالية عند الوليد مقارنة مع البالغين، ويوجد تناقص خفيف في فعالية سبيل المتممة الكلاسيكي [23].

تشترك العوامل السابقة كلها مع بعضها لتؤدي إلى تأخير الاستجابة الالتهابية وإضعاف الجهاز المناعي عند الوليد، ومن ثمّ يكون أكثر عرضة للإصابة بالإنتانات.



شكل (1): الاستجابة المناعة الخلوية والخلطية لدى الوليد [24].

إنتان الوليد Neonatal sepsis:

متلازمة سريرية مع تبدلات هيموديناميكية وتظاهرات سريرية جهازية أخرى تنتج عن وجود العضويات المجهرية الممرضة (في سوائل الجسم، كالدم، السائل الدماغي الشوكي) في الشهر الأول من الحياة[25].

يُعدّ إنتان الوليد سبب مهم للمراضة والوفيات لدى الولدان الخدج والولدان ناقصي وزن الولادة الشديد [26].

وقسم إنتان الدم عند الوليد حسب مدة التظاهر إلى نمطين:

1 .**إنتان الدم الباكر Early–Onset Sepsis:**

هو إنتان الدم الذي يحدث بأول 72 ساعة من عمر الوليد، وينتج عن انتقال العوامل الممرضة للوليد من الأم. إذ يمكن أن تحدث العدوى بانتشارها بالدم عبر المشيمة من أم مصابة، وبصورة أكثر شيوعاً بالطريق الصاعد من عنق الرحم [27,28].

تشمل الكائنات الحية الدقيقة الأكثر شيوعاً المرتبطة بإنتان الدم الباكر ما يلي [27,28]:

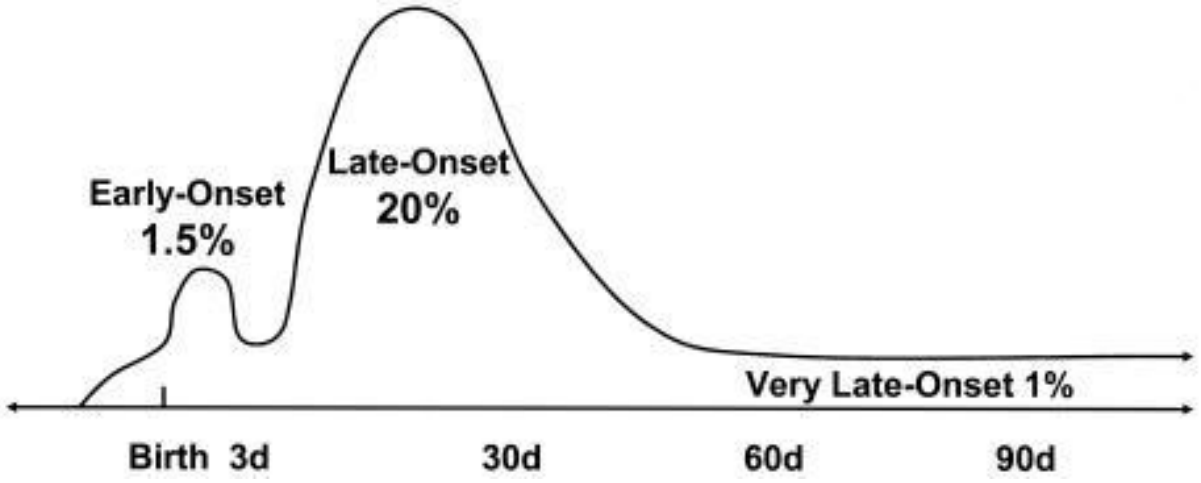
- ✓ العقديات B (GBS): بنسبة 45–40% عند تمام الحمل، و 25–20% عند الخديج.
- ✓ E.Coli : بنسبة 15–10% عند تمام الحمل، و 50% عند الخديج.
- ✓ المكورات العنقودية سلبية المخثراز.
- ✓ المستدمية النزلية.
- ✓ الليستريا المستوحدة.

2 . **إنتان الدم المتاخر Late–Onset Sepsis:**

هو إنتان الدم الذي يحدث بعد أول 72 ساعة من عمر الوليد، المدة (90–4) يوم من الحياة، ويُكتسب من البيئة المحيطة [29,30]. وتتضمن الكائنات الحية المتهمة بالإنتان المتاخر ما يلي [29,30]:

- ✓ العنقوديات سلبية المخثراز: 50%.
- ✓ العنقوديات المذهبة: 7%.

- ✓ GBS: 1%.
- ✓ جراثيم سلبية الغرام: 40–20% (E.Coli الأشيع).
- ✓ الفطور: 28–5% وتصيب بشكل أساسي الخدجVLBW(المبيضات البيض الأشيع).



شكل(2): توقيت الإنتان الفطري والجرثومي لدى VLBW [31].

الإنتان الفطري عند الوليد:

❖ العوامل المؤهبة للإنتان الفطري عند الولدان :

خطر الإنتانات الفطرية الغازية يُعد عالي عند الأطفال الخدج VLBW، وأعلى عند المولودين بأعمار حملية أصغر، غالباً ما يحتاج هؤلاء الاطفال المثبطين مناعياً إجراءات غازية عديدة منها: القثاطر الوريدية المركزية وأنابيب التنبيب الرغامي و يتعرضون للصادات واسعة الطيف والتغذية الخلالية لفترة طويلة، بالإضافة لتلقي بعضهم للستيروئيدات قبل الولادة ومثبطات الحمض المعدي. كل هذه العوامل تضعهم على خطر عالي للإنتانات الفطرية.

وسوف نفصل بهذه الأسباب:

- ✓ **الخداج ونقص وزن الولادة:**

كما ذكر سابقاً، بسبب عدم نضج الجهاز المناعي لدى الخدج، وجلدهم الرقيق غير الناضج الذي لا يؤمن لهم حماية كافية من العوامل الممرضة، ومدة الاستشفاء الطويلة داخل وحدة العناية المشددة يجعل الخدج عرضة

للإنتانات بصورة كبيرة وللإنتان الفطري خصوصاً. كما أن نقص وزن الولادة يرتبط ارتباطاً كبيراً مع زيادة معدل حدوث الإنتانات الفطرية [32].

- ✓ **الإجراءات الغازية Intensive care procedures :**

أصبحت المعدّات العلاجية والمراقبة الغازية جزءًا لا يتجزأ من وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة، تسبب أجهزة المراقبة عبر الجلد والأشرطة اللاصقة في كثير من الأحيان تلف الجلد السطحي مما يسهل غزو الكائنات الحيّة الدقيقة، وكما أن أنابيب التنبيب، القثاطر البولية، القثاطر الوريدية المحيطية، القثاطر الوريدية المركزية والقثاطر السرّية تتجاوز جميعها حاجز الجلد وتزيد من قابلية الإصابة بالعدوى الفطرية الجهازية عن طريق تأمين مدخل مباشر إلى مجرى الدم [33].

على الرغم من أن أجهزة مراقبة ضغط الدم داخل الأوعية الدموية قد تسبب إنتان الدم المنتشر، إلا أن الخط الوريدي المركزي المستخدم في التغذية الخلالية الكاملة هو إلى حد كبير الجهاز الأكثر أهمية المسؤول عن خمج الدم الفطري [34]، كما أن المعدّات مثل الأكمام الخاصة بضغط الدم، ومقاييس الحرارة، وحساسات قياس إشباع الأكسجين وغيرها من الأجهزة التشخيصية التي يتم مشاركتها بين الأطفال الرضع، قد تعمل أيضًا على تعزيز حدوث العدوى المتقاطعة [35].

- ✓ **الأدوية:**

الصادات Drugs: بالنسبة للمرضى الذين تلقوا علاج بالجيل الثالث من السيفالوسبورين أو الكاربابينيم في غضون 7 أيام قبل الإصابة، كانوا معرضين بشكل أكبر للإنتان الفطري، حيث أن الاستخدام المطَول للصادات يثبط الفلورا الطبيعية للجسم مما يسهل حدوث الاستعمار الفطري وبالتالي حدوث الخمج الجهازي [35] .

الستيروئيدات: استخدام الديكساميتازون في عسر التصنع القصبي الرئوي، لا يرتبط بزيادة كبيرة في حدوث أو تغيير نمط العدوى، ولكن تبين أن استخدام الستيروئيدات الجهازية بعد الولادة يزيد من الاستعمار الفطري ولكنه لا يزيد من الإنتان [35].

- ✓ **التغذية الخلالية Parenteral Nutrition:**

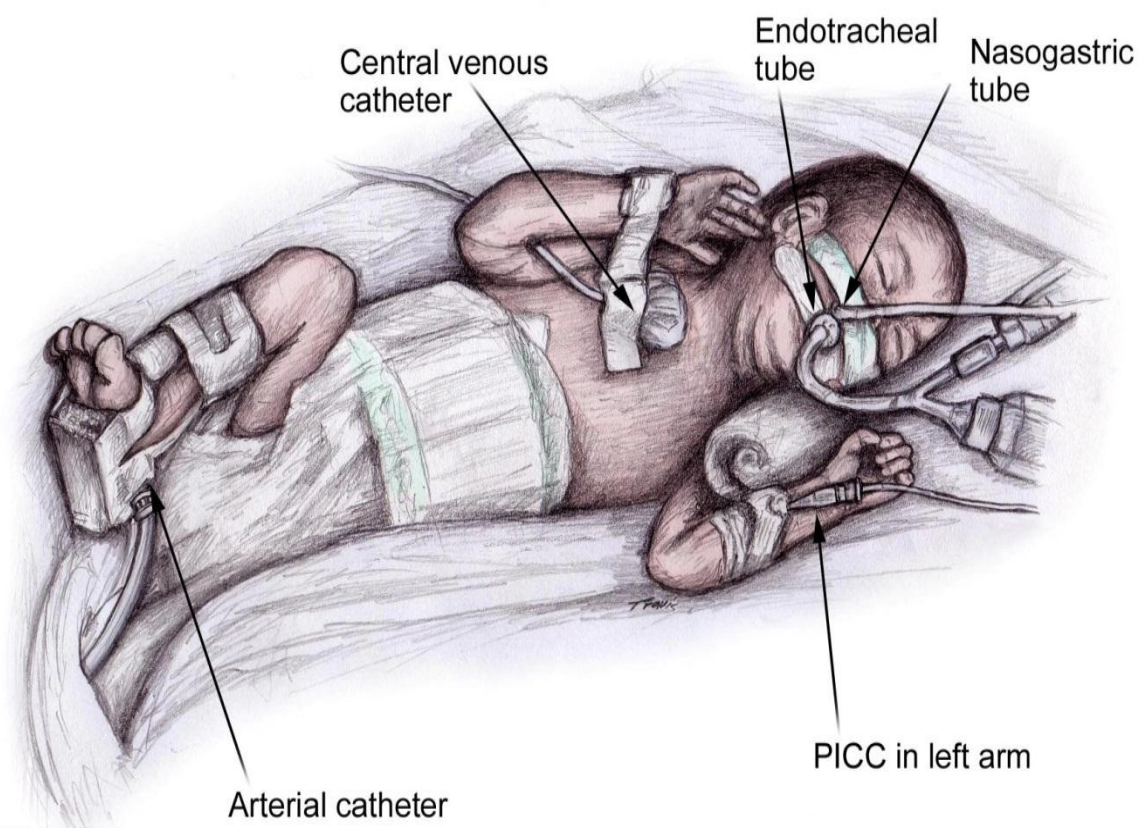
بالنسبة للمرضى الذين تلقوا التغذية الخلالية لمدة تزيد عن 5 أيام، زادت نسبة الإنتان الفطري لديهم ولا سيّما ممن تلقى منهم مستحلب دهني، بسبب ألفة الفطور للدهون [36].

- ✓ **Surgery الجراحة:**

أصبحت الأخماج الفطرية الغازية مصدراً رئيسياً للوفيات في وحدة العناية الجراحية، إذ إنّ المرضى لديهم خطر للغزو الفطري وليس كما كان يُعتقد سابقاً، حيث أن هؤلاء المرضى معرضون لفترات طويلة من التنبيب الرغامي (أكثر من 48 ساعة) ، واستخدام الصادات الوريدية واستخدام التغذية الخلالية، فلا بدَ من التحري المبكر وأخذ الاحتياطات اللازمة، إذ إنّ الاختبارات تفتقر إلى النوعية والحساسية [37].

عوامل أخرى موضحة بالصورة التالية:

- ✓ التهاب الأمعاء والكولون النخري.
- ✓ انتقاب الأمعاء.
- ✓ التهاب الجلد.
- ✓ مضادات مستقبلات الهستامين من النوع الثاني.



Risk Factors

Invasive therapies
Central vascular catheters
Endotracheal tube

Patient factors
Immature skin
Dermatitis
Colonization
Necrotizing enterocolitis
Focal bowel perforation
Cholestasis

Infusates
Parenteral nutrition
Lipid emulsions

Medications
Postnatal steroids
Broad-spectrum antibiotics
H2 antagonists

Fungal Infection
Sepsis
Urinary tract infection
Meningitis

End-Organ Dissemination
Endocarditis
Abscess formation
(kidneys, liver, brain, skin)
Endophthalmitis
Bone and joints

شكل(3): عوامل الخطر لخمج المبيضات لدى الخدج.

❖ طرق انتقال العدوى Mode Of Transmission Of Infection:

هناك طرق عديدة لانتقال العوامل الممرضة للولدان، ولكن من النادر حدوث الانتقال الفطري بشكل عامودي عبر المشيمة أثناء الحياة الجنينية أو عن طريق مجرى الولادة الطبيعية المستعمر بالفطور.

الأخماج الفطرية تنتقل عادة بشكل أفقي بمرحلة ما بعد الولادة على الشكل التالي:

تتكاثر الفطريات عن طريق نشر الأبواغ، غالبًا ما توجد هذه الأبواغ في الهواء والتربة، إذ يمكن استنشاقها أو ملامستها أسطح الجسم، وخصوصًا الجلد ولذلك عادة ما تبدأ الالتهابات الفطرية في الرئتين أو الجلد [38].

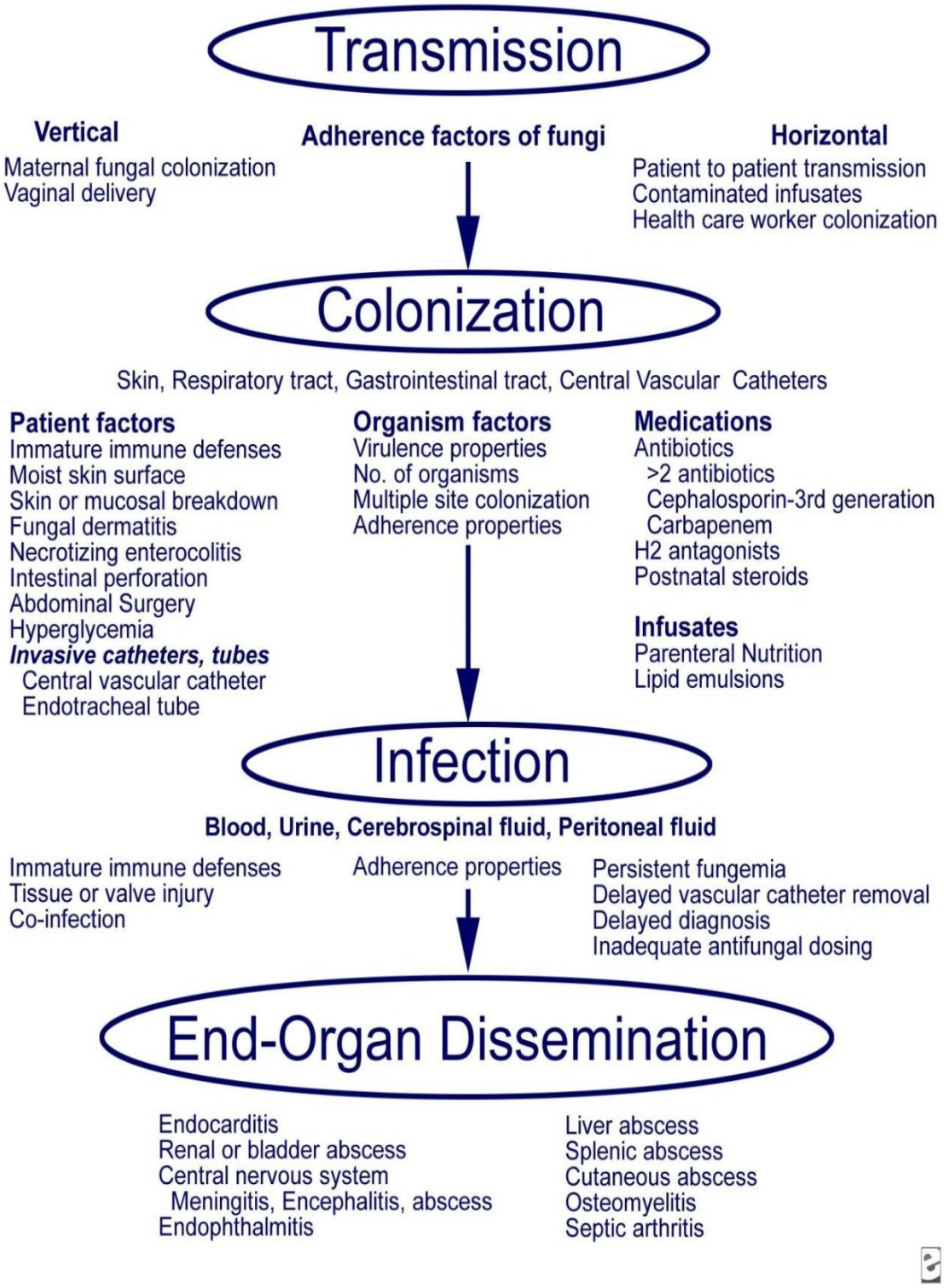
من بين المجموعة الواسعة من الأبواغ التي تهبط على الجلد أو التي تُستنشق في الرئتين، فإن معظم الأنواع لا تسبب العدوى، هناك أنواع قليلة تسبب العدوى فقط في الأشخاص الذين لديهم عوامل مؤهلة ذكرت سابقاً.

إن انتقال هذه الأبواغ للولدان يتم بصورة أساسية عن طريق ملامسة جلدهم بالأيدي الملوثة (الأم أو العاملين في مجال الرعاية الصحية) والأدوات الطبية المستعمرة بها أثناء الإجراءات الطبية كسحب الدم أو تركيب القثاطر الوريدية [38].

❖ آلية العدوى الفطرية عند الخدج:

- Adherence الالتصاق.
- Colonization الاستعمار.
- Dissemination الانتشار.

تسهل طبيعة الالتصاق والنمو البطيء للمبيضات قدرتها على الاستعمار والانتشار باالدوران الدموي وأنسجة الجسم قبل ظهور العلامات وأعراض الإنتان السريرية على الوليد، فعلى الأغلب عند ظهور الأعراض يكون الإنتان منتشراً [39]. تلعب الغليكوبروتينات السطحية دوراً في التصاق المبيضات، وأحد هذه البروتينات الغليكوبروتين INT1p الذي يلتصق بسطح كريات الدم البيضاء وبطانة الأوعية الدموية.



شكل (4) :الآلية الإمراضية في العدوى الفطرية لدى الوليد[31].

❖ الوبائيات Epidemiology:

تشكل الفطور حوالي (6–4)% من إنتان الدم المتأخر بمرحلة الوليد وتشكل الجراثيم سلبيات الغرام حوالي 48% والعنقوديات المذهبة حوالي 8%، وتعد المبيضات البيضاء أكثر أنواع الفطور عزلاً بنسبة حوالي 60% يليها المبيضات المرطية بنسبة 34% [40].

معدل انتشار داء المبيضات أعلى بعشرة أضعاف في حواضن العالم الثالث، ومن الممكن أن يعزى هذا الاختلاف إلى الاختلاف في الممارسات الطبية مثل استخدام الستيروئيدات ومضادات الهستامين من النوع الثاني (الرانتدين)، وممارسات التغذية والتعقيم بشكل خاص [41].

❖ أنواع الفطور الممرضة Organisms:

➢ المبيضات Candida:

المبيضات موجودة بشكل طبيعي على الجلد وبالجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي. وتشكل المبيضات البيض النوع الأكثر عزلاً من العينات السريرية، ولكن الأنواع الأخرى نلحظ وجودها بشكل متزايد حالياً، يجب اكتشاف داء المبيضات بشكل مبكر ومعالجته بسبب نسبة الوفيات العالية المرتبطة به، إذ سُجلت أكثر من (25%) من مجمل الإصابات المسجلة [42].

المبيضات غير المبيضات البيض هي مصدر قلق كبير لأنها شديدة الخطورة ومرتبطة ارتباطاً خاصاً بفشل المعالجة بسبب مقاومتها لمضادات الفطور المعتادة، إذ إنه في الآونة الأخيرة عُزلت المبيضات المرطية والمبيضات الجرداء ومبيضات كروستي من عينات دم الخدج وبصورة سريرية لا تختلف عن المبيضات البيض[43]. تسبب المبيضات مجموعة واسعة من الأمراض، والتشخيص السريري لخمج المبيضات الغازية ICI هو أمر بالغ الصعوبة، لأن معظم الأعراض والمظاهر السريرية المبكرة غير نوعية والزروعات تصبح إيجابية في وقت متأخر من سياق الخمج إذ يكون الإنذار وخيم [42].

- **المستخفيات Cryptococcus:**

المستخفية المورمة Cryptococcus neoforman هي السبب الأكثر شيوعاً لداء المستخفيات وغالباً ما يتم اكتساب العدوى عن طريق الاستنشاق، ذات الرئة بالمستخفيات تظهر بدون أعراض أو بأعراض غير نوعية مثل السعال والحرارة [42].

التهاب السحايا هو تظاهرة شائعة للخمج وخاصة في الرضع المصابين بالعوز المناعي، إن إيجابية مستضد المستخفيات (antigen serum cryptococca) هو معيار موثوق لتشخيص المرض المنتشر، علاج التهاب السحايا بالمستخفيات يتطلب مدة طويلة لتحقيق الشفاء على الأقل لمدة ثلاث إلى أربع أسابيع ويجب متابعة النمو العصبي للولدان بسبب تسجيل حالات من تدهور النمو العصبي.

إن عينات السائل الدماغ الشوكي للمرضى المشتبه بهم تبدي ازدياد بالكريات البيض دون علامات أخرى، يجب تحري مستضد المستخفيات وإجراء الزرع لمدة طويلة لأن زرع الفطر يظهر إيجابي بعد 21 يوم من الزرع [43].

- **الرشاشيات Aspergillus:** الرشاشيات هي من أكثر أنواع الفطور الغازية المعزولة، حوالي 200 نوع تسبب أمراض للإنسان، يأتي في المقام الأول [44]:
  - الرشاشية الدخناء Aspergillus fumigates: أكثر نوع من أنواع الرشاشيات عزلاً.
  - الرشاشية الصفراء Aspergillus flavus.
  - الرشاشية السوداء Aspergillus niger.

الرشاشيات يمكن أن تسبب إنتان دم منتشر أو التهاب القصيبات الهوائية أو داء الرشاشيات الناخر. عوامل خطورة للإصابة بداء الرشاشيات الغازي تتضمن نقص العدلات الطويل (أكثر من ثلاث أسابيع) أو خلل بوظيفة العدلات واستخدام الستيروئيدات والخباثات الدموية واستخدام الأدوية الكابتة للمناعة [44].

تتضاعف الصعوبات التشخيصية بسبب أنه لا توجد أعراض وعلامات مميزة وتشمل الأعراض المبكرة لداء الرشاشيات الرئوي الغازي السعال، الحمى، نفث الدم ونقص الأكسجة كما أن التغيرات الشعاعية على صورة الصدر تكون غير نوعية [44].

إن استرواح الصدر في المريض يجب أن يدفع الطبيب إلى استبعاد داء الرشاشيات الرئوي الغازي كسبب، وإن إجراء التصوير الطبقي المحوري يمكن أن يساهم بكشف العدوى بشكل مبكر، حيث في إحدى الدراسات انخفض وقت تشخيص داء الرشاشيات الغازي من سبعة أيام إلى يومين مما أدى إلى تخفيض معدل الوفيات، كما أن إجراء تنظير القصبات وأخذ خزعة من الرئة أدى إلى تحسن النتائج [44].

تشمل العلامات المشاهدة على الطبقي المحوري العقيدات المتعددة وعلامة الهالة (halo–sing) التي تظهر بشكل مبكر وعلامة هلال الهواء (air–crescent sign) التي تظهر عندما ترتفع العدلات. ما تزال خزعة الرئة هي المعيار الذهبي للتشخيص.

❖ الأعراض السريرية و التشخيص التفريقي:

الأعراض السريرية:

على الرغم من أن الخدج VLBW ممن لديهم خمج بالمبيضات يمكن أن يتظاهروا بعدة علامات غير نوعية وأعراض مرتبطة بالخمج البكتيري الغازي فإن أعراض وعلامات الخمج بالمبيضات غالباً ما تكون مخاتلة. يجب أن تُؤخذ الزروعات حالما اشتبه بإنتان الدم ويجب أن تعاد الزروعات بعد التقييم البدئي في حال لم يبدي الطفل تحسن سريري خلال 48 ساعة أو ساءت حالته.

تُلخص الأعراض والعلامات السريرية عند الخدج VLBW المصابين بداء المبيضات وفقاً للوقوع على النحو التالي [45,46]:

- قلة الصفيحات حديثة الظهور مع تعداد صفيحات أقل من 100, 000 (84%).
- نقص تعداد الصفيحات بنسبة 50 % .
- نسبة العادلات الناضجة إلى الكلية 0,2 أو أعلى (77%) .
- نوب توقف التنفس أو بطء القلب (63%) .
- زيادة الحاجة الأوكسجين (56%) .
- زيادة الحاجة للتهوية المساعدة (52%) .
- الخمول و\أو نقص المقوية (39%) .
- أعراض هضمية على سبيل المثال (تطبل بطن و براز مدمى) 30%.
- انخفاض ضغط الدم (15%) .
- عيار سكر الدم أكثر من 140 مغ ادل (13%) .
- تعداد كريات الدم البيضاء أكثر من 20 (12%) .
- حماض استقلابي (11%) .
- عدد العدلات المطلق (ANC) أقل من (1,5) أقل من (1500 ميكروليتر) (3%) .

التشخيص التفريقي: يشمل التشخيص التفريقي لداء المبيضات:

- تجرثم الدم بإيجابيات أو سلبيات الغرام.
- التهاب الأمعاء والكولون النخري.
- انثقاب الأمعاء البؤري.
- خراج.
- نزف داخل القحف.
- خثار القثطرة الوعائية المركزية.

التظاهرات السريرية Clinical Manifestations:

خمج مجرى الدم-دون توضع Bloodstream infection-Candidemia:

الرضع الذين لديهم قثاطر معرضون بشكل كبير للإنتان الفطري المنتشر، إذ تتشكل كرة فطرية في طرف القثطرة والتي تستهلك الصفيحات الدموية وتكون مصدراً للخثرات الفطرية، وتكون الأعراض والعلامات السريرية مشابهة لخمج الدم الجرثومي، وقد يتظاهر سريرياً بأعراض غير نوعية كالحمى، الوهن، زيادة بيليروبين الدم وضعف الرضاعة [41].

التهاب الجلد بالمبيضات Cutaneous Candidiasis:

يتظاهر بعد الولادة بطفح لطخي بثري حمامي مشابه لداء المبيضات الجلدي الخلقي. ويؤهب لذلك الخداج الشديد، الولادة الطبيعية، استعمال الستيروئيدات بعد الولادة وفرط سكر الدم. 70% من الخدج ELBW ممن لديهم التهاب جلدي بالمبيضات يطورون عدوى جهازية وانتشار فطري للدوران الدموي [47,48,49].

خراحات جلدية: يجب أخذ زرع منها وتفجيرها إذا استطب ذلك.

عدوى المسالك البولية Urinary tract infection:

عدوى المسالك البولية شائعة للغاية، وقد تنتقل المبيضات عبر الطريق الصاعد أو انتشار من مجرى الدم، يُقيّم الإنتان البولي الفطري عبر زرع عينة البول المأخوذة عن طريق قثطرة المثانة بطريق عقيمة (نمو≤ 10,000 CFU\mL أو البزل فوق العانة (نمو ≤ 1000 CFU\mL) [50].

تحليل البول ليس مفيداً في تشخيص الإنتان الفطري بسبب التأخير في تقيح البول وقلة إنتاج استيراز الكريات البيض. بحال كانت نتيجة زرع البول إيجابية للفطور عندها يجب إجراء إيكو للكليتين لكشف الفطور في الجهاز الجامع وكشف وجود خراجات كلوية [50].

داء المبيضات العصبي المركزي Central nervous candidiasis:

التهاب السحايا هو التظاهرة الأكثر شيوعياً في إنتانات الجملة العصبية يليها التهاب البطينات والخراجات الدماغية، بلغت نسبة انتشار التهاب السحايا الفطري لدى الخدج صغيري وزن الولادة الشديد حوالي 1,6 % [51,52]. والمعدل الحقيقي أعلى من ذلك لعدم إجراء البزل القطني لدى الخدج صغيري وزن الولادة الشديد في بداية الخمج.

ذات الرئة بالفطور Fungal Pneumonia:

الإصابة الصدرية بالفطور تشكل موضع عالي الخطورة لخمج المبيضات الغازي ICI، يشكل تشخيص ذات الرئة صعوبة لدى الأطفال الخدج وتمام الحمل ممن هم على جهاز التهوية الآلية، بسبب تشابه المظهر الشعاعي للداء الرئوي المزمن، النخر الرئوي، تجمع السوائل والانخماص الرئوي مع ذات الرئة، يتم تشخيص ذات الرئة الفطرية عبر الزرع أو PCR [53].

الانتشار الانتهائي للأعضاء End–Organ Dissemination:

عندما يتظاهر الإنتان الفطري سريرياً، تكون العضويات قد انتشرت من الدم والبول وCSF لتتكاثر وتنمو في سوائل، أنسجة وأعضاء الجسم في عدة مواضع [54,55]. تتطلب هذه العدوى فترة علاج أطول من 6–4 أسابيع أو أكثر

ليتم حلها. تم الإبلاغ عن التهاب الشغاف في 15–5% من حالات داء المبيضات وكُشِف عن الخراج الكلوي في 5% من مرضى داء المبيضات وخراج التهاب الجهاز العصبي المركزي في 4% من داء المبيضات [54].

التهاب باطن المقلة Endophthalmitis يحدث بنسبة 6–3% من الولدان المصابين بداء المبيضات حيث يحدث على شكل آفات متعددة أو مفردة، صفراء بيضاء، مرتفعة مع حواف غير واضحة أو دائرية تقع في القاع الخلفي أو الزجاجي. قد يصيب عين واحدة أو كلتا العينين [56]. كان معدل الإصابة في السنوات الأخيرة أقل من 1% ربما بسبب العلاج المبكر والجرعات المناسبة والوقاية.

خراج الكبد Liver abscess: يحدث لدى 3% من المصابين بداء المبيضات وتكون النسبة أكبر عند وجود سوابق لسوء توضع القثطرة السرية في الكبد.

يجب إجراء تصوير إيكو للكبد إذا وجد سوابق سوء توضع للقثطرة الوريدية السرية، ضخامة كبد، أو تغير هام بنتائج معايرة أنزيمات الكبد، ومن أجل الولدان مع إنتان دم بالفطور مستمر أكثر من 5 أيام [57,58].

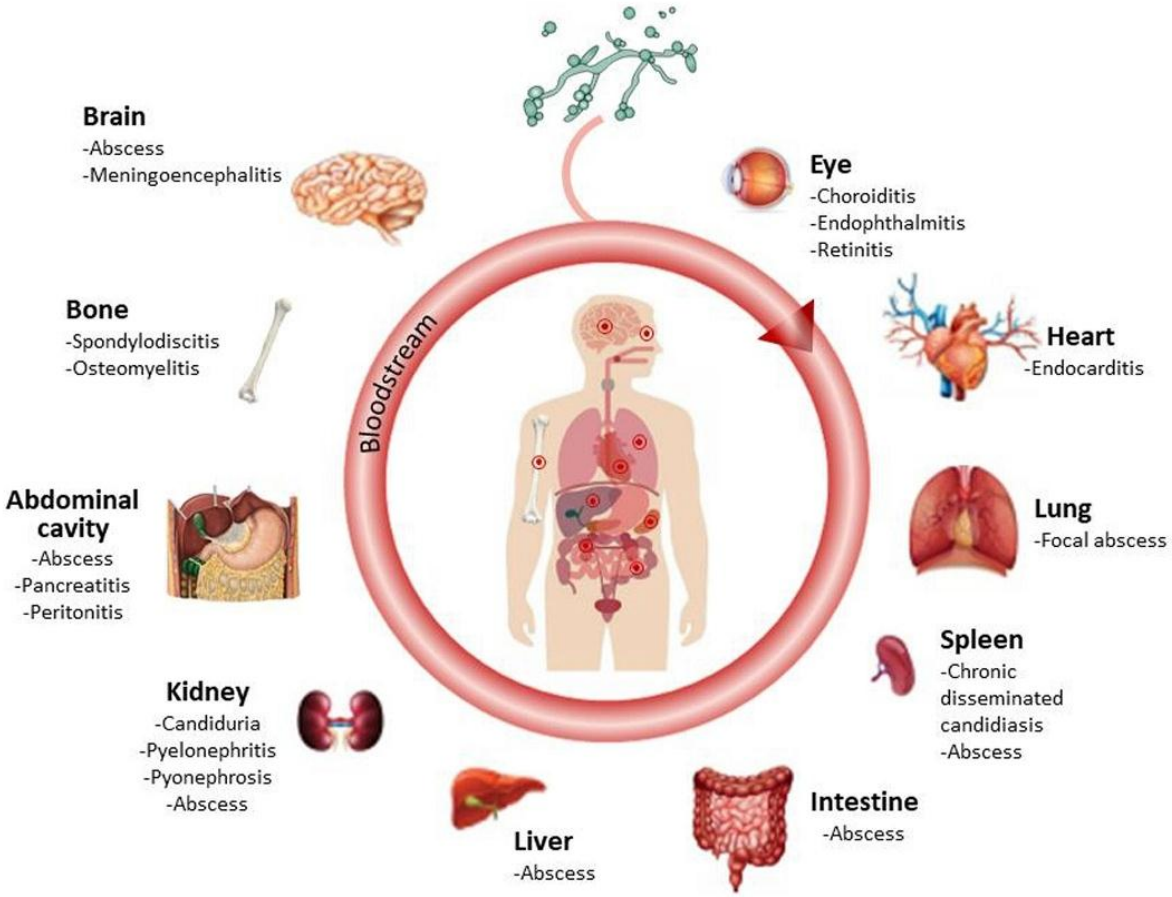
خراجات الطحال: يجب إجراء إيكو للطحال عند استمرار إنتان الدم بالفطور مدة أكثر من 5 أيام أو حدث ضخامة طحال.

ذات عظم ونقي Osteomyelitis:

نادراً ما يحدث ذات العظم والتهاب مفاصل بشكل معزول وغالباً ما يكون ثانوياً لانتشار دموي، يجب أن يؤخذ تقييم الوليد من أجل ذات عظم ونقي بعين الاعتبار ممن لديهم تحدد بحركة المفصل أو وجد تورم بالأطراف. يتم تأكيد التشخيص من خلال زرع السائل المفصلي أو أخذ رشافة العظم [59,60].

التهاب البرتوان Peritonitis:

قد يحدث التهاب البرتوان عند أي انثقاب للأمعاء وعند حدوث NEC وقد يكون اختلاط لأي عملية جراحية على البطن. المبيضات هي العضوية الأشيع في حالات التهاب البريتوان [61].



شكل(5): Invasive candidiasis infection [62].

❖ التشخيص Diagnosis:

يعدّ زرع الدم المعيار الذهبي في تشخيص الداء الفطري المنتشر على الرغم من انخفاض حساسيته، وحتى مع وجود أعضاء متعددة مصابة بداء المبيضات فإن إيجابية زرع الدم لا تتجاوز 50% [63].

حجم الدم القليل المستخدم للزرع عند الولدان يجعل عزل الفطور صعباً، عند تشخيص الداء الفطري على الأغلب يكون الإنتان منتشراً في عدة بؤر لذلك يجب عدم اعتبار زرع الدم الفطري تلوثاً مطلقاً [64]، وإن الوقت اللازم لكي يكون زرع الدم إيجابي بالمبيضات يحتاج حوالي 36 ساعة عند الرضع ويزيد إلى 48 ساعة عند تلقي الرضيع مضادات الفطور مع ملاحظة اختلاف هذه المدة حسب نوع الفطر [64].

التهاب السحايا الفطري هو الأصعب تشخيصاً من بين التهابات الفطور، إذ إنّ فقط 37% من الرضع المصابين بالتهاب سحايا بالفطور يكون لديهم زرع الدم إيجابي، وإن موجودات تحليل السائل الدماغي الشوكي تكون طبيعية في نصف الحالات، لذلك يجب انتظار زرع السائل الدماغي الشوكي لنفي أو تأكيد التشخيص [65].

عند المرضى الذين يعانون من داء المبيضات المستمرة الذي يستمر لأكثر من يومين، يجب إزالة القثطرة المركزية إذا بقيت. وفي المرضى الذين يعانون من داء المبيضات المستمر لمدة تزيد عن 5 أيام، كرر اختبار التحري عن االخراج بما في ذلك ما يلي:

- ✓ تخطيط صدى القلب.
- ✓ التصوير بالأمواج فوق الصوتية للكلى والرأس والكبد والطحال.
- ✓ البزل القطني.
- ✓ فحص العظام أو بزل المفاصل (إذا كانت الأعراض السريرية تستدعي ذلك).

نظرا لانخفاض حساسية الزرع في الكشف عن الداء الفطري، بدأ الباحثون في استكشاف طرق جديدة للتشخيص:

- **β-D-glucan-BDG:**

هو مكون في جدار الخلية الفطرية استخدم في تشخيص العديد من الفطور ومنها المبيضات، يمكن أن تكون مستويات Beta-D-glucan (BDG) مفيدة عند الرغبة في الحصول على معلومات إضافية حول الاستجابة للعلاج، إذ تنخفض مستويات BDG باستخدام العلاج المضاد للفطريات بمرور الوقت. وعلى الرغم من النتائج التجريبية الواعدة لهذه الطريقة فإن حساسيتها تبلغ حوالي 60% فقط [66].

- **Polymerase Chain Reaction (PCR):**

يعدّ تفاعل الPCR مفيداً بالكشف عن الأخماج الفطرية في مواقع أخرى (البول، البريتوان، الخراجات، التهاب الأمعاء والكولون النخري أو انثقاب الأمعاء البؤري) عندما يكون الاشتباه بالإصابة بالفطريات مرتفعاً على الرغم من

سلبية الزروعات. هذه الطريقة أعطت نتائج واعدة في الدراسات التجريبية ولكن حساسيتها تساوي أو أعلى بقليل من الزرع [67].

إن هذه الأساليب ما زالت تجريبية ولم يتم التحقق منها عند الرضع، وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييمها، وسوف نتحدث عن تشخيص التهاب السحايا لما له من خصائص منفردة.

عند الشك بالتهاب السحايا يجب إجراء فحص للسائل الدماغي الشوكي، لتحديد عدد الخلايا، البروتين، سكر البزل و قياس ضغط الانفتاح عند البزل وإجراء تلوين غرام والحبر الهندي للسائل الدماغي الشوكي والزرع.

في معظم حالات التهاب السحايا الفطري يكون هناك ارتفاعاً في عدد الخلايا على حساب الخلايا وحيدات النوى mononuclear بحوالي 200–20 خلية /ملم المكعب، ولكن في بعض الحالات تكون الزيادة على حساب الخلايا متعددة الأشكال وذلك عند الإصابة بالتهاب السحايا بالرشاشيات أو الفطريات الزيجية أو اللّسكرية الكاذبة أو البرعمية الملهبة للجلد [65].

مستوى بروتين السائل الدماغي الشوكي يكون مرتفعاً وسكر البزل يكون منخفض كما أن سكر الدم يكون منخفض بشكل عام، ومستوى حمص اللبن يكون مرتفع أيضاً في السائل الدماغي الشوكي.

يُعدّ زرع السائل الدماغي الشوكي المعيار الذهبي في تشخيص التهاب السحايا بشكل عام، ولكن في التهاب السحايا الفطري يمكن أن يكون الزرع سلبي، ويعود ذلك لبطء نمو الفطور بشكل عام وعدم التحري بدقة من جهة ثانية، يحتاج الزرع في المبيضات كي يكون إيجابياً من يومين إلى ثلاثة أيام، ولكن في بعض الأنواع كالنوسجة المغمدة يحتاج الزرع عدة أسابيع حتى تظهر إيجابيته، يمكن زيادة حساسية الزرع من خلال زيادة حجم السائل الدماغي المزروع فعلى الأقل يجب أن يكون حجم العينة من 30–10 ملم، ومن أجل الكشف المبكر عن التهاب السحايا يجب إجراء الاختبارات المصلية لمستضدات الفطور على السائل الدماغي الشوكي إلى جانب الزرع، مثل الكشف عن مستضد المستخفيات فزرع المستخفيات يحتاج إلى عدة أسابيع فعند الكشف عن مستضد المستخفيات يمكن تأكيد التشخيص والبدء بالعلاج دون انتظار الزرع، كما أن لكل نوع من أنواع الفطور مستضدات خاصة به

ولكن التكلفة المادية العالية تجعلها غير مستخدمة بشكل فعال، كما أنَّ ال PCR يمكن استخدامه أيضاً في التشخيص في بعض الحالات [63].

عند إجراء تصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي يظهر تعزيز سحائي واستسقاء دماغي ولكن هذه التغيرات الشعاعية غير نوعية، ويمكن في بعض الحالات التي يكون فيها التشخيص صعباً، أخذ خزعة سحائية لإجراء التشريح المرضي والزرع ولكن هذه الطريقة غير عملية وتحمل نتائج سلبية كاذبة [65].

❖ العلاج Treatment:

العلاج الفوري للرضع المصابين بالإنتانات الفطرية أمر بالغ الأهمية لتحسين الإنذار وتقليل الوفيات، تعمل مضادات الفطور بآليات متنوعة جداً على الفطور مثل التدخل في تخلق الحمض النووي الريبي (DNA وRNA) أو تثبيط تركيب الجدار الخلوي للخلية الفطرية أو غشاء الخلية [68].

اختيار المضاد الفطري المناسب وبالجرعات المناسبة أمر بالغ الأهمية وسوف نوضح خطة العلاج عند الاشتباه بداء المبيضات الغازي:

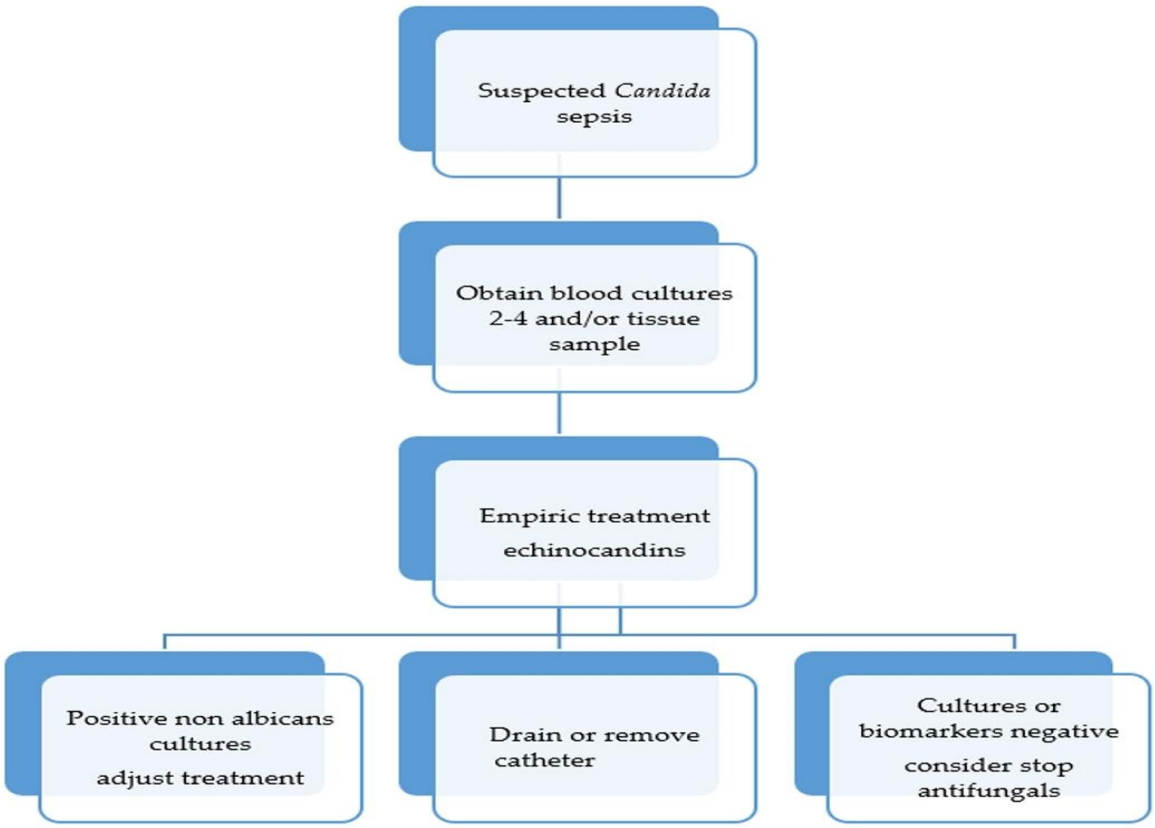
1. إزالة القثاطر الوريدية أو الشريانية أو أي بؤرة تشتبه أن تكون مكان الاستعمار الفطري واستخدام خط وريدي محيطي مؤقت لعدة أيام حيث يتم تلقي مضادات الفطور ريثما تأتي الزروعات سلبية [68].
2. يجب البدء بالعلاج بأحد مضادات الفطور التالية ريثما تأتي نتيجة الزرع [68]:

- الفلوكونازول 12 ملغ/كغ/اليوم (جرعة التحميل هي 25 ملغ/كغ).
- Amphotericin B deoxycholate بجرعة 1 ملغ/كغ/اليوم.
- Liposomal amphotericin B بجرعة 5 ملغ/كغ/اليوم.

3. يجب أخذ زروعات شاملة تشمل زرع بول، زرع السائل الدماغي الشوكي وزرعين للدم بفاصل 24 ساعة أو أكثر، كما يوصى بإجراء فحص لشبكية العين وإيكو للقلب ويوصى بإجراء إيكو للدماغ في حال الشك بإصابة الجهاز العصبي بداء المبيضات [68].

4. في حال استمرت إيجابية الزروعات بعد 7 أيام من بدء العلاج يجب البحث عن عامل مشارك أو عدم كفاية الجرعات.

5. يجب متابعة النمو العصبي للرضع.



شكل(6): يوضح خوارزمية علاج إنتان المبيضات[69,70].

سوف نتحدث الآن عن مضادات الفطور بشكل مفصل:

العلاج المضاد للفطريات:

✓ Amphotericin B(أمفوتريسين):

يظل Amphotericin B deoxycholate الدواء الأساسي المضاد للفطور الغازية. وهو مركب ينتمي لمجموعة البولين، له طيف واسع جداً يشمل معظم الخمائر والفطور الخيطية، يرتبط هذا الدواء بمكون الستيرول (إرغوستيرول) في غشاء الخلية، مما يخلق فيه ثقوباً ويؤدي إلى موت الخلية [71].

الآثار الجانبية شائعة تحدث في 90–50 ٪ من الحالات، وهي السمية الكلوية بشكل رئيسي، وتشمل الآثار الجانبية الأخرى الحمى، القشعريرة، الغثيان، القيء، انخفاض ضغط الدم، ونقص مغنزيوم وبوتاسيوم الدم [71].

السمية الكلوية مرتبطة باستخدام أدوية أخرى لها تأثير على الكلية واستخدام المدرات وجرعة ومدة المعالجة بالأمفوتريسين B، كما أن الإنتان وانخفاض الضغط ونقص أكسجة الأنسجة هي عوامل خطر في وحدة العناية المشددة تزيد هذه السمية [71].

إعطاء الجرعات اليومية عن طريق التسريب الوريدي المستمر بالإضافة لمشاركة الفلوسيتوزين مع الأمفوتريسين B واستخدام الأجيال الجديدة من الأمفوتريسين B المحبة للدهون، كل هذه آليات قد استخدمت جميعها للتغلب ع هذه الآثار الجانبية [71].

أُجريت دراسة على 80 مريضاً لتلقي الأمفوتريسين B إما عن طريق التسريب الوريدي لمدة أربع ساعات أو عن طريق التسريب الوريدي المستمر لمدة 24 ساعة، كانت الفعالية الدوائية متكافئة ولكن الآثار الجانبية الكلوية منخفضة في التسريب الوريدي المستمر، ولكن تكريس خط وريدي لتسريب عقار واحد يبدو غير عملي في وحدة العناية المشددة للمرضى غير المستقرين [71].

تتوفر حالياً ثلاث أصناف من الأمفوتريسين B والتي قد تكون أقل سمية بالمقارنة مع الأمفوتريسين B التقليدي، وتشمل هذه المركبات [72]:

- معقدات الشحوم (ABLC-Abelcet و Zeneus Pharma).
- كبريتات الكولسترول (ABCD-Amphocil, Cambridge Laboratories in Europe Amphotec, InterMune in the USA).
- المغلفات الشحمية (L-AmB; AmBisome, Gilead Sciences).

✓ **عائلة الآزولات Azoles:**

○ **فلوكونازول Fluconazole:**

الفلوكونازول أظهر فعالية مماثلة للأمفوتريسين. يتميز الفلوكونازول بعبوره الجيد للأنسجة. وتوصي البيانات بجرعة 12 مغاكغايوم [73].

يتوفر الفلوكونازول بالحقن للتسريب الوريدي أو كمسحوق للتعليق الفموي. المنتجات التي يتم تناولها عن طريق الفم متوفرة حيوياً بنسبة تزيد عن 90%، لذلك يمكن استخدام نفس الجرعة للإعطاء عن طريق الفم أو عن طريق الوريد. للدواء العديد من التفاعلات الدوائية بصورة أقل من بقية الآزولات ويجب مراقبته عن كثب إذا تم تناوله مع الفنتوئين، سيكلوسبورين، ريفامبين، أو الماكروليدات [73].

○ **اتراكونازول Itraconazole:**

هو آزول مشتق من الفلوكونازول مع طيف أوسع من النشاط المضاد للفطريات من خلال تثبيط تصنيع ارغوستيرول عن طريق تثبيط الأنزيم 14-ألفا- سيترول نازع الميتيل [74].

التوافر الحيوي للشكل الصيدلاني (الكبسولة) لا يمكن التنبؤ به لذا يجب إجراء معايرة لتركيز الدواء بالمصل بشكل دوري، إن توافر الشكل الوريدي لاتراكونازول والمحلول الفموي الجيد الامتصاص قد حل هذه الصعوبة، حتى الآن لم يتم دراسته عند الولدان. تمت الموافقة على استخدام اتراكونازول في علاج داء الرشاشيات الرئوي وخارج الرئوي في المرضى الذين لم يتحملوا الأمفوتريسين B أو الذين لديهم حساسية منه، حيث يعطى بجرعة 400 ملغ باليوم. وشملت الآثار الجانبية أعراض الجهاز الهضمي، الصداع، الدوخة، السمية الكبدية، الاعتلال العصبي وردود

الفعل التحسسية، ولقد تم الإبلاغ عن حالات قصور قلب لذا يجب إعطاؤه بحذر عند المرضى المؤهلين أو الذين سوف يكون لديهم فترة علاج طويلة [74].

- **فوريكونازول Voriconazole:**

الفوريكونازول له طيف مشابه لاتراكونازول ولكنه يشمل فطور عدة أخرى تشمل المغزلاوية Fusarium والبوغانة Scedosporium من خلال تثبيط تصنيع ارغوستيرول عن طريق تثبيط سيتوكروم 450 وتثبيط الأنزيم 14–ألفا–سيترول نازع الميتيل [75].

يستخدم فوريكونازول في علاج المبيضات المقاومة للفلوكونازول ، إذ إنه مُصرح له في أوربا في علاج داء المبيضات الغازي المقاوم للفلوكونازول.

في تجربة عشوائية لمدة 12 أسبوع في علاج داء المبيضات الغازي وجد أن الفوريكونازول والأمفوتريسين B لهما نفس الفعالية في علاج داء المبيضات يليهما الفلوكونازول. وهو متاح بشكلين صيدلانيين إما فموي أو وريدي [75].

تشمل أعراضه الجانبية الاضطرابات البصرية (45% من المرضى)، التحسس الشديد، متلازمة ستيفن جونسون، تنخر البشرة السمي، التهاب بنكرياس، التهاب الكبد وتسرع القلب البطيني، لذلك يجب مراقبة الخمائر عند البدء بالعلاج وبعد أسبوعين وبعد أربعة أسابيع من العلاج، كما أن لديه كثيراً من التفاعلات الدوائية لذا يجب إعطائه بحذر مع الأدوية الأخرى [75].

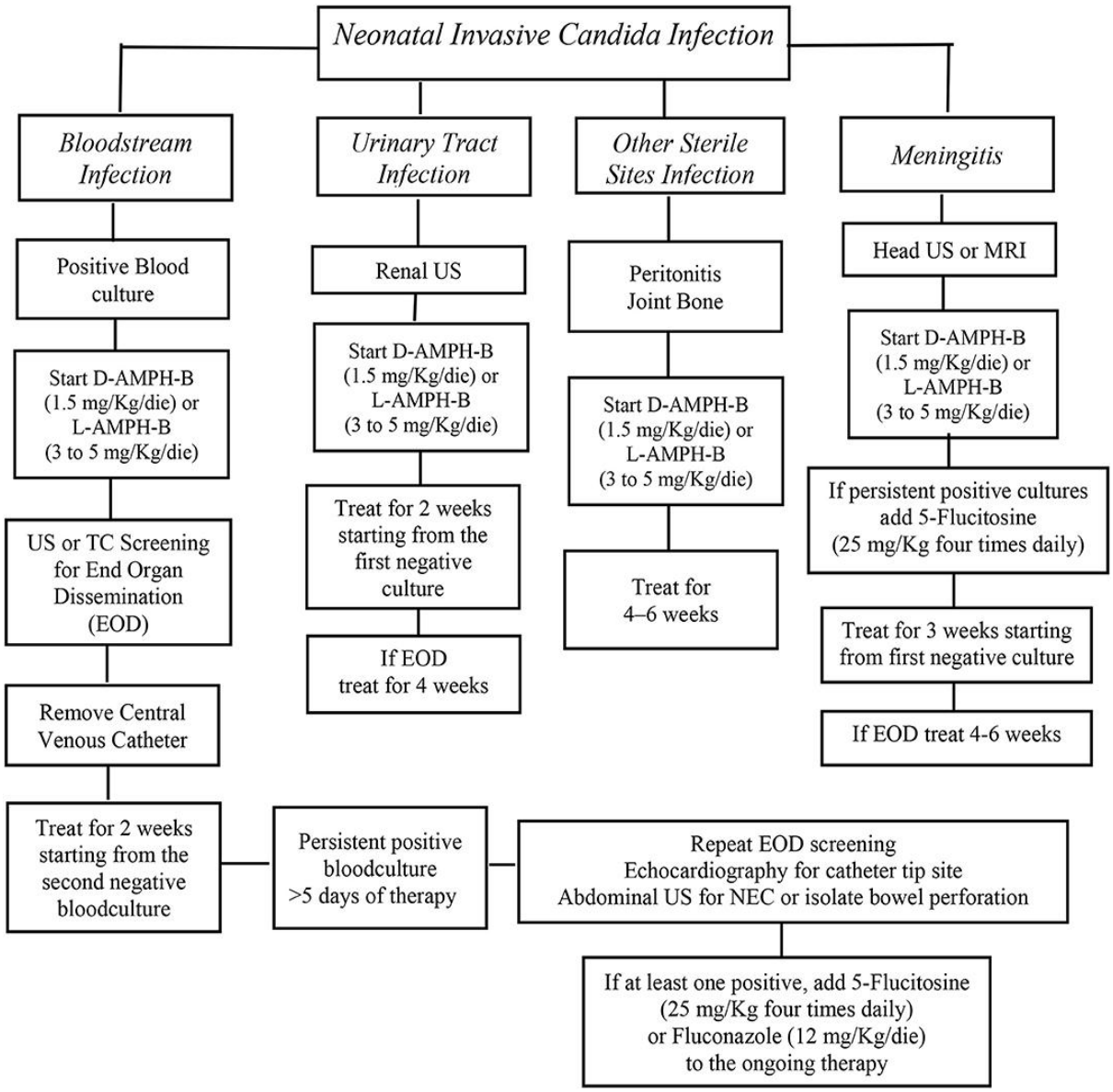
- ✓ **Echinocandins:**

كان الأمفوتريسين B وعائلة آزولات هما حجز الأساس في علاج الإنتانات الفطرية، ولكن مع ظهور السلاسل المقاومة لهما مثل مبيضات جلبرت وبسبب التأثيرات الجانبية الخطيرة للأمفوتريسين B وعدم تحمله لدى فئة من المرضى كل هذا دعا إلى التفكير بأدوية جديدة تحل هذه المشاكل، ومن هنا ظهرت عائلة جديدة هي **الإتشينوكاندينات**

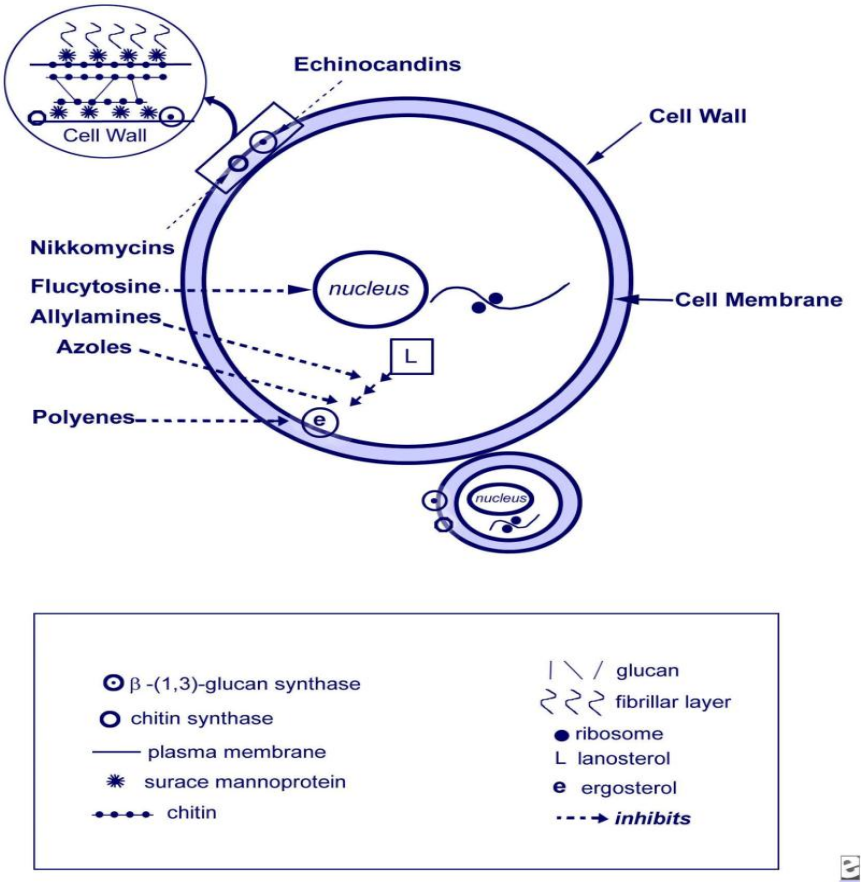
التي تعمل من خلال تثبط تخليق 13–بيتا غليكان لجدار الخلية هو أنزيم ضروري لتشكيل جدار الخلية الفطرية[76]. يمكن استخدامه لعلاج الإنتانات الناتجة عن داء الرشاشيات ومع معظم المبيضات، الدراسات جارية لتحديد فعاليته لدى الأطفال وحديثي الولادة.

Caspofungin كان أول دواء مصرح له من هذه العائلة، واستخدم في علاج داء المبيضات لدى المرضى البالغين وداء المبيضات المنتشر، وكانت معدلات الاستجابة جيدة مع تحمل جيد في التجارب السريرية Micafungin , تم اعتماده مؤخراً لعلاج داء المبيضات المنتشر وهذه الأدوية مصرح لها للاستخدام عند الرضع.

الآثار الجانبية تشمل بصورة رئيسية السمية الكبدية، لذا يجب معايرة خمائر الكبد بشكل دوري، ويوجد سمية كلوية ولكنها أخف بالمقارنة مع باقي مضادات الفطور، ولكن هذه الآثار الجانبية عند الرضع بحاجة إلى دراسات أعمق. التكلفة الاقتصادية الكبيرة تحدّ من استخدام هذه المركبات الواعدة لذا تستخدم كخط ثاني بعد مضادات الفطور التقليدية وكخط أخير في مرضى داء الرشاشيات الغازي [77].



شكل(7): مقاربة ICI لدى الوليد[78].



شكل(8): آلية تأثير مضادات الفطور[55].

❖ الوقاية Prevention:

- تقليل استخدام المضادات الحيوية لأقل مدة ممكنة.
- تقليل استخدام مثبطات الحمض المعدي (حاصراتH2 أو مثبطات مضخة البروتون) .
- تقليل استخدام الديكساميتازون بعد الولادة، الاستخدام فقط لأمراض الرئة الشديدة.
- تقليل استخدام الأجسام الأجنبية كالقثاطر الوريدية والبولية وغيرها.
- وضع سياسة صارمة لغسل اليدين والتعقيم وتحضير الأدوية والمحاليل ضمن ظروف عقيمة.
- العلاج الوقائي المضاد للفطور باستخدام فلوكونازول وريدي.

✓ Prophylaxis:

إن بقيت نسبة الإنتانات الفطرية مرتفعة على الرغم من التدابير السابقة، وبسبب ارتفاع معدل الوفيات وضعف النمو العصبي المرتبط بالإنتان الفطري عند الخدج VLBW، فيجب أخذ الوقاية من الفطور من خلال الفلوكونازول وعدد قليل من الدراسات باستخدام النستاتين، لدى الولدان المعرضين لخطر الإصابة:

1. وزن ولادة أقل من 1000 غ و\أو عمر حملي أقل من 28 أسبوع حملي مع الحاجة لقثطرة مركزية أو محيطية أثناء تلقي العلاج بالجيل الثالث والرابع من السيفالوسبورينات أو الكاربابينيمات.

2. أمراض الجهاز الهضمي المعقدة (الحاجة للمضادات الحيوية وحمية مطلقة عن طريق الفم NPO لمدة 7أيام).

الفلوكونازول:

يعدّ الفلوكونازول دواءاً ممتازاً للوقاية؛ بسبب نصف عمره الطويل، تركيزه المرتفع بالأنسجة، قلة إلفته للدهون وانخفاض ارتباطه بالبروتين.

أُجريت التجربة الأولية للوقاية من الفلوكونازول عند الولدان المعرضين للخطر والذين يقل وزنهم عن 1000 غرام وكان لديهم أنبوب رغامي أو قثطرة وعائية مركزية، كان فعالاً في منع العدوى الفطرية الغازية، تم تطبيق جرعة 3 مغ\كغ كل 72 ساعة ولم يتم الكشف عن أي تأثير ضار أو مقاومة فطرية خلال فترة الدراسة التي استمرت 30 شهراً [79]. وقد كان العلاج الوقائي بالفلوكونازول آمناً ولم تظهر الدراسات مقاومة بجرعة 3 أو 6 مغ\كغ مرتين أسبوعياً [79].

فضلاً عن الجرعات وتكرار العلاج الوقائي بالفلوكونازول الذي يخفف من ظهور المقاومة، أثبتت الدراسات سلامة قصيرة وطويلة المدى مع العلاج الوقائي بالفلوكونازول. لا يوجد أي تأثير سلبي على وظائف الكبد أو نتائج النمو العصبي طويلة المدى في عمر 18–20 شهراً أو 8–10 سنوات.[81–80]

أظهرت الدراسات فعالية أكبر مع الوقاية من الفلوكونازول (80%) مقارنة بحوالي (50%) مع العلاج الوقائي بالنستاتين، يتم إعطاء الفلوكونازول عن طريق الوريد مما يسمح بإيصال العلاج للخدج الذين قد لا يتحملون التغذية المعوية في الأسابيع الأولى بعد الولادة [82].

بالنسبة للمرضى الذين يتلقون العلاج الوقائي بالفلوكونازول يجب استمرار الوقاية حتى تغيب الحاجة للوريد.

❖ المراضة و الوفيات morbidity and mortality :

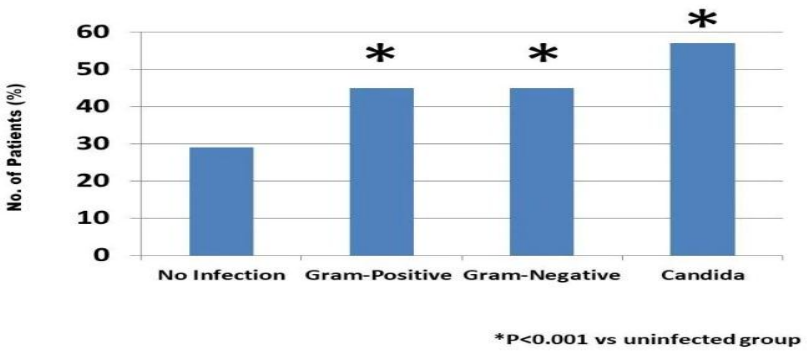
✓ **المراضة morbidity:**

ضعف النمو العصبي NDI شائع لدى الخدج وناقصي وزن الولادة بشدة والمصابين بالإنتان الفطري والذين يقل وزنهم عن 1000غرام مقارنة بالولدان تمام الحمل كما أن ضعف النمو العصبي غير شائع لدى ناقصي وزن الولادة الذين أوزانهن بين (1500–1000غرام) ولكن هناك حاجة لدراسة أكثر تفصيلاً لهذه المجموعة [83].

في دراسة على الخدج ElBW الذين لديهم خمج مبيضات غازي ICI حول التطور العصبي لديهم تبين وجود ضعف في تطور الوظائف العصبية حيث كانت النتائج على النحو التالي [83]:

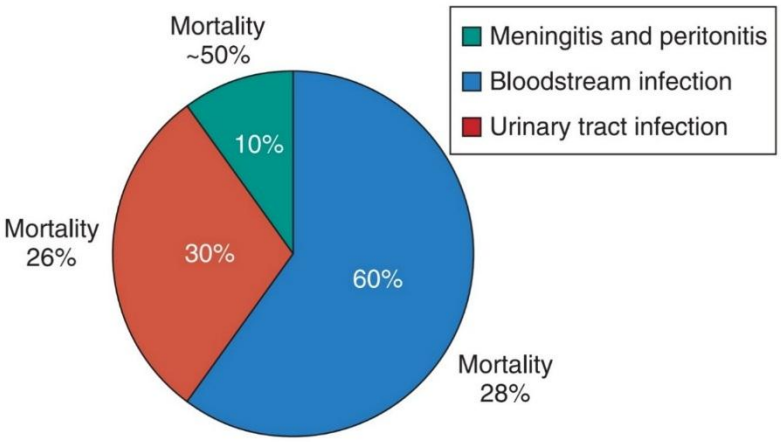
- مؤشر النمو العقلي MDI < 70: 34%.
- مؤشر النمو النفسي الحركي PDI < 70: 24%.
- الشلل الدماغي CP(Cerebral Palsy): 18%.
- ضعف بصري 14%.
- ضعف سمعي 5%.

لا تزال هناك دراسات قائمة لدراسة تأثير الخمج الفطري الغازي على الخدج، حيث أظهرت إحدى الدراسات لدى الخدج ELBW زيادة حدوث عسر التصنع القصبي الرئوي، واعتلال الشبكية لدى الخدج [84].



شكل(9): يوضح الNDI لدى الخدج بوزن < 1000 غرام مع إنتان الدم والمقارنة بمجموعة بلا إنتان [85].

- ✓ **الوفيات:** معدل الوفيات عند الخدج وناقصي وزن الولادة حوالي 34% من المصابين بالإنتان الفطري، كلما كان العمر الحملي أقل كلما كان معدل الوفيات أكبر، وقد لوحظ أن معدل الوفيات أكبر عند المصابين بالمبيضات البيض بمعدل 44%، وإن معدل الوفيات مختلف من مركز لآخر مما يدل على وجود عوامل أخرى تؤثر على معدل البقيا [86].



مخطط (1): يوضح نسبة الوفيات المترافق مع ICI لدى الخدج ELBW [51].

الجزء الثاني

(منهج البحث وإجراءاته– الدراسة العملية)

الفصل الأول–مواد وطرائق البحث:

1. **تصميم البحث:** عبارة عن دراسة حشدية مستقبلية محكومة بالشاهد.
2. **مكان و زمان البحث:**

وحدة العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة، مشفى الأطفال الجامعي. وخلال مدة عام من بداية شهر حزيران لعام 2020 وحتى نهاية شهر أيار لعام 2021.

3. **جمهرة البحث:**

ويشمل الأطفال الخدج جميعهم (عمر حملي<37 أسبوع) من كلا الجنسين المقبولين بشعبة حديثي الولادة في مشفى الأطفال بعمر عند القبول أقل من 120 ساعة مع مراعاة معايير قبول واستبعاد محددة.

معايير القبول:

- ✓ العمر عند البدء بالدراسة أقل من 120 ساعة.
- ✓ سن الحمل للطفل أقل من 37 أسبوع حملي.
- ✓ عدم وجود تشوهات كبرى غير متوافقة مع الحياة لدى الطفل الخديج .
- ✓ عدم وجود إنتان دم فطري مثبت بالزرع لدى الطفل الخديج قبل البدء بالدراسة.
- ✓ أخذ الموافقة المستنيرة لأهل أو أوصياء الطفل المريض.

- معايير الاستبعاد:

- ✓ العمر عند البدء بالدراسة أكثر من 120 ساعة.
- ✓ سن الحمل للطفل أكثر من 37 أسبوع حملي .
- ✓ وجود تشوهات كبرى غير متوافقة مع الحياة لدى الطفل الخديج.
- ✓ وجود إنتان دم فطري مثبت بالزرع لدى الطفل الخديج قبل البدء بالدراسة .
- ✓ رفض الأهل توقيع استمارة الموافقة على الدراسة.

4.عينة البحث: شمل التحليل النهائي 232 طفلاً، وتضمن الأطفال الخدج الذين حققوا معايير القبول، وتم تقسيمهم بشكل عشوائي لمجموعتين. المجموعة الأولى (وبلغ عددهم 116 طفل) طبق لهم فلوكونازول وقائي

وريدياً بجرعة 6 مغ\كغ مرتين أسبوعياً منذ الأيام الخمس الأولى من الحياة وطوال مدة الاستشفاء بغياب الإنتان الفطري المثبت بالزرع . والمجموعة الثانية مجموعة الشاهد والتي تضمنت 116 طفل لم يطبق لها فلوكونازول وقائي.

5.طريقة البحث:

بعد أخذ موافقة ذوي الخديج على الموافقة في البحث أُجري الآتي:

- أُخذت قصة سريرية مفصلة من الآباء والأمهات للولدان الذين استوفوا معايير القبول (القصة الحملية، العمر الحملي، وزن الولادة، ونوع الولادة) .
- تم متابعة الأطفال سريرياً ومخبرياً و شعاعياً.
- تم أخذ زروعات دم للطفل عند القبول ثم أسبوعياً طوال مدة الاستشفاء ،بالإضافة لأخذ زروعات بول و سائل دماغي شوكي بحال تطور تظاهرات إنتان دم سريرية ومخبرية لدى الطفل ، وزرع للمفرزات القصبية بحال وجود تنبيب أنفي رغامي.
- تضمنت الدراسة المخبرية لدى معظم المرضى بالإضافة للزروعات كل مما يلي:
  - تعداد عام و صيغة (CBC) ، CRP.
  - تقييم شاردي، وظائف الكبد، وظائف الكلية، بيلروبين.
- أجري تقييم شعاعي:
  - CXR حسب الاستطباب.
  - تصوير بالأمواج فوق الصوتية لكل المرضى.
- تم مقارنة معدل حدوث الإنتانات الفطرية بين المجموعتين والاختلاطات بحال حدوثها.

6.الدراسة الإحصائية: تمت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS إصدار رقم(25)، بعد أن تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft Excel 2019. وقد شملت الدراسة إحصائيات وصفية للمتغيرات تضمنت حساب التكرار، والنسب لمئوية، والمتوسط، والوسيط، والانحراف المعياري. كما تم إجراء

دراسة تحليلية للعلاقة بين المتغيرات، إذ استخدمت عدة اختبارات (Chi-Square Test ، مع اعتبار الفروق الإحصائية ذات قيمة ودلالة هامة إحصائياً عندما تكون قيمة $p-value<0.05$.

7- الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة:

نفذت الدراسة دون التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة، ودون التكلفة المادية للأهل نظراً لتوافر دواء الفلوكونازول و التحاليل اللازمة لإتمام الدراسة في المستشفى، مع سرية جمع المعلومات وأخذ الموافقة المكتوبة على المشاركة. (ملحق رقم 2).

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

الفصل الثاني- النتائج Results:

شملت الدراسة النهائية (232) طفلاً، تم تقسيمهم إلى مجموعتين، ضمت كل منهما 116 مريض، لأطفال المجموعة الأولى تم تطبيق الفلوكونازول وريدياً بجرعة واحدة 6 مغ/كغ/يوم مرتين أسبوعياً منذ الأيام الخمس الأولى من الحياة وطوال فترة الاستشفاء و وجود عوامل مؤهبة للإنتان الفطري، بغياب الإنتان الفطري المثبت بالزرع ، حيث تم تطبيقه حينها بجرعة علاجية. ومقارنة النتائج مع المجموعة الثانية مجموعة الشاهد، التي لم يُطبيق الفلوكونازول لها وقائياً، إذ طُبق لها الدواء الغفل (محلول ملحي) .

❑ الدراسة الإحصائية الوصفية:

توزع أفراد العينة حسب تطبيق فلوكونازول:

حجم كامل العينة 232 مريض قُسِمت إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: 116 مريض طُبق لهم فلوكونازول (بنسبة 50%)

والمجموعة الثانية: 116 لم يُطبق لهم فلوكونازول (50%)

جدول رقم(2) توزع العينة حسب تطبيق الفلوكونازول.

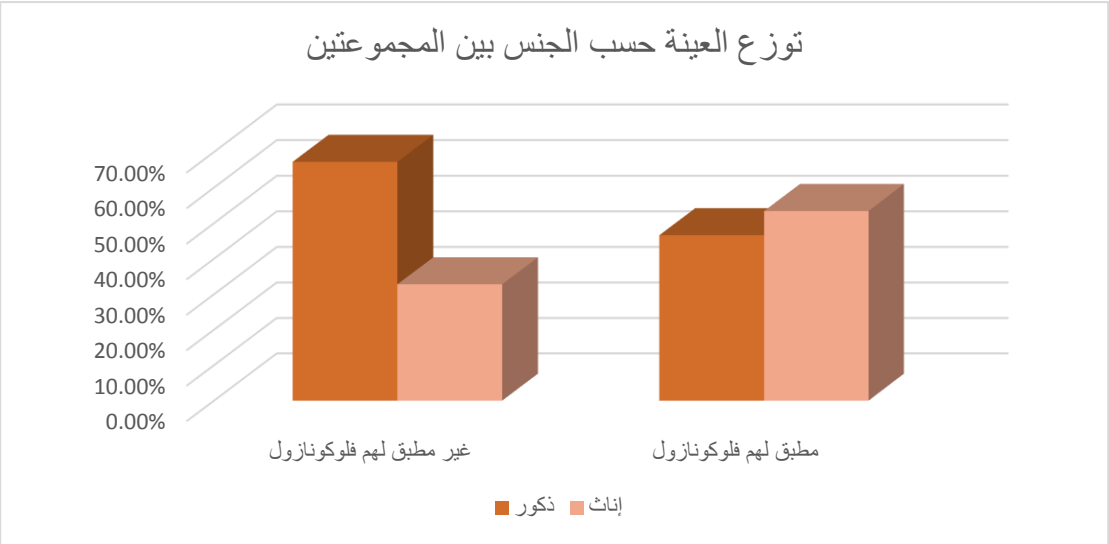
تطبيق فلوكونازول	العدد	النسبة
نعم	116	50%
لا	116	50%
المجموع	232	100%

توزع أفراد العينة حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور عند كامل العينة 132 بنسبة 56.9% وعدد الإناث 100 بنسبة 43.1%

كانت نسبة الذكور عند من طُبق لهم فلوكونازول (46.6%)، بينما كانت نسبتهم عند الذين لم يطبق لهم (67.2%).

وفي المقابل كانت نسبة الإناث عند من طبق لهم فلوكونازول (53.4%) ، بينما كانت نسبتهم عند الذين لم يطبق لهم (32.8%).



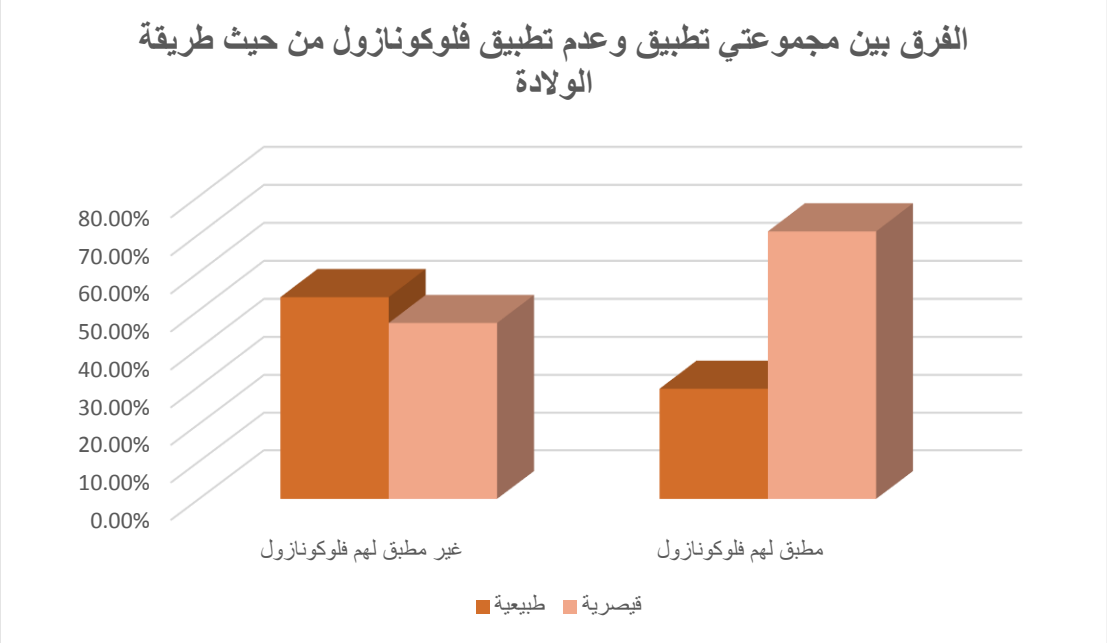
مخطط رقم(2) توزع العينة حسب الجنس بين المجموعتين.

توزع أفراد العينة حسب طريقة الولادة:

بلغ عدد الولادات الطبيعية 96 بنسبة 41.4%، والولادات القيصرية 136 بنسبة 58.6%.

كانت نسبة الولادة القيصرية عند من طبق لهم فلوكونازول (70.7%) أكبر منها عند الذين لم يطبق لهم (46.6%)

وفي المقابل كانت نسبة الولادة الطبيعية عند من طبق لهم فلوكونازول (29.3%) أقل منها عند الذين لم يطبق لهم (53.4%).



مخطط رقم(3) توزع العينة حسب طريقة الولادة بين المجموعتين.

توزع أفراد العينة حسب وزن الولادة:

تم تقسيم العينة إلى فئات حسب الوزن (تصنيف الخدج حسب الوزن):

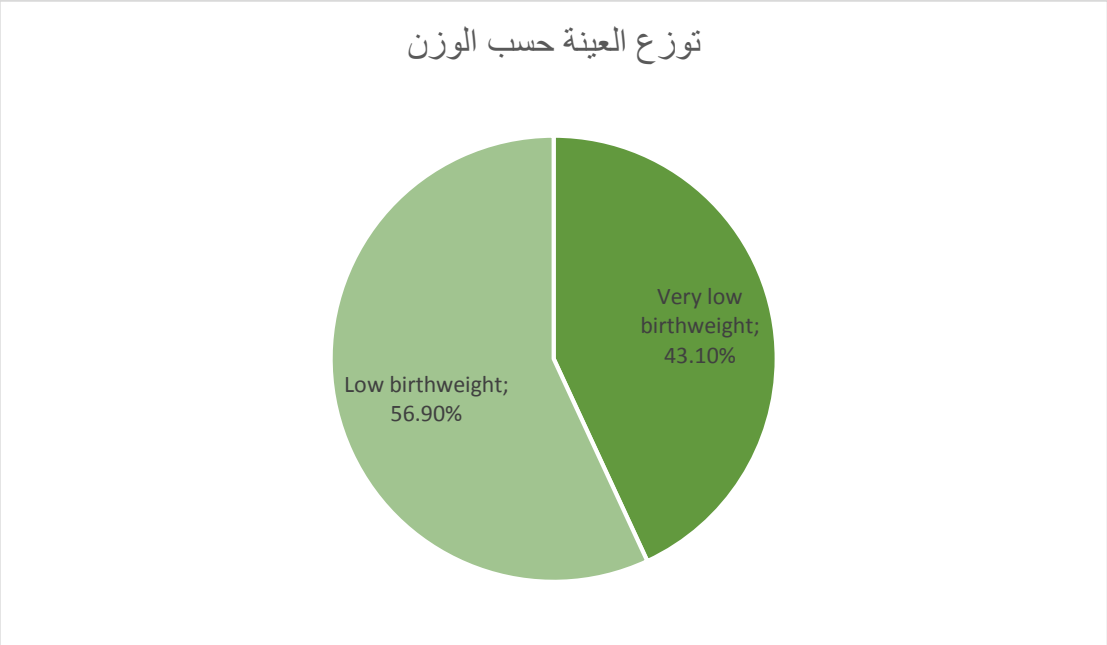
Very Low Birthweight إذا كان وزن الولادة أقل من 1500 g، بلغ عدد الحالات 100 حالة بنسبة 43.1%.

و Low Birthweight إذا كان الوزن أقل من 2500 g، بلغ عدد الحالات 132 حالة بنسبة 56.9%.

بينما لم يكن ضمن عينة الدراسة خدج بوزن أقل من 1000 غرام.

جدول رقم(3) توزع العينة حسب فئات وزن الولادة.

فئات الوزن	الوزن	العدد	النسبة
Very low birthweight	<1500 g	100	43.1%
Low birthweight	<2500 g	132	56.9%
المجموع		232	100%



مخطط رقم(4) توزع العينة حسب الوزن.

توزع أفراد العينة حسب العمر الحملي:

تم تقسيم العينة إلى فئات حسب العمر الحملي:

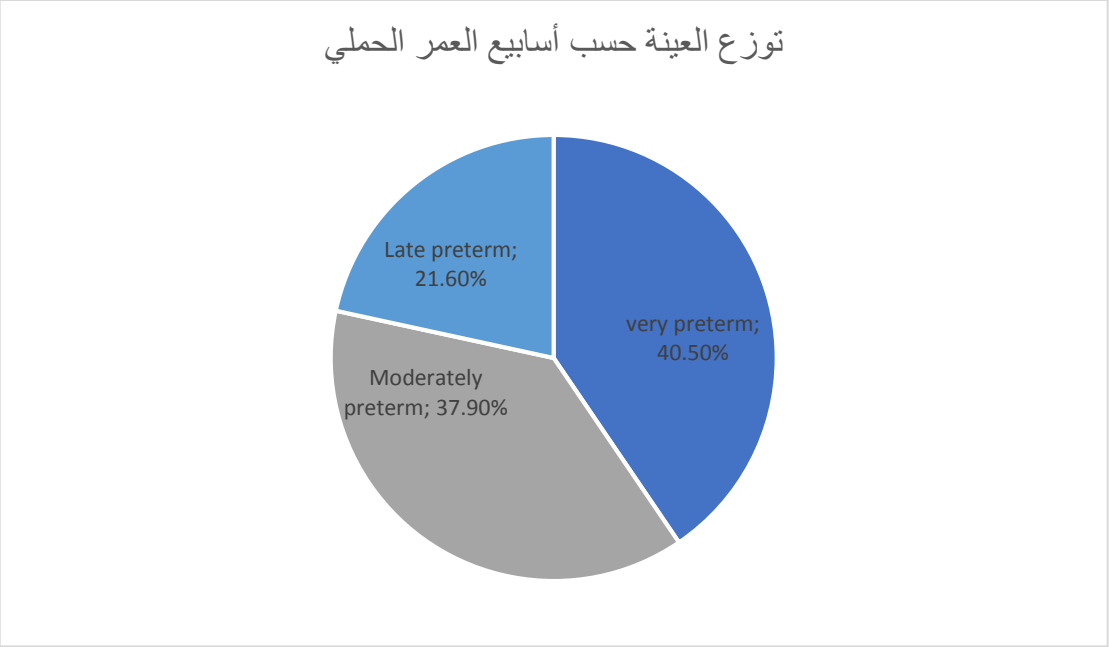
Very Preterm إذا كان العمر الحملي للخديج بين 28 و32 أسبوع، بلغ عدد الحالات 94 حالة بنسبة 40.5%.

و Moderately preterm إذا كان العمر الحملي بين 32 و34 أسبوع، بلغ عدد الحالات 88 حالة بنسبة 37.9%.

و Late preterm إذا كان العمر الحملي بين 34 و37 أسبوع، بلغ عدد الحالات 50 حالة بنسبة 21.6%.

جدول رقم(4) توزع العينة حسب العمر الحملي.

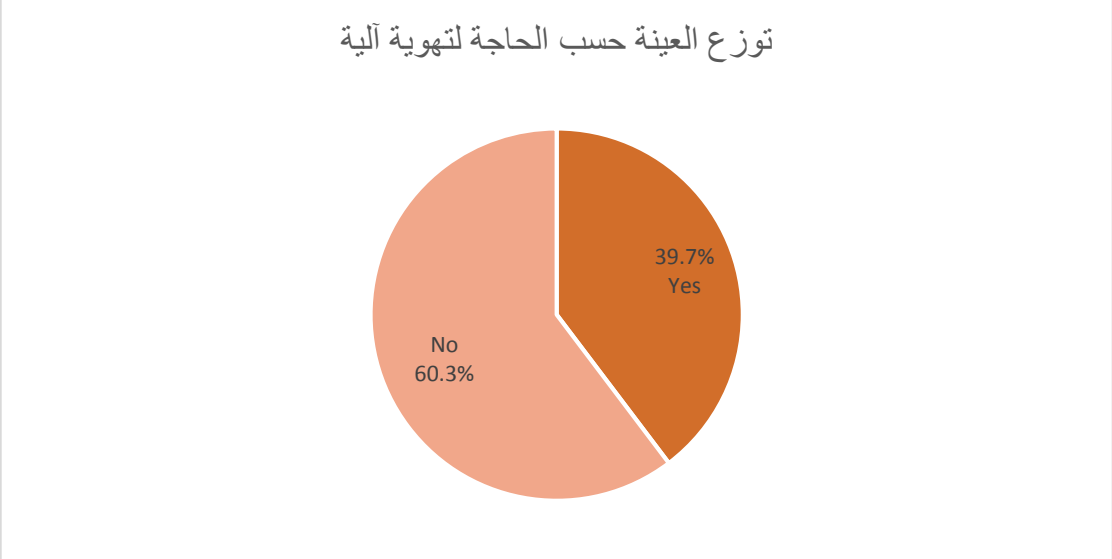
توزع الخدج حسب العمر الحملي	أسابيع الحمل	العدد	النسبة
very preterm	بين 28 و 32	94	40.5%
Moderately preterm	بين 32 و 34	88	37.9%
Late preterm	بين 34 و 37	50	21.6%
المجموع		232	100%



مخطط رقم(5) توزع العينة حسب العمر الحملي.

توزع أفراد العينة حسب الحاجة لتهوية آلية:

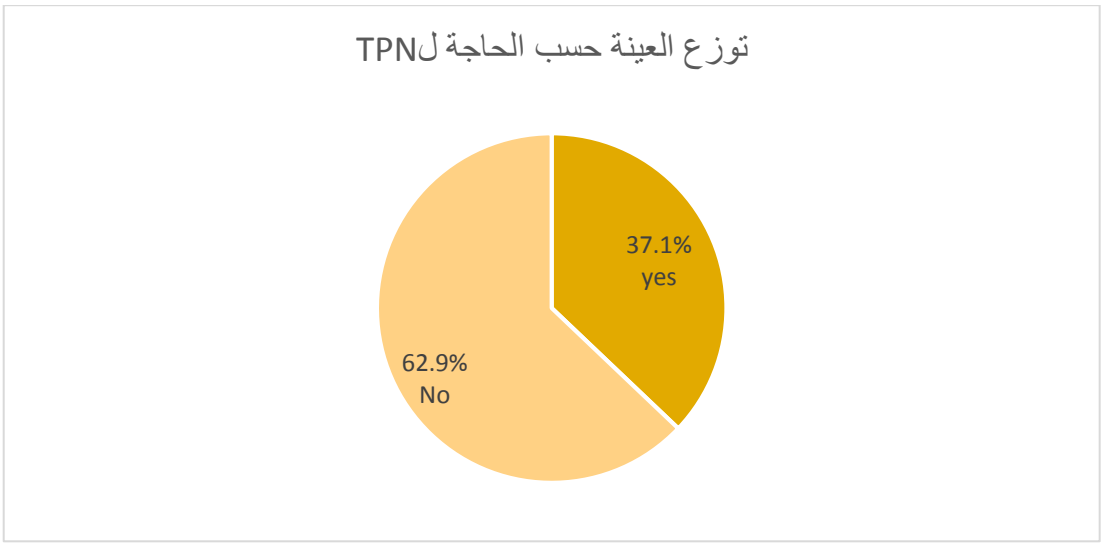
بلغ عدد الحالات التي احتاجت لتهوية آلية 92 حالة بنسبة 39.7%. و بلغ عدد الحالات التي لم تحتاج تهوية آلية 140 حالة بنسبة 60.3% .



مخطط رقم(6) توزع العينة حسب الحاجة للتهوية الآلية.

توزع أفراد العينة حسب الحاجة لTPN:

بلغ عدد الحالات التي احتاجت للتغذية الوريدية TPN 86 حالة بنسبة 37.1%. وعدد الحالات التي لم تتلق TPN 146 حالة بنسبة 62.9% .



مخطط رقم(7) توزع العينة حسب الحاجة لTPN.

توزع أفراد العينة حسب استخدام CV\UVC:

بلغ عدد حالات استخدام CV\UVC 203 حالة أي بنسبة 87.5%.

جدول رقم (5) توزع العينة حسب الحاجة لاستخدامCV|UVC.

CV\UVC	العدد	النسبة
نعم	203	87.5%
لا	29	12.5%
المجموع	232	100%

توزع أفراد العينة حسب استخدام الصادات:

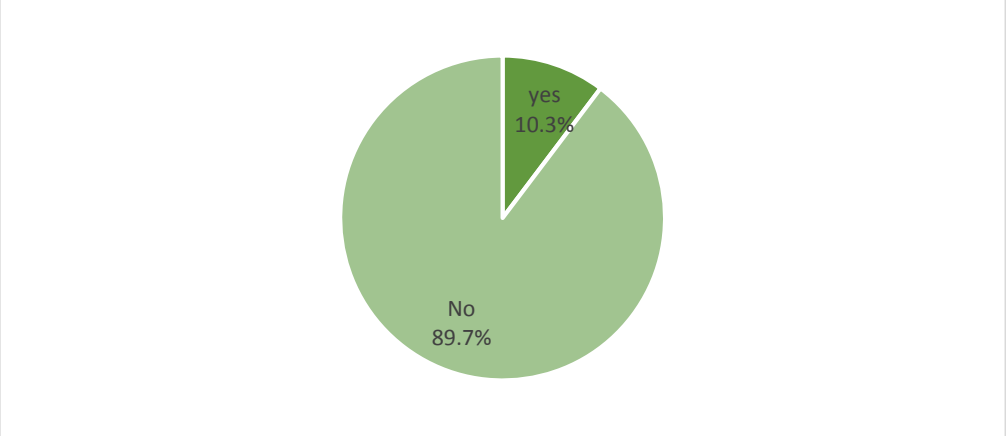
بلغ عدد حالات استخدام الصادات 232 حالة أي بنسبة 100%.

جدول رقم (6) توزع العينة حسب استخدام الصادات.

استخدام الصادات	العدد	النسبة
نعم	232	100%
لا	0	0%
المجموع	232	100%

توزع أفراد العينة حسب تطبيق الستيروئيدات:

بلغ عدد حالات تطبيق الستيروئيدات 24 حالة بنسبة 10.3%. وبلغ عدد الحالات التي لم تطبق ستيروئيدات 208 حالة بنسبة 89.7% .

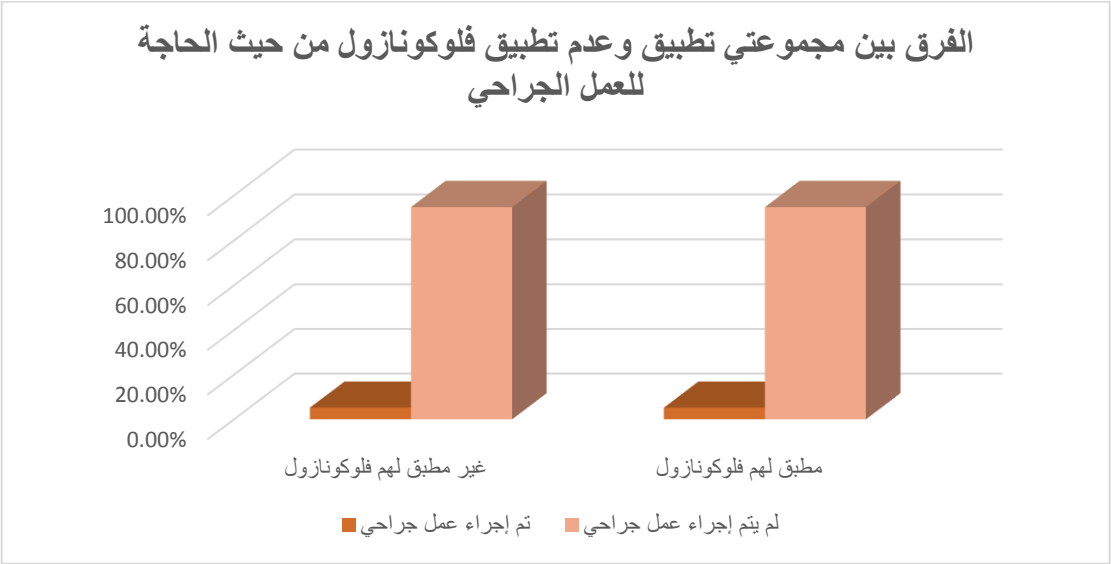


مخطط رقم (8) توزع العينة حسب تطبيق ستيروئيدات.

توزع أفراد العينة حسب الحاجة لعمل جراحي:

بلغ عدد حالات إجراء عمل جراحي خلال الاستشفاء 12 حالة بنسبة 5.2%.

كانت نسبة إجراء عمل جراحي متساوية بين من طبق لهم، الذين لم يطبق لهم فلوكونازول 6 حالات لكل من المجموعتين بنسبة (5.2%).



مخطط رقم (9) توزع العينة حسب الحاجة لعمل جراحي.

توزع أفراد العينة حسب العدوى الفطرية:

أُخذِت زروعات دم للأطفال المدروسين من كلا المجموعتين مع أخذ زروعات من سوائل الجسم الأخرى حسب حالة كل طفل (سائل دماغي شوكي، بول، وزرع للمفرزات القصبية بوجود تنبيب رغامي). الزروعات أخذت بشكل دوري أسبوعياً ، وعند وجود شك سريري للإنتان لدى الطفل وقسمت مواعيد أخذ الزروعات خلال مدة الاستشفاء إلى:

بعد 7 و14 و21 و28 و35 يوم للكشف عن العدوى الفطرية.

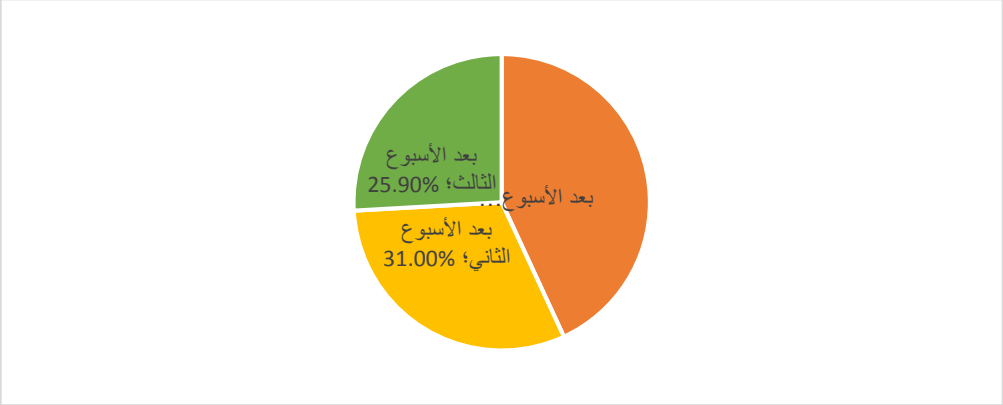
تم توثيق وجود عدوى فطرية في حال أثبتت نتائج الزروعات نمو إيجابي للفطور في أي موضع من الجسم.

فبلغ عدد حالات إيجابية العدوى الفطرية 116 حالة بنسبة 50%.

وقد توزعت الحالات الإيجابية حسب وقت ظهورها كما في الجدول التالي:

جدول رقم(7) توزع العدوى الفطرية حسب وقت ظهورها.

وقت حدوث العدوى الفطرية	العدد	النسبة
بعد الأسبوع الأول	50	43.1%
بعد الأسبوع الثاني	36	31%
بعد الأسبوع الثالث	30	25.9%
المجموع	116	100%



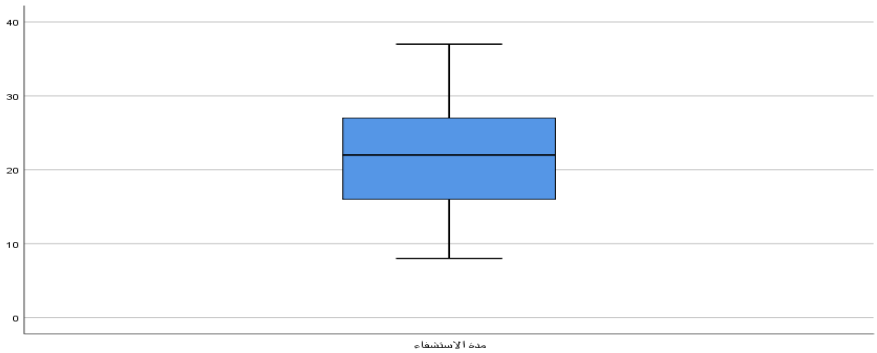
مخطط رقم (10) توزع العدوى الفطرية حسب وقت ظهورها.

<u>توزع أفراد العينة حسب مدة الاستشفاء:</u>

بلغ متوسط مدة الاستشفاء 22.29±7.34 يوم، وكانت أقل مدة استشفاء هي 8 أيام، وأكبر مدة هي 37 يوم.

جدول رقم (8) توزع العينة حسب مدة الاستشفاء.

مدة الاستشفاء (يوم)	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
	22.29	7.34	8	37



شكل رقم (10) توزع العينة حسب مدة الاستشفاء.

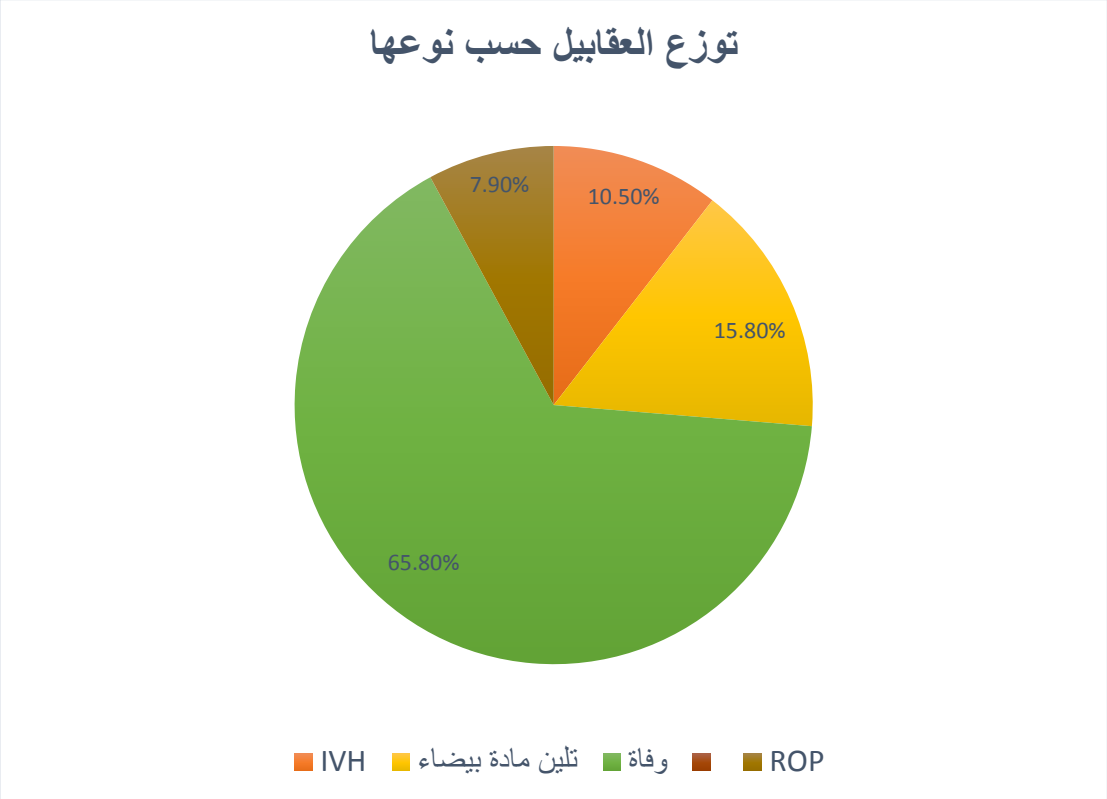
توزع العقابيل لدى أفراد العينة:

بلغ عدد حالات حدوث عقابيل 76 حالة بنسبة 32.8%.

توزعت هذه العقابيل كما يلي:

جدول رقم (9) أنماط االعقابيل وتوزعها لدى أفراد العينة.

العقابيل	العدد	النسبة
نزف ضمن البطينات IVH	8	10.5%
تلين مادة بيضاء PVL	12	15.8%
وفاة	50	65.8%
ROP	6	7.9%
المجموع	76	100%



مخطط رقم (11) أنماط االعقابيل وتوزعها.

الدراسة الإحصائية الاستدلالية:

دراسة الفرق بين مجموعتي تطبيق وعدم تطبيق فلوكونازول من حيث العمر الحملي:

كان متوسط العمر الحملي عند من طبق لهم فلوكونازول (32.14 أسبوع) أكبر منه عند الذين لم يطبق لهم (31.81 أسبوع)

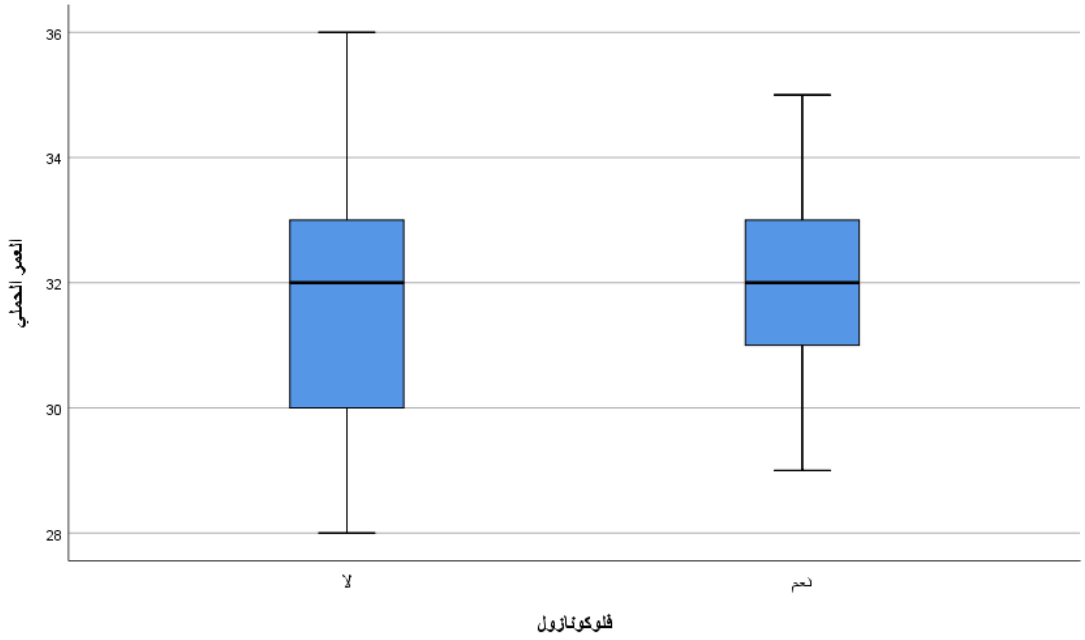
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق، أُجري اختبار Independent Samples T-Test:

$$p\text{-value}=0.191>0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين في العمر الحملي

جدول رقم (10) الفرق بين المحموعتين من حيث العمر الحملي.

أسابيع العمر الحملي	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
غير مطبق لهم فلوكونازول	116	31.81	2.16	28	36
مطبق لهم فلوكونازول	116	32.14	1.60	29	35



شكل رقم (11) توزع المجوعتين حسب العمر الحملي.

دراسة الفرق بين مجموعتي تطبيق وعدم تطبيق فلوكونازول من حيث الحاجة للتهوية الآلية:

كانت نسبة الحاجة للتهوية الآلية عند من طبق لهم فلوكونازول (31%) أصغر منها عند الذين لم يطبق لهم (48.3%)

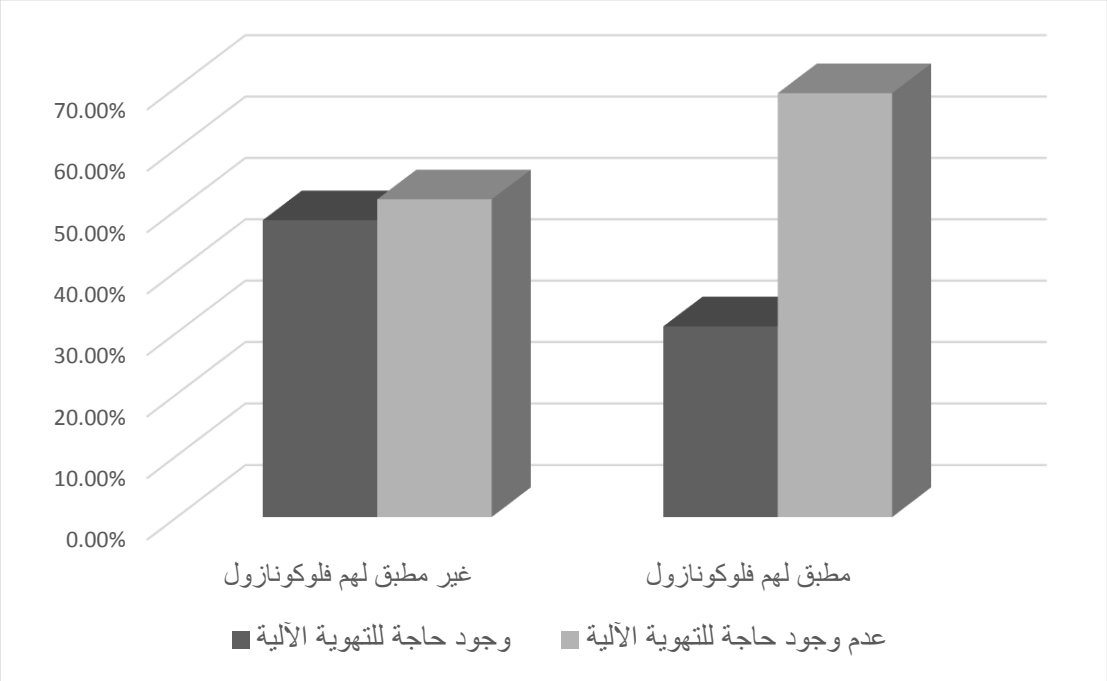
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square

$$p\text{-value}=0.007<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في التهوية الآلية بين المجموعتين، إذ كانت نسبة الحاجة للتهوية الآلية أقل عند من طُبق لهم فلوكونازول.

جدول رقم (11) الفرق بين المجموعتين حسب الحاجة للتهوية الآلية.

تطبيق فلوكونازول / التهوية الآلية	نعم	لا	المجموع
لا	56 (48.3%)	60 (51.7%)	116 (100%)
نعم	36 (31%)	80 (69%)	116 (100%)
المجموع	92 (39.7%)	140 (60.3%)	232 (100%)



مخطط رقم (12) الفرق بين المجموعتين حسب الحاجة للتهوية الآلية.

دراسة الفرق بين مجموعتي تطبيق وعدم تطبيق فلوكونازول من حيث الحاجة ل TPN :

كانت نسبة الحاجة ل TPN عند من طبق لهم فلوكونازول (22.4%) أصغر منها عند مجموعة الشاهد (51.7%)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق، أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

p-value=0.000<0.05

وبالتالي يوجد فرق مهم إحصائياً في الحاجة ل TPN بين المجموعتين، إذ كانت نسبة الحاجة ل TPN أقل عند من طبق لهم الفلوكونازول.

جدول رقم (12) الفرق بين المجموعتين من حيث الحاجة للTPN

تطبيق فلوكونازول / TPN	نعم	لا	المجموع
لا	60 (51.7%)	56 (48.3%)	116 (100%)
نعم	26 (22.4%)	90 (77.6%)	116 (100%)
المجموع	86 (37.1%)	146 (62.9%)	232 (100%)

.

دراسة الفرق بين مجموعتي تطبيق وعدم تطبيق فلوكونازول من حيث تطبيق الستيروئيدات:

كانت نسبة تطبيق ستيروئيدات عند مجموعة الشاهد (9.4%) أصغر منها عند مجموعة الفلوكونازول (11.2%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square

p-value=0.9> 0.05

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في تطبيق الستيروئيدات بين المجموعتين.

جدول رقم (13) الفرق بين المجموعتين حسب تطبيق الستيروئيدات.

تطبيق فلوكونازول / تطبيق الستيروئيدات	نعم	لا	المجموع
نعم	13 (11.2%)	103 (88.8%)	116 (100%)
لا	11 (9.4%)	105 (90.6%)	116 (100%)
المجموع	24 (10.3%)	208 (89.7%)	232 (100%)

دراسة الفرق بين مجموعتي تطبيق وعدم تطبيق فلوكونازول من حيث استخدامCV\UVC :

كانت نسبة استخدام قثطرة وريدية مركزية لدى مجموعة الفلوكونازول 89.6% ولدى مجموعة الشاهد 85.3% .

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square

$$p\text{-value}=0.78 > 0.05$$

وبالتالي لا يوجد فرق مهم إحصائياً في استخدام الCV\UVC بين المجموعتين.

جدول رقم (14) الفرق بين المجموعتين حسب استخدام الCV\UVC .

فلوكونازول/CV\UVC	نعم	لا	المجموع
نعم	104 (89.6%)	12 (10.4%)	116 (100%)
لا	99 (85.3%)	17 (14.7%)	116 (100%)
المجموع	203 (87.5%)	29 (12.5%)	232 (100%)

دراسة الفرق بين مجموعتي تطبيق وعدم تطبيق فلوكونازول من حيث العدوى الفطرية:

كانت نسبة العدوى الفطرية عند من طبق لهم فلوكونازول (22.4%) أصغر منها عند الذين لم يطبق لهم (77.6%).

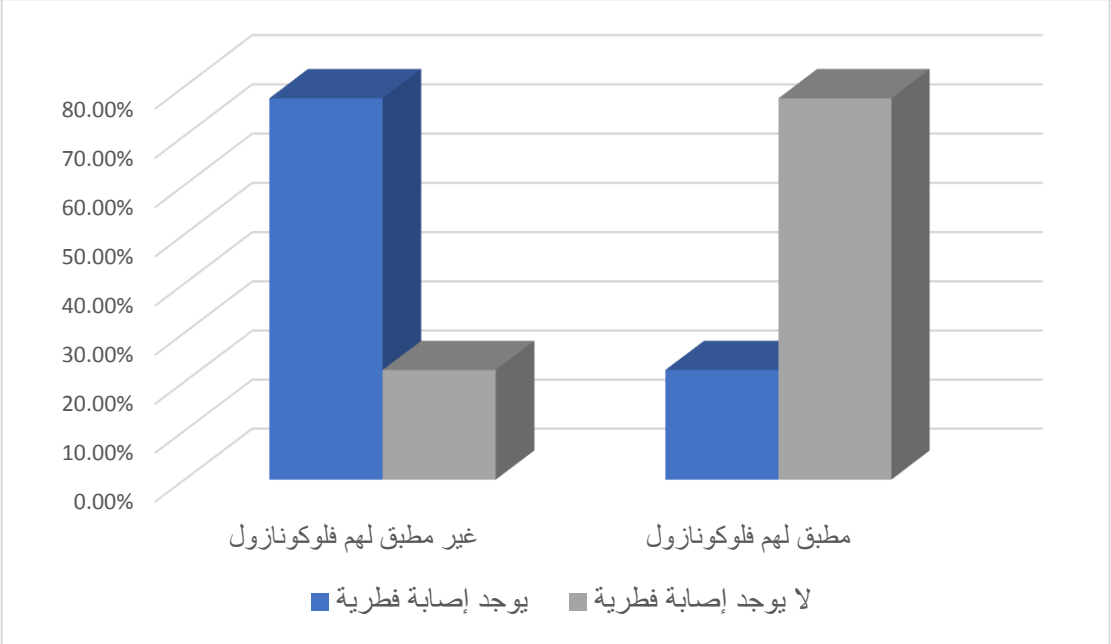
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق، أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في العدوى الفطرية بين المجموعتين، إذ تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

جدول رقم (15) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية.

تطبيق فلوكونازول / العدوى الفطرية	يوجد	لا يوجد	المجموع
لا	90 (77.6%)	26 (22.4%)	116 (100%)
نعم	26 (22.4%)	90 (77.6%)	116 (100%)
المجموع	116 (50%)	116 (50%)	232 (100%)



مخطط رقم (13) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية.

دراسة الفرق بين مجموعتي تطبيق وعدم تطبيق فلوكونازول من حيث توقيت العدوى الفطرية:

كانت العدوى الفطرية عند من طبق لهم فلوكونازول متأخرة مقارنة بالذين لم يطبق لهم، إذ ظهرت أغلب حالات العدوى لديهم بعد اليوم 21 (بنسبة 53.8%) بينما ظهر فقط 30% من الحالات بعد اليوم 14 و15.4% من الحالات بعد اليوم السابع. أما من لم يُطبق لهم الفلوكونازول فقد ظهرت عندهم أغلب حالات العدوى بعد اليوم 7 وحالات أقل بعد اليوم 14 وحالات أقل من كليهما بعد اليوم 21.

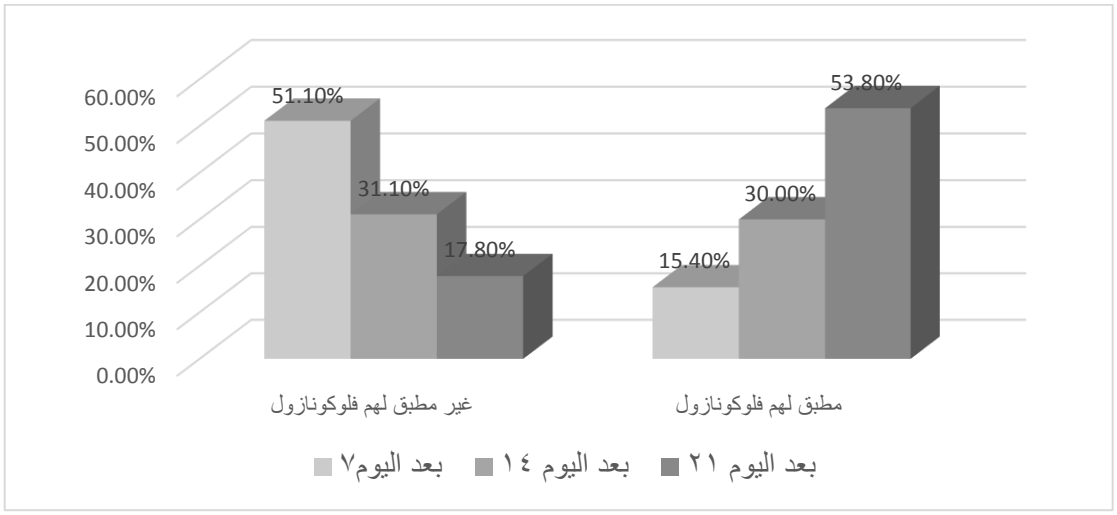
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق بين المجموعتين، أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق مهم إحصائياً في وقت العدوى الفطرية بين المجموعتين، إذ تتأخر العدوى الفطرية عند من طبق لهم الفلوكونازول.

جدول رقم (16) الفرق بين المجموعتين حسب توقيت حدوث العدوى الفطرية.

تطبيق فلوكونازول / وقت العدوى الفطرية	بعد اليوم7	بعد اليوم 14	بعد اليوم 21	المجموع
لا	46 (51.1%)	28 (31.1%)	16 (17.8%)	90 (100%)
نعم	4 (15.4%)	8 (30%)	14 (53.8%)	26 (100%)
المجموع	50 (43.1%)	36 (31%)	30 (25.9%)	116 (100%)



مخطط رقم (14) الفرق بين المجموعتين حسب توقيت حدوث العدوى الفطرية.

دراسة الفرق بين مجموعتي تطبيق وعدم تطبيق فلوكونازول من حيث مدة الاستشفاء:

كان متوسط مدة الاستشفاء عند من طبق لهم فلوكونازول (20.81 يوم) أصغر منه عند الذين لم يطبق لهم (23.78 يوم).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Independent Samples T-Test:

$$p\text{-value}=0.002<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين في فترة الاستشفاء، إذ كانت أقل عند من طبق لهم الفلوكونازول.

جدول رقم (17) الفرق بين المجموعتين حسب مدة الاستشفاء.

مدة الاستشفاء	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
غير مطبق لهم فلوكونازول	116	23.78	7.31	12	37
مطبق لهم فلوكونازول	116	20.81	7.10	8	37

دراسة الفرق بين مجموعتي تطبيق وعدم تطبيق فلوكونازول من حيث حدوث العقابيل:

كانت نسبة العقابيل عند من طبق لهم فلوكونازول (25.9%) أصغر منها عند الذين لم يطبق لهم (39.7%).

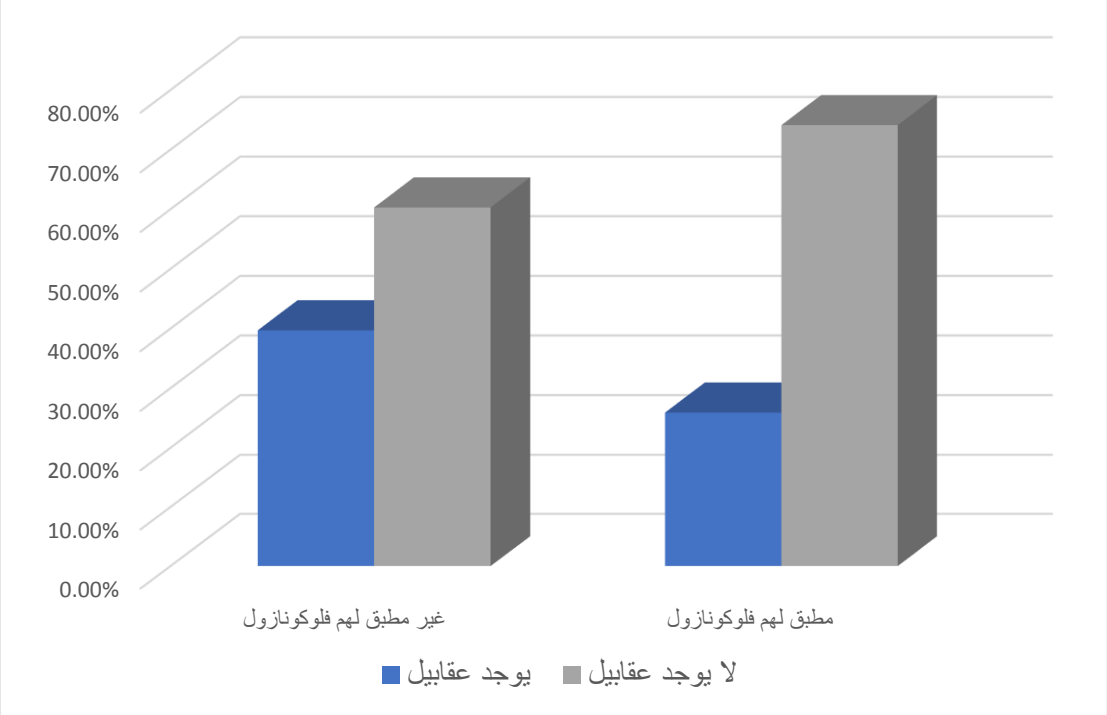
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق، أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.025<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في العقابيل بين المجموعتين، إذ تكون نسبة العقابيل أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

جدول رقم (18) الفرق بين المجموعتين حسب حدوث العقابيل.

تطبيق فلوكونازول / العقابيل	يوجد	لا يوجد	المجموع
لا	46 (39.7%)	79 (60.3%)	116 (100%)
نعم	30 (25.9%)	86 (74.1%)	116 (100%)
المجموع	76 (32.8%)	156 (67.2%)	232 (100%)



مخطط رقم (15) الفرق بين المجموعتين حسب حدوث العقابيل.

دراسة الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية حسب فئات الوزن:

✓ **عند الفئة Very Low Birthweight:**

كانت نسبة العدوى الفطرية عند من طبق لهم فلوكونازول (26.3%) أصغر منها عند الذين لم يطبق لهم (74.2%).

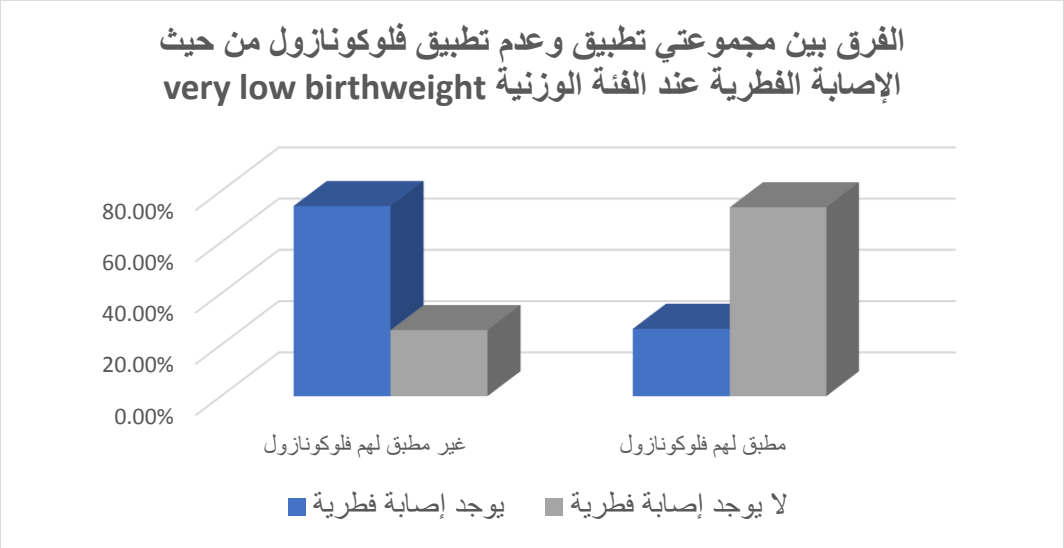
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق، أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في العدوى الفطرية بين المجموعتين عند هذه الفئة الوزنية، إذ تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

جدول رقم (19) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج VLBW.

تطبيق فلوكونازول / العدوى الفطرية	يوجد	لا يوجد	المجموع
لا	46 (74.2%)	16 (25.8%)	62 (100%)
نعم	10 (26.3%)	28 (73.7%)	38 (100%)
المجموع	56 (56%)	44 (44%)	100 (100%)



مخطط رقم (16) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج VLBW.

✓ **عند الفئة Low Birthweight:**

كانت نسبة العدوى الفطرية عند من طبق لهم فلوكونازول (20.5%) أصغر منها عند الذين لم يطبق لهم (81.5%)

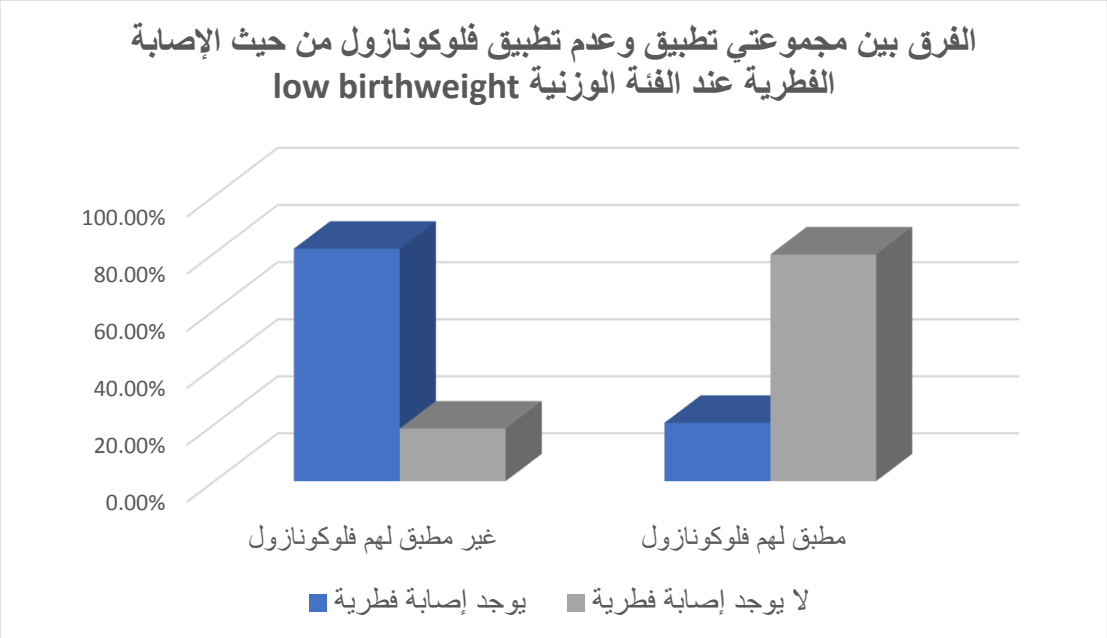
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق، أجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في العدوى الفطرية بين المجموعتين عند هذه الفئة الوزنية، إذ تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

جدول رقم (20) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج LBW.

تطبيق فلوكونازول / العدوى الفطرية	يوجد	لا يوجد	المجموع
لا	44 (81.5%)	10 (18.5%)	54 (100%)
نعم	16 (20.5%)	62 (79.5%)	78 (100%)
المجموع	60 (45.5%)	72 (54.5%)	132 (100%)

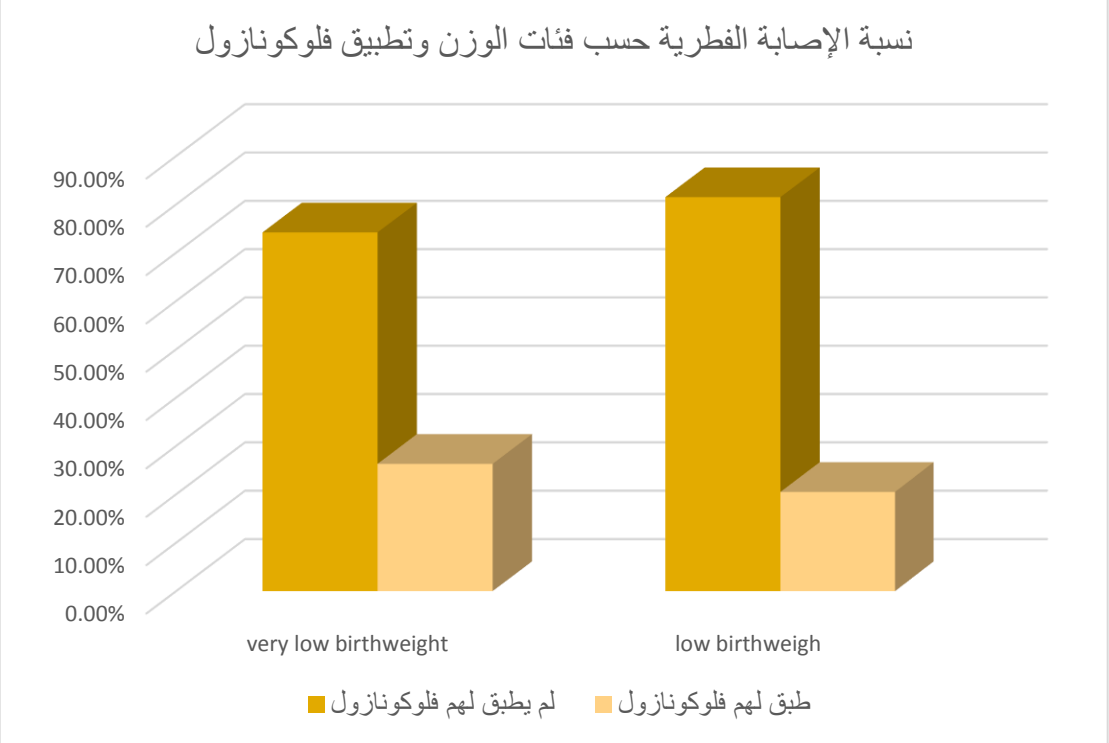


مخطط رقم (17) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج LBW.

ملخص لنسبة حدوث العدوى الفطرية حسب الفئات الوزنية للخدج وتطبيق فلوكونازول:

جدول رقم (21) ملخص الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند LBW و VLBW .

الفئة الوزنية	تطبيق فلوكونازول	نسبة العدوى الفطرية
Very low birthweight	لا	(74.2%)
	نعم	(26.3%)
low birthweight	لا	(81.5%)
	نعم	(20.5%)



مخطط رقم (18) ملخص الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند LBW وVLBW

دراسة الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية حسب فئات العمر الحملي:

✓ very preterm:

كانت نسبة العدوى الفطرية عند من طبق لهم فلوكونازول (23.8%) أصغر منها عند الذين لم يطبق لهم (73.1%)

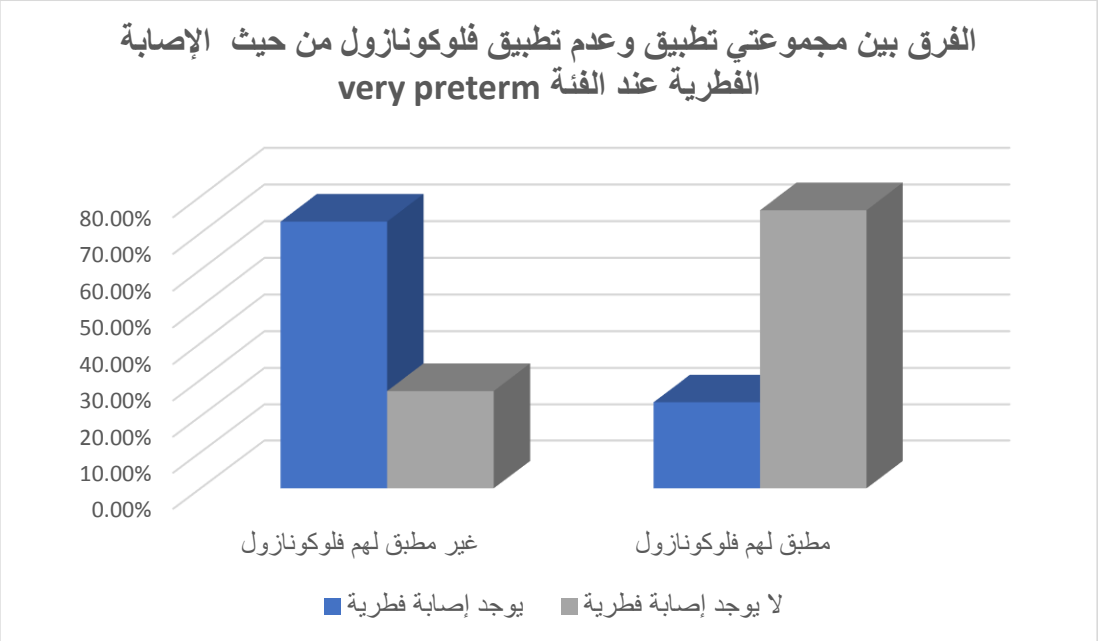
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق، أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في العدوى الفطرية بين المجموعتين عند هذه الفئة العمرية، إذ تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

جدول رقم (22) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج very preterm

تطبيق فلوكونازول / العدوى الفطرية	يوجد	لا يوجد	المجموع
لا	38 (73.1%)	14 (26.9%)	52 (100%)
نعم	10 (23.8%)	32 (76.2%)	42 (100%)
المجموع	48 (51.1%)	46 (48.9%)	94 (100%)



مخطط رقم (19) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج very preterm

✓ **Moderately preterm:**

كانت نسبة العدوى الفطرية عند من طبق لهم فلوكونازول (30.8%) أصغر منها عند الذين لم يطبق لهم (88.9%)

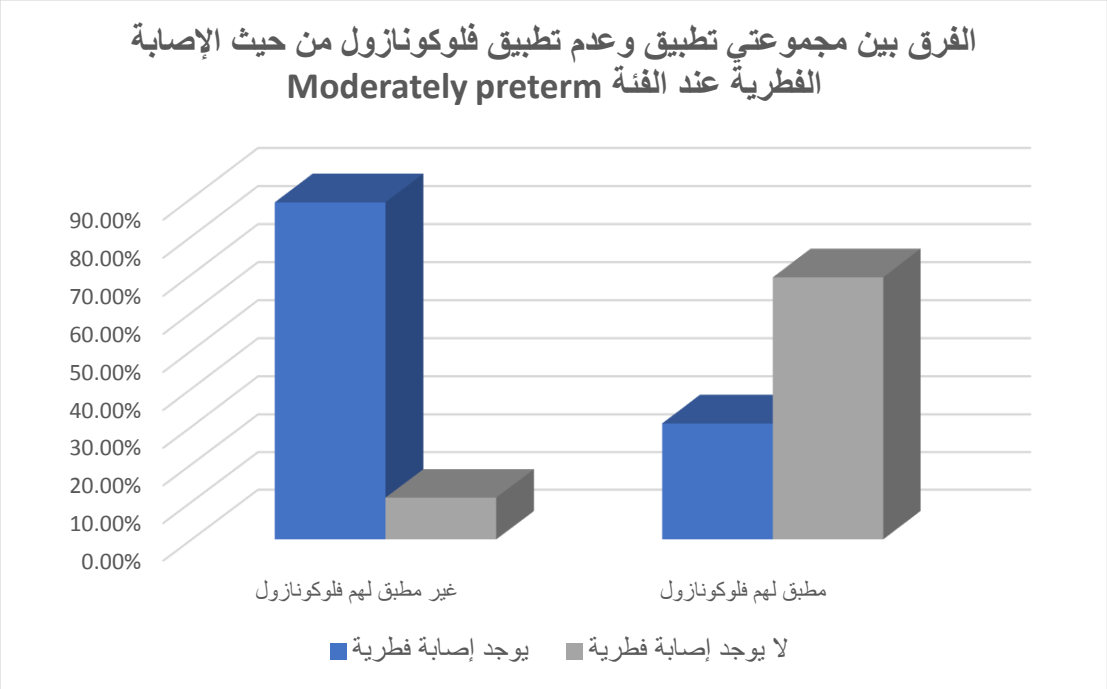
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في العدوى الفطرية بين المجموعتين عند هذه الفئة العمرية، إذ تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

جدول رقم (23) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند Moderately preterm.

تطبيق فلوكونازول / العدوى الفطرية	يوجد	لا يوجد	المجموع
لا	32 (88.9%)	4 (11.1%)	36 (100%)
نعم	16 (30.8%)	36 (69.2%)	52 (100%)
المجموع	48 (54.5%)	40 (45.5%)	88 (100%)



مخطط رقم (20) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند Moderately preterm.

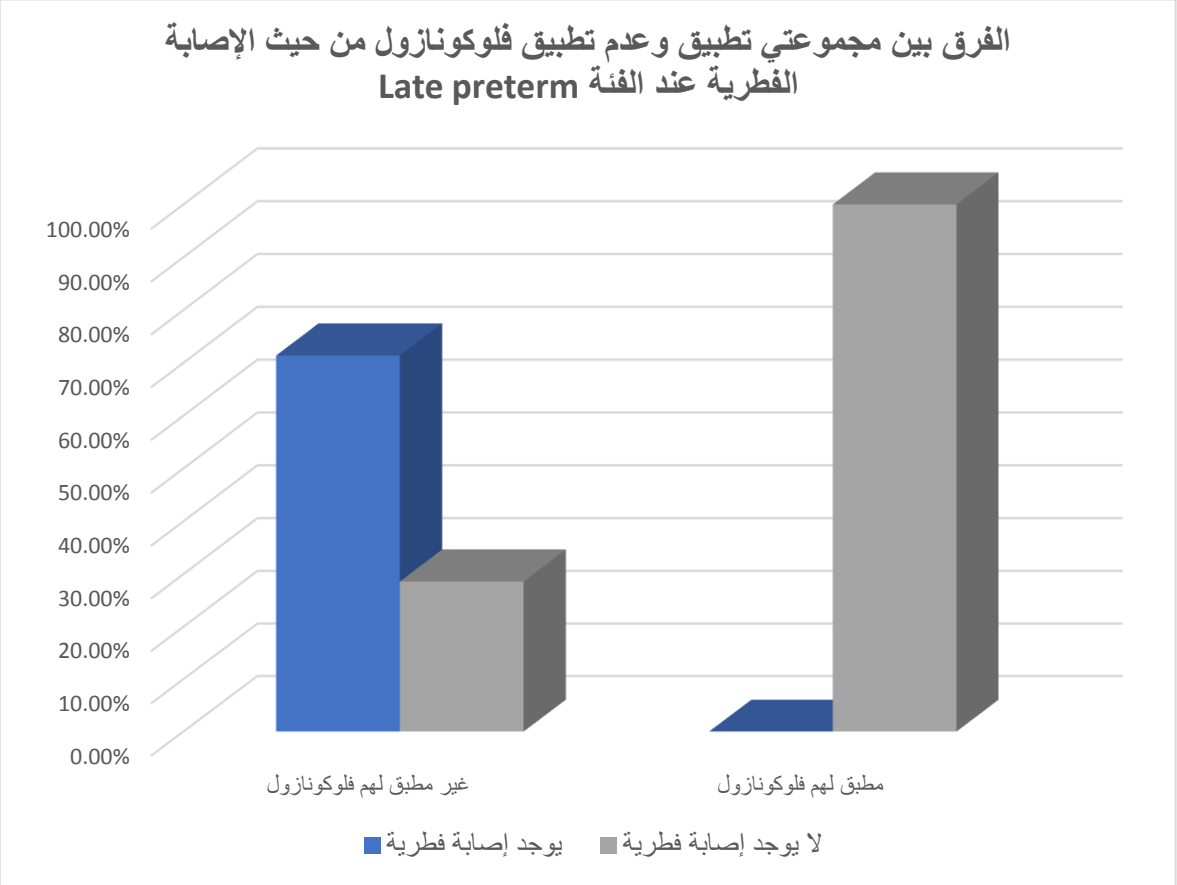
✓ **Late preterm:**

كانت نسبة العدوى الفطرية عند الذين لم يطبق لهم فلوكونازول (71.4%). بينما لم تحدث أي عدوى فطرية عند الذين طبقوا فلوكونازول.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في العدوى الفطرية بين المجموعتين عند هذه الفئة العمرية، حيث تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

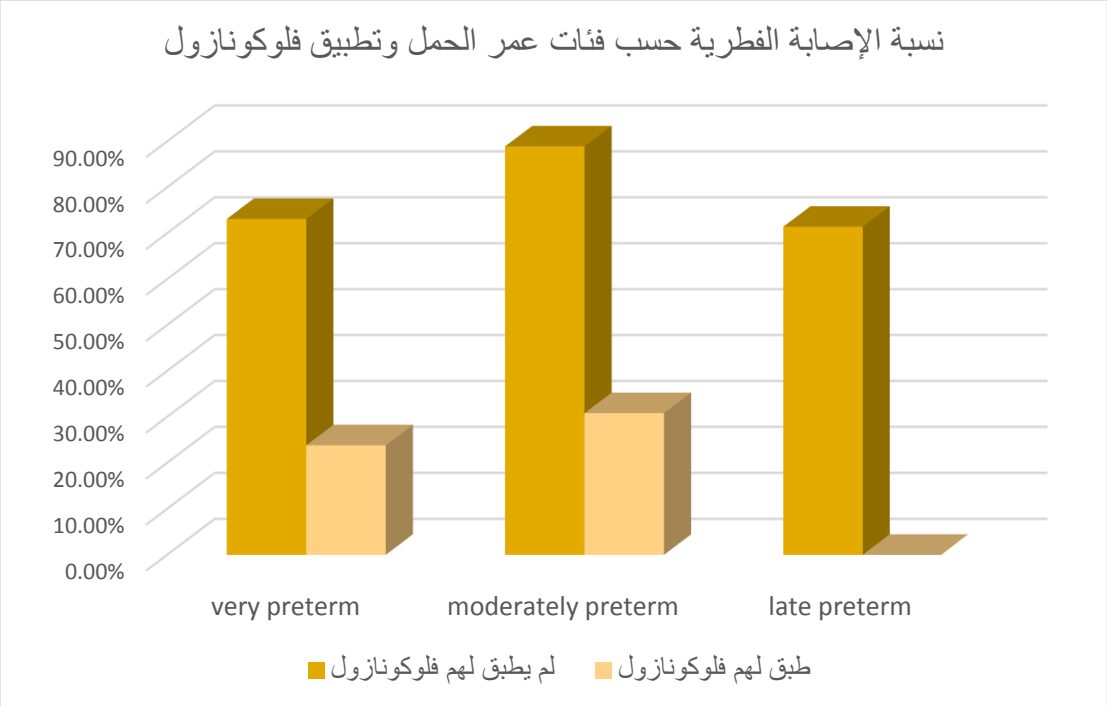


مخطط رقم (21) الفرق بين المجموعتين من حيث العدوى الفطرية عند االخدج late preterm.

ملخص نسبة العدوى الفطرية حسب فئات العمر الحملي وتطبيق فلوكونازول:

جدول رقم (24) نسبة العدوى الفطرية بين المجموعتين حسب فئات العمر الحملي.

الفئة العمرية	تطبيق فلوكونازول	نسبة العدوى الفطرية
very preterm	لا	73.1%
	نعم	23.8%
Moderately preterm	لا	88.9%
	نعم	30.8%
Late preterm	لا	71.4%
	نعم	0%



مخطط رقم (22) نسبة العدوى الفطرية بين المجموعتين حسب فئات العمر الحملي.

دراسة العلاقة بين العدوى الفطرية وظهور عقابيل:

كانت نسبة ظهور عقابيل عند مرضى العدوى الفطرية (51.7%) أكبر منها عند غير المصابين بالفطور (13.8%) .

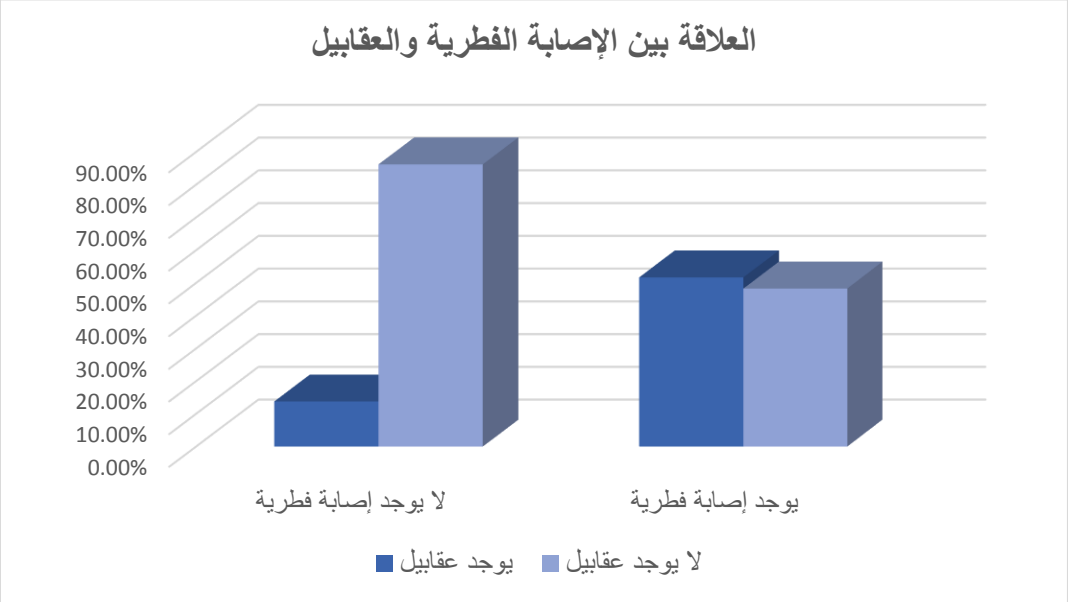
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في تطور العقابيل بين المجموعتين، إذ تتطور العقابيل بنسبة أكبر عند وجود عدوى فطرية.

جدول رقم (25) العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل.

العدوى الفطرية / عقابيل	يوجد عقابيل	لا يوجد عقابيل	المجموع
لا يوجد عدوى فطرية	16 (13.8%)	100 (86.2%)	116 (100%)
يوجد عدوى فطرية	60 (51.7%)	56 (48.3%)	116 (100%)
المجموع	76 (32.8%)	156 (67.2%)	232 (100%)



مخطط رقم (23): العلاقة بين العدوى الفطرية وتطور العقابيل.

دراسة العلاقة بين العدوى الفطرية وظهور عقابيل حسب فئات الوزن:

✓ **very low birthweight:**

كانت نسبة ظهور عقابيل عند مرضى العدوى الفطرية (39.3%) أكبر منها عند غير المصابين بالفطور (9.1%)

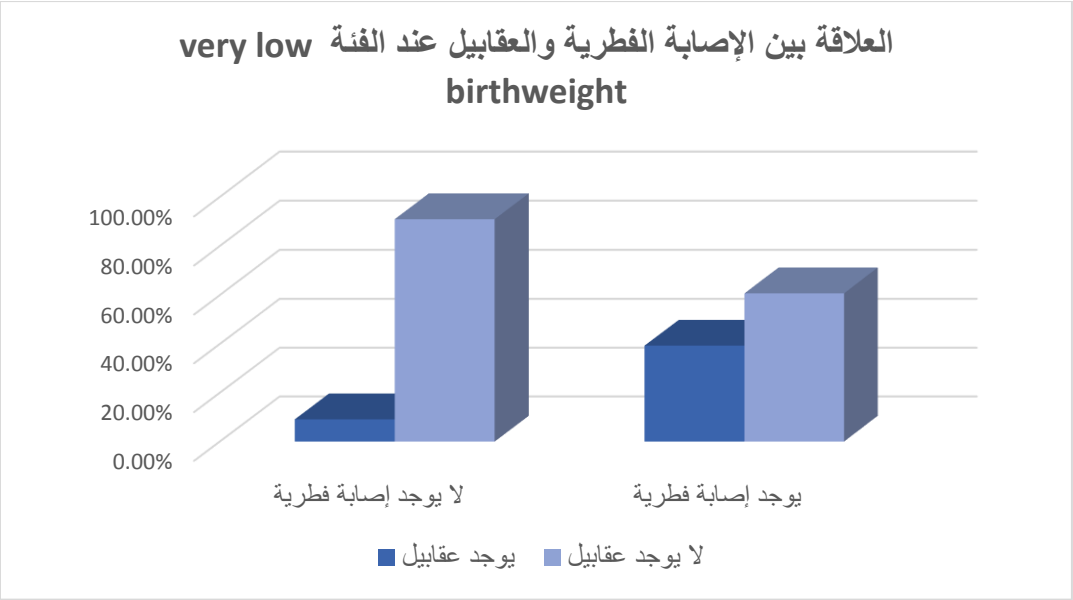
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.001<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق مهم إحصائياً في تطور العقابيل بين المجموعتين عند هذه الفئة الوزنية، إذ تتطور العقابيل بنسبة أكبر عند وجود عدوى فطرية.

جدول رقم (26) العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل عند VLBW.

العدوى الفطرية / عقابيل	يوجد عقابيل	لا يوجد عقابيل	المجموع
لا يوجد عدوى فطرية	4 (9.1%)	40 (90.9%)	44 (100%)
يوجد عدوى فطرية	22 (39.3%)	34 (60.7%)	56 (100%)
المجموع	26 (26%)	74 (74%)	100 (100%)



مخطط رقم (24) العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل عند VLBW.

✓ **low birthweight:**

كانت نسبة ظهور عقابيل عند مرضى العدوى الفطرية (63.3%) أكبر منها عند غير المصابين بالفطور (16.7%)

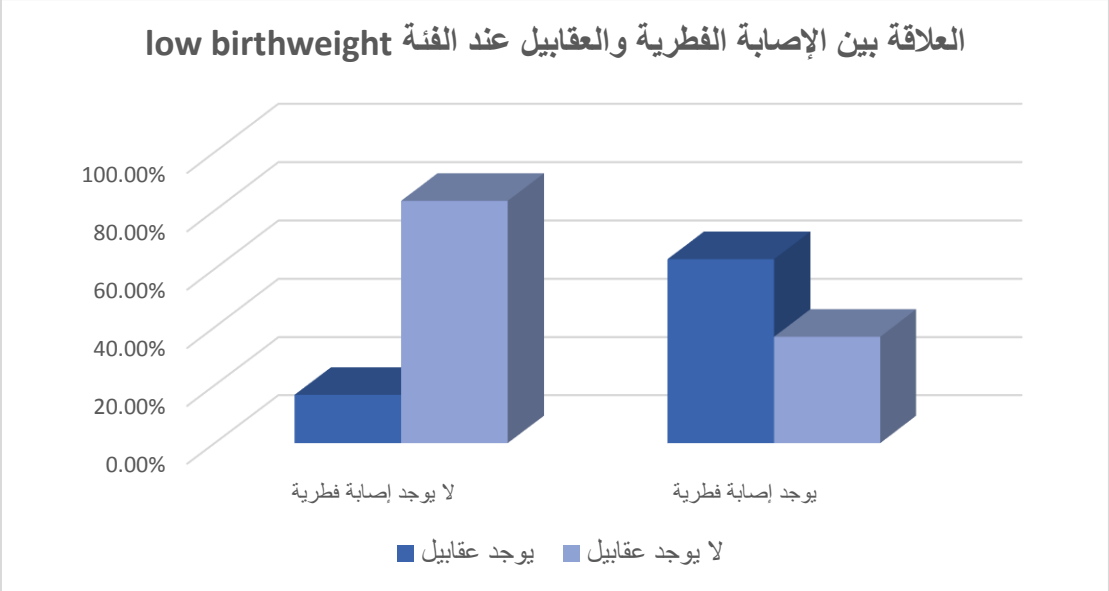
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق، أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق مهم إحصائياً في تطور العقابيل بين المجموعتين عند هذه الفئة الوزنية، إذ تتطور العقابيل بنسبة أكبر عند وجود عدوى فطرية.

جدول رقم (27) العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل عند LBW.

العدوى الفطرية / عقابيل	يوجد عقابيل	لا يوجد عقابيل	المجموع
لا يوجد عدوى فطرية	12 (16.7%)	60 (83.3%)	72 (100%)
يوجد عدوى فطرية	38 (63.3%)	22 (36.7%)	60 (100%)
المجموع	50 (37.9%)	82 (62.1%)	132 (100%)

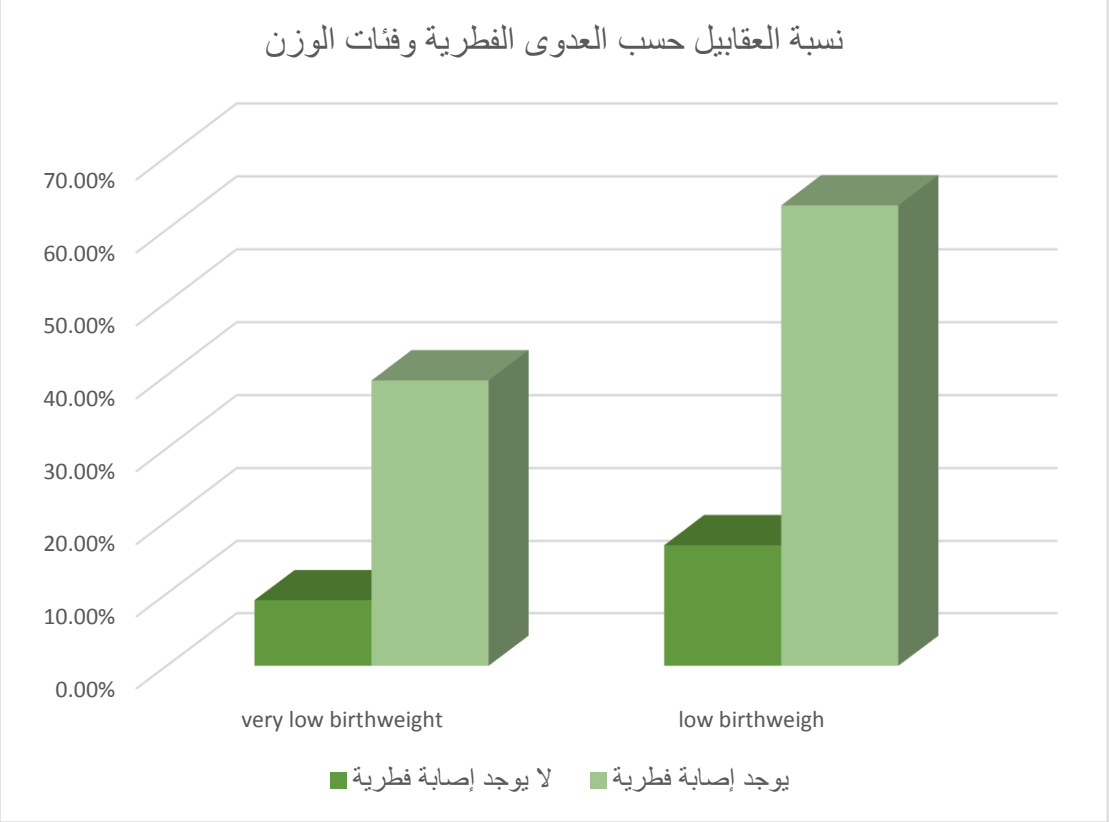


مخطط رقم (25) العلاقة بين العدوى الفطرية و تطور العقابيل عند LBW.

ملخص نسبة العقابيل حسب العدوى الفطرية وفئات الوزن:

جدول رقم (28) علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل حسب فئات الوزن.

الفئة الوزنية	العدوى الفطرية	نسبة العقابيل
Very low birthweight	لا يوجد	9.1%
	يوجد	39.3%
low birthweight	لا يوجد	16.7%
	يوجد	63.3%



مخطط رقم (26) علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل حسب فئات الوزن.

دراسة العلاقة بين العدوى الفطرية وظهور عقابيل حسب فئات العمر الحملي:

✓ **very preterm:**

كانت نسبة ظهور عقابيل عند مرضى العدوى الفطرية (45.8%) أكبر منها عند غير المصابين بالفطور (8.7%)

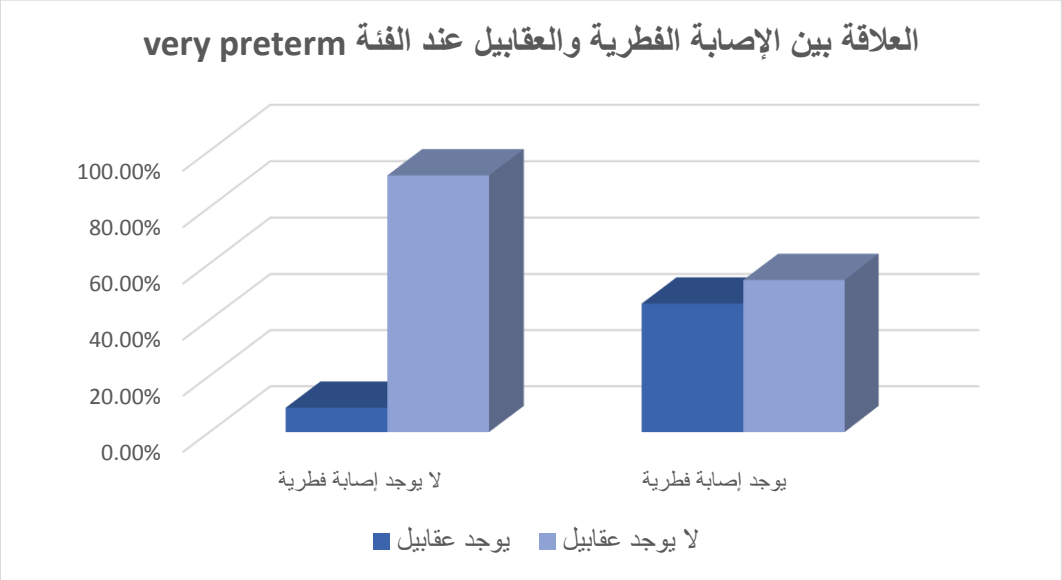
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق، أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.000<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق مهم إحصائياً في تطور العقابيل بين المجموعتين عند هذه الفئة العمرية، إذ تتطور العقابيل بنسبة أكبر عند وجود عدوى فطرية.

جدول رقم (29) علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند very preterm.

العدوى الفطرية / عقابيل	يوجد عقابيل	لا يوجد عقابيل	المجموع
لا يوجد عدوى فطرية	4 (8.7%)	42 (91.3%)	46 (100%)
يوجد عدوى فطرية	22 (45.8%)	26 (54.2%)	48 (100%)
المجموع	26 (27.7%)	68 (72.3%)	94 (100%)



مخطط رقم (27) علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند very preterm.

✓ **Moderately preterm:**

كانت نسبة ظهور عقابيل عند مرضى العدوى الفطرية (58.3%) أكبر منها عند غير المصابين بالفطور (25%)

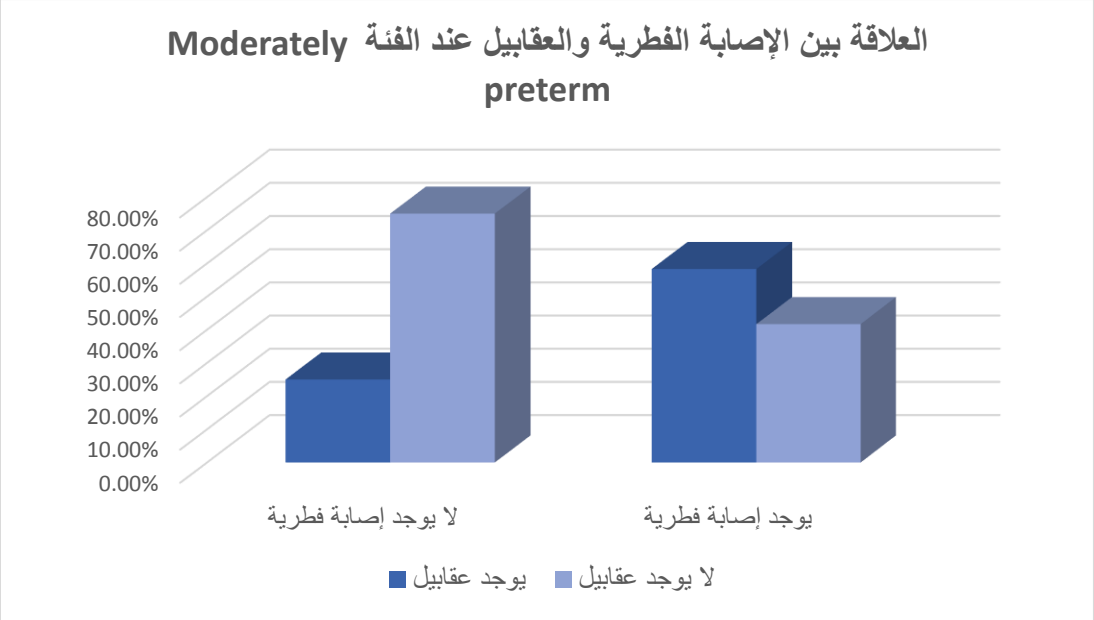
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.002<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق مهم إحصائياً في تطور العقابيل بين المجموعتين عند هذه الفئة العمرية، إذ تتطور العقابيل بنسبة أكبر عند وجود عدوى فطرية.

جدول رقم (30) علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند Moderately preterm.

العدوى الفطرية / عقابيل	يوجد عقابيل	لا يوجد عقابيل	المجموع
لا يوجد عدوى فطرية	10 (25%)	30 (75%)	40 (100%)
يوجد عدوى فطرية	28 (58.3%)	20 (41.7%)	48 (100%)
المجموع	38 (43.2%)	50 (56.8%)	88 (100%)



مخطط رقم (28): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند Moderately preterm.

✓ **Late preterm:**

كانت نسبة ظهور عقابيل عند مرضى العدوى الفطرية (50%) أكبر منها عند غير المصابين بالفطور (6.7%)

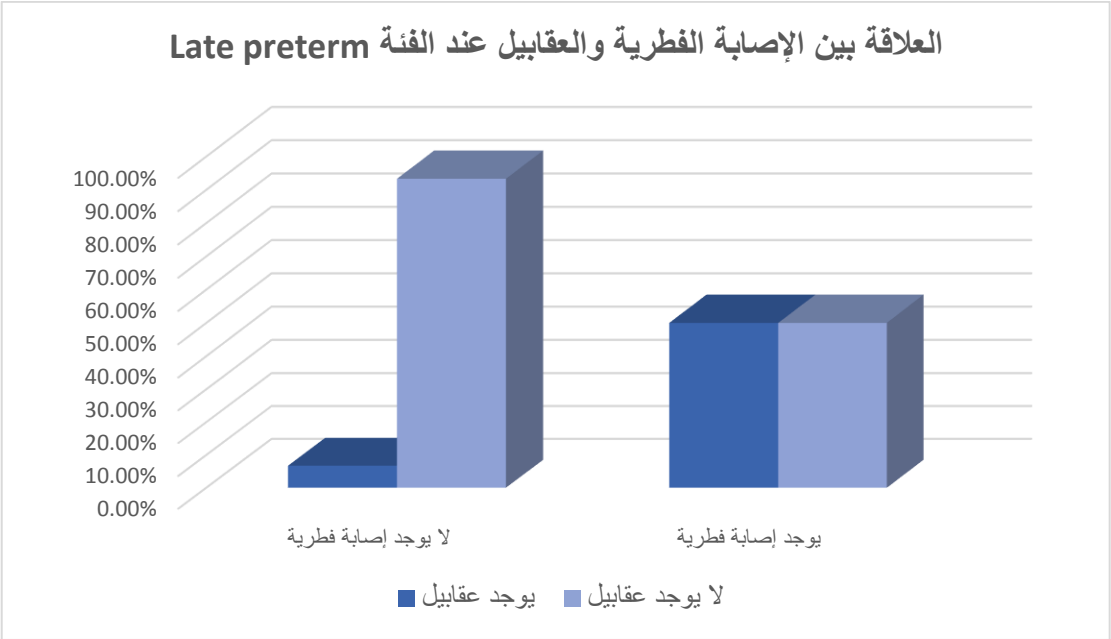
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

$$p\text{-value}=0.001<0.05$$

وبالتالي يوجد فرق مهم إحصائياً في تطور العقابيل بين المجموعتين عند هذه الفئة العمرية، إذ تتطور العقابيل بنسبة أكبر عند وجود عدوى فطرية.

جدول رقم (31) علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند Late preterm.

العدوى الفطرية / عقابيل	يوجد عقابيل	لا يوجد عقابيل	المجموع
لا يوجد عدوى فطرية	2 (6.7%)	28 (93.3%)	30 (100%)
يوجد عدوى فطرية	10 (50%)	10 (50%)	20 (100%)
المجموع	12 (24%)	38 (76%)	50 (100%)

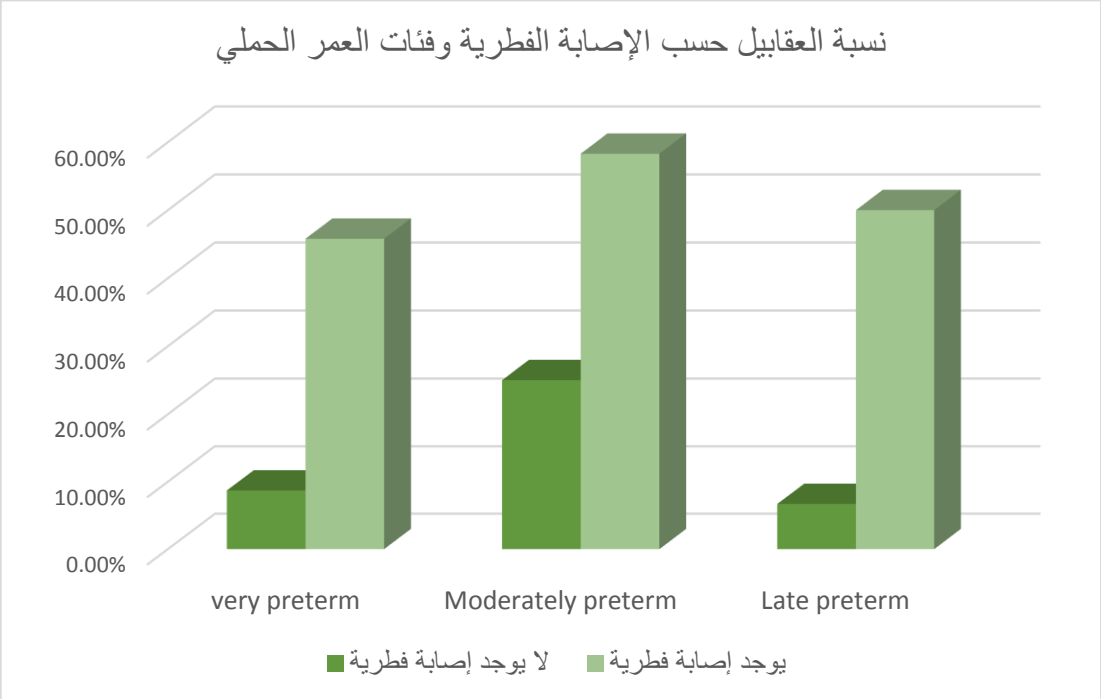


مخطط رقم (29): علاقة العدوى الفطرية بتطور عقابيل عند Late preterm.

ملخص نسبة العقابيل حسب العدوى الفطرية وفئات العمر الحملي:

جدول رقم (32) ملخص علاقة العقابيل بالعدوى الفطرية حسب العمر الحملي.

الفئة	العدوى الفطرية	نسبة العقابيل
very preterm	لا يوجد	8.7%
	يوجد	45.8%
Moderately preterm	لا يوجد	25%
	يوجد	58.3%
Late preterm	لا يوجد	6.7%
	يوجد	50%



مخطط رقم (30): ملخص علاقة العقابيل بالعدوى الفطرية حسب العمر الحملي.

التأثيرات الجانبية للفلوكونازول:

لا يوجد فرق مهم إحصائياً بين المجوعتين من حيث ارتفاع قيم البلروبين و خمائر الكبد.

جدول رقم (33) الفرق بين المجموعتين من حيث ارتفاع خمائر الكبد والبيلروبين.

	المجموعة				المجموع الكلي		P_value
	الفلوكونازول		الشاهد				
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
ارتفاع خمائر الكبد	16	14.3%	25	%21.4	41	17.9%	0.39
ارتفاع البيلروبين	90	77.5%	82	70.6%	172	74.1%	0.55

الفصل الثالث-مناقشة النتائج:

لما كان إنتان الدم الفطري المكتسب واحداً من أهم المشاكل المهددة للحياة لدى الخدج، لما يترتب عليه من اختلاطات طويلة وقصيرة الأمد كالوفاة، اضطراب التطور العصبي، اعتلال الشبكية لدى الخدج و الداء الرئوي المزمن، فإن الوقاية منه باتت تشكل أهمية رئيسية لدى الأطباء في الNICU. لذا قررنا القيام بهذه الدراسة لتقييم فعالية الفلوكونازول الوريدي عند تطبيقه بشكل وقائي منذ الأيام الأولى من حياة الخديج في التخفيف و الوقاية من الإنتانات الفطرية، علَ ذلك يعيننا في إنشاء بروتوكولات خاصة بالوقاية في وحدة الNICU في مشفى الأطفال بدمشق.

شملت دراستنا 232 طفل ممن حققوا معايير الاشتمال قُسمت إلى مجموعتين، ضمت كل مجموعة 116 طفل بنسبة 50% لكل منهما. المجموعة الأولى طُبق لها الفلوكونازول وريدياً بالأيام الخمسة الأولى للاستشفاء بجرعة 6 مغ\كغ\يوم جرعة وحيدة مرتين أسبوعياً، والمجموعة الثانية مجموعة الشاهد لم يطبق لها الفلوكونازول، كانت نسبة الذكور في دراستنا 56.9% أعلى من نسبة الإناث 43.1% .

كانت نسبة الذكور في مجموعة الفلوكونازول (46.6%)، والإناث (53.4%) . بينما كانت نسبة الذكور أعلى عند مجموعة الشاهد (67.2%). والإناث (32.8%).

بلغ عدد الولادات الطبيعية 96 بنسبة 41.4%، والولادات القيصرية 136 بنسبة 58.6%.

توزع العينة حسب وزن الولادة: كان عدد الخدج من الفئة LBW أكبر من الفئة VLBW ، إذ ضمت فئة VLBW 100 حالة بنسبة 43.1%. وضمت الفئة LBW 132 حالة بنسبة 56.9%. بينما لم يكن ضمن عينة الدراسة خدج بوزن أقل من 1000 غرام ، فئة (ELBW) .

توزع العينة حسب العمر الحملي: كانت النسبة الأكبر من الخدج في عينة الدراسة ضمن الفئة Very Preterm إذ بلغ عدد الحالات 94 حالة بنسبة 40.5%. تليها الفئة Moderately preterm بنسبة 37.9%. أما الفئة Late preterm كانت نسبتها الأقل 21.6%. كان متوسط العمر الحملي عند من طبق لهم فلوكونازول (32.14 أسبوع) أكبر منه عند مجموعة الشاهد (31.81 أسبوع) دون فرق هام إحصائياً (p-value=0.191>0.05) .

بالنسبة لعوامل الخطر للإنتان الفطري:

معظم أفراد العينة احتاجوا لاستخدام الصادات الوريدية خلال مدة الاستشفاء بنسبة 100%.

لم يكن هناك فرق بين المجموعتين من حيث استخدام الستيروئيدات.

بلغ عدد حالات إجراء عمل جراحي خلال الاستشفاء 12 حالة بنسبة 5.2%. ولقد كانت نسبة إجراء عمل جراحي متساوية بين مجموعة الفلوكونازول والشاهد 6 حالات لكل من المجموعتين بنسبة (5.2%).

كانت نسبة الحاجة للتهوية الآلية عند من طبق لهم فلوكونازول 36 طفل بنسبة (31%) أصغر منها عند مجموعة الشاهد 56 طفل بنسبة (48.3%)، وقد يفسر ذلك بحالات الإنتان الفطري العالية لدى مجموعة الشاهد و التثبط والاختلاطات الناتجة عنه مما زاد الحاجة للتهوية الآلية لدى الخدج في هذه المجموعة. بلغ عدد الحالات التي احتاجت للتغذية الوريدية TPN 86 حالة بنسبة 37.1% .

60 طفل من مجموعة االشاهد بنسبة 51.7% ، و26 طفل من مجموعة الفلوكونازول بنسبة 22.4% بفرق مهم إحصائياً بين المجموعتين (p-value=0.000<0.05) وقد يعزى ذلك لطول مدة الاستشفاء لدى مجموعة الشاهد وعدم التحمل الهضمي للتغذية الفموية و تطور NEC مما زاد الحاجة لاستخدام TPN لديهم.

بلغ عدد حالات استخدام CV\UVC 203 حالة أي بنسبة 87.5%. بينما كان هناك 29 خديج لم يستخدم قثطرة مركزية وريدية دون فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين 0.05 < p-value=0.78 .

لم يكن هناك فرق بين المجموعتين من حيث استخدام الستيروئيدات.

بالنسبة للعدوى الفطرية:

كانت نسبة العدوى الفطرية عند مجموعة الفلوكونازول 26 مريض نسبة (22.4%) أصغر منها عند مجموعة الشاهد 90 مريض بنسبة (77.6%) بفرق هام إحصائياً(p-value=0.000<0.05)

حيث تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

كانت العدوى الفطرية عند مجموعة الفلوكونازول متأخرة مقارنة بمجموعة الشاهد، إذ ظهرت لديهم أغلب حالات العدوى بعد اليوم 21 (بنسبة 53.8%) بينما ظهر فقط 30% من الحالات بعد اليوم 14 و15.4% من الحالات بعد اليوم السابع. أما مجموعة الشاهد فقد ظهرت عندهم أغلب حالات العدوى بعد اليوم 7 وحالات أقل بعد اليوم 14 وحالات أقل من كليهما بعد اليوم21 ،

(p-value=0.000<0.05) ومن ثم يوجد فرق مهم إحصائياً في وقت تطور العدوى الفطرية بين المجموعتين، حيث تتأخر العدوى الفطرية عند تطبيق الفلوكونازول.

بالنسبة لمدة الاستشفاء: بلغ متوسط مدة الاستشفاء 7.34±22.29 يوم، وكانت أقل مدة استشفاء هي 8 أيام، وأكبر مدة استشفاء هي 37 يوم.

كان متوسط مدة الاستشفاء عند من طبق لهم فلوكونازول (20.81 يوم) أصغر منه عند الذين لم يطبق لهم (23.78 يوم) بفرق هام إحصائياً بين المجموعتين (p-value=0.002<0.05).

بالنسبة لتطور عقابيل:

بلغ عدد حالات حدوث عقابيل 76 حالة بنسبة 32.8% و شكلت الوفاة النسبة الأكبر 50 حالة وفاة بنسبة 65.8%.

كانت نسبة العقابيل عند مجموعة الفلوكونازول (25.9%) أصغر منها عند مجموعة الشاهد (39.7%) بفرق هام إحصائياً (p-value=0.025<0.05) إذ تكون نسبة العقابيل أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

كانت نسبة ظهور عقابيل عند مرضى العدوى الفطرية (51.7%) أكبر منها عند غير المصابين بالفطور (13.8%) بفرق هام إحصائياً(p-value=0.000<0.05) إذ تتطور العقابيل بنسبة أكبر عند وجود عدوى فطرية.

بالنسبة للعدوى الفطرية حسب فئات الوزن:

- ✓ عند الفئة Very Low Birthweight:

بلغت حالات العدوى الفطرية عند من طبق لهم فلوكونازول 10 حالات بنسبة (26.3%) أصغر منها عند الذين لم يطبق لهم (74.2%) وهم 46 مريض (p-value=0.000<0.05) ، إذ تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

- ✓ عند الفئة Low Birthweight:

كانت نسبة العدوى الفطرية عند من طبق لهم فلوكونازول 16 مريض (20.5%) أصغر منها عند الذين لم يطبق لهم (81.5%) 44 مريض (p-value=0.000<0.05). إذ تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

بالنسبة للعدوى الفطرية حسب فئات العمر الحملي:

- ✓ very preterm: كانت نسبة العدوى الفطرية عند مجموعة الفلوكونازول 10 حالات (23.8%) أصغر منها عند مجموعة الشاهد (73.1%) 38 حالة بفرق مهم إحصائياً (p-value=0.000<0.05) حيث تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.
- ✓ Moderately preterm: كانت نسبة العدوى الفطرية عند مجموعة الفلوكونازول 16 حالة (30.8%) أصغر منها عند مجموعة الشاهد (88.9%) وهم 32 حالة بفرق مهم إحصائياً(p-value=0.000<0.05) حيث تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول عند هذه الفئة.
- ✓ Late preterm: كانت نسبة العدوى الفطرية عند الذين لم يطبق لهم فلوكونازول (71.4%) بينما لم تحدث أي عدوى فطرية عند الذين طبقوا فلوكونازول (p-value=0.000<0.05) ، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في العدوى الفطرية بين المجموعتين عند هذه الفئة العمرية، إذ تكون نسبة العدوى الفطرية أصغر عند تطبيق فلوكونازول.

التأثيرات الجانبية للفلوكونازول:

أشيع تأثير جانبي هو فرط البيلروبين بنسبة 74.1%، ونسبة ارتفاع خمائر الكبد 17.9% ،وقد يعزى ذلك لأسباب أخرى قد ترفع قيم البيلروبين كتنافر الزمر الدموية، يرقان فيزيولوجي، إنتان الدم وغيرها.

الجدول رقم (33) يبين عدد الحالات التي تطور لها تأثيرات جانبية ونسبتها في كلتا المجموعتين. وليس هناك أي أهمية إحصائية لعلاقة الدواء المطبق الفلوكونازول بالتاثيرات الجانبية.

<u>بالمقارنة مع الدراسات العالمية</u>:

حيث تمت مقارنة دراستنا مع الدراسات التالية:

<u>الدراسة الأولى:</u>[87]

Fluconazole Prophylaxis against Fungal Colonization and Invasive Fungal Infection in Very Low Birth Weight Infants

أجراها Dr. Tushar B Parikh سنة 2007 ، في الهند – جامعة مومباي.

ضمت الدراسة 120 خديج بوزن أقل من 1500 غرام تم تقسيمهم لمجموعتين:

- المجموعة الأولى ضمت 60 خديج، تم تطبيق الفلوكونازول منذ الأيام ال3 الأولى من حياة الخديج، بجرعة 3 مغ\كغ\يوم جرعة مفردة كل 72 ساعة حتى اليوم السابع من العمر، ثم كل 24 ساعة حتى اليوم 28 من الحياة أو أقل من ذلك بحال الوفاة أو التخريج، والمجموعة الثانية تم تطبيق Placebo (محلول ملحي).

كانت النتائج كما يلي:

- كان الاستعمار الفطري Fungal colonisation أقل لدى مجموعة الفلوكونازول بنسبة 19%، ولدى مجموعة الشاهد بنسبة 50%.
- الإنتان الفطري الغازي IFI كان متقارباً لدى المجموعتين، 25% بمجموعة الفلوكونازول و 26.4% بمجموعة الشاهد.
- لا تأثيرات جانبية للفلوكازول تم توثيقها بالمجموعتين.

الدراسة الثانية: [88]

Prophylactic Use of Fluconazole in Very Premature Infants.

أجراها Deshuang Zhang , سنة 2021 في الصين.

ضمت الدراسة 196 خديج من فئة VLBW تم تقسيمهم عشوائياً لمجموعتين:

المجموعة الأولى(113 طفل) تم تطبيق الفلوكونازول لديهم، ومقارنة النتائج مع المجموعة الثانية مجموعة الشاهد (83 طفل) لم يُطبق الفلوكونازول وقائياً لهم. كانت النتائج كما يلي:

- IFI كان أقل لدى مجموعة الفلوكونازول بنسبة 15.9% منه لدى مجموعة الشاهد بنسبة 45.8%. كانت العقابيل لدى مجموعة الفلوكونازول أقل منها لدى مجموعة الشاهد، (BPD,NEC,PVL,IVH). بنسبة أرجحية (OR 0.44; 95%CI 0.21, 0.92).
- لا اختلاف هام بين المجموعتين بقيم خمائر الكبد، الكرياتنين و البيلروبين.

الدراسة الثالثة: [89]

Prophylactic fluconazole in very low birth weight infants admitted to neonatal intensive care unit.

أجراها Harita Kirpal عام 2015 في Fernandez Hospital في الهند.

ضمت الدراسة 75 طفل خديج من الفئة VLBW (38 طفل طُبق لهم الفلوكونازول بجرعة 6 مغ\كغ\يوم خلال أول 72ساعة من الحياة كل ثاني يوم مدة 7 أيام، ثم يومياً حتى اليوم 28 من الحياة ومجموعة الشاهد 37 طفل لم تأخذ فلوكونازول. تم أخذ مسحات وزروعات دم، بول، سائل دماغي شوكي و زرع قصبات عند الأطفال على التهوية الآلية أسبوعياً، مع معايرة دورية لخمائر الكبد و البيلروبين.

كانت نسبة الIFI (21%) لدى مجموعة الفلوكونازول أقل من مجموعة الشاهد (43.2%) (p<0.05).

نسبة الوفيات كانت أقل لدى مجموعة الفلوكونازول 2.6% بالمقارنة مع مجموعة الشاهد 18.9%(p<0.05).

الدراسة الرابعة: [79]

Fluconazole Prophylaxis Against Fungal Colonization And Infection In Preterm Infants.
أجراها kaufman عام2001 ، جامعة Virginia .

مدة الدراسة 30 شهر، ضمت 100 خديج بوزن < 1000 غرام، 50 خديج أخذوا فلوكونازول بجرعة 3 مغ\كغ مدة 6 أسابيع و 50 خديج ضمن مجموعة الشاهد لم تأخذ الفلوكونازول، قُسمت عشوائياً، وكانت النتائج كما يلي:

- حدث الاستعمار الفطري fungal colonization لدى مجموعة الشاهد بنسبة 60% أعلى منه لدى مجموعة الفلوكونازول بنسبة 22% (P=0.002).
- كان الIFI عبر العزل الإيجابي للفطور من الدم، البول و الCSF أكثر لدى مجموعة الشاهد بنسبة20%، بينما لم يتطورأي حالة IFI لدى مجموعة الفلوكونازول (P=0.008).
- لا اختلاف بنسبة الوفاة والعقابيل الثانوية بين المجموعتين.
- لم تحدث تأثيرات جانبية للدواء.

الجدول رقم (34): مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية السابقة.

المتغير	دراستنا		دراسة Dr. Tushar		دراسة Kaufman		دراسة Deshuan Zhang		دراسة Harita Kirpal	
	مجموعة الفلوكونازول	الشاهد	الفلوكونازول	الشاهد	الفلوكونازول	الشاهد	الفلوكونازول	الشاهد	الفلوكونازول	الشاهد
سنة الدراسة	2020		2007		2001		2021		2015	
مدة الدراسة	سنة		سنة		2.5 سنة		3 سنوات		سنة	
العدد	232 منهم 100 VLBW		120		100		196		75	
فئة الخدج	VLBW+LBW		VLBW		ELBW		VLBW		VLBW	
الإنتان الفطري	22.4%	77.6%			22%	60%				
الإنتان الفطري عند VLBW	26.3%	74.2%	25%	26.7%			15.9%	45.8%	21%	43.2%
العقابيل	25.9%	39.7%					17%	39%	2.6%	18.9%

توافقت نتيجة دراستنا من حيث فعالية الفلوكونازول في تخفيف الإنتان الفطري لدى الخدج مع دراسة Kaufman ،Deshuan Zhang ، ودراسة Harita Kirpal. وتحديداً لدى فئة الخدج VLBW توافقت مع دراسة Deshuan Zhang ، ودراسة Harita Kirpal. وتوافقت مع هاتين الدراستين أيضاً في تخفيف نسبة العقابيل التي كانت أقل لدى المجموعات التي طبقت فلوكونازول وقائياً للخدج منها لدى مجموعات الشاهد.

اختلفت دراستنا مع دراسة Dr. Tushar التي لم تظهر فيها أي تأثير للفلوكونازول في تخفيف الإنتان الفطري بحال تطبيقه الوقائي لدى الخدج VLBW .

اختلفت دراستنا مع دراسة Kaufman التي لم تظهر فارق بنسبة العقابيل لدى المجموعتين بينما كان هنالك فارق هام إحصائياً بالنسبة للإنتان الفطري بين مجموعتي الدراسة والذي كان أقل لدى مجموعة الفلوكونازول.

بمقارنة التأثيرات الجانبية الحاصلة في دراستنا مع الدراسات العالمية السابقة، لم يكن هناك فارق بين مجموعة الفلوكونازول ومجموعة الشاهد وذلك مماثل لدراستنا.

- **محددات وصعوبات الدراسة:**

– لا تتوفر بمخبرنا اختبارات لتنميط الفطور، حيث كانت الزروعات لدينا تظهر نمو فطور فقط دون معرفة أنماطها.

– استبعد بعض الخدج من الدراسة بسبب قبولهم لدينا بعمر > 5 أيام نتيجة تحويلها من مشافي ومراكز صحية أخرى مما أثر على حجم جمهرة البحث والعينة المدروسة.

– وفيات الخدج من فئة ELBW باكراً خلال الأيام الأولى من الحياة، نتيجة تطور (RDS لديهم بشكل أساسي) لعدم تطبيق السورفاكتانت لهم بسبب صعوبة تأمينه من قبل الأهل لكلفته العالية، بالإضافة لتطور NEC ونزف دماغي بشكل أوضح وأبكر لديهم مما حال دون القدرة على دراسة فعالية الفلوكونازول لدى هذه الفئة.

– عدم القدرة على متابعة الخدج بعد التخريج على المدى البعيد لرصد العقابيل طويلة الأمد لديهم كصعوبات التعلم و التطور العصبي.

الفصل الرابع–الاستنتاجات (CONCLUSIONS) :

وفي ضوء دراستنا يمكننا أن نستنتج ما يلي:

- ✓ تكون نسبة العدوى الفطرية لدى الخدج أصغر ويتأخر تطورها عند تطبيق فلوكونازول وقائي لهم منذ الأيام الأولى من الحياة. إذ ظهرت أغلب حالات العدوى لدى مجموعة الفلوكونازول بعد اليوم 21 (بنسبة 53.8%) بينما ظهر فقط 30% من الحالات بعد اليوم 14 و15.4% من الحالات بعد اليوم السابع، أما من لم يُطبق لهم الفلوكونازول فقد ظهرت عندهم أغلب حالات العدوى بعد اليوم 7 وحالات أقل بعد اليوم 14 وحالات أقل من كليهما بعد اليوم 21. كانت هذه النتيجة ذاتها لدى جميع فئات الوزن والعمر الحملي.
- ✓ كان متوسط مدة الاستشفاء عند من طبق لهم فلوكونازول وقائي أصغر منه عند الذين لم يطبقوه.
- ✓ تتطور العقابيل (الوفاة الأشيع ، NEC، ROP، PVL، وIVH) بنسبة أكبر عند وجود عدوى فطرية، وتكون نسبتها أقل لدى الخدج ممن تم تطبيق فلوكونازول وقائي لهم.
- ✓ لا فرق بالآثار الجانبية الحاصلة عند تطبيق الفلوكونازول عنه لدى مجموعة الشاهد.

الفصل الخامس–المقترحات والتوصيات
(SUGGESTIONS & RECOMMENDATIONS):

- تطبيق الفلوكونازول للخدج في ال NICU باكراً بالأيام الأولى من الحياة وقائياً.
- العمل على توفير اختبارات تنميط للفطور ضمن مخابر مشفى الأطفال الجامعي، وذلك لأهميته في تحديد أشيع أنماط الفطور الممرضة و دراسة حساسيتها و مقاومتها لمضادات الفطور المستخدمة بالعلاج.
- إجراء بحوث ودراسات أخرى (على عينات أكبر) لتحقيق الإجماع على فعالية المعالجة الوقائية بالفلوكونازول وخاصة لدى الخدج ELBW.
- ضرورة متابعة الخدج بعد التخريج وخاصة ممن طوروا إنتانات جهازية لتحديد العقابيل لديهم على المدى البعيد و تحديداً بما يخص التطور العصبي.

المراجع (REFFERENCES) :

1. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. (1986) . Fungal colonization in the very low birth weight infant. **Pediatrics** ; 78(2):225-32.

2. Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P. (1984) .Systemic candidiasis in very low-birth-weight infants (less than 1,500 grams). **Pediatrics**;73(2):138-43.

3. Pinhat EC, Borba MG, Ferreira ML, et al. (2012) . Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. **J Pediatr (Rio J)** ;88:211–6.

4. Brady MT. (2005). Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. **Am J Infect** Control;33:268–75.

5. Izquierdo G, Santolaya ME.(2014) .Invasive candidiasis in newborns: diagnosis, treatment and prophylaxis. **Rev Chilena Infectol**;31:73–83.

6. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al.(2002). Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics;**110(2 Pt 1):285-91.

7. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W.(2006). Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**; 91(3):F188-92.

8. Austin N, McGuire W. (2013).Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. **The Cochrane database of systematic reviews;** 4:CD003850.

9. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. (2015) . **Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine e-book: diseases of the fetus and infant.** 10th ed. New York: Elsevier Health Sciences; 2015. P. 751-71.

10. Ericson JE, Benjamin DK.(2014) . Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in infants. **Curr Opin Pediatr**; 26(2):151-6.

11. Aziz M, Patel AL, Losavio J, Iyengar A, Berven M, Schloemer N, et al.(2010). Efficacy of fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infection in extremely low birth weight infants. **Pediatr Infect Dis J**; 29(4):352-6.

12. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. (2005) .Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive Candida infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. **J Pediatr**; 147(2):172-79

13. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C.(2007).Committee on fetus and newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. **Pediatrics**.120:1390–1401.

14. George T Mandy, MD,(2022) . **Preterm birth: Definitions of prematurity,epidemiology, and risk factors for infant mortality.** UpToDate(Website).https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth definitions-of-prematurity-epidemiology-and-risk-factors-for-infant mortality/contributors-2022

15. Levy O.(2007) . Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. **Nat Rev Immunol**;7:379–90.

16. Dale BA, Holbrook KA, Kimball JR, HoV M, Sun TT (1985) Expression of epidermal keratins and Wlaggrin during human fetal skin development. **J Cell Biol** 101:1257–1269.

17. Lakshminrusimha, S., Konduri, G. & Steinhorn, R.(2016) . Considerations in the management of hypoxemic respiratory failure and persistent pulmonary hypertension in term and late preterm neonates. **J Perinatol** 36 (Suppl 2), S12–S19.

18. Eichenwald EC and AAP committee on fetus and newborn.(2016) . Apnea of Prematurity**. Pediatrics**;137(1):e20153757.

19. Griffen,I .J.& Cooke, R.J (2007).Nutrition of preterm infants after hospital discharge. **J pediatric Gastroenterol Nutr**, 45, S195-S203.

20. Potter CJ. (June 2020) .Cholestasis in the Premature Infant. **Clin Perinatol**; 47(2):341-354.

21. Starr MC, Hingorani S (2018) .Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. **Curr Opin Pediatr**; 30:228–235.

22. Banker BQ, Larroche JC. (1962) . Periventricular leukomalacia of infancy. **Arch Neurol**;7:386.

23. Wilson, Christopher B., et al.(2015) . Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant. **Elsevier Health Sciences**.

24. Nolan, lila S. wynn, James L. (May 2020) .**Exploring clinically Relevant Experimental Models of Neonatal shock and necrotizing enterocolitis** Volume 53_ Issue 5_ p596_604.

25. Shane AI, Sanchez PJ, Stoll BJ. (2017) . Neonatal sepsis**. Lancet**; 390:1770-80.

26. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN. (2006). Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. **Int J Epidemiol**; 35:706.

27. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, (2018).Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of neonatesneonates born at ≥35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. **Pediatrics**;142(6):e20182894.

28. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, (2019).Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Manage of infants at risk for group B streptococcal disease. **Pediatrics**;144(2):e20191881.

29. Afonso EDP, Blot S. (2017).Effect of gestational age on the epidemiology of lateonset sepsis in neonatal intensive care units: a review. **Expert Rev Anti Infect Ther**;15(10):917-924.

30. Delaney RM, Frazer LC, Lane M, Bauserman MS. (2019).The immune system.In: Jnah AJ, Trembath AN, eds. **Fetal and Neonatal Physiology for the Advanced Practice Nurse**. New York, NY: Springer Publishing Company:267-306.

31. Kaufman D,Fairchild KD. (Jul 2004) .Clinical microbiologyof bacterial and fungal sepsis in very_low_birth_weight infants. **Clin Microbiol Rev**; 17(3):638-80.

32. Hundani, shilpa, and mohan pammi. (2013)."invasive fungal infections in newborns and current management strategies." **Expert reviewof anti-infective therapy** 11.7 : 709-721.

33. Kaufman, D. A. (2007). "Fungal infections in neonates: update on prevention and treatment." **Minerva ginecologica** 59.3: 311-329.

34. Baley, Jill E. (1991)."Neonatal candidiasis: the current challenge." **Clinics in perinatology** 18.2: 263-280.

35. Richet, HERVE M., et al.(1989) ."Cluster of Malassezia furfur pulmonary infections in infants in a neonatal intensive-care unit." **Journal of clinical microbiology** 27.6: 1197-1200.

36. Dankner, Wayne M., et al. (1987) ."Malassezia fungemia in neonates and adults: complication of hyperalimentation." **Reviews of infectious diseases** 9.4: 743-753.

37. Dean, David A., and Kenneth W. Burchard. (1996). "Fungal infection in surgical patients." **The American journal of surgery** 171.3: 374-382.

38. Karlowicz, M. Gary.(2003). "Candidal renal and urinary tract infection in neonates." **Seminars in perinatology**. Vol. 27. No. 5. WB Saunders.

39. Trick, W. E., et al. (2002) ."Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999." **Clinical infectious diseases** 35.5: 627-630.

40. Saiman, Lisa. (2002) ."Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit." **Seminars in perinatology**. Vol. 26. No. 5. WB Saunders.

41. Phute, S. U., and J. B. Bhakre. (2010) . "Aspergillus fumigatus Meningitis in a Preterm." **Indian pediatrics** 47.11: 980.

42. Manuel, R. J., and C. C. Kibbler.(1998) . "The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis." **Journal of Hospital Infection** 39.2: 95-109.

43. Maertens, Johan, et al. (2004) ."Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy." **Clinical Infectious Diseases** 39.11:1563-1571.

44. Eriksson, Urs, Burkhard Seifert, and Andreas Schaffner. (2001) ."Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial." **Bmj** 322.7286: 579.

45. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. (Jul 7 1998) .Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. **Pediatr Infect Dis J**. (7):593-8.

46. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. (Jun 2003).Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response?. **Pediatrics**. 111 (6 Pt 1):1411-5.

47. Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. (Jan 1989) .Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (less than 1,500 grams) infants in intensive care nurseries: a prospective study. **Pediatrics**. 83(1):101-7.

48. Baley JE, Silverman RA. (Aug 1988) .Systemic candidiasis: cutaneous manifestations in low birth weight infants. **Pediatrics**. 82(2):211-5].

49. Pappu-Katikaneni LD, Rao KP, Banister E. (Jan 1990) .Gastrointestinal colonization with yeast species and Candida septicemia in very low birth weight infants. **Mycoses**. 33(1):20-3.

50. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. (Novembre 1999) .Renal candidiasis in neonates with candiduria. **Pediatr Infect Dis J**. 18(11):959-63.

51. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et al. (Octobre 2010) .Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. **Pediatrics**. 126(4):e865-73.

52. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. (Augest 2000) .Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. **Clin Infect Dis.** 31(2):458-63.

53. Posteraro B, Sanguinetti M, Boccia S, et al. (2010) . Early mannan detection in bronchoalveolar lavage fluid with preemptive treat-ment reduces the incidence of invasive Candida infections in preterm infants. **Pediatr Infect Dis J**;29:844–848.

54. Benjamin DK, Poole C, Steinbach WJ, et al. (Septembre 2003) .Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. **Pediatrics**. 112(3 Pt 1):634-40.

55. Kaufman D. (Jun 2004) .Fungal infection in the very low birthweight infant. **Curr Opin Infect Dis**. 17(3):253-9.

56. Baley JE, Ellis FJ. (Octobre 2003) .Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. **Semin Perinatol**. 27(5):401-5.

57. Baker CJ. (April 1 2001) .Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. **Clin Infect Dis**. (7):1018-23.

58. Chapman RL, Faix RG. (Septembre 2000) .Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. **Pediatr Infect Dis J**. 19(9):822-7.

59. Harris, Mary catherine, et al. (2000)."Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases." **Pediatric emergency care** 16.4: 249-251.

60. Senn, Laurence, et al. (2008) ."1, 3-β-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients ." **Clinical Infectious Diseases** 46.6: 878-885.

61. Coates EW, Karlowicz MG, Croitoru DP, Buescher ES. (2005) .Dis-tinctive distribution of pathogens associated with perito-nitis in neonates with focal intestinal perforationcompared with necrotizing enterocolitis. **Pediatrics**;116:e241– e246.

62. Pappas, P.G.; Lionakis, M.S.; Arendrup, M.C.; Ostrosky-Zeichner, L.; Kullberg, B.J.(2018) . Invasive candidiasis. Nat. Rev. Dis. **Primers**, 4, 18026.

63. Wahyuningsih, Retno, et al. (2000) ."Simple and rapid detection of Candida albicans DNA in serum by PCR for diagnosis of invasive candidiasis." **Journal of clinical microbiology** 38.8: 3016-3021.

64. Bendel, Catherine M., et al. (2002) ."Cecal colonization and systemic spread of Candida albicans in mice treated with antibiotics and dexamethasone." **Pediatric research** 51.3: 290.

65. Bendel, Catherine M., et al**.** (2003) ."Comparative virulence of Candida albicans yeast and fi4lamentous forms in orally and intravenously inoculated mice." **Critical care medicine** 31.2: 501-507.

66. Saiman, Lisa, et al. **(**2001) ."Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients." **The Pediatric infectious disease journal** 20.12: 1119-1124.

67. Denning, David W. (2003) ."Echinocandin antifungal drugs." **The Lancet** 362.9390: 1142-1151.

68. Pappas, Peter G., et al.(2004) ."Guidelines for treatment of candidiasis." **Clinical infectious diseases** 38.2: 161-189.

69. Keighley, C.; Cooley, L.; Morris, A.J.; Ritchie, D.; Clark, J.E.; Boan, P.; Worth, L.J.; Slavin, M.A.; Thursky, K.A.; Roberts, J.A.; et al.(2021).Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings. **Intern. Med. J**, 51, 89–117.

70. O'Brien, D.; Stevens, N.T.; Lim, C.H.; O'Brien, D.F.; Smyth, E.; Fitzpatrick, F; Humphreys, H. (2011) .Candida infection of the central nervous system following neurosurgery: A 12-year review. **Acta Neurochir**. 153, 1347–1350.

71. Diekema, D. J., et al. (2003) ."Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi." **Journal of Clinical Microbiology** 41.8: 3623-3626.

72. Pappas, Peter G., et al. (2009) ."Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: update by the Infectious Diseases Society of America." **Clinical infectious diseases**: 503-535.

73. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Farina D. (Decembre 2009) .The use of fluconazole in neonatal intensive care units. **Arch Dis Child**. 94(12):983-7.

74. Pickering, Larry K., Carol J. Baker, and David W. Kimberlin. (2012) . **Red Book**, Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics.

75. Adler-Shohet, F., H. Waskin, and J. M. Lieberman. (2001) ."Amphotericin B lipid complex for neonatal invasive candidiasis." **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition** 84.2: F131-F133.

76. Wahab Mohamed, Walid Abdel, and Mahmoud Ismail. (2011) ."A randomized, double-blind, prospective study of caspofungin vs. amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis in newborn infants." **Journal of tropical pediatrics** 58.1: 25-30.

77. Wiederhold, Nathan P., et al. (2007) ."In vivo efficacy of anidulafungin and caspofungin against Candida glabrata and association with in vitro potency in the presence of sera." **Antimicrobial agents and chemotherapy** 51.5: 1616-1620.

78. Kaufman DA. (2010) .Neonatal candidiasis: clinical manifestations, management, and prevention strategies. **J Ped**. 156(Suppl 2):A1–S86.

79. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. (Decembre 6. 2001) .Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. **N Engl J Med**. (23):1660-6.

80. Benjamin DK Jr, Hudak ML, Duara S, Randolph DA, Bidegain M, Mundakel GT, et al. (May 7 2014) .Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. **JAMA**. (17):1742-9.

81. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB, et al. (May 2011) . Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. **J Pediatr**. 158 (5):759-65.e1.

82. Kaufman DA. (Jul 12 2011) .Aiming for zero: Preventing invasive Candida infections in extremely preterm infants. **NeoReviews**. (7):e381-92.

83. Greenberg, Rachel G., and Daniel K. Benjamin Jr.(2014) ."Neonatal candidiasis: diagnosis, prevention, and treatment." **Journal of Infection** 69: S19-S22.

84. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. (June 2000) . Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. **Pediatr Infect Dis J**. 19(6):499-504.

85. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B et al.(2004) .Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. **JAMA**; 292: 2357–2365.

86. Avila-Aguero, María L., et al. (2005) ."Risk factors for Candida infections in a neonatal intensive care unit in Costa Rica." **International journal of infectious diseases** 9.2: 90-95.

87. Dr. Tushar B Parikh, Ruchi N Nanavati (2007), Fluconazole Prophylaxis against Fungal Colonization and Invasive Fungal Infection in Very Low Birth Weight Infants**. INDIAN PEDIATRICS** 44(11);830-7.

88. Deshuang Zhang, Dongke Xie et al. October (2021) Prophylactic Use of Fluconazole in Very Premature Infants, **PEDIATRICS** 726769.

89. Kirpal H, Gathwala G, Chaudhary U, Sharma D. (2016) Prophylactic fluconazole in very low birth weight infants admitted to neonatal intensive care unit: randomized controlled trial. **J Matern Fetal Neonatal Med**. 29:624–8.

الملاحق (APPENDICES):

ملحق رقم (1) نموذج استمارة المشاركين بالدراسة:

اسم الطفل	رقم الإضبارة	طريقة الولادة	العمر الحملي	وزن الولادة	الجنس

- **الإجراءات ضمن وحدة NICU :**

تهوية آلية	TPN	UVC\CV	صادات	استخدام ستيروئيدات بعد الولادة	عمل جراحي	مضادات الحموضة

مدة الاسشفاء	مدة تطبيق الفلوكونازول	العقابيل عند التخريج	سبب الوفاة

المخبريات:

التاريخ	عند القبول	D7	D14	D21	D28	D35
GOT- GPT						
DB						
Urea\ Createnine						
CRP						
WBC						
PLT						
HB						
زرع الدم						
زرع البول						
زرع مفرزات قصبية						
زرعCSF						
بزلCsf						

شعاعياً:

CXR – إيكو دماغ.

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

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري-قسم الأطفال

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه "دراسة تأثير المعالجة الوقائية بالفلوكونازول في الوقاية من الإنتانات الفطرية عند الولدان الخدج" على النحو الآتي:

أنا الطبيبة بشرى جهاد سلوم في قسم الأطفال في كلية الطب البشري– جامعة دمشق

أنفذ هذا البحث وهو يهدف إلى دراسة تأثير المعالجة الوقائية بالفلوكونازول في الوقاية من الإنتانات الفطرية عند الولدان الخدج ويتضمن هذا البحث إجراء مايأتي:

- ✓ أخذ قصة مرضية مفصّلة (القصة الحملية و ظروف الولادة)..
- ✓ إجراء فحص سريري كامل للطفل.
- ✓ إجراءالفحوص المخبرية والاستقصاءات الشعاعية المشخصة.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، وأؤكد أن موافقتكم على إشـراك طفلكم في بحثنا هذا يعني السـماح لنا بتطوير سـبل وقائية من أشـيع الإنتانات التي تصـيب الأطفال الخدج والتي تؤدي للعديد من العقابيل طويلة وقصـيرة الامد بإعطائهم الفلوكونازول بشـكل وقائي باكراً خلال الأيام الأولى من العمر، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات سـتبقى سرية، ولا يمكن لأحد الإطّلاع عليها، كما سيُرَمّز المشـاركون والمشـاركات (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسـماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصـاء غير ضـروري لحالة الطفل وعدم إعطاء أي تداخل دوائي من شـأنه أن يؤذي المريض بقصـد أو بغير قصـد. كما أود أن أشـير إلى أن المشـاركين من الأطفال لن يحصـلوا على أية تعويضـات أو أي مقابل مادي، كما أن رفـض المشـاركـة لـيس لـه أيـة تـبـعـات، وسـيـنـال حـقـه مـن الـعـنـايـة الـطـبـيـة الـلازمـة. وعليه المشاركة ليست إلزامية، ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستثمارة مشكوراً.

<u>الموافقة على المشاركة</u>

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 الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء من دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

توقيع ولي أمر الطفل: ..... التاريخ: .....

ABSTRACT

Introduction: Despite improvements in neonatal intensive care strategies and aggressive antifungal therapies, systemic fungal disease is increasing in prevalence and leads to high rates of mortality and morbidity among premature infants, especially those with VLBW. This high-risk population could benefit greatly from effective prophylactic measures. The prevention of infections in immature neonates has great importance. Many previous studies have reported that fluconazole prophylaxis has a positive effect on preventing fungal infection in preterm neonates.

Objectives: Our aim in this study was to evaluate the safety and effectiveness of fluconazole in preventing fungal invasive infection in preterm infants.

Methods: We conducted a prospective, randomized, double-blind study in the NICU of Children's University Hospital in Damascus over a period of one year (starting from June 2020). The study included 232 preterm infants, they were randomly assigned during the first five days of life to receive either intravenous fluconazole (at a dose of 6 mg per kilogram of body weight twice a week) or placebo (normal saline) till they were distcharged, died, or required systemic antifungal therapy for proven or presumed invasive fungal infection. We obtained weekly surveillance cultures from all patients.

Results: The incidence of fungal infection with positive growth of fungal isolates from the blood, urine, or CSF was significantly lesser in the fluconazole group compared to the placebo group (22.4% versus 77.6%, $p-value=0.00<0.05$). Mortality and morbidity were significantly lower in the fluconazole group as compared to the placebo group (25.9% versus 39.7%; p value= $0.025<0.05$). and no adverse effects of the fluconazole therapy were documented.

Conclusion: Prophylactic administration of fluconazole reduces the incidence of fungal infections, and reduces attributable mortality & morbidity in preterm infants.

Keywords: Fungal infections, prophylactic fluconazole, preterm infants.

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

The Study Of The Effect Of Prophylactic Therapy Of Fluconazol In Fungal Infections Prevention In Premature Neonates

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

By

Boushra Jihad Salloum

Supervisor

Motee Alkaram ،PhD. MD

2023